

Роль бевацизумаба в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн, А.А. Костин

МНИОИ им. П.А. Герцена; ФГУ РНЦР, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря [1]. Ежегодно в мире диагностируют более 200 000 новых случаев ПКР, что составляет 2–3% в структуре онкологической заболеваемости [2].

В 2007 г. в России выявили 16 770 больных ПКР (4,13% всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,87% — у женщин). По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает 3-е место (43,9%). Ежегодно в России от ПКР умирают 8 193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных опухолей. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России раком почки — 8,09 на 100 000 населения [3].

ПКР относится к агрессивным злокачественным опухолям. Несмотря на то что при первичном обращении у большинства (70–80%) больных диагностируют локализованный ПКР, у 20–50% из них впоследствии выявляют метастазы [1, 4]. Медиана общей выживаемости больных диссеминированным ПКР редко превышает 1 год, а ожидаемая 5-летняя выживаемость составляет < 20%, поэтому проблема лечения данной группы больных занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии [4, 5].

ПКР резистентен к гормональной и химиотерапии, что обусловлено наличием гена множественной лекарственной устойчивости. Общий ответ на гормональную и химиотерапию составляет < 5% [6, 7]. Возможность возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций позволила отнести ПКР к разряду иммуногенных опухолей и предопределила развитие иммунотерапевтического направления в качестве основного лечебного подхода у больных диссеминированным ПКР. Иммунотерапия на протяжении двух последних десятилетий прочно занимала ведущие позиции в лечении распространенных форм этого заболевания [8, 9]. В настоящее время накоплен большой опыт применения препаратов интерферона- α_2 (ИФН- α) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежиме или в сочетании друг с другом, так и в комбинации

с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на иммунотерапию колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, а частота развития побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, иммунотерапия цитокинами эффективна только у строго отобранных групп больных [8–10].

В нескольких клинических исследованиях, выполненных R. Motzer и соавт. в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), доказано влияние ряда прогностических факторов на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных ПКР. Неблагоприятными прогностическими факторами являются: соматический статус по шкале Карновского < 80%, уровень лактатдегидрогеназы в > 1,5 раза выше нормы, высокая концентрация скорректированного кальция сыворотки крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина < 130 г/л, отсутствие в анамнезе нефрэктомии и время между постановкой первичного диагноза и началом лечения по поводу прогрессирования < 1 года. На основании этих факторов риска пациентов распределяют на 3 прогностические группы: группа благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группа с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группа неблагоприятного прогноза (≥ 3 фактора риска). В 2002 г. эти же исследователи усовершенствовали данную прогностическую модель и продемонстрировали ее эффективность в отношении 463 больных с распространенным ПКР в качестве терапии 1-й линии. Медиана общей выживаемости больных в группах неблагоприятного, умеренного и благоприятного прогноза составила 5, 14 и 30 мес соответственно [11, 12].

В течение нескольких последних лет наблюдаются существенные достижения не только в понимании молекулярных механизмов развития ПКР, но и в лечении метастатического ПКР. Успехи, достигнутые в продлении выживаемости пациентов с диссеминированными формами ПКР, связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику препаратов, относящихся к классу ингибиторов ангиогенеза.

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 главных гистологических подтипа ПКР: светлоклеточный — 80–90%, папиллярный — 10–15%, хромофобный — 4–5% [13]. Возникновение спорадического светлоклеточного ПКР в 65% случаев связано с биаллельной инактивацией опухоль-супрессорного гена *von Hippel—Lindau* (*VHL*) посредством делеции, мутации или метилирования [14]. С учетом наибольшей распространенности и изученности патогенеза прогрессирования светлоклеточного ПКР наибольшего успеха удалось добиться в понимании значения управляемого гипоксией пути, включающего фактор, индуцированный гипоксией HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α), связывается с белком — продуктом гена *VHL*, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. При мутации гена *VHL* HIF- α аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь VEGF, а также тромбоцитарного фактора роста PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) и трансформирующего фактора роста TGF- α и β (*Transforming Growth Factor*), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Клеточная пролиферация и ангиогенез активируются посредством передачи сигнала через тирозинкиназные рецепторы VEGF и PDGF, и потому гиперэкспрессия этих тирозинкиназных рецепторов также является одним из механизмов роста и ангиогенеза опухоли. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие и прогрессию [13–15].

Таким образом, прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического ПКР, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиrolimus (Торисел), эверолимус (Афинитор) и др. [16–22]. Одним из наиболее изученных и эффективных препаратов, влияющих на неоангиогенез, является бевацизумаб (Авастин, «Genentech», «Roche»), представляющий собой рекомбинантное моноклональное антитело, ингибирующее биологическую активность VEGF [22].

В силу эффективности и безопасности, продемонстрированных в исследованиях, посвященных

лечению опухолей других локализаций, бевацизумаб в комбинации с цитостатиками зарегистрирован в США и странах Европы для лечения немелкоклеточного рака легкого, молочной железы, ободочной и прямой кишки [23].

В одном из первых исследований применения Авастина у больных ПКР изучали эффективность и переносимость 2 доз препарата. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование II фазы включали 116 больных распространенным ПКР, стратифицированных на получение двух различных дозировок бевацизумаба — 3 мг/кг ($n=37$) и 10 мг/кг ($n=39$), а также в группу плацебо ($n=40$). Препарат вводили внутривенно (в/в) каждые 2 нед. Частота объективных ответов в группе более высокой дозировки бевацизумаба составила 10%. Время до развития прогрессирования на фоне лечения было значительно более продолжительным в группе высокой дозировки бевацизумаба по сравнению с таковым в группе плацебо: 4,8 мес против 2,5 мес ($p<0,001$). В группе дозировки бевацизумаба 3 мг/кг время до развития прогрессирования также было более длительным (3 мес), чем в группе плацебо, но выявленные различия были статистически недостоверны ($p=0,053$). Статистически значимых различий в показателях общей выживаемости между группами не наблюдали, что, возможно, было связано с переходом прогрессирующих больных из группы плацебо в группу бевацизумаба [24].

В исследованиях II фазы также изучали комбинацию различных препаратов с бевацизумабом, в том числе сопоставляли эффективность монотерапии и комбинации с другими антиангиогенными препаратами, которые воздействуют на различные пути неоангиогенеза.

J.D. Hainsworth и соавт. [25] опубликовали результаты лечения 63 больных, получавших бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в/в и эрлотиниб 150 мг перорально каждый день. По окончании 8 нед лечения у 25% больных зарегистрировали частичный ответ и у 61% — стабилизацию. Показатели общей выживаемости через 12 и 18 мес составили 78 и 60% соответственно.

R. Bukowski и соавт. [26] также оценили эффективность и безопасность использования бевацизумаба в монорежиме в сравнении с комбинацией препаратов бевацизумаб и эрлотиниб в качестве терапии 1-й линии при диссеминированном ПКР. В исследование II фазы включили 104 пациента с метастатическим ПКР. Объективный ответ при использовании бевацизумаба зарегистрировали в 13% случаев, а в группе комбинированного лечения — в 14%. Выживаемость без прогрессирования в группе монотерапии бевацизумабом

и в группе комбинации с эрлотинибом достоверно не различалась и составила 8,5 и 9,9 мес соответственно. Медиана общей выживаемости в группе комбинации препаратов составила 20 мес, в то время как в группе бевацизумаба еще не достигнута (см. таблицу).

После получения обнадеживающих результатов исследований II фазы инициировали международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы (AVOREN), сравнивающее комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с комбинацией плацебо и ИФН- α в качестве 1-й линии лечения у 649 больных метастатическим ПКР. Дизайн исследования предполагал введение бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в/в и ИФН- α в дозе 9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. В группе комбинированной терапии бевацизумабом и ИФН- α отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования: медиана безрецидивной выживаемости в группе комбинации Авастина и ИФН- α составила 10,2 мес против 5,4 мес в группе ИФН- α ($p < 0,0001$). Объективный ответ на лечение (полные и частичные регрессии) составил 30,6% при комбинированной терапии против 12,4% при монотерапии ИФН- α ($p < 0,0001$) — см. таблицу [27].

К наиболее часто наблюдавшимся побочным эффектам 3 и 4 степени, выявленным в ходе проведения международного многоцентрового исследования III фазы AVOREN, относили неблагоприятные явления, связанные с применением ИФН- α (утомляемость, астения, нейтропения). Побочные эффекты, ассоциируемые с использованием бевацизумаба, включали протеинурию, кровотечение и гипертензию. Среди больных, получавших бевацизумаб, у 4 пациентов выявили желудочно-кишечное кровотечение 3–4 степени тяжести (у 3 больных — 4 степени) и только у 10 — тромбоэмболические осложнения 3–4 степени тяжести (у 4 пациентов — 4 степени). В це-

лом комбинированная терапия переносилась хорошо, наблюдаемые побочные эффекты корректировались с помощью стандартных методов лечения и в большинстве случаев не требовали отмены препаратов. Основными причинами отмены комбинации препаратов стали: протеинурия, желудочно-кишечное кровотечение и гипертензия [30].

С учетом высокого уровня частоты встречаемости побочных эффектов, связанных с применением ИФН- α , В. Melichar и соавт. [29] провели ретроспективный анализ подгрупп больных из исследования AVOREN и выявили, что у пациентов с редуцированной дозой ИФН- α выживаемость без прогрессирования оставалась такой же (медиана времени до прогрессирования 12,4 мес), а переносимость была лучше, чем в группе с полной дозой ИФН- α . Таким образом, при возникновении побочных эффектов в группе комбинации бевацизумаба и ИФН- α доза последнего может быть уменьшена при сохранении достаточной эффективности препарата. В настоящее время проводится многоцентровое исследование по изучению эффективности комбинации Авастина с ИФН- α в дозе 3 млн МЕ.

Интересные данные о токсичности комбинации бевацизумаба и ИФН- α в сравнении с токсичностью сунитиниба приведены G.H. Mickisch и соавт. [30]. Авторы оценили стоимость терапии, направленной на купирование побочных эффектов применения Авастина в комбинации с низкими дозами ИФН- α и на купирование токсических эффектов сунитиниба, при проведении лечения в Германии, Франции и Великобритании. Более высокие затраты во всех трех странах отмечены для лечения побочных эффектов сунитиниба, при этом наиболее «затратными» осложнениями сунитиниба являлись тромбоцитопения, нейтропения и лимфопения, а при использовании бевацизумаба и ИФН- α — слабость/утомляемость, протеинурия и анемия.

Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у больных метастатическим ПКР, получавших лечение бевацизумабом [26–29]

Автор, год	Фаза (линия)	Препарат	Число больных	Объективный ответ, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
Bukowski, 2007	II (1-я)	Бевацизумаб/плацебо	53	13	8,5	—
		Бевацизумаб/эрлотиниб	51	14	9,9	20
Escudier, 2007	III (1-я)	Бевацизумаб/ИФН- α	327	30,6*	10,2	—
		ИФН- α /плацебо	322	12,4	5,4	19,8
Rini, 2008	III (1-я)	Бевацизумаб/ИФН- α	369	25,5*	8,4	18,3
		ИФН- α /плацебо	363	13,1	4,9	17,4

* $p < 0,001$.

В 2008 г. на Genitourinary Cancers Symposium и в 2009 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены данные об эффективности комбинации бевацизумаба и ИФН- α в различных подгруппах больных, а также показатели общей выживаемости больных, достигнутые в исследовании AVOREN. Преимущество в безрецидивной выживаемости в пользу бевацизумаба в сравнении с плацебо отмечено у больных старше 65 лет (отношение рисков — ОР 0,77) и у более молодых пациентов (ОР 0,54), при нормальном (ОР 0,6) и сниженном клиренсе креатинина (ОР 0,65) [31]. У больных со смешанным гистологическим типом опухоли также выявлено увеличение безрецидивной выживаемости при лечении Авастином и ИФН- α по сравнению с монотерапией ИФН- α .

При анализе общей выживаемости больных, включенных в исследование AVOREN, отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни при проведении комбинированной терапии [32]. Медиана общей выживаемости в группе больных, получавших бевацизумаб и ИФН- α , составила 23,3 мес, в группе монотерапии ИФН- α — 21,3 мес ($p=0,13$). Мультивариантный регрессионный анализ по Коксу, проведенный для оценки влияния различных прогностических факторов на общую выживаемость больных (пол, возраст, группа прогноза по Motzer, локализация метастазов, снижение веса, число органов, в которых выявлены метастазы, регион, уровень VEGF и некоторые лабораторные данные) выявил статистически достоверное влияние вида терапии на продолжительность жизни пациентов в пользу комбинации бевацизумаба и ИФН- α по сравнению с ИФН- α (ОР 0,78, 95% доверительный интервал — ДИ 0,63—0,96, $p=0,0219$). Преимущество общей выживаемости в группе комбинированной терапии сохранялось и у тех больных, которым редуцировали дозу ИФН- α (медиана общей выживаемости 26 мес в группе Авастин + ИФН- α и 23,3 мес в группе ИФН- α). При развитии клинического прогрессирования 55% больных в группе бевацизумаба и 63% в группе ИФН- α получали терапию 2-й линии, преимущественно ингибиторы тирозинкиназ (чаще всего сунитиниб и сорафениб). Проведение 2-й линии терапии сунитинибом после комбинации Авастина и ИФН- α приводило к увеличению медианы общей выживаемости до 43,6 мес, а сорафенибом — до 38,6 мес. На основании впечатляющих результатов данного анализа, демонстрирующего выживаемость больных > 3 лет, применение комбинации бевацизумаба и ИФН- α в 1-й линии с последующей терапией ингибиторами тирозинкиназ представляется перспективным направлением в лечении метастатического ПКР.

В 2008 г. B.I. Rini и соавт. [33] опубликовали результаты другого крупного международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (CALGB 90206), также сравнивавшего комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с монотерапией ИФН- α при лечении метастатического ПКР. Из 732 больных, включенных в исследование, 85% выполнили предшествующую нефрэктомии. Популяция пациентов включала группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, встречавшиеся в 26, 64 и 10% наблюдений соответственно. В группе больных, получавших комбинацию бевацизумаба с ИФН- α , наблюдали более продолжительную выживаемость без прогрессирования (8,5 мес против 5,2 мес) и более высокий уровень частоты объективных ответов по сравнению с группой монотерапии ИФН- α (25,5% против 13,1%). Медиана наблюдения за цензурированными больными составила 46,2 (45,2—48,2) мес. Медиана общей выживаемости в группе пациентов, принимавших комбинацию бевацизумаба с ИФН- α , и в группе монотерапии ИФН- α составила 18,3 и 17,4 мес соответственно ($p=0,069$). При сопоставлении по группам прогноза статистических достоверных различий не выявлено. Побочные эффекты, связанные с приемом комбинации бевацизумаба + ИФН- α , включали утомляемость (35%), протеинурию (13%) и гипертензию (9%) [34].

На основании результатов перечисленных крупных многоцентровых клинических исследований комбинация бевацизумаба и ИФН- α одобрена к использованию и рекомендована в Европе и Северной Америке как терапия 1-й линии у больных светлоклеточным метастатическим ПКР благоприятного и промежуточного прогноза. Рекомендуемые дозировки для лечения включают в/в введение бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед и подкожные инъекции ИФН- α в дозе 9 млн ЕД 3 раза в неделю. В РФ комбинация этих препаратов для лечения больных ПКР зарегистрирована в 2008 г. [7, 35].

Для увеличения эффективности бевацизумаба в настоящее время разрабатываются и изучаются его комбинации с другими таргетными препаратами, в частности с ингибитором m-TOR темсиролимусом. При изучении комбинации бевацизумаба и темсиролимуса препараты применяли в стандартных дозах и режимах введения: темсиролимус 25 мг в/в еженедельно и бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. Основными дозозимитирующими побочными эффектами были стоматит 3 степени и гипертриглицеридемия. Из 12 включенных в исследование пациентов в 8 (66%) случаях зафиксирован частичный ответ [36].

Наблюдение, представленное J. Medioni и соавт. [37], включает 7 больных, прогрессирующих на фоне монотерапии сунитинибом. Пациентам с целью проведения терапии спасения назначали комбинацию бевацизумаба в стандартной дозировке 10 мг/кг в/в каждые 2 нед и сунитиниба в дозах 25, 37,5 и 50 мг. Частичный ответ зарегистрирован у 2 больных, а стабилизация заболевания — у 4 пациентов, в то время как прогрессирование диагностировано у 1 больного. При среднем периоде наблюдения 17,2 мес медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составили 8,5 и 15,1 мес соответственно. Побочных эффектов 4 степени тяжести не выявлено. Таким образом, комбинация бевацизумаба и сунитиниба оказалась эффективной и безопасной у больных, рефрактерных к терапии сунитинибом.

В другом исследовании I фазы D.R. Feldman и соавт. [38] также исследовали эффективность и переносимость комбинации сунитиниба и бевацизумаба. Больные метастатическим ПКР ($n=19$) получали сунитиниб в возрастающих дозах от 25 до 50 мг в день с фиксированной дозой бевацизумаба (10 мг/кг, в/в). Частичный ответ зарегистрирован у 37% пациентов. К серьезным побочным эффектам 4 степени отнесли кровотечение у 1 больного и инфаркт миокарда также у 1 пациента в подгруппе с наивысшей дозировкой препарата.

В настоящее время продолжается несколько международных исследований по сравнению комбинации бевацизумаба и ИФН- α с комбинацией бевацизумаба и темсиrolимуса, бевацизумаба и эверолимуса. Также изучают влияние назначения бевацизумаба перед циторедуктивной нефрэктомией и после нее. В исследовании START оце-

нивается эффективность последовательного применения 3 препаратов: бевацизумаба, сунитиниба и темсиrolимуса. При начальном лечении Авастином и прогрессировании пациенты рандомизируются на 2 группы, в одной из которых назначают сунитиниб, а в другой — темсиrolимус. Ожидается, что текущие протоколы III фазы по изучению комбинированного и последовательного применения таргетных препаратов должны подтвердить данные об увеличении безрецидивной и общей выживаемости, полученные в исследованиях II фазы.

Заключение

Клинические исследования, посвященные изучению бевацизумаба, продемонстрировали высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, невысокую частоту развития побочных эффектов и улучшение показателей выживаемости при лечении распространенного ПКР. Авастин в комбинации с ИФН- α в настоящее время рекомендован к применению в качестве терапии 1-й линии у больных светлоклеточным метастатическим ПКР благоприятного и промежуточного прогноза. Одной из положительных характеристик бевацизумаба является в/в введение, позволяющее врачу каждые 2 нед контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата. Проведение последовательной терапии ингибиторами ангиогенеза при назначении Авастина в 1-й линии, а также комбинация Авастина с другими таргетными препаратами, как ожидается, приведет к увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости больных метастатическим ПКР.

Литература

1. Cohen H., McGovern F. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:3477—90.
2. Keane T., Gillatt D., Evans C. P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;Suppl 6: 374—84.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
4. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071—6.
5. De Mulder P.H.M., Patard J.-J., Szczylik C. et al. Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:665—71.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983—1993. *Semin Oncol* 1995;22:42—60.
7. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. *European Association of Urology*, 2009.
8. Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408—17.
9. Stadler W.M., Huo D., George C. et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil-based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170:1141—5.
10. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001425.
11. Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8): 2530—40.
12. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. 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.
13. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008;Suppl 7:579—84.
14. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82—7.
15. Ravaud A., Wallerand H., Culine S. et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;54(2):315—25.

16. Patard J.-J. New treatment options for renal cell cancer — critical evaluation. *Eur Urol* 2008; Suppl 7:443—6.
17. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601—9.
18. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
19. Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125—34.
20. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271—81.
21. 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;372:449—56.
22. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633—43.
23. Avastin prescribing information. Available at <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/insert.jsp>
24. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427—34.
25. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:7889—96.
26. Bukowski R.M., Kabbinavar F.F., Figlin R.A. et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4536—41.
27. 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;370:2103—11.
28. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470—6.
29. Mickisch G.H., Escudier B., Gore M. et al. Costs of managing side effects using first-line bevacizumab plus lower-dose interferon- α 2a in patients with metastatic renal cell carcinoma in Germany, France, and UK. 2009 Genitourinary Cancers Symposium. Abstr 312.
30. Hutson T.E., Figlin R.A., Kuhn J.G., Motzer R.J. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13(10):1084—96.
31. Escudier B. J., Ravaud A., Bracarda S. Efficacy and safety of first-line bevacizumab (BEV) plus interferon- α 2a (IFN) in subgroups of patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2008 Genitourinary Cancers Symposium. Abstr 358.
32. Escudier B.J., Bellmunt J., Negrier S. et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009;27:15. Abstr 5020.
33. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proc ASCO Genitourinary Cancers Symposium* 2008. Abstr 350.
34. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J. et al. Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2009;27(18). LBA5019.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
36. Merchan J.R., Liu G., Fitch T. et al. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: phase I safety and activity results. *Proc ASCO J Clin Oncol* 2007;25:5034.
37. Medioni J., Banu E., Helley D. et al. Salvage therapy with bevacizumab—sunitinib combination after failure of sunitinib alone for metastatic renal cell carcinoma. A case series. *Eur Urol* 2009;56(1):1—236.
38. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Proc ASCO J Clin Oncol* 2007;25:5099.