

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

В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, А.С. Ольшанская^{1, 2}

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

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

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

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

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

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

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

V.B. Matveev¹, M.I. Volkova¹, A.S. Olshanskaya^{1, 2}

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

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

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

Key words: nivolumab, ipilimumab, renal-cell carcinoma, 1st line, IMDC intermediate and poor prognosis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;(Suppl 5): 58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID: 18156031.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81. DOI: 10.1056/NEJMoa066838. PMID: 17538086.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9847. PMID: 18936475.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
- Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last updated: January 27, 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
- Yervoy (ipilimumab) injection for intravenous use (prescribing information). Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb, 2017.
- Yang J.C., Hughes M., Kammula U. et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30(8):825–30. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318156e47e. PMID: 18049334.
- Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. PMID: 27269741.
- Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985. PMID: 28678668.
- Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced nonsmall-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):31–41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6. PMID: 27932067.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030. PMID: 26027431.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369. PMID: 23724867.
- Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126. PMID: 29562145.
- Rothrock N.E., Jensen S.E., Beaumont J. et al. National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) –Kidney Symptom Index 19 (NCCN-FACT FCSI-19), 2013;16(5):789–96.
- Tannir. Outcomes in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who discontinued (DC) first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) due to treatment-related adverse events (TRAEs) in CheckMate 214. *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):581.
- Tannir. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl. 7S; abstr. 547).
- Mc Dermott. Treatment-free survival (TFS) after discontinuation of first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or sunitinib (SUN) in intention-to-treat (ITT) and IMDC favorable-risk patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from CheckMate 214. *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):564.
- Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P. et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1071–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1993. PMID: 25538263.
- Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C. et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*

2016;17(11):1558–68.

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

PMID: 27622997.

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

DOI: 10.1093/annonc/mdz056.

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

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.01.2019. Принята к публикации: 26.03.2019.

Article received: 15.01.2019. Accepted for publication: 26.03.2019.