Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, лекарственная терапия рака почки, тирозинкиназный ингибитор, mTOR ингибитор

Keywords:

renal cell carcinoma, medical treatment, tyrosine kinase inhibitor, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-128-131

Для корреспонденции:

Попов Александр Михайлович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10
E-mail: apopov@mrrc.obninsk.ru
Статья поступила 10.10.2015 г., принята к печати 20.11.2015 г.

For correspondence:

Popov Aleksandr Mikhailovich – PhD, senior researcher of department of radical and surgical treatment of urological diseases with group of brachytherapy of prostate cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: ul. Marshalla Zhukova 10, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia
E-mail: apopov@mrrc.obninsk.ru
The article was received 10.10.2015, accepted for publication 20.11.2015

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В 2014–2015 ГГ.

Попов А.М.¹, Карякин О.Б.¹, Каприн А.Д.²

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)
249031, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Россия)
249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

Резюме

За последнее десятилетие произошли значительные изменения в подходах к лекарственному лечению почечно-клеточного рака. В клинической практике появилась группа таргетных препаратов, назначение которых позволило увеличить продолжительность жизни больных распространенным раком почки. Проведенные исследования посвящены изучению последовательности назначения таргетных агентов, их комбинации, изучению новых препаратов и выявлению прогностических факторов.

RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF MEDICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA IN 2014–2015

Popov A.M.¹, Karyakin O.B.¹, Kaprin A.D.²

¹ A. Tsyb MRRRC (Obninsk, Russian Federation)
ul. Marshalla Zhukova 10, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

² NMRRRC (Obninsk, Russia)
ul. Korolyeva 4, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Over the last decade there have been significant changes in the approaches to the drug treatment of renal cell carcinoma. In clinical practice, there was a group of targeted drugs, the purpose of which has increased the life expectancy of patients with advanced kidney cancer. The studies devoted to the study of the sequence of destination targeted agents, combinations, studies of new drugs and to identify prognostic factors, are held.

За последнее десятилетие произошли значительные изменения в подходах к лекарственному лечению почечно-клеточного рака (ПКР). Для лечения распространенного рака почки с успехом используются таргетные препараты.

Продолжаются дискуссии по поводу назначения адъювантной терапии после радикального хирургического лечения ПКР. Проведено исследование III фазы, посвященное изучению эффективности таргетных препаратов в адъювантном режиме у больных ПКР с промежуточным и высоким риском развития рецидива заболевания после нефрэктомии [1]. В исследование включено 1943 пациента ПКР. После хирургического лечения больные рандомизированы по трем группам. В двух из них назначались сунитиниб или сорафениб в стандартных режимах и в третьей — плацебо. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группах сунитиниба, сорафениба и плацебо составила 53,5, 52,5 и 55,8% соответственно. Таким образом, эффективное адъювантное лечение для больных ПКР в настоящее время по-прежнему отсутствует.

Наибольшее количество исследований посвящено лекарственному лечению распространенного ПКР. Наиболее эффективным представляется последовательное назначение таргетных препаратов. В многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Италии, выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных метастатическим ПКР (мПКР) при последовательном использовании сорафениб-сунитиниб (Со-Су) составила 17,2 месяца против 11,7 месяцев при назначении сунитиниб-сорафениб (Су-Со) [2].

В этом году опубликованы результаты рандомизированного исследования SWITCH с подобным дизайном, целью которого являлось улучшение ВБП при использовании последовательности Со-Су [3]. Изучение общей выживаемости (ОВ) в группах являлось второй задачей исследования. Смена препарата выполнялась в случае прогрессирования заболевания или развития непереносимости. Цель исследования не была достигнута, медиана ВБП при назначении Со-Су составила 12,5 месяца и 14,9 месяцев в группе Су-Со. Показатели медианы ОВ также достоверно не отличались: 31,5 и 30,2 месяца при назначении Со-Су и Су-Со, соответственно. Таким образом, полученные данные не подтвердили преимуществ использования сорафениба в первой линии терапии у больных благоприятным и промежуточным прогнозом мПМКР.

Годом ранее, были продемонстрированы результаты исследования II фазы рандомизированного исследования RECORD-3, в котором сравнивались последовательности эверолимус-сунитиниб (Эве-Су) и сунитиниб-эверолимус (Су-Эве) у больных мПМКР [4]. Предполагалось, что эффективность Эве-Су не хуже, чем Су-Эве. Однако, медианы ВБП и ОВ при назначении Эве-Су и Су-Эве составили 21,1 месяца против 25,8 месяца и 22,4 месяца против 32 месяцев соответственно. Последовательное назначение Су-Эве остается одним из стандартных подходов в лечении мПМКР.

Продолжается поиск путей снижения токсичности таргетных препаратов. В исследовании RAINBOW, проведен многоцентровой ретроспективный анализ назначения сунитиниба в режимах 2/1 (2 недели — прием, 1 неделя — перерыв) и 4/2 (4 недели — прием, 2 недели — перерыв) у больных мПМКР [5]. В исследуемой группе, состоявшей из подгруппы 1 (208 пациентов), в которой назначалось лечение по стандартной схеме 4/2 с последующим изменением режима приема на 2/1, в связи с развитием неблагоприятных явлений (НЯ), и подгруппы 2 (41 пациент), находящихся по мнению лечащего врача в неоптимальном клиническом состоянии, лечение сразу начинали в режиме — 2/1. Группу сравнения составили из 211 больных мПМКР, которым проводилось лечение по стандартной схеме 4/2. В подгруппе 1 изменение режима приема препарата с 4/2 на 2/1 позволило снизить количество неблагоприятных явлений III–IV степени с 45,7% до 8,2% ($p < 0,001$). Статистически достоверное снижение неблагоприятных явлений III–IV степени произошло в отношении утомляемости, мукозитов, диареи, артериальной гипертензии, ладонно-подошвенного синдрома, тромбоцитопении. Количество НЯ III–IV степени в подгруппе 2, начинавшим лечение по схеме 2/1 и контрольной группе было сопоставимо — 26,8% и 29,4% соответственно. Медиана ВБП в подгруппах 1, 2 и группе контроля составила 30,2 месяца, 10,4 месяца и 9,7 месяцев соответственно. Однако, следует отметить, что эти группы различались по распространенности заболевания, статусу активности, гистологической форме опухоли и прогностическим факторам.

Сравнение эффективности сунитиниба в режимах 4/2 и 2/1 проведено в рандомизированном исследовании II фазы RESTORE [6]. В работу включено 76 пациентов светлоклеточным мПМКР. Показатели медианы ВБП

в группах 2/1 и 4/2 составили 12,1 месяца и 10,1 месяца соответственно. Так же, как и в исследовании RAINBOW, отмечено достоверное улучшение профиля токсичности сунитиниба при назначении в режиме 2/1. Возможность модификации режима приема препарата отражена в международных рекомендациях [7].

В исследовании II фазы EVERSUN изучалась возможность преодоления раннего развития резистентности к таргетной терапии путем поочередного назначения препаратов с различным механизмом действия [8]. Использовался 12-недельный цикл таргетного лечения: сунитиниб 4/2 — эверолимус 5/1. Эффективность такого режима оказалась ниже предполагаемых показателей. Медиана ВБП составила 8 месяцев, а медиана ОВ — 17 месяцев. Авторы сделали вывод о нецелесообразности такого режима лечения и необходимости продолжения первой линии таргетной терапии до развития прогрессирования заболевания или непереносимости препарата.

В исследовании RECORD-1 была продемонстрирована эффективность и безопасность применения эверолимуса во второй-третьей линиях терапии мПМКР [9]. В этом году доложены результаты исследования II фазы RECORD-4 с последующим подгрупповым анализом, в которых отражена активность эверолимуса во второй линии терапии после сунитиниба, после иной анти-VEGF терапии, после цитокинов [10, 11]. Медиана ВБП в общей популяции из 134 больных составила 7,8 месяца, после сунитиниба — 5,7 месяца, после другой анти-VEGF терапии — 7,8 месяца, после цитокинов — 12,9 месяца.

Эффективность и безопасность использования эверолимуса после назначения схемы бевацизумаб + ИНФ альфа изучалась в исследовании AVATOR [12]. В ретроспективном анализе группы из 42 больных мПМКР, которым последовательно назначались бевацизумаб + ИНФ альфа или только бевацизумаб и затем эверолимус, медиана ВБП составила 17 месяцев, медиана ОВ не достигнута. Побочные эффекты эверолимуса соответствовали известному профилю токсичности препарата. Высокая активность эверолимуса после применения бевацизумаба с ИНФ-альфа или без последнего была продемонстрирована и в Российском многоцентровом проспективном исследовании [13]. Медиана ВБП 37 больных светлоклеточным мПМКР на фоне терапии эверолимусом составила 11,5 месяца. Можно утверждать, что эверолимус эффективен во второй линии терапии независимо от предшествующего лекарственного препарата.

Изучение эффективности темзиролимуса во второй линии терапии после сунитиниба проводилось в рандомизированном исследовании III фазы INTORSECT [14]. В группе сравнения во второй линии назначался сорафениб. Достоверных различий в медиане ВБП выявлено не было, данный показатель составил 4,3 месяца и 3,9 месяца при использовании темзиролимуса и сорафениба, соответственно. А медиана ОВ оказалась выше в группе сорафениба — 16,6 месяца против 12,3 месяца ($p < 0,01$). Темзиролимус не подходит для применения во второй линии терапии после сунитиниба. Мета-анализ данных литературы проведенный Iacovelli R. и соавт. [15], продемонстрировали неравнозначность ингибиторов mTOR во второй линии терапии мПМКР. Эверолимус

обладает большей эффективностью в этой ситуации, снижая риск смерти на 26%, по сравнению с темзиролимусом.

Выбор оптимальной последовательности таргетных препаратов остается одним из актуальных вопросов терапии мПКР. Выполнен подгрупповой анализ рандомизированного исследования III фазы AXIS, в котором проводилось сравнение эффективности акситиниба и сорафениба во второй линии терапии после сунитиниба или цитокинов [16]. Полученные данные показали, что эффективность препаратов после использования сунитиниба не зависела от ответа заболевания, зарегистрированного в первой линии терапии. Также не было отмечено различий в эффективности акситиниба в зависимости от длительности терапии сунитинибом. В проспективном исследовании Bergmann L. и соавт., эверолимус назначался во второй линии терапии [17]. Проведен подгрупповой анализ 257 больных мПКР, которым в первой линии — назначалась VEGF-направленная терапия. Полученные данные не выявили различий в эффективности эверолимуса в зависимости от длительности предшествующего лекарственного лечения. То есть, при назначении акситиниба или эверолимуса не следует ориентироваться на ответ заболевания в первой линии терапии и ее длительность.

Эффективность таргетных препаратов у больных несветлоклеточным мПКР остается предметом изучения. Целью рандомизированного исследования ESPN являлось сравнение эффективности сунитиниба и эверолимуса у 108 больных с несветлоклеточными формами мПКР [18]. Медиана ВБП при назначении сунитиниба была достоверно выше и составила 8,3 месяца против 5,6 месяца — в группе эверолимуса. При подгрупповом анализе эффективность эверолимуса оказалась выше у больных с хромофобным мПКР и при неблагоприятном прогнозе. В проспективном исследовании II фазы SUPAP подтверждена активность сунитиниба у больных папиллярным раком I и II типов [19]. Медианы ВБП и ОВ 15 больных папиллярным мПКР I типа и 46 — папиллярным мПКР II типа составили 6,6 месяца и 5,5 месяца, 17,8 месяца и 12,4 месяца соответственно.

Список литературы/References

- Hass N.B., Manola J., Uzzo R.G., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33 Suppl 7; abstr 403.
- Porta C., Procopio G., Carteni G., Sabbatini R., Bearz A., Chiappino I., Ruggeri E.M., Re G.L., Ricotta R., Zustovich F., Landi L., Calciogno A., Imarisio I., Verzoni E., Rizzo M., Paglino C., Guadalupe V., Bajetta E. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma: an Italian multicenter retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int* 2011; 108 (8): E250–257.
- Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M., Fischer von Weikersthal L., Goebell P.J., Lerchenmüller C., Zimmermann U., Bos M.M., Freier W., Schirrmacher-Memmel S., Staehler M., Pahernik S., Los M., Schenck M., Flörcken A., van Arkel C., Hauswald K., Indorf M., Gottstein D., Michel M.S. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 2015; 68 (5): 837–847.
- Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M., Falcon S., Cosgriff T., Harker W.G., Srimuninnimit V., Pittman K., Sabbatini R., Rha S.Y., Flaig T.W., Page R., Bavbek S., Beck J.T., Patel P., Cheung F.Y., Yadav S., Schiff E.M., Wang X., Niolat J., Sellami D., Anak O., Knox J.J. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (25): 2765–2772.
- Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M., Galli L., Procopio G., Sisani M., Longo F., Santoni M., Morelli F., Di Lorenzo G., Altavilla A., Porta C., Camerini A., Escudier B.; Rainbow Group. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: The RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26 (10): 2107–13.
- Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.H., Lee D.H., Ryoo H.M., Song C., Hong B., Hong J.H., Ahn H. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann of Oncol* 2015; 26 (11): 2300–2305.

Опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего эверолимус и ниволумаб у больных светлоклеточным мПКР после неудачи атиангиогенной терапии [20]. Ниволумаб — моноклональное антитело, блокирующее рецептор PD-1 (programmed death 1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов, препятствует связыванию PD-1 с соответствующим лигандом PD-L1, обеспечивая восстановление клеточного иммунитета. Результаты исследования выявили достоверное преимущество ниволумаба в отношении ОВ. Данный препарат пока не зарегистрирован в РФ, однако в настоящее время иницирована программа расширенного доступа к препарату, которая позволяет проводить лечение ниволумабом пациентам с мПКР, у которых выявлено прогрессирование на фоне таргетной терапии. Эта программа стартовала в нескольких клиниках, в том числе и в Национальном медицинском исследовательском радиологическом центре Минздрава России.

Продолжается поиск прогностических маркеров. Изучена корреляция уровня экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани из парафиновых блоков и эффективности ингибиторов тирозинкиназ [21]. Образцы опухоли взяты из рандомизированного исследования III фазы COMPARZ, в котором проводилось сравнение эффективности сунитиниба и пазопаниба у больных мПКР. Отмечено, что высокий уровень экспрессии PD-L1 был ассоциирован с более короткой ОВ. Результаты были схожи для пазопаниба и сунитиниба. Последующие исследования позволяют оценить возможность использования данного показателя в качестве маркера таргетной терапии.

Таргетная терапия прочно заняла свое место в лечении больных мПКР. Однако, сохраняются вопросы по выбору оптимальной последовательности препаратов. Возобновлен интерес к иммунотерапии, одним из представителей этой группы является ниволумаб, уже продемонстрировавший свою эффективность. Продолжающиеся исследования новых таргетных средств вероятно внесут коррективы в алгоритм лекарственного лечения больных мПКР.

7. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2015; 67 (5): 913–924.
8. Davis I.D., Long A., Martin A., et al. EVERSUN: A phase II trial of everolimus alternating with sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (aRCC) (ANZUP trial 0901). *J Clin Oncol.* 2014; 32 Suppl 4 (abstr 438).
9. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., Hutson T.E., Porta C., Bracarda S., Grünwald V., Thompson J.A., Figlin R.A., Hollaender N., Urbanowitz G., Berg W.J., Kay A., Lebwohl D., Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372 (9637): 449–456.
10. Motzer R.J., Alyasova A., Ye D., et al. Phase 2 trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *ASCO.* 2015; abstr. 4518
11. Alekseev B., Yang L., Alyasova A., et al. RECORD-4 Multicenter phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: pooled anti-VEGF cohort subanalysis. *ESMO.* 2015; abstr. 2620
12. Thierry-Vuillemin A., Theodore C., Jacobasch L., Schmitz J., Papandreou C., Guillot A., Emmanouilides C., Slimane K., Kelkoul N., Kim S., Nguyen Tan Hon T. Efficacy and Safety of Sequential Use of Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated With Bevacizumab With or Without Interferon Therapy: Results From the European AVATAR Study. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13 (3): 231–238.
13. Tsimafeyeu I., Snegovoy A., Varlamov S., Safina S., Varlamov I., Gurina L., Manzuk L. Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Targ Oncol.* 2015; 10 (3): 423–427.
14. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E., Bjarnason G.A., Lim H.Y., Pittman K.B., Senico P., Niethammer A., Lu D.R., Hariharan S., Motzer R.J. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (8): 760–767.
15. Iacovelli R., Santoni M., Verzoni E., Grassi P., Testa I., de Braud F., Cascinu S., Procopio G. Everolimus and temsirolimus are not the same second-line in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis of literature data. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13 (2): 137–141.
16. Escudier B., Michaelson M.D., Motzer R.J., Hutson T.E., Clark J.I., Lim H.Y., Porfiri E., Zalewski P., Kannourakis G., Staehler M., Tarazi J., Rosbrook B., Cisar L., Hariharan S., Kim S., Rini B.I. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *BJC* 2014; 110 (12): 2821–2828.
17. Bergmann L., Kube U., Doehn C., Steiner T., Goebell P.J., Kindler M., Herrmann E., Janssen J., Weikert S., Scheffler M.T., Schmitz J., Albrecht M., Staehler M. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. *BMC Cancer* 2015; 15: 303.
18. Armstrong A., et al. Presented at: 2015 ASCO annual meeting; 29 May–2 June 2015; Chicago, IL. Abstract 4507
19. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M., Chevreau C., Gravis G., Zanetta S., Theodore C., Jimenez M., Sevin E., Laguerre B., Rolland F., Ouali M., Culine S., Escudier B. First-line treatment with sunitinib for type I and type II locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann of Oncol.* 2015; 26 (6): 1123–1128.
20. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Pli-mack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373 (19): 1803–1813.
21. Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P., Signoretti S., Liu Y., Gagnon R., Deen K., Carpenter C., Benson P., Ho T.H., Pandite L., de Souza P., Powles T., Motzer R.J. Correlation of PD-L1 Tumor Expression and Treatment Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib or Pazopanib: Results from COMPARZ, a Randomized Controlled Trial. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (5): 1071–1077.

Информация об авторах:

1. Попов Александр Михайлович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Карякин Олег Борисович — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Каприн Андрей Дмитриевич — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about authors:

1. Popov Aleksandr Mikhailovich – PhD, senior researcher of department of radial and surgical treatment of urological diseases with group of brachytherapy of prostate cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Karyakin Oleg Borisovich – PhD, MD, professor, head of department of radial and surgical treatment of urological diseases with group of brachytherapy of prostate cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Kaprin Andrey Dmitrievich – corr. Member of RAS, Phd, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Попов А.М., Карякин О.Б., Каприн А.Д. Результаты клинических исследований лекарственного лечения почечно-клеточного рака в 2014–2015 гг. *Исследования и практика в медицине.* 2015; 2(4): 128–131. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-128-131

Popov A.M., Karyakin O.B., Kaprin A.D. Results of clinical trials of medical treatment of renal cell carcinoma in 2014–2015. *Issled. prakt. Med.* 2015; 2(4): 128–131. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-128-131

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.