

Молекулярные особенности почечно-клеточного рака: ранняя диагностика и перспективы терапии

О.В. Ковалева¹, О.Р. Назарова², В.Б. Матвеев², А.Н. Грачев¹

¹НИИ канцерогенеза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

²НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Владимировна Ковалева ovkovaleva@gmail.com

Рак почки по праву считается одной из основных проблем современной онкоурологии. В структуре онкологической заболеваемости в России доля злокачественных новообразований почки составляет 4,3 %. В последние годы отмечается тенденция к увеличению абсолютного числа данной категории больных. В общей структуре заболеваемости злокачественные новообразования почки составляют 3,6 %, что соответствует 10-му ранговому месту. Для некоторых новообразований, например опухолей простаты и яичников, существуют диагностические маркеры, что позволило в последние годы выявлять данные заболевания на значительно более ранних стадиях, нежели раньше. Рак почки по-прежнему остается достаточно сложным в диагностическом и терапевтическом плане заболеванием, которое симптоматически проявляет себя уже на поздних стадиях. В России на момент установления диагноза локализованный и местно-распространенный рак почки выявляется у 75,4 % заболевших. Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке различных таргетных препаратов, направленных на лечение данного заболевания, терапия почечно-клеточного рака на данный момент не достигла значительных успехов. Большинство современных таргетных терапевтических агентов, направленных на лечение рака почки, включает в себя ингибиторы различных компонентов одного сигнального пути, берущего свое начало от опухолевого супрессора VHL1, потеря экспрессии которого наблюдается в большинстве случаев почечно-клеточных карцином. Очевидно, что существующие на фармацевтическом рынке препараты не обладают достаточной терапевтической эффективностью. Именно поэтому возникает необходимость поиска новых сигнальных путей, регулирующих важнейшие клеточные процессы, такие как пролиферация, миграция и апоптоз. Существующие на сегодняшний день маркеры прогноза и мишени терапии почечно-клеточного рака малочисленны и низкоспецифичны. В связи с этим поиск и валидация новых маркеров, а в особенности новых специфических мишеней для лечения онкопатологий почки представляются чрезвычайно актуальными.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, диагностические и прогностические маркеры, таргетная терапия, HIF-1 α , VHL, VEGF, TGF- α , PDGF, Bcl-2, ангиогенез

Molecular features of renal cell carcinoma: early diagnostics and perspectives for therapy

O. V. Kovaleva¹, O. R. Nazarova², V. B. Matveev², A. N. Gratchev¹

¹Scientific Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24;

²Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24

Kidney cancer (renal cell carcinoma) is one of the major problems of modern urological oncology. In Russia renal cell carcinoma accounts for 4.3 % of all cancers. The global incidence of renal cell carcinoma has increased over the past two decades. Worldwide renal cell carcinoma accounts for 3.6 % of all cancers and is 10th frequent malignancy. For some malignancies, for instance tumours of prostate, there are markers known that allowed improved early diagnostics. Kidney cancer, however, remains to be hard to diagnose and to treat, since the symptoms can be detected on advanced stages of the disease. In Russia 75.4 % of renal cell carcinoma cases detected at the stage of local and locally advanced disease. Though there are various target drugs on the market aimed to treat this disease, the results of renal cell carcinoma treatment did not reach any substantial success. Most of existing target drugs for kidney cancer treatment include inhibitors of a single signaling pathway regulated by VHL1, which expression is lost in the vast majority of renal-cell carcinomas. Till now existing drugs did not reach sufficient efficacy. Therefore, it is highly important to search for new signaling pathways, regulating such cellular processes as proliferation, migration and apoptosis. Further, prognostic markers and therapy targets identified so far are not sufficient and poorly specific. Therefore identification and validation of new markers, and especially new specific targets for the treatment of kidney oncopathologies is highly important and timely task.

Key words: renal cell carcinoma, diagnostic and prognostic markers, target therapy, HIF-1 α , VHL, VEGF, TGF- α , PDGF, Bcl-2, angiogenesis

Введение

В последние два десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) по всему миру. Рак почки в России занимает 10-е место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований, а по уровню при-

роста уступает только раку предстательной железы [1, 2]. Максимум заболеваемости приходится на возрастную категорию 55–60 лет; у мужчин ПКР встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [3]. Высокий метастатический потенциал приводит к тому, что метастазы обнаруживаются у 25 % пациентов на момент установления диа-

гноза [1, 4]. Прогноз течения заболевания при развитии метастатического процесса у больных ПКР крайне неблагоприятный: при отсутствии специфического лечения период до прогрессирования составляет 2–4 мес, а средняя продолжительность жизни после выявления метастазов – не более 10–13 мес [5].

Эпидемиология

Несмотря на большое количество исследований, проводимых в последние годы, этиология ПКР до сих пор остается невыясненной. Однако существуют некоторые факторы риска, способствующие развитию данного новообразования.

На сегодняшний день доказано, что курение табака является одним из наиболее значимых факторов риска развития различных злокачественных новообразований. Риск появления опухоли почки у курильщиков обеих половых групп возрастает на 30 % по сравнению с некурящим населением. Также подтверждено неблагоприятное влияние чрезмерной массы тела на вероятность развития рака почки. Ожирение приводит к увеличению частоты заболеваемости ПКР на 20 %. Некоторые авторы связывают возникновение ПКР с использованием диуретических препаратов и сахарным диабетом. Стоит отметить, что ПКР не является профессиональным заболеванием, и достоверного влияния различных продуктов питания на заболеваемость данным типом опухоли не выявлено [6–11].

Классификация

Первое упоминание о возможном случае рака почки было сделано Даниэлем Сеннертом в 1613 г. [12], однако однозначно подтвержденный случай ПКР был описан только в 1810 г. во Франции [12]. Первая классификация рака почки была представлена в 1826 г. [13], но споры о том, что должно лежать в основе этой классификации, продолжались до конца XX века.

В основе традиционной классификации рака почки лежат особенности морфологии клетки и клеточного ядра. В настоящее время наиболее широкое распространение получило определение ядерного индекса по Фурману. Впервые классификация, основанная на генетических признаках, предложена G. Kovacs в 1989 г. В 1996 г. на практической конференции в Гейдельберге принята новая классификация, выделяющая 4 формы ПКР, для каждой из которых характерны специфические генетические аберрации, обуславливающие различное клиническое течение и разную чувствительность к проводимому лечению. Согласно данной классификации различают непиллярный (светлоклеточный) (75 %), пиллярный (хромофильный) (7–14 %), хромофобный рак (4–10 %), и рак собирательных протоков (1–2 %) [14].

Молекулярные особенности

Самым распространенным типом ПКР является светлоклеточный рак, диагностируемый у 75 % боль-

ных ПКР. Считается, что светлоклеточная почечно-клеточная карцинома возникает из эпителиальных клеток проксимальных отделов почечных канальцев. Большинство светлоклеточных карцином характеризуются инактивацией гена-супрессора *VHL* вследствие мутаций, аллельных делеций и/или метилирования [15, 16]. Ген *VHL* был открыт в 1993 г. при исследовании наследственного ПКР, а годом позже его мутации были описаны и в спорадических случаях [17, 18]. Потеря или нарушение экспрессии *VHL*, по различным данным, наблюдается в 50–80 % случаев светлоклеточного ПКР. При других гистологических вариантах ПКР (папиллярный, хромофобный и рак собирательных трубочек) мутации гена *VHL* не выявлены. Была выдвинута гипотеза, что нарушение активности гена *VHL* и контролируемых им внутриклеточных сигнальных путей при ПКР является одним из ранних и ключевых событий [19–22]. В физиологических условиях *VHL*, являющийся опухолевым супрессором, обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня транскрипционного фактора HIF-1 α (hypoxia-induced factor – индуцируемый гипоксией фактор). Белок VHL является составной частью убиквитин-лигазного комплекса, с помощью которого осуществляется деградация HIF-1 α [23]. Перечисленные выше нарушения приводят к блокированию экспрессии *VHL* или синтезу дефектного белкового продукта. В клетке при этом накапливается избыточное количество HIF-1 α , который активирует транскрипцию индуцируемых гипоксией генов (VEGF – vascular endothelial growth factor, PDGF – platelet-derived growth factor, TGF- α – transforming growth factor α и др.), участвующих в положительной регуляции как клеточной пролиферации, так и неоангиогенеза [16, 24], которые позволяют клетке временно адаптироваться к гипоксии. Известно, что VEGF играет центральную роль в ангиогенезе, и гиперэкспрессия данного фактора роста обеспечивает образование новых сосудов. В то же время избыточная продукция PDGF занимает ключевое место в процессе эндотелиальной стабилизации за счет стимуляции перicyтов [25]. TGF- α является важным фактором аутокринной стимуляции роста, а также способен непосредственно взаимодействовать с рецептором эпителиального фактора роста (EGFR), который гиперэкспрессирован в 50–90 % случаев опухолей почки [25]. Активация рецепторов EGFR и VEGF инициирует один из основных митогенных сигнальных каскадов, а именно сигнальный путь Raf/MEK/ERK, способствующий, в частности, усиленной пролиферации опухолевых клеток. Помимо непосредственного влияния на опухолевые клетки, вышеперечисленные ростовые факторы оказывают влияние и на клетки опухолевого микроокружения. Например, эндотелиоциты, фибробласты и перicyты имеют на своей поверхности рецепторы к экспрессируемым опухолевыми клетками факторам роста. VEGF и PDGF, взаимодействуя с рецепторами, способствуют привле-

чению циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из сосудистого русла, улучшению их выживаемости, последующей пролиферации и формированию сосудистой сети, а также актуального микроокружения внутри самой опухоли. В одном из исследований продемонстрирована четкая корреляция между мутацией *VHL*, гиперэкспрессией *HIF-1α* и *VEGF* в опухолевой ткани у больных почечно-клеточной карциномой [26]. Таким образом, молекулярные нарушения, возникающие на различных этапах *VHL*-зависимого сигнального пути, могут, с одной стороны, объяснять избыточную опухолевую васкуляризацию опухолей данного типа, а с другой – обосновать использование антиангиогенной терапии в лечении данного заболевания.

Молекулярные маркеры

Выявление новых диагностических, прогностических факторов и маркеров чувствительности опухолей к различной терапии является одним из основных направлений современной молекулярной онкоурологии. На сегодняшний день потеря экспрессии гена *VHL* – практически единственное молекулярно-биологическое событие, стабильно наблюдаемое при раке почки. Большинство таргетных терапевтических агентов, направленных на лечение рака почки, включают в себя ингибиторы различных компонентов основного сигнального пути, связанного с инактивацией *VHL*. Именно поэтому возникает необходимость в поиске новых сигнальных путей, регулирующих важнейшие клеточные процессы, такие как пролиферация, миграция, апоптоз и др., компоненты которых могут стать новыми мишенями для создания эффективных таргетных препаратов. Большое внимание уделяется поиску новых тканеспецифичных онкогенов и опухолевых супрессоров.

В 2011 г. М. Li и W.K. Rathmell предложили следующую классификацию маркеров рака почки [27]:

- маркеры ранней диагностики – позволяют осуществлять скрининг пациентов на наличие у них ПКР;
- диагностические маркеры – позволяют подтвердить либо опровергнуть диагноз, а также, возможно, определить гистологический тип опухоли;
- прогностические маркеры – позволяют предположить характер развития и клинического течения заболевания;
- маркеры чувствительности к терапии – позволяют предположить уровень терапевтического ответа на лечение и осуществлять мониторинг эффективности терапии.

На данный момент в литературе описано около 15 молекул, претендующих на роль диагностических и прогностических маркеров опухолей почки. В зависимости от анализируемого материала различают следующие группы потенциальных диагностических маркеров почечно-клеточной карциномы:

- тканевые маркеры (*VHL*, *VEGF*, *HIF-1*, сурвивин, *mTOR*, карбоангидраза 9 (*CA9*), *PTEN*, тирозинкиназы *Akt* и *S6K*, *CCL5* и *CXCL9*, кавеолин-1 и др.);
- маркеры крови (*VEGF*, *CA9*).

Тканевые маркеры в основном используют для подтверждения диагноза после биопсии или оперативного вмешательства. Однако многие из перечисленных выше белков не являются специфичными для данной патологии. Например, сурвивин, белок из семейства ингибиторов апоптоза, может считаться маркером практически всех онкопатологий, потому что в норме его экспрессия отсутствует во всех дифференцированных клетках взрослого организма и сохраняется только в делящихся клетках. Высокая оценка его количественной экспрессии может служить дополнительным фактором плохого прогноза [28]. Инактивация фосфатазы *PTEN* также характеризует значительную часть различных опухолей – глиом, менингиом, меланом, опухолей почки, печени, матки, молочной и предстательной желез, поэтому не может считаться специфическим маркером. Тирозинкиназы *Akt* и *S6K* являются компонентами сигнального пути *mTOR*, регулирующего инициацию трансляции различных белков в клетке, обеспечивая тем самым ее способность к жизнедеятельности в целом. Литературные данные свидетельствуют, что, исследуя уровни *pAkt* и *pS6K* в образцах опухолей у 20 пациентов, которым проводилась терапия темсиролимузом, можно оценивать эффективность *mTOR*-направленной терапии [29]. Экспрессия кавеолина-1, одного из основных белков мембранных микродоменов (кавеол) – специальных структур, участвующих в образовании и проведении большинства внутриклеточных сигналов, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при раке предстательной железы, пищевода, легких, молочной железы, а также ПКР [30]. Одновременное повышение уровней кавеолина и составляющих *Akt/mTOR*-сигнального пути свидетельствует о неблагоприятном прогнозе рака почки [31]. Также исследована взаимосвязь экспрессии протоонкогена *Vcl-2*, принимающего участие в негативной регуляции апоптоза, с клинико-морфологическими характеристиками опухолей и прогнозом при ПКР. В серии работ показано, что экспрессия *Vcl-2* не влияет на прогноз заболевания [32, 33], однако в другом исследовании при анализе 101 случая почечно-клеточной карциномы обнаружена значимая корреляция экспрессии *Vcl-2* в опухолевых клетках с благоприятным прогнозом. Частота экспрессии *Vcl-2* в данной выборке оказалась обратно пропорциональна индексу пролиферации и апоптоза. По мнению авторов, экспрессия *Vcl-2* может служить фактором благоприятного прогноза при раке почки [34]. Следует отметить, что для ПКР нет однозначных данных о прогностическом значении одного из маркеров пролиферативной активности опухоли – индекса пролиферации *Ki-67*, широко используемого в клинической практике. Считается, что антиген *Ki-67* экспрессиру-

ется практически во всех фазах митотического цикла, и его высокая экспрессия, по многочисленным наблюдениям, прямо коррелирует со степенью ядерной градации по Фурману, стадией опухоли и риском метастазирования и связана со снижением выживаемости больных [35, 36].

Особое внимание стоит уделить ферменту СА9. В физиологических условиях данный фермент отвечает за поддержание кислотно-щелочного баланса (рН) во внеклеточном матриксе посредством связывания ионов H^+ с гидрокарбонатом натрия. В нормальной ткани при иммуногистохимическом исследовании экспрессия СА9 обнаруживается только в эпителии слизистой желудка, тонкой кишки, яичников, желчного пузыря и в мезотелии. СА9 экспрессируется также опухолевыми клетками при немелкоклеточном раке легкого, раке шейки матки, толстой кишки и яичников, что является негативным фактором прогноза [37]. Предполагается, что с помощью СА9 опухолевые клетки могут временно адаптироваться к ацидозному «стрессу» при гипоксическом состоянии, который возникает в процессе активного неконтролируемого деления. Как следствие, опухоль приобретает еще более агрессивный фенотип [38–41]. При ПКР экспрессию СА9 выявляют в основном при светлоклеточном подтипе с частотой 87–97 %. При других гистологических вариантах ПКР – папиллярном или хромофобном – частота экспрессии данного белка в опухолевых клетках не превышает 20 и 4 % соответственно. Парадоксально, но в отличие от других заболеваний при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме гиперэкспрессия СА9 может являться благоприятным прогностическим фактором [42].

Маркеры любого онкологического заболевания, которые возможно идентифицировать в крови, представляют собой особую ценность ввиду их биологической доступности. Например, уровень VEGF в плазме крови напрямую коррелирует с уровнями экспрессии VEGF в тканях ($p = 0,01$). Уровень VEGF в сыворотке крови коррелирует с клинической стадией почечно-клеточной карциномы, сосудистой инвазией ($p = 0,03$), размерами опухоли ($p = 0,01$) и выживаемостью [43]. В других исследованиях повышенный уровень VEGF в крови пациентов коррелировал с более коротким безрецидивным периодом, а также в целом со снижением уровня выживаемости данных пациентов. Также VEGF зарекомендовал себя и как маркер чувствительности к различным видам терапии [44].

Изучение микроРНК (miR) при различных онкологических заболеваниях открыло новые перспективы использования их в качестве диагностических и прогностических маркеров и при раке почки. В первой работе по исследованию профиля miR в светлоклеточных почечных карциномах, опубликованной сотрудниками Университета Томаса Джефферсона, идентифицирован сет из 4 miR (miR-28, miR-185, miR-27 и let-7f-2), не обнаруживаемый в ткани нормальной

почки [45]. За прошедший с этого момента период в PubMed нами найдено около 200 работ, посвященных данной теме, причем более 60 опубликованы в 2014 г. Определены специфические панели miR для различных морфологических субтипов ПКР [46], исследовано влияние некоторых miR (miR-21, miR-183) на сигнальные пути, ассоциированные с развитием рака почки [47–49], выявлены miR, которые уже используются в качестве маркеров как быстрой прогрессии (miR-21, miR-125b, miR-630 и др.), так и благоприятного течения светлоклеточного ПКР (miR-30c, кластер miR-23b/27b) [50–53], разрабатываются подходы к использованию отдельных miR (miR-200c) как триггеров чувствительности к терапии сорафенибом и иматинибом [54]. MiR – активно исследуемый, очень перспективный класс биомаркеров, и в рамках данного обзора оценивать в полной мере их клиническое значение при ПКР несколько преждевременно.

Лечебная тактика

Почечно-клеточные опухоли практически не чувствительны к системной химиотерапии, гормонотерапии и стандартным методам лучевого лечения. Частота объективного ответа при назначении цитостатиков и высоких доз антиэстрогенов, как правило, не превышает 5 %. Биологическим основанием этому служит гиперэкспрессия гена множественной лекарственной устойчивости *MDR-1*, обеспечивающего выведение цитотоксических агентов и их метаболитов из опухолевой клетки. Единственно эффективным при лечении рака почки остается хирургический подход. Роль хирургии за последние годы значительно изменилась, как по отношению к локализованным, так и по отношению к диссеминированным опухолям. С одной стороны, значительно возросли показания к резекции почки на начальных стадиях. С другой стороны, в связи с появлением схем адьювантной иммунотерапии увеличилась роль хирургии в лечении больных с метастазами и местно-распространенными формами.

Возможность возникновения спонтанных регрессий (< 1 %) и длительных стабилизаций (до 20 % больных), не связанных с лечением основного заболевания, на долгие годы предопределила развитие иммунотерапевтического направления в качестве основного лечебного подхода у больных метастатическим ПКР.

Выделяют следующие иммунотерапевтические подходы:

1) неспецифическая иммунотерапия с использованием цитокинов (интерфероны, интерлейкины) и других модификаторов биологических реакций;

2) адаптивная клеточная иммунотерапия с применением аутолимфоцитов, лимфокин-активированных киллеров (лимфоциты, активированные интерлейкином-2 (ИЛ-2)), лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль;

3) специфическая иммунотерапия (вакцинолечение, терапия моноклональными антителами).

До недавнего времени неспецифические иммуно-терапевтические методы с включением интерферона- α (ИФН- α) или ИЛ-2 являлись единственными для больных ПКР. Тем не менее частота объективных эффектов в общей популяции больных ПКР оставалась невысокой – всего 10–15 %, а медиана продолжительности жизни и 5-летняя выживаемость не превышали 12 и 5 мес соответственно [55]. Всевозможные попытки улучшить результаты лечения за счет комбинации двух цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- α), а также их сочетания с химио- или гормонотерапией не привели к существенному повышению эффективности лечения и улучшению выживаемости больных.

Идентификация молекулярных нарушений, ассоциированных с развитием ПКР, а также понимание биологических механизмов, лежащих в основе опухолевой прогрессии, привели к созданию препаратов с таргетным механизмом действия. Условно все таргетные агенты, направленные на терапию ПКР, относятся к двум фармакологическим группам. В первую группу лекарственных средств входят антиангиогенные препараты (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, бевацизумаб, акситиниб), влияющие на различные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией *VHL* (например, на VEGF, VEGFR, PDGFR и др.), в то время как вторая группа препаратов (эверолимус, темсиролимус) оказывает влияние на mTOR-ассоциированные сигнальные пути.

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям, большинство больных распространенным светлоклеточным ПКР в 1-й линии терапии получают антиангиогенные препараты. Одним из таких препаратов является сорафениб – пероральный мультитаргетный ингибитор, угнетающий активность серин/треониновой киназы B-Raf, рецепторов VEGF (VEGFR-1, -2 и -3) и PDGF (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3) и c-KIT, играющих ключевую роль в процессах регуляции ангиогенеза и апоптоза. В одном из исследований проведено сравнение эффективности применения сорафениба и плацебо после прогрессирования заболевания, отмеченного на фоне проведения системной иммунотерапии (или у пациентов, которым невозможно проводить иммунотерапию). По результатам исследования установлено, что выживаемость без прогрессирования в случае применения сорафениба увеличилась на 3 мес [56]. Также наблюдалось увеличение выживаемости пациентов, получавших сначала плацебо, а затем сорафениб [57].

Сунитиниб – другой мультитаргетный ингибитор различных тирозинкиназ. Данный препарат селективно подавляет PDGFR, VEGFR, c-KIT и FLT-3 и обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Во II фазе клинических испытаний отмечена

высокая частота ответов на данный препарат, достигающая 40 %, и увеличение выживаемости без признаков прогрессирования в группе пациентов, невосприимчивых к терапии цитокинами [58]. Недавно проведенное исследование показало, что время до прогрессирования заболевания при монотерапии сунитинибом в 1-й линии было выше, чем при монотерапии ИФН- α (11 мес против 5 мес соответственно, $p < 0,000001$). Результаты показали, что монотерапия ИФН- α при метастатическом ПКР уступает терапии сунитинибом в группах низкого и промежуточного риска. Общая выживаемость составила 26,4 и 21,8 мес в группах сунитиниба и ИФН- α соответственно ($p = 0,05$) [59]. Еще один таргетный препарат – бевацизумаб – представляет собой моноклональные антитела, связывающие изоформы VEGF-A и блокирующие их активность, тем самым способствуя ослаблению васкуляризации опухоли. Применение бевацизумаба в режиме 10 мг/кг каждые 2 нед у больных, нечувствительных к иммунотерапии, способствовало увеличению общего числа ответов (10 %) на лечение и показателю беспрогрессивной выживаемости [60].

Одной из мишеней для противоопухолевой терапии у больных ПКР является серин/треонинкиназа mTOR (mammalian target of rapamycin), которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена *HIF-1 α* и, как следствие, стимулирует ангиогенез. К ингибиторам mTOR относятся темсиролимус и эверолимус.

Темсиролимус – ингибитор киназы mTOR [61], действующий одновременно на процесс пролиферации опухолевых клеток и на ангиогенез [62]. В одном из проведенных исследований пациенты с метастатическим ПКР высокой категории риска быстрой прогрессии были разделены на 3 группы в зависимости от получаемого препарата: темсиролимус, ИФН- α или их комбинация. В группе больных, получавших темсиролимус, общая выживаемость составила 10,9 мес по сравнению с 7,3 мес в группе ИФН- α ($p < 0,0069$). Тем не менее у пациентов, получавших темсиролимус в сочетании с ИФН- α , существенного увеличения общей выживаемости не зарегистрировано [26]. На фармацевтическом рынке представлен еще один пероральный ингибитор киназы mTOR – эверолимус. В одном из исследований проведено сравнение результатов применения эверолимуса и плацебо у пациентов, для которых отмечено прогрессирование заболевания при проведении анти-VEGFR-терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания при применении эверолимуса составила 4 мес в группе пациентов, получавших терапию, и 1,9 мес в группе плацебо ($p < 0,001$) [63, 64].

В настоящее время существует несколько подходов к назначению таргетных препаратов. Помимо их последовательного применения активно изучается эффективность использования комбинации антиангиогенных препаратов с целью увеличения показате-

лей выживаемости и качества жизни больных. Существует несколько возможных вариантов комбинированной терапии. К одному из них относят сочетание препаратов, блокирующих HIF-1 α -VEGF-сигнальный путь на нескольких уровнях (вертикальная блокада), например препараты, ингибирующие VEGF и его рецепторы. Другой вариант подразумевает параллельное блокирование нескольких сигнальных путей, например препараты, блокирующие факторы VEGF, PDGF, EGF и их рецепторы и mTOR-ассоциированные сигнальные пути (горизонтальная блокада). Еще один рациональный подход включает комбинацию двух препаратов, один из которых может модулировать действие второго, тем самым увеличивая его эффективность [65–67].

Таким образом, появление принципиально новой группы таргетных лекарственных препаратов привело к коренному пересмотру стандартов лечения распространенного ПКР. В настоящее время больным групп хорошего и промежуточного прогноза по классификации Мемориального онкологического центра Слоун-Кеттеринг (MSKCC), не получавшим лечения, рекомендуется назначение антиангиогенных препаратов (сунитиниб, пазопаниб или бевацизумаб в комбинации с ИФН- α), пациентам группы плохого прогноза – блокатора мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) темсиролимуса. Широко применявшаяся ранее тера-

пия ИФН- α используется только для больных группы хорошего прогноза по классификации MSKCC [68].

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что рак почки по-прежнему остается достаточно сложным заболеванием как в диагностическом, так и в терапевтическом плане. Существующие на сегодняшний день молекулярные маркеры рака почки малочисленны, низкоспецифичны и не всегда релевантны. Однако активный поиск новых универсальных диагностических и/или прогностических маркеров почечно-клеточной карциномы продолжается, и в ближайшем будущем, несомненно, будут достигнуты новые успехи в диагностике и лечении данной патологии. Особенно перспективными как в точном стадировании и определении прогноза при ПКР, так и в коррекции схем противоопухолевого лечения представляются исследования miR [69]. Также продолжается активный поиск новых таргетных препаратов, мишенями которых могут стать, например, mTOR, PI3K или Akt-киназа [70], и составляются новые схемы применения уже существующих и активно используемых лекарственных средств.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00396).

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. M.I. Davydov, E.M. Axel (eds.). Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010. [Malignant neoplasms in Russia in 2008. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). Moscow, 2010. (In Russ.)]
3. Chow W.H., Devesa S.S. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14(5):288–301.
4. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205.
5. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):289–95.
6. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245–57.
7. Lipworth L., Tarone R.E., McLaughlin J.K. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2353–8.
8. Hunt J.D., van der Hel O.L., McMillan G. P. et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114(1):101–8.
9. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–78.
10. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728–38.
11. Weikert S., Boeing H., Pischon T. et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):438–46.
12. Delahunt B., Thornton A. Renal cell carcinoma. A historical perspective. *J Urol Pathol* 1996;4:31–49.
13. Carson W.J. Solitary cysts of the kidney. *Ann Surg* 1928;87(2):250–6.
14. Клиническая онкоурология. Под ред. проф. Б.П. Матвеева. М., 2011. С. 31–41. [Clinical oncology. B.P. Matveyev (ed.). Moscow, 2011. Pp. 31–41. (In Russ.)]
15. Bodmer D., Hurk W., Groningen J. et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 2002;11(20):2489–98.
16. Banks R.E., Tirukonda P., Taylor C. et al. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel–Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res* 2006;66(4):2000–11.
17. Delahunt B., Eble J.N. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med* 2005;25(2):231–46.
18. Storkel S., Eble J.N., Adlakha K. et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):987–9.
19. 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;3(12):2169–73.

20. Gnarr J.R., Tory K., Weng Y. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85–90.
21. Shuin 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;54(11):2852–5.
22. 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;14(15):4726–34.
23. Maynard M.A., Ohh M. Von Hippel–Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible factor in kidney cancer. *Am J Nephrol* 2004;24(1):1–13.
24. Linehan W.M., Walther M.M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2163–72.
25. de Paulsen N., Brychzy A., Fournier M.C. et al. Role of transforming growth factor- α in von Hippel–Lindau (VHL) (–/–) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(4):1387–92.
26. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
27. Li M., Rathmell W.K. The current status of biomarkers for renal cell carcinoma. 2011. Pp. 153–7.
28. Zamparese R., Pannone G., Santoro A. et al. Survivin expression in renal cell carcinoma. *Cancer Invest* 2008;26(9):929–35.
29. Cho D., Signoretti S., Dabora S. et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5(6):379–85.
30. Hehlhans S., Cordes N. Caveolin-1: an essential modulator of cancer cell radio- and chemoresistance. *Am J Cancer Res* 2011;1(4):521–30.
31. Campbell L., Jasani B., Edwards K. et al. Combined expression of caveolin-1 and an activated AKT/mTOR pathway predicts reduced disease-free survival in clinically confined renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2008;98(5):931–40.
32. Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. P53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51(6):1057–61.
33. Uchida T., Gao J.P., Wang G. et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology* 2002;59(4):615–20.
34. Itoi T., Yamana K., Bilim V. et al. Impact of frequent Bcl-2 expression on prognosis in renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004;90(1):200–5.
35. Rioux-Leclercq N., Turlin B., Bansard J. et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000;55(4):501–5.
36. Papadopoulos I., Weichert-Jacobsen K., Wacker H.H., Sprenger E. Correlation between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. A prospective study. *Eur Urol* 1997;31(1):49–53.
37. Ivanov S., Liao S.Y., Ivanova A. et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol* 2001;158(3):905–19.
38. Dorai T., Sawczuk I., Pastorek J. et al. Role of carbonic anhydrases in the progression of renal cell carcinoma subtypes: proposal of a unified hypothesis. *Cancer Invest* 2006;24(8):754–79.
39. Swinson D.E., Jones J.L., Richardson D. et al. Carbonic anhydrase IX expression, a novel surrogate marker of tumor hypoxia, is associated with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):473–82.
40. Maseide K., Kandel R.A., Bell R.S. et al. Carbonic anhydrase IX as a marker for poor prognosis in soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(13):4464–71.
41. Span P.N., Bussink J., Manders P. et al. Carbonic anhydrase-9 expression levels and prognosis in human breast cancer: association with treatment outcome. *Br J Cancer* 2003;89(2):271–6.
42. Leibovich B., Sheinin Y., Lohse C. et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4757–64.
43. Rioux-Leclercq N., Fergelot P., Zerrouki S. et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 2007;38(10):1489–95.
44. Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J. et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med* 2007;5:32.
45. Gottardo F., Liu C.G., Ferracin M. et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol Oncol* 2007;25(5):387–92.
46. Munari E., Marchionni L., Chitrea A. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: micro-RNA expression profiling and comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45(6):1130–8.
47. Bera A., Das F., Ghosh-Choudhury N. et al. MicroRNA-21-induced dissociation of PDCD4 from rictor contributes to Akt-IKK β -mTORC1 axis to regulate renal cancer cell invasion. *Exp Cell Res* 2014;328(1):99–117.
48. Qiu M., Liu L., Chen L. et al. MicroRNA-183 plays as oncogenes by increasing cell proliferation, migration and invasion via targeting protein phosphatase 2A in renal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;452(1):163–9.
49. Li X., Xin S., He Z. et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor PDCD4 and promotes cell transformation, proliferation, and metastasis in renal cell carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2014;33(6):1631–42.
50. Heinzelmann J., Unrein A., Wickmann U. et al. MicroRNAs with prognostic potential for metastasis in clear cell renal cell carcinoma: a comparison of primary tumors and distant metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(3):1046–54.
51. Fu Q., Liu Z., Pan D., Zhang W. et al. Tumor miR-125b predicts recurrence and survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma after surgical resection. *Cancer Sci* 2014. doi: 10.1111/cas. 12507.
52. Zhao J.J., Chen P.J., Duan R. et al. Up-regulation of miR-630 in clear cell renal cell carcinoma is associated with lower overall survival. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(6):3318–23.
53. Ishihara T., Seki N., Inoguchi S. et al. Expression of the tumor suppressive miRNA-23b/27b cluster is a good prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2014. pii: S0022–5347(14)03935–4. doi: 10.1016/j.juro. 2014.07.001.
54. Gao C., Peng F.H., Peng L.K. MiR-200c sensitizes clear-cell renal cell carcinoma cells to sorafenib and imatinib by targeting heme oxygenase-1. *Neoplasma* 2014. doi: 10.4149/neo_2014_083.
55. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133–41.
56. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.
57. Bellmunt J., Négrier S., Escudier B. et al. Metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):64–72.
58. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. 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;24(1):16–24.
59. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl): 5024.
60. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.

61. Larkin J.M., Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(3):216–26.
62. Keane T., Gilatt D., Evans C.P. et al. Current and future trends in the treatment of renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:374–84.
- Patel P.H., Chadalavada R.S., Chaganti R.S., Motzer R.J. Targeting von Hippel–Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7215–20.
63. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56.
64. Sosman J., Puzanov I. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10):2368–75.
65. Sternberg C.N., Bellmunt J., Grunwald V. et al. Advances in the management of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:758–61.
66. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. *Онкоурология* 2010;(4):16–23. [Alexeyev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Application of target drugs in therapy of metastatic kidney cancer: sequential prescription or combination. *Onkourologiya = Oncourology* 2010; (4):16–23. (In Russ.)]
67. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. National Comprehensive Cancer Network Web site. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
68. Gowrishankar B., Ibragimova I., Zhou Y. et al. MicroRNA expression signatures of stage, grade, and progression in clear cell RCC. *Cancer Biol Ther* 2014;15(3):329–41.
69. Cho D. Novel targeting of phosphatidylinositol 3-kinase and mammalian target of rapamycin in renal cell carcinoma. *Cancer J* 2013;19(4):311–5.