

## Неoadъювантная таргетная терапия у больных почечно-клеточным раком

**Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Алексей Сергеевич Калпинский [dr.Kalpinskiy@rambler.ru](mailto:dr.Kalpinskiy@rambler.ru)

Циторедуктивная нефрэктомия у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) в самостоятельном варианте не может рассматриваться как единственный эффективный метод лечения, за редким исключением немногих больных с солитарными метастазами. В настоящее время циторедуктивная нефрэктомия является частью мультимодального подхода, сочетающего в себе хирургическое лечение и системную лекарственную терапию. Целесообразность выполнения циторедуктивной нефрэктомии продемонстрирована во многих ретроспективных и 2 проспективных исследованиях. В связи с отсутствием влияния иммунотерапии на первичную опухоль ее не использовали в качестве предоперационной в эру цитокиновой терапии мПКР. В настоящее время, в эру таргетной терапии, внимание многих исследователей сосредоточилось на роли неoadъювантной таргетной терапии в лечении больных как локализованным и местно-распространенным раком, так и мПКР. К потенциальным преимуществам неoadъювантной терапии при локализованном и местно-распространенном ПКР относят облегчение оперативного вмешательства и увеличение возможности выполнения органосберегающего лечения за счет снижения стадии первичной опухоли и уменьшения размера опухолей.

К потенциальным преимуществам неoadъювантной таргетной терапии у больных мПКР относят: быстрое начало необходимой системной терапии, выявление пациентов с первично-рефрактерными опухолями и снижение стадии первичной опухоли перед операцией. Согласно данным многочисленных ретроспективных и нескольких проспективных исследований II фазы, неoadъювантная таргетная терапия у больных локализованным и местно-распространенным ПКР возможна и переносима, а хирургическое лечение после неoadъювантной таргетной терапии является безопасным и выполнимым с низкой частотой осложнений. В случае применения неoadъювантной терапии желательны назначение терапии в течение 2–4 мес до оперативного вмешательства. В настоящее время наиболее исследованными и подходящими для неoadъювантной таргетной терапии препаратами являются сорафениб и сунитиниб. Сорафениб представляется более предпочтительным препаратом в связи с более коротким периодом полувыведения и, соответственно, возможностью отмены непосредственно перед проведением оперативного вмешательства. Несомненно, для выработки четких рекомендаций по неoadъювантной терапии необходимо проведение дальнейших более крупных проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования заболевания и выживаемости больных при локализованном и местно-распространенном ПКР высокого риска и больных мПКР.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, радикальная нефрэктомия, таргетная терапия, сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, акситиниб, пазопаниб, неoadъювантная таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-23-33

### Neoadjuvant targeted therapy in patients with renal cell carcinoma

**B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko, A. S. Kalpinsky**

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284, Russia

Cytoreductive nephrectomy as an independent option in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) cannot be considered as the only effective method, with rare exception, of a few patients with solitary metastases. Cytoreductive nephrectomy is now part of a multimodal approach encompassing surgical treatment and systemic drug therapy. Many retrospective and two prospective studies have demonstrated that it is expedient to perform cytoreductive nephrectomy. Immunotherapy should not be used as preoperatively in the era of cytokine therapy for mRCC due to that fact that it has no impact on primary tumor. In the current targeted therapy era, many investigators have concentrated attention on the role of neoadjuvant targeted therapy for the treatment of patients with both localized and locally advanced mRCC. The potential benefits of neoadjuvant therapy for localized and locally advanced RCC include to make surgery easier and to increase the possibility of organ-sparing treatment, by decreasing the stage of primary tumor and the size of tumors.

The possible potential advantages of neoadjuvant targeted therapy in patients with mRCC include prompt initiation of necessary systemic therapy; identification of patients with primary refractory tumors; and a preoperative reduction in the stage of primary tumor. Numerous retrospective and some prospective phase II studies have shown that neoadjuvant targeted therapy in patients with localized and locally advanced RCC is possible and tolerable and surgical treatment after neoadjuvant targeted therapy is safe and executable with a low incidence of complications. If neoadjuvant therapy is to be performed, it should be done within 2–4 months before surgery. Sorafenib and sunitinib are now most tested and suitable for neoadjuvant targeted therapy. Sorafenib is a more preferred drug due to its shorter half-life and accordingly to the possibility of discontinuing the drug immediately prior to surgery. Unquestionably, elaboration of precise recommendations for neoadjuvant therapy calls for further larger prospective studies estimating progression and survival rates in high-risk patients with localized and locally advanced RCC and in those with mRCC.

**Key words:** renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, radical nephrectomy, targeted therapy, sorafenib, sunitinib, bevacizumab, axitinib, pazopanib, neoadjuvant targeted therapy

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. В 2012 г. зарегистрировано более 337 000 первичных больных ПКР, и 143 369 пациентов погибли от этого заболевания [1]. В России в 2013 г. зарегистрировано 20 892 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (29,14 %). Однако, несмотря на высокую частоту выявления (56,6 %) локализованного ПКР I–II стадии в России в 2013 г., у 21,5 % больных при первичном обследовании выявили отдаленные метастазы ПКР, а у 20–40 % больных после радикально выполненного хирургического вмешательства в последующем диагностировали прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, заболеваемость местно-распространенными и метастатическими формами ПКР, смертность от ПКР в мире и в России остаются высокими [1, 2].

По данным литературы, метастатический ПКР (мПКР) выявляют у 30 % первичных больных ПКР, причем у 95 % из них имеет место метастатическое поражение нескольких органов [3]. Метастатический ПКР относится к химиорезистентным опухолям с неблагоприятным прогнозом. До появления таргетных препаратов варианты системной терапии мПКР были ограничены только цитокиновой терапией с применением интерлейкина 2 и интерферона  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ). Циторедуктивная нефрэктомия (ЦРНЭ) была частью мультимодального подхода в лечении больных мПКР с наличием неудаленной первичной опухоли и хорошим соматическим статусом [4]. Целесообразность применения ЦРНЭ была доказана результатами 2 рандомизированных исследований с похожим дизайном и критериями включения. В проспективных исследованиях SWOG 8949 [5] и EORTC 30947 [6] больных с соматическим статусом 0–1 рандомизировали в группу ЦРНЭ с последующей иммунотерапией ИФН- $\alpha$  и группу лечения только ИФН- $\alpha$  без хирургического вмешательства. В обоих исследованиях статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) было зарегистрировано в группе ЦРНЭ с последующей иммунотерапией ИФН- $\alpha$ . Однако преимущество в ОВ в этих исследованиях не превышало 6 мес по данным объединенного анализа [7].

В обоих исследованиях продемонстрировано, что выполнение ЦРНЭ всем больным не оправдано и целесообразно применение определенных факторов

прогноза выживаемости. Соматический статус больного — один из 5 наиболее важных факторов, используемых в прогностической шкале MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) [8]. Ориентируются также на другие критерии, включающие время от выявления первичной опухоли до появления метастазов, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, отсутствие метастазов в головном мозге и невысокий риск хирургических осложнений [4, 9].

ЦРНЭ у больных мПКР в самостоятельном варианте не может рассматриваться как единственный эффективный метод лечения, за редким исключением немногих больных с солитарными метастазами. В настоящее время ЦРНЭ является частью мультимодального подхода, сочетающего в себе хирургическое лечение и системную лекарственную терапию.

Целесообразность выполнения ЦРНЭ продемонстрирована во многих ретроспективных исследованиях. В проведенном анализе базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) за период с 1988 по 2004 г. из 5372 пациентов с первичным мПКР ЦРНЭ выполнили 2447 (44,5 %) больным, причем в группе пациентов, которым не проводили хирургического лечения, выявлено увеличение общей и опухолевоспецифической смертности в 2,5 раза [10]. В ретроспективном исследовании с участием 314 пациентов с мПКР ЦРНЭ выполнили 201 больному, причем медиана ОВ в группе больных, которым провели циторедуктивное вмешательство, составила 19,8 мес по сравнению с 9,4 мес в группе больных, которым ее не выполняли ( $p < 0,0001$ ). Это преимущество в выживаемости наблюдали только у пациентов с соматическим статусом по шкале Карновского  $> 80$  [11]. В небольшом ретроспективном популяционном исследовании из Канады также продемонстрировано подобное улучшение ОВ пациентов, которым выполнили ЦРНЭ до таргетной терапии вне зависимости от прогностических факторов [12]. В недавнем голландском популяционном исследовании также продемонстрировано снижение смертности на 50 % в случае проведения циторедуктивного хирургического лечения до начала системной терапии, причем данное преимущество отмечено во всех прогностических группах. В данных работах показана целесообразность выполнения ЦРНЭ в определенных подгруппах пациентов [13].

По мнению А. Kutikov и соавт., первостепенное значение имеет правильный выбор больного, которому показано выполнение циторедуктивного оперативного вмешательства. По данным авторов, до 31 % пациентов никогда не получают системной терапии после

ЦРНЭ. Среди различных причин, повлиявших на отсутствие последующей системной терапии, — послеоперационная смертность, зарегистрированная в 8 случаях из 141 наблюдений (5,6 % от числа всех больных или 19 % среди не получивших терапию). Риск смерти в послеоперационном периоде коррелирует с количеством метастатических очагов, наличием симптоматики, плохим соматическим статусом, высокой степенью злокачественности и наличием саркоматоидного компонента опухоли ( $p = 0,001-0,012$ ) [14].

Для ЦРНЭ характерна более высокая частота осложнений, чем для нефрэктомии при локализованном ПКР или других заболеваниях. Основными причинами этого являются более высокая стадия заболевания, плохой соматический статус больного и местно-распространенный характер опухолевого процесса. В популяционном исследовании с участием более чем 17 600 больных, которым выполнили нефрэктомию, ЦРНЭ продемонстрировала увеличение риска послеоперационной смертности в 2 раза, риска осложнений в 1,3 раза и риска необходимости переливания крови в 2,4 раза по сравнению с нефрэктомией у больных с локализованным ПКР или другими заболеваниями [15].

Появление группы таргетных лекарственных препаратов значительно улучшило прогноз и продемонстрировало эффективность лекарственного лечения мПКР в рандомизированных исследованиях, сравнивающих исследуемый препарат с цитокиновой терапией или плацебо. В связи с отсутствием влияния иммунотерапии на первичную опухоль, ее не использовали в качестве предоперационной, и неoadъювантный подход в эру цитокиновой терапии мПКР также практически не применялся. В настоящее время, в эру таргетной терапии, внимание многих исследователей сосредоточилось на роли неoadъювантной таргетной терапии (НАТ) в лечении больных мПКР [16–19].

К потенциальным преимуществам НАТ с использованием таргетных препаратов относят: при местнораспространенных опухолях — облегчение оперативного вмешательства за счет снижения стадии первичной опухоли; при больших билатеральных опухолях почек — уменьшение размеров опухолей для увеличения возможности выполнения органосберегающего лечения; у больных с опухолевым тромбозом нижней полой вены — уменьшение протяженности опухолевого тромба для облегчения оперативного вмешательства и снижения частоты возможных осложнений [19].

К возможным потенциальным преимуществам НАТ у больных мПКР относят: быстрое начало необходимой системной терапии, выявление пациентов с первично рефрактерными опухолями и снижение стадии первичной опухоли. Потенциальные недостатки связаны с вероятностью расширения объема циторедуктивного оперативного вмешательства, возможным влиянием отсроченности нефрэктомии в ответ

на системную терапию и возможным прогрессированием заболевания в перерыве между окончанием терапии и выполнением операции.

В основном исследования носят ретроспективный характер и ограничиваются небольшим количеством наблюдений. В последнее время опубликовано немало работ, в которых продемонстрировано уменьшение размеров первичной опухоли (табл. 1). J.L. Silberstein и соавт. недавно опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования с участием 12 пациентов, получивших неoadъювантную ( $n = 7$ ) или паллиативную предоперационную терапию ( $n = 5$ ) сунитинибом за 2 мес до проведения органосохраняющего оперативного вмешательства. Средний диаметр первичной опухоли до и после приема сунитиниба составил 7,1 и 5,6 см соответственно, а среднее уменьшение первичной опухоли — 21,1 %. У 4 (28,5 %) больных зарегистрировали частичный ответ, у остальных 10 из 12 с первичными опухолями отмечена стабилизация на фоне таргетной терапии. Всем 12 пациентам опухоли удалили, выполнив резекцию почки [20].

Группа ученых во главе с N.J. Hellenthal включили в проспективное исследование 20 пациентов, 16 из которых получили неoadъювантную и 4 больных паллиативную предоперационную таргетную терапию сунитинибом. У 17 из 20 пациентов зарегистрировано среднее уменьшение первичной опухоли на 11,8 % (от  $-27$  до  $+11$  %). Восемью пациентам со стадией cT1b впоследствии выполнили лапароскопическую резекцию почки, 12 пациентам со средним размером опухоли почки 8,1 (4,7–11) см — нефрэктомию. Анализ осложнений и сравнение исследуемой группы с контрольной исторической группой ( $n = 97$ ) не выявили увеличения частоты осложнений [21].

A. Vex и соавт. оценили влияние сунитиниба на большие первичные опухоли у больных мПКР, которые исследователи классифицировали как неоперабельные. У всех 10 пациентов выполнение хирургического лечения было ограничено из-за инвазии в прилегающие органы, в том числе и печень. Больным проводили таргетную терапию сунитинибом в стандартной дозе 50 мг/сут в режиме 4/2 нед. Среднее уменьшение первичной опухоли составило 10 % (от  $-20$  до  $+11$  %). Частичной ремиссии в отношении первичной опухоли не продемонстрировано. Медиана уменьшения размера нерезектабельных опухолевых очагов составила 11 % ( $-20$  до  $+46$  %), в то время как метастатические очаги лучше отвечали на терапию сунитинибом, среднее уменьшение размеров метастатических очагов составило 22 % (от  $-100$  до  $+50$  %), и у 3 из этих пациентов зарегистрировали частичную ремиссию по критериям RECIST. Авторы отметили интересный факт: ответ первичной опухоли на таргетную терапию и ответ метастатических очагов могут

**Таблица 1.** Неoadъювантная таргетная терапия у больных ПКР [20–24, 35–43]

Авторы	n	Препарат	M0, %	Медиана уменьшения диаметра, %	Частота объективного ответа	Осложнения, n (%)
Jonasch, 2009	50	Бевацизумаб (n = 27) и бевацизумаб + эрлотиниб (n = 23)	0	52 % – уменьшение опухоли, 23 % – уменьшение ≥ 10 %	0	нет
Cowey, 2010	30	Сорафениб, 1–2 курса	56	9,6	7	нет
Silberstein, 2010	12	Сунитиниб, 2 курса	58	21,1 (ср.)	28	3 (25) – мочевого свищ после резекции почки
Hellenthal, 2010	20	Сунитиниб, 2 курса	80	11,8 (ср.)	5	нет
Vex, 2009	10	Сунитиниб, 1–8 курсов	0	10 (ср.)	0	–
Abel, 2011	75	Сунитиниб	0	10,2	0	–
	25	Бевацизумаб	0	0,1	0	–
	16	Сорафениб	0	6,0	0	–
	16	Темсиролимус	0	4,0	0	–
Powles, 2011	52	Сунитиниб, 2–3 курса	0	12	6	16 % – раневая инфекция
Harshman, 2011	11	Сунитиниб, 17 (3–48) нед	18	18	14	паранефральный и внутрипочечный фиброз
Powles, 2013	102	Пазопаниб	0	14	14	5 % больных – медленное заживление п/о раны
Karam, 2014	24	Акситиниб	100	28,3	45,8	2 (8,3 %) – III степени тяжести, 13 (54,2 %) – II степени тяжести
Rini, 2015	25	Сунитиниб	100	26	32	5 (20 %) – мочевого свищ после резекции почки
Lane, 2015	72	Сунитиниб	100	32	19	5 (7 %)

значительно отличаться у одного и того же пациента. В исследовании А. Вех и соавт. только у 3 (30 %) из 10 больных стало возможным выполнить циторедуктивное вмешательство после предоперационной таргетной терапии. Значительное уменьшение размеров первичной опухоли регистрировали после 2–4 мес таргетной терапии. Авторы пришли к выводу: рекомендовать таргетную терапию в целях уменьшения первичной опухоли имеет смысл только у отдельных пациентов, преимущественно с абсолютно нерезектабельной опухолью [22].

В проспективном исследовании II фазы Т. Powles и соавт. оценили эффективность терапии сунитинибом в качестве предоперационной таргетной терапии у больных мПКР. Авторы проводили 2 параллельных исследования с идентичными критериями включения, дизайном и целями. Основными отличиями были количество курсов сунитиниба (2 курса в исследовании А (n = 19) против 3 курсов в исследовании В (n = 33)) и интервал времени от окончания терапии сунитинибом

до выполнения нефрэктомии (1 сут в исследовании А против 14 сут в исследовании В). В общей сложности в исследование включили 52 больных светлоклеточным мПКР со средним диаметром опухоли почки 9,45 см. В исследовании преобладали больные с промежуточным риском (n = 35; 66 %) по шкале MSKCC, а также с неблагоприятным риском (n = 17; 33 %). Медиана уменьшения опухоли в обоих исследованиях составила 12 % (8–35 %). Эффективность, токсичность и периоперационная смертность не коррелировали с количеством предоперационных курсов сунитиниба и интервалом времени от окончания терапии до выполнения хирургического лечения. В исследовании также продемонстрирована большая эффективность в отношении метастатических очагов, чем в отношении первичной опухоли у одного и того же больного. Частичную ремиссию в отношении метастатических очагов зарегистрировали у 27 % больных, а в отношении первичной опухоли только у 6 % больных. В итоге 37 (70 %) пациентам из 52 выполнили нефрэктомию

после предоперационной таргетной терапии сунитинибом. Хирургические осложнения выявлены у 10 (27 %) больных, в том числе 1 (3 %) смертельный исход. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6–15 мес). В заключение авторы отметили, что применение сунитиниба перед нефрэктомией у больных мПКР безопасно и эффективно, однако для доказательства преимуществ неoadъювантного подхода необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [23].

Хотя проведение хирургического лечения после НАТ выполнимо, эффективно, безопасно и характеризуется низкой частотой осложнений, тем не менее развитие серьезных побочных эффектов возможно при наличии скомпрометированных тканей и травме сосудов. Многие исследователи проводили анализ частоты и структуры осложнений.

V. Margulis и соавт. зарегистрировали осложнения у 32,4 % больных, которым выполнили ЦРНЭ после таргетной терапии препаратами бевацизумаб ( $n = 17$ ), сорафениб ( $n = 12$ ) и сунитиниб ( $n = 15$ ) [24]. Похожие результаты получили В.Ф. Charin и соавт., которые оценили безопасность предоперационной таргетной терапии мПКР и пришли к выводу о том, что пациенты, которым выполнили оперативное вмешательство после предоперационной таргетной терапии ( $n = 70$ ), имели повышенный риск плохого заживления послеоперационной раны (отношение рисков (ОР) 4,14; 95 % ДИ 1,6–10,6;  $p < 0,001$ ) и других осложнений ( $p = 0,013$ ) [25]. Тем не менее в целом хирургические осложнения и риск тяжелых осложнений (Clavien  $\geq 3$ ) были не больше после предоперационной таргетной терапии в сравнении с предшествующей циторедуктивной операцией ( $n = 103$ ) [25].

T. Powles и соавт. не сообщали о столь высокой частоте осложнений, хотя они также наблюдали ухудшение заживления послеоперационных ран у 16 % больных. Кроме того, авторы отметили технические сложности, возникавшие на фоне сунитиниб-индуцированного паранефрального склероза, причем интервал времени от окончания терапии сунитинибом до выполнения нефрэктомии (1 сут против 14 сут) не оказывал влияния на частоту осложнений. У половины пациентов в удаленном после нефрэктомии препарате определяли участки «жизнеспособной» опухолевой ткани. Только у 49 % больных визуализировали более чем на 50 % некротически измененную опухолевую ткань, что указывает на ограниченную эффективность таргетных препаратов в отношении первичной опухоли [23].

Авторы во главе с С.G. Wood также оценили безопасность применения предоперационной таргетной терапии в группе из 44 больных, получивших препараты бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб, и сравнили с группой из 58 пациентов, которым сразу выполнили

хирургическое лечение. Исследователи не выявили достоверных различий между исследуемыми группами по типу и продолжительности оперативного вмешательства, объему лимфодиссекции, кровопотери, частоте переливания крови, количеству использованных препаратов крови и продолжительности пребывания в стационаре [26].

Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований по НАТ провели E.J. Abel и соавт. (см. табл. 1). В исследование включили 168 пациентов, которые получили НАТ при неудаленной первичной опухоли почки (сунитиниб,  $n = 75$ ; бевацизумаб,  $n = 25$ ; бевацизумаб + эрлотиниб,  $n = 26$ ; сорафениб,  $n = 16$ ; темсиролимус,  $n = 16$ ; другие препараты,  $n = 10$ ). Медиана времени наблюдения составила 15 мес, медиана диаметра первичной опухоли – 9,6 (6–20) см. Медиана уменьшения первичной опухоли в общей группе составила 7,1 %. В наибольшей подгруппе пациентов, получивших сунитиниб ( $n = 75$ ), медиана уменьшения первичной опухоли составила 10,2 % (от –21,1 до –2,8 %). Во 2-й по численности подгруппе, получавшей бевацизумаб ( $n = 25$ ), значительного уменьшения размеров первичной опухоли не наблюдали (медиана +0,1 %; от –4,2 до +4,6 %). Частичный ответ в соответствии с критериями RECIST зарегистрировали у 6 % больных. Уменьшение первичной опухоли хотя бы на 10 % выявили у 38 % пациентов. Несмотря на проводимое системное лечение, первичная опухоль прогрессировала примерно у 1/4 пациентов [27].

L.C. Harshman и соавт. недавно представили данные ретроспективного исследования, посвященного изучению результатов хирургического лечения и оценке частоты осложнений у 14 пациентов, получивших предоперационную таргетную терапию сорафенибом ( $n = 4$ ) и сунитинибом ( $n = 10$ ). НАТ была проведена 2 больным с местно-распространенным ПКР, 9 больным мПКР перед проведением нефрэктомии и 3 больным мПКР перед метастазэктомией. Медиана диаметра первичной опухоли составила 11 (6,7–24,2) см, медиана продолжительности лечения таргетными препаратами – 4 мес и медиана интервала от окончания приема таргетных препаратов до операции – 2 нед. Уменьшение первичной опухоли зарегистрировали у 6 (54,5 %) из 11 пациентов, получивших таргетную терапию сорафенибом и сунитинибом, причем медиана уменьшения первичной опухоли составила 18 % (17–25 %). У 3 (27,3 %) пациентов диагностировали значительное прогрессирование заболевания: у 1 размер первичной опухоли увеличился на 39 % и еще у 1 – более 55 %. Авторы не выявили различий между терапией сунитинибом и сорафенибом, при этом отметили значительный паранефральный и внутривисцеральный фиброз у больных, получивших НАТ, по сравнению с группой контроля. Достоверных различий по частоте осложнений между группой НАТ и группой контроля не выявлено [28].

Редукция протяженности опухолевого тромба — одна из задач неоадьювантного лечения. Авторы во главе с P.I. Karakiewicz впервые описали значительное уменьшение опухолевого тромба в нижней полой вене после НАТ сунитинибом, что облегчило проведение хирургического лечения. В большинстве других работ, описывающих отдельные клинические случаи, продемонстрированы аналогичные результаты (табл. 2). Тем не менее НАТ не всегда успешна у пациентов с опухолевым тромбозом в нижней полой вене [29–35].

В настоящее время доступны данные лишь 1 крупного исследования, проведенного N.G. Cost и соавт., в которое включили 25 пациентов, из которых II уровень опухолевого тромбоза диагностировали у 18 больных, III уровень — у 5 пациентов и IV — у 2 пациентов. Препарат сунитиниб применяли у 12 больных, бевацизумаб — у 9, темсиролимус — у 3 и сорафениб — у 1 пациента. Больные в среднем получили от 2 до 3 курсов таргетной терапии. Уровень опухолевого тромбоза не изменился у 21 (84 %) и увеличился у 1 (4 %) пациента (с уровня I до III). У 3 (12 %) пациентов зарегистрировали уменьшение уровня тромбоза (с уровня IV до III, с III до II и со II до 0 уровня). Соответственно, уровень опухолевого тромбоза был неизменным у 7 (28 %) пациентов, увеличился у 7 (28 %) и уменьшился у 11 (44 %). Медиана изменений высоты опухолевого тромбоза составила 0 см. Во всех 3 случаях уменьшения уровня тромбоза больные получали терапию сунитинибом. Размер опухолевого тромба уменьшился у 58 % пациентов, получавших сунитиниб, и у 31 % больных, получавших другие таргетные препараты. Авторы также оценивали изменение размера первичной опухоли и обнаружили увеличение размера у 10 (40 %) пациентов, уменьшение — у 12 (48 %) и отсутствие изменений — у 3 (12 %) больных. В итоге нефрэктомия с тромбэктомией удалось выполнить 9 (36 %) из 25 пациентов. Авторы пришли к выводу, что применяемые в настоящее время таргетные препараты имеют ограниченную циторедуктивную эффективность в отношении опухолевого тромбоза, кроме того, существует высокая вероятность прогрессирования опухолевого процесса на фоне НАТ [35].

До настоящего времени опубликованы результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению роли НАТ у больных местно-распространенным раком и мПКР с применением различных таргетных препаратов. Первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом в лечении мПКР стал сорафениб. Безопасность и эффективность этого лекарственного средства в качестве предоперационной неоадьювантной терапии оценили S.L. Cowey и соавт. в одном из первых проспективных рандомизированных исследований. В исследование включили 30 пациентов, у которых диагностировали как минимум II клиническую стадию ПКР, у 13 (43 %)

Таблица 2. Эффективность таргетной терапии у больных ПКР с опухолевым тромбозом [18, 22, 29–35]

Авторы	Терапия	Эффективность
Karakiewicz, 2008	Сунитиниб, 3 мес (n = 1)	Уровень опухолевого тромбоза VI → II
Di Silverio, 2008	Сорафениб, 6 мес (n = 1)	Уровень II → I, 90 % некротической ткани
Shuch, 2008	Сунитиниб, 6 мес (n = 1)	Уровень II → I, исчезновение легочных и медиастинальных метастазов
Harshman, 2009	Сунитиниб, 4 мес (n = 1)	Уровень II → I
Robert, 2009	Сунитиниб, 6 мес (n = 1)	Уровень II/III → полный некроз опухолевого тромба нижней полой вены, 35 % — уменьшение первичной опухоли
Kondo, 2010	Сорафениб, 2,5 мес (n = 1)	Уровень III → II
Vex, 2010	Сунитиниб, 2 мес (n = 1)	Уровень II → IV
Vex, 2010	Сунитиниб, 3 мес (n = 1)	Уровень 0 → II
Cost, 2011	Сунитиниб (n = 12), Бевацизумаб (n = 9), Темсиролимус (n = 3), Сорафениб (n = 1)	Увеличение уровня тромбоза (II → III), n = 1; стабилизация тромба, n = 21; уменьшение уровня (IV → III, III → II, II → 0), n = 3; медиана уменьшения высоты тромба 0 см (от -8,5 до +5 см)

больных диагностирован мПКР и у 17 пациентов — локализованный ПКР. Медиана возраста больных составила 57 лет (22–84 года). Согласно данным гистологического исследования преобладали светлоклеточные варианты ПКР (n = 21; 70 %), также встречали и папиллярный, и хромофобный ПКР. Все больные получили предоперационную таргетную терапию сорафенибом в стандартных дозах по 400 мг внутрь 2 раза в сутки. Медиана времени приема сорафениба до операции составила 33 дня (8–59 дней). Профиль нежелательных явлений был ожидаемым для сорафениба, чаще всего встречались следующие побочные эффекты разной степени тяжести: слабость, тошнота, диарея, сыпь, стоматит, гипертензия и ладонно-подошвенный синдром. Побочных эффектов сорафениба IV степени тяжести не выявлено. Снижение дозы потребовалось 10 (33 %) из 30 больных. Медиана времени между отменой сорафениба и операцией составила 3 дня (2–14 дней). Медиана изменения диаметра первичной опухоли в ответ на сорафениб составила 9,6 % (от +16 до -40 %). У большинства пациентов (93 %) зарегистрирована стабилизация заболевания по крите-

риям RECIST. Также исследователи изучали и изменение опухоли при лучевых исследованиях. Отсутствие накопления контрастного вещества в центре опухоли свидетельствовало о ее некрозе и представляло собой альтернативный радиологический признак ответа на таргетную терапию. Накопление контрастного препарата опухолью оценивали в подгруппе больных, которым проводили компьютерную томографию с контрастированием до и после терапии сорафенибом. Снижение плотности опухоли зарегистрировали у 15 (88 %) из 17 пациентов. Медиана снижения накопления контраста была равна 13 %. Аналогично уменьшению диаметра опухоли изменения в накоплении контраста были статистически значимыми как в абсолютном, так и в процентном выражении ( $p = 0,0007$  и  $p = 0,003$  соответственно). Всем больным после неoadъювантной терапии сорафенибом провели хирургическое лечение: 16 (53 %) больным выполнили лапароскопическую радикальную нефрэктомия (РНЭ), 14 (47 %) – открытую резекцию почки. Десяти (33 %) пациентам помимо нефрэктомии выполнили тромбэктомию из нижней полой вены и 5 больным – адреналэктомию. Таких осложнений, как медленное заживление хирургической раны или чрезмерная кровопотеря, авторы не наблюдали. В настоящем исследовании сорафениб хорошо переносился; неожиданных нежелательных явлений не наблюдали, даже несмотря на то что сорафениб отменяли за достаточно короткое время до операции (медиана 3 дня). По мнению исследователей, применение сорафениба в качестве неoadъювантной таргетной терапии возможно и безопасно, однако необходимо проведение дальнейших более крупных проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования и выживаемости больных при локализованном ПКР высокого риска [36].

В большинстве других работ, посвященных исследованию сорафениба в качестве неoadъювантного препарата в лечении больных ПКР, продемонстрированы аналогичные результаты (табл. 3) [24, 30, 36–39].

За последние 3 года также доложены результаты нескольких проспективных исследований по изучению роли предоперационной таргетной терапии с применением препаратов пазопаниб и сунитиниб. Одно из наиболее крупных исследований провели Т. Powles и соавт. В исследование II фазы включили 102 больных, которым перед планируемой паллиативной нефрэктомией проводили предоперационную таргетную терапию препаратом пазопаниб в течение 12–14 нед. В исследовании принимали участие больные промежуточного ( $n = 80$ ) и неблагоприятного прогноза ( $n = 22$ ) по шкале MSKCC. Клиническое преимущество перед операцией достигли у 81 % пациентов. Частичный ответ по критериям RECIST v1.1. в отношении первичной опухоли зарегистрировали у 14 %

больных. Медиана уменьшения размера первичной опухоли составила 14 % (от 33 до 41 %). Ни один из пациентов не стал неоперабельным из-за прогрессирования заболевания. Нефрэктомия выполнили 66 % больных. К основным причинам невыполнения оперативного лечения относили выбор пациента (9 %) и прогрессирование заболевания (16 %). Смертность в послеоперационном периоде зарегистрировали у 2 (3 %) больных. Медленное заживление послеоперационной раны выявили у 5 % больных. Прогрессирование в перерыве между окончанием неoadъювантной терапии и оперативным лечением диагностировали у 26 %. По мнению авторов, предоперационная таргетная терапия пазопанибом позволяет выполнить нефрэктомия без увеличения рисков осложнений и достичь контроля над заболеванием у большинства пациентов [40].

В недавно опубликованном проспективном исследовании II фазы В. I. Rini и соавт. подтвердили целесообразность применения предоперационной таргетной терапии препаратом пазопаниб у больных локализованным ПКР перед выполнением резекции почки в целях оптимального сохранения остающейся почечной паренхимы. В исследование включили 25 больных локализованным ПКР, которым планировали выполнить резекцию почки или РНЭ, с имеющейся почечной недостаточностью, со скоростью клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или больных, которым планируется выполнение резекции почки высокой сложности с суммарным баллом по шкале RENAL от 10 до 12 или с опухолями, прилегающими к сосудам ворот почки. Пазопаниб применяли в стандартной дозировке 800 мг 1 раз в день в течение 8–16 нед. Медиана размера опухоли почки составила 7,3 см и медиана суммарного балла по шкале RENAL – 11. Сложная локализация опухоли диагностирована у 80 % больных, а опухоль единственной почки – у 56 % пациентов. Медиана времени получения пазопаниба составила 8 нед. Медиана времени от начала лечения до операции была 10,6 нед. По данным предоперационного обследования суммарный балл по шкале RENAL уменьшился в 71 % случаев и в 92 % зарегистрировано уменьшение объема опухоли. Шести (46,1 %) из 13 больных, которым выполнение резекции на первичном этапе было невозможно, после предоперационной таргетной терапии резекция почки стала возможной. Средний объем паренхимы почки, который может быть сохранен при выполнении резекции почки, увеличился со 107 до 173 см<sup>3</sup> ( $p = 0,0015$ ). У 5 пациентов диагностирован мочевиный свищ, закрытый при проведении консервативных мер. В заключение авторы отметили, что НАТ пазопанибом приводила к уменьшению размера опухоли почки при локализованном ПКР, что позволило увеличить объем остающейся сохраненной паренхимы почки и позво-

Таблица 3. Неoadьювантная таргетная терапия сорафенибом у больных ПКР [24, 30, 35–37]

Автор	n	Возраст, лет	Время до нефрэктомии, дни	Задержка нефрэктомии	Интраоперационные осложнения	Послеоперационные осложнения	Задержка адьювантной терапии	Уменьшение опухоли, %, (мин. – макс.)
Amin, 2008	6	57	2–36	Нет	Нет	Нет	–	7 (1–54)
Margulis, 2009	102	58	6–98	Нет	Нет разницы	Нет разницы	–	–
Thomas, 2009	3	–	–	Нет	Нет	Нет	–	20 (20–24)
Cowey, 2010	30	57	2–14	Нет	Да	Незаживление раны (n = 1)	4–6 нед (n = 19)	9 (+16–40)
Kondo, 2010	7	65	3–73	Да	Нет	Раневая инфекция (n = 4)	5–34 дней (n = 5)	23 (+40–67)

лило выполнить резекцию почки у избранной подгруппы пациентов, которым ранее планировали РНЭ [41, 42].

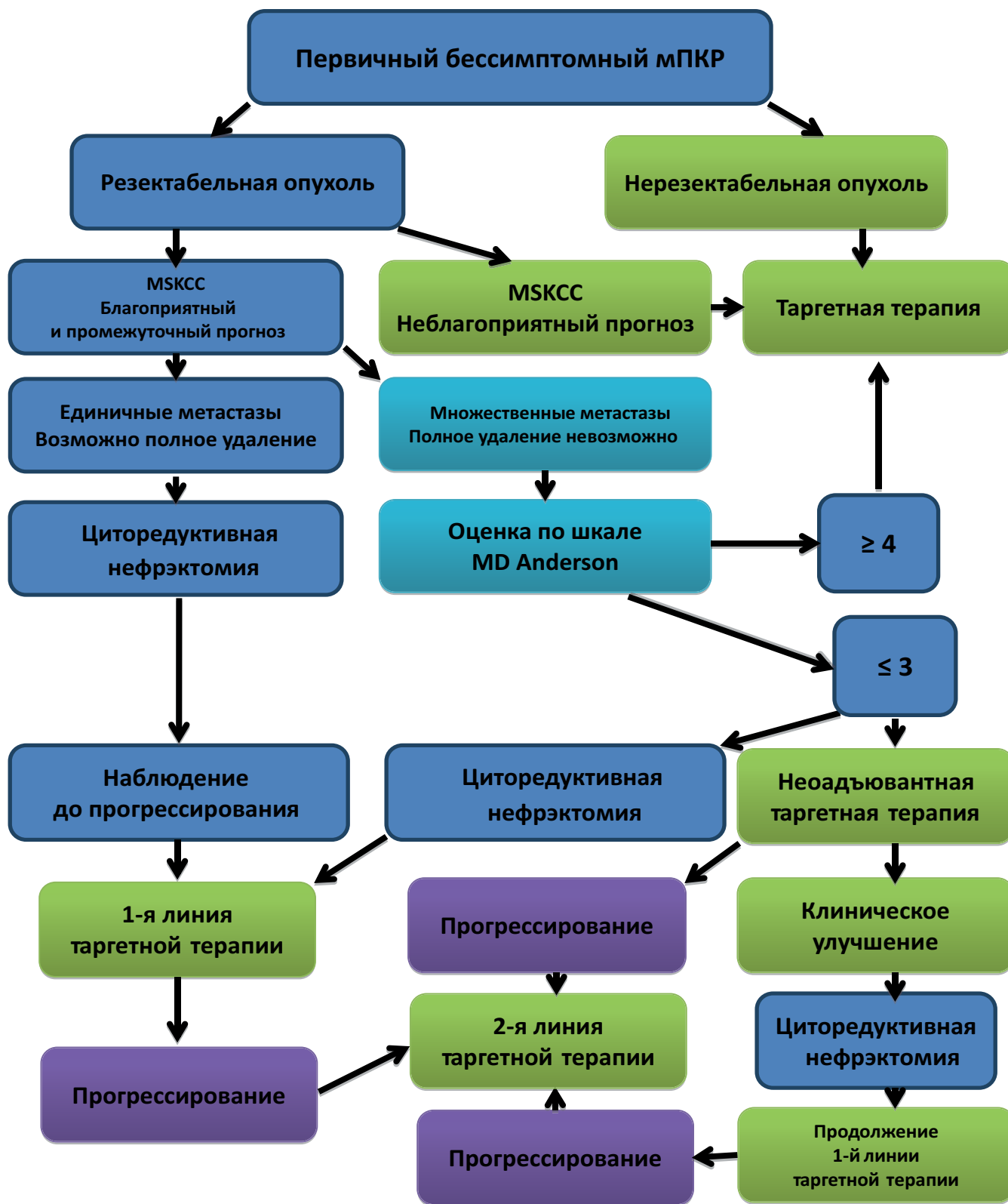
Схожие результаты получили J.A. Kaгам и соавт. в проспективном исследовании II фазы по изучению безопасности и эффективности препарата акситиниб в уменьшении размеров опухоли почки у больных с неметастатическим ПКР перед резекцией почки. В исследовании участвовало 24 пациента с клинической стадией T2–T3bN0M0. Больные получали препарат акситиниб в стандартной дозе в течение 12 нед до операции. Двадцать три пациента получали предоперационную таргетную терапию акситинибом в течение запланированных 12 нед, и в последующем им выполнили хирургическое лечение без задержек. Одному пациенту досрочно, из-за нежелательных явлений, прекратили терапию акситинибом и выполнили оперативное лечение ранее запланированного срока. Медиана уменьшения размера первичной опухоли почки составила 28,3 % (5,3–42,9 %). У 11 пациентов (45,8 %) зарегистрировали частичный ответ по критериям RECIST, и у 13 пациентов выявили стабилизацию заболевания, прогрессирования заболевания на фоне приема акситиниба не отмечено. Наиболее частыми побочными эффектами были артериальная гипертензия, утомляемость, стоматит, гипотиреоз и ладонно-подшвенный синдром. Интраоперационно никаких осложнений или кровотечения не зарегистрировали. В послеоперационном периоде у 2 (8,3 %) больных выявили осложнения III степени тяжести и у 13 (54,2 %) больных – II степени тяжести, в то время как осложнений IV или V степени не регистрировали. По мнению авторов, акситиниб продемонстрировал клиническую эффективность и хорошую переносимость в качестве препарата неoadьювантной терапии у больных с местно-распространенным неметастатическим ПКР [43].

Еще одно крупное исследование, посвященное оценке целесообразности проведения НАТ препаратом сунитиниб у больных локализованным и местно-

распространенным ПКР, провели авторы во главе с V.R. Lane. В исследование включили 72 пациентов, которые получили сунитиниб в стандартной дозировке перед оперативным вмешательством на почке. Медиана размера опухоли почки составила 7,2 (5,3–8,7) см до приема и 5,3 (4,1–7,5) см после приема сунитиниба ( $p < 0,0001$ ), в результате чего зарегистрировано 32 % снижение размера опухоли (14–46 %). Уменьшение размеров опухоли почки диагностировали в 65 (83 %) случаях, в том числе у 15 (19 %) больных зарегистрировали частичный ответ. Сложность выполнения резекции почки по шкале RENAL снизилась у 59 %, медиана суммы баллов составила 9 (8–10). К факторам прогноза меньшей эффективности в уменьшении опухоли почки относили клинические признаки наличия метастазов в лимфатических узлах ( $p < 0,0001$ ), несветлоклеточные варианты ПКР ( $p = 0,0017$ ) и более высокую степень злокачественности ( $p = 0,023$ ). Оперативное вмешательство выполнили в 68 (87 %) случаях, причем ни одно вмешательство не было отложено вследствие токсичности сунитиниба. Хирургические осложнения  $\geq$  III степени тяжести выявили у 5 (7 %) пациентов. Хирургическое лечение выполнили 49 (63 %) больным, в том числе 76 % пациентов без метастазов и 41 % больных с метастазами ПКР ( $p = 0,0026$ ). Резекцию почки выполнили в 100, 86, 65 и 60 % локализованного ПКР со стадией cT1a, cT1b, cT2 и местнораспространенного ПКР стадии cT3 соответственно. Таким образом, применение сунитиниба в качестве неoadьювантного таргетного препарата способствует уменьшению размеров первичной опухоли почки, что позволяет выполнить резекцию почки большинству больных с приемлемой частотой осложнений и сохранением функции почек. В заключение авторы отметили необходимость проведения рандомизированных исследований для окончательной оценки целесообразности НАТ перед резекцией почки [44].

В связи с отсутствием результатов завершенных крупных рандомизированных исследований по изучению роли НАТ рекомендовать предоперационную





Алгоритм отбора больных для выполнения циторедуктивной нефрэктомии и неоадьювантной терапии

таргетную терапию целесообразно только тщательно отобранным больным ПКР. Основываясь на имеющихся данных исследований, А. Вех и соавт. предло-

жили алгоритм отбора больных – кандидатов для выполнения паллиативной ЦРНЭ и НАТ (см. рисунок). Согласно предложенному алгоритму пациентам

с мПКР с бессимптомными и резектабельными первичными опухолями показано выполнение ЦРНЭ, в случае если они относятся к группам благоприятного и промежуточного прогноза по критериям MSKCC. У больных с резектабельным опухолевым процессом с наличием единичных или олигометастазов циторедуктивное вмешательство является методом выбора. В случае если у больных мПКР полное удаление метастатических очагов невозможно, должен быть дополнительный отбор с использованием шкалы рисков MD Anderson. Больные с наличием  $\leq 3$  факторов риска являются кандидатами на паллиативную ЦРНЭ и/или НАТ. В ряде рекомендаций перед назначением НАТ советуют выполнять предоперационную биопсию для верификации опухолевого процесса и отбора больных со светлоклеточными вариантами ПКР, поскольку таргетная терапия у пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР характеризуется низкой эффективностью. Таким образом, биопсия помогает выбрать больных, которым может быть показано проведение НАТ и паллиативной ЦРНЭ [4].

Таким образом, НАТ у больных локализованным и местно-распространенным ПКР возможна и переносима, а хирургическое лечение после НАТ безопасно, однако в некоторых случаях осложняется высокой частотой паранефрального и внутривисцерального фиброза. Оптимальная длительность предоперационной таргетной терапии не определена, однако, по данным исследований, расширенного доступа медиана до наилучшего ответа у больных с полным или частичным

ответом составила 80 дней. Значительная отсрочка выполнения нефрэктомии может оказаться неприемлемой. В случае применения неoadъювантной терапии желательным назначением терапии в течение 2–4 мес. В настоящее время наиболее исследованными и подходящими для НАТ препаратами являются сорафениб и сунитиниб. Сорафениб представляется более предпочтительным препаратом, так как его период полувыведения (25–48 ч) короче, чем у сунитиниба (40–60 ч; активный метаболит – 80–110 ч) и бевацизумаба (20 дней, диапазон 11–50 дней). Несомненно, вопрос о выборе оптимального лекарственного препарата будет проясняться по мере накопления опыта предоперационной таргетной терапии. В связи с низкой эффективностью НАТ у больных с наличием опухолевого тромбоза ее применение должно рассматриваться только у избранных больных или у неоперабельных пациентов. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что у больных мПКР таргетная терапия продемонстрировала большую эффективность в отношении метастатических очагов, чем в отношении первичной опухоли у одного и того же больного. Для выработки четких рекомендаций по неoadъювантной терапии необходимо проведение дальнейших более крупных проспективных исследований, направленных на оценку частоты прогрессирования и выживаемости больных при локализованном ПКР высокого риска и больных мПКР. Возможно, проводимые исследования CARMENA или EORTC SURTIME дадут ответ в отношении этой опции.

## ЛИТЕРАТУРА

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Доступно по адресу: <http://globocan.iarc.fr/>
- Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013: morbidity and mortality. Ed. A. D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
- Flanigan R.C., Yonover P.M. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 2001;19(2):98–102.
- Bex A., Powles T. Selecting patients for cytoreductive nephrectomy in advanced renal cell carcinoma: who and when. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2012; 12(6):787–97.
- Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9.
- Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70.
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
- Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7): 1552–8.
- Wood C.G. Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res* 2001; 13(2 Pt 2):697–702.
- Zini L., Capitanio U., Perrotte P. et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2): 342–6.
- Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185(1):60–6.
- Warren M., Venner P.M., North S. et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J* 2001;3(4):281–9.
- Aben K.K., Heskamp S., Janssen-Heijnen M.L. et al. Better survival in patients with metastasised kidney cancer after nephrectomy: a population-based study

- in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2011;47(13):2023–32.
14. Kutikov A., Uzzo R.G., Caraway A. et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2010;106(2):218–23.
15. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2988–96.
16. Mizutani Y. Recent advances in molecular targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2009;16:444–8.
17. Sonpavde G., Sternberg C.N. Neoadjuvant systemic therapy for urological malignancies. *BJU Int* 2010;106:6–22.
18. Shuch B., Riggs S.B., LaRochelle J.C. et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102:692–6.
19. Schrader A.J., Steffens S., Schnoeller T.J. et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol* 2012;19:903–7.
20. Silberstein J.L., Millard F., Mehrazin R. et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270–6.
21. Hellenthal N.J., Underwood W., Penetrante R. et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:859–64.
22. Bex A., van der Veldt A.A., Blank C. et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol* 2009;27:533–9.
23. Powles T., Kayani I., Blank C. et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1041–7.
24. Margulis V., Matin S.F., Tannir N. et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:94–8.
25. Chapin B.F., Delacroix S.E.Jr, Culp S.H. et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:964–71.
26. Wood C.G., Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 2009;115:2355–60.
27. Abel E.J., Culp S.H., Tannir N.M. et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:10–5.
28. Harshman L.C., Yu R.J., Allen G.I. et al. Surgical outcomes and complications associated with presurgical tyrosine kinase inhibition for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Urol Oncol* 2011.
29. Karakiewicz P.I., Suardi N., Jeldres C. et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008;53:845–8.
30. Di Silverio F., Sciarra A., Parente U. et al. Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy. *Urol. Int.* 2008;80:451–3.
31. Kondo T., Hashimoto Y., Kobayashi H. et al. Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: clinical results and histopathological therapeutic effects. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1173–9.
32. Harshman L.C., Srinivas S., Kamaya A., Chung B.I. Laparoscopic radical nephrectomy after shrinkage of a caval tumor thrombus with sunitinib. *Nat Rev Urol* 2009;6:338–43.
33. Robert G., Gabbay G., Bram R. et al. Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:1477–80.
34. Bex A., van der Veldt A.A., Blank C. et al. Progression of a caval vein thrombus in two patients with primary renal cell carcinoma upon pretreatment with sunitinib. *Acta Oncol* 2010;49:520–3.
35. Cost N.G., Delacroix S.E.Jr, Sleeper J.P. et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912–8.
36. Cowey C.L., Amin C., Pruthi R.S. et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1502–7.
37. Thomas A.A., Rini B.I., Stephenson A.J. et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 2009;182(3):881–6.
38. Amin C., Wallen E., Pruthi R.S. et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology* 2008;72(4):864–8.
39. Jonasch E., Wood C.G., Matin S.F. et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4076–81.
40. Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al. Pazopanib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer: A clinical and biomarker study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 4508).
41. Rini B.I., Plimack E.R., Takagi T. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015 Mar 23. pii: S0022–5347(15)03398–4.
42. Alvarez A.L., Plimack E.R., Dreicer R. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to enable partial nephrectomy. *J Clin Oncol* 2014;32:5(suppl; abstr 4522).
43. Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L. et al. Phase II trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2014;32:441.
44. Lane B.R., Derweesh I.H., Kim H.L. et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(3):112. e15–21.