

Э.А. Стаховский, д.м.н., профессор, Национальный институт рака, г. Киев.

# Парадигма выбора таргетной терапии при почечноклеточной карциноме

**П**очечноклеточная карцинома (ПКК) является наиболее частой формой рака почки и составляет 85% всех случаев [1]. Клиническое течение ПКК характеризуется быстрым метастазированием. Практически 25-30% больных имеют метастазы при первично установленном диагнозе ПКК [2, 3].

Согласно данным статистики Американского общества рака 10-е место среди причин смертности в США занимают ПКК и рак лоханки. В 2008 г. Американское общество рака зафиксировало 54 390 новых случаев заболевания ПКК и раком лоханки и 13 010 смертей. Заболеваемость ПКК увеличивается в среднем на 2% в год [4, 5].

В Европе ежегодно выявляют около 40 тыс. новых случаев заболевания ПКК, что приводит к увеличению смертности, связанной с этой патологией [6, 7].

Данные украинских центров показывают, что ПКК занимает 3-е место по распространенности среди онкоурологических заболеваний, уступая новообразованиям предстательной железы и мочевого пузыря. IV стадия была установлена в 20-50% случаев у пациентов с впервые диагностированной ПКК.

Медиана общей выживаемости (ОВ) больных метастатической ПКК в среднем равнялась 13 мес, а ожидаемая 5-летняя выживаемость составляла менее 20% [8, 9].

Несмотря на то что основным методом борьбы с ПКК остается хирургическое лечение, остро стоит проблема медикаментозной терапии у пациентов с неоперабельными формами, а также предотвращения последующих рецидивов заболевания. Поэтому в современной клинической практике идет постоянный поиск новых средств медикаментозной терапии ПКК, способных затормозить прогрессирование заболевания.

Результаты исследований последних лет значительно изменили подходы к системному противоопухолевому лечению распространенных злокачественных новообразований почек: у практикующих онкологов и химиотерапевтов появился целый арсенал так называемых таргетных препаратов, позволяющих добиваться стабилизации течения опухолевого процесса.

В основе поиска новых таргетных препаратов лежат фундаментальные исследования, посвященные изучению нарушений сигнальных путей клеточной пролиферации и дифференцировки, которые играют важную роль в патогенезе многих злокачественных опухолей, в том числе ПКК.

С учетом распространенности и изученности патогенеза прогрессирования светлоклеточной ПКК наибольшего успеха удалось добиться в понимании именно этого типа рака почки.

В настоящее время определено значение пути пролиферации, управляемого гипоксией, который основан на стимулирующем действии фактора, индуцированного гипоксией (HIF, hypoxia-inducible factor), и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, vascular endothelial growth factor). Патогенез светлоклеточной ПКК в 65% случаев связан с утратой гена-супрессора von Hippel-Lindau (VHL), что приводит к запуску управляемого гипоксией пути пролиферации и накоплению HIF и гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь VEGF, а также тромбоцитарного (PDGF, platelet-derived growth factor) и трансформирующих (TGF $\alpha$  и  $\beta$ , transforming growth factor  $\alpha$  и  $\beta$ ) факторов роста,

которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети [10-16]. Неоангиогенез является необходимым условием роста ПКК.

Гиперэкспрессия тирозинкиназных рецепторов VEGF (VEGFR) и PDGF (PDGFR) также является одним из механизмов роста опухоли и неоангиогенеза. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие и прогрессирование заболевания (рис. 1) [9-13].

Блокаторы фактора роста эндотелия сосудов широко представлены в клинической практике. Бевацизумаб – моноклональное антитело, блокирующее VEGF. Бевацизумаб применяется при ПКК в сочетании с интерфероном- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ). Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов VEGF (TKI VEGFR) – сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб, которые утверждены для лечения ПКК.

Препараты, воздействующие на VEGFR, и бевацизумаб показали эффективность в терапии больных ПКК, ранее не получавших лечения или принимавших цитокины, что выражалось в увеличении безрецидивной выживаемости (БРВ) или общей выживаемости (ОВ) (рис. 2) [17-20]. В настоящее время таргетная терапия, направленная на блокирование специфических целевых рецепторов, участвующих в процессах регуляции пролиферации, метаболизма клеток и ангиогенеза, считается стандартом лечения при распространенной ПКК. Для широкого клинического применения утверждены семь препаратов таргетной терапии ПКК [17-20].

Таргетные препараты, действующие на VEGF-путь, характеризуются устойчивым клиническим эффектом при лечении больных с распространенной ПКК.

В современных международных клинических рекомендациях (EAU, ESMO, EORTC-GU и NCCN) для первой линии терапии ПКК предусматривается использование сунитиниба, сорафениба, бевацизумаба в комбинации с ИФН- $\alpha$  и пазопанибом у пациентов с благоприятной или промежуточной категорией риска по шкале Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [13, 31]. mTOR блокатор темсиrolimus рекомендован для пациентов с плохим прогнозом по критериям шкалы MSKCC [16-19].

Реалии клинической практики лечения рака почки связаны с неизбежностью изменения дальнейшей тактики у пациентов, по причине прогрессирования заболевания, что обусловлено устойчивостью к терапии первой линии. В данном случае актуальным аспектом является оптимальный выбор препарата 2-й линии терапии рака почки при неэффективности применения ингибиторов VEGF. Для второй линии терапии ПКК рекомендованы сорафениб, сунитиниб и пазопаниб для пациентов с резистентностью к цитокинам (табл. 1). Эверолимус, а также ингибиторы TKI VEGF рекомендованы в качестве 2-й линии терапии [16-19, 21-23]. Главной дилеммой данного выбора является оценка возможной резистентности к ингибиторам VEGF, которая часто развивается при длительном использовании ингибиторов VEGF, действующих на HIF/VEGF-путь (рис. 1). При развитии резистентности к ингибиторам VEGF требуется блокирование



Э.А. Стаховский

альтернативных патогенетических путей, одним из которых является mTOR (mTOR – mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих) [15-16], отвечающий за неоангиогенез и пролиферацию опухоли (рис. 1). mTOR является важным компонентом фосфоинозитидной 3-киназы (PI3K)/Akt сигнального пути, который служит регулятором роста и пролиферации эукариотических клеток [18-20]. Киназа mTOR вовлечена в патогенез многих типов рака, в том числе метастатической ПКК [10-12].

При многих раковых опухолях отмечается нарушение регуляции PI3K/Akt/mTOR сигнального пути, что присутствует при ПКК [12]. Данное явление объясняет агрессивное и быстрое прогрессирование такого варианта опухоли [14]. Путь mTOR участвует в ангиогенезе и опосредован через PI3K. Кроме того, mTOR регулирует трансляцию двух белков: 4E-BP1-связывающего белка (4E-BP1 – eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein) и S6K1-рибосомной киназы (S6K1 – ribosomal S6 kinase 1), что приводит к увеличению уровня специфических белков, участвующих в процессах роста и пролиферации клеток.

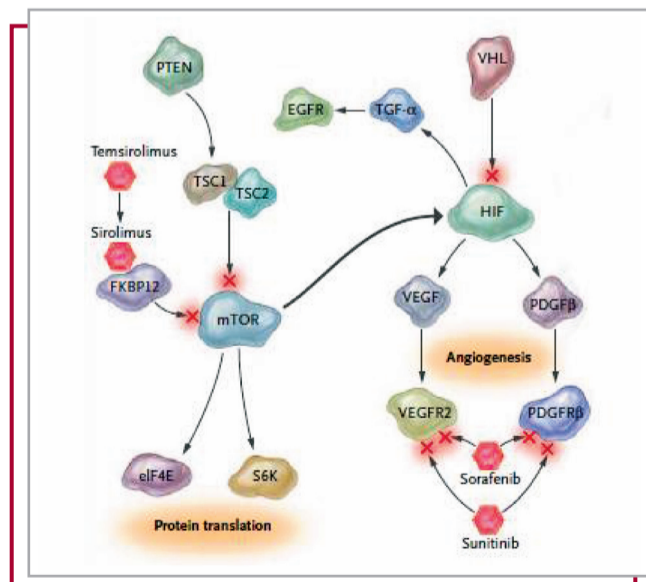
Гиперактивность mTOR сигнализации может быть обусловлена рядом механизмов, таких как гиперэкспрессия или активация рецепторов факторов роста, активирующая мутация в PI3K/Akt, снижение экспрессии генов-супрессоров опухолей туберозного склероза TSC1/2, а также других генов-супрессоров опухолей, например PTEN и VHL [10, 12]. Избыточная продукция факторов роста (VEGF) в опухолевых клетках, в свою очередь, может привести к активации mTOR сигнализации в соседних эндотелиальных клетках, что лежит в основе избыточного ангиогенеза [14].

Первым представителем группы mTOR-блокаторов был сиролимус. Первоначальные исследования рапамицина, также известного как сиролимус, показали, что он обладает фунгицидными, иммуносупрессивными и антипролиферативными свойствами. В последующем сиролимус был впервые одобрен в качестве иммуносупрессанта для больных с трансплантацией органов, также для профилактики повторного стенозирования у пациентов со стентами коронарных артерий [21].

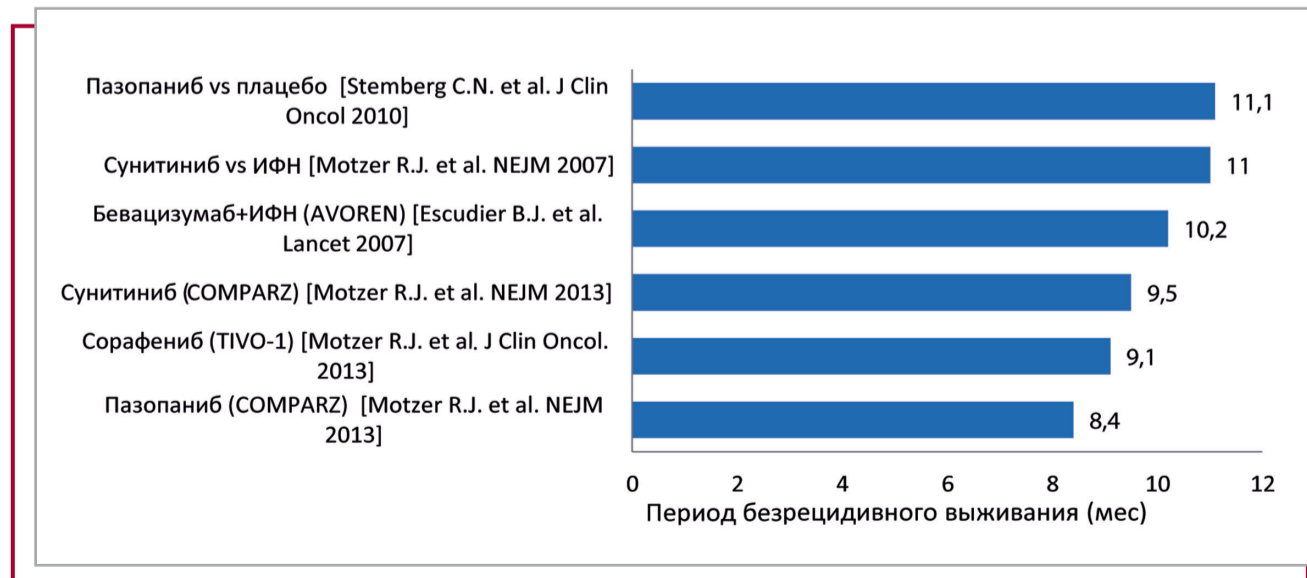
В настоящее время группа mTOR-блокаторов представлена эверолимусом, темсиrolimusом и ридафолимусом, которые являются структурными производными макроциклического лактона рапамицина. Эверолимус, темсиrolimus и ридафолимус ингибируют mTOR мультикиназный путь связывания с цитозольным белком FKBP-12. Все три препарата были оценены в клинических исследованиях у пациентов с различными формами рака [21].

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (RECORD-1) была показана клиническая эффективность применения эверолимуса при лечении ПКК. В исследовании принимали участие 410 больных мПКК после

Продолжение на стр. 30.



**Рис. 1. Молекулярный патогенез ангиогенеза и пролиферации при раке почки: возможности таргетной терапии (Brugha J. 2007)**  
VHL – von Hippel-Lindau protein, HIF – hypoxia-inducible factor, TGF- $\alpha$  – transforming growth factor  $\beta$ , VEGF – vascular endothelial growth factor A, PDGF $\beta$  – platelet-derived growth factor  $\beta$ , EGFR – epidermal growth factor receptor, VEGFR2 VEGF receptor 2, PDGFR  $\beta$  PDGF receptor  $\beta$ , PTEN phosphatase and tensin homologue, TSC1 and TSC2 – tuberous sclerosis complex 1 and 2, FKBP12 FK506 – binding protein, mTOR – mammalian target of rapamycin complex 1 kinase, 4E – eukaryotic translation initiation factor 4E, S6K – S6 kinase.



**Рис. 2. Результаты клинических исследований III фазы у пациентов с ПКК, получавших ингибиторы VEGF в качестве первой линии терапии**

бора в терапии рака молочной железы резистент-

таргетной эффективности

терапии онкологических

траншение данной информации любыми

na: final results and analysis of prognostic

**ИНТОР**  
таблетки  
эверолимус

Э.А. Стаховский, д.м.н., профессор, Национальный институт рака, г. Киев.

## Парадигма выбора таргетной терапии при почечноклеточной карциноме

Продолжение. Начало на стр. 29.

прогрессирования заболевания на фоне сунитиниба и/или сорафениба. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы с лечением эверолимусом в дозе 10 мг перорально ежедневно (n=272) или плацебо (n=138). Лечение в обеих группах проводилось до прогрессирования заболевания, или развития неприемлемых побочных эффектов, смерти или прекращения терапии по другим причинам [26].

После второго промежуточного анализа комитет экспертов по независимому мониторингу принял решение досрочно прервать исследование, поскольку была достигнута заранее установленная пороговая величина эффективности и получены критерии соответствия положительному результату исследования. Медиана продолжительности лечения в группе эверолимуса составила 95 (12-315) дней, в группе плацебо – 57 (21-237) дней. К дате досрочного прекращения исследования терапию продолжали 140 (51%) больных в группе эверолимуса и 30 (22%) – в группе плацебо. Основными причинами прекращения лечения были прогрессирование заболевания, возникновение нежелательных явлений, смерть или отзыв согласия.

К моменту прекращения исследования согласно независимой оценке установлено, что применение эверолимуса снижало риск прогрессирования заболевания на 70% (отношение рисков 0,30, 95% доверительный интервал 0,22-0,40, p<0,0001). Медиана БПВ была значительно выше в группе больных, получавших эверолимус, и составила 4 (3,7-5,5) мес vs 1,9 (1,8-1,9) мес в группе плацебо (p<0,0001).

Вероятность отсутствия прогрессирования заболевания через 6 мес для больных, получавших эверолимус, составила 26% (14-37), в группе плацебо – лишь 2% (0-6) [26]. Результаты анализа БПВ, основанные на оценке исследователем, проведенной до централизованного пересмотра, полностью совпали с таковыми первого промежуточного анализа эффективности (n=410): в группе лечения эверолимусом медиана БПВ составила 4,9 vs 1,87 мес (p<0,0001) в группе плацебо [27].

Таким образом, заключительный статистический анализ, проведенный после закрытия двойного слепого анализа (n=416), показал: медиана БПВ в группе больных с эверолимусом составила 4,9 мес vs 1,9 мес в группе плацебо (p<0,0001) [28].

Независимый централизованный анализ в период первой промежуточной оценки показал, что частичный ответ наблюдался у 3 (1%), а стабилизация процесса – у 171 (63%) больных с эверолимусом, в то время как в группе плацебо лишь у 44 (32%) пациентов выявлена стабилизация заболевания. Представленное объяснение положительного влияния эверолимуса на БПВ было связано со стабилизацией опухолевого процесса [29].

После проведения итогового анализа частичный ответ зафиксирован у 5 (2%), стабилизация заболевания – у 185 (67%) пациентов в группе эверолимуса, а в группе плацебо ни в одном случае не наблюдался частичный ответ, стабилизация зарегистрирована лишь у 45 (32%) больных [28].

К моменту проведения анализа медиана ОВ в группе эверолимуса достигнута не была, а в группе плацебо она составила 8,8 мес [28]. Анализ ОВ, вероятнее всего, был искажен по причине перехода пациентов из группы плацебо на открытый прием эверолимуса. В связи с этическими аспектами проведения данного исследования. Медиана ОВ в группе больных, принимавших эверолимус, составила 14,78 (p=0,177) [26, 27, 29]. Клинический эффект относительно

выживаемости при применении эверолимуса был подтвержден результатом анализа, который рассчитывался для данного эффекта. В соответствии с этим анализом оценено среднее значение выживаемости относительно пациентов из группы плацебо, при отсутствии перехода на эверолимус, и больных с эверолимусом (10,0 vs 14,4 мес соответственно).

Эверолимус значительно улучшает показатели БПВ независимо от варианта предшествующей терапии или последовательности переключения препаратов TKI VEGF [33]. Результаты субанализа групп больных в зависимости от вариантов предшествующего лечения представлены в таблице 2.

Таким образом, исследование RECORD-1 поддерживает концепцию применения эверолимуса во 2-й линии после неэффективности ингибиторов TKI VEGF. Эверолимус был эффективным средством при лечении пациентов, получавших сунитиниб или сорафениб в первой линии терапии, а также в случаях последовательного использования двух препаратов TKI VEGF [33].

Данный факт был показан в исследовании RECORD-3, результаты которого были представлены на ASCO в 2013 г. [34]. В этом исследовании приняли участие пациенты с мПМК, не получавшие ранее таргетной терапии, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы:

1-я группа – эверолимус в дозе 10 мг/сут,

2-я группа – сунитиниб в дозе 50 мг/день.

Терапия назначалась до прогрессирования заболевания, в результате чего пациентов переводили с эверолимуса на сунитиниб (ЭВЕ-СУН) или с сунитиниба на эверолимус (СУН-ЭВЕ). Пациенты после перехода продолжали прием сунитиниба или эверолимуса до прогрессирования.

Основной целью исследования являлась оценка БПВ как показателей эффективности 1-й линии терапии эверолимусом, в сравнении с сунитинибом. Вторичной конечной точкой было определение частота объективного ответа и ОВ и безопасности сочетаний эверолимуса в 1-й и 2-й линии.

В исследование был включен 471 пациент (1-я группа ЭВЕ-СУН, n=238; 2-я группа СУН-ЭВЕ, n=233). Средний возраст участников составил 62 года. Большинство больных (85,4%) имели светлоклеточную ПМК. Промежуточный и высокий риск прогрессирования по критериям MSKCC был установлен у 56 и 14% пациентов соответственно. Низкий риск был отмечен у 30% больных, принявших участие в исследовании. Медиана наблюдения в исследовании составила 22,7 мес.

Результаты исследования показали, что у 53,7% пациентов, которые прекратили прием эверолимуса, в последующем были переведены на сунитиниб как препарат 2-й линии. В то же время в 2-й группе (сунитиниба) также 51,6% больных прекратили терапию из-за прогрессирования и были вынуждены перейти на эверолимус и продолжить лечение.

Таким образом, предварительный анализ результатов исследования RECORD-3 подтверждает необходимость назначения эверолимуса во 2-й линии после использования препаратов TKI VEGF при терапии ПМК по причине достоверного увеличения продолжительности суммарного периода БПВ на 10 мес. Дополнительные результаты эффективности для вторичных конечных точек еще предстоит увидеть, так как они будут опубликованы в 2014 г.

Современные рекомендации по лечению ПМК четко определяют последовательность назначения таргетной терапии. Учитывая тот факт, что в механизмах онкогенеза при ПМК большую роль играют процессы неоангиогенеза, в настоящее время препаратами первой линии являются блокаторы

**Таблица 3. Результаты исследования RECORD-3 (Motzer R.J. et al., 2013)**

	1-я группа ЭВЕ-СУН n=238	2-я группа СУН-ЭВЕ n=233	Сравнение ЭВЕ-СУН против СУН-ЭВЕ ОР (95% ДИ)
<b>1-я линия</b> Медиана БПВ (мес)	7,9	10,7	1,43 (1,15-1,77)
<b>2-я линия</b> Медиана БПВ (мес)	2,4	32,0	1,24 (0,94-1,64)

VEGF, которые могут дать пациенту в среднем 8-11 мес периода без прогрессирования. Исследование RECORD-3 показало отсутствие каких-либо преимуществ при назначении эверолимуса в 1-й линии терапии по сравнению с сунитинибом.

Имеются данные, свидетельствующие о развитии резистентности к агентам TKI VEGF (последняя лежит в основе прогрессирования заболевания и низкой эффективности последующего лечения с использованием препаратов этой группы), что является важным аргументом в пользу переключения пациентов на эверолимус в качестве 2-й линии терапии. Исследование RECORD-1 показало возможность достижения клинического эффекта у пациентов, ранее получавших препараты из группы TKI VEGF.

Таким образом, эверолимус показан пациентам с метастатической ПМК при неэффективности у них предшествующей терапии сунитинибом, сорафенибом или пазопанибom.

### Литература

- Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma // N Engl J Med 2005; 353: 2477-90.
- Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma // N Engl J Med 1996; 335: 865-75.
- Gupta K., Miller J.D., Li J.Z., Russell M.W., Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review // Cancer Treat Rev 2008; 34: 193-205.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. [http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT\\_lx\\_Cancer\\_Facts\\_and\\_Figures\\_2008.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_lx_Cancer_Facts_and_Figures_2008.asp).
- Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Cancer Stat Fact Sheets. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/index.html>.
- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010. – 124 с.
- 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.
- Coppin C., Porzolt F., Autenrieth M. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD001425.
- Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy // J Clin Oncol 2009; 27: 2278-87.
- Benjamin D., Colombi M., Moroni C., Hall M.N. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors // Nat Rev Drug Discov 2011; 10: 868-80.
- Leibwohl D., Thomas G., Lane H.A. et al. Research and innovation in the development of everolimus for oncology // Expert Opin Drug Discov 2011; 6: 323-38.
- Hussein Zadeh H.D., Garcia J.A. Therapeutic rationale for mTOR inhibition in advanced renal cell carcinoma // Curr Clin Pharmacol 2011; 6: 214-21.
- Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy // Cancer 2007; 109: 2257-67.
- Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies // N Engl J Med 2007; 356: 185-7.
- Escudier B., Katakia V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v137-9.
- Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update // Eur Urol 2010; 58: 398-406.
- De Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H., Marreaud S., Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer // Eur J Cancer 2009; 45: 765-73.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Kidney Cancer (Version 2.2012) 2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
- Dancey J.E. Therapeutic targets: mTOR and related pathways // Cancer Biol Ther 2006; 5: 1065-73.
- Taberero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose-and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamics study in patients with advanced solid tumors // J Clin Oncol 2008; 26 (10): 1603-10.
- O'Donnell A., Faivre S., Burris H.A. III et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamics study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors // J Clin Oncol 2008; 26 (10): 1588-95.
- Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J.M. et al. Identifying optimal biologic doses of Everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data // J Clin Oncol 2008; 26 (10): 1596-602.
- Jac J., Amato R.J., Giessinger S. et al. A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic renal cell carcinoma which has progressed on tyrosine kinase inhibition therapy. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings // J Clin Oncol 2008; 26: 5113.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // Cancer 2010; 116: 4256-65.
- 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.
- Escudier B., Ravaud A., Oudard S. et al. Phase-3 randomized trial of Everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma [Abstr 720] // Ann Oncol 2008; 19: 45.
- Motzer R.J., Kay A., Figlin R. et al. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2009 Genitourinary Cancers Symposium [Abstr 278]. American Society of Clinical. [http://www.asco.org/ASCO2/MultiMedia/Virtual+Meeting?&vmview=vm\\_session\\_presentations\\_view&confID=64sessionID=11](http://www.asco.org/ASCO2/MultiMedia/Virtual+Meeting?&vmview=vm_session_presentations_view&confID=64sessionID=11).
- Whorf R.C., Hainsworth J.D., Spigel D.R. et al. Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) // J Clin Oncol 2008; 26: 5010.
- Информация о препарате Афинитор. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology web site. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eaughuidelines/2009/Full/RCC.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eaughuidelines/2009/Full/RCC.pdf).
- Escudier B., Eisen T., Porta C., Patard J.J., Khoo V., Algaba F. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl. 7: vii 65-71.
- Calvo E. et al. Controversies in renal cell carcinoma: Treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy // European Journal of Cancer, 2014; 50: 1321-1329.
- Motzer R.J. et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at: ASCO Annual Meeting; 31 May-4 June 2013; Chicago, IL: abstract 4504.

296719/AFI/A3/10.14/20000



Линия терапии	Критерии риска прогрессирования MSKCC	Предыдущая терапия	Рекомендованная, стандартная терапия	Альтернативная терапия
1-я линия таргетной терапии	Низкий или промежуточный	–	Сунитиниб Бевацизумаб + ИФН Пазопаниб	Высокие дозы ИЛ-2 Сорафениб Клинические исследования
	Высокий риск	–	Темсиролimus	Сунитиниб Клинические исследования
2-я линия таргетной терапии	Все группы риска	VEGF ингибиторы	Эверолимус Акситиниб	Сорафениб
		Цитокины	Сорафениб Пазопаниб Акситиниб	Сунитиниб
3-я линия таргетной терапии	Все группы риска	2 ингибитора VEGF VEGF и mTOR ингибиторы	Эверолимус Ингибиторы тирозинкиназы	Клинические исследования Клинические исследования

Вариант предшествующей терапии перед рандомизацией	Эверолимус, n=277		Плацебо, n=139		Эффективность лечения	
	БПВ (мес)	П (95% ДИ)	БПВ (мес)	П (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
1-й препарат TKI VEGF	5,4	1,9	4,0	0,32 (0,24-0,43)		<0,01
2-й препарат TKI VEGF	4,0	1,8	3,9	0,32 (0,19-0,54)		<0,01
Сунитиниб как первичный TKI VEGF	3,9	1,8	4,6	0,34 (0,23-0,51)		<0,01
Сунитиниб как единственный антиопластический препарат	4,6	1,8	5,9	0,22 (0,09-0,55)		<0,01
Сорафениб как единственный первичный TKI VEGF	5,9	2,8	3,8	0,25 (0,16-0,42)		<0,01
Сорафениб как единственный антиопластический препарат	3,8	1,9	4,6	0,35 (0,14-0,88)		0,10