

Таргетная терапия распространенного почечно-клеточного рака

А.М. Попов

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

Контакты: Александр Михайлович Попов palexdoc@yandex.ru

Стандартным методом лечения пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком, является таргетная терапия. Выбор препаратов для таких больных остается сложной задачей. В отсутствие предикторов эффективности следует ориентироваться на результаты клинических исследований.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, левватиниб, ниволумаб

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-56-62

Targeted therapy of advanced renal cell carcinoma

A.M. Popov

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

The standard method of treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma is targeted therapy. Selection of drugs for these patients has remained a complex task. In the absence of predictors of effectiveness, clinical trials should serve as a reference point.

Key words: kidney cancer, targeted therapy, lenvatinib, nivolumab

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в России продолжает увеличиваться [1]. В 2015 г. были зарегистрированы 22 846 новых случаев рака почки. По темпу прироста среди злокачественных новообразований данная патология занимает 2-е место. С 2005 по 2015 г. рост числа больных раком почки составил 28,61 %, доля пациентов с III и IV стадиями заболевания — 18,5 и 19,8 % соответственно. Стандартным методом лечения пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) является таргетная терапия [1].

Выбор 1-й линии таргетной терапии для больных мПКР зависит от гистологического типа опухоли и группы прогноза. У 75–80 % пациентов, страдающих ПКР, диагностируют светлоклеточный, у 20–25 % — несветлоклеточный вариант строения опухоли [2]. Рекомендации Европейской ассоциации урологов в 2017 г. в отношении 1-й линии терапии мПКР не изменились: для лечения больных светлоклеточным ПКР с благоприятным или промежуточным прогнозом существуют 3 варианта терапии — сунитиниб, пазопаниб и бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа (ИФН-α). Больным с неблагоприятным прогнозом следует назначать темсиролимус [3].

Регистрационные показания основываются на данных рандомизированных исследований III фазы. Сунитиниб продемонстрировал преимущество

в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с ИФН-α у первичных больных мПКР (11 мес против 5 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ); $p < 0,001$) [4]. Пазопаниб изучали в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Сравнение проводили в группах первичных пациентов и после неудачного лечения на фоне иммунотерапии цитокинами. По результатам исследования получено более чем двукратное преимущество в показателях ВБП для всей группы больных при применении пазопаниба (9,2 мес против 4,2 мес; 95 % ДИ; $p < 0,0001$), а среди первичных пациентов ВБП составила 11,1 мес [5]. Комбинацию бевацизумаб + ИФН-α изучали в 2 исследованиях. В исследовании AVOREN пациенты были рандомизированы в группы терапии бевацизумаб + ИФН-α и ИФН-α + плацебо. Комбинация бевацизумаб + ИФН-α позволила достичь медианы ВБП 10,2 мес (против 5,4 мес в группе ИФН-α (95 % ДИ; $p = 0,0001$)) [6]. Исследование CALBG 90206 имело подобный дизайн. Эффективность комбинации бевацизумаб + ИФН-α оказалась выше по сравнению с монотерапией ИФН-α (8,5 мес против 5,2 мес; 95 % ДИ; $p < 0,0001$) [7]. Эффективность таргетной терапии 1-й линии для больных мПКР с благоприятным и промежуточным прогнозом представлена в табл. 1.

Таблица 1. Эффективность 1-й линии таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (адаптировано из [4–6], [8–10])**Table 1.** Effectiveness of the 1st line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (adapted from [4–6], [8–10])

Показатель Characteristic	Сунитиниб Sunitinib	Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha	Пазопаниб Pazopanib
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	11,0	10,2	11,1
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	26,4	23,3	22,9

Ни в одном из вышеуказанных исследований не получено статистически достоверных различий медианы общей выживаемости (ОВ). Авторы связывают отсутствие преимущества ингибиторов тирозинкиназ в отношении ОВ с их перекрестным назначением: сунитиниба после выявления прогрессирования заболевания на ИФН-терапию и пазопаниба после плацебо. В исследованиях AVOREN и CALBG 90206 показатели ВБП для сунитиниба, пазопаниба и комбинации бевацизумаб + ИФН- α практически не отличались. Прямое сравнение выполнено только в рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ [11], в рамках которого было продемонстрировано, что ВБП при назначении пазопаниба в 1-й линии терапии не хуже таковой при использовании сунитиниба: медианы ВБП и ОВ в группе пазопаниба составили 8,4 и 28,3 мес, в группе сунитиниба – 9,5 и 29,1 мес соответственно [11].

В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом свою эффективность показал ингибитор mTOR темсиролимус [12]. В рандомизированном исследовании III фазы было проведено сравнение применения темсиролимуса, ИФН- α в монорежимах и комбинации темсиролимус + ИФН- α . Для определения прогноза использовали модифицированные критерии шкалы Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC); к 5 факторам неблагоприятного прогноза был добавлен 6-й – множественная локализация метастазов. При наличии 3 из 6 критериев пациент мог быть включен в исследование. Монотерапия темсиролимусом показала преимущество по показателю ОВ по сравнению с ИФН- α (10,9 мес против 7,3 мес) [12].

Таким образом, в 1-й линии терапии для больных светлоклеточным мПМКР с благоприятным и промежуточным прогнозом применяют 3 возможных варианта лечения, которые характеризуются схожей эффективностью: сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаб + ИФН- α . Для лечения больных мПМКР с неблагоприятным прогнозом зарегистрирован к применению ингибитор mTOR темсиролимус [13].

В 2015 г. были опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, в рамках которых препараты сравнивались во 2-й линии терапии мПМКР [14–16], что привело к значимым изменениям в Международных клинических рекомендациях. Тем не менее в условиях отсутствия предикторов эффективности выбор препарата для 2-й линии лечения остается сложной задачей [13].

В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы TARGET изучалась эффективность сорафениба по сравнению с плацебо во 2-й линии терапии у больных мПМКР [17]. Всего в исследование были включены 903 пациента с прогрессированием заболевания после применения цитокинов. Медиана ВБП составила 5,5 и 2,8 мес в группах сорафениба и плацебо соответственно (95 % ДИ; $p < 0,01$) [17].

В последующем сорафениб использовали как препарат сравнения в исследовании III фазы AXIS [14]. Рандомизация 723 больных мПМКР выполнена 1:1 в группы акситиниба и сорафениба. У всех пациентов перед включением в исследование было зарегистрировано прогрессирование заболевания на 1-й линии терапии: из них у 251 – после использования цитокинов, у 389 – после сунитиниба, у 59 – бевацизумаба + ИФН- α и у 24 – темсиролимуса. Медиана ВБП во 2-й линии терапии для всех пациентов при назначении акситиниба составила 6,7 мес, сорафениба – 4,7 мес (95 % ДИ; $p < 0,0001$) [14]. В табл. 2 приведены подгрупповой анализ и оценка ВБП в зависимости от лечения, которое больные получали в 1-й линии.

Наилучшие показатели ВБП получены при использовании акситиниба во 2-й линии терапии при назначении после цитокинов (12,1 мес в сравнении с 6,5 мес в группе сорафениба). Достоверное преимущество акситиниба во 2-й линии выявлено также при его назначении после сунитиниба. К сожалению, в другие подгруппы было включено небольшое число пациентов. Поэтому на основании исследования AXIS невозможно однозначно высказаться о целесообразности назначения акситиниба после применения комбинации бевацизумаб + ИФН- α или темсиролимуса [14].

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от предшествующей терапии (адаптировано из [14])

Table 2. Progression-free survival depending on previous therapy (adapted from [14])

Предшествующая терапия (1-я линия) Previous therapy (1 st line)	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months		p
	Акситиниб Axitinib	Сорафениб Sorafenib	
Цитокины Cytokines	12,1	6,5	<0,0001
Сунитиниб Sunitinib	4,8	3,4	0,0107
Бевацизумаб + интерферон альфа Bevacizumab + interferon alpha	4,2	4,7	0,6366
Темсиролимус Temsirolimus	10,1	5,3	0,1425
Все пациенты All patients	6,7	4,7	<0,0001

В рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1 изучалась эффективность ингибитора mTOR эверолимуса во 2-й и 3-й линиях терапии у больных мПКР после неудачного лечения ингибиторами тирозинкиназ. Одним из критериев включения являлось прогрессирование заболевания после терапии сунитинибом и/или сорафенибом. По результатам независимой оценки медиана ВБП для всех 416 пациентов после применения эверолимуса и плацебо составила 4,9 и 1,9 мес соответственно (95 % ДИ; $p < 0,01$), при этом преимущество эверолимуса продемонстрировано во всех подгруппах пациентов. Во 2-й линии после использования сунитиниба медиана ВБП в группе пациентов, получавших эверолимус, составила 3,9 мес, после сорафениба — 5,9 мес, в 3-й линии лечения, после последовательного применения сунитиниба и сорафениба — 4 мес [18].

Рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность акситиниба и эверолимуса во 2-й линии терапии больных мПКР, не проводилось. S. Sherman и соавт. выполнили не прямое сравнение эффективности данных препаратов [19]. Для этого была взята подгруппа больных из исследования AXIS, которым во 2-й линии после сунитиниба назначали акситиниб, и на основании индивидуальных данных из исследования RECORD-1 создана выборка пациентов, у которых после сунитиниба использовали эверолимус. Авторы постарались сбалансировать когорты и при отборе пациентов из RECORD-1 учитывали различные параметры (возраст, пол, этническую принадлежность, статус активности, прогноз по шкале MSKCC, наличие в анамнезе паллиативной нефрэктомии, предшествующую лучевую терапию). После статистической обработки данных были определены независимые ключевые критерии, влияющие на ВБП:

прогноз по шкале MSKCC, пол и продолжительность приема сунитиниба в 1-й линии терапии. С учетом всех данных была сформирована группа из 43 больных и рассчитана ВБП. Показатели ВБП на 2-й линии терапии после применения сунитиниба составили 4,7 мес против 4,8 мес при приеме эверолимуса и акситиниба соответственно. Полученные результаты заслуживают внимания, но не позволяют утверждать, что препараты имеют равную эффективность у сунитиниб-рефрактерных пациентов.

В 2016 г. в России для 2-й линии терапии мПКР были зарегистрированы 2 новых препарата: ниволумаб и леватиниб в комбинации с эверолимусом [20, 21].

Ниволумаб — моноклональное антитело, действие которого направлено против рецепторов программированной смерти 1 (PD-1), относится к группе таргетных иммуномодуляторов [21]. Развитие опухоли сопровождается ослаблением иммунного ответа. К механизмам, лежащим в основе развития данной супрессии, относится блокада рецепторов PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов лигандами PD-L1 и PD-L2, которые, в свою очередь, экспрессируются опухолевыми клетками. Ниволумаб селективно ингибирует данное взаимодействие, восстанавливая иммунный ответ [21].

В рандомизированном исследовании III фазы Checkmate-025, результаты которого были опубликованы в ноябре 2015 г., проводилось сравнение эффективности ниволумаба с эверолимусом после одной или двух линий терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных мПКР [15]. Основной целью (первичной конечной точкой) стало выявление преимущества ниволумаба в отношении ОБ. В исследование был включен 821 пациент при равном соотношении в подгруппах. Результаты данного исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Основные показатели эффективности препаратов ниволумаб и эверолимус в исследовании Checkmate-025 (адаптировано из [15])

Table 3. Main effectiveness characteristics of nivolumab and everolimus in the Checkmate-025 study (adapted from [15])

Показатель Characteristic	Ниволумаб (n = 410) Nivolumab (n = 410)	Эверолимус (n = 411) Everolimus (n = 411)	p
Объективный ответ, n (%) Objective response, n (%)	103 (25)	22 (6)	<0,001
Полная регрессия, n (%) Full regression, n (%)	4 (1)	2 (<1)	
Частичная регрессия, n (%) Partial regression, n (%)	99 (24)	20 (5)	
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	4,6	4,4	0,11
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	25,0	19,6	<0,0148

Первичная конечная точка исследования была достигнута: пациенты, которым проводилась терапия ниволумабом жили достоверно дольше. Частота объективных ответов в исследуемой группе также оказалась достоверно выше. На момент анализа данных почти у половины (48 %) этих пациентов сохранялась полная или частичная регрессия, которая продолжалась >12 мес в 31 % случаев. Однако в рамках этого исследования не выявлено достоверных различий по показателю ВБП.

В то же время по данным дополнительного поданализа было отмечено, что ВБП пациентов подгруппы ниволумаба, которые были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания >6 мес, была выше и составила 15,6 мес против 11,7 мес в подгруппе эверолимуса.

Эффективность ниволумаба в отношении ОВ была продемонстрирована в подгруппах пациентов, независимо от прогноза по шкале MSKCC, числа предшествующих линий таргетной терапии. В исследовании изучено содержание PD-L1 в опухолевой ткани и его корреляция с показателями ОВ. Количественная экспрессия PD-L1 была выявлена у 756 (92 %) пациентов. Уровни экспрессии ≥ 1 и ≥ 5 % обнаружены у 181 (24 %) и 85 (11,2 %) больных соответственно. Анализ ОВ в подгруппах ниволумаба и эверолимуса не выявил какой-либо зависимости от экспрессии PD-L1. В рамках исследования ниволумаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности. Наиболее часто развивались слабость (35 %), тошнота (15 %), зуд (14 %), диарея (13 %), снижение аппетита (13 %), появлялась сыпь (11 %). Побочные эффекты III–IV степеней тяжести были зарегистрированы в 19 % случаев. Прекращение лечения в связи с непереносимостью ниволумаба потребовалось у 8 % пациентов [15].

В это же время, в ноябре 2015 г., были опубликованы результаты исследования II фазы NOPE (205), в рамках которого во 2-й линии терапии мПМКР

сравнивались препараты левватиниб, эверолимус в монорежимах и комбинация левватиниб + эверолимус [16].

Левватиниб относится к мультитаргетным ингибиторам тирозинкиназ и имеет разнонаправленное действие. Препарат обладает активностью в отношении различных типов рецепторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, -2, -3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, -2, -3, -4) и других ростовых факторов (PDGFR, RET, KIT) [20].

В исследовании 205 пациенты (n = 153) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 лечебные группы: в 1-й больные получали эверолимус в дозе 10 мг 1 раз в день, во 2-й — левватиниб в дозе 24 мг 1 раз в день, в 3-й — левватиниб в дозе 18 мг 1 раз в день в комбинации с эверолимусом в дозе 5 мг 1 раз в день [16]. К участию в исследовании допускались больные мПМКР с прогрессированием заболевания после одной линии анти-VEGF-направленной терапии. Первичной целью исследования было сравнение медианы ВБП в группах пациентов, получавших левватиниб в комбинации с эверолимусом и эверолимус в монорежиме, а также сравнение монорежимов левватиниба и эверолимуса по данному показателю. Вторичными целями исследования являлись оценка ОВ, частоты объективных ответов и безопасность. Основные результаты исследования 205 представлены в табл. 4 [16].

Применение левватиниба в комбинации с эверолимусом позволило добиться объективного ответа у 43 % больных мПМКР во 2-й линии терапии [16], при этом медиана времени до достижения объективного ответа на лечение составила 1,9 мес, а длительность ответа продолжалась в среднем 13,0 мес. Отсутствие какого-либо эффекта от проводимой терапии отмечено лишь в 4 % случаев. Высокая эффективность комбинации позволила достичь первичной конечной точки. Медиана ВБП в исследуемой группе составила

Таблица 4. Основные результаты исследования 205 (адаптировано из [16])

Table 4. Main results of the 205 study (adapted from [16])

Показатель Characteristic	Ленватиниб + эверолимус Lenvatinib + everolimus	Ленватиниб Lenvatinib	Эверолимус Everolimus
Объективный ответ, <i>n</i> (%) Objective response, <i>n</i> (%)	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Полная регрессия, <i>n</i> (%) Complete regression, <i>n</i> (%)	1 (2)	0	0
Частичная регрессия, <i>n</i> (%) Partial regression, <i>n</i> (%)	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Стабилизация, <i>n</i> (%) Stabilization, <i>n</i> (%)	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Прогрессирование, <i>n</i> (%) Progression, <i>n</i> (%)	2 (4)	3 (6)	12 (24)
Не оценивался, <i>n</i> (%) Wasn't evaluated, <i>n</i> (%)	6 (12)	8 (15)	4 (8)
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	14,6	7,4	5,5
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	25,5	19,1	15,4

14,6 мес, что почти в 3 раза превосходит аналогичный показатель при использовании эверолимуса (95 % ДИ; $p = 0,0005$).

Токсичность комбинации ленватиниб + эверолимус была ожидаемо выше. Среди побочных эффектов III–IV степеней наиболее часто регистрировались диарея (20 %), слабость/астения (14 %) и артериальная гипертензия (14 %). Прекращение лечения по причине развития серьезных нежелательных явлений в группе комбинации потребовалось у 24 % пациентов, в группах леватиниба и эверолимуса – в 25 и 12 % случаев соответственно [16].

Результаты, полученные в рамках приведенных выше исследований, существенно изменили клинические рекомендации по выбору препаратов для 2-й линии лекарственной терапии пациентов с мПКР.

В соответствии с последней версией NCCN (2.2017) препаратами выбора с высоким уровнем доказательности (1) на сегодняшний день являются: кабозантиниб (не зарегистрирован в России), ниволумаб, акситиниб и комбинация ленватиниб + эверолимус [13].

Необходимо отметить, что преимущество акситиниба по показателю ВБП во 2-й линии было подтверждено в исследовании AXIS при прямом сравнении с сорафенибом [14]. Дополнительно S. Sherman и соавт. при непрямом сравнении акситиниба и эверолимуса продемонстрировали схожую эффективность обоих препаратов при их назначении после сунитиниба [19]. Данные результаты следует учитывать при планировании 2-й линии терапии мПКР. Тем не менее при отсут-

ствии прямых сравнительных исследований с ниволумабом и с комбинацией ленватиниб + эверолимус на сегодняшний день акситиниб остается в перечне препаратов, рекомендованных для 2-й линии терапии пациентов с мПКР [13].

В исследовании Checkmate-025 ниволумаб продемонстрировал увеличение ОВ по сравнению с эверолимусом при отсутствии различий по показателю ВБП [15]. Эффективность ниволумаба продемонстрирована в подгруппах пациентов, независимо от группы прогноза MSKCC, количества предшествующих линий таргетной терапии и уровня экспрессии PD–L1. Пациенты, у которых сохранялся положительный эффект от терапии ниволумабом через 6 мес после начала лечения, имели преимущество по показателю ВБП [15]. Возможно, что эффект ниволумаба в отношении ОВ реализовался за счет больных, достигших объективного ответа на лечение. В данной ситуации крайне актуален поиск маркеров, которые могли бы помочь определить целевую когорту пациентов.

Значимые результаты исследования 205 послужили основанием для регистрации первого комбинированного режима во 2-й линии терапии мПКР [16]. Одним из возможных механизмов формирования резистентности к анти-VEGF-направленной терапии является трансформация опухоли и ее прогрессия за счет мезенхимального компонента. Ленватиниб обладает уникальной способностью ингибировать различные типы рецепторов, в том числе фактор роста фибробластов [20]. Комбинация 2 таргетных агентов с разнонаправленным механизмом

действия позволяет максимально широко перекрыть сигнальные пути развития опухоли. Вероятно, именно этим можно объяснить высокую частоту объективных ответов, зарегистрированных в исследовании 205. Комбинация ленватиниб + эверолимус позволяет добиться регрессии опухоли или стабилизации заболевания у 84 % пациентов. В дальнейшем именно эти больные смогут получить выигрыш от лечения в виде увеличения времени до прогрессирования и продолжительности жизни. При этом важно отметить, что ответ на терапию при назначении комбинации ленватиниб + эверолимус разви-

вается быстро и сохраняется длительно [16]. В связи с этим у больных мПКР с массивным опухолевым поражением, бурным прогрессированием, первичной резистентностью к таргетной терапии выбор в пользу данного варианта лечения особенно актуален [16].

Последующие исследования, направленные на поиск прогностических факторов, возможно, позволят более определенно высказаться об оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов во 2-й и последующих линиях терапии мПКР.

Финансирование

Данная работа опубликована при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности нечеткоклеточного рака почки. Онкоурология 2016;12(3): 14–21. [Mikhaylenko D.S., Alekseev B.Ya., Efremov G.D., Kaprin A.D. Genetic characteristics of the non-clear cell renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):14–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21. PMID: 27664262.
3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; (Suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
5. 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
6. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
7. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293. PMID: 19487381.
9. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final results of overall survival. J Clin Oncol 2010;28(13):2144–50. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849. PMID: 20368553.
10. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomized, double-blind, phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013;49(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. PMID: 23321547.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370(18):1769–70. DOI: 10.1056/NEJMoa1400731. PMID: 24785224.
12. 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.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Version 2.2017, 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
14. Rini B.I., Escuder B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
15. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
16. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized,

- phase II, open-label, multicenter trial. Lancet Oncol 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
17. Hutson T.E., Bellmunt J., Porta C. et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. Eur J Cancer 2010;46(13):2432–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.121. PMID: 20656473.
18. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116(18):4256–65. DOI: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
19. Sherman S., Amzal B., Calvo E. et al. An undirect comparison of everolimus versus axitinib in US patients with advanced renal cell carcinoma in whom prior sunitinib therapy failed. Clin Ther 2015;37(11):2552–9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.09.013. PMID: 26602976.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима. Регистрационный номер ЛП-003398 от 29.12.2015 (с изменениями от 06.12.2016). [Full prescribing information for Lenvima. Registration number: LP-003398 (with amendments from 06.12.2016). (In Russ.)].
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Ниволумаб. Регистрационный номер ЛП-004026-221216. [Full prescribing information for Nivolumab. Registration number: LP-004026-221216. (In Russ.)].