

Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T

С.З. Сафина¹, С.А. Варламов², А.В. Снеговой³, И.С. Варламов², Л.И. Гурина⁴, Л.В. Манзюк³, И.В. Тимофеев⁵

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»; Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049 Барнаул, ул. Никитина, 77;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59/63;

⁵Бюро по изучению рака почки; Россия, 109147 Москва, переулок Маяковского, 2

Контакты: Суфия Зыевна Сафина ksafin@mail.ru

Введение. В исследовании CRAD001LRU02T эффективности эверолимуса у больных метастатическим почечно-клеточным раком, получавших ранее терапию бевацизумабом в комбинации с интерфероном или без него, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17,4 мес (95 % доверительный интервал 13,5–21,3 мес).

Цель работы – оценка 5-летней ОВ и отдаленной токсичности в этом исследовании.

Материалы и методы. Данные по ОВ были получены у 37 пациентов, рефрактерных к терапии бевацизумабом и получивших эверолимус в рамках проспективного многоцентрового исследования. Большинство пациентов – мужчины, 89 % больных имели статус по шкале ECOG 0/1, 51 % пациентов получили предшествующую терапию бевацизумабом в комбинации с интерфероном. Благоприятный прогноз имели 38 % больных, промежуточный – 62 %.

Результаты. При медиане наблюдения 5 лет 5-летняя ОВ составила 16,2 % (95 % доверительный интервал 14,1–18,3 %), 1- и 3-летняя ОВ – 81,0 и 43,0 % соответственно. Медиана продолжительности 2-й линии терапии эверолимусом составила 315 (61–569) сут. С медианой длительности 3,6 мес 3-ю линию терапии получили 11 (29,7 %) пациентов. Подтвержденные объективные ответы отмечены у 5 (14,0 %) больных. Стабилизация болезни наблюдалась у 70,0 % (n = 26) пациентов. Полного ответа спустя 4 года терапии достиг 1 (2,7 %) пациент. Из-за обострения системной красной волчанки 1 (2,7 %) больной по собственному желанию прекратил терапию эверолимусом и 1 (2,7 %) пациент имел перерыв в лечении в течение 14 сут в связи с развитием гипергликемии III степени токсичности. Нежелательных явлений IV степени тяжести не выявлено.

Заключение. Терапия эверолимусом привела к 5-летней ОВ 16,2 % у больных метастатическим почечно-клеточным раком, ранее резистентных к терапии бевацизумабом. Длительная терапия эверолимусом не была ассоциирована с новыми видами выраженной токсичности или повышением частоты нежелательных явлений.

Ключевые слова: эверолимус, бевацизумаб, интерферон, метастатический рак почки, 5-летняя общая выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44

Five-year overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus after progression on bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T

S.Z. Safina¹, S.A. Varlamov², A.V. Snegovoy³, I.S. Varlamov², L.I. Gurina⁴, L.V. Manzuk³, I.V. Tsimafev⁵

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan' 420029, Republic of Tatarstan;

²Altai Regional Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul 656049, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴Primorsky Regional Oncology Center; 59/63 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

⁵Kidney Cancer Research Bureau; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia

Background. In a CRAD001LRU02T study of everolimus for metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with bevacizumab ± interferon, median overall survival (OS) was 17.4 months (95 % confidence interval 13.5–21.3 month).

Objective of final analysis was to evaluate 5-year OS and long-term toxicity in this study.

Materials and methods. Survival data were collected from 37 patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma who received everolimus in a completed prospective multicenter study. Patients were predominantly male, 89 % had ECOG performance

status of 0/1, 51 % received previous bevacizumab in combination with interferon, and 38/62% had MSKCC favorable/intermediate risk disease.

Results. The 5-year survival rate was 16.2% (95 % confidence interval 14.1–18.3 %), with a median follow-up of 5 years. The 1-, and 3-year OS rates were 81.0 and 43.0 %, respectively. The median duration of second-line of everolimus was 315 (range 61–569) days. 11 (29.7 %) patients received third-line therapy with a median duration of 3.6 months. Confirmed objective tumor responses were seen in 5 (14.0 %) patients. 70.0 % (n = 26) patients had a stable disease. 1 (2.7 %) patient achieved complete response after 4 years of therapy. One (2.7 %) patient discontinued everolimus therapy on their own accord due to relapse of systemic lupus erythematosus and one (2.7 %) patient had 14-days interruption of an everolimus therapy due to grade 3 hyperglycemia. No grade 4 treatment-related toxicity was found.

Conclusions. Everolimus provided an estimated 5-year survival rate of 16.2 % for bevacizumab-resistant metastatic renal cell carcinoma. Prolonged everolimus was not associated with new types or increased severity of adverse events.

Key words: everolimus, bevacizumab, interferon, metastatic renal cell carcinoma, 5-year overall survival

Введение

Стандартом 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) остаются сунитиниб, пазопаниб, а также комбинация бевацизумаба с интерфероном (ИФН) [1, 2]. Согласно результатам последних исследований после 1-й линии терапии ингибиторами тирозинкиназы можно рекомендовать акситиниб [3], комбинацию ленватиниба и эверолимуса [4] или ниволумаб [5]. Переход с бевацизумаба на акситиниб не позволяет добиться лучшей эффективности лечения по сравнению с сорафенибом (отношение рисков для выживаемости без прогрессирования (ВВП) 1,147 (0,573–2,295) [3]; отношение рисков для общей выживаемости (ОВ) при сравнении бевацизумаба с сунитинибом 0,821 (0,568–1,185)), эффективность ленватиниба и ниволумаба при прогрессировании на бевацизумабе не изучалась [4, 5].

Задачей проспективного многоцентрового исследования CRAD001LRU02T была оценка эффективности эверолимуса при лечении больных светлоклеточным мПКР, получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН или без него в предшествующей линии терапии. Ранее мы сообщали о достижении первичной конечной точки – пропорции пациентов, остающихся без признаков прогрессирования заболевания [6]. Также при первом анализе была достигнута удовлетворительная медиана ВВП, которая составила 11,5 мес [7].

Цель работы – оценка 5-летней ОВ, а также частоты объективных ответов и токсичности эверолимуса при длительном его назначении.

Материалы и методы

Критерии включения/исключения. В исследование вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет со светлоклеточным мПКР и прогрессированием заболевания во время или в течение 6 мес после прекращения терапии бевацизумабом с ИФН или без него. К основным условиям включения относили наличие измеряемых очагов заболевания согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); благоприятный или промежуточный прогноз согласно критериям

MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); адекватную функцию почек: клиренс креатинина (измеренный напрямую или рассчитанный по формуле) >60 мл/мин, абсолютное число гранулоцитов $\geq 1500/\text{мм}^3$, уровень тромбоцитов $\geq 100\,000/\text{мм}^3$, уровень билирубина $\leq 1,5$ верхней границы нормы; а также подписанное информированное согласие. Пациенты не могли участвовать в данном исследовании, если ранее они получали терапию ингибитором мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – темсиролимусом или эверолимусом, при наличии метастазов в центральную нервную систему, по поводу которых не проводилось лечение, а также при наличии неконтролируемых медицинских нарушений (например, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности с симптоматикой, недавно перенесенного инфаркта миокарда или сахарного диабета).

Процедура стадирования включала компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости, а также тазового дна. Кроме того, при наличии соответствующей симптоматики протоколом исследования были предусмотрены КТ или магнитно-резонансная томография головного мозга и сканирование костей.

Исследование было одобрено этическими комитетами и экспертными советами организаций каждого из участвующих центров: Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан (Казань), Алтайского краевого онкологического диспансера (Барнаул), Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (Москва), Приморского краевого онкологического диспансера (Владивосток). Все пациенты представили письменное информированное согласие. Данное исследование было зарегистрировано в системе ClinicalTrials.gov под номером NCT02056587

Лечение. Пациентам проводили непрерывную терапию эверолимусом по 10 мг внутрь 1 раз в сутки. Цикл определялся как 28 сут терапии; оценку безопасности выполняли каждые 14 сут на протяжении первых 3 циклов, далее – каждые 4 нед. При достижении

длительных объективных ответов или стабилизации заболевания (более 3 лет) лечение продолжалось.

При развитии клинически значимых нежелательных явлений (гематологических или прочих), которые считали ассоциированными с эверолимусом, прерывали прием препарата или снижали дозу по номограмме, описанной в протоколе. В подобных случаях дозу необходимо было снизить до 5 мг 1 раз в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности, смертельного исхода или до отмены препарата, или необходимости его отменить по какой-либо иной причине.

Оценка результатов и биостатистический анализ.

Эффективность терапии оценивали у всех пациентов (составивших популяцию для анализа intention-to-treat (по принципу «назначенного лечения»)). Оценку опухоли (магнитно-резонансная томография или КТ) выполняли методом скрининга с последующим повтором каждые 56 сут на всем протяжении оставшейся части исследования, а также при отмене изучаемого препарата. Кроме того, проводили дополнительное сканирование, если это требовалось для подтверждения ответа (не ранее чем через 4 нед и не позже чем через 6 нед после первоначального наблюдения), или в любое время при возникновении подозрения на прогрессирование заболевания.

У всех пациентов, получавших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, выполняли оценку его безопасности. Она предусматривала мониторинг и документацию всех нежелательных явлений, регулярный мониторинг гематологических показателей и результатов биохимического анализа крови (лабораторных оценок), регулярное измерение жизненно важных функций, результаты врачебного осмотра, а также применения всех сопутствующих препаратов и прочих видов терапии. Оценку степеней нежелательных явлений и лабораторных отклонений проводили согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Национального института рака США в версии 3.0.

С учетом ранее проведенных исследований по оценке эффективности эверолимуса при мПКР у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне выполнения таргетной терапии, воздействующей на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [8], за первичную конечную точку принимали долю пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 сут. При этом использовали двухэтапный дизайн по Simon со статистической мощностью 80 % и риском α -ошибки 5 %. На 1-м этапе были включены 23 больных. Планировалось продолжить набор пациентов, если у более чем 13 из них не будет прогрессирования заболевания. Предполагалось включить в данное исследование 37 пациентов, а гипотеза заключалась

в подтверждении отсутствия прогрессирования заболевания по крайней мере у 24 больных.

Показатели выживаемости рассчитывали от даты начала терапии до даты прогрессирования заболевания или смерти (для ВБП) или даты смертельного исхода (для ОВ). Кривые выживаемости оценивали по методу Каплана–Майера. Пятилетнюю ОВ определяли как пропорцию пациентов, проживших 5 лет и более.

Результаты

Включенные в исследование в период с декабря 2011 г. по октябрь 2013 г. 37 больных наблюдались до августа 2017 г. Средний возраст пациентов составил 60,5 (41–66) года. Исходные характеристики представлены в таблице. Большинство больных – мужчины, 89 % пациентов имели функциональный статус по шкале ECOG 0–1, 51 % – ранее получали бевацизумаб в комбинации с ИФН и 38 % – относились к благоприятной прогностической категории согласно критериям MSKCC, 62 % – к группе промежуточного прогноза. Медиана длительности терапии составила 315 (61–569) сут. К моменту завершения сбора данных для оценки 5-летней ОВ лечение продолжали 4 (10,8 %) пациента. С медианой длительности лечения 3,6 мес 3-ю линию терапии получили 11 (29,7 %) пациентов. Основной причиной отмены терапии являлось прогрессирование заболевания.

Частота объективных ответов на лечение. После 1-го этапа исследования у 19 из 23 пациентов были достигнуты либо частичные ответы ($n = 3$), либо стабилизация заболевания ($n = 16$), в связи с чем согласно первоначальному плану набор пациентов был продолжен. После выполнения общего плана по включению 37 больных частота контроля заболевания составила 84 % ($n = 31$). Подтвержденные объективные ответы зарегистрированы у 5 (14,0 %) пациентов. У 1 (2,7 %) больного через 4 года терапии наблюдался полный ответ. Один (2,7 %) пациент отказался от дальнейшего приема эверолимуса. Через 6 мес активного наблюдения у этого пациента был отмечен рецидив метастаза, после чего терапия эверолимусом была возобновлена. В 26 (70,0 %) случаях была достигнута стабилизация заболевания. Медиана времени до ответа составила 100,8 сут.

Выживаемость. За период наблюдения с 2011 по 2017 г. смерть была зафиксирована в 31 наблюдении. Пятилетняя ОВ составила 16,2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 14,1–18,3 %), 1- и 3-летняя ОВ – 81,0 и 43,0 % соответственно. Медиана ОВ составила 17,4 мес (95 % ДИ 13,5–21,3 мес). Медиана ВБП составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,8–14,2 мес).

Токсичность. В течение всего периода наблюдения неожиданных проявлений токсичности не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными

Характеристика пациентов

Patient characteristics

Показатель Characteristic	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	28	76
женский female	9	24
Функциональный статус по шкале ECOG: ECOG performance status:		
0, 1	29	78
2, 3	8	22
Прогноз по критериям MSKCC: Prognosis per the MSKCC criteria:		
благоприятный favorable	14	38
промежуточный intermediate	23	62
Светлоклеточный гистологический тип Clear-cell renal cell carcinoma	37	100
Нефрэктомия в анамнезе History of nephrectomy	37	100
Системная терапия в анамнезе: History of systemic therapy:		
бевацизумаб + интерферон bevacizumab + interferon	19	51
только бевацизумаб bevacizumab only	18	49

эффектами II степени тяжести были утомляемость (19 %) и неинфекционный пневмонит (8 %). Ни у одного пациента, получавших лечение, не отмечено развития инфекций. У 1 из 37 больных терапия эверолимусом была отменена по его желанию в связи с рецидивом системной красной волчанки, у другого пациента имела место временная приостановка приема эверолимуса длительностью 14 сут из-за развития гипергликемии III степени. Связанных с терапией проявлений токсичности IV степени тяжести не зарегистрировано.

Обсуждение

Согласно результатам ретроспективного регистрового исследования RENSUR5 в период с 2010 по 2011 г. таргетную терапию 1-й линии в России проводили 13,4 % больных мПКР [9–11]. Во 2-й линии лекарственное лечение было назначено 15,7 % пациентов, а таргетная терапия – 10,5 %. Недостаточное обеспечение таргетными препаратами отразилось на показателях 1-, 3- и 5-летней ОВ – 49,4; 18,9 и 8,2 % соответственно. Нужно подчеркнуть, что в исследовании

RENSUR5 анализ выживаемости проводили, начиная с 1-й линии терапии. В настоящем исследовании CRAD001LRU02T анализ соответствующих показателей продолжительности жизни выполняли от начала 2-й линии терапии эверолимусом у пациентов с мПКР, уже прогрессирувавших на фоне бевацизумаба с ИФН или без него. Тем не менее даже в такой ситуации удалось превысить показатели 1-, 3- и 5-летней ОВ, которые составили 81,0; 43,0 и 16,2 %. Таким образом, назначение эверолимуса позволило в 2 раза улучшить показатели продолжительности жизни пациентов.

Еще более впечатляющим может быть не прямое сравнение медиан ОВ в исследованиях RENSUR5 и CRAD001LRU02T. Так, медиана ОВ, рассчитанная начиная с 1-й линии терапии, в реальной жизни составила 12 мес, что, пожалуй, напоминает результаты эпохи цитокинов. При использовании эверолимуса во 2-й линии в исследовании CRAD001LRU02T медиана ОВ составила 17,4 мес. К этому показателю можно добавить известные значения эффективности комбинации бевацизумаба и ИФН в 1-й линии терапии 8,5–10,2 мес [12, 13], чтобы составить представление о «суммарной» ОВ.

В исследовании III фазы CheckMate 025 эверолимус изучали у больных, получивших ингибиторы тирозинкиназы в 1-й и/или 2-й линиях терапии [14]. Медиана ОВ в данном исследовании составила 19,6 мес. Похожие показатели продемонстрированы в исследовании III фазы METEOR – 16,5 мес [15]. Медиана ОВ в крупном исследовании RECORD-3, в котором эверолимус использовался только после сунитиниба, составила 29,5 мес [16]. Обобщая эти данные, можно сказать, что применение эверолимуса после таргетных препаратов, в том числе после бевацизумаба, может приводить к увеличению продолжительности жизни больных мПКР.

Длительное использование эверолимуса не приводило к кумулятивной токсичности. Частота нежелательных явлений оставалась стабильной и не возрастала со временем, что позволило проводить терапию без редукции доз и перерывов у большинства пациентов.

Наиболее распространенным вариантом токсичности II степени тяжести были утомляемость и неинфекционный пневмонит – хорошо известные нежелательные явления препарата. Гипергликемия III степени выявлена у 1 пациента и успешно купирована. Неизвестных ранее нежелательных явлений в течение нескольких лет приема эверолимуса не зарегистрировано.

Заключение

Эверолимус в качестве 2-й линии терапии при мПКР у пациентов, ранее получавших бевацизумаб в комбинации с ИФН или без него, продемонстрировал благоприятный профиль токсичности при

многообещающей противоопухолевой активности, выражающейся в удовлетворительных показателях 5-летней ОВ. Для лучшего описания роли эверолимуса

в данной популяции требуется проведение более крупных исследований, возможно, изучение комбинации эверолимуса с леватинибом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Спонсором данного исследования выступило Бюро по изучению рака почки (Москва).
Financing. This study was funded by the Kidney Cancer Research Bureau (Moscow).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2017;(7): 404–10. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Kharkevich G.Yu. Practical guidelines on drug treatment of renal cell carcinoma. Malignant tumors: RUSSCO practical guidelines 2017;(7):404–10. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-404-410.
2. Tsimafeyeu I., Zart J.S., Chung B. Cytoreductive radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- α . *BJU Int* 2013;112(1):32–8. DOI: 10.1111/bju.12107. PMID: 23746142.
3. Rini B.I., 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(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. PMID: 22056247.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9. PMID: 26482279.
5. McDermott D.F., Motzer R.J., Atkins M.B. et al. Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 4507).
6. Tsimafeyeu I., Snegovoy A., Varlamov S. et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Target Oncol* 2015;10(3):423–7. DOI: 10.1007/s11523-014-0347-4. PMID: 25466382.
7. Тимофеев И., Снеговой А., Варламов С. и др. Применение эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. *Онкоурология* 2015;11(2):34–9. [I. Tsimafeyeu, A. Snegovoy, S. Varlamov et al. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Onkourologiya* = *Cancerurology* 2015;11(2):34–9. (In Russ.)].
8. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228.
9. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: results of Russian population-based study RENSUR5. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl 5S; abstr 20).
10. Goss P.E., Strasser-Weippl K., Lee-Bychkovsky B.L. et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol* 2014;15(5):489–538. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70029-4. PMID: 24731404.
11. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S. et al. Five-year survival of patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 Registry. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(6):e1069–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.017. PMID: 28882737.
12. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of 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.
13. 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.
14. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962–71. DOI: 10.1016/j.euro.2017.02.010. PMID: 28262413.
15. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. PMID: 27279544.
16. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol* 2017;28(6):1339–45. DOI: 10.1093/annonc/mdx075. PMID: 28327953.

Статья поступила: 31.10.2017. **Принята в печать:** 29.11.2017.

Article received: 31.10.2017. **Accepted for publication:** 29.11.2017.