



# Применение комбинированных режимов терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Р.А. Зуков<sup>✉1,2</sup>, Д.В. Черняев<sup>1,2</sup>, А.Р. Зулкайдарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

## Аннотация

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. Несмотря на улучшение методов диагностики, практически у 1/3 больных раком почки при начальном обследовании выявляют отдаленные метастазы, что обуславливает крайне высокие показатели смертности от данной онкопатологии. Долгие годы лечение запущенных форм ПКР являлось малоэффективным. Стандартные режимы химиотерапии с включением фторпиримидинов и противоопухолевых антибиотиков, цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2 и интерферона  $\alpha$  лишь незначительно продлевали жизнь пациентам, вызывая при этом выраженные токсико-анемические побочные явления. Попытки лечения опухоли с помощью лучевой терапии также потерпели неудачу и нашли свое применение только в симптоматической терапии отдаленных метастазов. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) позволило получить действительно значимые результаты в лечении метастатического ПКР (мПКР). Так, знаковым событием стала регистрация ИТК – сунитиниба, а затем сорафениба, пазопаниба, акситиниба, ленватиниба, кабозантиниба и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR): эверолимуса и темсиrolимуса. Последующее применение комбинаций бевацизумаба с низкими дозами интерферона  $\alpha$  и ленватиниба с эверолимусом позволило улучшить показатели безрецидивной выживаемости и частоты объективных ответов, однако способствовало развитию нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии. Следующей ступенью в терапии ПКР стала регистрация Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в апреле 2018 г. комбинации иммуноонкологических препаратов ипилимумаба и ниволумаба для лечения мПКР. В последующем зарегистрированы комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что не только позволило увеличить продолжительность жизни больных, но и снизило развитие НЯ противоопухолевой терапии. Одной из наиболее эффективных является комбинация ИТК – акситиниба или ленватиниба с ингибитором PD-1 пембролизумабом. Данная статья посвящена обзору текущих успехов в лечении пациентов с мПКР, рассмотрены результаты завершенных клинических исследований по использованию комбинированного лечения таргетными и иммуноонкологическими препаратами.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, ингибиторы контрольных точек, ингибиторы тирозинкиназы, комбинированные режимы, PD-1, PD-L1/2, VEGF, VEGFR, mTOR, ленватиниб, эверолимус, пембролизумаб

**Для цитирования:** Зуков Р.А., Черняев Д.В., Зулкайдарова А.Р. Применение комбинированных режимов терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака. Современная Онкология. 2022;24(2):191–198. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201720

## Введение

Под термином «почечно-клеточный рак» (ПКР) принято понимать злокачественную опухоль, развивающуюся из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек почки. По статистическим данным, каждый год в мире регистрируется от 400 до 500 тыс. новых случаев данного заболевания [1]. В процентном отношении на долю ПКР приходится около 4% всех злокачественных опухолей взрослого населения, при этом за прошедшее десятилетие отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости как во всем мире, так и в нашей стране. По темпам прироста онкологической заболеваемости ПКР стабильно занимает лидирующие позиции, на долю которого приходится около 4,7% и менее 3% впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в Российской Федерации среди мужчин и женщин соответственно [2]. Вместе с тем почти у 1/4 больных (20–25%) на момент постановки диагноза регистрируется наличие отдаленных метастазов, преимущественно располагающихся в легких и костях, что не только укорачивает продолжительность жизни пациентов в среднем до 12–15 мес, но и значительно снижает ее качество. По оценкам экспертов, метастазы являются причиной смерти в 40% случаев [3].

До недавнего времени хирургический подход к лечению больных метастатическим ПКР (мПКР) рассматривался

лишь в качестве паллиативного метода помощи пациентам, рекомендованным к проведению при ургентных состояниях (гематурия, токсико-анемический синдром и др.). Однако успехи современной противоопухолевой лекарственной терапии позволили выделить ряд показаний к оперативному вмешательству и эффективно использовать данную опцию для улучшения качества жизни и повышения контроля над заболеванием. Так, на сегодняшний день циторедуктивная нефрэктомия показана только пациентам группы хорошего прогноза (IMDC или MSKCC) с потенциально резектабельной первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство. Данные ограничения обоснованы проведенным исследованием CARMENA, в рамках которого сравнивалась монотерапия сунитинибом и лечение им после нефрэктомии. В исследовании CARMENA продемонстрировано снижение медианы общей выживаемости (ОВ) в группе выполнения циторедуктивной операции [4]. Выполнение метастазэктомии применяется для отдельных больных ПКР с индолентным течением болезни. Таким образом, хирургическая помощь при мПКР крайне ограничена и требует тщательного отбора показаний к проведению.

Другим усугубляющим прогностическим фактором является практически полное отсутствие чувствительности злокачествен-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Зуков Руслан Александрович** – д-р мед. наук, проф., каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», гл. врач КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: zukov\_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

**Черняев Денис Владимирович** – ассистент каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», онколог-радиотерапевт КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: denisonco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4625-9531

**Зулкайдарова Александра Руслановна** – студентка ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: alexzulkaydarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1114-0493

**Ruslan A. Zukov** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Dispensary. E-mail: zukov\_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

**Denis V. Chernyaev** – Assistant, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Dispensary. E-mail: denisonco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4625-9531

**Alexandra R. Zulkaidarova** – Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: alexzulkaydarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1114-0493

# Combination therapy regimens in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A review

Ruslan A. Zukov<sup>1,2</sup>, Denis V. Chernyaev<sup>1,2</sup>, Alexandra R. Zulkaidarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common tumor types in urologic oncology practice. Despite the improvement of diagnostics methods, about 1/3 of patients with renal cell carcinoma have distant metastases at presentation resulting in an extremely high death rate. For many years, treatment of advanced forms of RCC was utterly ineffective. Standard chemotherapy regimens with fluoropyrimidines and antitumor antibiotics, cytokine therapy with interleukin-2, and interferon- $\alpha$  only slightly prolonged the life of patients while causing severe toxic side effects and anemia. Attempts to treat the tumor with radiation therapy have also failed and have been used only for symptomatic treatment of distant metastases. The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the treatment of metastatic RCC (mRCC) has enabled much more significant results. Thus, a landmark event was the approval of TKIs sunitinib and then sorafenib, pazopanib, axitinib, lenvatinib, cabozantinib, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: everolimus and temsirolimus. Subsequent combined therapy using bevacizumab with low-dose interferon- $\alpha$  and lenvatinib with everolimus improved recurrence-free survival and objective response rates but contributed to increased toxicity of therapy. The next step in RCC therapy was the approval of the combination of the immuno-oncology agents ipilimumab and nivolumab for the treatment of mRCC by the U.S. Food and Drug Administration in April 2018. Later, combinations of immune checkpoint inhibitors with targeted agents were approved, which increased the life expectancy of patients and reduced the toxicity of antitumor therapy. One of the most effective regimens is the combination of a TKI axitinib or lenvatinib with the PD-1 inhibitor pembrolizumab. This article addresses the current progress in the treatment of patients with mRCC, reviewing the results of completed clinical trials on the use of combination therapy with targeted and immuno-oncology agents.

**Keywords:** metastatic renal cell carcinoma, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, combination regimens, PD-1, PD-L1/2, VEGF, VEGFR, mTOR, lenvatinib, everolimus, pembrolizumab

**For citation:** Zukov RA, Chernyaev DV, Zulkaidarova AR. Combination therapy regimens in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):191–198. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201720

ных опухолей почки и ее метастатических очагов к стандартным химиотерапевтическим препаратам. В подавляющем большинстве крупных клинических исследований доказано, что общий ответ на цитостатическую терапию мПКР не превышает 10%, при этом не влияя на показатель ОВ больных. Столь удручающее положение объясняется наличием механизмов лекарственной резистентности в опухолях почки, одним из которых является гиперпродукция белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1, CD243, Р-гликопротеин). Повышение экспрессии этих белков в опухолевых клетках снижает концентрацию лекарственных средств, что приводит к уменьшению цитотоксичности противоопухолевых препаратов широкого спектра действия, делая их не только неэффективной опцией в лечении мПКР, но и вызывая побочные явления от приема цитостатических агентов. Такие усугубляющие прогноз факторы, как старческий возраст, низкий соматический статус и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, значительно затрудняют, а зачастую делают попросту невозможным проведение химиотерапии вследствие возникновения у пациентов непереносимой токсичности [5]. Применение лучевой терапии оказалось также практически неэффективным вариантом лечения и заняло свою нишу лишь в качестве симптоматической терапии для снятия болевого синдрома при наличии метастазов в костях и головном мозге.

Пожалуй, единственным продуктивным методом лечения до наступления «эры таргетных препаратов» являлось применение схем с включением интерферона  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) или интерлейкина-2, так называемых цитокинов. Однако, несмотря на увеличение ОВ, эффективность данной терапии оставалась достаточно низкой. Так, частота объективных ответов (ЧОО) у пациентов с мПКР колебалась в пределах 10–15%, а медиана продолжительности жизни составляла не более 12 мес, при этом показатель 5-летней выживаемости не превышал отметку в 5% [6]. При более тщательном анализе подгрупп пациентов установлено, что преимущественно от цитокиновой терапии получают лишь узкая когорта больных с благоприятным прогнозом, отсутствием сопутствующей легочной, сердечно-сосудистой и аутоиммунной патологии, а также светлоклеточным гистологическим вариантом опухоли. Таким образом, доказано, что терапия цитокинами оправдана лишь у 15% паци-

ентов с мПКР. Другим особо значимым патогенетическим механизмом роста ЗНО и диссеминации ПКР является патологический ангиогенез. Выделение в лаборатории Judah Folkman в 1970 г. фактора, избирательно стимулирующего пролиферацию эндотелиоцитов (VEGFR), послужило основой для создания ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), направленных на инактивацию путей образования сосудов в опухоли (анти-VEGF/VEGFR-терапия) [7].

## Ингибирование путей VEGF/VEGFR

Рецепторы VEGF относятся к группе тирозинкиназных рецепторов и состоят из 4 основных участков: внеклеточного N-концевого лигандсвязывающего фрагмента, трансмембранного  $\alpha$ -спирального участка, внутриклеточных тирозинкиназного и C-терминального доменов. Активация данных рецепторов реализует сигнальные пути (PI3K и MAPK) и запускает работу внутриклеточных регуляторных белков (eNOS, FAK, PLC- $\gamma$ , Nck-1, Rac, HSP27 и др.), что играет ключевую роль в нормальном течении ангиогенеза и формировании сосудистой системы организма как в пре-, так и в постнатальном периоде [8]. Ключевыми подтипами данных рецепторов являются VEGFR-1 и VEGFR-2. В условиях гипоксии транскрипционный фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) обеспечивает 30-кратное увеличение синтеза VEGF белков в течение нескольких минут. Взаимодействие этих белков с рецептором VEGFR-2 запускает каскад внутриклеточных реакций, обеспечивающих миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов, их устойчивость к апоптотическим факторам, а также повышает проницаемость стенки сосудов [9]. Обратной функцией обладают рецепторы VEGFR-1, роль которых заключается в связывании излишка белков VEGF, что предотвращает чрезмерный ангиогенный ответ и обеспечивает качественное образование кровеносных сосудов. В опухолевой ткани клеточный атипизм нарушает равновесие данного механизма, что влечет за собой бесконтрольный ангиогенез, обеспечивая усиленное кровоснабжение и питание злокачественного образования, а также обеспечивает нишу для периваскулярного роста и метастазирования. Именно с этими особенностями связан интерес к терапии ингибиторами тирозинкиназных рецепторов, направленными на подавление ангиогенеза и регресс патологических сосудов, что делает

данную группу препаратов важным инструментом в борьбе с онкологическими заболеваниями [10, 11].

В ряде работ наглядно продемонстрирована эффективность ИТК в лечении светлоклеточного рака почки. Так, практически каждый 2-й пациент отвечает на терапию объективным ответом, доказано увеличение показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [9]. Вместе с тем у подавляющего большинства пациентов в последующем развивается прогрессирование заболевания, медиана ВБП составляет около 1 года. Прогрессирование происходит за счет разных механизмов, в том числе активации альтернативных сигнальных путей (bFGF, SDF1 $\alpha$ , PDGF-C) [12, 13], компартиментализации лекарственных молекул в субклеточных органеллах, а также привлечения модулирующих клеток – предшественников эндотелиальных клеток и моноцитов из костного мозга в опухолевый очаг, что в совокупности обеспечивает восстановление неоангиогенеза [14]. Другим объяснением формирования резистентности к антиангиогенной терапии являются проведенные исследования, указывающие на возможную роль сигнального пути PD-L1/PD-1. Так, применение антиангиогенных препаратов сунитиниба и бевацизумаба приводит к увеличению экспрессии PD-L1 на цитотоксических лимфоцитах по сравнению с нелечеными пациентами, страдающими ПКР [15].

Первым антиангиогенным препаратом, зарегистрированным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в ноябре 2006 г., стал сунитиниб. Данное событие сдвинуло проблему лечения мПКР с мертвой точки и открыло «эпоху таргетированной терапии» данного заболевания. Множество проведенных многоцентровых клинических исследований показало значительное увеличение ЧОО, повышение ВБП, а также ОВ на фоне приема сунитиниба. Данный ИТК, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании, стал «золотым стандартом» в лечении мПКР, с которым сравнивают эффективность новых схем лечения мПКР. Эффективность сунитиниба наглядно продемонстрирована в исследовании III фазы, сравнивающим сунитиниб с ИФН- $\alpha$  в качестве 1-й линии лечения мПКР [16]. Данное исследование показало повышение медианы ОВ и ВБП на 4,6 и 6 мес соответственно в группе, получавшей сунитиниб, по сравнению с ИФН- $\alpha$ , однако эффективность терапии сопровождалась учащением нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени, среди которых наиболее частыми стали гипертония (8%), диарея (5%), ладонно-подошвенный синдром (5%) и рвота (4%). Успехи антиангиогенного флагамена и потребность в снижении токсичности терапии дали толчок к созданию и производству последующих ИТК: сорафениба, пазопаниба, акситиниба, ленватиниба, кабозантиниба и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR): эверолимуса и темсиrolимуса. Данные препараты позволили увеличить ОВ пациентов и на 12 лет (с 2006 по 2018 г.) стали главной опцией в лечении мПКР.

Вторым зарегистрированным препаратом для лечения мПКР стал пазопаниб, который также ингибирует фактор роста фибробластов рецептора 1 и 3 (FGFR), индуцированной Т-клеточной киназы рецептора интерлейкина-2, лейкоцитарной белковой тирозинкиназы и трансмембранной гликопротеиновой рецепторной тирозинкиназы [17, 18]. Однако в отличие от сунитиниба пазопаниб ингибирует меньшее количество киназ, доказана его низкая активность против c-Kit и Flt-3, что проявляется в снижении уровня миелосупрессии и, как следствие, улучшает переносимость препарата [19]. Подтверждение эффективности и безопасности препарата продемонстрировано в исследовании COMPARZ, где сравнивалась терапия пазопанибом против сунитиниба. Данные по медиане ОВ идентичны, а переносимость и приверженность терапии выше [20].

Важным шагом в развитии антиангиогенной терапии стало создание ИТК II поколения. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов

VEGFR I поколения, при этом за счет повышения селективности новых препаратов удалось добиться значимого снижения лекарственной токсичности [21]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы AXIS по прямому сравнению эффективности и безопасности терапии акситинибом и сорафенибом у пациентов с мПКР после прогрессирования на фоне системной терапии 1-й линии продемонстрировано улучшение показателей медианы ВБП от 2 до 5,6 мес (в зависимости от анамнеза цитокиновой терапии), снижение частоты НЯ в 2 раза, повышение ЧОО на 10% у пациентов, получавших акситиниб [22]. Однако, несмотря на изложенные преимущества, медиана ОВ в двух группах не отличалась.

Другим антиангиогенным препаратом, зарегистрированным для применения во 2-й линии лечения мПКР, является кабозантиниб. Его эффективность продемонстрирована в исследовании METEOR (NCT01865747), сравнивавшем терапию кабозантинибом против эверолимуса. Результаты показали повышение медианы ОВ в группе кабозантиниба на 4,3 мес при одинаковом уровне токсичности [23].

В 2011 г. опубликованы результаты сравнительного исследования, посвященного изучению эффективности совместного использования бевацизумаба (анти-VEGF MKA) с низкими дозами ИФН- $\alpha$ . Так, в исследовании AVOREN пациенты рандомизированы в группы терапии бевацизумаб + ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$  + плацебо. Комбинация двух препаратов позволила достичь медианы ВБП 10,2 мес против 5,4 мес в монорежиме интерфероном [24]. В аналогичном по дизайну исследовании – CALBG (90206) – эффективность комбинации бевацизумаба с ИФН- $\alpha$  также оказалась выше по сравнению с монотерапией ИФН- $\alpha$  (8,5 мес против 5,2 мес) [25]. Вместе с тем ни в одном из указанных исследований не получено статистически значимых различий медианы ОВ.

### Роль иммунотерапии в лечении мПКР

В 1992 г. в лаборатории Тасуку Хондзе открыт белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), а в 1995 г. в лаборатории Джеймса Эллисона охарактеризован цитотоксический Т-лимфоцит-связанный протеин 4 (CTLA-4), за что оба исследователя в 2018 г. удостоены Нобелевской премии. Данные открытия сыграли решающую роль в создании иммуноонкологических препаратов. В здоровом организме иммунный надзор против злокачественных клеток начинается, когда антигены на опухолевой клетке или из опухолевой клетки распознаются как чужеродные для организма и поглощаются антигенпрезентирующей клеткой (АПС). Эти опухолевые антигены на АПС активируют Т-клетки, которые стимулируют компонент адаптивного противоопухолевого иммунного ответа. Дендритные клетки представляют опухолевые антигены наивным Т-клеткам в лимфатическом узле, что приводит к их дифференцировке и созреванию в Т-клетки-хелперы (CD4+) и Т-киллеры (CD8+) [26]. Т-хелперы (CD4+) способствуют цитотоксической активности Т-клеток, дальнейшему созреванию дендритных клеток и стимулируют выработку В-клетками противоопухолевых антител. Активированные Т-киллеры, также называемые эффекторными Т-клетками, мигрируют в опухоль и проникают в нее, чтобы секретировать литические ферменты (такие как цитокины), которые могут приводить к гибели опухолевых клеток посредством апоптоза и других путей гибели клеток [27]. Однако возрастные изменения и физиологическая иммуносупрессия, накопление мутаций под воздействием длительной персистенции канцерогенов, сбой процессов репарации ДНК и другие активно изучаемые процессы приводят к «ускользанию» опухоли от иммунного надзора, накоплению клеточной массы, прогрессированию и генерализации онкологического заболевания. Помимо появления «защитных» механизмов на самих злокачественных клетках эффективную работу Т-лимфоцитов подавляет опухолевое микроокружение за счет индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток, тем самым оказывая супрессорное воздействие на иммунную систему организма и способствуя быстрому и неконтрольному росту ЗНО.

PD-1 является иммунной контрольной точкой, экспрессирующейся на активированных Т-клетках во время эффекторной фазы клеточного иммунного ответа, которая наступает после активации Т-клетки и представления антигена [28]. Считается, что нормальной физиологической функцией иммунного контрольного пути PD-1 является снижение активности Т-клеток в периферических тканях во время воспаления в ответ на инфекцию, чтобы минимизировать сопутствующее повреждение тканей. Путь иммунной контрольной точки PD-1 может использоваться некоторыми опухолями для подавления активности антиген-специфических Т-клеток в микроокружении опухоли, тем самым избегая противоопухолевого ответа, в связи с чем успешно синтезированы анти-PD-1 и анти-PD-L1-препараты.

Представителями данной группы препаратов, активно применяемых в терапии мПМКР, являются пембролизумаб и ниволумаб. Оба лекарственных средства представляют собой моноклональные антитела, связывающиеся с рецептором PD-1 и блокирующие его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, высвобождая PD-1-опосредованный путь ингибирования иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ [29]. Пембролизумаб первым из данной группы препаратов зарегистрирован в Российской Федерации в ноябре 2016 г., а уже месяц спустя, в декабре 2016 г., зарегистрирован ниволумаб. Оба препарата в настоящее время одобрены к применению при распространенном ПКР. Однако, несмотря на успехи применения данных препаратов, у ряда пациентов со временем развиваются иммуноопосредованные реакции, обусловленные механизмом действия анти-PD-1-терапии. Наиболее серьезными из них являются: аутоиммунные колиты, пневмониты, гепатиты, тиреоидиты и нефриты различной степени токсичности [30].

Следующим, еще более многообещающим, препаратом стал атезолизумаб. Данный препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с рецептором PD-L1 на поверхности злокачественных клеток, что реализуется в неспособности опухоли инaktivировать Т-лимфоцит и «ускользнуть» от иммунного надзора организма. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Конкурентным преимуществом атезолизумаба является отсутствие подавления механизма защиты нормальных тканей от аутоиммунных реакций за счет сохранения взаимодействия PD-1 и PD-L2. Безопасность ингибиторов PD-L1 подтверждена в мета-анализе 125 клинических исследований иммунотерапии, суммарно включающем более 20 тыс. пациентов [31].

Схожим механизмом действия обладает другой ингибитор PD-L1 – авелумаб. Данный препарат непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, авелумаб устраняет подавляющие эффекты PD-L1 в отношении цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, что приводит к восстановлению противоопухолевого Т-клеточного ответа. Эффективность лечения продемонстрирована в результатах III фазы исследования JAVELIN Renal 101 (NCT02684006), в котором комбинация авелумаб-акситиниб значительно улучшила медиану ВВП по сравнению с сунитинибом, увеличив ее более чем на 5 мес в общей популяции включенных в исследование пациентов: медиана ВВП при использовании комбинации авелумаб-акситиниб составила 13,8 мес, в то время как при использовании сунитиниба – 8,4 мес [32].

Другой широко изученной контрольной точкой является цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, CD152), который относится к группе ингибирующих белков, экспрессируемых на CD4+ и CD25+регуляторных клетках. Данные крупных исследований показали высокую значимость этого антигена в качестве мишени для иммунотерапии [33]. CTLA-4 препятствует реализации иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, что в здоровом организме проявляется в

предотвращении аутоиммунных реакций, однако присутствие данного белка на опухолевых клетках или их микроокружении приводит к остановке иммунного ответа и гибели лимфоцитов. Открытие описанного механизма изменило взгляд на принципы иммунотерапии в онкологии – концепция лекарственной стимуляции иммунного ответа поменялась на продвижение методов для устранения угнетающих факторов иммунного надзора [34].

Представителем данного класса иммуноонкологических препаратов, зарегистрированных для лечения мПМКР, является ипилимумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело, обладающее аффинностью к рецепторам CTLA-4, взаимодействие с которыми приводит к реактивации иммунного надзора и «включению» собственных противоопухолевых механизмов организма [35]. Устранение иммуносупрессивного влияния опухоли приводит к стимуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов, что в конечном итоге выражается в улучшении показателей ОВ пациентов с ЗНО. Таким образом, уникальная особенность анти-CTLA-4-препаратов состоит в том, что они воздействуют не на опухоль, а на иммунную систему пациента, возвращая ей способность контроля над опухолью.

Однако, несмотря на явные успехи иммуноонкологической терапии, появление которой дало надежду больным мПМКР и позволило не только продлить жизнь пациентам, но и восстановить ее качество, сохраняется ряд нерешенных проблем. К ним относятся: выраженный разброс в ЧОО, отсутствие стойкого эффекта от применения у 80% пациентов, гиперпрогрессирование, длительность развития ответа, отсутствие валидированных тестов, направленных на выявление первичной и вторичной иммунорезистентности. Также при отсутствии распознаваемых антигенов и активации иммунных клеток опухоль остается невидимой для иммунной системы, что приведет к неэффективности иммунотерапии. Все изложенное диктует потребность в поиске новых препаратов и комбинаций для наилучшего лечения пациентов.

### Комбинированная лекарственная терапия мПМКР

Несмотря на значительные успехи в лечении мПМКР, основными недостатками лечения таргетными препаратами остаются НЯ и развивающаяся в процессе лечения резистентность [36]. Прогрессирование происходит за счет разных механизмов, в том числе активации альтернативных сигнальных путей, а также привлечения модулирующих клеток [9, 37]. Проведенные исследования указывают на возможную роль сигнального пути PD-1/PD-L1 в развитии резистентности к антиангиогенной терапии. Так, применение сунитиниба и бевацизумаба приводит к увеличению экспрессии PD-L1 по сравнению с контрольной группой больных мПМКР, не получавших таргетную терапию [38]. Кроме того, увеличивается экспрессия рецепторов PD-1 на цитотоксических лимфоцитах [15]. Вместе с тем установлено, что чаще на терапию ИТК отвечают опухоли с отсутствием экспрессии PD-L1 и PD-L2, т.е. экспрессия PD-L1 и PD-L2 являет собой негативные предиктивные факторы ответа на терапию [39].

Для преодоления развития резистентности и повышения эффективности таргетной терапии стали рассматривать различные комбинации препаратов. Однако далеко не все из них продемонстрировали преимущества в эффективности и безопасности. В предыдущие годы выполнены клинические исследования не менее 9 комбинаций таргетных препаратов в 1 и 2-й линиях терапии, но только одна из них продемонстрировала достижение конечных точек и зарегистрирована в РФ. В частности, в исследованиях сочетания темсиrolимуса и сорафениба в 1 и 2-й линиях терапии, бевацизумаба и эрлотиниба в 1-й линии, бевацизумаба и сорафениба в 1 и 2-й линиях не достигнута первичная конечная точка (ВВП) [40, 41]. Результаты исследований комбинации бевацизумаба и эверолимуса оказались разнонаправленными: в исследовании SCRI продемонстрирована хорошая переносимость комбинации в 1 и 2-й линиях терапии, при этом отмечена необходимость в дополнительных исследова-

ниях [42]. Однако во 2-м исследовании RECORD-2 первичная конечная точка (ВВП) не достигнута [43]. В связи с этим данная комбинация не зарегистрирована. Комбинация бевацизумаба и темсиролимуса в 1 или 1 и 2-й линиях терапии исследовалась в рамках трех исследований. Исследования BEST (1, 2-я линии) и INTORACT (1-я линия) не достигли первичной конечной точки (ВВП) [40, 44]. Более того, в исследовании TORAVA 51% пациентов выбыли в связи с НЯ, обусловленными токсичностью данной комбинации [45].

Только комбинация мультикиназного ингибитора ленватиниба и анти-mTOR-агента эверолимуса в рамках многоцентрового рандомизированного исследования с участием 153 пациентов из 37 центров в 5 странах мира продемонстрировала значимое увеличение ВВП по сравнению с монотерапией эверолимусом при терапии пациентов с распространенным ПКР во 2-й линии – после одной линии терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [46]. Механизм действия ленватиниба включает мощное ингибирование ангиогенеза и прямые противоопухолевые эффекты – ингибирование пролиферации и выживания опухолевых клеток за счет ингибирования VEGFR и FGFR, сигнального пути, опосредующего резистентность к VEGF-таргетной терапии. Таким образом, преодолевается устойчивость к ингибиторам VEGF/VEGFR [47–50]. На основании результатов исследования II фазы HOPE (205) данная комбинация зарегистрирована в России. Демонстрация значительных результатов в виде увеличения медианы ВВП до 14,6 мес (почти 3-кратного по сравнению с эверолимусом в монорежиме) и достижения почти у 1/2 (43%) всех пациентов ЧОО с приемлемым уровнем токсичности убедило FDA одобрить данную комбинацию, не дожидаясь проведения III фазы исследования препаратов [46].

При выборе таргетной терапии мПКР 1-й линии важно учитывать переносимость лечения, обусловленную профилем токсичности препаратов. Так, все ИТК способны повышать риск артериальной гипертензии, что требует подбора адекватной гипотензивной терапии и регулярного мониторинга сердечно-сосудистой системы. При этом перечень токсических проявлений у каждого ИТК сугубо индивидуален. Прием сунитиниба зачастую ассоциирован с тяжелой гематологической токсичностью, для терапии пазопанибом характерна выраженная печеночная токсичность, а при назначении сорафениба зачастую наблюдается возникновение ладонно-подошвенного синдрома. Таким образом, назначение таргетной терапии мПКР требует персонализированного подхода к ведению больных и регулярного контроля НЯ, что позволяет не только получить максимальный эффект от лечения, но и минимизировать побочные действия препаратов.

Успешное применение иммунотерапии у пациентов с мПКР дало толчок к изучению эффективности комбинации ингибитора PD-1 и ИТК. Установлено, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) блокирует представление опухолевых антигенов практически на каждом этапе: на этапе захвата антигена APC, на этапе представления, на этапе активации самих APC и Т-лимфоцитов, на этапе миграции Т-лимфоцитов к опухоли, а также на этапе атаки этих Т-лимфоцитов на клетки опухолевой ткани. Соответственно, высказано предположение о том, что блокада VEGF (либо лиганда, который циркулирует в крови, либо рецептора, который находится на поверхности клеток) может способствовать увеличению эффективности иммунотерапии (рис. 1). Это теоретическое обоснование способствовало проведению ряда клинических исследований, которые впоследствии продемонстрировали преимущество данного подхода в лечении мПКР. Важной особенностью, обнаруженной при практическом использовании данных комбинаций, стало выявление корреляции между ответом на терапию ИТК VEGFR и экспрессией PD-L1/L2 и PD-1 – при отсутствии PD-L1 на опухолевых клетках число ответивших на антиангиогенную терапию достигало 47%, а при его наличии данный показатель составлял 12,5% [51]. Таким образом доказано, что экспрессия PD-L1/L2 на опухолевых клет-

ках является негативным предиктивным фактором ответа на терапию ИТК.

Исследование III фазы JAVELIN Renal 101 показало, что в сравнении с сунитинибом комбинация авелумаба (ингибитор PD-L1) с акситинибом (анти-VEGFR) снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 31%, а также увеличивает ВВП на 5,4 мес в общей популяции пациентов с распространенным ПКР [32].

В исследовании III фазы Immotion 151, сравнившим эффективность сочетания атезолизумаба (ингибитор PD-L1) с бевацизумабом (анти-VEGFR) против терапии сунитинибом у ранее не леченных пациентов с мПКР, продемонстрировано увеличение медианы ОВ от 0,8 (у PD-L1 отрицательных пациентов) и 7,1 (у PD-L1 положительных больных) до 14,2 мес для участников с высоким уровнем экспрессии генов ангиогенеза и эффекторных Т-клеток [52]. При этом частота НЯ 3–4-й степени токсичности ниже в группе атезолизумаб-бевацизумаб 5% по сравнению с 8% в группе сунитиниба. Однако, несмотря на опубликованные результаты о приемлемой токсичности, в реальной клинической практике данная комбинация не применяется из-за выраженных НЯ у пациентов. Прием бевацизумаба тесно связан с протеинурией, угрозой кровотечения и слабостью, в то время как атезолизумаб провоцирует проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже – аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопаритизм, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.

Другим примером успешного лечения больных мПКР является исследование KEYNOTE-426, которое оценивало влияние совместного применения пембролизумаба (анти-PD-1) с акситинибом (ингибитор VEGFR) против сунитиниба у пациентов, не получавших ранее терапию по поводу светлоклеточного мПКР. Однолетняя ОВ в этих группах составила 89,9 и 78,3%, а 18-месячная ОВ – 82,3 и 72,1% соответственно. Медиана ВВП достигла отметки в 15,1 мес в группе комбинированной терапии и 11,1 мес в группе сунитиниба. Примечательным оказался вывод о том, что преимущества связки пембролизумаб-акситиниб наблюдались во всех подгруппах вне зависимости от прогноза пациента и статуса PD-L1 [53].

Необходимо также упомянуть исследование 111/KEYNOTE-146, в котором оценивались результаты лечения комбинацией ленватиниба (анти-VEGF/VEGFR) с пембролизумабом (анти-PD-1) у пациентов с мПКР, ранее получавших и не получавших иммуноонкологическую терапию. ЧОО на 24-ю неделю составила 72,7% в группе ранее не леченных пациентов и 55,8% для больных, ранее получавших терапию ингибиторами контрольных точек. Наиболее распространенным НЯ 3-й степени стала артериальная гипертензия, регистрировавшаяся у 21% больных. Серьезные НЯ произошли у 25% пациентов: отмечено 3 случая смерти, связанных с лечением (кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, внезапная смерть и пневмония) [54]. Данное исследование наглядно демонстрирует необходимость стратификации пациентов в зависимости от анамнеза предыдущего лечения и важность тщательного наблюдения за больными в процессе терапии.

Одно из последних исследований терапии мПКР, представленное на симпозиуме по раку мочеоловой системы в 2021 г., – CLEAR (NCT02811861) – продемонстрировало успешные результаты лечения. Среди рандомизированных исследований комбинированных режимов терапии рПКР результаты CLEAR – самые высокие по показателю ЧОО, процента полного ответа на лечение и ВВП на комбинации ленватиниба с пембролизумабом. Исследование сравнивало эффективность терапии комбинациями препаратов ленватиниб (анти-VEGF/VEGFR) с пембролизумабом (анти-PD-1) против ленватиниба с эверолимусом (ингибитором mTOR) и против сунитиниба. ВВП составила 23,9 мес при использовании комбинации ленватиниба-пембролизумаб, для сочетания ленватиниб-эверолимус данный показатель составил 14,7 мес, а у пациентов в группе сунитиниба – 9,2 мес. Длительность ответа также оказалась максимальной в группе ленватиниб-пембролизумаб (25,8 мес), ниже в группе лен-

Рис. 1. Комбинированный механизм действия ингибиторов тирозинкиназы и иммуноонкологических препаратов.  
Fig. 1. Combined mechanism of action of tyrosine kinase inhibitors and immunooncological drugs.

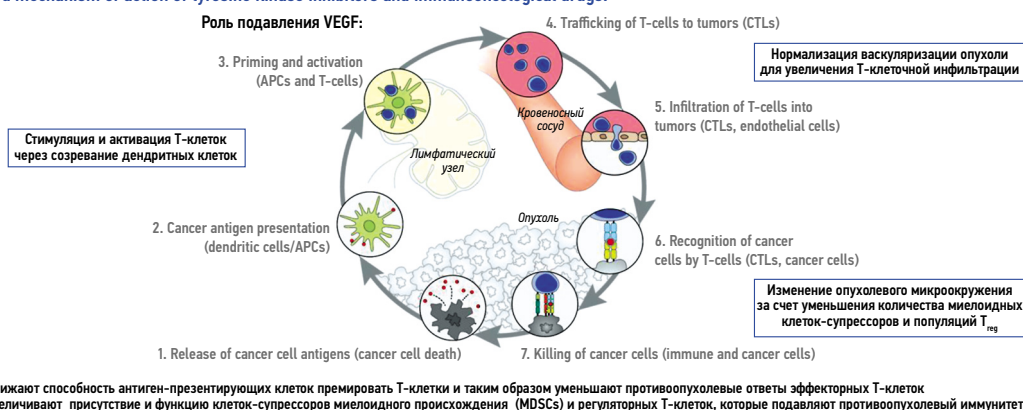
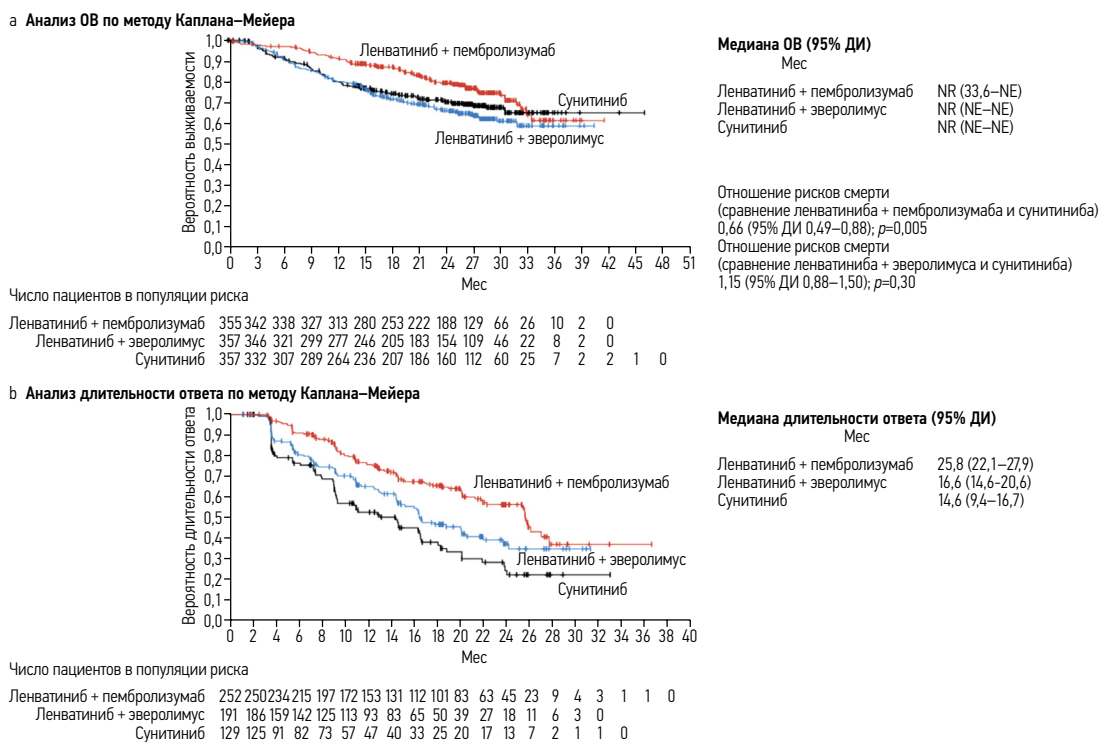


Рис. 2. Исследование CLEAR III фазы. ОВ и длительность ответа: а – кривые Каплана–Мейера для ОВ; б – кривые Каплана–Мейера для длительности ответа у пациентов, достигших ответов. Засечки соответствуют цензурированию данных. Обозначение «NE» говорит о невозможности расчетной оценки, а «NR» – о том, что показатель не был достигнут.

Fig. 2. Phase III CLEAR study. Overall survival and duration of response: a – Kaplan-Meier curves for OS; b – Kaplan-Meier curves for duration of response in responding patients. The serifs correspond to data censoring. The designation "NE" indicates the impossibility of a calculated assessment, and "NR" indicates that the indicator was not achieved.



ватиниб-эверолимус (16,6 мес), а в группе сунитиниба составила 14,6 мес (рис. 2). Медиана ОВ оказалась равной во всех трех группах, однако риск смерти ниже на 34% при использовании комбинаций по сравнению с монотерапией сунитинибом [55].

Еще одной из недавно (28 июля 2021 г.) одобренных схем лечения мПКР стала комбинация кабозантиниба с ниволумабом. Проведенное исследование III фазы CheckMate 9ER сравнило указанное сочетание против сунитиниба у пациентов, ранее не получавших лечение. Результаты показали увеличение медианы ВВП на 8,7 мес в группе комбинированной терапии, а также снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 48%. ЧОО также выше на 28,3% у пациентов, получавших связку кабозантиниб-ниволумаб, при этом медиана ОВ в данной группе пациентов до сих пор не достигнута, что позволяет надеяться на получение новой высокоэффективной опции в лечении мПКР [56].

Наконец, стоит упомянуть результаты лечения мПКР комбинацией иммуноонкологических препаратов. В исследовании CheckMate 214 оценивалось применение ниволумаба (анти-PD-1) с ипилимумабом (анти-CTLA-4) у ранее не леченных больных с распространенным или мПКР в сравнении с сунитинибом. Почти 1/2 пациентов, получавших комбинацию из двух иммунотерапевтических препаратов, переступили 5-летний порог выживаемости после начала лечения в рамках исследования. Для пациентов с промежуточным и плохим прогнозом медиана ОВ в группе ниволумаба-ипилимумаба составила 47 мес и 26,6 мес – в группе сунитиниба [57]. В группе, получавшей двойную иммунотерапию, больше пациентов с полным ответом (11% в сравнении с 2%). Таким образом, применение комбинаций иммуноонкологических препаратов показывает крайне обнадеживающие результаты в лечении больных и требует продолжения активного изучения.

## Заключение

В заключение хочется отметить, что проведенные на сегодняшний день исследования доказывают значительную эффективность комбинаций противоопухолевых препаратов в сравнении со стандартной терапией мПМКР. Это обусловлено мультимодальным механизмом действия. Так, комбинированная таргетная терапия ленватинибом и эверолимусом обеспечивает за счет ленватиниба двухуровневый блок внутриклеточной передачи патологического сигнала на уровне рецепторов ростовых факторов VEGFR 1–3, PDGFR $\alpha$ , FGFR 1–4 и терминального звена цепи АКТ-TSC1/2-mTOR, ответственных за резистентность к антиангиогенной терапии. Эверолимус при этом добавляет эффективности за счет преодоления резистентности и отсекающего пути, связанного с молекулой mTOR.

Необходимо отметить преимущества комбинации ИТК (ленватиниба) и ингибитора PD-1 (пембролизумаба). Как показано выше, ленватиниб высокоэффективен в 1-й линии терапии мПМКР, но при этом увеличивается экспрессия PD-L1 и PD-L2. Экспрессия PD-L1 и PD-L2 ассоциирована с васкулярной инвазией опухоли и более высоким уровнем VEGF. Клетки ПКР и микроокружения оказывают иммуносупрессивное действие, выделяя цитокины, способствующие увеличению числа иммунных клеток-супрессоров и снижению числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Ингибируя ангиогенез, ленватиниб способствует уменьшению содержания в опухоли клеток-супрессоров и увеличению числа цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом пембролизумаб обеспечивает реактивацию противоопухолевого иммунного ответа. Таким образом, комбинация ленватиниба и пембролизумаба обладает синергетическим эффектом и подходит пациентам всех групп прогноза, что подтверждено результатами исследования CLEAR, являющимися самыми высокими на сегодняшний день. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба – уникальная опция, которая поможет пациентам получить самую длинную 1-ю линию в лечении рПМКР. А отсутствие данных по ОВ может давать надежду пациентам на самую высокую продолжительность жизни.

Успехи применения ингибиторов контрольных точек достоверно увеличили продолжительность жизни больных в 3 раза по сравнению с цитокинотерапией, которая являлась «золотым стандартом» еще 10–15 лет назад. Однако до сих пор остаются нерешенными проблемы переносимости терапии и формирования лекарственной резистентности. Это требует дальнейшего научного изучения механизмов формирования и функционирования микроокружения, понимания процессов образования сосудистой сети, оксигенации и пролиферации, что позволит проводить отбор больных для создания и применения новых видов терапии мПМКР, включая их комбинации.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Финансирование.** Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

**Funding source.** This article was supported by Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI:10.3322/caac.21492
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMI Ts radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Abe H, Kami T. Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2013;20(10):944–55. DOI:10.1111/iju.12187
- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:417–27.
- Buti S, Brighenti M, Bongiovanni C, et al. Role of chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil and chemoimmunotherapy in metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Immunother.* 1997;30(7):780–6. DOI:10.1097/CJ.0b013e31814fb2ec
- Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология.* 2014;(3):12–21 [Nosov DA, Voroshilova EA, Sayapina MS. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Cancer Urology.* 2014;10(3):12–21 (in Russian)].
- Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med.* 1971;133(2):275–88. DOI:10.1084/jem.133.2.275
- Jet M, Henkel C, Schuchardt M, Tolle M. Anti-VEGF Drugs in Eye Diseases: Local Therapy with Potential Systemic Effects. *Curr Pharm Des.* 2015;21(24):3548–56. DOI:10.2174/1381612821666150225120314
- Motzer RJ, Hutson TE, 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):3584–590. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1293
- Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(11):610–20. DOI:10.1038/nrneuro.2009.159
- Miletic H, Nicloux SP, Johansson M, Bjerkvig R. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(4):455–68. DOI:10.1517/14728220902806444
- di Tomaso E, London N, Fuja D, et al. P DGF-C induces maturation of blood vessels in a model of glioblastoma and attenuates the response to anti-VEGF treatment. *PLoS One.* 2009;4(4):e5123.
- Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell.* 2007;11(1):83–95.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature reviews. Cancer.* 2008;8(8):592–603. DOI:10.1038/nrc2442
- Guislain A, Gadiot J, Kaiser A, et al. Sunitinib pretreatment improves tumor-infiltrating lymphocyte expansion by reduction in intratumoral content of myeloid-derived suppressor cells in human renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(10):1241–50. DOI:10.1007/s00262-015-1735-z
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115–24.
- European Medicines Agency. Votrient (pazopanib) 200 mg filmcoated tablet: summary of product characteristics. 2016. Available at: <http://www.ema.europa.eu>. Accessed: 07.11.2016.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Votrient (pazopanib) tablets: US prescribing information. 2016. Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com>. Accessed: 07.11.2016.
- Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1717–23.
- Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, et al. Quality adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer.* 2016;122(7):1108–15.
- Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:741–8.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931–9.
- Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018;118(9):1176–8.
- 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

25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, 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
26. Coulie P, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumor antigens recognized by T-lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:135-46.
27. Champiat S, Derle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1920-8.
28. Deleuze A, Deleuze A, Saout J, et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):25-32. DOI:10.3390/ijms21072532
29. Kammerer-Jacquet SF, Deleuze A, Saout J, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1692. DOI:10.3390/ijms20071692
30. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.* 2017;6:51-71.
31. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008-19. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0393
32. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380:1103-15. DOI:10.1056/NEJMoa1816047
33. Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule. *Science.* 1992;257(5071):792-5. DOI:10.1126/science.1496399
34. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist.* 2008;13(4):2-9. DOI:10.1634/theoncologist.13-S4-2
35. Motzer RJ, Jeon YK, Cho YM, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-13. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
36. Greulich H, Chen TH, Feng W, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and-resistant EGFR mutants. *PLoS Med.* 2005;2:e313.
37. Sternberg CN, Davis ID, 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.
38. Liu XD, Hang A, Zhou L, et al. Resistance to antiangiogenic therapy is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(9):1017-29.
39. Shin SJ, Jeon YK, Cho YM, et al. The association between PD-L1 expression and the clinical outcomes to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2015;20(11):1253-60. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0151
40. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A randomized Phase II study of vascular endothelial growth factor, RAF kinase, and mammalian target of rapamycin combination targeted therapy with bevacizumab, sorafenib, and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma – A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2384-91. DOI:10.1200/JCO.2015.60.9727
41. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4536-41.
42. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, et al. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2131-6.
43. Ravaud A, Barrios S, Anak O, et al. Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE)+ bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN)+ BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): RECORD-2. *Ann Oncol.* 2012;23:ix258.
44. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):752-9. DOI:10.1200/JCO.2013.50.5305
45. Negrier, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):673-80.
46. Motzer RJ, Hutson TE, 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
47. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res.* 2014;(638747):1-13.
48. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell.* 2014;6(1):1-13.
49. Ho TH, Liu XD, Huang Y, et al. The impact of FGFR1 and FRS2 $\alpha$  expression on sorafenib treatment in metastatic renal cell carcinoma. *BMC cancer.* 2015;15(1):1-7.
50. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, et al. Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(12):2684-94.
51. Shin SJ, Jeon YK, Cho YM, et al. The association between PD-L1 expression and the clinical outcomes to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2015;20(11):1253-60. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0151
52. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. Final overall survival and molecular analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *JAMA Oncol.* 2022;8(2):275-80. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.5981
53. Powles T, Plimarch ER, Stus V, et al. 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.
54. Lee CH, Shah AY, Rasco D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):946-58. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00241-2
55. McDonald R. CLEAR study readout shows survival enhancement with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in frontline RCC. Conference ASCO Genitourinary Cancers Symposium. February 14, 2021.
56. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:829-41. DOI:10.1056/NEJMoa2026982
57. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, 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



Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022