

*Российское общество  
клинической онкологии  
(Россия, Москва)*

*Бюро по изучению  
рака почки  
(Россия, Москва)*

## СИСТЕМНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПОЧКИ

И.В. Тимофеев

### SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED KIDNEY CANCER

**И.В. Тимофеев**

*Кандидат медицинских наук,  
директор,  
Общероссийская общественная организация  
«Российское общество клинической онкологии»  
(RUSSCO),  
член совета правления,  
Бюро по изучению рака почки,  
127051, Москва, Трубная ул., 25-1.  
E-mail: director@russco.org.*

**I.V. Timofeev**

*Candidate of Medicine,  
Director,  
Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO),  
Board Member,  
Kidney Cancer Research Bureau,  
127051, Moscow, Trubnaya str., 25-1.  
E-mail: director@russco.org.*

Результаты последних исследований в ближайшее время кардинально изменят подходы к лечению метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Больше всего изменения затронут первую линию терапии, что приведет к появлению новой конечной точки и цели терапии – выживаемости без лечения (treatment-free survival). Пациенты на первой линии смогут долго получать терапию, а развивающиеся полные ответы не потребуют переходов на вторую линию. Вторгающиеся новые терапевтические опции увеличат арсенал онколога и позволят персонализировать терапию, планировать несколько линий с первого визита пациента, увеличить общую продолжительность лечения.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, системная терапия, ниволумаб, ипилимумаб, авелумаб, акситиниб, пембролизумаб, экспрессия PD-L1, циторедуктивная нефрэктомия.

The results of recent studies will dramatically change the approaches to the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the near future. Most of the changes will affect the first-line of therapy, which will lead to the emergence of a new endpoint and the goal of therapy such as a treatment-free survival. Patients on the treatment will be able to receive therapy for a long time, and developing complete responses will not require switching to the second-line. Invading new therapeutic options will increase the oncologist's arsenal, allow to personalize therapy, plan several lines from the first visit of the patient, and increase the total duration of treatment.

**Keywords:** metastatic renal cell carcinoma, systemic therapy, nivolumab, ipilimumab, avelumab, axitinib, pembrolizumab, PD-L1 expression, cytoreductive nephrectomy.

## Первая линия терапии метастатического почечно-клеточного рака

Ранее стандартом терапии первой линии у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом были ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, пазопаниб) и комбинация бевацизумаба с интерфероном, а также темсиролимус у пациентов с неблагоприятным прогнозом [1–3]. Одновременно стандарт кардинально изменился – в первую линию пришли комбинации ингибиторов контрольных точек.

### *Пембролизумаб + Акситиниб*

Одним из ожидаемых сообщений было представление результатов многоцентрового рандомизированного исследования 3 фазы KEYNOTE-426 [4]. В исследовании пациенты, не получавшие ранее терапию по поводу светлоклеточного мПКР, были рандомизированы в группу ингибитора PD-1 пембролизумаба в комбинации с таргетным препаратом акситинибом (N=432), а также в группу сунитиниба, являющегося стандартом первой линии и выбранного в качестве препарата сравнения (N=429). Пембролизумаб назначался в стандартной дозе 200 мг, внутривенно, каждые 3 недели. Акситиниб также использовался в стандартной дозе 5 мг, 2 раза в день, перорально, ежедневно, с возможностью титрации дозы до 7 и 10 мг. Сунитиниб пациенты получали в режиме 4/2.

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Хотелось бы описать популяцию пациентов в группе комбинированного лечения. Медиана возраста в ней составила 62 года, при этом преобладающее большинство (60%) пациентов было младше 65 лет. На 71% группа была представлена мужчинами, на 83% – пациентами с нефрэктомией в анамнезе. Только 13% больных имели неблагоприятный прогноз согласно критериям IMDC. У 73% больных более двух органов было поражено метастазами: преимущественно легкие (73%), лимфатические узлы (46%) и кости (24%). У 51 из 285 пациентов с известной архитектурой опухоли определялись признаки саркоматоидного мПКР. Экспрессия PD-L1 не являлась критерием включения и не влияла на статистическую гипотезу. CPS (combined positive score)  $\geq 1$  (то есть наличие экспрессии PD-L1) отмечался у 59,3% больных в группе комбинации и у 61,7% – в группе сунитиниба.

Первичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительные критерии включали частоту объективных ответов, длительность ответа и безопасность. Оценка проводилась независимым комитетом.

При медиане наблюдения 12,8 месяцев медиана ОВ не была достигнута. Риск смерти в группе пембролизумаба-акситиниба был ниже на 47% по сравнению с сунитинибом (HR=0,53). Различия оказались достоверными (P<0,0001) [5].

Однолетняя ОВ составила 89,9% и 78,3% в этих группах, а 18-месячная ОВ – 82,3% и 72,1%, соответственно. Медиана ВБП была 15,1 месяцев в группе комбинации и 11,1 месяцев в группе сунитиниба (HR=0,69; P<0,001). Преимущества пембролизумаба-акситиниба наблюдались во всех подгруппах вне зависимости от прогноза пациента и статуса PD-L1. Следовательно, обе первичные конечные точки были достигнуты, исследование оказалось позитивным.

Частота ответов на лечение также выгодно отличалась в пользу комбинации (59,3% по сравнению с 35,7% для сунитиниба). 5,8% и 1,9% больных имели полные ответы, получая комбинацию и сунитиниб. Медиана длительности ответа не была достигнута в группе пембролизумаба-акситиниба и составила 15,2 месяцев в контрольной группе.

По частоте развития нежелательных явлений группы не отличались. Практически у всех пациентов были зарегистрированы побочные эффекты (более 98%). Использование комбинации пембролизумаба и акситиниба сопровождалось развитием токсичности 3–4 степени у 75,8% больных, а назначение сунитиниба – у 70,6%. Наиболее частыми вариантами нежелательных явлений в группе комбинации были диарея, гипертензия, утомляемость, гипотиреоз, снижение аппетита и ладонно-подошвенный синдром. Токсичность привела к прекращению терапии одним из препаратов комбинации у 30,5% пациентов, обоими препаратами – у 10,7%. Кроме того, у 69,9% больных требовался перерыв в лечении и у 20,3% – снижение дозы.

Делая выводы, можно с уверенностью отметить высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациентов со светлоклеточным мПКР, ранее не получавших терапию. Более того, эта комбинация – прямое доказательство целесообразности сочетания ингибитора контрольных точек и таргетного препарата. Хочется напомнить, что в монотерапии пембролизумаб демонстрировал более скромные показатели. В исследовании 2 фазы KEYNOTE-427 с включением 110 пациентов частота объективных ответов составляла 38,2%, медиана ВБП – 8,7 месяцев [6]. Добавление акситиниба к пембролизумабу привело к увеличению числа пациентов с ответом более чем на 20% и удлинению ВБП на 70% по сравнению с монотерапией пембролизумабом. За возросшую эффективность комбинация рассчиталась увеличенной токсичностью. Частота серьезных нежелательных явлений увеличилась в 3 раза (при монотерапии пембролизумабом была 22,7%). Однако частота отмены лечения из-за побочных эффектов уложилась в известный для терапии мПКР диапазон – 11–30%, что свидетельствует о возможности управления нежелательными явлениями комбинации.

### *Авелумаб + Акситиниб*

Результаты исследования 3 фазы эффективности комбинации ингибитора PD-L1 – авелумаба и

акситиниба были представлены еще на ESMO 2018 [7]. В исследовании JAVELIN Renal 101 пациенты со светлоклеточным мПКР были рандомизированы в группу авелумаба-акситиниба (N=442) или в группу сунитиниба (N=444) [8]. Главным отличием этого исследования от предыдущего было построение статистической гипотезы по оценке ВБП и ОВ в когорте пациентов, экспрессирующих PD-L1. 560 из 886 (63,2%) больных имели экспрессию PD-L1, оцениваемую как окрашивание  $\geq 1\%$  иммунных клеток в опухолевом образце с использованием иммуногистохимического теста SP263 (Ventana). Считается, что экспрессия PD-L1 у больных мПКР сопряжена с худшим прогнозом и снижением эффективности таргетной терапии.

На GU ASCO 2019 были представлены новые результаты эффективности комбинации в различных подгруппах. Прежде всего, хочется отметить, что первичная конечная точка – ВБП – была достигнута: медиана ВБП составила 13,8 месяцев в экспериментальной группе и 7,2 месяца – в контрольной (P<0,001) [9].

Что вызвало интерес, так это сохранившиеся различия по данному параметру и в общей когорте пациентов (как с экспрессией PD-L1, так и без): 13,8 месяцев и 8,4 месяца для авелумаба-акситиниба и сунитиниба соответственно (P<0,001). Медиана ОВ – вторая главная конечная точка – в настоящее время в группах не достигнута и наблюдение продолжается.

Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 была в 2 раза лучше в группе комбинированного лечения – 55,2% по сравнению с 25,5% для сунитиниба. Существенные различия также отмечались и в общей когорте – 51,4% и 25,7%. Полные ответы были зарегистрированы у 4,4% больных, получавших авелумаб-акситиниб, и у 2,1% получавших сунитиниб. Все объективные ответы оказались длительными, медиана не была достигнута.

Важнейшим моментом стала оценка эффективности комбинации в зависимости от прогноза по критериям IMDC и MSKCC. Комбинация двух препаратов сохранила свое превосходство над сунитинибом во всех прогностических группах. Однако ради справедливости нужно отметить, что пациентов с плохим прогнозом было не так много – 10–16%, что позволяет лишь сделать предварительный вывод об эффективности в этой когорте.

Если посмотреть на профиль токсичности комбинации, то снова нежелательные явления всех степеней были отмечены у 99,5% больных, а частота нежелательных явлений 3 степени и выше составила 71,2%. Профиль токсичности очень похож на профиль комбинации пембролизумаба-акситиниба. В группе авелумаба-акситиниба также наиболее часто встречались диарея, гипертензия, утомляемость, тошнота, ладонно-подошвенный синдром. У 7,6% больных пришлось отменить оба препарата из-за токсичности.

Однако 10,8% пациентов имели даже эскалацию дозы акситиниба.

Таким образом, комбинация авелумаба и акситиниба показала значительные преимущества по сравнению с сунитинибом в когортах, не получавших ранее терапию пациентов со светлоклеточным мПКР, как экспрессирующих PD-L1, так и вне зависимости от экспрессии PD-L1. Приведенные факты равной эффективности комбинации в группах с и без PD-L1 экспрессии являются интересными. С другой стороны, стало совершенно очевидно, что назначение таргетных препаратов в монотерапии у пациентов с экспрессией PD-L1 не приводит к позитивному эффекту. Вот уже не в первый раз в этой когорте больных сунитиниб показывает медиану ВБП 7 месяцев. Те же цифры демонстрировались в исследовании IMMOTION 151 [10].

#### *Ниволумаб + Ипилимумаб*

Наконец, комбинация ингибитора PD-1 ниволумаба и ингибитора CTLA4 ипилимумаба показала существенную эффективность у больных светлоклеточным мПКР с промежуточным/неблагоприятным прогнозом. В рандомизированном исследовании Check Mate 214 комбинация продемонстрировала достоверные преимущества по сравнению с сунитинибом как по общей выживаемости, так и по частоте ответов [11].

Результаты 30-месячного наблюдения в исследовании Check Mate 214 были представлены на симпозиуме GU ASCO 2019 [12]. Отдаленные результаты эффективности и токсичности представляют большой интерес, отражая длительное воздействие на исходы. Медиана продолжительности жизни в группе комбинации так и не была достигнута – более 50% больных живы. В группе сунитиниба этот показатель составил 26,6 месяцев. Различия оказались существенными (HR=0,63; P<0,0001). 2-летняя ОВ составила 66% и 53% соответственно. Частота объективных ответов была как в абсолютных цифрах (42% по сравнению с 29%), так и статистически (P=0,0001) лучше при терапии ниволумабом и ипилимумабом. Представить раньше, что 11% таких прогностически тяжелых пациентов будут иметь полные ответы, то есть когда все метастазы исчезают, было сложно. Теперь это реальность.

В течение 30 месяцев число нежелательных явлений в группе комбинации существенно не изменилось. Так, 5 дополнительных пациентов, получавших комбинацию, и 7 пациентов, получавших сунитиниб, имели нежелательные явления 3–4 степени, при этом только у 1 и 3 пациентов из этих групп терапия была прервана из-за токсичности.

Значительным прорывом можно считать появление новой опции терапии пациентов с промежуточным и плохим прогнозом. Для последней группы лишь темсиролимуc имел наивысшую категорию

доказательности, обеспечивая медиану ОВ в 10,9 месяцев [13]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба снижает риск смерти на 37% по сравнению с сунитинибом. Долгосрочное наблюдение за больными, получавшими комбинацию двух ингибиторов контрольных точек, подтверждает ее эффективность. Использование ипилимумаба в низкой дозе (1 мг/кг) привело к умеренной токсичности комбинации без потери эффективности. Качество жизни пациентов, получающих комбинацию, было также значимо лучшим; симптомы болезни регистрировались реже у этих пациентов [14].

*Сравнение эффективности комбинаций.  
Возможный алгоритм назначения  
препаратов в будущем*

Все 3 комбинации уже одобрены Агентством по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и добавлены в практические рекомендации NCCN [15] как стандарт с наивысшим уровнем доказательности 1. В настоящий момент комбинация ниволумаба и ипилимумаба наиболее близка к практическому использованию в России, так как была официально зарегистрирована для применения. Остальные две комбинации – в процессе одобрения.

Итак, новые комбинации входят в первую линию терапии светлоклеточного мПМКР. Возникает вопрос, можно ли сравнивать эффективность этих комбинаций? Сопоставить цифры достаточно просто, но, наверное, делать это не совсем правильно. Комбинация пембролизумаба/ акситиниба изучалась в общей когорте больных вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1. Комбинация авелумаба/ акситиниба изучалась у пациентов с экспрессией PD-L1, что изменяет течение болезни. Обе комбинации достаточно хорошо изучены в группах благоприятного и промежуточного прогноза и недостаточно – в группе плохого прогноза (только 13% и 12% больных с плохим прогнозом включены в соответствующие исследования). Комбинация ниволумаба/ ипилимумаба, наоборот, изучалась у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом, но без оглядки на экспрессию PD-L1 как определяющий фактор.

Таким образом, картина складывается удачно: появление трех комбинаций позволит персонализировать терапию. Несмотря на то, что в существующих рекомендациях разделение проводится только по прогнозу, в практике можно предположить следующий алгоритм. На первом этапе всем пациентам со светлоклеточным раком определяется экспрессия PD-L1. В случае экспрессии пациентам назначается комбинация авелумаба и акситиниба. У пациентов с отсутствием экспрессии оценивается прогноз. При благоприятном прогнозе показанием будет комбинация пембролизумаба и акситиниба, при плохом – ниволумаба и ипилимумаба. При

промежуточном прогнозе обе комбинации могут быть назначены пациенту. Таргетные препараты в монорежимах переместятся из первой линии в последующие.

**Циторедуктивная нефрэктомия у больных мПМКР с промежуточным и неблагоприятным прогнозом**

Задачей рандомизированного исследования 3 фазы CARMENA было определить, нужна ли циторедуктивная нефрэктомия до назначения таргетной терапии больным светлоклеточным мПМКР.

На протяжении последних 20 лет считалось, что удаление первичной опухоли вместе с почкой у пациентов без нефрэктомии в анамнезе значимо улучшает результаты последующего лекарственного лечения [16]. Этот незыблемый стандарт был принят в эпоху цитокинотерапии с момента публикации результатов двух исследований, подтверждающих необходимость циторедуктивной нефрэктомии до назначения интерферона [17, 18]. По накатанной дорожке в большинстве исследований эффективности таргетных препаратов нефрэктомия в анамнезе или циторедуктивная нефрэктомия были критериями включения. Крупные мета-анализы и ретроспективные исследования с участием тысяч пациентов в один голос утверждали, что удаление первичной опухоли до назначения таргетных препаратов представляется жизненно необходимым. Сомнения, высказываемые некоторыми группами и в единичных исследованиях [19–21], в частности о нецелесообразности нефрэктомии у больных с плохим прогнозом, игнорировались, и рекомендации, например, NCCN [22], оставались без изменений. Исследование CARMENA [23] расставило все точки над *i*.

Пациенты с промежуточным и плохим прогнозом, согласно критериям MSKCC, были рандомизированы в группу циторедуктивной нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба (N=226) или в группу только сунитиниба (N=224) без удаления первичной опухоли. По дизайну исследование носило характер noninferiority, то есть его целью было доказать отсутствие различий в эффективности двух подходов. Соотношение рисков смерти (HR) между группами не должно было превысить 1,2, и только в этом случае можно было бы сделать вывод о равной эффективности.

Медианы размера первичной опухоли и общей опухолевой массы, включая метастазы, составили 8,8/8,6 см и 14/14,4 см в группах нефрэктомия + сунитиниб / только сунитиниб соответственно. Чаще всего метастазы локализовались в легких (>70%), лимфатических узлах (35–39%) и костях (36–37%). У 6,7% больных, попавших при рандомизации в группу комбинированного лечения, так и не удалось выполнить циторедуктивную нефрэктомию, 17,7% больных не смогли получить сунитиниб. Во второй группе 4,9% больных не получили сунитиниб и 17% была выполне-

на нефрэктомия. В случае прогрессирования болезни в обеих группах последующее лечение проводилось у половины пациентов и было похожим (эверолимус или акситиниб).

При медиане наблюдения 50,9 месяцев соотношение рисков смерти (HR) между группами составило 0,89, а следовательно, HR не превысил установленный показатель в 1,2, что свидетельствует о равной продолжительности жизни больных как при выполнении циторедуктивной нефрэктомии, так и без нее. Медиана ОВ оказалась даже лучше у пациентов, получавших только сунитиниб, – 18,4 месяцев против 13,9 месяцев в группе нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба. Тенденция сохранялась как в группе промежуточного прогноза (23,4 мес. против 19 мес.; HR=0,92), так и в группе плохого прогноза (13,3 мес. и 10,2 мес.; HR=0,86).

Медиана ВВП составила 8,3 месяцев в группе только сунитиниба и 7,2 месяцев в группе с нефрэктомией (HR=0,82). Частота объективных ответов была приблизительно одинаковой – 29,1% и 27,4% соответственно. Контроль над болезнью (сумма полных, частичных ответов и стабилизации) в течение 12 недель и более оказался достоверно лучше в группе без хирургического лечения – 47,9% по сравнению с 36,6% (P=0,02). Более того, пациенты с неудаленной первичной опухолью дольше получали сунитиниб (8,5 мес.), чем больные после нефрэктомии (6,7 мес.) (P=0,04). Частота нежелательных явлений 3–4 степени оказалась выше в группе только сунитиниба и составила 42,7%; 32,8% больных имели токсичность 3–4 степени в группе нефрэктомия + сунитиниб (P=0,04).

Несомненно, исследование CARMENA можно считать позитивным: первичная конечная точка – отсутствие различий в продолжительности жизни – была выполнена. Следовательно, циторедуктивная нефрэктомия до назначения сунитиниба представляется нецелесообразной у больных светлоклеточным мПКР, имеющих промежуточный или плохой прогноз. Из исследования видно, что лекарственное лечение у пациентов с метастазами нужно начинать как можно скорее, потеря времени может приводить к худшим результатам контроля над болезнью, делает терапию сунитинибом менее продолжительной.

Этот вывод нашёл отражение и в российских практических рекомендациях [24]. Однако остается группа больных, у которых циторедуктивная нефрэктомия сохранит свое значение. Например, у больных с макрогематурией, болью, неконтролируемой гипертензией, паранеопластическим синдромом нефрэктомия может выполняться. В этих случаях речь пойдет о паллиативной нефрэктомии. Остается неясным, нужно ли проводить хирургическое лечение больным с благоприятным прогнозом. Если строго следовать принципам доказательной медицины, то эффект отсутствия циторедукции в группе благоприятного прогноза доказан не был.

Как же быть с больными несветлоклеточным раком почки, у которых сунитиниб – препарат выбора первой линии для промежуточного прогноза? На GU ASCO 2018 были представлены данные крупного ретроспективного анализа IMDC [25], в котором было показано, что циторедуктивная нефрэктомия у пациентов с метастатическим папиллярным раком почки увеличивает в 2 раза общую выживаемость – с 8,6 месяцев до 16,3 месяцев (HR=0,62; P<0,0001), с оговоркой о худших результатах в группе плохого прогноза.

Интересным представляется вопрос о необходимости нефрэктомии перед назначением других препаратов: темсиролимуса (стандарт терапии первой линии в группе плохого прогноза как светлоклеточного, так и несветлоклеточного рака почки [13]), комбинации ниволумаба и ипилимумаба, одобренной в качестве первой линии терапии больных с промежуточным и плохим прогнозом, кабозантиниба (опция первой линии терапии пациентов с промежуточным и плохим прогнозом на основе результатов исследования CABOSUN [26]).

Исследование CARMENA вызывает много практических вопросов. Однако нет сомнений, что не требуется выполнение циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки и промежуточным/плохим прогнозом. Циторедуктивная нефрэктомия не улучшает ни продолжительность жизни больных, ни выживаемость без прогрессирования, ни ответ на последующее лекарственное лечение и, более того, сопряжена с возможными хирургическими осложнениями и дополнительной нагрузкой на бюджет.

### Последующая терапия мПКР при прогрессировании на первой линии

Ниволумаб, акситиниб и комбинация ленватиниба с эверолимусом остаются стандартными опциями терапии мПКР во второй и последующих линиях [24]. В рекомендациях ESMO также присутствует кабозантиниб, не зарегистрированный на данный момент в России [27].

Оценка эффективности новых препаратов важна не только в регистрационных исследованиях, но и в исследованиях, приближенных к реальной жизни. L. Albiges с соавторами провели проспективное многоцентровое исследование NIVOREN GETUG-AFU 26 [28, 29], в котором приняли участие 720 больных метастатическим ПКР, имевших ранее прогрессирование на ингибиторах тирозинкиназы. В исследовании изучалась безопасность (главная цель) и эффективность (дополнительная цель) ниволумаба.

Важным отличием этого крупного исследования от регистрационного было включение больных, соответствующих «реальной жизни». Например, 29,7% пациентов имели более 2 предшествующих линий терапии, 27,5% – mTOR ингибиторы в предшествующих линиях, 14,7% – ECOG PS=2, 14% – несимптомные ме-

тастазы в головной мозг, 34,3% – нарушение функции почек и, наконец, 26,1% относились к группе плохого прогноза согласно критериям IMDC.

При медиане наблюдения 20,9 месяцев частота всех нежелательных явлений  $\geq 3$  степени токсичности составила 17,1% а частота ассоциированных с лечением побочных эффектов, приведших к отмене терапии – 7,5%, что ниже, чем в регистрационном исследовании Check Mate 025 [30]. Частота объективных ответов была 20,8%. Медиана ВБП составила 3,2 месяцев, однолетняя ОВ – 69%.

Авторы сделали вывод, что безопасность и эффективность ниволумаба в «реальной жизни» является сопоставимой с результатами регистрационного исследования. У пациентов с ECOG PS 2 медиана ВБП достоверно не отличалась ( $P=0,07$ ), однако ОВ была ниже ( $P<0,0001$ ). Число линий предшествующей терапии никак не влияло ни на ВБП, ни на ОВ. Назначение эверолимуса в предшествующих линиях негативно сказалось на ОВ ( $P=0,04$ ). Эффективность препарата не зависела от клиренса креатинина ( $<60$ ) и наличия метастазов в головной мозг.

В российском многоцентровом исследовании Favor Ax [31, 32] оценивалась эффективность акситиниба в группе больных светлоклеточным мПКР, которые получили только одну линию предшествующей терапии сунитинибом или пазопанибом и остались в группе благоприятного прогноза согласно критериям IMDC.

Статистическая гипотеза предполагала двукратное увеличение ВБП (первичная конечная точка) по сравнению с регистрационным исследованием AXIS, в котором большинство пациентов находилось в группах промежуточного и плохого прогноза [33]. Данная гипотеза позволила включить 21 пациента, чтобы сделать обоснованный вывод. 100% больных имели нефрэктомия в анамнезе, 67% получили сунитиниб ранее, медиана ВБП в первой линии составила 17 месяцев.

На момент представления результатов при медиане наблюдения 25 месяцев медиана ОВ достигнута не была. 18-месячная ОВ была 85,7 месяцев. Медиана ВБП составила 19 месяцев, что удовлетворило статистическую гипотезу в исследовании, а также превысило это значение в исследовании AXIS. Однолетняя ВБП составила 81%, следовательно, первичная конечная точка была достигнута. Частота объективных ответов была 33%, полных ответов – 5%, стабилизации болезни – 48%. Токсичность 3 степени была зафиксирована у 19% больных, из наиболее частых нежелательных явлений всех степеней отмечены гипертензия, диарея и утомляемость. Хорошая переносимость позволила увеличить дозу акситиниба у 7 (33%) пациентов.

Основываясь на этих результатах, можно предположить, что у больных, относящихся к группе благоприятного прогноза и получивших только одну линию таргетной терапии, эффективность акситиниба значительно возрастает.

## Список литературы

1. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4, спецвыпуск. – С. 281–285.
2. Tsimafeiyev I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P., Vladimirova L. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry // Clin Genitourin Cancer. – 2017. – Vol. 15, No. 6. – P. e1069–e1072.
3. Tsimafeiyev I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Vladimirova L., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P. Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of Russian population-based study RENSUR5 // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35. – Suppl. 5S; abstr. 20.
4. Powles T., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R.A., Hawkins R.E., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M., Rini B. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 543.
5. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R.S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.H., Tamada S., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M.B., Powles T. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380, No. 12. – P. 1176–1178.
6. McDermott D., Lee J., Szczylik C., Donskov F., Malik J., Alekseev B., Larkin J., Matveev V., Gafanov R., Tomczak P., Tykodi S., Geertsens P., Wiechno P., Shin S., Pouliot F., Gordo T., Li W., Perini R., Schloss C., Atkins M. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427 // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl; abstr. 4500.

7. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J., Gurney H., Berger R., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M., Wang J., Robbins P., Chudnovsky A., Di Pietro A., Choueiri T. JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6 PR // Annals of Oncology. – Vol. 29. – Suppl. 8.

8. Choueiri T., Motzer R., Campbell M., Alekseev B., Uemura M., Kollmannsberger C., Gravis G., Bjarnason G., Gurney H., Chung J., Haanen J., Rini B., Larkin J., Schmidinger M., Nole F., Chudnovsky A., Huang B., Hariharan S., di Pietro A., Albiges L. Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: Outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC) // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 544.

9. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H. Jr., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Foust C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380, No. 12. – P. 1176–1178.

10. Motzer R., Powles T., Atkins M., Escudier B., McDermott D., Suarez C., Bracarda S., Stadler W., Donskov F., Lee J., Hawkins R., Ravaud A., Alekseev B., Staehler M., Uemura M., Donaldson F., Li S., Huseni M., Schiff C., Rini B. IM motion 151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, suppl. 6. – P. 578–578.

11. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B. Check Mate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // 2018. – Vol. 378, No. 14. – P. 1277–1290.

12. Tannir N., Frontera O., Hammers H., Carducci M., McDermott D., Salman P., Escudier B., Beuselinck B., Amin A., Porta C., George S., Bracarda S., Tykodi S., Powles T., Rini B., Tomita Y., McHenry M., Mekan S., Motzer R. Thirty-month follow-up of the phase III Check Mate 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. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 547.

13. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2271–81.

14. Cella D., Grünwald V., Escudier B., Hammers H.J., George S., Nathan P., Grimm M.O., Rini B.I., Doan J., Ivanescu C., Paty J., Mekan S., Motzer R.J. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Check Mate 214): a randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20, No. 2. – P. 297–310.

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

16. Grabam J., Wells C., Donskov F., Lee J., Fraccon A., Pasini F., Porta C.I., Bowman A., Bjarnason G., Ernst D., Rha S., Beuselinck B., Hansen A., North S., Kollmannsberger K., Wood L., Vaishampayan U., Pal S., Choueiri T., Heng D. Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl. 6S; abstr. 581.

17. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345, No. 23. – P. 1655–9.

18. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Prijck L., Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358, No. 9286. – P. 966–70.

19. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L.A., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rha S.Y., Kim J.J., Choueiri T.K. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium // Eur Urol. – 2014. – Vol. 66, No. 4. – P. 704–10.

20. Hanna N., Sun M., Meyer C.P., Nguyen P.L., Pal S.K., Chang S.L., de Velasco G., Trinh Q.D., Choueiri T.K. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, No. 27. – P. 3267–75.

21. Tsimafeyeu I., Zart J.S., Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon-a // BJU International. – 2013. – Vol. 112, No. 1. – P. 32–8.

22. NCCN Clinical Practice Guidelines v. 4. – 2018.

23. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.C., Albiges L., Timsit M.O., Lebret T., Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379. – P. 417–427.

24. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8. – С. 440–446.
25. Tsimafeyeu I. Management of non-clear cell renal cell carcinoma: Current approaches // Urol Oncol. – 2017. – Vol. 35, No. 1. – P. 5–13.
26. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakbil S., Feldman D.R., Mangesbkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update // Eur J Cancer. – 2018. – Vol. 94. – P. 115–125.
27. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2019. – pii: mdz056.
28. Albiges L., Negrier S., Dalban C., Gravis G., Chevreau C., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Brihoum M., Escudier B. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl. 6S; abstr. 577.
29. Albiges L., Negrier S., Dalban C., Chevreau C., Gravis G., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Rolland F., Thiery-Vuillemin A., Joly F., Ladoire S., Tantot F., Escudier B. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – Suppl. 7S; abstr. 542.
30. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Gurney H., Donskov F., Peltola K., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Zhao H., Waxman I.M., Motzer R.J. Check Mate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma // Eur Urol. – 2017. – Vol. 72, No. 6. – P. 962–971.
31. Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikhailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanov M., Gamayunov S., Kosov D. A Favor Ax study of axitinib in favorable risk patients with metastatic renal cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36. – Suppl. 6S; abstr. 666.
32. Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikhailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanov M., Gamayunov S., Kosov D., Bratslavsky G. // Target Oncol. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 33–38.
33. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E., Michaelson M.D., Gorbunova V.A., Gore M.E., Rusakov I.G., Negrier S., Ou Y.C., Castellano D., Lim H.Y., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R.J. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. – 2011. – Vol. 378, No. 9807. – P. 1931–9.

## References

1. Nosov D.A., Vorobyev N.A., Gladkov O.A., Matveev V.B., Rusakov I.G., Kharkevich G.Yu. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. Malignant tumors. 2015; 4: 281-285. doi: 10/18027 / 2224-5057-2015-4s-281-285.
2. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P., Vladimirova L. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. Clin Genitourin Cancer. 2017 Dec; 15(6): e1069-e1072.
3. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Vladimirova L., Petkau V., Mazhbich M., Statsenko G., Safina S., Zaitsev I., Sakaeva D., Popov A., Borisov P. Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of Russian population-based study RENSUR5. J Clin Oncol. 2017; 35: suppl 5S; abstr 20.
4. Powles T., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R.A., Hawkins R.E., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulieres D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M., Rini B. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol. 2019; 37: suppl. 7S; abstr. 543.
5. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R.S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.H., Tamada S., Shou Q., Perini R.F., Chen M., Atkins M.B., Powles T. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21; 380(12): 1176-1178.
6. McDermott D., Lee J., Szczylik C., Donskov F., Malik J., Alekseev B., Larkin J., Matveev V., Gafanov R., Tomczak P., Tykodi S., Geertsens P., Wiechno P., Shin S., Pouliot F., Gordo T., Li W., Perini R., Schloss C., Atkins M. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol. 2018; 36: suppl; abstr. 4500.
7. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J., Gurney H., Berger R., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M., Wang J., Robbins P., Chudnovsky A., Di Pietro A., Choueiri T. JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6 PR. Annals of Oncology. 29 (suppl. 8).
8. Choueiri T., Motzer R., Campbell M., Alekseev B., Uemura M., Kollmannsberger C., Gravis G., Bjarnason G., Gurney H., Chung J., Haanen J., Rini B., Larkin J., Schmidinger M., Nole F., Chudnovsky A., Huang B., Haribaran S.,



di Pietro A., Albiges L. Subgroup analysis from JAVELIN Renal 101: Outcomes for avelumab plus axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol.* 2019; 37 (suppl. 7S; abstr. 544).

9. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H. Jr., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Foust C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21; 380(12): 1176-1178.

10. Motzer R., Powles T., Atkins M., Escudier B., McDermott D., Suarez C., Bracarda S., Stadler W., Donskov F., Lee J., Hawkins R., Ravaud A., Alekseev B., Staehler M., Uemura M., Donaldson F., Li S., Huseini M., Schiff C., Rini B. IM motion 151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Feb 20; 36(suppl. 6): 578-578.

11. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; Check Mate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. 2018 Apr 5; 378(14): 1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.

12. Tannir N., Frontera O., Hammers H., Carducci M., McDermott D., Salman P., Escudier B., Beuselinck B., Amin A., Porta C., George S., Bracarda S., Tykodi S., Powles T., Rini B., Tomita Y., McHenry M., Mekan S., Motzer R. Thirty-month follow-up of the phase III Check Mate 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).

13. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J. Temezirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2271-81.

14. Cella D., Grünwald V., Escudier B., Hammers H.J., George S., Nathan P., Grimm M.O., Rini B.I., Doan J., Ivanescu C., Paty J., Mekan S., Motzer R.J. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Check Mate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Feb; 20(2): 297-310.

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

16. Grabam J., Wells C., Donskov F., Lee J., Fraccon A., Pasini F., Porta C.I., Bowman A., Bjarnason G., Ernst D., Rba S., Beuselinck B., Hansen A., North S., Kollmannsberger K., Wood L., Vaishampayan U., Pal S., Choueiri T., Heng D. Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). *J Clin Oncol.* 2018; 36 (suppl 6S; abstr 581).

17. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C., Caton J.R. Jr., Munsbi N., Crawford E.D. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001 Dec 6; 345(23): 1655-9. doi: 10.1056/NEJMoa003013.

18. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Prijck L., Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22; 358(9286): 966-70.

19. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L.A., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rba S.Y., Kim J.J., Choueiri T.K. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014 Oct; 66(4): 704-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.

20. Hanna N., Sun M., Meyer C.P., Nguyen P.L., Pal S.K., Chang S.L., de Velasco G., Trinh Q.D., Choueiri T.K. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20; 34(27): 3267-75. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7931.

21. Tsimafeyeu I., Zart J.S., Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- $\alpha$ . *BJU International.* 2013 Jul; 112(1): 32-8. doi: 10.1111/bju.12107.

22. NCCN Clinical Practice Guidelines v. 4. 2018.

23. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.C., Albiges L., Timsit M.O., Lebre T., Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379:417-427.

24. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Malignant tumors.* 2018; 8: 440-446. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-440-446.

25. Tsimafeyeu I. Management of non-clear cell renal cell carcinoma: Current approaches. *Urol Oncol.* 2017 Jan; 35(1): 5-13.

26. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsb M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhlil S., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018 May; 94: 115-125.

27. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Feb 21; pii: mdz056. doi: 10.1093/annonc/mdz056.

28. *Albiges L., Negrier S., Dalban C., Gravis G., Chevreau C., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Brihoum M., Escudier B.* Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (suppl 6S; abstr 577).

29. *Albiges L., Negrier S., Dalban C., Chevreau C., Gravis G., Oudard S., Laguerre B., Barthelemy P., Borchiellini D., Gross-Goupil M., Geoffrois L., Rolland F., Thiery-Vuillemin A., Joly F., Ladoire S., Tantot F., Escudier B.* Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (suppl 7S; abstr 542).

30. *Escudier B., Sharma P., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Gurney H., Donskov F., Peltola K., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Zhao H., Waxman I.M., Motzer R.J.* Check Mate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2017 Dec; 72(6): 962-971.

31. *Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikbailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanova M., Gamayunov S., Kosov D.* A Favor Ax study of axitinib in favorable risk patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018, 36 (suppl 6S; abstr 666).

32. *Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A., Leonenkov R., Novikova O., Guseva I., Demchenkova M., Mikbailova N., Semenov A., Yurmazov Z., Sivunova I., Ramazanova M., Gamayunov S., Kosov D., Bratslavsky G.* *Target Oncol.* 2019 Feb; 14(1): 33-38. doi: 10.1007/s11523-018-0613-y.

33. *Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E., Michaelson M.D., Gorbunova V.A., Gore M.E., Ruskov I.G., Negrier S., Ou Y.C., Castellano D., Lim H.Y., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R.J.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 3; 378(9807): 1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.