

Иммунотерапия при метастатическом раке почки: ее роль на современном этапе и перспективы клинического использования

Д.А. Носов, Е.А. Ворошилова, М.С. Саяпина
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Носов nosov@mail.ru

С внедрением в клиническую практику таргетных препаратов значительно улучшились результаты терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) всех прогностических групп, о чем свидетельствуют данные рандомизированных исследований. Тем не менее существует группа пациентов с благоприятным прогнозом (MSKCC), в отношении которой иммунотерапевтический метод может быть использован в первой линии в равной степени с таргетным подходом без явного ущерба для показателей общей выживаемости. Как правило, это пациенты, у которых отсутствуют симптомы заболевания, удалена первичная опухоль и минимальная степень распространения болезни. В то же время остается открытым вопрос о длительности крайне редких (1 %) полных ремиссий, достигаемых с помощью таргетных препаратов, и о том, могут ли они трансформироваться в полное излечение больных, как это может наблюдаться в 3–4 % случаев при использовании иммунотерапевтических методов у пациентов с благоприятным прогнозом. В связи с тем, что неспецифическая иммунотерапия с включением цитокинов не позволяет в полном объеме преодолеть феномен иммунологической толерантности опухоли и обладает ограниченной противоопухолевой активностью, в клинических исследованиях активно изучается эффективность более специфических иммунотерапевтических подходов – анти-CTLA-4-, анти-PD1-моноклональные антитела, а также различные виды вакцинотерапии. Таким образом, появляется возможность сделать иммунотерапевтический подход молекулярно-нацеленным («таргетным») и интегрировать его в алгоритм лекарственного лечения больных мПКР. Соответственно, приоритетной целью дополнительных клинических исследований ставится выявление предикторных маркеров ответа (или резистентности) к иммунотерапии, которая позволит рационализировать и индивидуализировать данный терапевтический подход.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, иммунотерапия, интерферон, интерлейкин, цитокины, таргетные препараты, выживаемость без прогрессирования

Immunotherapy for metastatic kidney cancer: its role at the present stage and prospects for clinical application

D.A. Nosov, E.A. Voroshilova, M.S. Sayapina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

With the clinical introduction of targeted drugs, the results of therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma (mRCC) of all prognostic groups as witnessed by the data of randomized trials. Nevertheless, there is a group of favorable prognosis patients (MSKCC) that may use first-line immunotherapy equally with a targeted approach without apparently affecting overall survival. As a rule, these are the patients who have no symptoms of the disease with the primary tumor being removed and the disease is being minimally disseminated. At the same time, how long very rare (1 %) complete remissions achieved by targeted drugs last, whether they can transformed into complete recovery, and how this may be observed in 3–4 % of cases when immune therapeutic options are used in favorable prognosis patients remain to be investigated. Due to the fact that nonspecific therapy involving cytokines fails to overcome fully the phenomenon of immunological tumor tolerance and has limited antitumor activity, the clinical trials are actively studying the efficiency of more specific immunotherapeutic approaches, such as anti-CTLA-4, anti-PD1 monoclonal antibodies, as well as different vaccination types.

Thus, there is an opportunity to make the immunotherapeutic approach molecular targeted and to integrate it into a drug treatment algorithm for patients with mRCC. Accordingly, the priority for additional clinical trials is to identify predictive markers of response (or resistance) to immunotherapy that can rationalize and individualize this therapeutic approach.

Key words: metastatic renal-cell cancer, immunotherapy, interferon, interleukin, cytokines, targeted drugs, progression-free survival

Введение

Проблема лечения метастатических форм почечно-клеточного рака (мПКР) занимает важное место в клинической онкологии. Ежегодно в мире регистрируется около 210 тыс. новых случаев ПКР, что составляет около 2 % в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2009 г. выявлено 18 тыс. 328 больных со злокачественными новообразованиями почки. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет в нашей стране ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (33,1 %). В 2009 г. от рака почки (РП) умерли 8586 человек. Стандартизован-

ные показатели заболеваемости и смертности населения России от злокачественных опухолей почки составили 8,7 и 3,78 на 100 тыс. населения соответственно [2]. Приблизительно в 50 % случаев данное заболевание уже имеет или приобретает позднее генерализованный характер. При этом 5-летняя выживаемость больных с момента выявления у них отдаленных метастазов варьируется от 5 до 10 %.

ПКР — гетерогенное заболевание, представленное несколькими основными гистологическими вариантами: светлоклеточный (до 80 % всех случаев), папиллярный (I и II типа) (10–15 %), хромофобный (4–6 %) и рак собирательных трубочек (< 1 %), каждому из которых свойственны определенные молекулярные нарушения. Популяция больных мПКР также разнообразна по своим прогностическим характеристикам. Среди всех прогностических моделей в отношении больных мПКР наибольшую распространенность получила модель MSKCC, в соответствии с которой все больные распределяются в группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. Согласно критериям MSKCC факторами риска являются: соматический статус по шкале Карновского < 80 %, повышение уровня лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше нормы, концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл, уровень гемоглобина < 13 г/дл, время от постановки диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года. У больных с неблагоприятным (3 и более факторов риска), промежуточным (1–2 фактора риска) и благоприятным прогнозом (факторы риска отсутствуют) медиана выживаемости составляет 4, 10 и 20 мес соответственно [3].

Возможности хирургического лечения на этапе метастазирования крайне ограничены. Выполнение на 1-м этапе лечения паллиативной нефрэктомии у больных с хорошим соматическим статусом (ECOG 0–1) существенно улучшает прогноз заболевания и чувствительность опухоли к иммунотерапевтическим методам воздействия. По данным 2 рандомизированных исследований, медиана продолжительности жизни больных, получавших терапию интерфероном (ИФН) после выполнения паллиативной нефрэктомии, достоверно возрастала с 7,8 до 13,6 мес [4]. С появлением таргетных препаратов значение паллиативной нефрэктомии уточняется, но по-прежнему данный подход занимает важное место в комбинированном лечении больных мПКР.

Известно, что ПКР малочувствителен к химиотерапии (ХТ), гормонотерапии (ГТ) и практически нечувствителен к стандартным методам лучевой терапии. Частота объективного ответа при назначении цитостатиков и высоких доз антиэстрогенов, как правило, не превышает 5 %.

Возможность возникновения спонтанных регрессий (< 1 %) и длительных стабилизаций (до 20 % боль-

ных), не связанных с лечением основного заболевания, на долгие годы предопределила развитие иммунотерапевтического направления в качестве основного лечебного подхода у больных мПКР. До недавнего времени неспецифические иммунотерапевтические методы с включением ИФН- α и/или интерлейкина-2 (ИЛ-2) являлись единственными лекарственными опциями для больных мПКР. Тем не менее частота объективных эффектов в общей популяции больных мПКР оставалась невысокой — всего 10–15 %, а медиана продолжительности жизни и 5-летняя выживаемость не превышали 12 мес и 5 % соответственно [5].

Всевозможные попытки улучшить результаты лечения за счет комбинации обоих цитокинов (ИЛ-2 + ИФН), а также их сочетания с ХТ или ГТ не привели к существенному повышению эффективности лечения и улучшению выживаемости больных.

Идентификация молекулярных нарушений, ассоциированных с развитием ПКР, а также понимание биологических механизмов, лежащих в основе опухолевой прогрессии, привели к созданию препаратов с таргетным механизмом действия — ингибиторов VEGF/VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, бевацизумаб, акситиниб) и ингибиторов mTOR (эверолимус, темсиролимус).

Таргетная терапия: так ли все очевидно?

Безусловно, с появлением новых лекарственных возможностей и внедрением в клиническую практику таргетных препаратов результаты лекарственного лечения больных мПКР значительно улучшились, о чем убедительно свидетельствуют данные рандомизированных исследований.

Частота объективных эффектов при использовании таргетной терапии в первой линии выросла до 30–40 %, а медиана времени до прогрессирования заболевания в среднем увеличилась в 2 раза (с 6 до 11 мес). В сравнении с группой исторического контроля существенно (с 12 до 24 мес) выросла средняя продолжительность жизни в общей популяции пациентов мПКР. В то же время эйфория от первых успехов постепенно сменилась необходимостью осмысления рационального использования таргетных препаратов.

Одной из проблем является относительно невысокая частота (~2 %) полных ремиссий, достигаемых с помощью таргетных препаратов, и не совсем понятный их временной потенциал. Пока мы не знаем, можно ли трактовать трансформацию полной ремиссии в полное излечение больных, как это может наблюдаться в 3–4 % случаях при использовании иммунотерапевтических методов у пациентов с благоприятными прогностическими характеристиками [6].

Наиболее острой проблемой, связанной с применением таргетного лекарственного подхода, является отсутствие идентифицированных биологиче-

ских маркеров, прогнозирующих эффективность ингибиторов VEGF/VEGFR и mTOR. К сожалению, в отличие от таких заболеваний, как рак молочной железы, аденокарцинома легкого или рак толстой кишки, при которых гиперэкспрессия Her-2/neu или мутации в генах EGFR и K-RAS являются факторами, предсказывающими чувствительность к различным ингибиторам EGFR, пока не существует надежных предикторов эффективности анти-VEGF/VEGFR-терапии. Более того, оказалось, что различные молекулярно-генетические нарушения (мутация/инактивация гена VHL в опухоли, уровень экспрессии HIF, исходный уровень VEGF в сыворотке крови, полиморфизм генов VEGFR и др.), напрямую связанные с патогенетическими механизмами развития данного заболевания, не имеют самостоятельного значения в прогнозировании эффективности таргетного подхода. Это может объясняться несколькими причинами и прежде всего возможным многообразием молекулярных нарушений, как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах у одного и того же больного. Известно, что степень выраженности и характер молекулярных нарушений могут существенно варьировать даже в пределах одного и того же опухолевого образования [7]. Другой причиной, которая может ограничивать использование биомаркеров в клинической практике, является отсутствие единых и надежных методик оценки молекулярно-генетических нарушений в опухолевой ткани и проблема последующей валидации их прогностической значимости на независимой когорте больных.

Таким образом, применяя таргетные препараты в 1-й линии терапии в общей и крайне гетерогенной популяции пациентов с мПКР без их предварительного отбора по наличию предиктивных биомаркеров (т. е. не в «таргетной» популяции), мы просто имеем несколько больше шансов добиться клинического успеха, если под успехом понимать более высокую ве-

роятность достижения объективного ответа и удлинения времени до прогрессирования болезни в сравнении с иммунотерапевтическим подходом.

Можем ли мы по-прежнему использовать ИФН-α и в какой популяции больных?

Ретроспективные данные, представленные R. Motzer и соавт. в 2002 г., еще до внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, демонстрируют, что медиана времени до прогрессирования и продолжительности жизни в отдельной группе пациентов с благоприятными прогностическими характеристиками (критерии MSKCC), которые получали терапию ИФН-α в 1-й линии, может достигать 8 и 30 мес соответственно. У пациентов с промежуточным и плохим прогнозом медианы продолжительности жизни составили всего 14 и 5 мес [8]. По данным других авторов, использование неспецифических иммунотерапевтических методов в отдельных и тщательно отобранных по прогностическим характеристикам подгруппах больных сопровождалось относительно высокой (до 39 %) частотой полных или частичных регрессий [9].

Более того, несмотря на очевидное преимущество таргетной терапии над иммунотерапией, при прямом сравнении таргетных препаратов (сунитиниб, комбинация бевацизумаб + ИФН, пазопаниб) с монотерапией ИФН-α или плацебо в крупных рандомизированных исследованиях у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом не выявлено достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) (см. таблицу) [10–14]. Прежде всего, это объясняется дизайном самих исследований, который предусматривал из этических соображений перевод больных с ИФН (или плацебо) на таргетную терапию в случае прогрессирования болезни (cross-over-дизайн), а также возрастающей доступностью более эффективных таргетных препаратов на различных этапах лечения больных мПКР. В итоге до 60–80 % больных имели возможность получить терапию таргетными препаратами во 2-й и последующих линиях после ИФН.

Эффективность таргетных препаратов в 1-й линии терапии по результатам рандомизированных исследований III фазы

Клиническое исследование	Фаза	Число больных, группа прогноза	Линия терапии	ОВ, %	Выживаемость до прогрессирования, медиана, мес	ОВ, медиана, мес
Сунитиниб в сравнении ИФН [10]	III	750, хороший и промежуточный	1-я	39 против 8	11 против 5,1 $p < 0,00001$	26 против 21 $p = 0,051$
Бевацизумаб + ИФН в сравнении с ИФН (AVOREN) [11]	III	649, хороший и промежуточный	1-я	31 против 12	10,4 против 5,5 $p < 0,00001$	23 против 21 $p = 0,12$
Бевацизумаб + ИФН в сравнении с ИФН (CALGB) [14]	III	732, хороший и промежуточный	1-я	25 против 13	8,4 против 4,9 $p < 0,00001$	18 против 17 $p = 0,69$
Пазопаниб в сравнении с плацебо [13]	III	435, хороший и промежуточный	1-я или 2-я (после ИФН)	30 против 3	11,1 против 2,8 $p < 0,00001$	22,9 против 20,5 $p = 0,22$

Таким образом, можно сделать вывод, что существует группа пациентов с благоприятными прогностическими характеристиками, в отношении которой иммунотерапевтический метод, в основном применение ИФН- α , может быть использован в 1-й линии наравне с таргетным подходом без ущерба для показателей ОВ. Как правило, это пациенты, у которых отсутствуют симптомы заболевания, удовлетворительное общее соматическое состояние (ECOG), удалена первичная опухоль, минимальная степень распространения болезни и относительно высокая ожидаемая продолжительность жизни, обусловленная индолентным течением самого заболевания. Основной целью противоопухолевой терапии для этого контингента больных является увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества. Достижение частичной регрессии имеет гораздо меньшее значение. В случае прогрессирования заболевания в отношении данных больных могут последовательно применяться разнообразные таргетные препараты.

Наличие плохо контролируемой серьезной сопутствующей патологии у больных с благоприятным прогнозом также может ограничивать назначение таргетных препаратов с антиангиогенным механизмом действия, которые обладают рядом специфических побочных эффектов (артериальная гипертензия, гипотиреоз, риск развития кровотечений, снижение фракции выброса левого желудочка и др.). Идентификация надежных иммунологических маркеров, предсказывающих чувствительность опухоли к данному методу лечения, способствовала бы еще большему повышению его эффективности в данной популяции больных.

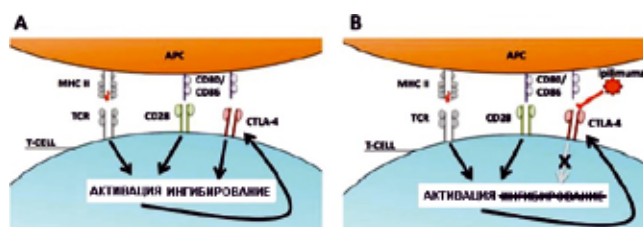
В то же время у больных с промежуточным/неблагоприятным прогнозом при наличии выраженных симптомов заболевания неадекватная терапия 1-й линии может не только скомпрометировать непосредственную эффективность (частота регрессий и время до прогрессирования), но и негативным образом отразиться на показателях ОВ. Хорошо известно, что иммунотерапия в данной прогностической группе практически неэффективна, а короткая продолжительность жизни больных с неблагоприятным прогнозом, как правило, не превышающая 5–7 мес, не позволяет реализоваться противоопухолевому эффекту при последующем назначении более активных препаратов в качестве 2-й линии терапии. В рандомизированном исследовании, которое было полностью сфокусировано на сравнительной оценке эффективности темсиrolимуса (ингибитор mTOR) и ИФН- α у ранее не леченных пациентов с неблагоприятным прогнозом (критерии MSKCC), ОВ была достоверно выше в группе больных, получавших mTOR-ингибитор (10,9 мес против 7,3 мес) [12]. В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом и наличием симптомов заболевания помимо увеличения продолжительности жизни больных приори-

тетной задачей является сокращение размеров метастазов с целью достижения паллиативного эффекта. В этом случае альтернативы таргетным препаратам в настоящее время не существует.

Перспективы развития иммунотерапевтических подходов при мПКР

Неэффективность противоопухолевого иммунного ответа у больных ПКР может быть обусловлена многими причинами: недостаточной иммуногенностью опухолевоассоциированных антигенов, синтезом опухолевыми клетками иммуносупрессивных цитокинов, экспрессией ингибирующих молекул, нарушением регуляторной функции лимфоцитов и повреждением механизма представления опухолевого антигена иммунокомпетентным клеткам. В связи с тем, что неспецифическая иммунотерапия с включением цитокинов не позволяет в полном объеме преодолеть феномен иммунологической толерантности опухоли и обладает ограниченной противоопухолевой активностью, в клинических исследованиях активно изучается эффективность более специфических иммунотерапевтических подходов – анти-CTLA-4, анти-PD1- моноклональные антитела и вакцинотерапия.

CTLA4 и CD28 являются гомологичными рецепторами, которые экспрессируются цитотоксическими Т-лимфоцитами и взаимодействуют с антигенпрезентирующими дендритными клетками, связываясь с расположенными на их поверхности лигандами – CD80 и CD86 костимуляторными молекулами. При этом CTLA4 обладает в 100 раз большей специфичностью к CD80/86, чем CD28. Но в отличие от CD28, который



Активация Т-клеток и механизм действия анти-CTLA4 антител [15]

стимулирует цитотоксический ответ при взаимодействии Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками, CTLA4, наоборот, подавляет его, вследствие чего происходит устойчивое угнетение антигенспецифического иммунного ответа (см. рисунок).

В рамках II фазы клинического исследования, включившего 40 пациентов с мПКР, которые получали анти-CTLA4-антитела (ипилимумаб), в 12 % случаев отмечен частичный ответ. Эффекты наблюдались у пациентов, прежде не ответивших на терапию высокими дозами ИЛ-2, что говорит об отсутствии перекрестной резистентности между препаратами. Следу-

ет отметить, что клинический ответ сопровождался определенным спектром побочных эффектов, которые свидетельствовали о нарушении иммунологической толерантности к собственным антигенам. Среди токсических явлений стоит выделить дерматит, колит, увеит, гипофизит, артрит, нефрит, а также тиреотоксикоз [16]. Данный препарат уже зарегистрирован для лечения больных с другой иммуногенной опухолью — диссеминированной меланомой.

PD-1 (programmed death-1) является регуляторным рецептором, который экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов. При контакте указанных рецепторов с соответствующими лигандами (PD-L1/PD-L2) подавляется активация Т-клеток и индуцируется их апоптоз. В физиологических условиях данный механизм предотвращает развитие аутоиммунных реакций. При опухолевой трансформации этот же механизм начинает «работать на опухоль». Ранее было продемонстрировано, что гиперэкспрессия в опухолевой ткани больных мПКР данного лиганда (PD-L1) ассоциируется с плохим прогнозом [17]. В настоящее время предварительные данные указывают на взаимосвязь между экспрессией PD-L1 и объективным ответом [18]. Моноклональные антитела против PD-1-рецептора или его лигандов (PD-L1 и PD-L2) сейчас изучаются в рамках I–II фаз клинических исследований и демонстрируют впечатляющую эффективность — до 31 % частичных регрессий, которая сочеталась с благоприятным токсическим профилем, что делает привлекательным использование данных препаратов в различных комбинациях с таргетными агентами. Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли коррелировал с частотой объективных эффектов.

Вакциноterapia на основе дендритных клеток (профессиональные антигенпрезентирующие клетки) — еще один метод формирования специфического иммунного ответа с помощью различных иммуногенных антигенов, который демонстрирует перспективность с точки зрения потенциальной клинической эффективности, способности модулировать антигенспецифичный противоопухолевый иммунный ответ и минимальной токсичности. Более того, с началом активного использования в клинической практике антиангиогенных таргетных препаратов интерес к специфическим иммунотерапевтическим методам лечения больных мПКР ввиду их невысокой токсичности только вырос, поскольку появилась возможность комбинированного использования ингибиторов VEGF/VEGFR и вакцинотерапии. Известно, что VEGF и другие факторы, продуцируемые опухолью и миелоидными супрессорами, являются мощным иммуносупрессорами [19, 20]. Соответственно, элиминация действия VEGF и других проангиогенных и иммуно-

супрессивных сигналов (bFGF, TGF β) с помощью ингибиторов VEGF/VEGFR может создать более благоприятные условия для реализации противоопухолевого иммунного ответа в результате вакцинотерапии [21, 22]. В исследовании II фазы комбинация дендритных вакцин, обработанных аутологичными опухолевыми антигенами, с сунитинибом способствовала достижению медианы времени до прогрессирования 11,9 мес в группе больных ($n = 21$) с промежуточным и плохим прогнозом [23].

Таким образом, иммунотерапевтические методы становятся все более специфичными и ориентированными на коррекцию определенных звеньев противоопухолевого иммунного ответа.

Заключение

Несмотря на то, что в последние годы таргетная терапия с включением новых биологических субстанций, преимущественно антиангиогенного механизма действия, приобретает все большую популярность при лечении больных мПКР и постепенно вытесняет терапию с использованием цитокинов, очевидно, что иммуноterapia не утратила своей актуальности.

Во-первых, неспецифические методы коррекции противоопухолевого иммунитета (ИФН- α) могут по-прежнему успешно использоваться в качестве терапии I-й линии у отдельных пациентов с благоприятным прогнозом без ущерба для их ОВ, вызывая в отдельных случаях продолжительные полные ремиссии.

Во-вторых, минимальная токсичность специфических методов иммунотерапевтического воздействия делает их привлекательными для комбинированного использования с таргетными антиангиогенными препаратами.

В-третьих, наличие надежных иммунологических маркеров, прогнозирующих эффективность иммунотерапевтических методов, может существенно повысить их роль в лечении больных ПКР.

Поэтому представляется вполне оправданным дальнейшее более осмысленное развитие иммунотерапевтического подхода в целом с одновременным изучением иммунологических факторов, прогнозирующих эффективность лечения в той или иной популяции больных мПКР. Соответственно, приоритетная цель дополнительных клинических исследований — выявление предикторных маркеров ответа (или резистентности) к различным методам иммунотерапии, которые помогут рационализировать и индивидуализировать лечение больных. Превращение данного подхода в «таргетный» и интеграция его в алгоритм лекарственного лечения больных мПКР будет способствовать дальнейшему увеличению продолжительности их жизни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
2. Tsimafeyeu I., Aksel E. Renal cell carcinoma in the Russian Federation in 2008. *J Malignant Tumors* 2010;2:3–4.
3. Motzer R.J. Prognostic factors for survival of patients with stage 4 renal cell carcinoma: Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Clin Cancer Res* 2004;10:6302–3.
4. Ljungberg B., Landberg G., Alamdari F.I. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *J Urol Nephrol* 2000;34:246–51.
5. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133–41.
6. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80:1198–220.
7. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92.
8. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
9. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85(8):1130–6.
10. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
11. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-2 α vs placebo/interferon-2 α as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2s (suppl; abstr. 3).
12. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
13. Sternberg C., 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;28:1061–8.
14. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon α versus interferon α monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–43.
15. Mansh M. Ipilimumab and cancer immunotherapy: A new hope for advanced stage melanoma. *Yale J Biol Med* 2011;84(4):381–9.
16. 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.
17. Thompson R.H., Dong H., Kwon E.D. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):709–15.
18. Topalian S.L., Hodi S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54.
19. Gabilovich D.I., Ishida T., Nadaf S. et al. Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin Cancer Res* 1999;5:2963–70.
20. Gabilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects. *Nat Rev Immunol* 2004;4:941–52.
21. Ko J.S., Zea A.H., Rini B.I. et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:2148–57.
22. Ko J.S., Rayman P., Ireland J. et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained. *Cancer Res* 2010;70:3526–36.
23. Amin A.D.A., Logan T. A phase II study testing the safety and activity of AGS-003 as an immunotherapeutic in subjects with newly diagnosed advanced stage renal cell carcinoma in combination with sunitinib. *J Clin Oncol* 2010;28:4588.