

Новый альтернирующий режим при метастатическом почечно-клеточном раке на примере клинического случая

М.С. Саяпина¹, С.В. Ширяев¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков¹, Д.А. Титов¹, Д.А. Носов²

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Мария Сергеевна Саяпина maria.sayapina@mail.ru

В данной статье на примере клинического случая описан новый альтернирующий режим, включающий чередование иммунотерапии интерфероном (INF) и таргетной терапии (сунитиниб). В литературе сведения о таком режиме не найдены. В результате его применения удалось повысить эффективность лечения за счет снижения развития резистентности к таргетной терапии, уменьшения кумулятивной токсичности, синергизма иммунотерапии и таргетной терапии, а также снизить стоимость курса лечения до 50 %. С учетом вышеизложенного интерес может представлять изучение других альтернирующих режимов: INF/таргетные препараты (INF/акситиниб и др.), ингибиторы чекпоинтов/таргетные препараты. При этом, по результатам рандомизированного исследования II фазы ROPETAR, чередование таргетных препаратов (пазопаниб/эверолимус) не привело к повышению эффективности терапии и снижению токсичности по сравнению с последовательным назначением.

Ключевые слова: альтернирующий режим, иммунотерапия, таргетная терапия, метастатический почечно-клеточный рак

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-35-42

A new alternating regimen in metastatic renal cell carcinoma presented through a clinical case

M.S. Sayapina¹, S.V. Shiryaev¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov¹, D.A. Titov¹, D.A. Nosov²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Central Clinical Hospital, Administration of President of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

In the article a new alternating regimen which includes alternation between interferon (INF) immunotherapy and target therapy (sunitinib) is described through a clinical case. Mentions of this type of regimen weren't found in the literature. As a result of the regimen, treatment efficacy increased due to decreased development of resistance to targeted therapy, cumulative toxicity decreased, synergy between immunotherapy and targeted therapy was achieved, and the cost of the treatment was reduced by 50 %. Considering the above, other alternating regimens can be of interest for researchers: INF/targeted therapies (INF/axitinib, et al.), checkpoint inhibitors/targeted therapies. At the same time, randomized phase II trial ROPETAR showed that alternation of targeted therapies (pazopanib/everolimus) does not increase treatment efficacy or decrease toxicity in comparison with sequential dosing.

Key words: alternating regimen, immunotherapy, targeted therapy, metastatic renal cell carcinoma

Введение

В России в 2014 г. выявлены 22 234 больных со злокачественными новообразованиями почки. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России почечно-клеточный раком (ПКР) составляет 9,7 случаев на 100 тыс. населения. В 2014 г. от ПКР умерли 8430 человек. Приблизительно в 50 % случаев данное заболевание уже имеет или приобретает поздний генерализованный характер. При этом 5-летняя выживаемость больных с момента выявления отдаленных метастазов варьирует от 5 до 10 % [1].

Внедрение таргетных препаратов в клиническую практику позволило значительно увеличить выживаемость без прогрессирования (ВБП) до 15 мес и общую выживаемость до 26 мес, которая может достигать 4 лет и более при последовательном использовании препаратов. Однако при применении таргетных препаратов отмечены крайне низкий процент (1 %) полных ремиссий и невозможность излечения, которое может наблюдаться в 1–3 % случаях при использовании иммунотерапевтических методов (интерферон (IFN), интерлейкин 2 (IL-2)) у пациен-

тов с благоприятным или промежуточным прогнозом [2–5].

Обсуждение

Результаты отдельных исследований предполагают, что таргетные препараты помимо непосредственного антиангиогенного или антипролиферативного эффекта могут быть вовлечены в модуляцию противоопухолевого иммунного ответа. Элементы сигнальных путей, регулирующие активность Т-клеток через взаимодействие с рецепторами к IL-2 (CD25), костимуляторными рецепторами CD28 на поверхности Т-лимфоцитов и TLR (Toll-like receptor) на поверхности антигенпрезентирующих клеток, одновременно могут являться непосредственными мишенями для ингибиторов тирозинкиназных рецепторов и mTORC1, тем самым влияя на пролиферацию и функцию эффекторных и дендритных клеток, выброс цитокинов и экспрессию костимуляторных молекул. На сегодняшний день считается, что исходный повышенный уровень T-reg в периферической крови до начала лечения может иметь предиктивное и прогностическое значение при проведении иммунотерапии и таргетной терапии [6–9].

Показано, что фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF) экспрессируется опухолевыми клетками. Блокада рецептора SCF (c-Kit) препятствует развитию T-reg и опухолевому ангиогенезу. Так, сунитиниб, блокирующий c-Kit, подавляет иммуносупрессивные механизмы посредством прямого воздействия и модуляцией опухолевого микроокружения [10]. Снижение T-reg и MDSC (myeloid-derived suppressor cells) ассоциировалось с повышением продукции Т-клетками IFN γ и его уровня в плазме. Однако динамика этих показателей в периферической крови на фоне терапии сунитинибом не всегда свидетельствует об аналогичных изменениях в опухолевом микроокружении. В ряде проспективных исследований по изучению аутопсийного материала после начала лечения таргетными препаратами было отмечено повышение количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 в группе пациентов, леченных сунитинибом (рис. 1). При этом в группе больных, получавших бевацизумаб, зарегистрировано значительное снижение уровня granzyme В+ клеток, индуцирующих апоптоз, и увеличение иммуносупрессорных Foxp3+ клеток [9–14].

Сунитиниб также участвует в активации IFN γ –JAK-сигнального пути Т-лимфоцитов, привлекая цитотоксические лимфоциты, активируя STAT1-путь (signal transducer and activator of transcription 1), повышая антигенпрезентирующие свойства и в то же время повышая экспрессию иммуносупрессивных костимуляторных молекул IDO1 (indoleamine-pyruvate 2,3-dioxygenase) и CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4). Однако по доклиническим дан-

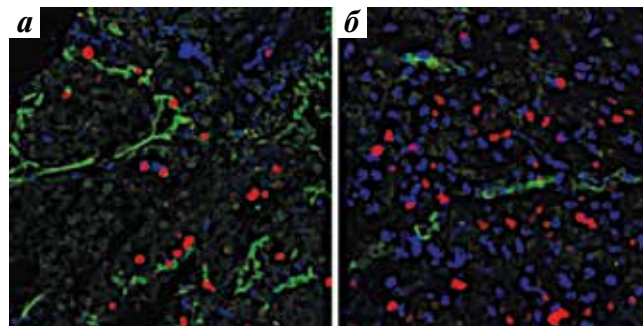


Рис. 1. Иммунофлюоресцентный анализ с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии CD3-лимфоцитов (синие), микрососудов Ki-67 (красные) светлоклеточного почечно-клеточного рака до начала терапии (а) и после предшествующего лечения сунитинибом в течение 2 нед (б). После терапии отмечены привлечение цитотоксических лимфоцитов и рост сосудов в связи с остановкой лечения (адаптировано из [15])

Fig. 1. Immunofluorescence analysis using confocal laser scanning microscopy of CD3-lymphocytes (blue), Ki-67 microvessels (red) of clear cell renal cell carcinoma before treatment (a) and after previous treatment with sunitinib for 2 weeks (b). After the treatment recruitment of cytotoxic lymphocytes and vessel growth due to treatment cessation are observed (adapted from [15])

ным сунитиниб снижает экспрессию иммуносупрессивных цитокинов TGF- β (transforming growth factor beta), IL-10 и костимуляторных рецепторов CTLA4, PD1 и PDL1 (programmed death-ligand 1), подавляет иммуносупрессивный STAT3-путь, уменьшая пул T-reg и повышая количество эффекторных Т-клеток, секретирующих IFN γ (рис. 2). С учетом опухолевой гетерогенности необходимо дальнейшее подтверждение полученных результатов [10, 16, 17].

Для сорафениба описано как иммуностимулирующее воздействие благодаря снижению количества T-reg, так и иммуносупрессивное посредством подавления функции дендритных клеток и снижения количества цитотоксических лимфоцитов. Это, возможно, объясняется подавлением MEK-пути [18]. При этом ингибиторы mTORC1 (эверолимус, темсиролимус), применяемые в качестве иммуносупрессоров при трансплантациях органов, при длительном назначении могут подавлять обе популяции клеток, как T-reg, так и эффекторные клетки. Отмена эверолимуса может привести к резкому сдвигу соотношения эффекторные клетки/T-reg в сторону T-reg [19, 20].

Таким образом, отдельные таргетные препараты обладают иммуномодулирующим эффектом, что обосновывает целесообразность изучения их комбинации или чередования с различными иммунотерапевтическими подходами (см. рис. 2).

На сегодняшний день проводятся исследования по изучению комбинаций таргетных препаратов и ингибиторов чекпойнтов (NCT02420821, NCT02684006, CheckMate-016), в то время как комбинация таргетных препаратов и цитокинов оказалась весьма токсичной и не продемонстрировала высокой эффективности,

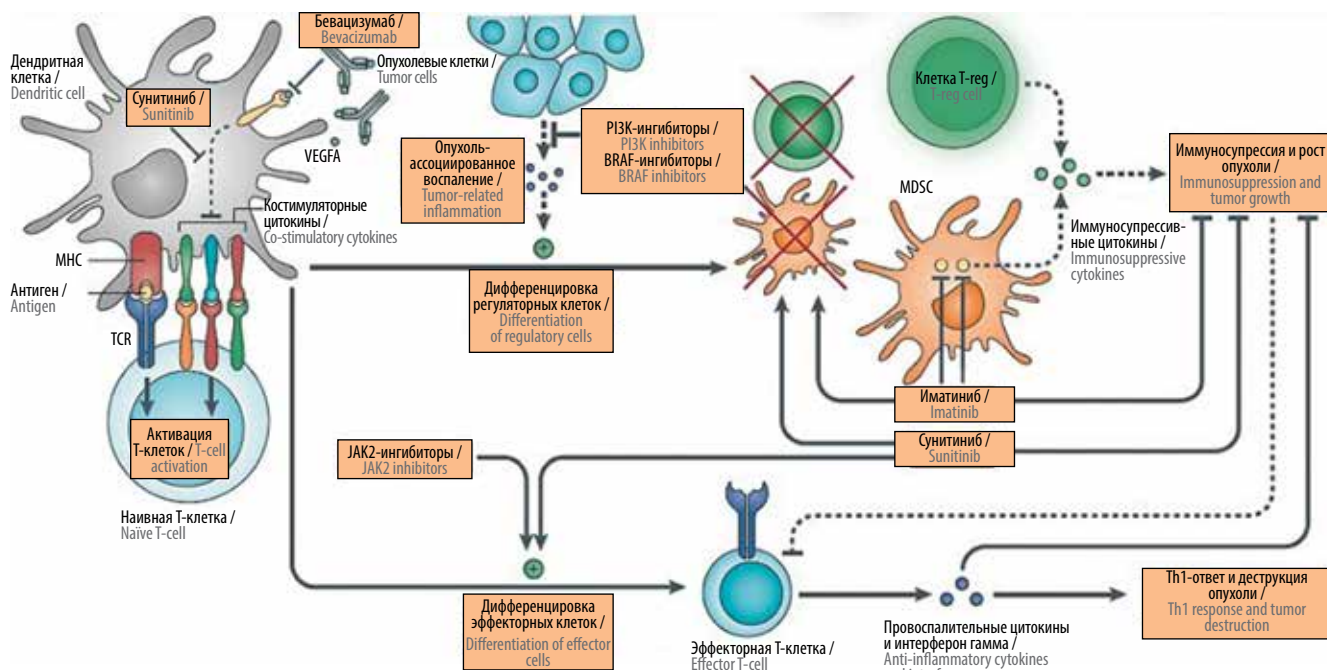


Рис. 2. Влияние таргетных препаратов на опухолевое микроокружение (адаптировано по [21])
 Fig. 2. Effect of targeted therapies on microenvironment (adapted from [21])

за исключением комбинации бевацизумаба с INF [22–24]. Следует отметить, что по результатам рандомизированного исследования II фазы ROPETAR чередование таргетных препаратов (пазопаниб/эверолимус) не привело к повышению эффективности и снижению токсичности относительно последовательного назначения [25]. Чередование иммунотерапии (IFN, ингибиторы чекпойнтов) и таргетной терапии представляет научный интерес и ранее не изучалось.

При этом результаты исследований AXIS (сравнение акситиниба и сорафениба во 2-й линии) и RECORD-4 (изучение эверолимуса во 2-й линии) продемонстрировали существенное преимущество относительно ВБП в группах, получавших в 1-й линии цитокины, по сравнению с таргетными препаратами перед назначением акситиниба и эверолимуса соответственно. Медиана ВБП в исследовании AXIS на фоне терапии акситинибом была 6,7 мес (отношение рисков 0,665; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,544–0,812; односторонний $p < 0,0001$). Подгрупповой анализ продемонстрировал, что в группах пациентов, получавших сунитиниб и цитокины в качестве 1-й линии, ВБП составила 4,8 и 12,1 мес соответственно (рис. 3). Медиана ВБП в исследовании RECORD-4 была 7,8 мес (95 % ДИ 5,7–11,0). Результаты подгруппового анализа показали, что в группах больных, получавших сунитиниб, другие антиангиогенные препараты и цитокины в 1-й линии, ВБП составила 5,7; 7,8 и 12,9 мес соответственно.

Возможно, более низкая эффективность при использовании ТК1-ТК1 или ТК1-ингибиторов mTOR обусловлена кумулятивной токсичностью и невозможностью использования ТК1-ингибиторов в оптимальной дозе во 2-й линии. По данным исследования AXIS, побочные явления встречались чаще более чем на 10 % у пациентов, принимавших прежде сунитиниб, в отличие от больных, получавших цитокины (рис. 4). Примечательно, что при отмене препарата или редукции дозы сорафениба в исследовании AXIS (80 и 52 % соответственно) значительно превышали результаты, полученные в рандомизированном исследовании III фазы TARGET по изучению сорафениба после цитокинов или IFN (21 и 13 % соответственно) [26–28].

Интерmittирующий режим назначения таргетных препаратов изучали в отдельных небольших клинических исследованиях в качестве возможного лекарственного подхода, направленного на снижение общей токсичности, улучшение качества жизни без ущерба для выживаемости.

B.I. Rini и соавт. (Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, США) отметили преимущество интерmittирующего режима по сравнению со стандартным у отобранных больных, заключающееся в прекращении терапии после уменьшения очагов на 10 % и динамическом наблюдении. В случае увеличения очагов на 10 % лечение возобновляли [29]. Было продемонстрировано, что после прекращения терапии не по причине прогрессирования у отдельных больных

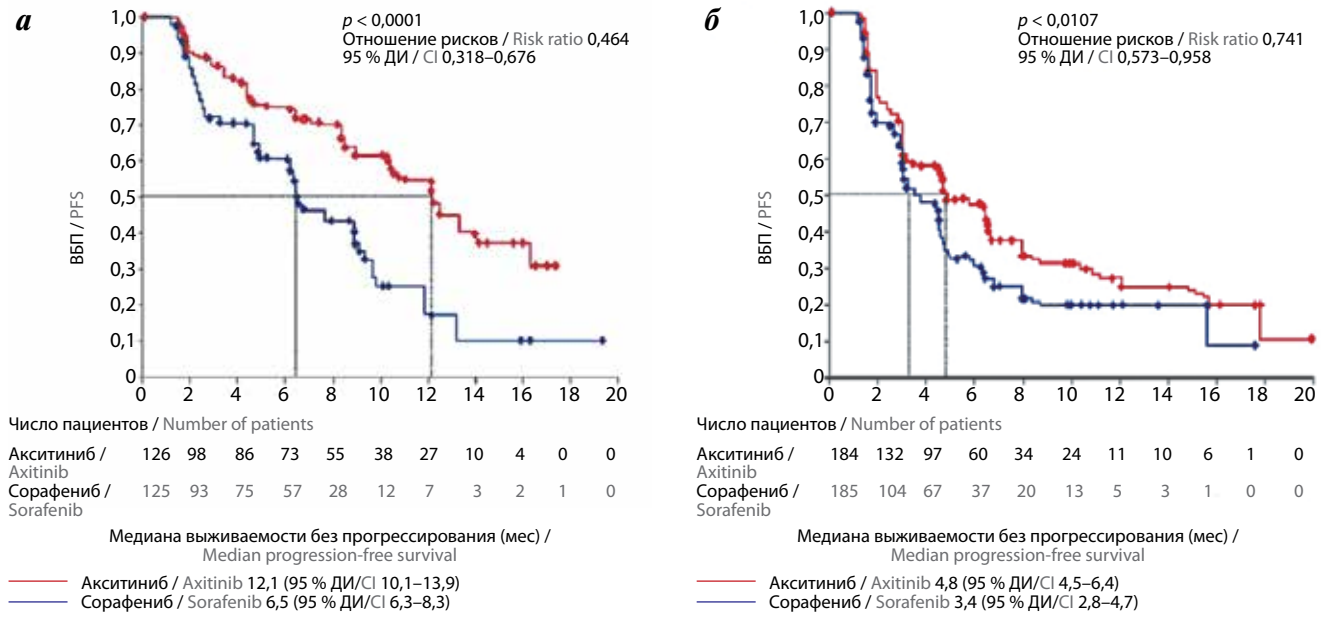


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии акситинибом и сорафенибом после цитокинотерапии (а) и сунитиниба (б). ДИ – доверительный интервал, ВВП – выживаемость без прогрессирования (адаптировано по [26])
Fig. 3. Progression-free survival in the course of axitinib and sorafenib therapy after cytokine therapy (a) and sunitinib (b). CI – confidence interval, PFS – progression-free survival (adapted from [26])

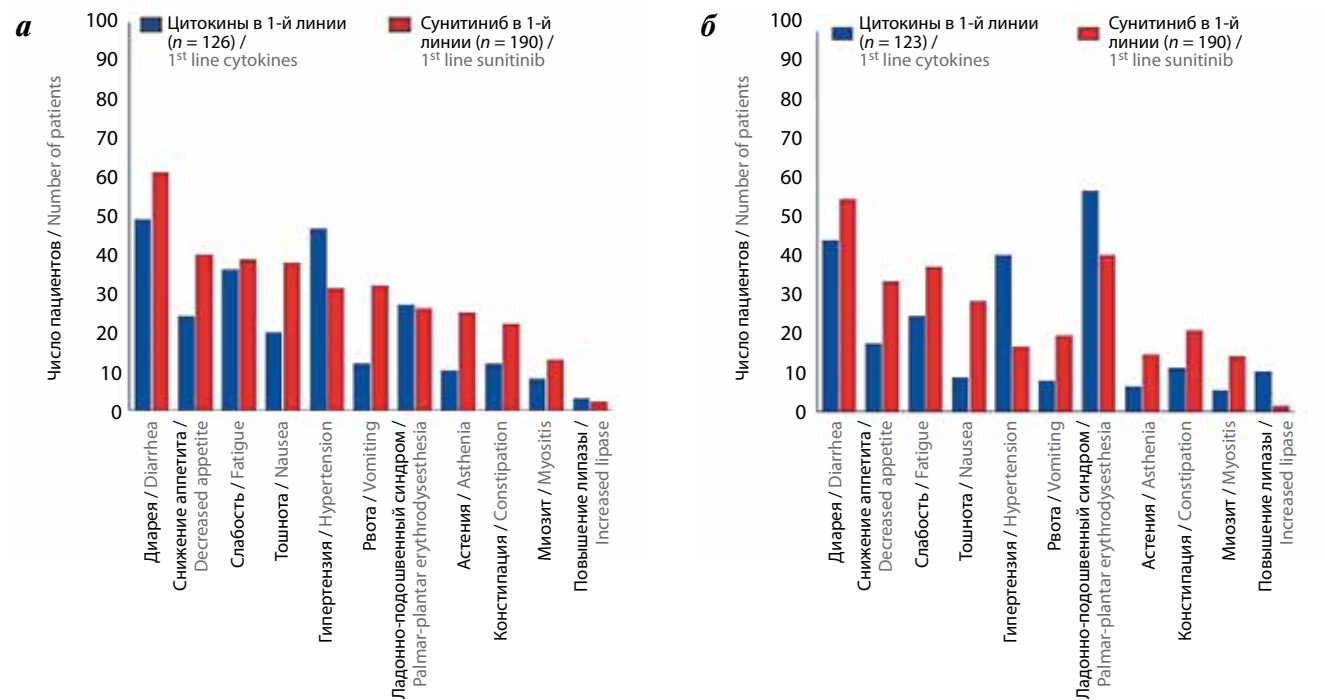


Рис. 4. Токсичность на фоне терапии акситинибом (а) и сорафенибом (б) (адаптировано по [26])
Fig. 4. Toxicity in the course of axitinib (a) and sorafenib (b) therapy (adapted from [26])

сохранялась длительная ремиссия без лечения (табл. 1). Данная тактика позволяет снизить токсичность, добиться адекватного общего контроля над заболеванием и отсрочить развитие резистентности к таргетной терапии.

С учетом возможных преимуществ интермиттирующего режима с точки зрения переносимости таргетной терапии, увеличения времени до развития резистентности к ней, а также иммуномодулирующего свойства таргетных препаратов нам показалось целе-

Таблица 1. Интермиттирующий режим лечения (адаптировано по [29])

Table 1. Intermittent treatment regimen (adapted from [29])

Линия терапии Therapy line	Пациенты, начавшие лечение, n Patients who started treatment, n	Медиана длительности лечения, мес (95 % доверительный интервал) Median duration of treatment, months (95 % confidence interval)	Пациенты, прекратившие лечение, n Patients who discontinued treatment, n	Медиана длительности перерыва в лечении, мес (95 % доверительный интервал) Median duration of treatment gap, months (95 % confidence interval)
1-я 1 st	112	13,5 (11,0–16,4)	112	16,8 (12,5–26,4)
2-я 2 nd	68	16,1 (11,4–20,0)	24	9,5 (4,6–10,3)
3-я 3 rd	43	14,8 (12,0–17,2)	10	7,1
4-я 4 th	15	13,8 (5,7–18,6)	3	15,9

сообразным опробовать новый альтернирующий режим, включающий чередование иммунотерапии и таргетной терапии. Сведений об этом режиме в литературе не обнаружено. В результате его применения удалось повысить эффективность терапии при ПКР у отдельного пациента.

Клинический случай

Пациент, 44 лет, в мае 2009 г. стал отмечать примесь крови в моче. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль левой почки. Больной обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии



Рис. 5. Метастазы в легкие до начала лечения
Fig. 5. Lung metastases before the treatment

им. Лопаткина, где 15.06.2009 была выполнена нефрэктомия слева. Гистологическое заключение: светлоклеточный ПКР I степени анаплазии, pT2N0M0. В течение 2 лет пациент находился под динамическим наблюдением. В сентябре 2011 г. выявлены метастазы в печень, легкие (< 2 см), кости (рис. 5). Больной обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Согласно прогностическим моделям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и D. Heng и соавт., прогноз благоприятный. Рекомендовано назначить IFN-α 6 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно. С сентября 2011 г. по август 2012 г. пациент принимал IFN-α с частичным эффектом в легких, стабилизацией по остальным очагам. Лечение осложнилось гриппоподобным синдромом I степени. В августе 2012 г. больной отметил усиление болей в III левом ребре. При сцинтиграфии костей выявлено прогрессирование (рис. 6).

С сентября 2012 г. по июнь 2013 г. пациент получал сунитиниб 50 мг/сут (4 нед прием/2 нед перерыв) на фоне бисфосфонатов с частичным эффектом в печени, стабилизацией по остальным очагам. Лечение осложнилось стоматитом II степени, ладонно-подошвенным синдромом I степени. После 9 мес приема сунитиниба пациенту был назначен IFN-α в прежней дозе. С июля 2013 г. по июнь 2014 г. больной принимал IFN-α со стабилизацией. В июне 2014 г. было отмечено увеличение очагов в легких, в связи с чем возобновлен прием сунитиниба (рис. 7).

С июля 2014 г. по март 2015 г. пациент получал сунитиниб с частичным эффектом. В марте 2015 г. отмечено прогрессирование в виде увеличения очагов в костях. Рекомендовано назначить эверолимус 10 мг/сут. Таким образом, период до развития резистентности к сунитинибу составил 42 мес (табл. 2), что на 31 мес превысило медиану ВВП на фоне приема сунитиниба в 1-й линии [30].

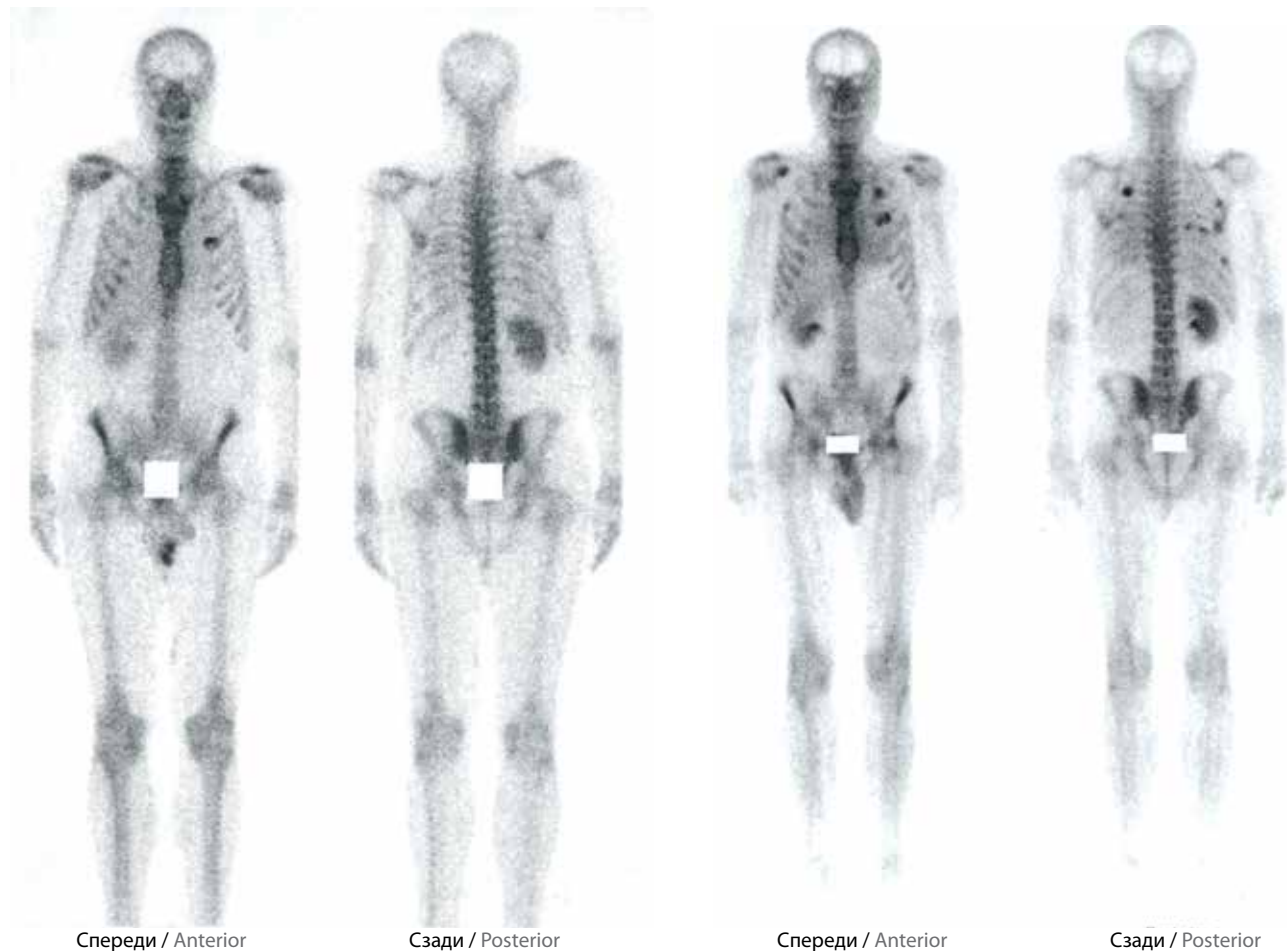


Рис. 6. Сцинтиграфия до начала лечения интерфероном альфа и через 11 мес: появление новых очагов
Fig. 6. Scintigraphy before interferon alfa and after 11 months: formation of new lesions

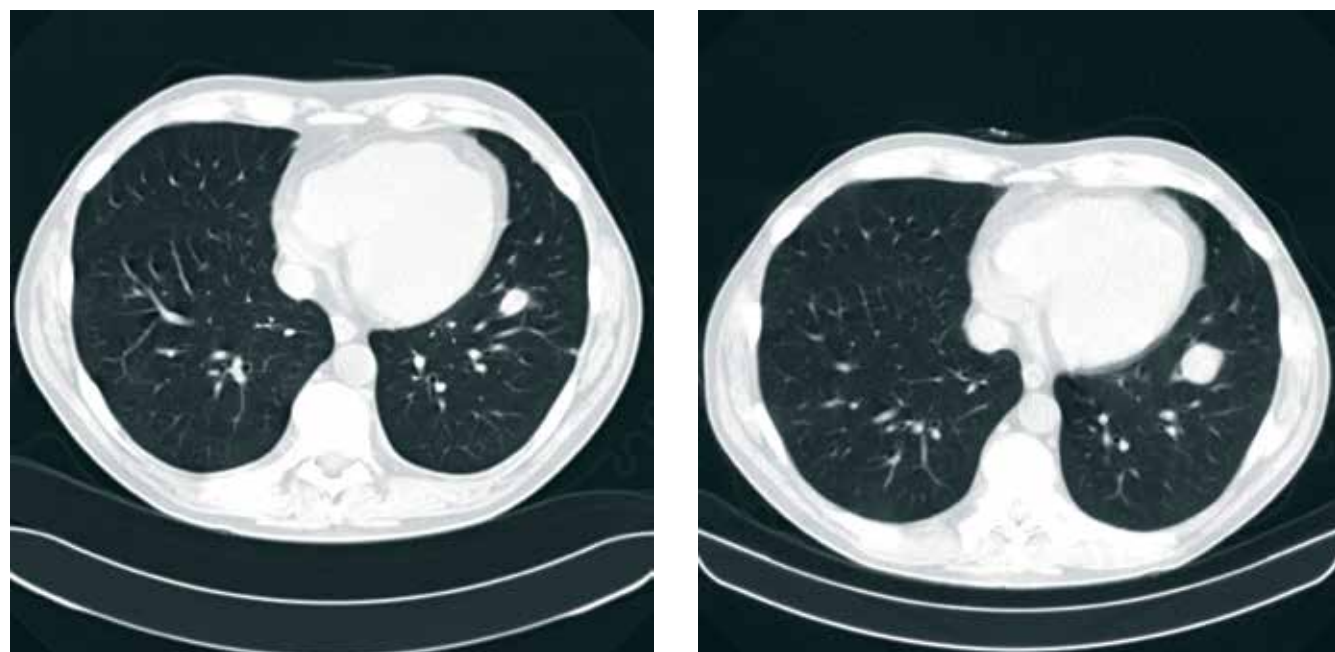


Рис. 7. Прогрессирование: увеличение очагов в легких после терапии интерфероном, сунитинибом, интерфероном (11 мес)
Fig. 7. Progression: expansion of lung lesions after interferon, sunitinib, interferon treatment (11 months)

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования на фоне альтернирующего режима

Table 2. Progression-free survival during the alternating regimen

Линия терапии Therapy line	Лечение Treatment	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months
1-я 1 st	Интерферон альфа Interferon alfa	11
2-я 2 nd	Сунитиниб Sunitinib	11
3-я 3 rd	Интерферон альфа Interferon alfa	11
4-я 4 th	Сунитиниб Sunitinib	9

Заключение

При лечении больного был использован режим с чередованием IFN и сунитиниба. Применение данного режима позволило повысить эффективность лечения за счет снижения развития резистентности к таргетной терапии, уменьшения кумулятивной токсичности, синергизма иммунотерапии и таргетной терапии, а также снизить стоимость курса лечения до 50 %. С учетом вышеизложенного интерес может представлять изучение других альтернирующих режимов: IFN/таргетные препараты (IFN/акситиниб и др.), ингибиторы чекпойнтов/таргетные препараты.

Приведенный режим требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях и может быть рассмотрен при лечении ПКР в обоснованных случаях с учетом течения и прогноза заболевания.

Данный случай с применением альтернирующего режима был доложен на 10-м Европейском международном симпозиуме рака почки (10th European International Kidney Cancer Symposium, Lyon, France, 24–25 апреля 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU “Moskovskiy nauchno-issledovatel’skiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena” – filial FGBU “Natsional’nyy meditsinskiy issledovatel’skiy radiologicheskiy tsentr” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Hutson T.E., Bukowski R.M., Cowey C.L. et al. Sequential use of targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;77(1):48–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.07.018. PMID: 20705477.
3. Vogelzang N.J., Samlowski W., Weissman A. Long-term response in primary renal cancer to sequential antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(26):e106–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4021. PMID: 19667262.
4. Oudard S. More than 4 years of progression-free survival in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated sequentially with sunitinib, everolimus, sorafenib, and temsirolimus. *Anticancer Res* 2010;30(12):5223–5. PMID: 21187517.
5. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80(7):1198–220. PMID: 9317170.
6. Ott P.A., Adams S. Small-molecule protein kinase inhibitors and their effects on the immune system: implications for cancer treatment. *Immunotherapy* 2011;3(2): 213–27. DOI: 10.2217/imt.10.99. PMID: 21322760.
7. Zheng Y., Collins S.L., Lutz M.A. et al. A role for mammalian target of rapamycin in regulating T-cell activation versus anergy. *J Immunol* 2007;178(4):2163–70. PMID: 17277121.
8. Finke J.H., Rini B., Ireland J. et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(20):6674–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5212. PMID: 18927310.
9. Носов Д.А. Метастатический рак почки: новые лекарственные возможности и рациональные лечебные подходы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. [Nosov D.A. Metastatic kidney cancer: new drug opportunities and rational therapeutic approaches. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.)].
10. Ozao-Choy J., Ma G., Kao J. et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies. *Cancer Res* 2009;69(6):2514–22. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4709. PMID: 19276342.
11. Adotevi O., Pere H., Ravel P. et al. A decrease of regulatory T-cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. *J Immunother* 2010;33(9):991–8. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181f4c208. PMID: 20948437.
12. van Crujnsen H., van der Veldt A.A., Vroeling L. et al. Sunitinib-induced myeloid lineage redistribution in renal cell cancer patients: CD1c⁺ dendritic cell frequency predicts progression-free survival. *Clin Cancer Res* 2008;14(18):5884–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0656. PMID: 18794101.
13. Ko J.S., Zea A.H., Rini B.I. et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):2148–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1332. PMID: 19276286.
14. Bex A., Jonasch E., Vyth-Dreese F. et al. Presurgical bevacizumab and sunitinib induced changes in primary clear cell renal tumor tissue. *J Clin Oncol* 2010;28(15).
15. Bex A., Etto T., Vyth-Dreese F. et al. Immunological heterogeneity of the RCC microenvironment: do targeted therapies influence immune response. *Curr Oncol Rep* 2012;14(3):230–9. DOI: 10.1007/s11912-012-0229-9. PMID: 22362358.

16. Jonasch E., Hoang A., Sun M. et al. Sunitinib to upregulate IFN γ -STAT1 signaling and to increase indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2016;34.
17. Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:267–96. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141609. PMID: 17134371.
18. Hipp M.M., Hilf N., Walter S. et al. Sorafenib, but not sunitinib, affects function of dendritic cells and induction of primary immune responses. *Blood* 2008;111(12):5610–20. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075945. PMID: 18310500.
19. Procaccini C., de Rosa V., Galgani M. et al. An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T-cell responsiveness. *Immunity* 2010;33(6):929–41. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.024. PMID: 21145759.
20. Wang Y., Camirand G., Lin Y. et al. Regulatory T-cells require mammalian target of rapamycin signaling to maintain both homeostasis and alloantigen-driven proliferation in lymphocyte-replete mice. *J Immunol* 2011;186(5):2809–18. DOI: 10.4049/jimmunol.0903805. PMID: 21270412.
21. Vannema M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):237–51. DOI: 10.1038/nrc3237. PMID: 22437869.
22. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838. PMID: 17538086.
23. Motzer R.J., Hudes G., Wilding G. et al. Phase I trial of sunitinib malate plus interferon α for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7(1):28–33. DOI: 10.3816/CGC.2009.n.005. PMID: 19213665.
24. Negrier S., Gravis G., Perol D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3. PMID: 21664867.
25. Cirkel G.A., Hamberg P., Sleijfer S. et al. A randomized phase II study to compare the efficacy of upfront bi-monthly rotations between pazopanib (PAZ) and everolimus (EVE) versus sequential treatment of first-line PAZ and second-line EVE until progression in patients with metastatic clear cell renal cell cancer (ccRCC) (ROPETAR trial). *J Clin Oncol* 2016;34.
26. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
27. Motzer R.J., Alyasova A., Ye D., et al. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *Ann Oncol* 2015;27(3):441–8. DOI: 10.1093/annonc/mdv612. PMID: 26681676.
28. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa060655. PMID: 17215530.
29. Rini B.I., Wood L.S., Elson P. et al. A phase II study of intermittent sunitinib (S) in previously untreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2013;31.
30. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–24. DOI: 10.1001/jama.295.21.2516. PMID: 16757724.