

М.И. ВОЛКОВА<sup>1</sup>, А.С. ОЛЬШАНСКАЯ<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

# ПАЗОПАНИБ В ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Пазопаниб – пероральный мультикиназный ингибитор, применяемый при распространенном раке почки в большинстве стран мира. Пазопаниб блокирует рецепторы тирозинкиназ, участвующих в опухолевом ангиогенезе и пролиферации, включая VEGF, фактор роста, исходящий из тромбоцитов (PDGF), и фактор роста стволовых клеток c-Kit, что приводит к ингибированию ангиогенеза, роста и пролиферации опухолевых клеток.

В клинических испытаниях пазопаниб демонстрировал преимущество в БПВ по сравнению с плацебо у ранее не леченных больных и пациентов, получавших цитокины, а также отсутствие ущерба БПВ по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии светлоклеточного ПКР групп хорошего и промежуточного прогноза. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал лучший профиль безопасности, чем сунитиниб. Результаты применения пазопаниба в широкой клинической практике согласуются с данными рандомизированных исследований, подтверждая высокую эффективность данного препарата в сочетании с хорошей переносимостью даже у пациентов, не соответствующих общепринятым критериям включения в клинические испытания.

**Ключевые слова:** пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, бевацизумаб, эверолимус, диссеминированный почечно-клеточный рак, таргетная терапия, выживаемость.

М.И. VOLKOVA<sup>1</sup>, A.S. OLSHANSKAYA<sup>2</sup><sup>1</sup> Blokhin Russian Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

## PAZOPANIB IN THE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Pazopanib is an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor that is used in advanced renal cancer in most countries of the world. Pazopanib inhibits tyrosine kinase receptors involved in tumor angiogenesis and proliferation, including VEGF, platelet-derived growth factor (PDGF) and stem cell growth factor receptor c-Kit, which leads to inhibiting angiogenesis, growth and proliferation of tumor cells.

In clinical trials, pazopanib demonstrated improvement of progression-free survival (PFS) versus placebo in previously untreated patients and patients treated with cytokines, as well as the absence of worsening PFS versus sunitinib in the first-line therapy of clear cell RCC in the good- and intermediate prognosis groups. In addition, pazopanib demonstrated a better safety profile than sunitinib. The results of use of pazopanib in broad clinical practice are consistent with data from randomized trials that confirms the high efficacy combined with good tolerability of this drug even in patients who do not meet the generally accepted criteria for the inclusion in clinical trials.

**Keywords:** pazopanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, bevacizumab, everolimus, disseminated renal cell carcinoma, targeted therapy, survival.

## ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак – самая распространенная опухоль почечной паренхимы, которая в 85% случаев представлена светлоклеточным вариантом [1]. Около 30% пациентов на момент выявления заболевания имеют отдаленные метастазы, у 50% больных с клинически локализованными и местнораспространенными опухолями в процессе наблюдения после радикального хирургического лечения диагностируется диссеминация опухолевого процесса [2]. Появление отдаленных метастазов является показанием к проведению системного противоопухолевого лечения. До недавнего времени единственной лечебной опцией для данной категории больных являлось проведение цитокиновой иммунотерапии, ассоциированной с низкой эффективностью. По данным комбинированного анализа двух рандомизированных исследований, частота объективных ответов и медиана общей выживаемости у пациентов, получавших интерферон-

альфа (ИФН-α), составляли 6,9% и 7,8 месяца, а у больных, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией ИФН-α, – 5,7% и 13,6 месяца соответственно [3]. Разработка новых противоопухолевых препаратов, включая таргетные агенты и ингибиторы контрольных точек, позволила существенно улучшить данные показатели [4–13]. В настоящее время доказана эффективность при раке почки ингибиторов тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб), антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) в сочетании с ИФН-α (бевацизумаб), блокаторов мишени рапамицина млекопитающих (m-TOR) (темсиролимус, эверолимус) и ингибиторов контрольных точек (ниволумаб в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом) [1, 4–13]. Согласно международным и национальным рекомендациям, выбор препарата должен определяться, прежде всего, гистологическим вариантом почечно-клеточного рака, группой прогноза и видом предшествующей терапии; кроме того, во внимание следует принимать

наличие сопутствующих заболеваний и профиль токсичности лекарственных агентов [1, 14].

Пазопаниб (Вотриент®) – пероральный мультикиназный ингибитор, разрешенный к применению при распространенном раке почки в большинстве стран мира, включая Россию, Европейский союз, США и Австралию. Пазопаниб блокирует рецепторы тирозинкиназ, участвующих в опухолевом ангиогенезе и пролиферации, включая VEGF, фактор роста, исходящий из тромбоцитов (PDGF), и фактор роста стволовых клеток c-Kit. Это приводит к ингибированию ангиогенеза, роста и пролиферации опухолевых клеток [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЗОПАНИБА ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ ПКР

Лечебный эффект пазопаниба при диссеминированном раке почки был продемонстрирован в трех рандомизированных исследованиях III фазы: VEG105192 [9], COMPARZ [8] и в перекрестном исследовании (PISCES), изучавшем предпочтения пациентов при выборе препарата [16]. В двойном слепом исследовании VEG105192, включавшем больных диссеминированным светлоклеточным ПКР групп промежуточного или хорошего прогноза по шкале MSKCC, не получавших лечения или с признаками прогрессирования на фоне или после терапии цитокинами, пациентов рандомизировали на терапию пазопанибом (800 мг/сут) или плацебо [9]. Результаты исследования показали достоверное увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе пазопаниба по сравнению с плацебо в общей популяции (9,2 vs 4,2 месяца соответственно) у больных, ранее не получавших противоопухолевого лечения (11,1 vs 2,8 месяца соответственно), а также у пациентов с прогрессированием ПКР на фоне или после терапии цитокинами (7,4 vs 4,2 месяца соответственно). Частота объективного ответа также оказалась значительно выше в группе пазопаниба по сравнению с группой плацебо (30% vs 3% соответственно) [9]. Достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) между группами зарегистрировано не было: медиана данного показателя составила 22,9 месяца у больных, рандомизированных на терапию пазопанибом, и 20,5 месяца – у пациентов группы плацебо. Наиболее вероятным объяснением этого факта может служить перевод на терапию пазопанибом больных из группы плацебо после прогрессирования опухолевого процесса в данном исследовании [17]. Пазопаниб продемонстрировал хороший профиль переносимости. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (>20%) были диарея, гипертензия, очаговая депигментация волос, тошнота, анорексия и рвота [9]. Прекращение терапии пазопанибом из-за непереносимой токсичности потребовалось в 14% случаев.

В продленном исследовании (VEG107769) 79 больных с прогрессированием ПКР на фоне приема плацебо, согласно группе рандомизации протокола VEG105192, перешли на терапию пазопанибом [18]. На момент анализа результатов исследования VEG107769 все пациенты завершили лечение, в большинстве случаев – по причине прогрессирования

опухолевого процесса. Полученные в протоколе VEG107769 данные соответствовали результатам регистрационного исследования. В данной когорте пациентов медиана БПВ составила 9,2 месяца, ОВ – 23,5 месяца, частота объективных ответов достигла 37,5%. Наиболее частыми нежелательными явлениями (25–45%) были гипертензия, диарея, очаговая депигментация волос, анорексия и тошнота [18].

Открытое рандомизированное исследование COMPARZ было разработано в дизайне «noninferiority» и имело своей основной целью получение доказательств того, что пазопаниб не уступает сунитинибу в отношении эффективности и переносимости в первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР (n 1110) [8]. Пазопаниб и сунитиниб в когорте исследования COMPARZ продемонстрировали сходные медианы БПВ (8,4 vs 9,5 месяца соответственно) и ОВ (28,3 vs 29,1 месяца соответственно) при достоверно большей частоте объективных ответов в группе пазопаниба по сравнению с сунитинибом (31% vs 25% соответственно) [8]. Частота повышения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) оказалась выше на фоне терапии пазопанибом, чем во время лечения сунитинибом (60% vs 43% соответственно). В группе пациентов, получавших сунитиниб, зарегистрирована большая по сравнению с группой пазопаниба частота слабости (63% vs 55% соответственно), ладонно-подошвенного синдрома (50% vs 29% соответственно) и тромбоцитопении (78% vs 41% соответственно) [8].

В двойном слепом перекрестном исследовании IIIb фазы PISCES сравнивались предпочтения пациентов при выборе сунитиниба или пазопаниба в качестве препаратов первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР [16]. Больных рандомизировали на терапию пазопанибом (800 мг/сут в течение 10 недель) с последующим двухнедельным перерывом и переводом на лечение сунитинибом (50 мг/сут, 4 недели терапии с последующим приемом плацебо в течение 2 недель и вторым 4-недельным лечебным циклом) или на аналогичную схему в обратном порядке. Данное исследование показало достоверное преимущество пазопаниба по сравнению с сунитинибом в отношении предпочтений пациентов (3,2:1), что было обусловлено лучшим качеством жизни, ассоциированным со здоровьем, и меньшей частотой нежелательных явлений. Протокол PISCES продемонстрировал сходную частоту объективных ответов на первый цикл терапии сунитинибом (21%) и пазопанибом (19%). Наиболее частыми нежелательными явлениями во время лечения обоими препаратами были диарея, слабость и тошнота (частота нежелательных явлений всех степеней тяжести колебалась от 29 до 42%) [16].

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ ПКР В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПАЗОПАНИБА

Увеличение выживаемости больных диссеминированным ПКР привлекло внимание к вопросу о качестве их жизни, ассоциированном со здоровьем, и возможности его тщательной оценки самими пациентами во время лечения [19]. В исследовании VEG105192, сравнивавшем

пазопаниб и плацебо, проводилось анкетирование больных с использованием опросников EuroQoL-5D (EQ-5D), EORTC QLQ-C30 (главного опросника по качеству жизни Европейской организации по изучению и лечению рака) и визуально-аналоговой шкалы EQ-5D [9]. Результаты показали отсутствие достоверных различий в качестве жизни на фоне приема пазопаниба и плацебо в течение 48 недель, за это время анкетирование проводилось 3 раза. Последующий *post hoc* анализ результатов заполнения опросника EORTC QLQ-C30 (общее состояние здоровья и шкала качества жизни), направленный на оценку времени до ухудшения качества жизни, ассоциированного со здоровьем, и выявление связи между ответом на лечение и улучшением качества жизни, показал, что как ранее не леченные, так и получавшие цитокины пациенты, рандомизированные в группу пазопаниба, имели минимум на 20% меньший риск ухудшения качества жизни, ассоциированного со здоровьем, по сравнению с группой плацебо. С помощью тех же шкал EORTC QLQ-C30 выявлено, что контроль над опухолью (объективный ответ или стабилизация) ассоциирован с достоверно меньшим ухудшением качества жизни по сравнению с прогрессирующим опухолевым процессом, а объективный ответ обеспечивал достоверно лучшее качество жизни по сравнению со стабилизацией или прогрессирующим. Сходные результаты были получены при анализе опросов по анкете EQ-5D. Таким образом, пазопаниб, увеличивая БПВ при удовлетворительном профиле безопасности, не ухудшает качество жизни пациентов по сравнению с плацебо.

В исследовании COMPARZ, сравнивавшем сунитиниб и пазопаниб в первой линии терапии ПКР [8], для анализа качества жизни использовались опросники функциональной оценки слабости во время лечения хронических болезней (FACIT-F), функциональной оценки противоопухолевой терапии (FACT) по индексу почечных симптомов (FKSI-19), анкета по удовлетворенности противоопухолевой терапией и дополнительный опросник по качеству жизни (SQLO). В течение первых 6 месяцев показатели качества жизни по 11 из 14 критериев были лучше у пациентов, получавших пазопаниб по сравнению с сунитинибом, особенно в отношении слабости и раздражения в полости ротоглотки и симптомов со стороны ладоней и подошв [8]. *Post hoc* анализ результатов к 12-му месяцу терапии продемонстрировал дальнейшее увеличение различий в интенсивности слабости и болезненности стоп в пользу пазопаниба [20].

*Post hoc* анализ данных исследования COMPARZ выявлял различия результатов в лечебных группах, оценивая длительность периодов токсичности 3–4-й степени тяжести, времени без симптомов прогрессирующего и периодов после прогрессирующего или рецидива токсичности (Q-TWiST). Пазопаниб обеспечивал увеличение Q-TWiST по сравнению с сунитинибом в основном за счет меньшей продолжительности токсичности 3–4-й степени тяжести [21].

В исследовании PISCES для изучения качества жизни применялись опросники FACT и HAMSIQ [16]. Анализ результатов показал достоверные различия в отношении

слабости, симптомов токсичности со стороны ротоглотки, а также ладоней и стоп в пользу пазопаниба по сравнению с сунитинибом [16], что соответствует результатам исследования COMPARZ [8].

## ПАЗОПАНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ ПКР ЗА РАМКАМИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективный анализ международной базы данных консорциума по раку почки (IMDC) показал, что 35% больных диссеминированным ПКР не соответствуют критериям включения в клинические исследования («неподходящие» пациенты). Сравнение групп «подходящих» и «неподходящих» больных выявило, что пациенты, не соответствующие общепринятым критериям отбора для клинических испытаний, имеют худший прогноз, реже подвергаются нефрэктомии, а проведение противоопухолевого лечения в этой когорте пациентов ассоциировано с меньшей частотой ответов и более короткими медианами БПВ и ОВ [22]. Изучение результатов лечения ПКР в широкой клинической практике дает более реалистичную картину клинических исходов у неотобранных больных распространенным раком почки [23].

Несмотря на то что ПКР чаще всего развивается у лиц в возрасте 60–70 лет, медиана возраста пациентов, включенных в регистрационное исследование пазопаниба, составила 59 лет. Подгрупповой анализ результатов БПВ показал отсутствие различий в преимуществах пазопаниба перед плацебо у больных старше и моложе 65 лет [9]. Напротив, подгрупповой анализ исследования COMPARZ выявил тенденцию к увеличению БПВ у пациентов моложе 65 лет и с соматическим статусом по шкале Карновского 90–100% [8]. В исследованиях широкой клинической практики медиана возраста больных, получавших пазопаниб, была ожидаемо больше по сравнению с пациентами, вошедшими в клинические испытания. В когорте пациентов US Oncology Network возраст заболевших превышал 65 лет в 55% наблюдений. При этом БПВ оказалась достоверно выше у больных с соматическим статусом по шкале ECOG 0, чем при ECOG 1 (11,1 vs 7,1 месяца) [24]. В английском ретроспективном исследовании пациенты в возрасте меньше 60 лет имели преимущество в ОВ по сравнению с больными старше 60 лет, получавшими пазопаниб [25]. Тем не менее ретроспективный анализ IMDC, включивший данные более 7000 больных, которым назначали пазопаниб или сунитиниб, показал отсутствие взаимосвязи между БПВ и соматическим статусом по шкале Карновского [26]. Помимо этих данных, благоприятный профиль безопасности пазопаниба делает его оптимальным агентом для лечения пациентов, которые находятся в трудоспособном возрасте, когда тяжелая токсичность, обусловленная длительной терапией, может существенно изменить их образ жизни.

В большинстве исследований таргетных антиангиогенных агентов при раке почки препараты тестировались на больных групп благоприятного и промежуточного про-

гноза, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомию (89–91%) [27, 28]. В регистрационном исследовании пазопаниба преимущество БПВ не зависело от прогностической группы MSKCC [9]. В исследовании COMPARTZ аналогично пазопаниб не уступал сунитинибу в отношении БПВ как в группе хорошего, так и в группе промежуточного прогноза MSKCC [8]. В английском исследовании результатов терапии пазопанибом в широкой клинической практике большие группы хорошего прогноза по критериям MSKCC и IMDC имели длительные медианы БПВ (29 месяцев) и ОВ (19 месяцев) [25]. В когорте MD Anderson Cancer Center данные показатели в группе хорошего прогноза оказались сходными: медианы БПВ и ОВ достигли 21,1 и 35,4 месяца соответственно [24]. В исследовании SPAZO больные группы хорошего прогноза IMDC имели медиану БПВ 32,4 месяца, а 81,6% пациентов пережили 2-летний период наблюдения (медиана ОВ не достигнута); в группах промежуточного и плохого прогноза медианы БПВ составили 21,6 и 7,1 месяца соответственно [29].

От 20 до 30% больных диссеминированным раком почки относятся к группе плохого прогноза по критериям MSKCC или IMDC [30]. В исследование COMPARTZ вошло 12 и 19% пациентов, классифицированных в группы плохого прогноза MSKCC и IMDC соответственно [8]. В регистрационное исследование вошло только 3% больных, соответствующих критериям плохого прогноза MSKCC [9]. В данных протоколах пазопаниб увеличивал БПВ (или не уступал сунитинибу в отношении БПВ соответственно) независимо от прогностической принадлежности. Несколько работ, изучавших пазопаниб при ПКР в широкой практике у больных группы плохого прогноза, показали меньшую эффективность препарата по сравнению с результатами, полученными у пациентов, соответствующих критериям хорошего и промежуточного прогноза [24, 25, 29, 31]. Например, в исследовании SPAZO, включившем 23,4% больных группы плохого прогноза, медианы БПВ (4 месяца) и ОВ (7,1 месяца) оказались ниже, чем в общей когорте [29]. Ретроспективный анализ южнокорейского опыта лечения 172 больных диссеминированным раком почки группы плохого прогноза MSKCC показал, что пазопаниб достоверно эффективнее сунитиниба в отношении БПВ (9,8 vs 4,3 месяца соответственно). Заслуживает внимания тот факт, что эта работа включила данные азиатских пациентов, для которых описана большая частота гематологической токсичности, гипертензии и ладонно-подошвенного синдрома, чем у европеоидов [31]. Однако профиль безопасности пазопаниба сделал его оправданной опцией для лечения при наличии узкого терапевтического окна.


Несмотря на увеличение БПВ и ОВ больных диссеминированным ПКР, получающих таргетную терапию, самым частым вариантом ответа на лечение остается стабилизация. Однако в ряде случаев локализация опухолевых очагов в функционально значимых зонах делает крайне желательным уменьшение метастазов на фоне терапии. Долгое время среди таргетных антиангиогенных препаратов, разрешенных для первой линии терапии ПКР, сунитиниб оставался агентом с наибольшим потенциалом

в отношении достижения объективного ответа. В исследовании III фазы пазопаниб показал высокую частоту объективных ответов на лечение, достигшую 30% в общей популяции и 32% среди ранее не леченных больных [9]. Исследование COMPARTZ продемонстрировало достоверно большую частоту объективных ответов в группе пазопаниба по сравнению с сунитинибом (31% vs 25%) [8]. Эти результаты нашли подтверждение в широкой клинической практике. Исследование SPAZO продемонстрировало частоту объективных ответов, равную 30,3%, при этом наибольший выигрыш получали больные группы хорошего прогноза (44%), а наименьший – пациенты, соответствующие критериям плохого прогноза IMDC (17,3%) [29]. Эти данные свидетельствуют о хороших перспективах применения пазопаниба у пациентов, нуждающихся в достижении объективного ответа.

Саркоматоидная трансформация выявляется в 5% образцов ПКР, включая светлоклеточный и несветлоклеточные варианты опухоли, и является независимым фактором риска БПВ больных, получающих ингибиторы тирозинкиназ [32]. Пазопаниб продемонстрировал противоопухолевую активность при саркоматоидной трансформации ПКР независимо от основного гистологического варианта опухоли [24, 33–36]. Недавний метаанализ результатов различных видов терапии при несветлоклеточном ПКР подтвердил эффективность пазопаниба, сопоставимую с данными, полученными при лечении больных светлоклеточными опухолями [37].

Таким образом, результаты использования пазопаниба в широкой клинической практике подтверждают выводы клинических исследований в отношении увеличения БПВ и ОВ у «подходящих» больных, а также создают предпосылки для использования данного препарата у пациентов с характеристиками, отличными от критериев включения в регистрационное исследование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых препаратов, в том числе ингибиторов тирозинкиназ, таких как пазопаниб, позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных распространенным ПКР. В клинических испытаниях пазопаниб демонстрировал преимущество в БПВ по сравнению с плацебо у ранее не леченных больных и пациентов, получавших цитокины, а также отсутствие ущерба БПВ по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии светлоклеточного ПКР групп хорошего и промежуточного прогноза. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал лучший профиль безопасности, чем сунитиниб. Результаты применения пазопаниба в широкой клинической практике согласуются с данными рандомизированных исследований, подтверждая высокую эффективность данного препарата в сочетании с хорошей переносимостью даже у пациентов, не соответствующих общепринятым критериям включения в клинические испытания. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- National Comprehensive Cancer Network (2018) In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- National Cancer Institute. (2017) Surveillance, epidemiology, and end results program. In: National Comprehensive Cancer Network (ed.), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer v1. 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Surveillance Systems Branch.
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar; 171(3): 1071-6.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-1813.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec; 370(9605): 2103–11.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E., Stadler W.M., Vaena D.A., Archer L. 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: 2137–2143.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. *J Clin Oncol.* 2008; 26(Suppl.): abstr 5024.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22; 369(8): 722-31.
- Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1061-1068.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271-2281.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Staehler M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3312-3318.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., Hutson T.E., Porta C., Bracarda S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372: 449-456.
- Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D., Negrier S., Gore M.E., Oudard S., Clark J., Tarazi J.C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R.J. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 10; 30(5\_suppl): 354.
- Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. *Злокачественные опухоли.* 2016, 4 (специальный выпуск): 333–337. / Nosov D.A., Vorobev N.A., Gladkov O.A., Matveev V.B., Rusakov I.G., Kharkevich G.Yu. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of renal cell cancer. *Zlokachestvennyye Opukholi.* 2016, 4 (special issues 2): 333–337.
- Pick A., Nystrom K. Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Ther.* 2012, 34: 511–520.
- Escudier B., Porta C., Bono P., Powles T., Eisen T., Sternberg C.N., et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1412–1418.
- Sternberg C., Hawkins R., Wagstaff J., Salman P., Mardiak J., Barrios C., et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1287–1296.
- Sternberg C., Davis I., Deen K., Sigal E., Hawkins R. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Oncology.* 2014; 87: 342–350.
- Mitchell C., Parikh O. Factors involved in treatment preference in patients with renal cancer: pazopanib versus sunitinib. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8: 503–511.
- Cella D., Hackshaw M., Diaz J., Huang C., Deen K., Crescenzo R., et al. Quality of life (QoL) among patients with renal cell carcinoma (RCC) treated with pazopanib versus sunitinib in the COMPARE study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(Suppl. 6): abstr. 346.
- Beaumont J., Diaz J., Deen K., McCann L., Powles T., Hackshaw M., et al. Q-TWIST analysis of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) randomized to pazopanib (PAZ) or sunitinib (SUN). *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl. 5): abstr. 4581.
- Heng D.Y., Choueiri T.K., Rini B.I., Lee J., Yuasa T., Pal S.K., et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol.* 2014; 25: 149–154.
- Mao F.J., Rini B.I. The ineligible patient: how to treat patients not included in clinical studies. *World J Urol.* 2014; 32: 9–18.
- Matrana M., Bathala T., Campbell M.T., Duran C., Shetty A., Teegavarapu P., et al. Outcomes of unselected patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with first-line pazopanib therapy followed by vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors or mammalian target of rapamycin inhibitors: a single institution experience. *BJU Int.* 2016; 118: 264–271.
- Galvis V., Chow S., Lawrence D., Hawkins R. Clinical practice outcomes of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell cancer (mRCC) – 6 year experience at a referral centre in Manchester, UK. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (Suppl. 2): abstr. 2763.
- Ruiz-Morales J.M., Swierkowski M., Wells J.C., Fraccon A.P., Pasini F., Donskov F., et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer.* 2016; 65: 102–108.
- Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S., Savage S., Suttle A.B., Gibson D.M., et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 4220–4227.
- Hutson T.E., Davis I.D., Machiels J.P., De Souza P.L., Rottey S., Hong B. F., et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin. Oncol.* 2010; 28: 475–480.
- Pérez-Valderrama B., Arranz Arijia J.A., Rodríguez Sánchez A., Pinto Marín A., Borrega García P., Castellano Gaunas D.E., et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol.* 2016; 27: 706–711.
- Porta C., Tortora G., Larkin J., Hutson T. Management of poor-risk metastatic renal cell carcinoma: current approaches, the role of temsirolimus and future directions. *Future Oncol.* 2016; 12: 533–549.
- Kim J.M., Park S.H., Lee J., Lee S., Lee S.J., Lim H.Y. A Korean multi-center, real-world, retrospective study of first-line pazopanib in unselected patients with metastatic renal clear-cell carcinoma. *BMC Urol.* 2016; 16: 46.
- Park J.Y., Lee J.L., Baek S., Eo S.H., Go H., Ro J.Y., et al. Sarcomatoid features, necrosis, and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Hum. Pathol.* 2014; 45: 1437–1444.
- Beuselinck B., Lerut E., Wolter P., Dumez H., Berkers J., Van Poppel H., et al. Sarcomatoid dedifferentiation in metastatic clear cell renal cell carcinoma and outcome on treatment with anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014; 12: e205–e214.
- Costello B.A., Zhang B., Lohse C.M., Boorjian S.A., Chevillet J., Leibovich B.C., et al. Outcomes of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma: the Mayo Clinic experience [abstract]. *J Clin Oncol.* 2014; 31(Suppl. 6): abs.359. 2013 Genitourinary Cancers Symposium.
- Matrana M.R., Ng C., Rao P., Lim Z.D., Tannir N.M. Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation treated with pazopanib: a case report. *Clin. Genitourin Cancer.* 2011; 9: 137–139.
- Stukalin I., Wells C., Fraccon A.P., Pasini F., Porta C., Moreira R.B., et al. Fourth-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results from the International mRCC Database Consortium (IMDC). 2017 Genitourinary Cancers Symposium. *J Clin Oncol.* 2017; 35(Suppl. 65): abs. 498.
- Vera-Badillo F.E., Templeton A., Ocana A., de Gouveia P., Aneja P., Knox J.J., et al. Response to systemic therapy in non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl. 4): abs. 425.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Волкова Мария Игоревна** – д.м.н., в.н.с. отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия  
**Ольшанская Анна Сергеевна** – аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия