

# Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения

В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, М.И. Волкова<sup>1</sup>, А.С. Ольшанская<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>кафедра онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Мария Игоревна Волкова [mivolkova@rambler.ru](mailto:mivolkova@rambler.ru)

До последнего времени выбор 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного почечно-клеточного рака определялся принадлежностью пациентов к группам благоприятного/промежуточного или плохого прогноза. В группах благоприятного и промежуточного прогноза препаратами выбора являлись антиангиогенные препараты бевацизумаб (в комбинации с интерфероном-альфа), сунитиниб и пазопаниб, обеспечивавшие лишь преимущество безрегрессивной выживаемости по сравнению с интерфероном-альфа в регистрационных исследованиях; в группе плохого прогноза безальтернативной опцией в течение долгих лет оставался ингибитор мишени рапамицина млекопитающих темсиролимус, увеличивший общую выживаемость по сравнению с интерфероном-альфа. Однако около 75 % больных распространенным раком почки относятся к группам промежуточного и плохого прогноза. Только 2 завершённых рандомизированных исследования были сфокусированы на изучении возможностей лекарственной терапии этой категории пациентов – CABOSUN и CheckMate 214. Результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate 214 продемонстрировали убедительное преимущество общей выживаемости и частоты объективных ответов у ранее нелеченых больных групп промежуточного и плохого прогноза, получавших комбинацию иммуноонкологических препаратов ниволумаб и ипилимумаб, по сравнению с сунитинибом независимо от уровня экспрессии PD-L1, что позволило внести комбинированную иммунотерапию в стандарты 1-й линии терапии распространенного рака почки у пациентов данных прогностических групп.

**Ключевые слова:** ниволумаб, ипилимумаб, рак почки, 1-я линия, промежуточный и плохой прогноз IMDC

**Для цитирования:** Матвеев В.Б., Волкова М.И., Ольшанская А.С. Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1-й линии лечения. Онкоурология 2019;15(1):125–30.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130

## Changing paradigm of immunooncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy

V.B. Matveev<sup>1</sup>, M.I. Volkova<sup>1</sup>, A.S. Olshanskaya<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Until now selection of the 1st line therapy for advanced clear-cell renal cell carcinoma was determined by patients distribution into favorable/intermediate or poor prognosis groups. In the favorable/intermediate prognostic groups agents of choice included antiangiogenic substances such as bevacizumab (in combination with interferon-alpha), sunitinib, and pazopanib, which had demonstrated only progression-free survival benefit comparing with interferon-alpha in registration studies; in the poor prognosis group the only treatment option was mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus which had improved overall survival comparing with interferon-alpha. However about 75 % of advanced renal cell carcinoma patients have intermediate or poor prognosis. Only 2 randomized trials investigated systemic therapy in this cohort of patients, CABOSUN and CheckMate 214. The results of the randomized phase III study CheckMate 214 have demonstrated a significant advantage of overall survival and objective response rate in previously untreated patients of intermediate/poor prognostic groups who were randomized for combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab comparing with sunitinib independently of PD-L1 expression level. Owing to the achieved data combined immunotherapy became a new standard of the first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma patients with intermediate and poor prognosis.

**Key words:** nivolumab, ipilimumab, renal-cell carcinoma, 1<sup>st</sup> line, IMDC intermediate and poor prognosis

**For citation:** Matveev V.B., Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Changing paradigm of immunooncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):125–30.

Десять лет назад появление таргетных антиангиогенных препаратов, увеличивающих общую выживаемость больных распространенным раком почки по сравнению с цитокинами, вызвало огромный энтузиазм [1, 2]. Однако дальнейшее развитие лекарственной терапии в направлении блокады сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и тирозинкиназных доменов рецепторов ростовых факторов или мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) не привело к улучшению результатов лечения почечно-клеточного рака (ПКР). Частота объективных ответов (ЧОО) на лечение оставалась низкой (8,6–31,0 %). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) колебалась от 5,5 до 11 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов, получавших стандартную таргетную терапию 1-й линии (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, тивозаниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа, темсиролимус), достигла своего плато, составляющего меньше 30 мес [3–7].

Разработка иммуноонкологических препаратов, продемонстрировавших эффективность при ряде злокачественных опухолей с высокой мутационной нагрузкой, заставила пересмотреть подходы к системной терапии в онкологии, в том числе при распространенном раке почки. Ниволумаб (моноклональное антитело к рецептору программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1)) показал высокую эффективность во 2-й линии лечения ПКР, резистентного к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ТКИ), обеспечив достоверное преимущество ОВ по сравнению с ингибитором mTOR эверолимусом в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 025 [8]. Ипилимумаб (антитело к антигену 4-го типа, ассоциированному с антицитотоксическим Т-лимфоцитом) был зарегистрирован для лечения диссеминированной меланомы [9]. Несмотря на то что при раке почки терапия ипилимумабом в дозе 3 мг/кг массы тела позволила добиться ЧОО, достигающей 13 %, токсичность препарата послужила причиной для отказа от дальнейшего изучения возможностей монотерапии в данной когорте пациентов [10]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала многообещающие результаты при некоторых злокачественных опухолях [11–15] и была зарегистрирована для лечения диссеминированной меланомы [9].

В исследовании I фазы CheckMate 016 комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала высокую противоопухолевую активность у ранее нелеченых больных распространенным ПКР: ЧОО достигла 40 %, 2-летняя ОВ колебалась от 70 до 76 % в зависимости от дозового режима [12].

Результаты исследования III фазы CheckMate 214 привели к пересмотру существующих рекомендаций в отношении 1-й линии терапии распространенного

рака почки. CheckMate 214 – крупнейшее рандомизированное открытое исследование III фазы, сравнивавшее терапию комбинацией ниволумаба (3 мг/кг, 1 раз в 3 недели, 4 цикла) с ипилимумабом в низкой дозе (1 мг/кг, 1 раз в 3 недели, 4 цикла) и последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг, 1 раз в 2 недели) с монотерапией сунитинибом (50 мг/сут, 4 через 2 недели) в 1-й линии лечения распространенного светлоклеточного ПКР у 1082 больных с измеряемыми опухолевыми очагами, удовлетворительным соматическим статусом (не менее 70 баллов по шкале Карнофского), без метастазов в центральную нервную систему и аутоиммунных заболеваний, не получающих иммуносупрессоры, включая глюкокортикоиды. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 со стратификацией по группам риска IMDC Heng и географическому региону [16].

Первичными целями исследования являлась оценка ЧОО, БПВ и ОВ у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC. К вторичным целям относились ЧОО, БПВ и ОВ у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу препарата, а также частоты нежелательных явлений у всех больных, получавших терапию. Кроме этого, в протоколе были сформулированы основные исследовательские цели (ЧОО, БПВ и ОВ у больных группы благоприятного прогноза IMDC) и дополнительные исследовательские цели (оценка исхода у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC в зависимости от экспрессии лиганда PD-1 1-го типа – PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ), оценивавшийся с помощью теста Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx; качество жизни, связанное со здоровьем, согласно шкале National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index (FKSI-19)) [17].

С октября 2014 г. по февраль 2016 г. в рамках исследования были рандомизированы 1096 больных из 175 центров 28 стран, 1082 пациента получили терапию (547 – ниволумаб в комбинации с ипилимумабом и 535 – сунитиниб); во всей популяции, получившей лечение, к группам промежуточного и плохого прогноза, согласно критериям IMDC, относились 423 и 416 больных соответственно. Лечебные группы были хорошо сбалансированы по демографическим характеристикам, распространенности опухолевого процесса, предшествующему лечению и экспрессии PD-L1. Медиана наблюдения составила 25,2 мес [16].

В группах промежуточного и плохого прогноза IMDC ниволумаб в комбинации с ипилимумабом обеспечивал достоверное преимущество ОВ по сравнению с сунитинибом: 12-месячная ОВ составила 80 % (95 % confidence interval (CI) 76–84 %) и 72 % (95 % CI 67–76 %); 18-месячная ОВ – 75 % (95 % CI 70–78 %) и 60 % (95 % CI 55–65 %) соответственно

(hazard ratio (HR) 0,63; 99,8 % CI 0,44–0,89;  $p < 0,001$ ); медиана ОВ в группе комбинации не достигнута (95 % CI 28,2–не достигнута) и равнялась 26,0 мес (95 % CI 22,1 мес–не достигнута) в группе сунитиниба. Медиана БПВ равнялась 11,6 мес (95 % CI 8,7–15,5 мес) в группе ниволумаба с ипилимумабом и 8,4 мес (95 % CI 7,0–10,8 мес) в группе сунитиниба; разница результатов не достигла статистической значимости (HR 0,82; 99,1 % CI 0,64–1,05;  $p = 0,03$ ). ЧОО составила 42 % (95 % CI 37–47 %) на фоне комбинированной иммунотерапии, что было достоверно больше 27 % (95 % CI 22–31 %) у больных, получавших сунитиниб ( $p < 0,001$ ) при частоте полных эффектов 9 и 1 % соответственно [16].

Во всей популяции, получившей лечение в рамках протокола (больные групп благоприятного, промежуточного и плохого прогноза), 12-месячная ОВ достигла 83 % (95 % CI 80–86 %) в группе комбинированной терапии и 77 % (95 % CI 74–81 %) в группе сунитиниба, 18-месячная ОВ – 78 % (95 % CI 74–81 %) и 68 % (95 % CI 63–72 %) соответственно; медиана ОВ не была достигнута на фоне лечения ниволумабом и ипилимумабом и равнялась 32,9 мес при использовании сунитиниба (HR 0,68; 99,8 % CI 0,49–0,95;  $p < 0,001$ ). Медиана БПВ была равна 12,4 мес (95 % CI 9,9–16,5 мес) в группе ниволумаба с ипилимумабом, что достоверно не отличалось от 12,3 мес (95 % CI 9,8–15,2 мес) в группе сунитиниба (HR 0,98; 99,1 % CI 0,79–1,23;  $p = 0,85$ ). ЧОО в группах достоверно не различалась и составила 39 % (95 % CI 35–43 %) у пациентов, получавших комбинированную терапию, и 32 % (95 % CI 28–36 %) соответственно в группе сунитиниба ( $p = 0,02$ ) [16].

Характеристики 249 больных группы благоприятного прогноза, вошедших в исследование, были аналогичны таковым у пациентов, классифицированных в группы плохого и промежуточного прогноза IMDC, за исключением более низкой частоты гиперэкспрессии PD-L1. В группе благоприятного прогноза комбинация ниволумаба с ипилимумабом и монотерапия сунитинибом обеспечивали следующие результаты: 12-месячная ОВ составила 94 % (95 % CI 87–97 %) и 96 % (95 % CI 90–98 %), 18-месячная ОВ – 88 % (95 % CI 80–92 %) и 93 % (95 % CI 87–97 %) (HR 1,45; 99,8 % CI 0,51–4,12;  $p = 0,27$ ); медиана ОВ – не достигнута и 32,9 мес соответственно. Медиана БПВ была достоверно ниже в группе ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом (15,3 мес (95 % CI 9,7–20,3 мес) и 25,1 мес (95 % CI 20,9 мес–не достигнута); HR 2,18; 99,1 % CI 1,29–3,68;  $p < 0,001$ ). ЧОО равнялась 29 % (95 % CI 21–38 %) в группе ниволумаба с ипилимумабом, что было значимо меньше, чем 52 % (95 % CI 43–61 %) в группе сунитиниба ( $p < 0,001$ ) при частоте полных ответов 11 и 6 % соответственно [16].

Статус PD-L1 был оценен у 776 больных групп промежуточного и плохого прогноза. Гиперэкспрессия ( $\geq 1$  %) была выявлена у 100 (26 %) из 384 пациентов, рандомизированных на терапию ниволумабом и ипилимумабом, и у 114 (29 %) из 392 пациентов, получавших сунитиниб. Независимо от статуса PD-L1 комбинация ниволумаба с ипилимумабом обеспечивала преимущество ОВ по сравнению с сунитинибом у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза. При экспрессии PD-L1  $< 1$  % 12-месячная ОВ составила 80 % (95 % CI 75–84 %) против 75 % (95 % CI 70–80 %), 18-месячная – 74 % (95 % CI 69–79 %) против 64 % (95 % CI 58–70 %) соответственно; медиана ОВ не достигнута в обеих группах (HR 0,73; 95 % CI 0,56–0,96). При экспрессии PD-L1  $\geq 1$  % 12-месячная ОВ равнялась 86 % (95 % CI 77–91 %) против 66 % (95 % CI 56–74 %), 18-месячная – 81 % (95 % CI 71–87 %) против 53 % (95 % CI 43–62 %), медиана ОВ не достигнута в группе комбинированной терапии против 19,6 мес (95 % CI 14,8 мес–не достигнута) соответственно. Отмечена прямая корреляция уровня экспрессии PD-L1 и БПВ: при экспрессии PD-L1  $< 1$  % БПВ больных, получавших ниволумаб и ипилимумаб, составила 11,0 мес, что не отличалось от 10,4 мес в группе сунитиниба (HR 1,00; 95 % CI 0,80–1,26); в то время как при экспрессии PD-L1  $\geq 1$  % комбинированная иммунотерапия обеспечивала значимое преимущество БПВ (22,8 мес против 5,9 мес соответственно; HR 0,46; 95 % CI 0,31–0,67) [16].

Нежелательные явления, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией или монотерапией сунитинибом, были зарегистрированы у 93 и 97 %, достигли III–IV степеней тяжести у 46 и 63 %, являлись поводом для отмены лечения у 22 и 12 % и были сочтены причиной смерти 8 и 4 пациентов соответственно. Высокая частота отмены терапии в группе комбинации в сравнении с сунитинибом связана с особенностями коррекции режимов применения иммунотерапевтических агентов в случае развития нежелательных явлений, которая не предусматривает возможности снижения их дозы в отличие от сунитиниба. У пациентов в группе комбинации в случае развития в фазу индукции связанных с лечением нежелательных явлений, требующих отмены терапии, была необходима отмена как ниволумаба, так и ипилимумаба, а продолжение поддерживающей терапии ниволумабом было невозможно. Для коррекции токсичности назначение высоких доз глюкокортикостероидов (эквивалентных суточной дозировке преднизона  $\geq 40$  мг) потребовалось 35 % больных, получавших ниволумаб с ипилимумабом, имевших иммуноопосредованные нежелательные явления (кожные, эндокринные, гастроинтестинальные, легочные, печеночные и почечные) [16]. В подгруппе больных, прекративших комбинированную терапию из-за нежелательных

явлений, ЧОО и ОВ были сходны с таковыми в общей популяции. Таким образом, при раке почки, как и у больных меланомой и метастатическим колоректальным раком, была подтверждена гипотеза о том, что сокращение длительности терапии ниволумабом и ипилимумабом не оказывает влияния на ее эффективность [18].

Исходное качество жизни, согласно опроснику FKSI-19, не различалось в группах пациентов, рандомизированных на терапию комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и сунитинибом. Комбинированная иммунотерапия продемонстрировала достоверное преимущество в отношении среднего изменения качества жизни от исходного по сравнению с сунитинибом при каждой оценке в течение первых 6 мес лечения ( $p < 0,001$ ) [16].

Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в исследование, показало, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом продолжает обеспечивать преимущество длительности контроля за опухолью по сравнению с сунитинибом. При медиане длительности наблюдения, составившей 32,4 мес, улучшение показателей ОВ, ВВП и ЧОО (по оценке исследователя) сохранялось в группе комбинированной терапии по сравнению с сунитинибом как в ИТТ-популяции, так и в группе промежуточного/плохого прогноза. Медиана ОВ в когорте пациентов промежуточного/плохого прогноза не была достигнута, частота ее составила 60 % против 47 % (HR 0,66; 95 % CI 0,54–0,80), частота ВВП также отличается ощутимой разницей – 28 % против 12 % (HR 0,77; 95 % CI 0,65–0,90). Частота объективного ответа в когорте пациентов с промежуточным/плохим прогнозом составила 42 % в сравнении с 29 % на терапии сунитинибом, частота полных ответов на терапии комбинацией при более длительном наблюдении возрастает до 11 % [19].

Более того, интересными представляются данные о том, что при последующем наблюдении за пациентами в течение не менее 30 мес 38 и 22 % пациентов, получавших ниволумаб с ипилимумабом или сунитиниб соответственно, были живы и не получали терапию 2-й линии (общая когорта пациентов).

Через 24 мес после прекращения лечения 21 % пациентов группы комбинации и 7 % больных группы сунитиниба были живы и не получали терапию 2-й линии. Медиана времени до 2-й линии терапии в группах промежуточного и плохого прогноза в группах рандомизации составила 15,2 и 8,5 мес ( $p < 0,0001$ ), в группе благоприятного прогноза – 6,3 и 1,1 мес ( $p < 0,0001$ ), в общей когорте пациентов – 18,5 и 10,5 мес соответственно ( $p < 0,0001$ ) [20].

Таким образом, в исследовании CheckMate 214 были достигнуты все 3 первичные конечные точки: комбинация ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии терапии распространенного рака почки групп

промежуточного и плохого прогноза IMDC обеспечивала снижение риска смерти на 37 %, увеличивала ЧОО на 15 % и обеспечивала преимущество БПВ, составившее 3,2 мес, по сравнению с сунитинибом. Обращает на себя внимание 11 % частота полных эффектов на фоне комбинированной иммунотерапии, что выгодно отличает данный лечебный подход от терапии ТК1, обеспечивающими  $\leq 1$  % полных эффектов [19]. В группах промежуточного и плохого прогноза преимущество БПВ, предоставляемое комбинированной иммунотерапией по сравнению с монотерапией сунитинибом, не достигло статистической значимости, что, отчасти, может быть следствием особенностей формирования статистической гипотезы (распределения предопределенного уровня альфа между 3 конечными целями). Кривые БПВ разошлись к 6-му месяцу после рандомизации, обеспечив увеличение медианы БПВ более чем на 3 мес, что весьма сходно с графиком БПВ, полученным в рандомизированном исследовании III фазы, сравнивавшем монотерапию ниволумабом и эверолимусом во 2-й линии лечения метастатического ПКР [2].

В популяции пациентов с промежуточным и плохим прогнозом ниволумаб в комбинации с ипилимумабом обеспечивал увеличение БПВ по сравнению с сунитинибом при экспрессии PD-L1  $\geq 1$  %, в то время как при экспрессии PD-L1  $< 1$  % различий БПВ между группами выявлено не было. Напротив, преимущество показателей ОВ и ЧОО в группах промежуточного и плохого прогноза на фоне комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией ТК1 реализовывалось независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, хотя было более выраженным при гиперэкспрессии данного маркера. Этот факт подчеркивает неоднозначность предикторной значимости экспрессии PD-L1 для ЧОО и ОВ у пациентов, получающих иммунотерапию. Аналогичные данные относительно преимуществ ОВ на фоне монотерапии ниволумабом, не зависящей от экспрессии PD-L1, были получены в рандомизированном исследовании, сравнивавшем ниволумаб и эверолимус во 2-й линии лечения рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению [2]. Для сравнения: ранее опубликованные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии экспрессии PD-L1 на исход больных, получающих ТК1 [21].

В исследовании CheckMate 214 23 % больных были классифицированы в группу благоприятного прогноза. У этой категории пациентов сунитиниб обеспечивал большую ЧОО и БПВ по сравнению с иммунотерапией, что, однако, не транслировалось в увеличение ОВ. Интерпретация этих данных требует осторожности из-за малой выборки, недостаточных сроков наблюдения и эксплоративного характера расчетов. Тем не менее полученные результаты заставляют задуматься о возможных особенностях

биологического поведения опухоли у разных прогностических групп и необходимости дифференцированного подхода к выбору оптимального метода лечения.

Профиль безопасности комбинации ниволумаба с ипилимумабом в исследовании CheckMate 214 соответствовал ранее опубликованным данным [11–13, 15, 22]. Частота тяжелых нежелательных явлений на фоне иммунотерапии была ниже, чем при использовании сунитиниба. Связанные с комбинированным лечением метастатического ПКР гастроинтестинальные, кожные и печеночные проявления токсичности регистрировались реже, чем в исследовании меланомы, при которой применялись более высокие дозы ипилимумаба (3 мг/кг) и меньшие дозы ниволумаба (1 мг/кг) [14]. Косвенным

свидетельством хорошей переносимости комбинации при раке почки служит преимущество качества жизни в группе иммунотерапии по сравнению с группой сунитиниба, зарегистрированное в исследовании CheckMate 214 [16].

На основании результатов, полученных в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 214, комбинация ниволумаба (3 мг/кг, 1 раз в 3 нед, 4 цикла) с ипилимумабом (1 мг/кг, 1 раз в 3 нед, 4 цикла) и последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг, 1 раз в 2 нед) вошла в международные ESMO, EAU [23] и национальные NCCN [24] рекомендации в качестве стандарта (или предпочтительной опции) 1-й линии терапии светлоклеточного метастатического ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- 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.
- 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.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temezolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838. PMID: 17538086.
- 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.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847. PMID: 18936475.
- 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.
- Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last updated: January 27, 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
- Yervoy (ipilimumab) injection for intravenous use (prescribing information). Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb, 2017.
- Yang J.C., Hughes M., Kammula U. et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30(8):825–30. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318156e47e. PMID: 18049334.
- Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. PMID: 27269741.
- Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985. PMID: 28678668.
- Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced nonsmall-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):31–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6. PMID: 27932067.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030. PMID: 26027431.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369. PMID: 23724867.
- Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126. PMID: 29562145.
- Rothrock N.E., Jensen S.E., Beaumont J. et al. National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) –Kidney Symptom Index 19 (NCCN-FACT FCSI-19), 2013;16(5):789–96.
- Tannir. Outcomes in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who discontinued (DC) first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) due to treatment-related adverse events (TRAEs) in CheckMate 214. *J Clin Oncol* 2019;37(7\_suppl):581.
- Tannir. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl. 7S; abstr. 547).
- Mc Dermott. Treatment-free survival (TFS) after discontinuation of first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or sunitinib (SUN) in intention-to-treat (ITT) and IMDC favorable-risk patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from CheckMate 214. *J Clin Oncol* 2019;37(7\_suppl):564.
- Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P. et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1071–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1993. PMID: 25538263.
- Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C. et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*

2016;17(11):1558–68.

DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.

PMID: 27622997.

23. Escudier. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019.

DOI: 10.1093/annonc/mdz056.

24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 3, 2019.

**Вклад авторов**

В.Б. Матвеев, А.С. Ольшанская: получение данных для анализа, анализ полученных данных; М.И. Волкова: написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

V.B. Matveev, A.S. Olshanskaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; M.I. Volkova: article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

А.С. Ольшанская/A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2019. Принята к публикации: 26.03.2019.

Article received: 15.01.2019. Accepted for publication: 26.03.2019.