

Российский
Онкологический
Научный Центр
им. Н.Н. Блохина РАМН

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ПОЧКИ: УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Д.А. Носов

Складывается впечатление, что, несмотря на несомненные успехи таргетной терапии при метастатическом почечноклеточном раке, мы часто используем её применительно к «нетаргетной» популяции больных. Вероятно, последующие исследования прольют больше света на эту проблему и позволят иметь более надежный инструмент для определения показаний к тому или иному виду лекарственной терапии рака почки.

Проблема лечения диссеминированных форм почечноклеточного рака (мПКР) занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. Об этом свидетельствует тот факт, что по темпам прироста онкологической заболеваемости в России рак почки устойчиво занимает 3 место, а в 50% всех случаев заболевание уже имеет или приобретает позднее метастатический характер [1]. Показатели выживаемости больных с метастазами также разочаровывают: медиана общей выживаемости и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 12 мес. и 5% соответственно [2]. До недавнего времени неспецифическая иммунотерапия с использованием интерферонов-альфа (ИНФ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежимах, так и в комбинациях являлась стандартом лекарственного лечения диссеминированного ПКР при относительно невысокой средней частоте объективных эффектов – всего 15% [3].

Молекулярно-генетические механизмы, ответственные за развитие ПКР

ПКР - гетерогенное заболевание, представленное несколькими основными гистологическими вариантами: светлоклеточный (до 80% всех случаев), папиллярный (I и II типа) (10-15%), хромофобный рак (4-6%) и рак из собирательных трубочек (<1%), каждому из которых свойственны определенные молекулярно-генетические нарушения [4-6]. На долю наследственных вариантов ПКР, ассоциированных с синдромами von Hippel-Lindau (VHL), наследственного папиллярного ПКР, синдромом Birt-Hogg-Dube и туберозного склероза (TSC) приходится не более 1-2% всех случаев рака почки. Но именно изучение генетических причин, лежащих в основе возникновения данных синдромов, привело к пониманию молекулярных механизмов, ответственных за развитие спорадических форм ПКР.

Синдром VHL – редкая патология с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленная инактивацией одноименного супрессорного гена (3p25) вследствие его герминальной мутации. При данном синдроме с различной частотой могут наблюдаться гемангиобластоз сетчатки и/или центральной нервной системы, феохромоцитомы, поликистоз поджелудочной железы, цистаденома придатков яичка, рак поджелудочной железы и светлоклеточный вариант ПКР. Причем, у носителей герминальной мутации VHL-гена вероятность развития ПКР в течение жизни крайне высока и может достигать 60% [7-9]. При спорадических формах светлоклеточного рака (сПКР), который является доминирующим гистологическим вариантом, также наблюдается инактивация VHL-гена, но уже вследствие соматических мутаций или метилирования промотора данного гена, которые по данным разных авторов обнаруживаются в 30-70% и 5-10% случаев соответственно. При других гистологических вариантах ПКР – папиллярном раке, хромофобном и тубулярном раке, мутации VHL-гена не выявляются, однако обнаруживаются другие молекулярные нарушения, которые характерны для наследственных форм. Так, при наследственном папиллярном раке почки (I тип) у 80% заболевших выявляется герминальная активирующая мутация с-MET протоонкогена, расположенного на хромосоме 7p31. В результате развиваются мультифокальные билатеральные формы ПКР, как правило, на четвертой и пятой декадах жизни. При спорадических формах папиллярного рака I типа активирующая мутация MET-гена выявляется лишь в 10-13% случаев, но у 42% и 56% больных соответственно определяется амплификация данной хромосомы или гиперэкспрес-

сия рецептора с-MET, который, в свою очередь, является мишенью для фактора роста гепатоцитов (HGF) [10-14]. Данные рецепторы в норме экспрессируются эпителиальными и эндотелиальными клетками, играя ключевую роль в регулировании их пролиферативной активности, а также процессов неангиогенеза и дифференцировки за счет прямой активации PI3K/AKT внутриклеточного сигнального пути и опосредованного влияния на RAS/MAPK путь.

При другом наследственном аутосомно-доминантном заболевании — папиллярном раке почки, ассоциированном с множественным лейомиоматозом — у больных помимо папиллярного рака почки II типа развивается лейомиоматозное поражение кожи конечностей и туловища, а также множественный лейомиоматоз матки у женщин. При этом гистологическая картина отличается от папиллярного рака I типа. Основным генетическим нарушением при данном синдроме является мутация гена, который кодирует фермент цикла Кребса — фумаратгидратазу (FH) [15]. При спорадических формах папиллярного рака II типа подобной мутации не обнаружено, но серии клинических наблюдений пока очень небольшие [16-17]. Считается, что данный гистологический подтип отличается большей агрессивностью, чем папиллярный ПКР I типа.

Таким образом, идентификация молекулярных мишеней привела к созданию ряда препаратов с целенаправленным механизмом действия, внедрение которых в клиническую практику позволило значительно улучшить результаты лечения больных спорадическими формами ПКР. В данной статье мы более подробно остановимся на светлоклеточном подтипе ПКР, поскольку данная форма является наиболее встречаемой в клинической практике и именно этому варианту посвящены многочисленные клинические исследования.

Опираясь на результаты молекулярно-генетических исследований, проведенных у больных с синдромом VHL, была высказана гипотеза, что нарушение активности VHL-гена и контролируемых им внутриклеточных сигнальных путей является одним из ранних и ключевых событий в канцерогенезе при спорадическом светлоклеточном ПКР [18-21]. В физиологических условиях белковый продукт (pVHL) VHL-гена, который по природе своей является геном супрессором, обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня транскрипционных факторов HIF1-2а (фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с HIF и инактивируя его в результате протеасомной деградации. Для связывания pVHL с HIF-а последний должен быть подвергнут гидроксированию с помощью фермента HIF-пролилгидроксилазы (PHDs), который является своеобразным сенсором для определения внутриклеточной концентрации кислорода. При гипоксии активность данного фермента падает, HIF не может быть гидроксирован, а pVHL не способен его эффективно связать и инактивировать. В результате наблюдается внутриклеточная аккумуляция HIF-а, его перемещение в ядро с образованием активного транскрипционного комплек-

са HIF-а с другой субъединицей HIF-b. Соответственно происходит стимуляция генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A-C), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF-а), инсулинподобного фактора роста (IGF), карбоангидразы-IX (CA-IX) и ряда других факторов, которые позволяют клетке временно адаптироваться к гипоксии. При опухолевой трансформации и инактивации VHL-гена внутриклеточный уровень HIF повышается, а продуцируемые опухолевыми клетками в большом количестве факторы роста (VEGF и PDGF) являются мощными стимуляторами опухолевого неангиогенеза. Клетки эндотелия, их предшественники, фибробласты и перициты имеют на своей поверхности рецепторы к данным факторам роста. VEGF и PDGF, воздействуя на эти рецепторы (VEGFR-1-3, PDGFR-b), способствуют мобилизации циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из сосудистого русла с последующей их активацией, пролиферацией и формированием сосудистой сети внутри опухоли. Внутриклеточный уровень транскрипционного фактора HIF регулируется не только на посттрансляционной стадии с помощью pVHL, т.е. после того как синтез HIF уже состоялся, но и за счет активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, непосредственно стимулирующего биосинтез HIF-а в избыточном количестве. Гиперпродукция другого фактора роста - TGF-а, который является лигандом к расположенным на поверхности опухолевых клеток рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR/HER1), стимулирует пролиферацию опухолевых клеток в результате активации EGFR и ассоциированного с ним сигнального пути.

mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) — серин-треониновая протеинкиназа, которая является центральным элементом внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, регулирующего процессы клеточного роста, пролиферации, ангиогенеза и внутриклеточного метаболизма. Рапамицин — продукт бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, выделенных впервые из образца почвы острова Пасхи (Rapa Nui) в 1970-х годах. Первоначально рапамицин использовался в качестве иммунодепрессанта у больных после трансплантации органов, и лишь спустя 20 лет было обнаружено его свойство подавлять активность mTOR. Данный белок активируется в результате каскадной стимуляции сигнального пути PI3K-AKT-mTOR после взаимодействия ростовых факторов (EGF, PDGF, IGF-1, VEGF) с соответствующими рецепторами на поверхности клетки, а также при избыточном количестве аминокислот, необходимых для клеточного метаболизма. Предполагается, что другой альтернативный сигнальный путь RAS/MAPK также может принимать участие в активации mTOR [22]. В свою очередь, дезактивация mTOR наблюдается при мутациях или гипоекспрессии опухолево-супрессорного гена PTEN, который блокирует передачу сигнала между PI3K и AKT. Активность mTOR также подавляется в результате образования комплекса TSC1/TSC2 (комплексы туберозного склероза),

потеря функции которого приводит к развитию одноименного наследственного заболевания, ассоциированного с билатеральным ангиомиолипоматозом почек.

mTOR участвует в построении функционально активных комплексов mTORC1 и mTORC2. mTORC1 фосфорилирует ключевые регуляторы трансляции мРНК - 4EBP1 и S6K1-киназы, которые в свою очередь являются стимулом для синтеза множества белковых продуктов, регулирующих клеточный цикл (циклин D1, c-MYC), ангиогенез (HIF-1-2a) и потребление клеткой аминокислот. Рапамицин и его аналоги подавляют активность только комплекса mTORC1, не оказывая влияния на mTORC2. В клинических исследованиях было отмечено, что повышенный уровень гиперэкспрессии AKT и S6K1 в опухолевых клетках ассоциируется с более агрессивным течением процесса и является фактором неблагоприятного прогноза [23].

Таким образом, в ходе молекулярно-генетических исследований при светлоклеточном варианте ПКР были выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия, ассоциированные с инактивацией гена VHL, гиперпродукцией HIF или активацией сигнального пути Р3К-AKT-mTOR, которые преимущественно регулируют на различных этапах процессы неопластического роста в опухолевой ткани: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тиро-

зинкиназные рецепторы к ростовым факторам (VEGFR, PDGFR, EGFR), сигнальный белок m-TOR. К настоящему времени мы располагаем результатами многочисленных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность препаратов, воздействующих на данные мишени: ингибиторы VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб), анти-VEGF моноклональные антитела (бевацизумаб), ингибиторы mTOR (темзиролимус, эверолимус), ингибиторы EGFR (лапатиниб) (табл. 1). В основном, данные препараты изучались при светлоклеточном (или с преобладанием светлоклеточного компонента) варианте ПКР.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Моноклональные антитела

Бевацизумаб (Авастин) – является моноклональным антителом к VEGF. Известно, что семейство VEGF представлено несколькими видами факторов роста (A-F) в зависимости от той роли, которую они играют в развитии сосудистой сети и специфичности к тому или иному виду рецепторов (VEGFR-1-3). VEGF-A, воздействуя на располагающиеся на мембране эндотелиальных клеток рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2), стимулирует сосудобразование как за счет повышения проницаемости уже существующих капилляров с последующим выходом про-

Таблица 1.

Клинические исследования, в которых изучалась эффективность таргетных препаратов при мПКР

Клинические исследования	Фаза	Число больных, группа риска	Линия терапии	Частота ОЭ	Время до прогрессирования (мес.)	Общая выживаемость (мес.)
Сунитиниб vs ИНФ	3	750 Хороший и промежуточный	1	39% v 8%	11 v 5,1 p<0.00001	26 v 21 p=0.051
Бевацизумаб+ИНФ vs ИНФ (AVOREN)	3	649 Хороший и промежуточный	1	31% v 12%	10,4 v 5,5 p<0.00001	23 v 21 p=0.12
Бевацизумаб+ИНФ vs ИНФ (CALGB)	3	732 Хороший и промежуточный	1	25% v 13%	8,4 v 4,9 p<0.00001	18 v 17 p=0.69
Темзиролимус vs ИНФ	3	626 Плохой прогноз	1	8% v 4%	5,5 v 3,1 p<0.001	10,9 v 7,3 p=0.0069
Пазопаниб vs плацебо	3	435 Хороший и промежуточный	1 или 2 (после ИНФ)	30% v 3%	11,1 v 2,8 p<0.00001	Нет данных
Сорафениб vs плацебо	3	903 Хороший и промежуточный	2 (после ИНФ)	10% v 2%	5,5 v. 2,8 p<0.00001	17,8 v 14,3 p=0.146
Эверолимус vs плацебо	3	416 Все группы риска	2 (после ТКИ)	2% v 0%	4,0 v 1,9 p<0.001	14,7 v 14,3 p=0.17
Акситиниб	2	52 Хороший и промежуточный	2 (после иммунотерапии)	44%	15 мес.	29 мес.
Акситиниб	2	62 Все группы риска	После сорафениба	22%	7,4	13,6
Тивозониб	2	Все группы риска	1 или 2 линия (после иммунотерапии)	27%	11,8	Нет данных

Примечание: *ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы, ИНФ – интерферон-альфа

теаз, протеинов и факторов роста в периваскулярное пространство, так и за счет усиления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и их предшественников. В свою очередь, VEGF-C и D активируют лимфангиогенез, связываясь с VEGFR-2-3 на поверхности лимфоэндотелиальных клеток.

В 2-х независимых рандомизированных исследованиях (AVOREN и CALGB90206) было убедительно продемонстрировано преимущество комбинации бевацизумаб+ИНФ над иммунотерапией ИНФ [24-25]. В данные исследования включались ранее не леченные больные с благоприятным или промежуточным прогнозом, определяемым в соответствии с критериями MSKCC (таблица №2) [26]. Бевацизумаб назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели, ИНФ- α – в дозе 9 млн. Ед. п/кожно 3 раза в неделю. Результаты исследований практически совпадали. В исследовании AVOREN использование комбинации двух препаратов позволило увеличить частоту объективных эффектов с 8% до 31%, а время до прогрессирования с 5 до 10 мес. ($p < 0,0001$). Медиана продолжительности жизни у больных, получавших комбинацию препаратов, также была несколько выше, но разница в показателях (23 мес. vs 21 мес.) не достигла статистической значимости. Основными видами токсичности (3-4 ст.) в обоих исследованиях при использовании комбинации бевацизумаб+ИНФ были слабость (37%) и анорексия (17%), артериальная гипертензия (АГ) (11%) и протеинурия (15%). В исследование включались больные с контролируемым уровнем АД до начала лечения. Причем, в исследовании CALGB отмечалась корреляция между развитием артериальной гипертензии (≥ 2 ст.) и улучшением показателей выживаемости. В группе больных, получавших комбинацию бевацизумаб+ИНФ, при развитии эпизодов АГ в процессе терапии медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости достоверно увеличивалась с 8 мес. до 13 мес. и с 16 мес. до 41 мес. соответственно ($p < 0,001$). В другом исследовании (AVOREN) такой закономерности отмечено не было.

Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (ИТК)

Проникая внутрь клетки и конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий внутриклеточный домен тирозинкиназного рецептора, данные препараты предотвращают фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя дальнейшую передачу сигнала к ядру клетки. Мишенью для низкомолекулярных

ингибиторов тирозинкиназ при ПКР являются рецепторы семейства VEGFR, PDGFR и EGFR. Причем, предклинические данные указывают на то, что различные препараты, воздействующие на одни и те же мишени, различаются по способности блокировать их при определенных концентрациях (табл. 3) [27]. Поэтому, даже препараты одного и того же класса могут отличаться по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим параметрам.

Сорафениб (Нексавар) – ингибитор тирозинкиназных рецепторов VEGFR-1-3, PDGFR-b, c-KIT, рецептора к фактору роста фибробластов (FGFR) и внутриклеточной Raf-киназы. Данный препарат является первым таргетным препаратом, зарегистрированным FDA для лечения мПКР. Основанием для регистрации послужили результаты 3 фазы рандомизированного исследования, в котором сорафениб доказал свою эффективность у больных с прогрессированием заболевания на фоне или после иммунотерапии [28]. Препарат назначался в дозе 800 мг/сутки. Несмотря на относительно невысокую частоту объективных эффектов (10%), определяемых в соответствии с критериями RECIST, время до прогрессирования в группе больных, получавших сорафениб ($n=451$), было в два раза выше, чем в контрольной группе ($n=452$), принимавшей плацебо – 5,5 мес. и 2,8 мес. соответственно. Отсутствие достоверной разницы в показателях общей выживаемости между группами обусловлено тем, что 48% пациентов из группы плацебо при прогрессировании заболевания имели возможность получать сорафениб. Основными побочными эффектами (1-4 ст.) ассоциированными с приемом препарата являлись диарея (43%), кожная сыпь (40%), ладонно-подошвенный синдром (30%) и артериальная гипертензия (17%).

В другом, менее масштабном исследовании 2 фазы, в которое было включено всего 189 больных, эффективность сорафениба в 1-ой линии терапии оказалась сопоставима с эффективностью ИНФ [29]. При эскалации дозы сорафениба с 800 мг/сутки до 1200 мг/сутки в случае прогрессирования болезни, у 44% больных наблюдалось сокращение размеров опухолевых очагов, но объективных эффектов, которые отвечали бы критериям RECIST, зарегистрировано не было. В представленной работе не приводятся данные по фармакокинетическому анализу препарата и вполне вероятно, что одна из причин негативных результатов исследования заключается в назначении сорафениба в субоптимальной дозе для отдельных больных. С другой стороны, при изучении сорафе-

Таблица 2.

Прогностическое значение факторов риска у пациентов с диссеминированным раком почки и показатели выживаемости (критерии MSKCC) [26]

Прогноз	Факторы риска:
	- Соматический статус по шкале Карновского $< 80\%$, - повышение уровня ЛДГ в $\geq 1,5$ раза выше нормы, - концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл, уровень гемоглобина < 13 г/дл, время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года.
Плохой	3 и более факторов
Умеренный	1 или 2
Благоприятный	Нет факторов риска

ниба в рамках клинической программы расширенного доступа, когда препарат назначался всем больным в дозе 800 мг/сутки вне зависимости от гистологического варианта, предшествующего лечения, локализации метастазов и общесоматического состояния больных, объективные эффекты регистрировались, в том числе у пациентов с несветлоклеточным гистологическим вариантом и при метастазах в головной мозг [30].

Сунитиниб (Сутент) – также является ингибитором тирозинкиназных рецепторов (VEGFR-1-3, PDGF-a/b, c-Kit, Ret, FGFR). Дополнительной мишенью для сунитиниба является RET тирозинкиназный рецептор, мутации которого в основном наблюдаются у больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии, при семейных формах медулярного рака щитовидной железы и при нейроэндокринных опухолях [31-32]. Роль RET и его сигнального пути изучается в канцерогенезе при различных вариантах ПКР и у больных с резистентными к другим таргетным агентам формами сПКР.

Первоначально данный препарат доказал эффективность во 2 фазе клинических исследований у больных с прогрессированием болезни на фоне иммунотерапии [33-34]. В последующем рандомизированном исследовании 3 фазы, в котором проводилось прямое сравнение эффективности сунитиниба 50 мг/сутки (4 недели приема, 2 недели перерыв) с монотерапией интерфероном у ранее не леченных больных сПКР с хорошим и промежуточным прогнозом, было продемонстрировано преимущество сунитиниба при назначении его в 1-ой линии терапии [35]. Частота объективных эффектов достигла 39%, а время до прогрессирования увеличилось с 5,1 мес. до 11 мес. в сравнении с терапией ИНФ. Разница в показателях общей выживаемости не достигла статистической значимости, поскольку более 60% больных при прогрессировании на фоне иммунотерапии в качестве второй линии получали различные варианты лечения с включением таргетных препаратов. В целом переносимость терапии была удовлетворительной. Клинически значимыми видами токсичности (3-4 ст.) являлись слабость (17%), гипертензия (10%), нейтропения (8%), ладонно-подошвенный синдром (8%), снижение фракции выброса левого желудочка (2,9%).

Для оценки эффективности сунитиниба у больных, которые не отвечают критериям включения в международные клинические исследования и в большей степени соответствуют популяции пациентов, наблюдаемых в повседневной клинической практике, была инициирована международная программа расширенного доступа к препарату. В данную программу в общей сложности было включено более 4500 больных, в том числе с плохим прогнозом, низким соматическим статусом, метастазами в головной мозг и несветлоклеточным вариантом ПКР. Объективные эффекты зарегистрированы у 12% больных с метастазами в мозг и у 11% пациентов с несветлоклеточным гистологическим вариантом [36]. Результаты данной клинической программы, а также аналогичного исследования с сорафенибом продемонстри-

ровали, что спектр противоопухолевой эффективности изучаемых препаратов оказался более широким и не ограничился критериями включения больных в указанные выше рандомизированные исследования. В недавно представленном мета-анализе результатов лечения 544 больных, получавших лечение сунитинибом в рамках различных клинических исследований, было продемонстрировано, что развитие артериальной гипертензии на фоне терапии может служить суррогатным маркером ее эффективности [37]. Медиана времени до прогрессирования у больных с эпизодами повышенного систолического АД (>140 мм. рт. ст.) в процессе лечения достигла 12 мес., в то время как у пациентов с нормальным АД данный показатель составил всего 2,5 мес. Такая же тенденция отмечалась и при подъемах диастолического АД (>90 мм. рт. ст.).

Пазопаниб – селективный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFRb и c-KIT, назначаемый перорально в дозе 800 мг/сутки. В рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность препарата у ранее не леченных больных и у пациентов после прогрессирования на фоне иммунотерапии [38]. Как и в предыдущих исследованиях, популяция включаемых больных (n=435) была представлена группой благоприятного и промежуточного прогноза со светлоклеточным гистологическим вариантом. В контрольной группе больные получали плацебо (n=145). При прогрессировании предусматривалась возможность перевода больных с плацебо на пазопаниб, который в итоге получили лишь 70 пациентов из данной группы (48%). В общей популяции больных, получавших пазопаниб, частота объективных эффектов достигла 30% и не зависела от ранее проведенной терапии. В подгруппах ранее леченных и не леченных больных частота объективных эффектов достигла 32% и 29% соответственно. Среднее время до реализации объективного эффекта в соответствии с критериями RECIST (уменьшение размеров опухолевых образований >30%) составило 12 недель. Полная регрессия была зарегистрирована всего у одного больного. Необходимо также отметить, что при большей общей эффективности таргетных препаратов, частота полных регрессий при их использовании существенно не увеличилась в сравнении с иммунотерапевтическими режимами. Наиболее часто встречаемыми видами токсических осложнений 3-4 ст. были артериальная гипертензия (4%) и диарея (4%). Несмотря на то, что по результатам рандомизированных исследований эффективность пазопаниба сопоставима с сунитинибом, профиль токсичности и переносимости двух препаратов может существенно отличаться. По этой причине в настоящее время проводится прямое сравнение препаратов в рандомизированном исследовании, в которое планируется включить 876 ранее не леченных больных мПКР.

Тивозаниб и акситиниб – новые ингибиторы ТК рецепторов, которые обладают большей аффинностью к VEGFR-1-3 и соответственно могут блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что

Таблица 3.

Фармакодинамическая характеристика низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ [27]

Препарат	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-2	c-KIT	PDGFR-b	FGFR-1	Другие мишени
Сорафениб	Нет данных	90	20	68	80	58	Raf
Сунитиниб	2	10	17	10	8	880	Ret, FLT-3
Пазопаниб	10	30	47	74	84	72	Ret
Акситиниб	1,2	0,25	0,29	1,6	1,7	230	-
Тивозаниб	0,21	0,16	0,24	1,63	1,72	422	-

Примечание: IC₅₀ – концентрация препаратов [нМ], обеспечивающая 50% ингибирование (подавление фосфорилирования) рецепторов, стимулированных специфическим лигандом.

может сопровождаться меньшей токсичностью и лучшей переносимостью данных препаратов. Результаты исследований 2 фазы выглядят многообещающими и в настоящее время проводятся масштабные клинические исследования 3 фазы, которые определят место препаратов в клинической практике у ранее не леченных пациентов, а также при их прогрессировании после иммунотерапии или терапии другими ингибиторами VEGFR (сунитиниб) [39-41].

Ингибиторы mTOR

Темсиролимус (Торисел) – является одним из производных рапамицина (сиролимуса), эффективность которого в отличие от других таргетных агентов изучалась в популяции больных ПКР с исходно неблагоприятными прогностическими характеристиками (критерии MSKCC) и различными гистологическими вариантами. Обоснованием для изучения препарата именно в данной популяции ПКР послужили результаты предклинических и клинических исследований, в которых было продемонстрировано, что активация сигнального пути m-TOR ассоциируется с агрессивностью опухолевого процесса при ПКР с одной стороны, а с другой - была выявлена более высокая клиническая активность темсиролимуса у больных с неблагоприятным прогнозом [23,42]. В рандомизированном исследовании 3 фазы, в котором в общей сложности было включено 626 ранее не получавших терапию пациентов, назначение данного препарата в дозе 25 мг/м² 1 раз в неделю позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования и общую выживаемость с 3 до 5,5 мес. и с 7,3 до 10,9 мес. соответственно в сравнении с монотерапией ИНФ в дозовом режиме 18 МIU 3 раза в неделю. При подгрупповом анализе темзиролимус также оказался эффективным у больных несветлоклеточным вариантом ПКР (n=73) и не удаленной первичной опухолью (n=138), достоверно увеличивая медиану времени до прогрессирования с 1,8 мес. до 7,0 мес. и с 2,0 до 5,7 мес. в данных подгруппах соответственно [43-45]. Блокирование новой противоопухолевой мишени mTOR сопровождалось развитием новых осложнений (1-4 ст.) на фоне лечения: гипергликемия (26%), гиперлипидемия (27%) и гиперхолестеролемия (24%). Общая частота клинически значимых (3-4 ст.) негематологических и гематологических осложнений составила 67%, что потребовало редукции дозы темсиролимуса в 23% случаев. В целом, данный препарат обладал лучшей переносимостью, чем ИНФ в монотерапии,

при использовании которого частота побочных явлений 3-4 ст. составила 78%. В дальнейшем, при более детальном анализе токсических осложнений, наблюдаемых у больных в рамках данного и последующих исследований, был обнаружен новый вид токсичности темсиролимуса и других аналогов рапамицина – лекарственный интерстициальный пневмонит, частота развития которого может достигать 29% [46-48]. Поэтому ингибиторы mTOR необходимо с осторожностью использовать у больных со сниженными функциональными резервами легочной ткани.

Эверолимус (Афинитор) – также является аналогом рапамицина, но в отличие от темсиролимуса фармакокинетический профиль данного препарата позволяет его использовать *per os* на постоянной основе в дозе 10 мг/сутки при лечении ПКР. С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов VEGFR, для лечения диссеминированного рака почки появилась совершенно новая популяция больных, резистентная к данному виду терапии. Соответственно возникла необходимость в определении стандартного терапевтического подхода для больных с прогрессированием заболевания после терапии ингибиторами VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, тивозаниб). В масштабном рандомизированном исследовании 3 фазы (RECORD-1), в которое было включено 416 пациентов, рефрактерных к терапии сунитинибом и/или сорафенибом (не более 2-х линий терапии), изучалась роль эверолимуса в лечении данного контингента больных [49-50]. В сравнении с плацебо назначение эверолимуса способствовало достоверному увеличению медианы времени до прогрессирования с 1,9 мес. до 4,0 мес. Препарат был эффективен у больных, получавших ранее как одну, так и две линии терапии ингибиторами VEGFR. Эверолимус в настоящее время зарегистрирован для лечения больных мПКР с прогрессированием заболевания после терапии анти-VEGFR тирозинкиназными ингибиторами.

Ингибиторы EGFR

Несмотря на предполагаемую патогенетическую обоснованность клинического использования ингибиторов рецепторов к эпидермальному фактору роста при мПКР, ни один из этих препаратов (эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб) не обладает значимой противоопухолевой активностью в монорежиме в общей популяции больных диссеминированным раком почки. В крупном клини-

ческом исследовании, в котором изучалась противоопухолевая активность лапатиниба (Тайверб, ингибитора EGFR-1-2) у пациентов с опухолью, экспрессирующей EGFR (ИГХ 1+, 2+ или 3+), использование данного препарата не привело к улучшению показателей выживаемости [51]. В то же время, у больных с гиперэкспрессией EGFR (3+), которые составили 58% от общего числа пациентов, при назначении лапатиниба отмечено достоверное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости. Также имеются сообщения о возможной эффективности EGFR-ингибиторов у пациентов с наличием мутации EGFR [52]. Однако частота подобных мутаций в общей популяции больных ПКР еще подлежит уточнению. Комбинация эрлотиниба и бевацизумаба в клиническом исследовании 2 фазы также не улучшила результаты, а лишь увеличила частоту токсических осложнений [53]. Ингибиторы EGFR пока не рекомендованы к использованию вне клинических исследований.

Перспективы направления клинических исследований

В настоящее время проводится большое число исследований, в которых изучаются комбинации различных таргетных препаратов: эверолимус+бевацизумаб, сорафениб+бевацизумаб, сорафениб+ИНФ и другие. Основная проблема, связанная с клиническим использованием комбинированных режимов - высокая частота токсических осложнений, не позволяющая использовать препараты в оптимальных дозах с точки зрения реализации противоопухолевого эффекта. Хотя необходимо признать, что идея блокирования передачи сигнала на различных отрезках одного и того же сигнального пути выглядит чрезвычайно привлекательной. Однако, процессы регуляции уровня ростовых факторов, ответственных за ангиогенез и пролиферативную активность клеток многообразны и не сводятся к функционированию единственного сигнального пути (АКТ/mTOR/HIF/VEGF/PDGF), которому уделяется в настоящее время больше всего внимания. Например, уровень экспрессии опухоли VEGF может также регулироваться с помощью других сигнальных систем, в том числе зависеть от состояния гена p53 или изменения внутриклеточного уровня оксида нитрата, т.е. существуют альтернативные VHL/HIF-независимые механизмы регулирования концентрации VEGF и неоангиогенеза в целом [54]. На это косвенно указывает эффективность анти-VEGF/VEGFR терапии при других видах опухолей – рак печени, рак молочной железы, рак толстой кишки, которые в меньшей степени ассоциированы с дисфункцией HIF и/или мутацией в VHL-гене [55-57]. Более того, характер молекулярных нарушений при ПКР не ограничивается одной или несколькими генетическими поломками, например, как при гастроинтестинальных стромальных опухолях, а подразумевает наличие альтернативных сигнальных путей, регулирующих пролиферативную активность и процессы ангиогенеза. Так, в доклинических и клинических исследованиях, в которых изучаются возможные причины пер-

вичной и вторичной резистентности к ингибиторам VEGF/VEGFR, продемонстрировано повышение активности других проангиогенных факторов (FGF, ИЛ-8) на фоне лечения, что помогает опухолевым клеткам «ускользнуть» от антиангиогенного воздействия используемых таргетных препаратов.

Другой важный клинический аспект, который требует дополнительного изучения – место паллиативной нефрэктомии в лечении больных мПКР. В эпоху активного использования иммунотерапевтических подходов выполнение паллиативной нефрэктомии перед началом терапии интерфероном считалось стандартной процедурой у больных в относительно удовлетворительном соматическом состоянии (ECOG=0-1). По результатам двух рандомизированных исследований (EORTC и SWOG) хирургическое удаление первичной опухоли на первом этапе способствовало увеличению, как времени до прогрессирования болезни, так и общей выживаемости пациентов, при этом, существенно не увеличивая частоту объективных эффектов [58-59]. В нескольких небольших исследованиях с использованием таргетных агентов было продемонстрировано, что первичная опухоль также может быть чувствительна к некоторым антиангиогенным препаратам, чего раньше практически не наблюдалось при применении иммунотерапевтических подходов. Так, при использовании сунитиниба или комбинации бевацизумаб+эрлотиниб сокращение размеров первичной опухоли более 20% (критерии RECIST) наблюдалось в 16-30% случаев [60-61]. До окончания рандомизированных исследований, в которых изучается роль паллиативной нефрэктомии и уточняется оптимальное время ее выполнения при проведении антиангиогенной терапии (после или до начала терапии), данная хирургическая процедура продолжает оставаться стандартным лечебным подходом для больных в удовлетворительном соматическом состоянии. Это выглядит вполне логичным и обоснованным с учетом того, что для отдельных больных иммунотерапия может сохранять эффективность на различных лечебных этапах или даже использоваться в качестве терапии первой линии. Еще одно, на наш взгляд, интересное направление клинических исследований – поиск оптимальной последовательности использования таргетных препаратов, место иммунотерапевтических подходов в лечении больных ПКР и поиск молекулярных факторов или иммунологических параметров, предсказывающих чувствительность к иммунотерапии. Известно, что остается группа больных (5%) с исходно благоприятным прогнозом (по критериям MSKCC), у которых с помощью данного метода лечения можно добиться полной регрессии заболевания, по длительности сопоставимой с полным излечением.

Заключение

Таким образом, в настоящее время для терапии больных мПКР зарегистрировано несколько таргетных препаратов с разнообразными механизмами действия, которые активно применяются в мировой клинической

практике. Опираясь на результаты крупных рандомизированных исследований, в которых данные препараты изучались, предпринимаются попытки сформулировать алгоритм лечения диссеминированного рака почки (таблица №4) [62-63]. К сожалению, представленный алгоритм в большей степени отражает порядок назначения препаратов в зависимости от того, какие критерии включения пациентов были использованы в упомянутых выше клинических исследованиях, чем реальную клиническую ситуацию. В основном в регистрационные клинические исследования включались пациенты со светлоклеточным (или преобладанием светлоклеточного компонента) гистологическим вариантом, отсутствием метастазов в ЦНС, удаленной первичной опухолью, измеряемыми проявлениями заболевания и удовлетворительным общим соматическим статусом. Соответственно, одним из недостатков данного алгоритма, обусловленным в первую очередь небольшим периодом времени (всего 5 лет) клинического изучения таргетных препаратов при ПКР, является отсутствие данных об эффективности каждого из них в различных подгруппах пациентов. Пока нам приходится делать выводы об активности препаратов, опираясь лишь на результаты подгруппового анализа крупных рандомизированных исследований. Еще один недостаток – это отсутствие результатов клинических исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение таргетных препаратов между собой. Известно, что спектр их токсичности существенно варьирует и при выборе того или иного препарата с одинаковой эффективностью необходимо отдавать предпочтение тому, который обладает наилучшей переносимостью с учетом сопутствующей патологии.

Пожалуй, самый существенный на сегодняшний день недостаток данного алгоритма – отсутствие надежных молекулярно-генетических маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность таргетных агентов в конкретной клинической ситуации. Несмотря на то, что инактивация VHL-гена вследствие его мутации или гиперметилирования является предполагаемым ранним генети-

ческим событием в канцерогенезе при светлоклеточном варианте ПКР, пока нет единого мнения о прогностической значимости этого молекулярно-генетического нарушения. В представленных на сегодняшний день работах анализируемые группы больных являются слишком разнородными по своим клиническим характеристикам, стадиям и методам определения инактивирующих мутаций, тем не менее, складывается впечатление, что инактивация VHL сочетается с относительно благоприятным естественным течением заболевания [64-67]. Не вполне понятна роль данного молекулярного нарушения в прогнозировании эффективности таргетной терапии. В отличие от таких заболеваний, как аденокарцинома легкого или рак толстой кишки, при которых мутации в генах EGFR и K-RAS являются факторами, предсказывающими чувствительность к ингибиторам EGFR, наличие мутации в VHL гене или другие молекулярные маркеры (уровень VEGF) в настоящее время по целому ряду причин не могут являться четким «ориентиром» для назначения ингибиторов VEGF/VEGFR или других «таргетных» препаратов, воздействующих на различные элементы данного сигнального пути. При совместном анализе результатов лечения 123 больных, получавших различные VEGF/VEGFR ингибиторы – сунитиниб (n=63), сорафениб (n=28), акситиниб (n=15) или бевацизумаб (n=17), в рамках нескольких клинических исследований, различные варианты VHL мутаций и гиперметилирование промотора гена были выявлены у 60 (49%) и 12 больных (10%) соответственно [68]. В целом, данные генетические изменения не оказывали существенного влияния на вероятность достижения регрессий, но в подгруппе пациентов с функционально значимыми нарушениями в VHL-гене (нонсенс мутации, делеции, инсерции) частота объективных эффектов была достоверно выше, чем у остальных больных (51% vs 31%). В данной подгруппе пациентов также отмечалась тенденция к удлинению времени до прогрессирования заболевания (13,7 мес. vs 9 мес.). В то же время, в другом исследовании терапия pazopanibом (ингибитор VEGFR1-3, PDGFR, c-KIT) была

Таблица 4.
Алгоритм лечения больных мПКР, основанный на результатах клинических исследований с различным уровнем доказательности

Популяция больных мПКР	Варианты лечения и уровни доказательности	
	I уровень	II уровень
Не леченные больные		
Благоприятный или промежуточный прогноз*	Сунитиниб или Бевацизумаб+ИНФ	ИЛ-2 (высокие дозы), Сорафениб Сунитиниб
Плохой прогноз*	Темсиrolimus	Сунитиниб Сорафениб
Ранее леченные больные		
Цитокины	Сорафениб Пазопаниб	Сунитиниб Темсиrolimus
Ингибиторы VEGFR	Эверолимуc	Нет данных
Ингибиторы mTOR	Нет данных	Нет данных
Несветлоклеточный ПКР	Нет данных	Темсиrolimus Сунитиниб Сорафениб

Примечание: * - прогноз основан на критериях MSKCC (таблица №2)

одинаково эффективна у больных, как с нормальным, так и мутированным VHL-геном [69].

В некоторых исследованиях было доказано, что повышенный исходный уровень VEGF в плазме крови является негативным прогностическим фактором, ассоциированным с низкой общей выживаемостью больных мПКР [70]. В рандомизированном исследовании TARGET (сорафениб vs плацебо) среди больных, получавших плацебо, время до прогрессирования было достоверно выше в группе с низким исходным уровнем VEGF [28]. В группе плацебо медиана времени до прогрессирования у пациентов с высоким уровнем VEGF (>131 pg/ml, медиана) была достоверно выше, чем у больных с низким уровнем VEGF – 3,3 мес. и 2,7 мес. ($p < 0,01$). Тем не менее, оказалось, что данный фактор не может быть использован для выделения больных, которые получают наибольшую пользу от назначения сорафениба, поскольку препарат был одинаково эффективен вне зависимости от исходного уровня VEGF. В исследовании AVOREN (интерферон+беваци-

зумаб vs интерферон) уровень VEGF в плазме до начала лечения также не являлся фактором, предсказывающим эффективность антиангиогенной терапии [71]. Добавление бевацизумаба к интерферону-альфа достоверно увеличивало время до прогрессирования с 6,8 мес. до 13 мес. у больных с уровнем VEGF ниже медианы и с 3,8 до 7,6 мес. у пациентов со значением VEGF выше медианы. Таким образом, сорафениб или комбинация интерферон+бевацизумаб улучшали показатели выживаемости у больных, как с высоким, так и с низким исходным уровнем VEGF.

В результате складывается впечатление, что, несмотря на достигнутые успехи таргетной терапии при мПКР, мы используем данный подход в «нетаргетной» популяции больных. Есть основания надеяться, что последующие исследования прольют больше света на эти проблемы и позволят иметь более надежный инструмент для определения показаний к тому или иному виду лекарственной терапии мПКР.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002 г., М. – 2002.
2. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal cell carcinoma review article // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol.12. – P.865-875.
3. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2 // Cancer. – 1997. – Vol.80. – P.1198-11220.
4. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T., Figlin R.A., Belegun A.S. (2005). Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy // J. Urol. – 173. – P.1853-1862.
5. Delabunt B., Eble J.N. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors // Mod. Pathol. – 1997. – P.537-544.
6. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma // Lancet. – 2009. – Vol.373. – P.1119-1132.
7. Lonser R.R., Glenn G.M., Walther M. et al. von Hippel-Lindau disease // Lancet. – 2003. – Vol.361. – P.2059-2067.
8. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // Science. – 1993. – Vol.260. – P.1317-1320.
9. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C. et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein // Proc. Natl. Acad. Sci U S A 1996. – Vol.93. – P.10595-10599.
10. Schmidt L., Dub F.M., Chen F. et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas // Nat. Genet. – 1997. – Vol.16. – P.68-73.
11. Schmidt L., Junker K., Nakaigawa N. et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas // Oncogene. – 1999. – Vol.18. – P.2343-2350.
12. Sanders M.E., Mick R., Tomaszewski J.E. et al. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma // Amer. J. Pathol. – 2002. – Vol.161. – P.997-1005.
13. Sweeney P., El-Naggar A.K., Lin S.H. et al. Biological significance of c-met over expression in papillary renal cell carcinoma // J. Urol. – 2002. – Vol.168. – P.51-55.
14. Morris M.R., Gentle D., Abdulrahman M. et al. Tumor suppressor activity and epigenetic inactivation of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2/SPINT2 in papillary and clear cell renal cell carcinoma // Cancer. Res. – 2005. – Vol.65. – P.4598-4606.
15. Toro J.R., Nickerson M.L., Wei M.H., et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America // Amer. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol.73. – P.95-106.
16. Lehtonen R., Kiuru M., Vanharanta S. et al. Biallelic inactivation of fumarate hydratase (FH) occurs in nonsyndromic uterine leiomyomas but is rare in other tumors // Amer. J. Pathol. – 2004. – Vol.164. – P.17-22.
17. Morris M.R., Maina E., Morgan N.V. et al. Molecular genetic analysis of FH-1, FH, and SDHB candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol.57. – P.706-711.
18. Foster K., Prowse A. van den Berg A. et al. Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma // Hum. Mol. Genet. – 1994. – Vol.3. – P.2169-2173.
19. Gnarr J.R., Tory K., Weng Y. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma // Nat Genet. – 1994. – Vol.7. – P.85-90.

20. *Sbuin T, Kondo K, Torigoe S. et al.* Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas // *Cancer Res.* – 1994. – Vol.54. – P. 2852–2855.
21. *Nickerson M.L., Jaeger E., Shi Y. et al.* Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors // *Clin. Cancer. Res.* – 2008. – Vol.14. – P.4726-4734.
22. *Hanna S.C., Heathcote S.A., Kim W.Y.* mTOR pathway in renal cell carcinoma // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2008. – Vol.8. – P.283-292.
23. *Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al.* Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma. Implications for molecular patient selection for targeted therapy // *Cancer.* – 2007. – Vol.109. – P.2257-2267.
24. *Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.2137-2143.
25. *Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.2144-2150.
26. *Motzer R.J., Bacik J., Mazumdar M.* Prognostic factors for survival of patients with stage 4 renal cell carcinoma: Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – Vol.10. – P.6302.
27. *Hutson T. and Figlin R.* Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma // *Cancer.* – 2009. – Vol.115. – P.2361-2367.
28. *Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.* Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.3312-3318.
29. *Escudier B., Szczylik C., Hutson T. et al.* Randomized phase II Trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1280-1289.
30. *Stadler W., Figlin R., McDermott D., Dutcher J.* Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America // *Cancer.* – 2010; Mar 1. – Vol.116(5). – P.1272-1280.
31. *Pawson T.* Regulation and targets of receptor tyrosine kinases // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Vol.38. – P.3-10.
32. *Skinner M.A., Safford S.D., Freemerman A.J.* RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571 // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol.23. – P.3601-3606.
33. *Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., et al.* Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.16-24.
34. *Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., et al.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // *JAMA.* – 2006. – Vol.295. – P.2516-2524.
35. *Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.356. – P.115-124.
36. *Gore M., Szczylik C., Porta C. et al.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial // www.thelancet.com/oncology Published online July 16. – 2009.
37. *Rini B.I., Cohen D.P., Lu D., Chen I. et al.* Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib // *Proc. Genitourinary Cancer Symposium, March 5-7.* – 2010. – Vol.312. – P.143.
38. *Sternberg C., Davis I., Mardiak J. et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.1061-1068.
39. *Bhargava P., Esteves B., Nosov D. et al.* Activity of tivozanib (AV-951) in patients with renal cell carcinoma (RCC): Subgroup analysis from a phase II randomized discontinuation trial (RDT) // *J. Clin. Oncol.* – Vol.28. – P.15.
40. *Rixe O., Bukowski R., Michaelson M. et al.* Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study // *Lancet. Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P.975-984.
41. *Rini B., Wilding G., Hudes G. et al.* Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.4462-4468.
42. *Atkins M., Hidalgo M., Stadler W. et al.* Randomized phase II study of multiple dose Levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.909-918.
43. *Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al.* Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol.356. – P.2271-2281.
44. *Dutcher J., de Souza P., Figlin R. et al.* Effect of temsirolimus versus interferon- β on survival of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies // *Proc. Genitourinary Cancer Symposium.* – 2008. – P.384.
45. *Logan T., McDermott F., Dutcher P. et al.* Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features // *J. Clin. Oncol.* 26. – 2008 (May 20 suppl; abstr 5050).
46. *Duran I., Siu L.L., Oza A.M., Chung T.B. et al.* Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus // *Europ. J. Cancer.* – 2006. – Vol.42. – P.1875-1880.

47. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P.1387-1392.
48. Maroto P, Hudes G, Dutcher J, et al. A radiographic findings of drug-induced pneumonitis and clinical correlation in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus // *Europ. J. Cancer.* – 2009. – Vol.7. – P.426.
49. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson T.E. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial // *Lancet.* – 2008. – Vol.372. – P.449-456.
50. Motzer R, Escudier B, Oudard S. et al. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus placebo in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *ASCO 2009 Genitourinary Cancers Symposium.* – Abstract. – P.278.
51. Ravaud A, Hawkins R, Gardner J, von der Maase H et al. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical Trial // *J Clin Oncol.* 2008. – Vol.26. – P.2285-2291.
52. Iyevleva A.G., Novik A.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov. EGFR mutation in kidney carcinoma confers sensitivity to gefitinib treatment: a case report // *Urol Oncol.* – 2009. Sep-Oct. – Vol.27(5). – P.548-50.
53. Bukowski R.M., Kabbinnavar F.F., Figlin R.A., et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.4536–4541.
54. Nuan X., Rian C. Messing E. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to VHL tumor suppressor gene mutations and hypoxia-unducible factor-1a expression in renal cell carcinoma // *J Urology.* – 2003. – Vol.170. – P.588-592.
55. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol.357. – P.2666–2676.
56. Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol.350. – P.2335–2342.
57. Lovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008, 359:378–390.
58. Flanigan R, Salmon S, Blumenstein B et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer // *N Engl J Med.* – 2001.– Vol.345. – P.1655-1659.
59. Mickisch G.N., Garin A. Value of tumorenephrectomy in conjunction with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial (EORTC30947) // *Eur Urol.* – 2000. – Vol.37. – P.55.
60. Thomas A, Rini B, Lane B, R Dreicer et al. Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma // *J Urol Vol.* – 2009. – Vol.181. – P.518-523.
61. Jonasch E, Wood C, Matin S. et al. Phase II Presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol.27. – №25. – P.4076-4081.
62. Molina A, Motzer R. Current Algorithms and Prognostic Factors in the Treatment of metastatic renal cell carcinoma. / *Clinic Genitour Cancer.* 2008. – Vol.6. – P.S7-S13,
63. Escudier B, Kataja V. ESMO Minimal Clinical Recommendation 2010 // *Ann of Oncology.* – 2010. – Vol.21. – P.137-139.
64. Yao M, Yoshida M, Kishida T., et al.: VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* – 2002. – Vol.94. – P.1569-1575.
65. Patard J.J., Fergelot P., Karakiewicz P.L., et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma // *Int J Cancer.* – 2008. – Vol.123. – P.395–400.
66. Smits K.M., Schouten L.J., van Dijk B.A., et al. Genetic and epigenetic alterations in the von hippel-lindau gene: the influence on renal cancer prognosis // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol.14. – P.782-787.
67. Rini B.I., Jaeger E., Weinberg V., et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status // *BJU Int.* – 2006. – Vol.98. – P.756-762.
68. Choueiri T.K., Vaziri S.A., Jaeger E., et al. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma // *J Urol* 2008. – Vol.180. – P.860-865.
69. Hutson T, Davis I.D., Macheils J.H., et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multi-kinase angiogenesis inhibitor // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol.26.
70. Jacobsen J., Rasmuson T., Grankvist K., et al: Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma // *J Urol.* 2003. – Vol.163. – P.343-347.
71. Escudier B, Ravaud A, Negrier S, et al. Update on AVOREN trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): efficacy and safety in subgroups of patients (pts) and pharmacokinetic (PK) analysis // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol.26, abstract 5025.