

## 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](mailto: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, лenvатиниб, 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- $\alpha$ ). 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- $\alpha$  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- $\alpha$  изучали в 2 исследованиях. В исследовании AVOREN пациенты были рандомизированы в группы терапии бевацизумаб + ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$  + плацебо. Комбинация бевацизумаб + ИФН- $\alpha$  позволила достичь медианы ВБП 10,2 мес (против 5,4 мес в группе ИФН- $\alpha$  (95 % ДИ;  $p = 0,0001$ )) [6]. Исследование CALBG 90206 имело подобный дизайн. Эффективность комбинации бевацизумаб + ИФН- $\alpha$  оказалась выше по сравнению с монотерапией ИФН- $\alpha$  (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 ВВП для сунитиниба, пазопаниба и комбинации бевацизумаб + ИФН- $\alpha$  практически не отличались. Прямое сравнение выполнено только в рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ [11], в рамках которого было продемонстрировано, что ВВП при назначении пазопаниба в 1-й линии терапии не хуже таковой при использовании сунитиниба: медианы ВВП 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- $\alpha$  в монорежимах и комбинации темсиролимус + ИФН- $\alpha$ . 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- $\alpha$  (10,9 мес против 7,3 мес) [12].

Таким образом, в 1-й линии терапии для больных светлоклеточным мПКР с благоприятным и промежуточным прогнозом применяют 3 возможных варианта лечения, которые характеризуются схожей эффективностью: сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаб + ИФН- $\alpha$ . Для лечения больных мПКР 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 мПКР [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 мПКР [17]. Всего в исследование были включены 903 пациента с прогрессированием заболевания после применения цитокинов. Медиана ВВП 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 мПКР 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- $\alpha$  и у 24 – темсиролимуса. Медиана ВВП 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 ВВП в зависимости от лечения, которое больные получали в 1-й линии.

Наилучшие показатели ВВП 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- $\alpha$  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 <sup>st</sup> 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 ОВ. 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  $\geq 1$  и  $\geq 5$  % 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 HOPE (205), в рамках которого во 2-й линии терапии мПКР

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

Ленватиниб 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 – ленватиниб в дозе 24 мг 1 раз в день, в 3-й – ленватиниб 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 мПКР с прогрессированием заболевания после одной линии анти-VEGF-направленной терапии. Первичной целью исследования было сравнение медианы ВБП в группах пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с эверолимусом и эверолимус в монорежиме, а также сравнение монорежимов ленватиниба 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 ленватиниба в комбинации с эверолимусом позволило добиться объективного ответа у 43 % больных мПКР 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, n (%) Objective response, n (%)	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Полная регрессия, n (%) Complete regression, n (%)	1 (2)	0	0
Частичная регрессия, n (%) Partial regression, n (%)	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Стабилизация, n (%) Stabilization, n (%)	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	2 (4)	3 (6)	12 (24)
Не оценивался, n (%) Wasn't evaluated, n (%)	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 ВВП во 2-й линии было подтверждено в исследовании AXIS при прямом сравнении с сорафенибом [14]. Дополнительно S. Shergan 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 ВВП [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 ВВП [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 лenvатиниб + 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 лenvатиниб + 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 несветлоклеточного 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.
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](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.)].