

Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности и перспективы

О.Б. Баныра, А.В. Шуляк

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Рак почки, почечно-клеточный рак (renal cell carcinoma, RCC) – распространенная онкоурологическая патология с тенденцией к возрастанию заболеваемости. На Украине за последние 25 лет заболеваемость RCC увеличилась с 4,6 случаев на 100 000 населения в 1985 г. до 10,6 случаев в 2009 г. [1]. В Российской Федерации количество впервые выявленных больных RCC в 2006 г. увеличилось на 4619 чел. по сравнению с 1996 г. и составило 16 032 чел. Показатель заболеваемости за это же время возрос с 7,74 до 11,25 случаев на 100 000 населения. В Республике Беларусь в 2006 г. этот же показатель составлял 15,7 случаев на 100 000 населения [2].

Хирургическое лечение опухолей почек по праву является основным методом лечения. До недавнего времени эффективность медикаментозной терапии диссеминированного RCC (интерферон- α , интерлейкины, гормональная терапия, химиотерапия) была незначительной, а медиана общей выживаемости (overall survival, OS) при метастатических формах редко превышала 6-8 месяцев. И только за последнее десятилетие, благодаря формированию четких представлений об особенностях инициации и развития опухолевой прогрессии RCC, стало возможным синтезировать более действенные препараты. Стал известен механизм возникновения RCC на фоне клеточной гипоксии

и мутаций гена Гиппель-Ландау (VHL) – гиперэкспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) с последующим запуском каскадов внутриклеточных реакций при участии тирозинкиназ. Это ведет к изменению регуляции контроля над митозом, пролиферации эндотелиальных клеток, возрастанию ядерной атипии и нарушению процессов апоптоза [3]. Доказана также роль хронического воздействия малых доз ионизирующего облучения в генезе RCC.

С 1992 по 2005 год в Институте урологии АМН Украины проводилось изучение биоптатов почек пациентов, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. Результаты молекулярно-генетического и гистологического исследований сопоставлялись с биоптатами почек пациентов, проживающих в экологически «чистых» зонах Украины и Испании. Была выявлена более широкая распространенность саркоматозных изменений, клеточной атипии в биоптатах из загрязненных радионуклидами территорий. На основании этих исследований в 2001 г. была предложена новая нозологическая единица – радиационная склерозирующая пролиферативная атипичная нефропатия (РСПАН), объединяющая пациентов с наличием распространенных зон ядерной атипии в эпителии коркового и мозгового слоев почек, а также рака *in situ* за пределами уже существующей опухо-

Angiogenesis Inhibition in Renal Cell Carcinoma (RCC) Treatment: Mechanisms, Especialities and Perspectives

O.B. Banyra, A.V. Shulyak

Renal cell carcinoma is a widespread oncurologic pathology with a tendency to increasing of morbidity. Surgery is a general method of its treatment. During last years approaches to medical treatment RCC, especially metastatic forms, have changed in principle. It has been proved the major role of von-Hippel Lindau gene mutations and angiogenesis in RCC development. After perfect understanding of especialities of angiogenesis, many modern antitumoral drugs were synthesized by leading pharmaceutical companies. The mechanism of these drugs antitumor activity is based on their ability to inhibit processes of angiogenesis, cell proliferation or both. Therapy, using such kind of anticancer drugs was named “targeted therapy”(TT). It is possible to classify targeted drugs depending on their targets cell-localisation. The first group – vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors; the second – selective inhibitors of extracellular domains of transmembranous tyrosinkinase receptors; the third – multitargeted tyrosinkinase inhibitors; the fourth – mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors. Median of overall survival (OS), using TT, sometimes mounts to 26-29 monthes. All of targeted drugs have their own advantages (significant prolonging OS, improvement quality of life) and disadvantages (partial response, side-effects). After 10-12 monthes using TT, treatment resistance and tumor regrowth are observed. It needs to employ “sequential” or combined treatment. New targeted drugs and efficacy of combination TT with surgery are investigating intensively now.

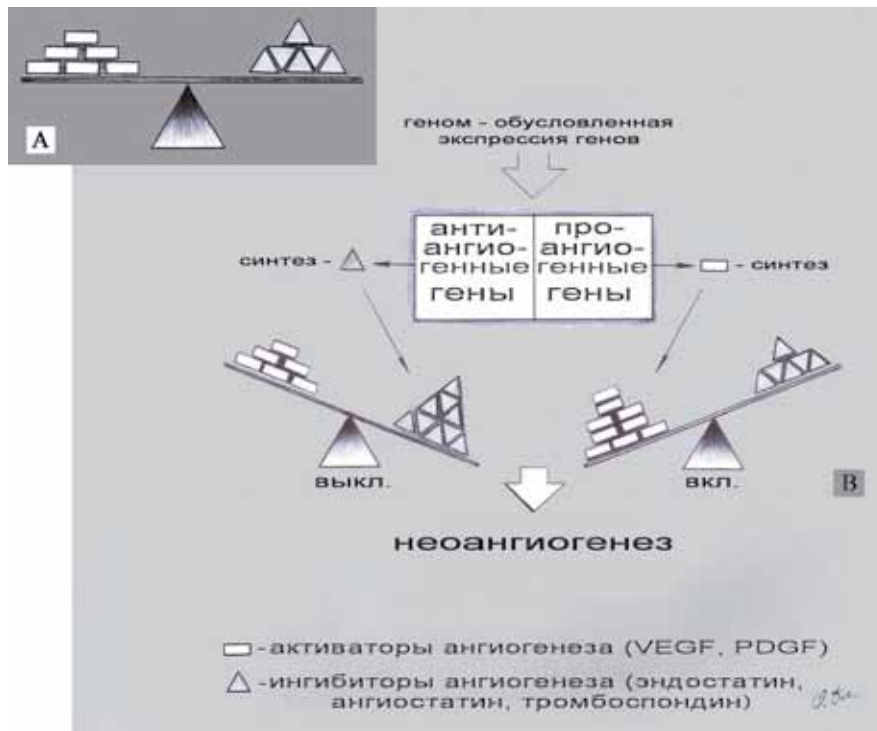


Рисунок 1. Ангиогенный баланс (А) и «ангиогенный переключатель» (В).

ли, сопровождающихся склерозом интерстиция со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией [4]. Установлена прямая корреляция между загрязненностью окружающей среды радиоактивным Cs^{137} , степенью выраженности РСПАН и экспрессией онкогенных генов. Доказана ингибция опухолевого супрессора INK4A(B) под воздействием ионизирующего облучения. Эти изменения на фоне пролонгированного оксидативного стресса и тканевой гипоксии, вызванных хроническим облучением, способствуют экспрессии VEGF и процессам развития опухолей почек.

МЕХАНИЗМЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА

В упрощенном варианте онкогенез RCC можно представить следующим образом.

1. Этиологический компонент – внешние факторы (ионизирующее облучение, тканевая гипоксия, оксидантный стресс, факторы, способствующие понижению общей иммунной сопротивляемости организма) и внутренние факторы, приводящие к генным мутациям, ингибции опухолевых супрессо-

ров, экспрессии онкогенных генов и факторов роста.

2. Проллиферативный компонент – аутокринный и паракринный факторы роста, активируют клеточные поверхностные рецепторы, вследствие чего происходит трансдукция пролиферативного сигнала в клеточное ядро с последующими нарушениями процессов митоза.

3. Сосудистый компонент – для роста более 1-2 мм в диаметре опухоль нуждается в возникновении и дальнейшем развитии собственных кровеносных сосудов. Это комплексный процесс, управляемый факторами роста (VEGF, PDGF и др.) и известный под названием «неоангиогенез».

В норме в организме существует динамическое равновесие (ангиогенный баланс) между активаторами и ингибиторами процесса образования новых сосудов – неоангиогенеза (рисунок 1А).

Синтезом активаторов и ингибиторов ангиогенеза руководят про- и антиангиогенные гены. В случае естественной необходимости возникновения сосудистой сетки (травмы, операции, ожоги и т.п.),

активируются проангиогенные гены, увеличивается концентрация активаторов ангиогенеза и запускаются механизмы образования новых сосудов для возобновления трофики тканей. По достижении необходимого эффекта активируются антиангиогенные гены, синтезируются ингибиторы ангиогенеза, что останавливает сосудистый рост. Указанный механизм можно изобразить в виде «ангиогенного переключателя» [5] (рисунок 1В).

Процессы ангиогенеза контролируются геном Гиппель-Ландау (VHL), который локализуется в 3p25 хромосоме и впервые описан Comings D., Knudson A. и соавт. в 1974 г. [6, 7]. В большинстве случаев заболеваний светлоклеточным раком почки наблюдаются инактивация либо мутации этого гена. Инактивация гена VHL влечет за собой возникновение премалигнантных ренальных кист. Для дальнейшего преобразования их в карциномы необходимы дополнительные генные мутации в организме [8].

Продуктом кодирования гена VHL является 213-аминокислотный белок pVHL. В условиях достаточной концентрации в тканях O_2 и сохранной функции гена VHL, pVHL является составляющей компонента распознавания комплекса убиквитин- E_3 -лигазы, нацеленного на гипоксия-индуцибельный фактор-альфа (HIF α) для дальнейшего его протеолиза [3, 9]. Гипоксия-индуцибельный фактор – фактор транскрипции белка, состоящий из 2 субъединиц: HIF1 α и HIF1 β . HIF1 α – основной регулятор клеточного адаптивного ответа в условиях тканевой гипоксии. Синтез HIF1 α регулируется геном VHL, а также уровнем насыщенности кислородом тканей и возрастает в условиях гипоксии, либо при аберрации гена VHL. После участия HIF1 α в формировании адаптивного клеточного ответа к HIF1 α при помощи фермента E_3 -лигазы (E_3) присоединяется убиквитин (Ub), и при сохраненной функции гена VHL и нор-

мальной или повышенной концентрации O₂ белковый продукт гена VHL – pVHL связывается с протеиногенной аминокислотой гидроксипролином (Hr) и убиквитированным гипоксия-индуцибельным фактором-альфа (HIF1α+Ub+E₃), что влечет за собой деградацию HIF1α в 26-S протеасоме, как изображено на рисунке 2А.

В случаях нарушений функции гена VHL не синтезируются белковый продукт гена pVHL и фермент E₃-лигаза, что препятствует образованию комплекса pVHL+Hr+HIF1α+Ub+E₃. Подобная ситуация возникает в условиях тканевой гипоксии – возрастает концентрация HIF1α, не происходит полное его убиквитирование, соответственно, не образуются комплексы pVHL+Hr+HIF1α+Ub+E₃ со всеми субъединицами HIF1α. Следствием обоих процессов является возрастание концентраций свободного HIF1α в тканях, димеризация HIF1α с его изоформой HIF1β, что ведет к транскрипции гипоксия-индуцибельных генов и экспрессии VEGF и PDGF (рисунок 2В).

Возрастающие концентрации VEGF и PDGF способствуют развитию сосудистого русла. Этот механизм задействован и при естественной потребности в образовании новых сосудов, и при канцерогенезе. После присоединения молекулы фактора роста (VEGF, PDGF) к внеклеточному домену трансмембранного рецептора тирозинкиназы (VEGFR, PDGFR) происходит его димеризация, аутофосфорилирование с последующей передачей трансмембранного сигнала внутрь клетки. Там, при участии внутриклеточного домена (D) и тирозинкиназ, запускаются сложные молекулярные реакции, вследствие которых происходит интенсивная пролиферация эндотелиальных клеток и перicyтов, их миграция, усиление сосудистой проницаемости, формирование сосудистой стромы, и, как следствие, – развитие дополнительной капиллярной сети. Схематически этот процесс изобра-

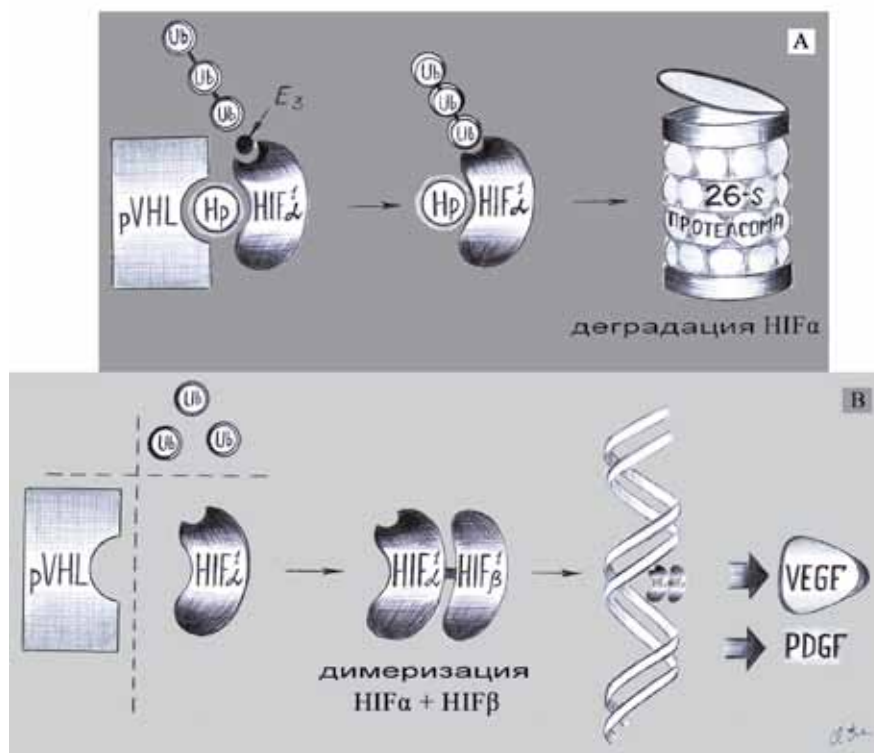


Рисунок 2. Нормальная (А) и aberrантная (В) функция гена VHL

E₃ – фермент убиквитин-E₃-лигаза

HIF1α – гипоксия-индуцибельный фактор α

HIF1β – гипоксия-индуцибельный фактор β

Hr – гидроксипролин

PDGF – плацентарный фактор роста

pVHL – белковый продукт кодирования гена VHL

Ub – убиквитин

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

жен на рисунке 3.

Следует отметить, что после инициации опухолевого роста канцерогенез RCC происходит двумя неразрывными путями – пролиферации, с задействованием Raf/MEK/ERK-киназного пути и васкуляризации, обеспечиваемой VEGF и PDGF-механизмами. В процессах пролиферации и ангиогенеза неоспорима роль HIF1α и mTOR. Доказано, что концентрации HIF1α и VEGF в тканях опухолей почек в 3-37 раз выше, чем в здоровых тканях [9, 10, 11]. Учитывая эти данные, для предотвращения опухолевого роста важно ингибировать клеточную пролиферацию, а также лишить опухоль возможности получения питательных веществ, остановив ангиогенез. Блокада ангиогенеза, как общая стратегия в медикаментозной терапии рака впервые была предложена Folkman J. в 1971 г. [12]. С тех пор разрабатывались многочисленные теоретические подходы к лечению различных форм рака. Однако, воплощению в жизнь идеи

прицельного лечения онкологических заболеваний, минуя отрицательные побочные системные эффекты химиотерапии, лучевой и гормональной терапий, препятствовало отсутствие полного понимания этиологии и патогенеза рака. Только за последнее десятилетие, с появлением мощной диагностической базы, и благодаря достижениям в областях генетики, клеточной биологии, биохимии, иммунологии, сформировалось четкое видение особенностей канцерогенеза большинства форм рака. Важная роль в обеспечении жизнедеятельности RCC принадлежит факторам роста и трансмембранным рецепторам.

Весомый вклад в изучение механизмов канцерогенеза внесло изучение строения, разновидностей и функций тирозинкиназ, благодаря активации которых реализуются внутриклеточные эффекты лигандов в норме и при патологии.

Понимание особенностей канцерогенеза RCC, особенно его светлоклеточных форм, позволило у-

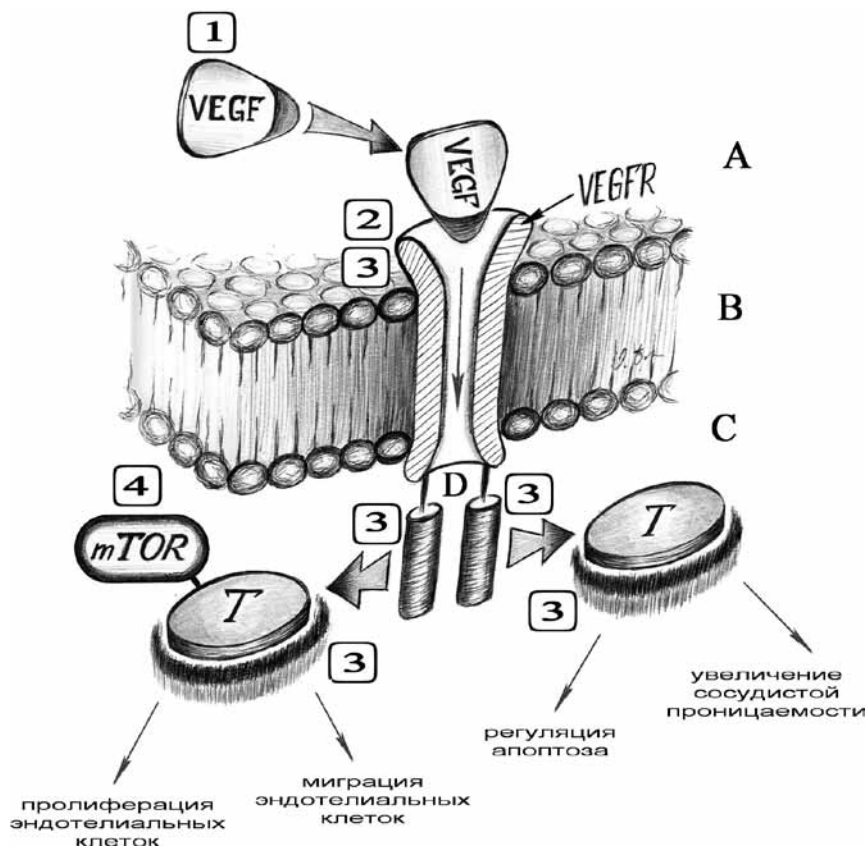


Рисунок 3. Роль VEGF в формировании новых сосудов и механизмы действия таргетных препаратов

1, 2, 3, 4 – мишени для соответствующих групп таргетных препаратов

A – внеклеточная среда

B – цитоплазматическая мембрана эндотелиальной клетки

C – внутриклеточная среда

D – внутриклеточный домен рецепторов тирозинкиназ

mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих

T – тирозинкиназы

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

VEGFR – внеклеточный домен рецепторов тирозинкиназ

верждать ведущую роль ангиогенеза в обеспечении жизнедеятельности клеток данного типа опухолей почки и их метастазов. После четкого выяснения структуры и функций всех составляющих механизма, обеспечивающего васкуляризацию опухоли, начался поиск препаратов, способных блокировать процесс васкуляризации на разных уровнях. Направленная противоопухолевая терапия с использованием таких препаратов получила название – «таргетная» (от англ. «target» – мишень). Условно можно выделить четыре основных механизма действия таргетных препаратов, которые схематически изображены на рисунке 3.

1. Первое направление таргетной терапии (ТТ) – блокада циркулирующих во внеклеточной среде

молекул VEGF. На этом принципе основан механизм действия препаратов бевацизумаб (Bev), афлиберцепт, талидомид, леналидомид. Вследствие ингибции VEGF происходит:

- остановка ангиогенеза;
- регрессия VEGF-зависимых сосудов (сосуды опухолей, обычные капилляры);
- обратное развитие VEGF-индуцированных эффектов, а именно:
 - реверсия развития сосудов опухолей;
 - снижение кровотока через опухоль;
 - уменьшение поступления в опухоль кислорода и питательных веществ.

Следует отметить, что в среднем через 3 недели после прекращения приема ингибиторов VEGF неоан-

гиогенез возобновляется [13].

Бевацизумаб (Avastin, Roche) – IgG1-моноклональное антитело, способное распознавать и связывать все изоформы VEGF. Вследствие этого происходит остановка процессов передачи специфического сигнала через трансмембранный рецептор тирозинкиназ за счет изоляции циркулирующих молекул лиганда к этим рецепторам. Yang J. и соавт. в 2003 г. исследовали эффективность бевацизумаба в лечении метастатического светлоклеточного рака почки (mRCC) [14]. В группе пациентов, принимавших препарат в дозе 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели определено статистически достоверное удлинение выживаемости без прогрессии заболевания (progression-free survival, PFS) до 4,8 месяцев по сравнению с 2,5 месяцами в группе плацебо. Был отмечен невысокий уровень положительного ответа на терапию (objective response rate, ORR) – 10% пациентов. Эти показатели значительно возрастают при присоединении к терапии интерферона 2α (IFN-2α). Проведение мультицентровых рандомизированных исследований комбинированной терапии mRCC (Bev+IFN-2α) продемонстрировало удлинение PFS до 10,2 – 13,5 месяцев, увеличение ORR до 30% [15]. Указанная комбинация препаратов является терапией первой линии выбора у больных с диссеминированным светлоклеточным раком почки в Европе и США.

Афлиберцепт (VEGF Trap, Regeneron / Sanofi Aventis) – растворимый протеин, состоящий из сегментов внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2. Препарат функционирует, как «ловушка» для молекул VEGF. После введения в организм афлиберцепт накапливается в межклеточной среде эндотелия сосудов, где, подобно бевацизумабу, избирательно связывает молекулы VEGF, препятствуя их связыванию с внеклеточными доменами рецепторов тирозинкиназ и останавливая процессы ангиогенеза. Препарат на-

ходится в начальных стадиях клинических исследований.

К этой же группе принадлежит **леналидомид** (Revlimid, Celgene Corp.), дериват талидомида, обладающий антиангиогенным и иммуномодулирующим эффектом. **Талидомид** синтезирован в 1954 г. германской фармацевтической компанией Chemie Grunenthal и вначале использовался, как седативное средство. После широкого применения препарата беременным и был выявлен его тератогенный эффект. В 1994 г. Robert D'Amato доказал, что тератогенные свойства талидомида обусловлены его антиангиогенным действием [16]. В дальнейших исследованиях раскрыт механизм влияния талидомида на процессы васкуляризации благодаря ингибции VEGF и фактора роста фибробластов (FGF), без влияния на рецепторы тирозинкиназ. Механизм действия леналидомида аналогичный описанному у талидомида, эффекты более выражены и продолжительны. Иммуномодулирующее действие леналидомида обусловлено воздействием на Т-клеточное звено иммунитета. При лечении пациентов с mRCC леналидомидом PFS = 6 месяцев, медиана общей выживаемости (overall survival, OS) = 17 месяцев [17].

2. Второе направление таргетной терапии – селективная блокада внеклеточных доменов рецепторов тирозинкиназ VEGFR, PDGFR и EGFR. Этот механизм действия характерен для препаратов пазопаниб, эрлотиниб, акситиниб, ваталаниб и семаксаниб.

Пазопаниб (Votrient, GSK) – селективный ингибитор рецепторов VEGFR-1;-2;-3 и PDGFR. PFS = 9,2 месяцев, OS = 21,1 месяц, ORR = 30%. Под влиянием приема препарата наблюдается уменьшение размеров опухолей (tumor shrinkage, TS) на 30% по сравнению с исходными [18]. В октябре 2009 г. пазопаниб зарегистрирован в FDA, как препарат первой линии терапии светлокле-

точного mRCC.

Эрлотиниб (Tarceva, OSI Pharmaceutical/Genentech/Roche) – селективный ингибитор внеклеточных доменов рецепторов эпидермального фактора роста (EGF) – EGFR. Препарат также тропен к рецепторам VEGFR. PFS = 11,0 месяцев, у 60% пациентов OS = 18 месяцев [19].

Акситиниб (Axinitib, Pfizer) – селективный ингибитор внеклеточных доменов рецепторов VEGFR-1;-2;-3; PDGFR; RTKs; cKIT. PFS = 15,7 месяцев, OS = 29,9 месяцев [20].

Валаланиб (ПТК 787/ZK222584, Valalanib, Novartis Pharmaceuticals) – блокатор VEGFR-1;-2;-3, экспериментальный препарат.

Вандетаниб (ZD 6474; Zactima, AstraZeneca) – селективный ингибитор VEGFR-2 и EGFR, экспериментальный препарат.

Семаксаниб (SU 5416, Semaxanib, Pfizer) – блокатор VEGFR-2. В сочетании с IFN α семаксаниб демонстрирует ORR = 50%, OS = 10,0 месяцев [21].

Тивозаниб (AV-951; Tivozanib, AVEO Pharmaceuticals) – ингибитор всех трех типов рецепторов VEGF-1;-2;-3. Во II фазе клинических исследований ORR = 60,5%, после 16 недель терапии у 27,2% пациентов наблюдались различные степени уменьшения размеров опухолей. Сопутствующая терапия гипертензия отмечалась у 42% пациентов [22].

Учитывая, что канцерогенез RCC после его инициации происходит двумя неразрывными путями – пролиферации с задействованием Raf/MEK/ERK-киназного механизма и васкуляризации, которая обеспечивается VEGF- и PDGF-механизмами, большинство исследователей считает, что использование таргетных препаратов, нацеленных лишь на один тип рецепторов не может быть достаточно эффективным в качестве монотерапии. Поэтому широко изучается действенность высокоселективных препаратов в сочетании с таргетными препаратами других

групп [23]. Основным критерием эффективности этих комбинаций, наряду с увеличением показателей выживаемости является их низкая токсичность и влияние на качество жизни пациентов.

3. Третье направление ТТ – одновременная блокада доменов рецепторов тирозинкиназ и внутриклеточных тирозинкиназ.

Сорафениб (Nexavar, Bayer) – ингибитор мультикиназ. Доказано, что препарат ингибирует внутриклеточные киназы (B-Raf, мутантную B-Raf, C-Raf) и рецепторы, находящиеся на поверхности клеток (KIT, FLT-3, RET, VEGFR1-3, PDGFR- β). Поскольку все они задействованы в процессах ангиогенеза и апоптоза, то сорафениб, блокируя образование новых сосудов и процессы пролиферации, непосредственно влияет на развитие опухоли. К его мишеням относится серин-треониновая Raf-киназа, ключевая составляющая сигнального пути Raf/MEK/ERK, ответственного за нарушение апоптоза и пролиферацию раковых клеток. Ratain M. и соавт. в 2006 г. опубликовали результаты эффективности сорафениба в терапии больных mRCC, резистентных к терапии цитокинами. После 12 недель терапии регрессия опухоли отмечалась у 40% пациентов, стабилизация течения заболевания у 29%. К 24 неделе терапии отмечена более высокая выживаемость без прогрессии в группе сорафениба по сравнению с плацебо (50% и 18% соответственно). PFS составляла 23 и 6 недель соответственно [24]. В декабре 2005 г. сорафениб зарегистрирован FDA и рекомендован для лечения распространенных форм RCC.


Сунитиниб (Sutent, Pfizer) – ингибитор мультикиназ, блокирующий рецепторы VEGFR, PDGFR, KIT, RET, CSF-1R, FLT-3. В 2008 г. Robert Figlin представил результаты финальной стадии испытаний препарата. ORR = 39 – 47%; PFS = 11 месяцев; OS = 26 месяцев. В 2006 г. 

Таблица 1. Алгоритм поочередного назначения таргетных препаратов в лечении RCC

гистологический тип RCC		I линия терапии	II линия терапии	III линия терапии
светлоклеточный	низкая и средняя степень риска	сунитиниб, Bev+IFN α , pazопаниб цитокины*	эверолимус (после ИТ) сорафениб (после ЦТ) пазопаниб (после ЦТ) сунитиниб*(после ЦТ) акситиниб (после ИТ) #	сорафениб # сорафениб+rIL-21 # сунитиниб # акситиниб #
	высокая степень риска	темсиролимус сунитиниб*		
несветлоклеточный		темсиролимус	сорафениб*, сунитиниб*	

Условные обозначения: * – умеренная активность препарата; # – исследования продолжаются; Bev – бевацизумаб; rIL – рекомбинантный интерлейкин; ИТ – ингибиторы тирозинкиназ; ЦТ – цитокиновая терапия

препарат зарегистрирован FDA, как препарат первой линии терапии mRCC [25].

В 2009 г. Tim Eisen представил результаты II фазы клинических испытаний нового мультитаргетного препарата **регорафениб** (BAY 73-4506, Regorafenib, Bayer). Как и предыдущие препараты, регорафениб нацелен на процессы ангиогенеза благодаря блокаде VEGFR1-3, TIE-2, PDGFR- β , и на процессы клеточной пролиферации, ингибируя онкогенные тирозинкиназы RAF, RET, c-KIT. На момент презентации у 81% пациентов зафиксирована стабилизация (50%) либо регрессия (31%) заболевания. PFS = 8,3 месяцев [26].

Экспериментальный мультитаргетный препарат **цедираниб** (AZD 2171; Recentin, AstraZeneca) в доклинических испытаниях демонстрирует противоопухолевую активность при различных формах рака, включая ПКР.

4. Четвертое направление ТТ – блокада mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишени рапамицина у млекопитающих, внутриклеточного энзима, активирующего киназы, ответственные за поддержку жизнедеятельности опухолевых клеток. mTOR существует в виде двух сигнальных комплексов: mTORC1, который принимает участие в интрацеллюлярном синтезе протеинов и mTORC2, принимающий участие в формировании цитоскелетона (клеточного каркаса, стабилизирующего цитоплазму клетки). При участии mTOR происходит активация протеинкиназ Ca(PKCa) и

АКТ/ПКВ, вследствие чего возрастает синтез биоактивных протеинов HIF1 α и циклина D. Молекулы mTOR активируются под влиянием стимуляции внеклеточных доменов рецепторов тирозинкиназ факторами роста, вследствие ингибиции генов-супрессоров опухолевого роста и непосредственного воздействия онкогенов. Гиперпродукция HIF1 α вызывает, в свою очередь, гиперэкспрессию VEGF и PDGF, с последующей активацией ангиогенеза, как было рассмотрено ранее. Благодаря влиянию mTOR на синтез HIF1 α , ингибция mTOR была избрана одной из мишеней таргетной терапии.

Темсиролимус (Torisel, Wyeth Pharmaceuticals) – специфический блокатор mTORC1. Прием темсиролимуса вызывает остановку синтеза mTORC1, снижение уровней VEGF и PDGFR, тем самым приостанавливая ангиогенез и опухолевую прогрессию. Доказано, что эффективность и безопасность монотерапии темсиролимусом выше, чем в комбинации с IFN α или бевацизумабом. PFS в монотерапии несветлоклеточных форм mRCC равняется 3,8 месяцев, OS = 10,9 месяцев [27, 28]. Темсиролимус зарегистрирован FDA и EMEA в 2007 г., является препаратом первой линии выбора в терапии несветлоклеточных форм mRCC и RCC высокой степени риска прогрессии заболевания. Следует отметить, что сорафениб и сунитиниб также демонстрируют умеренную действенность в терапии несветлоклеточных форм mRCC и

рассматриваются в качестве терапии второй линии выбора [29].

Эверолимус (Afinitor, Novartis) – дериват рапамицина, препарат с иммуносупрессивным и антиангиогенным действием, специфически нацеленный на блокаду mTORC1. В 2008 г. Motzer R. и Escudier B. опубликовали результаты III фазы клинического исследования эффективности эверолимуса в лечении пациентов с mRCC, у которых прием сорафениба или сунитиниба не продемонстрировал клинического улучшения, либо на фоне предыдущего улучшения вновь возобновлялась опухолевая прогрессия. ORR = 26%, PFS = 4,0 месяца по сравнению с 1,9 месяцев с группой плацебо [30]. В 2009 г. препарат зарегистрирован FDA и EMEA, рекомендован для лечения mRCC в случаях неэффективности сорафениба и сунитиниба, а также прекращения их лечебного эффекта. В 2010 г. Casciano R. и соавт. доложили результаты непрямого сравнительного исследования эффективности эверолимуса и сорафениба в терапии сунитиниб-рефрактерных пациентов. В исследование было включено 98 пациентов, 46 из них назначался эверолимус, 52 – сорафениб. PFS в группе эверолимуса равнялась 40,8 недель, OS = 78 недель, в группе сорафениба – PFS = 17,7 недель, OS = 32 неделям [31].

В 2010 г. ASCO разработан алгоритм назначения таргетных препаратов в зависимости от гистологического типа RCC и степени риска прогрессии заболевания [32]. Обобщив рекомендации ASCO и ре-

зультаты продолжающихся исследований, в которых отмечен положительный клинический эффект, можно систематизировать современный подход к медикаментозной терапии RCC (таблица 1).

Кроме вышеописанных препаратов синтезирован ряд экспериментальных средств, изучение эффективности которых в лечении RCC находится на начальных этапах.

Начаты исследования эффективности новых ингибиторов mTOR – **OSI-027** и **AZD8055**, действие которых одновременно направлено на блокаду обоих комплексов mTORC1 и mTORC2 [33].

Бортезомиб (PS-341, Bortezomib, Velcade, Millenium Pharmaceuticals Inc.) – высокоселективный обратимый ингибитор 26-S протеасомы, модифицированная борная кислота. Вследствии ингибции протеолитических эффектов протеасомы происходит инактивация онкогенного протеина NF- κ B, торможение протеолиза, уменьшение количества антиапоптозных факторов, молекул-медиаторов воспаления и молекул клеточной адгезии, а также цитокинов, способствующих опухолевому росту. Изучается влияние препарата на течение RCC.

Учитывая непосредственное влияние протеинов HIF1 α на процессы ангиогенеза, осуществляется поиск возможностей блокады HIF1 α -механизма. Экспериментальный препарат **AMG 386** (Amgen Inc.) – нейтрализующий полипептид, нарушает связь рецепторов TIE-2 с ангиопоэтином 1/2, тем самым останавливает проангиогенные эффекты HIF1 α . Как показала I фаза клинических испытаний, AMG 386 демонстрирует умеренную антиангиогенную активность [34]. Другой HIF1 α -нацеленный препарат **WX-G250** (Rencarex, Wilex) – химерное моноклональное антитело, нацеленное на антиген SA-IX^{MN/G250}, гиперэкспрессирован в клетках RCC и HIF1 α -зависимый. При приеме препарата пациентами

с светлоклеточным mRCC OS = 15 месяцев [35]. При комбинированной терапии WX-G250+IL-2, OS = 22 месяца [10]. Рассматривается возможность назначения WX-G250 в качестве адъювантной терапии перед оперативным лечением пациентам с RCC высокой группы риска прогрессии заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ТТ, ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленный опыт применения антиангиогенных препаратов в терапии RCC демонстрирует, что в среднем через 10-12 месяцев монотерапии, несмотря на продолжение приема VEGF-нацеленных препаратов пациентами, неоангиогенез и опухолевая прогрессия возобновляются [37]. Существует гипотеза, что возможности монотерапии антиангиогенными препаратами ограничены способностью раковых клеток адаптироваться к терапии путем гиперэкспрессии дополнительных онкогенов и ангиогенных факторов роста (FGF, IL-8, HIF1 α , ангиопоэтина), благодаря чему происходит возобновление ангиогенеза и опухолевой прогрессии [38]. Однако перекрестной резистентности раковых клеток к представителям разных групп таргетных препаратов не наблюдается. Поэтому актуальна разработка схем поочередного («sequential») лечения или комбинированной ТТ. Так, в сентябре 2010 г. Di Lorenzo G. опубликовал результаты исследования эффективности сорафениба в качестве препарата третьей линии терапии после поочередного применения сунитиниба и эверолимуса. Было отобрано 150 пациентов, у которых на фоне приема сунитиниба наступало возобновление опухолевой прогрессии. PFS под влиянием сунитиниба равнялась 10 месяцам. Через 2 месяца после клинически подтвержденного возобновления развития заболевания, пациентам назначался эверолимус. На фоне приема эверолимуса PFS у пациентов с низкой и средней сте-

пенью риска развития заболевания составляла 4 месяца, у пациентов с высокой степенью – 2 месяца. Через 1 месяц после возобновления прогрессии на фоне эверолимуса пациентам назначали сорафениб в суточной дозе 800 мг. PFS = 4 месяца, OS = 7 месяцев. Таким образом, в случае возобновления опухолевой прогрессии на фоне лечения сунитинибом поочередная терапия сунитиниб→эверолимус→сорафениб у 150 пациентов демонстрировала OS = 21 месяц. Лишь у трех пациентов с изначально высокой степенью риска развития заболевания OS составляла 19,7, 10,7 и 9,4 месяцев. Характерно, что в случаях первичной рефрактерности пациентов к лечению сунитинибом, поочередная терапия сорафенибом также была безрезультатной [39]. Во II фазе клинического исследования изучалась эффективность акситиниба в поочередной терапии mRCC после возобновления опухолевой прогрессии на фоне последовательного приема сунитиниб→сорафениб (группа 1); цитокины→сорафениб (группа 2); и монотерапии сорафенибом (группа 3). PFS на фоне приема акситиниба составляла 7,1, 9 и 7,7 месяцев соответственно [40]. В 2009 году также были представлены результаты применения следующих вариантов поочередной терапии [41]:

- Bev+IFN(PFS=10,2 месяцев) → сорафениб (PFS=6,0 месяцев) → акситиниб (PFS=7,4 месяцев) → эверолимус (PFS= 4,0 месяцев). Общая PFS = 27,1 месяцев.

- Bev+IFN(10,2 месяцев) → сунитиниб (7,0 месяцев) → сорафениб (4,5 месяца) → эверолимус (4,0 месяца). Общая PFS = 25,7 месяцев.

- IFN(5,0) → акситиниб (15,7 месяцев) → эверолимус (4,0 месяца). Общая PFS = 24,7 месяцев.

- сунитиниб (11,0 месяцев) → сорафениб (4,5 месяца) → эверолимус (4,0 месяца). Общая PFS = 19,5 месяцев.

Во II фазе клинических исследований находится изучение дей-

ственности комбинации сорафениб + рекомбинантный интерлейкин-21 в качестве третьей линии терапии после возобновления опухолевой прогрессии на фоне ТТ. По предварительным данным, ORR = 48%, PFS = 21 недель [42].

В I-II фазах находятся исследования эффективности комбинированной терапии с одновременным использованием препаратов разных групп. Первое направление – одновременная блокада циркулирующих молекул VEGF и рецепторов VEGFR (вертикальная стратегия); второе направление – одновременное использование препаратов, нацеленных на VEGF- и PDGF-механизмы в сочетании с блокаторами mTOR (горизонтальная стратегия). Последние исследования показали, что возможности одновременного назначения ингибиторов тирозинкиназ с блокаторами mTOR ограничены выраженной сопутствующей гипертензией, что не позволяет прием терапевтических доз препаратов [23]. Отмечено возрастание токсичности сунитиниба в комбинации со всеми таргетными препаратами, кроме бевацизумаба. В то же время, бевацизумаб редко проявляет токсические эффекты при комбинированной терапии. При комбинированной терапии Bev+эрлотиниб ORR = 60%, PFS = 11 месяцев, OS = 18 месяцев [19].

В настоящее время исследуется эффективность комбинации сунитиниба и аутологичной противоопухолевой вакцины AGS-003 (Argos Therapeutics), выработанной на основе раковых клеток конкретного пациента. AGS-003 – высокоспецифичный препарат, состоящий из дендритных клеток, опухолевого антигена и CD40 – молекулы, стимулирующей иммунный ответ. В марте 2010 г. Logan Theodora представила результаты исследования эффективности вакцины в лечении пациентов с метастатическим RCC, диагностированным спустя несколько месяцев после проведенных пациентам нефрэктомий по поводу

локализованного RCC. Учитывая, что большинство пациентов отнеслись к группам средней либо высокой степени риска прогрессии заболевания, полученные результаты можно считать обнадеживающими. ORR = 40%, а PFS в группе AGS-003 составляла 5,6 месяцев, по сравнению с известными показателями PFS после применения IFN α в подобных случаях – 5,1 месяцев у пациентов средней степени риска и 2,5 месяца в группе высокого риска [43]. Вследствии усиления иммунного ответа на фоне приема AGS-003, логичным было ожидание эффективности комбинированной терапии с использованием антиангиогенных препаратов. После лечения комбинацией AGS-003+сунитиниб 22 пациентов с mRCC, диагностированным после нефрэктомий по поводу локализованного RCC, ORR = 81%, PFS = 12,5 месяцев [44].

Учитывая наличие значительного количества таргетных препаратов, избирательную чувствительность опухолей к ТТ и стремительное прогрессирование mRCC, целесообразно широкое применение молекулярных биомаркеров для определения чувствительности опухолей уже на ранних этапах лечения. Это позволит вовремя назначить нужный препарат, не дожидаясь клинического ухудшения вследствие невосприимчивости опухоли к проводимой ТТ.

Существует два варианта начала назначения таргетной терапии: до оперативного лечения или в послеоперационном периоде. Прием таргетных препаратов за 2-3 месяца до оперативного вмешательства позволяет уменьшить размеры опухоли и метастазов, что облегчает их последующее удаление. Также, при выраженном эффекте ТТ вероятен пересмотр объема хирургического вмешательства в сторону органосохраняющей операции. При такой лечебной тактике вероятна редукция микроскопических метастатических очагов и предотвращение

интраоперационной диссеминации процесса вследствие блокады неоангиогенеза.

Прием ТТ за 12,2 недель до операции вызывает уменьшение объема опухоли почки на 10-30% [45]. После 33 дней предоперационного приема сорафениба отмечалось уменьшение размеров новообразований в среднем на 9,6%. Из 30 исследуемых пациентов выраженный терапевтический эффект наблюдался у 28 пациентов, частичный – у одного. Значительных побочных эффектов, препятствующих проведению операции не было зафиксировано [46]. Также исследовалось влияние приема 2-3 циклов сунитиниба перед нефрэктомией у 52 пациентов с mRCC. За 14 дней до операции прием ТТ прекращался и возобновлялся через 14 дней после нее. Медиана редукции размеров опухолей составляла 14,5% в наибольшем измерении. Нефрэктомия произведена у 35 из 52 пациентов (67%). Хирургические осложнения наблюдались в 15% случаев. У 32% пациентов наблюдалась прогрессия заболевания во время перерыва в приеме препарата. У 63% прооперированных больных отмечалось улучшение либо стабилизация течения заболевания, снижение уровней опухолевых маркеров в крови. Сравнение эффективности 2-х и 3-х циклов предоперационного приема сунитиниба не показало существенной разницы в эффективности терапии и уровнях хирургических осложнений. Медианы выживаемости на момент презентации определены не были [47]. Указанные результаты свидетельствуют, что предоперационное назначение сунитиниба пациентам с светлоклеточным mRCC является безопасным, позволяет осуществлять контроль над прогрессией заболевания в большинстве наблюдений, а также вызывает уменьшение размеров опухолей в относительно короткие сроки.

Существенным недостатком этой тактики можно считать прогресси-

рование заболевания в случаях незначительной эффективности ТТ с последующим увеличением объема оперативного вмешательства. Побочное действие таргетных препаратов (гипертензия, рвота, диарея, изменение реологических свойств крови) у определенного количества больных ухудшает течение послеоперационного периода, усложняет заживление ран, вызывает кровотечения и тромбоемболии [48].

К преимуществам проведения хирургического вмешательства до назначения ТТ можно отнести уменьшение раковой интоксикации сразу же после удаления опухоли, возможность определения гистологического типа опухоли и степени ядерной атипии, что позволяет четко назначить соответствующий таргетный препарат и спрогнозировать его эффективность. Ход операции и послеоперационный период не усложняются возможными побочными эффектами ТТ. Однако, при указанной тактике невозможно немедленное проведение ТТ, поскольку, учитывая возможные побочные эффекты препаратов, начинать ТТ следует после заживления послеоперационных ран.

Единой точки зрения относительно соотношения времени проведения ТТ и хирургического лечения RCC в данный момент не сформировано. Лечебная тактика индивидуальна у каждого пациента. Безусловно, в случаях присутствия у пациента макрогематурии, значительной опухолевой интоксикации и высокой степени риска возникновения хирургических осложнений на фоне ТТ, лечение следует начинать с оперативного вмешательства и последующей фармакотерапии.

При возможности проведения метастазэктомии, она, безусловно, показана пациентам с mRCC. Метастазэктомия удлиняет OS па-

циентов с mRCC, даже с изначально неблагоприятным прогнозом. В мультицентровом ретроспективном исследовании Naito S. и соавт. в 2010 г. проанализованы результаты лечения 1463 пациентов с mRCC. 304 из них (20,8%) было произведено метастазэктомии с последующей ТТ. OS среди прооперированных пациентов составляла 44,3 месяцев, по сравнению с 16,4 месяцев у пациентов с mRCC, которым проводилась только ТТ [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сформулировать общие закономерности назначения таргетной терапии и прогнозирования ее эффективности:

1. ТТ не исключает, а дополняет хирургические методы лечения RCC при возможности удаления первичной опухоли и метастатических очагов.

2. Препараты ТТ в большинстве случаев эффективны при лечении светлоклеточных форм RCC. Только темсиролимус и частично сорафениб и сунитиниб демонстрируют действенность в лечении несветлоклеточных форм.

3. Сунитиниб – первый таргетный препарат, демонстрирующий среднюю общую выживаемость в лечении метастатических форм светлоклеточного RCC большую, чем 2 года.

4. С увеличением степени ядерной атипии по Fuhrmann снижается эффективность ТТ.

5. Существуют исследования, указывающие на целесообразность предоперационного назначения ТТ.

6. Учитывая значительное количество молекулярных и генетических факторов, задействованных в процессах канцерогенеза RCC, использование препаратов, нацеленных лишь на один тип рецепторов не может считаться достаточно

эффективным в качестве монотерапии.

7. В большинстве случаев, после 10-12 месяцев монотерапии, несмотря на продолжение приема VEGF-нацеленных препаратов, неоангиогенез и опухолевая прогрессия возобновляются. Поэтому разрабатываются схемы поочередного («sequential») назначения антиангиогенных препаратов различного направления а также варианты комбинированной ТТ.

8. Не у всех пациентов с RCC отмечается позитивный терапевтический ответ на прием таргетных препаратов. Среди пациентов, принимающих ТТ, часто наблюдаются побочные действия препаратов.

9. После прекращения ТТ происходит возобновление опухолевой прогрессии.

Результаты применения таргетной терапии демонстрируют перспективность консервативного лечения метастатического RCC. У пациентов, ранее считавшихся безнадежными, под влиянием ТТ наблюдается клинически значимое обратимое развитие заболевания с улучшением качества жизни. Следует признать наличие неразрешенных вопросов, среди которых способность опухолей адаптироваться к ТТ, незначительные успехи в лечении несветлоклеточных форм RCC, высокая стоимость препаратов, ограничивающая их широкое применение. Однако, учитывая существенный сдвиг в исследованиях канцерогенеза RCC, произошедший за последние несколько лет, очевидно, что факторы роста, тирозинкиназы, mTOR, HIF1 α , а также управляемые ими процессы и в дальнейшем будут рассматриваться, как основные мишени в медикаментозной терапии почечно-клеточного рака. ■

Ключевые слова: рак почки, ангиогенез, блокада ангиогенеза, лечение, противоопухолевые препараты.

Keywords: renal cell carcinoma, angiogenesis, angiogenesis inhibition, treatment, antitumoral drugs.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та співав. Рак в Україні 2007-2008 // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 2009. № 10. С. 60.
- Аксель Е.М., Давидов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вест. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2, прил. 1. С. 115-116.
- Rini B., Small E. Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma // Journal of Clinical Oncology. 2005. Vol. 23. № 5. P. 1028-1043.
- Возіанов О.Ф., Романенко А.М., Клименко І.О. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи // Онкологія. 2006. Т. 8. № 2. С. 153-157.
- Abdollahi A., Schwager C., Kleeff J., Esposito I., Domhan S., Peschke P., Hauser K., Hahnfeldt P., Hlatky L., Debus J., Peters J.M., Friess H., Folkman J., Huber P.E. Transcriptional network governing the angiogenic switch in human pancreatic cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 12890-12895.
- Comings D. A general theory of carcinogenesis // Proc Nat Acad Sci USA. 1973. Vol. 70. P. 3324-3328.
- Knudson A., Strong L., Anderson D. Heredity and cancer in man // Prog Med Genet. 1973. Vol. 9. P. 113-158.
- Kaelin W. The Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene and Kidney Cancer // Clinical Cancer Research. 2004. Vol. 10. P. 6290.
- Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factor for oxygen-dependent proteolysis // Nature. 1999. Vol. 399. P. 271-275.
- Na X., Wu G., Ryan C.K., Schoen S.R., diSantagnese P.A., Messing E.M. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // J. Urol. 2003. Vol. 170. № 2, Pt.1. P. 588-592.
- Zhong H., De Marzo A.M., Laughner E., Lim M., Hilton D.A., Zagzag D., Buechler P., Isaacs W.B., Semenza G.L., Simons J.W. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1-alpha in common human cancers and their metastases // Cancer Res. 1999. Vol. 59. № 22. P. 5830-5835.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N Engl J Med. 1971. Vol. 285. P. 1182-1186.
- Vosseler S., Mirancea N., Bohlen P., Mueller M.M., Fusenig N.E. Angiogenesis inhibition by vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade reduces stromal matrix metalloproteinase expression, normalizes stromal tissue, and reverts epithelial tumor phenotype in surface heterotransplants // Cancer Res. 2005. Vol. 65. № 4. P. 1294-1305.
- Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Steinberg S.M., Chen H.X., Rosenberg S.A. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P.427-434.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., Chevreau C., Filipek M., Melichar B., Bajetta E., Gorbunova V., Bay J.O., Bodrogi I., Jagiello-Gruszfeld A., Moore N. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 2103-2111.
- D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis // Proc Nat Acad Sci USA. 1994. Vol. 91. P. 4082-4085.
- Amato R.J., Hernandez-McClain J., Saxena S., Khan M. Lenalidomide Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma // American Journal of Clinical Oncology. 2008. Vol. 31. № 3. P. 244-249.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J., Barrios C.H., Salman P., Gladkov O.A., Kavina A., Zarba J.J., Chen M., McCann L., Pandite L., Roychowdhury D.F., Hawkins R.E. 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.
- Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R., Edwards D.L., Baughman C., Greco A. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 7889-7896.
- Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D., Wilding G., Hudes G.R., Bolte O., Motzer R.J., Bycott P., Liau K.F., Freddo J., Trask P.C., Kim S., Rini B.I. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study // Lancet Oncol. 2007. Vol. 8. P. 975-984.
- Lara P.N. Jr., Quinn D.I., Margolin K., Meyers F.J., Longmate J., Frankel P., Mack P.C., Turrell C., Valk P., Rao J., Buckley P., Wun T., Gosselin R., Galvin I., Gumerlock P.H., Lenz H.J., Doroshov J.H., Gandara D.R. SU5416 plus interferon alpha in advanced renal cell carcinoma: a phase II California Cancer Consortium Study with biological and imaging correlates of angiogenesis inhibition // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. № 13. P. 4772-4781.
- Bhargava P., Esteves B., Nosov D. Updated activity and safety results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) of AV-951 a potent and selective VEGFR1, 2 and 3 kinase inhibitor in patients with renal cell carcinoma (RCC) // ASCO Annual Meeting. 2009. Abstr. № 5032.
- Escudier B. What does the future holds in RCC? // 2-nd European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers (EMUC). 2009. Barcelona, Spain.
- Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M., Flaherty K.T., Kaye S.B., Rosner G.L., Gore M., Desai A.A., Patnaik A., Xiong H.Q., Rowinsky E., Abbruzzese J.L., Xia C., Simantov R., Schwartz B., O'Dwyer P.J. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 2505-2512.
- Figlin R. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // ASCO Meeting. 2008. Abstract 5024.
- Eisen T., Joensuu H., Nathan P. et al. Phase II study of BAY 73-4506, a multikinase inhibitor, in previously untreated patients with metastatic or unresectable renal cell cancer (abstract #5033) // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27. P. 242.
- Escudier B., Negrier S., Gravis G. «Can the combination of temsirolimus and bevacizumab improve the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)?» Results of the randomized TORAVA phase II trial / ASCO Annual Meeting, June 4-8, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA // J. Clin. Oncol. 2010. P. 15. Abstract 4516.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. Temsirolimus, interferon alfa or both in advanced renal cell carcinoma // The New England Journal of Medicine. 2007. Vol. 356. P. 2271-2281.
- Choueiri T.K., Plantade A., Elson P., Negrier S., Ravaud A., Oudard S., Zhou M., Rini B.I., Bukowski R.M., Escudier B. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 1. P. 127-131.
- Motzer R., Escudier B., Oudard S. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. // The Lancet. 2008. Vol. 372. Issue 9637. P. 449-456.
- Casciano R., Malangone E., Sherman S. et al. An indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory mRCC patients // ASCO Annual Meeting. 2010. Abstract № 4611.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Renal Cell Carcinoma, v.1.2010. (Available at <http://www.nccn.org>).
- Sparks C., Guertin D. Targeting mTOR: prospects for mTOR complex 2 inhibitors in cancer therapy // Oncogene. Vol. 29. P. 3733-3744.
- Rosen L.S., Hong D., Chap L., Kurzrock R., Garcia A., Rasmussen E. First-in-human study of AMG 386, a selective angiotensin II-neutralizing peptidibody, in adult patients with advanced solid tumors // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts) 2007 June 20. 2007. Vol. 25. 18 suppl. Abstr. 3522.
- Bleumer I., Knuth A., Oosterwijk E., Hofmann R., Varga Z., Lamers C., Kruit W., Melchior S., Mala C., Ullrich S., De Mulder P., Mulders P.F., Beck J. A phase II trial of chimeric monoclonal antibody WX-G250 for advanced renal cell carcinoma patients // Br. J. Cancer. 2004. Vol. 90. № 5. P. 985-990.
- Bleumer I., Oosterwijk E., Oosterwijk-Wakka J.C., Völler M.C., Melchior S., Warnaar S.O., Mala C., Beck J., Mulders P.F. A clinical trial with chimeric monoclonal antibody WX-G250 and low dose interleukin-2 pulsing scheme for advanced renal cell carcinoma // J. Urol. 2006. Vol. 175. № 1. P. 57-62.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim S.T., Chen I., Bycott P.W., Baum C.M., Figlin R.A. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115-124.
- Rini B., Atkins M. Resistance to targeted therapy in renal cell carcinoma. // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10. P. 992-1000.
- Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P., Rescigno P., Milella M., Ortega C., Aieta M., D'Aniello C., Longo N., Felici A., Ruggeri E.M., Palmieri G., Imbimbo C., Aglietta M., De Placido S., Miron E. Third-line Sorafenib After Sequential Therapy With Sunitinib and mTOR Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma // European Urology. 2010. Accepted from: www.europeanurology.com. 17.10.2010.
- Dutcher J., Wild D., Huges G. Sequential axitinib (AG-013736) therapy of patients (pts) with metastatic clear cell renal cancer (RCC) refractory to sunitinib and sorafenib, cytokines and sorafenib or sorafenib alone // J. Clin. Oncol. 2008. V. 26. Suppl. Abstract 5127.
- Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma // Cancer. 2009. Vol. 115. № 10. Suppl. P. 2321-2326.
- Bhatia S., Heath I., Puzanov W. Phase II study of recombinant IL-21 plus sorafenib as second or third line therapy for metastatic renal cell cancer [abstract 3023] // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 15.
- Logan T. A phase I/II study of AGS-003, a personalized immunotherapeutic evaluated in newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma (mRCC) subjects // ASCO Genitourinary Cancers Symposium. 2010. Abstract. № 379.
- Amin A., Dudek A., Logan T. A Phase II Study Testing the Safety and Activity of AGS-003 as an Immunotherapeutic in Subjects with Newly Diagnosed Advanced Stage Renal Cell Carcinoma (RCC) in Combination with Sunitinib // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 15, suppl. Abstr. № 4588.
- Kondo T., Hashimoto Y., Kobayashi H., Iizuka J., Nishikawa T., Nakano M., Tanabe K. Presurgical Targeted Therapy with Tyrosine Inhibitor for Advanced Renal Cell Carcinoma: Clinical Results and Histopathological Therapeutics Effects // Jpn. J. Clin. Oncol. 2010. Abstract. doi: 10.1093/jcco/hyq150.
- Cowey C.L., Amin C., Pruthi R.S., Wallen E.M., Nielsen M.E., Grigson G., Watkins C., Nance K.V., Crane J., Jalkut M., Moore D.T., Kim W.Y., Godley P.A., Whang Y.E., Fielding J.R., Rathmell W.K. Neoadjuvant Clinical Trial With Sorafenib for Patients With Stage II or Higher Renal Cell Carcinoma // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 9. P. 1502-1507.
- Powles T., Kayani I., Blanc C. The safety and efficacy of sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer // ASCO Genitourinary Cancers Symposium. 2010. Abstr. № 369.
- Jacqmin D. Timing of cytoreductive nephrectomy prior or after molecular targeted therapy? // 7th Meeting of EAU Section of Oncological Urology (ESOU). 2010. P. 53.
- Naito S., Yamamoto N., Takayama T., Muramoto M., Shinohara N., Nishiyama K., Takahashi A., Maruyama R., Saika T., Hoshi S., Nagao K., Yamamoto S., Sugimura I., Uemura H., Koga S., Takahashi M., Ito E., Ozono S., Terachi T., Naito S., Tomita Y. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 2. P. 317-326.