

Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

Отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Таргетная терапия — стандарт лечения распространенного светлоклеточного рака почки. Ожидаемым ответом на таргетную терапию является стабилизация опухолевого процесса. Основной целью таргетного лечения считается увеличение продолжительности жизни без прогрессирования. Инструментом для достижения этой цели служит последовательное назначение таргетных препаратов. В 1-й линии таргетной терапии рекомендовано применение антиангиогенных препаратов бевацизумаба, сунитиниба, сорафениба, pazopanib (в группах хорошего и промежуточного прогноза по MSKCC) и ингибитора mTOR темсиrolимуса (в группе плохого прогноза по MSKCC). Во 2-й линии терапии доказана эффективность антиангиогенного препарата акситиниба и ингибитора mTOR эверолимуса. Применение акситиниба после анти-VEGF-препаратов ассоциировано с кумулятивной токсичностью. Эффективность акситиниба при сорафениб-рефрактерном раке почки не доказана. В связи с этим оптимальным препаратом для проведения 2-й линии таргетной терапии остается эверолимус. После терапии эверолимусом можно рассчитывать на эффект повторного назначения антиангиогенной терапии.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, таргетная терапия 2-й линии, эверолимус, акситиниб

Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer

V.B. Matveev, M.I. Volkova

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Targeted therapy is a standard treatment in advanced renal cell carcinoma. Stabilization is an expected response to targeted therapy. The main goal of targeted therapy is to improve progression-free survival. This purpose is served through the sequential use of targeted agents. First-line therapy agents in the good and intermediate MSKCC prognostic groups are antiangiogenic ones such as bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib; in the poor MSKCC prognostic group treatment of choice is an mTOR inhibitor temsirolimus. The antiangiogenic agent axitinib and the mTOR inhibitor everolimus were proved to be effective as second-line therapy. Axitinib administration after anti-VEGF drugs is associated with cumulative toxicity. The efficacy of axitinib in sorafenib-refractory renal cell carcinoma has not been proven. So everolimus remains the agent of choice for second-line targeted therapy. The effect of repeated antiangiogenic therapy may be anticipated after everolimus therapy.

Key words: renal cell carcinoma, second-line targeted therapy, everolimus, axitinib

Несмотря на миграцию стадии рака почки (РП) в сторону увеличения частоты выявления локализованных форм заболевания, отмечающуюся в течение последних десятилетий во всем мире, около трети всех пациентов со впервые выявленными случаями заболевания на момент обращения за медицинской помощью уже имеет отдаленные метастазы или неоперабельные местно-распространенные опухоли. У 50 % больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии (РНЭ) по поводу почечно-клеточного рака (ПКР) M0, в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. Таким образом, приблизительно 50 % пациентов, страдающих РП, нуждается или (в процессе развития заболевания) будет нуждаться в системном лечении [1].

В настоящее время стандартом терапии распространенного светлоклеточного ПКР является назначение таргетных агентов. Монотерапия цитокинами, ранее широко применявшаяся у данной категории

больных, может использоваться в 1-й линии терапии только у тщательно отобранных пациентов группы хорошего прогноза по шкале MSKCC [2]. В рандомизированных исследованиях III фазы при светлоклеточном РП подтверждена эффективность семи таргетных агентов, относящихся к двум фармакологическим группам с принципиально различающимся механизмом действия: антиангиогенные препараты, ингибирующие различные звенья цепи внутриклеточной передачи сигнала, зависящей от так называемой гипоксия-индуцированной субстанции (HIF) (антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) — бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназных доменов рецепторов ростовых факторов (TKI) сунитиниб, сорафениб, pazopanib, акситиниб) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) в составе белкового комплекса Torc1, регулирующего процессы пролиферации и ангиогенеза (темсиrolимус, эверолимус) [3–8]. На основании результатов за-

вершенных исследований III фазы в первой линии таргетной терапии РП рекомендовано использование бевацизумаба (в комбинации с интерфероном α), сунитиниба, сорафениба, пазопаниба (в группах хорошего и промежуточного прогноза по MSKCC) или темсиролимуса (в группе плохого прогноза по MSKCC) (табл. 1) [2]. Частота полных ремиссий крайне низка (0–3 %), наиболее распространенным ответом на лечение (38–74 %) является стабилизация опухолевого процесса. В среднем через 5,5–11 мес после начала таргетной терапии развивается прогрессирование опухолевого процесса (табл. 2) [3–8]. Как правило, большинство больных, завершивших лечение первой линии, имеет удовлетворительный соматический статус, что позволяет рассматривать вопрос о дальнейшем лечении с применением следующего агента.

Таблица 1. Рекомендации по таргетной терапии распространенного РП [2]

Вариант ПКР	Линия терапии	Группа прогноза по MSKCC	Стандарт
Светло-клеточный	1-я	Хороший	Сунитиниб Бевацизумаб + интерферон Пазопаниб
		Промежуточный	
		Плохой	Темсиролимус
	2-я, после цитокинов	Все	Сорафениб Пазопаниб Акситиниб
	2-я, после анти-VEGF	Все	Эверолимус Акситиниб*
	2-я, после анти-mTOR	Все	Акситиниб
Несветло-клеточный	Любая	–	Нет стандарта

*Кроме сорафениб-рефрактерного РП.

Механизмы развития рефрактерности к таргетным препаратам не являются уникальными и в той или иной форме прослеживаются при использовании многих фармакологических групп лекарственных агентов. Принципиально можно выделить 2 пути формирования резистентности: «выскальзывание» рецепторов из-под контроля блокирующих их препаратов за счет мутаций и активация альтернативных путей передачи сигнала «в обход» блокированных внутриклеточных сигнальных цепей. В связи с этим теоретически можно ожидать клинического эффекта от двух основных методов преодоления рефрактерности к таргетной терапии: назначения препаратов с механизмом действия, аналогичным таковому у препаратов первой линии, но обладающих большим аффинитетом к рецепторам, или блока альтернативных путей передачи сигнала [9].

Согласно существующим рекомендациям большинство больных распространенным светлоклеточным РП первой линии таргетной терапии получает антиангиогенные препараты [2]. В связи с этим основная масса исследований эффективности последовательного лечения таргетными агентами была направлена на изучение результатов 2-й линии терапии при опухолях, рефрактерных к анти-VEGF-агентам.

Последовательное назначение антиангиогенных препаратов в лечении распространенного РП

Теоретическим обоснованием последовательного применения препаратов одной группы являются некоторое различие спектра тирозинкиназ, ингибируемых разными анти-VEGF-препаратами, а также существенные различия аффинитета агентов с данным механизмом действия к рецепторам, играющим основную роль в опухолевом неоангиогенезе. Эти факты позволили предполагать отсутствие полной перекрестной резистентности к антиангиогенным препаратам.

В ряде исследований II фазы и нескольких ретроспективных сериях наблюдений изучались результаты последовательного применения ТК1 сунитиниба и сорафениба. Медиана беспрогрессивной выживаемости

Таблица 2. Результаты таргетной терапии первой линии у больных распространенным светлоклеточным ПКР [3–8]

Результат	Сунитиниб [3]	Сорафениб [6]	Пазопаниб [7]	Бевацизумаб + ИФН [4, 5]	Темсиролимус [8]
БПВ, мес	11	5,5	9,2	10,2	5,5
Общий ответ, %	47	10	30	31	9
Полный ответ, %	3	< 1	< 1	1	< 1
Частичный ответ, %	44	10	30	30	9
Стабилизация, %	40	74	38	46	24
Прогрессирование, %	7	12	18	20	70

(БПВ) на фоне 2-й линии антиангиогенной терапии, по данным разных авторов, колеблется от 2,8 до 12,9 мес. В связи с существенными различиями критериев включения в данные исследования сравнительный анализ результатов применения сунитиниба после сорафениба и обратной последовательности применения препаратов не представляется возможным, однако складывается впечатление, что использование сорафениба в первой линии более эффективно (табл. 3) [10–17].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS, включившем 723 больных РП, рефрактерным к цитокинам (35 %), сунитинибу (54 %), бевацизумабу (8 %) или темсиролимусу (3 %), сравнивались результаты 2-й линии таргетной терапии ТК1 сорафенибом (800 мг/сут) и акситинибом (10 мг/сут). Отмечено достоверное преимущество акситиниба в отношении медианы БПВ (6,7 мес против 4,7 мес, отношение рисков (ОР) 0,665 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,544–0,812), $p < 0,0001$) [18]. При подгрупповом анализе результатов обращают на себя внимание крайне незначительные различия медианы БПВ между группами рандомизации у больных, ранее получавших анти-VEGF-терапию (табл. 4). В данной подгруппе также не зарегистрировано достоверных различий частоты общих ответов на лечение акситинибом и со-

Таблица 3. Медиана БПВ больных РП, последовательно получавших ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб и сорафениб (исследования II фазы, ретроспективные исследования) [10–17]

Автор	Сорафениб → сунитиниб		Сунитиниб → сорафениб	
	n	Медиана БПВ	n	Медиана БПВ
C. Porta и соавт. [10]	99	7,9	90	4,2
I. Tamaskar и соавт. [11]	4	7,7	5	5,9
S. Richter и соавт. [12]	5	9,8	5	8,9
K. Zimmermann и соавт. [13]	22	5,0	44	5,7
C. Eichelberg и соавт. [14]	44	5,7	–	–
T.K. Choueiri и соавт. [15]	31	12,4	7	5,3
A.Z. Dudek и соавт. [16]	23	12,9	20	2,8
M.P. Sablin и соавт. [17]	68	5,8	22	3,9
Итого	280	8,5	190	5,2

Таблица 4. БПВ больных РП, получавших акситиниб или сорафениб в рамках исследования AXIS, в зависимости от вида предшествующего лечения [18, 19]

Предшествующая терапия	Медиана БПВ, мес		ОР	p
	Акситиниб (n = 361)	Сорафениб (n = 362)		
Цитокины (n = 251)	12,1	6,5	0,464	< 0,0001
Сунитиниб (n = 389)	4,8	3,4	0,741	0,011
Темсиролимуc (n = 24)	10,1	5,3	0,511	0,142
Бевацизумаб (n = 59)	4,2	4,7	1,147	0,637

Таблица 5. Общий ответ на лечение акситинибом и сорафенибом в рамках исследования AXIS в зависимости от вида предшествующей терапии [18, 19]

Предшествующее лечение	Ответ на лечение, %		ОР (95 % ДИ)	p
	Акситиниб (n = 361)	Сорафениб (n = 362)		
Общий ответ	19,4	9,4	2,056 (1,408–3,003)	0,0001
Цитокины (n = 125/126)	32,5	13,6	2,392 (1,434–3,992)	0,0002
Сунитиниб (n = 94/195)	11,3	7,7	1,477 (0,792–2,754)	0,1085
Темсиролимуc (n = 12/12)	41,7	8,3	5,000 (0,704–35,495)	0,0331
Бевацизумаб (n = 29/30)	6,9	3,3	2,029 (0,2–20,56)	0,2733

рафенибом (табл. 5) [19]. Эти факты могут свидетельствовать о развитии перекрестной резистентности к разным антиангиогенным препаратам.

Все антиангиогенные препараты, применяющиеся при РП, имеют сходный спектр побочных эффектов. Характерными осложнениями лечения анти-VEGF-агентами являются прежде всего диарея, артериальная гипертензия, слабость и кожные проявления [3–7, 18]. С учетом одинаковой направленности действия препаратов данной группы, а также данных о нарастании степени тяжести побочных эффектов по мере увеличения длительности терапии можно ожидать снижения толерантности к лечению у больных с ТК1-рефрактерными опухолями при использовании во 2-й линии агентов с тем же механизмом действия. Эта теоретическая выкладка нашла подтверждение в резуль-

татах исследования AXIS. В данном протоколе наиболее распространенными нежелательными явлениями на фоне терапии акситинибом и сорафенибом, как ожидалось, были диарея (55 % и 53 % соответственно), гипертензия (40 % и 29 % соответственно), слабость (39 % и 32 % соответственно), тошнота (32 % и 22 % соответственно) и ладонно-подошвенный синдром (27 % и 51 % соответственно). При подгрупповом анализе частоты осложнений лечения 2-й линии в зависимости от вида предшествующей терапии отмечена более высокая встречаемость всех нежелательных явлений, кроме гипертензии (в обеих группах рандомизации) и ладонно-подошвенного синдрома (в группе сорафениба) у больных, ранее получавших ТКІ сунитиниб, по сравнению с пациентами, которым ранее назначали цитокины [20]. Это является свидетельством кумулятивной токсичности при последовательном использовании антиангиогенных препаратов.

Применение ингибиторов mTOR при опухолях, рефрактерных к антиангиогенной терапии

Эффективность блокады альтернативных путей передачи сигнала при ПКР, рефрактерном к антиангиогенной терапии, изучалась в рамках рандомизированного исследования III фазы RECORD-1, включившего 416 больных распространенным светлоклеточным ПКР всех групп прогноза по MSKCC, у которых в течение последних 6 мес было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса на фоне антиангиогенной терапии. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 в группы терапии эверолимусом (10 мг/сут) ($n = 277$) или получения плацебо ($n = 139$) в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией. В случае прогрессирования заболевания в группе плацебо допускался перевод пациента на терапию эверолимусом. Группы больных были хорошо сбалансированы по основным демографическим показателям, принадлежности к группам прогноза по MSKCC, распространенности опухолевого процесса и предшествующему лечению. Отмечено достоверное преимущество терапии эверолимусом по сравнению с плацебо в отношении медианы БПВ (4,9 мес против 1,9 мес соответственно, ОР 0,33 (95 % ДИ 0,25–0,43), $p < 0,0001$). Преимущество эверолимуса не зависело от числа линий (1, 2 или 3) и вида (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб) предшествующей терапии, а также принадлежности к прогностической группе по MSKCC. В подгруппе больных, ранее получавших одну линию антиангиогенного лечения, медиана БПВ составила 5,4 мес у пациентов группы эверолимуса и 1,9 мес в группе плацебо ($p < 0,0001$) [21]; после двух и более линий анти-VEGF-терапии данные показатели составили 4 мес против 1,8 мес ($p < 0,0001$) [22]. Таким образом, по мере увеличения числа предшествующих ТКІ эффективность эверолимуса в отноше-

нии БПВ становится меньше [22]. При оценке общей выживаемости (ОВ) достоверных различий результатов между группами рандомизации не было выявлено. При цензурировании наблюдений за пациентами, перешедшими из группы плацебо в группу терапии эверолимусом (112 (81 %) пациентов из 139), показано увеличение ОВ в группе таргетной терапии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в 1,9 раза. Эверолимус снижал риск смертельного исхода на 45 % [21]. Ответ на лечение (частичный ответ и стабилизация) достоверно чаще регистрировался в группе таргетной терапии по сравнению с группой плацебо (69 % против 32 %) [21]. Процент уменьшения суммы наибольших измерений контрольных опухолевых очагов являлся независимым фактором прогноза БПВ (пограничное значение разницы данного показателя равнялось 5 %) [23].

Терапия рапалогам принципиально отличается от лечения антиангиогенными препаратами в отношении спектра нежелательных явлений. Наиболее распространенными побочными эффектами ингибиторов mTOR являются стоматит (42 %), сыпь (28 %) и усталость (23 %). Менее распространенные, но весьма характерные нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами mTOR — инфекции, обусловленные иммуносупрессивным действием рапалогов (13 %), пневмониты (14 %) и метаболические нарушения, такие как гиперлипидемия (18 %) и гипергликемия (8 %). В большинстве (97–99 %) случаев степень тяжести осложнений лечения эверолимусом не превышает I–II [21]. С учетом различной структуры побочных эффектов ТКІ и блокаторов mTOR при последовательном назначении препаратов данных групп кумулятивная токсичность не развивается.

Третья линия таргетной терапии при РП: восстановление чувствительности к антиангиогенной терапии после лечения ингибиторами mTOR

Два рандомизированных исследования III фазы подтвердили эффективность последовательной таргетной терапии при РП. Медиана БПВ на фоне назначения препарата 2-й линии составляет 4,9–6,7 мес [18, 21]. В случаях последовательного применения антиангиогенных препаратов в 1-й и 2-й линиях лечения препаратом выбора в 3-й линии является эверолимус [2]. При использовании ингибиторов mTOR во 2-й линии лечения опухолей, рефрактерных к анти-VEGF-агентам, оптимальный препарат 3-й линии неизвестен. Принципиально важно: при развитии резистентности к блокаторам mTOR желателен назначение агентов с иным механизмом действия. В связи с тем, что в настоящее время мы располагаем лишь двумя фармакологическими группами таргетных препаратов, эффективных при РП, данное положение означает возврат к антиангиогенному лечению. Теоретически можно

предположить, что во время отмены антиангиогенной терапии у пациентов, получающих ингибиторы mTOR, возможно частичное или полное восстановление чувствительности к данному виду лечения. Крупных исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось. Однако данные, полученные в небольших сериях наблюдений, подтверждают эффективность анти-VEGF-препаратов при анти-mTOR-резистентном РП (табл. 6). В 3 ретроспективных исследованиях, включивших 84 больных, получавших антиангиогенную терапию в 3-й линии таргетного лечения при опухолях, рефрактерных к эверолимусу, частота контроля над опухолью (частичный ответ или стабилизация > 3 мес) колебалась от 44 до 86 %; медиана БПВ достигла 4–6,6 мес [24–26]. Эти результаты свидетельствуют о возможном восстановлении чувствительности РП к анти-VEGF-терапии на фоне проведения лечения ингибитором mTOR и клинической эффективности лечения в последовательности: анти-VEGF — анти-mTOR — анти-VEGF. Полученные данные требуют подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях.

Таблица 6. Результаты 3-й линии антиангиогенной таргетной терапии у больных РП, рефрактерным к эверолимусу

Исследование	Число больных	3-я линия терапии	Контроль болезни*, %	Медиана БПВ, мес
A. Blesius и соавт. [24]	36	Сунитиниб Сорафениб Исследования	61	6,6
G. Di Lorenzo и соавт. [25]	34	Сорафениб	44	4,0
V. Gruenwald и соавт. [26]	14	Сунитиниб Сорафениб Бевацизумаб	86	5,1

* Частичный ответ + стабилизация.

Выбор оптимальной последовательности таргетной терапии при распространенном светлоклеточном РП

В настоящее время в рандомизированных исследованиях III фазы при РП, резистентном к 1-й линии таргетной терапии, доказана эффективность двух препаратов — TKI акситиниба [18] и блокатора mTOR эверолимуса [21]. Прямое сравнение данных препаратов не проводилось. Критерии включения в исследования и характеристики больных существенно различались, что не позволяет провести адекватный не прямой сравнительный анализ результатов применения акситиниба и эверолимуса во 2-й линии лечения. В связи с этим выбор агента для терапии рефрактерных опухолей может основываться лишь на ряде логических предпосылок.

Во-первых, необходимо принимать во внимание вид ранее применявшейся терапии. У пациентов, ра-

нее получавших ингибитор mTOR темсиrolимус, препаратом выбора является акситиниб [18]. Во-вторых, при анти-VEGF-резистентных опухолях следует учитывать эффективность предшествующей антиангиогенной терапии. Можно предположить, что в случае отсутствия контроля над опухолью или малом времени до прогрессирования рассчитывать на клиническую активность препарата той же группы сложно, и более логичным было бы сменить механизм действия, т. е. назначить ингибитор mTOR эверолимус. В-третьих, с учетом кумулятивной токсичности антиангиогенных препаратов [20] у больных с нежелательными явлениями III–IV степени, зарегистрированными на фоне первой линии таргетной терапии блокаторами VEGF, препаратом выбора во 2-й линии будет эверолимус, обладающий иным спектром побочных эффектов. Еще одним важным аспектом является наличие сопутствующих заболеваний. Выявление тяжелой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности любой этиологии, неспецифического язвенного колита, клинически значимого гипотиреоза заставляет думать о возможном усугублении данных патологических состояний на фоне последовательной терапии анти-VEGF-агентами, спектр осложнений которых «перекрещивается» с этими заболеваниями [3–7, 18]. Это может привести к необходимости редукции доз, перерывам в лечении в связи с развитием нежелательных явлений II–IV степени. В связи с этим в подобных клинических ситуациях желательно отдать предпочтение эверолимусу как препарату 2-й линии. Аналогично у больных, страдающих хроническими заболеваниями легких, инфекциями, не подлежащими радикальному излечению (гепатиты, туберкулез, герпес), иммунодефицитными заболеваниями, сахарным диабетом тяжелого течения, во 2-й линии лечения следует избегать назначения ингибиторов mTOR [21]. Для данной категории пациентов желательно проведение 2-й линии таргетного лечения акситинибом.

Заключение

Таргетная терапия — стандарт лечения распространенного светлоклеточного РП. Ожидаемым ответом на таргетную терапию является стабилизация опухолевого процесса. Основной целью таргетного лечения считается увеличение продолжительности жизни без прогрессирования. Инструментом для достижения этой цели служит последовательное назначение таргетных препаратов. В первой линии таргетной терапии рекомендовано применение антиангиогенных препаратов бевацизумаба, сунитиниба, сорафениба, пазопаниба (в группах хорошего и промежуточного прогноза по MSKCC) и ингибитора mTOR темсиrolимуса (в группе плохого прогноза по MSKCC). Во 2-й линии терапии доказана эффективность антиангио-

генного препарата акситиниба и ингибитора mTOR эверолимуса. Сравнительный анализ эффективности данных агентов не проводился. Применение акситиниба после анти-VEGF-препаратов ассоциировано с кумулятивной токсичностью. Эффективность акситиниба при сорафениб-рефрактерном РП не доказана. В связи с этим оптимальным препаратом для проведения 2-й линии таргетной терапии остается эверолимус. Эверолимус достоверно увеличивает БПВ и ценизурированную ОВ. После терапии эверолимусом

можно рассчитывать на эффект повторного назначения антиангиогенной терапии. Исключение составляют случаи темсиролимус-рефрактерных опухолей, а также наблюдения за пациентами с хроническими интерстициальными заболеваниями легких и неизлечимыми инфекциями. У подобной категории больных предпочтительной альтернативой является терапия акситинибом. Для определения оптимальной последовательности различных агентов необходимо получение результатов сравнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. *PMЖ* 2007;(14):1094–9.
2. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2012; p. 36–39.
3. 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(2):115–24.
4. 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.
5. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422–8.
6. Escudier B., Szczylik C., Eisen T. et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract LBA4510]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23.
7. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
8. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, Interferon alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
9. Tamaskar I., Dhillon J., Pili R. Resistance to angiogenesis inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9(2):101–10.
10. Porta C., Procopio G., Carteni G. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU* 2011;108:250–7.
11. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179(1):81–6.
12. Richter S., Piper C., Pfister D.A. et al. Long-term therapy with sunitinib and sorafenib in patients with metastasizing renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 7; abstr 407).
13. Zimmermann K., Schmitt A., Steiner U. et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76(5):350–4.
14. Eichelberg C., Heuer R., Chun F.K. et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54(6):1373–8.
15. Choueiri T.K., Plantade A., Elson P. et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *JCO* 2008;26(1):127–131.
16. Dudek A.Z., Zolnierok J., Dham A. et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(1):61–7.
17. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182(1):29–34.
18. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl; abstr 4503).
19. Escudier B., Loomis A.K., Kaprin A. et al. Association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in VEGF pathway genes with progression-free survival (PFS) and blood pressure (BP) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the phase 3 trial of axitinib versus sorafenib (AXISTrial). *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl 1):abstr 7103.
20. Pfizer Inc. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document (NDA 202324). Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm282284.htm>.
21. Motzer R.J., Escudier B.J., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56.
22. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48(3):333–9.
23. Oudard S., Thiam R., Fournier L.S. et al. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Canc* 2012;48:1512–8.
24. Blesius A., Beuzelink B., Chevreau C. Are TKIs still active in patients treated with TKI and everolimus? Experience from 36 patients treated in France in the RECORD 1 trial. *ESMO* 2010 (abstr 4179).
25. Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic. *Ren Cell Carc* 2010;58:62.
26. Gruenewald V., Seidel C., Fenner M. Antitumor activity of tyrosine kinase inhibitors (TKI) after failure of RAD001 in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Genitourinary Cancers Symposium* 2010. Abstr. 414. Available at: <http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts>.