

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва

# ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ПОЧКИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Д.А. Носов

*Проведенные за последнее десятилетие рандомизированные и ретроспективные исследования, а также глубокий анализ их результатов, уже позволил ответить на ряд важных вопросов относительно предпочтительности того или иного иммунотерапевтического режима, значения прогностической модели и места хирургического метода при диссеминированном ПКР. Понимание механизмов канцерогенеза, лежащих в основе данного заболевания, открывает более широкие перспективы для лекарственного лечения ПКР.*

В последнее десятилетие мы стали свидетелями значительного прорыва в области лекарственного лечения целого ряда злокачественных новообразований. Успех стал возможен благодаря появлению в клинической практике новых цитотоксических препаратов и препаратов целенаправленного действия, совершенствованию комбинированных подходов, объединяющих хирургический, лекарственный и лучевой методы противоопухолевого воздействия.

Что же изменилось в лечении диссеминированного рака почки с момента внедрения иммунотерапевтических методов? Каковы современные представления о роли прогностических факторов в оценке результатов проводимой терапии и о месте комбинированного лечебного подхода при этом заболевании? Какие лекарственные перспективы открываются в связи с пониманием механизмов внутриклеточной передачи сигнала, ответственных за опухолевую трансформацию и прогрессию? Обобщая мировой опыт и собственные результаты, мы попытаемся ответить на эти вопросы в данной статье.

Проблема лечения диссеминированных форм почечноклеточного рака (ПКР) по-прежнему занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. Об этом свидетельствует тот факт, что по темпам прироста онкологической заболеваемости в России рак почки устойчиво занимает второе место, а в 50% всех случаев заболевание уже имеет или приобретает позднее метастатический характер [1]. Показатели выживаемости больных диссеминированным ПКР также разочаровывают: медиана общей выживаемости и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 12 мес и 5% соответственно [24]. Различные цитотоксические и гормональные препараты, также как и их сочетание, оказались малоэффективными, а общие принципы химиотерапии, которые используются при лечении опухолей других локализаций, неприменимыми при ПКР.

Возможность возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций позволила отнести данное заболевание к разряду иммуногенных и предопределила развитие иммунотерапевтического направления в качестве основного лечебного подхода у больных диссеминированным ПКР. В то же время, этот феномен заставил исследователей более глубоко изучить особенности биологического поведения заболевания с целью выработки наиболее оптимальных лечебных подходов в различных клинических ситуациях.

На протяжении последних 20 лет активная неспецифическая иммунотерапия интерфероном-альфа (ИНФ) и интерлейкином-2 (ИЛ-2) как в монорежиме, так и в комбинации рассматривается в качестве стандартного метода лечебного воздействия.

Интерлейкин-2 – цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами (CD4+), после их активации. Иммуномодулирующие эффекты ИЛ-2 сводятся к стимулированию клональной пролиферации антиген-специфических Т-клеток, усилению цитотоксической активности Т-лимфоцитов, НК и моноцитов, регуляции продукции интерферона- $\gamma$ , пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов.

Интерферон-альфа – другой цитокин, вырабатываемый макрофагами и В-лимфоцитами, стимулирует экспрессию антигенов ГКС (главного комплекса гистосовместимости) 1 класса на клеточных мембранах лимфоидных элементов и опухолевых клеток, повышает активность СТЛ (цитотоксических лимфоцитов), регу-

лирует взаимодействия с другими цитокинами в процессе формирования противоопухолевого иммунного ответа. Также описывается его антиангиогенная (подавление экспрессии VEGF и bFGF) и антипролиферативная активность. Предполагается, что иммуномодулирующий эффект является основным в реализации противоопухолевого действия ИЛ-2 и ИНФ.

За последние 15 лет проведено огромное число клинических исследований, с помощью которых пытались ответить на вопросы о наиболее оптимальных режимах введения этих препаратов и целесообразности их совместного применения. Мы остановимся лишь на крупных рандомизированных исследованиях, обладающих более высоким по сравнению с другими уровнем доказательности.

### Монотерапия ИЛ-2 (высокие и низкие дозы)

В рандомизированном исследовании, проведенном в Национальном раковом институте США, эффективность монотерапии ИЛ-2 (пролейкин) изучалась у 400 больных в режиме высокодозных (720 000 МЕ/кг) и низкодозных (72 000 МЕ/кг) внутривенных болюсных инфузий каждые 8 часов (1–5-е дни, 15–19-е дни), а также в режиме подкожного введения (125 000 МЕ/кг в 1–5-е дни в течение 6 нед) [37].

Несмотря на то, что при высокодозном болюсном введении ИЛ-2 объективные эффекты регистрировались достоверно чаще (21%), чем при других способах введения (13% и 10% соответственно), достоверность различий между показателями была слабой ( $p=0,048$ ). В то же время, продолжительность полных ремиссий в группе, получавшей терапию высокими дозами ИЛ-2, была достоверно выше. Однако все эти преимущества не трансформировались в улучшение показателей общей выживаемости больных (медиана 16 мес во всех группах). При этом терапия высокими дозами ИЛ-2 сопровождалась выраженной токсичностью. Хотя в данном исследовании не было зарегистрировано ни одного смертельного случая вследствие токсических осложнений, в более ранних исследованиях сообщалось о 4% летальности в результате токсических реакций при использовании высокодозных режимов препарата [13]. Основным аргументом в пользу высокодозных режимов ИЛ-2 являются данные о регистрации объективных эффектов у пациентов с большим объемом опухолевого поражения и о более высокой продолжительности полных ремиссий, которые не отражаются на показателях общей выживаемости больных в группе [7].

С целью уменьшения токсичности терапии ИЛ-2 некоторые исследователи использовали метод длительных внутривенных инфузий и получили результаты, сопоставимые с болюсным или подкожным способом введения цитокина [14, 32], хотя прямого сравнения эффективности данных методов введения ИЛ-2 в рандомизированных исследованиях не проводилось. Тем не менее, подкожный метод выглядит более предпочтительным с точки зрения фармакокинетики препарата (удлиняется время полужизни), его лучшей переносимости и удобства применения.

### Монотерапия интерфероном-альфа2

К настоящему времени уже накоплен достаточный опыт применения интерферонов- $\alpha 2$  в монорежиме у больных метастатическим ПКР. При мета-анализе результатов лечения 1600 пациентов, получавших ИНФ, частота объективных эффектов составила 15% [34]. Более ранние исследования показали, что назначение ИНФ в разовой дозе менее 3 млн. МЕ (3 раза в неделю) малоэффективно, а увеличение разовой дозы этого цитокина более 10–12 млн. МЕ/м<sup>2</sup> не сопровождается повышением противоопухолевой активности и не дает никаких преимуществ [18]. Общепринятым режимом для ИНФ-альфа является использование препарата в дозе 5–9 млн. МЕ/м<sup>2</sup> x 3 раза в неделю. В 2 рандомизированных исследованиях убедительно продемонстрировано, что использование ИНФ, несмотря на его невысокую непосредственную эффективность, способствует увеличению продолжительности жизни больных диссеминированным ПКР в сравнении с монотерапией винбластином и медроксипрогестеронацетатом (мегейсом) (табл. 1) [8, 33].

### Комбинация ИНФ-альфа и ИЛ-2

Попытки комбинированного использования ИЛ-2 и ИНФ не привели к существенному повышению эффективности иммунотерапевтического подхода и улучшению выживаемости больных. В двух крупных рандомизированных исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение комбинации ИЛ-2+ИНФ с однокомпонентными режимами этих же цитокинов, противоопухолевая активность ИЛ-2+ИНФ колебалась от 10% до 18%. В первом исследовании, в которое было включено 192 пациента метастатическим ПКР, частота объективных эффектов на фоне монотерапии ИЛ-2 в высоких дозах (600 тыс. МЕ/кг каждые 8 ч в 1–5-е и 15–19-е дни, каждые 12 нед) была достоверно выше и составила 23% в сравнении с 10% в группе больных, получавших комбинацию ИНФ-альфа2b+ИЛ-2 (ИНФ: 5 млн.ЕД/м<sup>2</sup> x 3

Таблица 1

Результаты рандомизированных исследований по изучению эффективности терапии ИНФ в сравнении с винбластином и медроксипрогестеронацетатом [8, 33]

Исследование	Число больных	Схема лечения	Эффективность, %	Выживаемость, мес
MRC [8]	350	ИНФ-альфа	14	8,5
		МРА	2	6
S. Pyrhonen et al. [33]	160	ИНФ-альфа+винбластин	16	15
		Винбластин	3	8,4 ( $p=0,0048$ )

раза в неделю с 1–4-й недели подкожно, каждые 6 нед; ИЛ-2: 5 млн.ЕД/м<sup>2</sup> каждые 8 ч подкожно в 1-й день, далее в той же дозе ежедневно 5 дней в неделю в течение 4 нед). Однако время до прогрессирования и медиана общей выживаемости в обеих группах достоверно не отличались (табл. 2) [22]. Авторы указывают на возможную связь низкой частоты регрессий в группе, получавшей комбинированное лечение, с использованием подкожного метода введения ИЛ-2.

В другом рандомизированном исследовании (425 больных), проведенном во Франции, комбинация ИНФ-альфа+ИЛ-2 (режим длительных внутривенных инфузий), хотя и продемонстрировала достоверно более высокую непосредственную эффективность (18%) и 1-летнюю безрецидивную выживаемость (20%), но не привела к статистически значимому улучшению показателей общей выживаемости больных. Токсичность комбинированного режима была существенно выше [29].

По результатам двух рандомизированных исследований добавление 5-фторурацила в комбинацию ИЛ-2+ИНФ не сопровождалось достоверным увеличением частоты объективных эффектов, которая варьировала от 7% до 31%. В одном исследовании трехкомпонентный режим не оказывал существенного влияния на время до прогрессирования и продолжительность жизни пациентов, в то время как в другом способствовал значительному улучшению

показателей выживаемости больных в сравнении с группой, получавшей ИНФ+винбластин [5, 31]. Одновременно в последнем исследовании оценивалась целесообразность включения 13-цис-ретиноевой кислоты (13-CRA) в комбинированный 3-компонентный режим ИЛ-2+ИНФ+5-ФУ (табл. 3). В предклинических исследованиях было продемонстрировано, что 13-CRA усиливает *in vitro* антипролиферативное действие интерферонов и подавляет экспрессию рецепторов к интерлейкину-6, который является фактором роста для ряда клеточных линий *in vitro*. Оказалось, что добавление 13-CRA не повышает эффективность комбинации ИЛ-2+ИНФ+5-ФУ, но значительно усиливает токсичность терапии.

Результаты международных рандомизированных исследований ECOG и EORTC, в которых изучалась эффективность комбинации ИНФ-альфа и 13-CRA, также не дали однозначного ответа на вопрос: стоит или нет использовать данный препарат в иммунотерапевтических режимах (табл. 4).

Столь противоречивые непосредственные и отдаленные результаты лечения, в первую очередь, могут объясняться как многообразием форм клинического течения заболевания, так и отсутствием единой прогностической модели для определения критериев стратификации больных на этапе рандомизации в различные исследования. Яркой иллюстрацией этому являются противоположные

Таблица 2  
Данные рандомизированных исследований, в которых проводилось сравнение эффективности комбинации ИЛ-2+ИНФ с монорежимами ИЛ-2 и ИНФ [22, 29]

Исследование	Число больных	Схема лечения	Эффективность, %	Выживаемость, мес
Cytokine Working group, 2005	192	ИЛ-2 (высокие дозы, в/в)	23	17
		ИЛ-2 (низкие дозы, п/к) +ИНФ-альфа	10 (p<0,05)	13 (p=0,24)
S.Negrier et al., 1998	425	ИЛ-2*	6,5	12
		ИНФ-альфа	7,5	13
		ИЛ-2*+ИНФ-альфа	18 (p<0,01)	17 (p=0,55)

\* ИЛ-2 в режиме длительных внутривенных инфузий 18 МIU/м<sup>2</sup> в 1–5-е и 12–15-е дни, с интервалом 3 нед.

Таблица 3  
Эффективность трехкомпонентной комбинации ИЛ-2 (п/к)+ИНФ+5-ФУ в рандомизированном исследовании [5]

Исследование	Число больных	Схема лечения	Эффективность, %	Время до прогрессирования, мес	Выживаемость (медиана), мес
J. Atzpodien et al., 2004	341	ИНФ+винбластин	20	5	16
		ИНФ+ИЛ-2 (п/к)+5-ФУ	31	6	25
		ИНФ+ИЛ-2 (п/к)+5-ФУ+13-CRA	26 (p>0,05)	7	27 (p<0,05)

Таблица 4  
Результаты рандомизированных исследований по изучению эффективности 13-CRA в иммунотерапевтических режимах [3, 28]

Исследование	Число больных	Схема лечения	Время до прогрессирования, мес	Выживаемость (медиана), мес
ECOG, 1999	284	ИНФ-альфа	Нет данных	15
		ИНФ-альфа+13-CRA		15
EORTC №30951, 2005	320	ИНФ-альфа	3,4	13,2
		ИНФ-альфа+13-CRA	5,1 (p=0,008)	17,3 (p=0,048)

результаты 2 рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность иммунотерапевтических режимов, включающих комбинацию ИЛ-2+ИНФ, с монотерапией тамоксифеном (табл. 5).

Несмотря на то, что лечебные группы внутри каждого исследования были хорошо сбалансированы между собой по различным прогностическим критериям, в одном из исследований показатели выживаемости больных не зависели от вида терапии, в то время как в другом эффективность комбинации ИЛ-2+ИНФ была достоверно выше, чем эффективность гормонотерапии. Видимо, в первом исследовании преобладали больные, принадлежащие к группе плохого прогноза, для которых иммунотерапевтическое воздействие не оказывает положительного влияния. Если бы авторы использовали единую прогностическую модель на этапе планирования исследований, то, возможно, удалось бы избежать совершенно противоположных результатов.

### Значение факторов прогноза

Необходимо учитывать, что больные диссеминированным ПКР представляют собою достаточно гетерогенную группу с различными исходными клиническими и лабораторными характеристиками, определяющими их продолжительность жизни. Во многих исследованиях убедительно доказано влияние целого ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных ПКР. Ранее не леченные больные с хорошим исходным соматическим статусом, ограниченной степенью распространения болезни, длительным безрецидивным периодом после выполнения радикальной нефрэктомии и отсутствием тромбоцитоза имеют благоприятный прогноз. По нашим данным, выживаемость 106 больных метастатическим ПКР, получавших интерферонотерапию, определялась именно этими параметрами. При ECOG=0 медиана выживаемости достигала 44 мес, в то время как при ECOG $\geq$ 2 данный показатель не превышал 5 мес ( $p<0,05$ ). При увеличении числа пораженных метастазами органов и уменьшении продолжительности безрецидивного периода после радикальной нефрэктомии (<12 мес) выживаемость больных падала с 25 мес до 8 мес и с 27 мес до 9 мес соот-

ветственно ( $p<0,05$ ). Наличие естественной (не связанной с лечением) стабилизации заболевания до начала терапии ИНФ также определяло эффективность данного подхода. В тех случаях, когда до начала лечения признаки прогрессирования заболевания отсутствовали, частота объективных эффектов и выживаемость больных достигали 33% и 44 мес соответственно [2].

Особенности биологического поведения, характеризующиеся возможностью возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций, не связанных с лечением заболевания, требуют от исследователей более осторожной оценки эффективности проводимой терапии и внедрения единой прогностической модели для стратификации больных. В свою очередь, это способствовало бы более корректному сравнению результатов различных исследований между собой.

В 1999 г. R. Motzer и соавт. на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering онкологическом центре с 1975 по 1996 г. [25]. Соматический статус по шкале Карновского <80%, повышение в  $\geq 1,5$  раза выше нормы уровня ЛДГ, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии являлись неблагоприятными прогностическими факторами. Далее эти факторы риска были использованы для распределения пациентов в три различные прогностические группы. Выживаемость больных, у которых отсутствовали все факторы, ассоциированные с плохим прогнозом, оказалась достоверно более высокой вне зависимости от лечебного подхода (табл. 6).

В дальнейшем этот же автор усовершенствовал данную прогностическую модель и продемонстрировал, что она может быть успешно использована в отношении пациентов, которым проводится иммунотерапия интерфероном. В анализ были включены 463 пациента, получавших лечение ИНФ в рамках 6 проспективных клинических исследований. Время от установления первичного диагноза рака почки до начала терапии <1 года оказалось более значимым неблагоприятным фактором прогноза, чем отсутствие

Таблица 5  
Результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности иммунотерапевтических режимов и монотерапии тамоксифеном [6, 17]

Автор	Схема лечения	Число больных	Эффективность, %	Выживаемость, мес
J. Atzpodien, 2001	ИЛ-2+ИНФ+5-ФУ	78	39	24
	Тамоксифен		0	13
R. Henriksson, 1998	ИЛ-2+ИНФ+тамоксифен	128	8	12
	Тамоксифен		3	13

Таблица 6

Прогностическое значение факторов риска у больных диссеминированным раком почки и показатели выживаемости [25]

Прогноз	Факторы риска	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
Плохой	3 и более	0	4
Умеренный	1 или 2	7	10
Благоприятный	Нет	31	20

в анамнезе нефрэктомии, поскольку эту группу составляли больные как с коротким безрецидивным периодом после ранее выполненной радикальной нефрэктомии, так и пациенты с неудаленной первичной опухолью на этапе диссеминации. Медиана выживаемости больных в группах плохого, умеренного и благоприятного прогноза составляла 5, 14 и 30 мес соответственно [26]. Можно сделать вывод, что терапия интерферонами у больных с плохим прогнозом практически неэффективна. Поэтому такие больные должны рассматриваться, прежде всего, в качестве кандидатов для участия в клинических исследованиях по изучению новых противоопухолевых препаратов. В 2005 г. были представлены результаты исследования, в котором оценивалась эффективность иммунотерапии у больных диссеминированным ПКР, образующих группу умеренного прогноза. Результаты терапии ИНФ и ИЛ-2 (подкожный способ введения) в монорежиме или в комбинации не отличались от результатов терапии медроксипрогестерон ацетатом [30]. Авторы сделали вывод, что неспецифическая иммунотерапия ИНФ и ИЛ-2 имеет ограниченное значение для указанной прогностической группы, но это требует подтверждения в более крупных клинических исследованиях.

Жизнеспособность предложенной R. Motzer прогностической модели подтверждена в других ретроспективных исследованиях. На данном этапе эта модель должна рассматриваться в качестве единой и универсальной при стратификации пациентов, определении дизайна и интерпретации результатов рандомизированных исследований, в которых эффективность новых лекарственных подходов сравнивается со стандартной терапией интерфероном.

Различным гистологическим вариантам опухоли свойственны определенные генетические нарушения, которые также могут определять эффективность лекарственной терапии. Предполагается, что светлоклеточный вариант ПКР более чувствителен к иммунотерапевтическому воздействию, чем папиллярный или хромофобный варианты. Прогностическая значимость гистологического варианта опухоли сейчас также анализируется.

### Паллиативная нефрэктомия

В настоящее время пересмотрено значение хирургического метода в лечении больных метастатическим ПКР. Теоретическими предпосылками для выполнения паллиативной нефрэктомии перед началом системного лечения послужили данные о резистентности первичной опухоли к иммунотерапии, целесообразности уменьшения объема опухолевой массы и удаления источника возможного метастазирования. Кроме того, хирургический этап

дает возможность получить опухолевый материал для последующего его использования в специфической иммунотерапии (аутологичная вакциноterapia). В 2 международных рандомизированных исследованиях убедительно доказана необходимость выполнения паллиативной нефрэктомии перед началом терапии интерфероном у больных с хорошим соматическим статусом (ECOG=0–1) [12, 23]. Несмотря на то, что паллиативная нефрэктомия не приводила к увеличению частоты объективных эффектов на фоне терапии ИНФ, медиана выживаемости была достоверно выше в хирургических группах (табл. 7). Данный подход рассматривается в качестве стандартной процедуры в отношении больных с хорошим соматическим статусом, не имеющих противопоказаний к хирургическому вмешательству.

### Специфическая иммунотерапия

В рандомизированных клинических исследованиях активно изучаются специфические иммунотерапевтические подходы – вакциноterapia и моноклональные антитела к различным опухолевым мишеням. Предварительные результаты исследований II фазы пока указывают на то, что аутологичные вакцины на основе дендритных клеток или комплекса опухолевых антигенов и протеинов теплового шока (HSPPC-96) могут обладать противоопухолевой активностью у отдельных больных [19]. Дендритные клетки являются «профессиональными» антиген-презентирующими клетками, которые представляют опухолевый антиген в контексте с молекулой МНС I класса цитотоксическим лимфоцитам (CTL) и активируют последние благодаря наличию на своей поверхности ко-стимулирующих молекул семейства B-7 (CD80, CD86). На данном этапе этот подход представляется перспективным и удобным, так как дендритные клетки можно выделять из мононуклеаров периферической крови, генерировать в достаточном количестве в присутствии GM-CSF/IL-4 и обрабатывать лизатом из опухолевых клеток, содержащим опухолевые антигены. По данным ряда авторов, эффективность вакциноterapia на основе дендритных клеток варьирует от 6% до 10% [19, 20].

### Перспективы в лечении ПКР

В последние годы несколько расширились представления о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе возникновения почечноклеточного рака (ПКР). У 2% больных рак почки является частью наследственного синдрома von Hippel–Lindau (VHL) – аутосомно-доминантного заболевания, обусловленного инактивацией одноименного супрессорного гена (3p25)

Таблица 7

Рандомизированные исследования, в которых изучалась роль паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным ПКР [12, 23]

Исследование	Группы	Число больных	Выживаемость, мес	
SWOG 8949 (20)	Нефрэктомия+интерферон	83	12	p=0,05
	Интерферон		8	
EORTC 30947 (21)	Нефрэктомия+интерферон	241	17	p<0,05
	Интерферон		7	

вследствие его герминальной мутации. При светлоклеточном раке, который является доминирующим гистологическим вариантом (70–80%) почечноклеточного рака, также наблюдается инактивация VHL-гена, но уже вследствие соматических мутаций или метилирования гена. По данным разных авторов, соматические мутации VHL-гена обнаруживаются у 50–70% больных спорадическими формами светлоклеточного рака почки. При других гистологических вариантах ПКР – папиллярном раке и хромофобном раке, которые встречаются в 15% и 5% случаев соответственно, мутации VHL-гена не выявляются. Предполагается, что инактивация данного гена является ранним и ключевым событием канцерогенеза при светлоклеточном раке. Белковый продукт VHL-гена (pVHL) в нормальных условиях обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня HIF (фактора индуцируемого гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его. Соответственно потеря функциональной активности VHL-гена сопровождается внутриклеточной аккумуляцией HIF с последующей активацией ряда генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и других факторов (TGF- $\alpha$ /IGF), регулирующих процессы ангиогенеза и опухолевой пролиферации. Возможно, этим объясняется избыточная опухолевая васкуляризация при ПКР, что в свою очередь обосновывает использование антиангиогенных препаратов в лечении. Таким образом, понимание механизмов канцерогенеза при ПКР открывает новые лекарственные перспективы.

Препарат SU 011248 ингибирует фермент тирозинкиназу интрацеллюлярной части многих рецепторов, включая VEGFR, PDGFR, KIT и Flt3. SU 011248 был использован для лечения больных метастатическим раком почки с прогрессированием болезни после 1–2 режимов иммунотерапии [27]. Лечение проводили до признаков прогрессирования или токсичности. Из 106 больных, включенных в исследование, у 24 (29%) отмечен объективный противоопухолевый эффект. Медиана времени до прогрессирования и медиана выживаемости составила 8,3 мес и 16 мес соответственно. Наиболее частыми осложнениями были слабость и умеренное снижение фракции выброса левого желудочка. Не отмечено признаков кровотечения или тромбоэмболии. Авторы считают, что SU 011248 малотоксичный и эффективный препарат для лечения больных раком почки. В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором больные метастатическим ПКР в качестве терапии первой линии будут получать интерферон или интерферон + SU 011248.

BAV 43-9006 (сорафениб) был создан для прицельного ингибирования Raf-киназы, которая играет активную роль в стимуляции пролиферации и активации ангиогенеза. Недавно было обнаружено, что сорафениб ингибирует тирозинкиназу рецепторов VEGF и PDGF. Опубликованные результаты терапии 769 больных ПКР, включенных в исследование III фазы, указывают на то, что препарат активен у ранее леченных больных с хорошим или умеренным прогнозом и достоверно удваивает время до прогрес-

сирования заболевания с 3 до 6 мес в сравнении с плацебо [11]. Снижение степени васкуляризации опухоли, оцениваемое с помощью доплерографии, коррелировало с удлинением периода времени до прогрессирования болезни. В ближайшее время будут представлены данные по общей выживаемости больных. Наиболее частыми побочными эффектами были кожная сыпь, слабость и диарея. Авторы делают вывод, что сорафениб – перспективный препарат для лечения больных метастатическим раком почки, нуждающийся в дальнейшем изучении.

Еще одним интересным исследованием у больных метастатическим ПКР является использование комбинации бевацизумаба (моноклональные антитела к VEGF) и эрлотиниба (ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) [16]. Интересно, что применение бевацизумаба и гефитиниба (другой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) в монорежимах оказалось малоэффективным при метастатическом ПКР (частота объективного эффекта составила менее 10% и 0% соответственно) [9, 10, 36]. Лечение данной комбинацией получили 62 больных с прогрессированием после проведения (не более, чем одного режима) иммунотерапии или другого системного лечения. Оценка эффекта проведена у 59 больных, которым закончено 2 курса (8 нед) лечения. Частичные регрессии зарегистрированы у 15 (25%) больных, стабилизация – у 36 (61%). Без признаков прогрессирования лечатся 47% больных в течение одного года. Основными проявлениями токсичности III–IV степени являются кожная сыпь (13%), диарея (10%), тошнота и рвота (10%), повышение АД (8%) и кровотечения (5%). Авторы считают, что комбинация бевацизумаб+эрлотиниб обладает выраженной противоопухолевой активностью. Предполагается, что ингибиторы EGFR работают только в том случае, если ген VHL интактен.

К сожалению, другой антиангиогенный препарат – талидомид – при проведении рандомизированного исследования оказался малоэффективным. В сравнении с низкими дозами интерферона противоопухолевая активность комбинации талидомид+интерферон- $\alpha$  была ниже [15]. Продолжается изучение и других препаратов с биологической направленностью при раке почки, в частности CCI-779 (темзиролимус) – ингибитор mTOR-киназы, которая также, как и pVHL, регулирует активность HIF-альфа, или инфиксимаба – моноклональные антитела к TNF-альфа (фактору некроза опухолей альфа) [21, 35].

Таким образом, проведенные за последнее десятилетие рандомизированные и ретроспективные исследования, а также глубокий анализ их результатов, уже позволил ответить на ряд важных вопросов относительно предпочтительности того или иного иммунотерапевтического режима, значения прогностической модели и места хирургического метода при диссеминированном ПКР. Понимание механизмов канцерогенеза, лежащих в основе данного заболевания, открывает более широкие перспективы для лекарственного лечения ПКР.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2002. – 281с.
2. Носов Д.А. Особенности клинического течения и современные возможности лекарственного лечения диссеминированного рака почки: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2000.
3. Aass N, Mulder P. De, Mickisch G. et al. Randomized Phase II/III Trial of Interferon Alfa-2a With and Without 13-cis-Retinoic Acid in Patients With Progressive Metastatic Renal Cell Carcinoma: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – № 18. – P. 4172-4178.
4. Assikis V, Daliani D, Pagliaro L. et al. Phase II study of autologous tumor derived heat shock protein-peptide complex vaccine for patients with metastatic renal cell carcinoma // Proc. ASCO. – 2003. – Abstr. 1552.
5. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U. et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22, N.7. – P. 1188-1194.
6. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial // Brit. J. Cancer. – 2001. – Vol. 85, № 8. – P. 1130-1136.
7. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2 // Cancer. – 1997. – Vol. 80. – P. 1198-11220.
8. Collaborators MRC. Interferon-alfa and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of randomized controlled trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 14-17
9. Dawson N, Guo C, Zak R. et al. A phase II trial of ZD1839 in stage IV and recurrent renal cell carcinoma // Proc. ASCO. – 2003. – Abstr. 1623.
10. Drucker B, Bacik J, Ginsberg M. et al. Phase II trial of ZD1839 (IRESSA) in patients with advanced renal cell carcinoma // Invest. New Drugs. – 2003. – Vol.21. – P. 341-345.
11. Escudier B, Szczylik C, Eisen T. et al. Randomized phase 3 trial of Raf kinase and VEGF inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4510.
12. 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 // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345. – P. 1655-1659.
13. Fyfe G, Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment 255 patients with metastatic RCC who received high dose recombinant interleukin-2 therapy // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol.13. – P. 688-696.
14. Geertsens P.F., Gore M.E., Negrier S. et al. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma // Brit. J. Cancer. – 2004. – Vol. 22, № 90(6). – P.1156-1162.
15. Gordon M.S., Manola J., Fairclough D. et al. Low dose interferon-alpha2b (IFN) + thalidomide (T) in patients (pts) with previously untreated renal cell cancer (RCC). Improvement in progression-free survival (PFS) but not quality of life (QOL) or overall survival (OS). A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2898) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4516.
16. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4502.
17. Henriksson R, Nilsson S, Collen S. et al. Survival in renal cell carcinoma – a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, a-interferon (leucocyte) and tamoxifen // Brit. J. Cancer. – 1998. – Vol.77, № 8. – P. 1311-1317.
18. Horoszewicz J.S., Murphy G.P. An assesment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers // J. Urology. – 1989. – Vol. 142. – P. 1173-1180.
19. Höttl L, Rieser C, Gander H. et al. Immunotherapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Tumor Lysate-pulsed Autologous Dendritic Cells // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 3369-3376.
20. Marten A, Flieger D, Renoth S. et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial // Cancer Immunol. Immunother. – 2002. – Vol. 51. – P. 637-644.
21. Maisey N.R., Hall K, Lee C. et al. Infliximab: A phase II trial of the tumour necrosis factor (TNF $\alpha$ ) monoclonal antibody in patients with advanced renal cell cancer (RCC) // Proc. ASCO. – 2004. – Abstr. 4514.
22. McDermott D, Regan M, Clark J. et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 133-141.
23. 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) // Europ Urol. – 2000. – Vol. 37 (suppl. 2). – P. 55.
24. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal cell carcinoma review article // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol.12. – P. 865-875.
25. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17, N.8. – P. 2530-2540.

26. *Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al.* Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20, N.1. – P. 289-296.
27. *Motzer RJ, Rini BI, Michaelson M.D. et al.* Phase 2 trial SU011248 show antitumor activity in second line therapy for patients with for patients with metastatic renal cell carcinoma // *Proc. ASCO.* – 2005. – Abstr. 4508.
28. *Motzer RJ, Murphy BA, Masumdar M. et al.* Randomized phase 3 trial of interferon alfa - 2a versus IFN plus 13-cis-retinoic acid (CRA) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.18. – P. 330a.
29. *Negrier S, Escudier B, Lasset C. et al.* Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.18. – P.1272-1278.
30. *Negrier S, Perol D, Ravaud A. et al.* Do cytokines improve survival in patients with metastatic RCC of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial // *Proc. ASCO.* – 2005. – Abstr. 4511.
31. *Negrier S, Caty A, Lesimple T. et al.* Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alfa with or without fluorouracil. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – № 24. – P. 4009-4015.
32. *Palmer PA, Atzpodien J, Philip T. et al.* A comparison of 2 modes of administration of recombinant interleukin-2: continuous intravenous infusion alone versus subcutaneous administration plus interferon alfa in patients with advanced RCC // *Cancer Biother.* – 1993. – P. 123-136.
33. *Pyrbonen S, Salminen E, Ruutu M. et al.* Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. – Vol.17. – P. 2859-2867.
34. *Savage P.D, Muss H.B.* Renal cell cancer. – Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1995. – P. 373-387.
35. *Smith J.W, Yo K.-J, Dutcher J. et al.* Update of a phase I study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon-a to patients with advanced renal cell carcinoma // *Proc. ASCO.* – 2004. – Abstr. 4513.
36. *Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.349. – P. 427-434.
37. *Yang J., Sherry R., Steinberg S. et al.* Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21, N.16. – P. 3127-3132.

Поступила в редакцию 16.08.2005 г.