

Применение эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02*

Илья Тимофеев¹, Антон Снеговой², Сергей Варламов³, Суфия Сафина⁴, Илья Варламов³, Людмила Гурина⁴, Людмила Манзюк²

¹АНО «Бюро по изучению рака почки»; Россия, 109147, Москва, пер. Маяковского, 2;

²ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 1154787, Москва, Каширское шоссе, 23;

³Алтайский краевой онкологический диспансер; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

⁴Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

⁵Приморский краевой онкологический диспансер; Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 59

Контакты: Илья Тимофеев Tsimafeyeu@gmail.com

Эверолимус — ингибитор мишени рапамицина у млекопитающих (*mammalian target of rapamycin, mTOR*), принимаемый внутрь. Препарат рекомендован для назначения больным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне ранее проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor, VEGF*). Эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим во время терапии бевацизумабом (представляющим собой моноклональное антитело к *VEGF*), неизвестна. Авторами было проведено многоцентровое проспективное исследование эверолимуса у пациентов с мПКР, после прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом с интерфероном (ИФН) α или без последнего. Пациенты со светлоклеточным мПКР, у которых произошло прогрессирование заболевания во время применения бевацизумаба с ИФН или без него, получали эверолимус по 10 мг 1 раз в сутки. Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 дней, при этом использовался 2-этапный дизайн по Simon, обеспечивающий 80 % статистическую мощность и риск α -ошибок в 5 %. Данное исследование зарегистрировано в системе *ClinicalTrials.gov* под номером NCT02056587. С декабря 2011 по октябрь 2013 г. в общей сложности были набраны 37 пациентов (28 мужчин и 9 женщин). Медиана возраста составила 60,5 года (с разбросом от 41 до 66 лет), у 11 % больных статус по шкале ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* — Восточная кооперативная онкологическая группа) был > 2 , и 38/62 % больных относились к благоприятной/промежуточной прогностической категории по шкале MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). У 5 (14 %) пациентов были подтверждены частичные ответы, а у 26 (70 %) пациентов была отмечена стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,5 мес (95 % доверительный интервал 8,8–14,2). Медиана общей выживаемости достигнута не была. Связанных с терапией проявлений токсичности III или IV степени на момент первого анализа не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными явлениями II степени была утомляемость (19 %) и пневмония (8 %). Эверолимус продемонстрировал благоприятный профиль токсичности и многообещающую противоопухолевую активность в качестве терапии 2-й линии у больных мПКР, ранее получавших бевацизумаб с ИФН или без последнего.

Ключевые слова: эверолимус, бевацизумаб, интерферон, метастатический рак почки, резистентность к анти-VEGF-терапии

Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02*

I. Tsimafeyeu¹, A. Snegovoy², S. Varlamov³, S. Safina⁴, I. Varlamov³, L. Gurina⁴, L. Manzuk²

¹ Kidney Cancer Research Bureau, Bazovskaya ul. 4/1 off. 15, Moscow, Russia, 125635;

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;

³ Altai Regional Cancer Center, Barnaul, Russia;

⁴ Tatarstan Regional Cancer Center, Kazan, Russia;

⁵ Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia

Everolimus is an orally administered inhibitor of the mammalian target of rapamycin (*mTOR*) recommended for patients with metastatic renal cell carcinoma (*mRCC*) who progressed on previous vascular endothelial growth factor (*VEGF*) receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. Efficacy of everolimus in patients who progressed on anti-*VEGF* monoclonal antibody bevacizumab is unknown. We did a multicenter

* 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. *Targeted Oncology*, Dec 2014. Published online first DOI: 10.1007/s11523-014-0347-4.

prospective trial of everolimus in patients with mRCC whose disease had progressed on bevacizumab ± interferon alpha (IFN). Patients with clear-cell mRCC which had progressed on bevacizumab ± IFN received everolimus 10 mg once daily. The primary end point was the proportion of patients remaining progression-free for 56 days, and a two-stage Simon design was used, with 80 % power and an alpha risk of 5 %. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02056587. From December 2011 to October 2013, a total of 37 patients (28 M, 9 F) were enrolled. Median age was 60.5 years (range 41–66), 11 % had Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) > 2, and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) favorable/intermediate risk was 38/62 %. Five (14 %) patients had a confirmed partial response and 26 (70 %) patients had a stable disease. Median progression-free survival was 11.5 months (95 % CI, 8.8–14.2). Median overall survival was not reached. No grade 3 or 4 treatment-related toxicities were observed. The most common grade 2 adverse events were fatigue (19 %) and pneumonitis (8 %). Everolimus demonstrated a favorable toxicity profile and promising anti-tumor activity as a second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC) patients previously treated with bevacizumab ± IFN.

Key words: everolimus, bevacizumab, interferon, metastatic renal cell carcinoma, resistance to anti-VEGF therapy

Введение

В настоящее время у пациентов с метастатическим раком почки (мПКР), не получавших ранее терапию, продемонстрирована эффективность применения двух ингибиторов тирозинкиназы VEGFR — сунитиниба и пазопаниба, а также моноклонального антитела, блокирующего VEGF, бевацизумаба. Известно, что подобная терапия увеличивает выживаемость без прогрессирования [1–4]. Тем не менее лишь в редких случаях достигаются полные или стойкие ответы, и, как правило, лечение сопровождается развитием резистентности через 8,5–11,1 мес. Последовательная смена таргетных препаратов в настоящее время стала стандартом лечения данного заболевания, при этом отмечается активность ингибитора mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих — mammalian target of rapamycin) при его назначении после прогрессирования, развившегося на фоне таргетной терапии, действующей в отношении VEGFR.

Эверолимус оказался эффективным препаратом в лечении больных мПКР, уже получавших ингибиторы тирозинкиназ VEGFR в качестве 1-й или 2-й линии терапии [5]. При этом остается неизвестной эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим на фоне терапии моноклональным антителом к VEGF — бевацизумабом.

В данном проспективном исследовании изучалась эффективность эверолимуса у пациентов, ранее получавших бевацизумаб с интерфероном (ИФН)α или без последнего. В данной работе представлены результаты данного многоцентрового исследования.

Материалы и методы

Критерии включения/исключения. Исследуемая популяция состояла из взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) со светлоклеточным мПКР и прогрессированием заболевания во время или в течение 6 мес после прекращения терапии бевацизумабом с ИФН или без ИФН. К основным критериям включения относили наличие измеряемых очагов заболевания согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors — Критерии оценки ответов со стороны солидных опухолей), благоприятный или промежуточный прогноз согласно критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), адекватную функцию почек: клиренс креатинина (измеренный напрямую или рассчитанный по формуле) > 60 мл/мин, абсолютное число гранулоцитов ≥ 1500/мм³, тромбоциты ≥ 100000/мм³, уровень билирубина ≤ 1,5 верхней границы нормы, а также подписанное информированное согласие. Пациенты не могли участвовать в данном исследовании, если ранее они уже получали терапию ингибитором mTOR (темсиролимусом), при наличии метастазов в центральной нервной системе, по поводу которых не проводилось лечение, а также при наличии неконтролируемых медицинских нарушений (например, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности с симптоматикой, недавно перенесенного инфаркта миокарда или сахарного диабета).

Процедура стадирования включала компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полости, а также таза. Кроме того, протоколом исследования была также предусмотрена КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При наличии соответствующей симптоматики выполнялось сканирование костей.

Исследование было одобрено этическими комитетами и экспертными советами организаций каждого из участвующих центров. Спонсором данного исследования выступило Бюро по изучению рака почки (Москва); участвующие центры включали Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва), Алтайский краевой онкологический диспансер (Барнаул), Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань), Приморский краевой онкологический диспансер (Владивосток). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Авторы подтверждают, что данное исследование было зарегистрировано.

Лечение. Пациентам проводили непрерывную терапию эверолимусом по 10 мг внутрь 1 раз в сутки.

Цикл определялся как 28 дней терапии; оценки безопасности проводились каждые 14 дней на протяжении первых 3 циклов, далее — каждые 4 нед.

При развитии клинически значимых нежелательных явлений (гематологических или прочих), которые считали ассоциированными с эверолимусом, прерывали прием препарата или снижали дозы по номограмме, описанной в протоколе. В подобных случаях дозу необходимо было снизить до 5 мг 1 раз в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности, смертельного исхода или отмены препарата или необходимости отменить препарат по какой-либо иной причине.

Оценка результатов и биостатистический анализ.

Оценке эффективности подлежали все пациенты (составившие популяцию для анализа intention-to-treat (по принципу «назначенного лечения»)). Оценку опухоли (МРТ или КТ) выполняли методом скрининга, с последующим повтором каждые 56 дней на всем протяжении оставшейся части исследования, а также при отмене исследуемого препарата. Кроме того, проводили дополнительное сканирование, если это требовалось для подтверждения ответа (не ранее чем через 4 нед и не позже чем через 6 нед после первоначального наблюдения), или в любое время при возникновении подозрения на прогрессирование заболевания.

У всех пациентов, получавших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, за которыми проводили наблюдение, оценивали безопасность препарата. Оценка безопасности предусматривала мониторинг и документацию всех нежелательных явлений, регулярный мониторинг гематологических показателей и результатов биохимического анализа крови (лабораторных оценок), регулярное измерение жизненно важных функций, результаты врачебного осмотра, а также применения всех сопутствующих препаратов и прочих видов терапии. Оценку степеней нежелательных явлений и лабораторных отклонений проводились согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США в версии 3.0.

С учетом ранее проведенных исследований по оценке эффективности эверолимуса при мПКР у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне проведения таргетной терапии, воздействующей на VEGFR [5], за первичную конечную точку принимали долю пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 дней; при этом использовали 2-этапный дизайн по Simon, со статистической мощностью 80% и риском α -ошибки 5%. На первом этапе были включены 23 пациента, предполагалось продолжить набор пациентов, если у более чем 13 из них не будет прогрессирования

заболевания. Общее число пациентов, которое предполагалось включить в данное исследование, 37, а гипотеза заключалась в подтверждении отсутствия прогрессирования заболевания у по крайней мере 24 пациентов.

Показатели выживаемости рассчитывали от даты начала терапии до даты прогрессирования заболевания или смерти (для выживаемости без прогрессирования – ВБП) или даты смертельного исхода (для общей выживаемости – ОВ). Кривые выживаемости оценивались по методу Каплана–Майера.

Результаты

С декабря 2011 по октябрь 2013 г. были включены 37 пациентов. Исходные демографические характеристики пациентов, а также характеристики заболевания представлены в табл.1. Пациенты были преимущественно мужского пола, 89% имели функциональный статус 0–1 по ECOG (классификация Восточной совместной онкологической группы — Eastern Cooperative Oncology Group), 51 % ранее получали бевацизумаб в комбинации с ИФН, и 62 % относились к промежуточной прогностической категории. Медиана длительности терапии составила 315 дней (разброс 61–569 дней). К моменту завершения сбора данных, учитываемых в этом анализе, лечение продолжали 17 (45,9 %) пациентов. Основной причиной отмены терапии являлось прогрессирование заболевания.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	60,5 (41–66)
Пол, n (%): мужской женский	28 (76) 9 (24)
Функциональный статус по ECOG, n (%): 0, 1 2, 3	29 (89) 8 (11)
Прогноз по MSKCC, n (%): благоприятный промежуточный	14 (38) 23 (62)
Гистологический тип, n (%): светлоклеточный	37 (100)
Оперативное вмешательство в анамнезе, n (%): нефрэктомия	37 (100)
Системная терапия в анамнезе, n (%): бевацизумаб + ИФН только бевацизумаб	19 (51) 18 (49)

Частота объективных ответов на лечение. После первого этапа исследования у 19 из 23 пациентов были достигнуты либо частичные ответы ($n = 3$), либо стабилизация заболевания ($n = 16$), в связи с чем согласно первоначальному плану набор пациентов был продолжен. После выполнения общего плана по набору 37 пациентов частота контроля заболевания составила 84 % ($n = 31$). Подтвержденные объективные ответы (во всех случаях — частичные) отмечались у 5 (14 %) пациентов. У 26 (70 %) пациентов была достигнута стабилизация заболевания. Медиана времени до ответа составила 100,8 дня.

В качестве примера можно привести пациента, у которого сохранялся частичный ответ на протяжении максимальной длительности терапии — 1,5 года. После этого терапия у данного пациента была отменена, через 2 мес произошел рецидив, и в настоящее время, после возобновления лечения в рамках программы индивидуального предоставления препарата отдельным пациентам, достигнут 2-й частичный ответ.

Выживаемость. Медиана продолжительности наблюдения составила 14 (7–21) мес; за этот период отмечено 20 случаев прогрессирования заболевания. Медиана ВБП составила 11,5 мес (95 % ДИ 8,8–14,2). Кривая ВБП представлена на рис. 1. На момент проведения анализа 29 (78 %) пациентов были живы, и медиана ОВ не была достигнута. Показатель ОВ за 1 год составил 81 %.

Токсичность. Неожиданных проявлений токсичности не отмечено. Наиболее распространенными нежелательными эффектами II степени были утомляемость (19 %) и неинфекционный пневмонит (8 %). Ни у одного из пациентов, получавших лечение, не было отмечено развития инфекций. Из 37 пациентов у 1 больного терапия эверолимусом была отменена по его желанию в связи с рецидивом системной красной волчанки, у другого пациента имела место временная приостановка приема эверолимуса сроком на 14 дней в связи с развитием гипергликемии III степени. Связанных с терапией проявлений токсичности IV степени не отмечалось.

Обсуждение

За 2012 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 525 931 новый случай онкологического заболевания [6]. На долю рака почки приходится приблизительно 4,3 % от общего числа злокачественных новообразований у мужчин и 2,9 % у женщин; наиболее частым гистологическим типом рака почки является светлоклеточный [7]. Распространенность метастатического заболевания на момент постановки диагноза достигает 30 %, и еще у 30 % пациентов развиваются метастазы впоследствии [8]. Согласно практическим рекомендациям ESMO [9] в качестве терапии первой линии при мПКР у пациентов с благоприятным или промежуточным прогнозом можно рекомендовать 1 из 3 возможных вариантов лечения: бевацизумаб (в комбинации с ИФН- α), сунитиниб или пазопаниб. Все 3 препарата зарегистрированы на основании улучшения ВБП по сравнению с монотерапией ИФН- α или плацебо. Сорафениб и иммунотерапия представляют собой альтернативные варианты терапии при невозможности безопасного назначения прочих препаратов, либо в индивидуальных клинических ситуациях.

После первой линии таргетной терапии, воздействующей на VEGFR, можно рекомендовать как эверолимус [5], так и акситиниб [10]; доказана активность обоих препаратов по данному показанию. Оба препарата позволяют существенно увеличить ВБП по сравнению с плацебо (эверолимус) или сорафенибом (акситиниб).

Переход с бевацизумаба на акситиниб не позволяет добиться лучшей эффективности в сравнении с сорафенибом (отношение рисков (ОР) ВБП 1,147 (0,573–2,295) [10]; ОР ОВ (для сравнения бевацизумаба с сунитинибом) 0,821 (0,568–1,185) [11]).

Эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии бевацизумабом неизвестна. Лишь в 1 исследовании, AVATOR, представлены ретроспективные данные по рутинному применению эверолимуса после терапии первой линии бевацизумабом с ИФН или без последнего [12]. В это исследование были включены 42 пациента с благоприятным (28,1 %), промежуточным (56,3 %) и неблагоприятным (15,6 %) прогнозом. В качестве терапии первой линии 69 % пациентов получали бевацизумаб в комбинации с ИФН, а 31 % — только бевацизумаб. Контроль заболевания был достигнут у 59,5 % (общая частота ответов — 9,5%). На протяжении первых 8 мес терапии эверолимусом у 52,3% пациентов не было отмечено прогрессирования заболевания. По мнению авторов исследова-

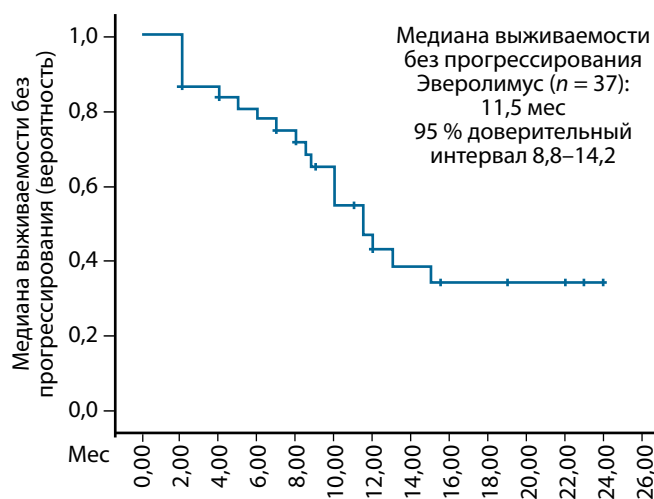


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

дования, полученные результаты говорят о многообещающей активности и приемлемом профиле безопасности эверолимуса в качестве терапии 2-й линии при мПКР у пациентов, получавших бевацизумаб в качестве терапии первой линии.

Эффективность темсиролимуса у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим на фоне терапии бевацизумабом, неизвестна. Был проведен метаанализ, в который были объединены данные исследований схожего дизайна по изучению эффективности терапии 2-й линии темсиролимусом при мПКР у пациентов, получавших в качестве первой линии ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб или пазопаниб) [13, 14].

В нашем многоцентровом исследовании CRAD001LRU02T проводилась проспективная оценка эффективности эверолимуса у пациентов с мПКР, ранее получавших бевацизумаб с ИФН или без последнего. Результаты подтверждают значимость mTOR в качестве потенциальной молекулярной мишени терапии при развитии резистентности рака почки к бевацизумабу. Достигнутые результаты (частота достижения контроля заболевания в 84 % при общей частоте ответов 14 % наряду со значениями медианы ВВП 11,5 мес и ОВ за 1 год 81%) говорят об активности эверолимуса после прогрессирования заболевания, произошедшего на фоне терапии бевацизумабом. Несмотря на трудность сравнений между разными исследованиями, значения ВВП, достигнутые при терапии эверолимусом в популяции пациентов с рефрактерностью к бевацизумабу, представляются довольно благо-

приятными и сравнимыми даже с первой линией терапии (эверолимус (7,9 мес) или сунитиниб (10,7 мес)) [15]. Наши данные также говорят о том, что ингибирование mTOR после терапии бевацизумабом позволяет добиться более выраженного клинического эффекта по сравнению с ингибированием mTOR после таргетной терапии, действующей в отношении VEGFR (медиана ВВП 5,4 мес [16], частота ответов 1,8% [17]).

Общая частота ответов нежелательных явлений II степени была низкой. Наиболее распространенным нежелательным явлением II степени была утомляемость. Неинфекционный пневмонит, который потенциально может представлять собой серьезное нежелательное явление, отмечался у 3 (8 %) пациентов, получавших эверолимус. Ингибиторы mTOR обладают иммуносупрессивным эффектом, в связи с чем их применение может потенциально увеличивать вероятность развития инфекций. Тем не менее в данном исследовании инфекций не отмечено ни у одного из участвующих пациентов. В заключение можно отметить, что эверолимус в качестве 2-й линии терапии при мПКР у пациентов, ранее получавших бевацизумаб с ИФН или без последнего, продемонстрировал благоприятный профиль токсичности при многообещающей противоопухолевой активности. Для лучшего описания роли эверолимуса в данной популяции требуется проведение более крупных исследований.

Грант на исследование выделен Novartis Pharma.

Конфликт интересов: авторами не заявлено никаких конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- 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.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11.
- 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(9637):449–56.
- Goss P.E., Strasser-Weippl K., Lee-Bychkovsky B.L. et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol* 2014;15:489–538.
- Tsimafeyev I., Wynn N., Gordiyev M., Khasanova A. FGFR2 expression and mutation are rare in papillary renal cell carcinoma [abstract]. In: Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2013 Apr 6–10; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2013;73(8 Suppl): Abstract nr 4069. doi:10.1158/1538-7445.AM2013-4069.
- Tsimafeyev I., Zart J.S., Chung B. Cytoablative radiofrequency ablation in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with small primary tumours treated with sunitinib or interferon- α . *BJU International* 2013;112 (1):32–8.
- Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 7):vii65–vii71.
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
- Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–62.
- Thiery-Vuillemin A., Theodore C., Jacobasch L. et al. Efficacy and safety of sequential use of everolimus (EVE) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma

- (mRCC) previously treated with bevacizumab (BEV) with or without interferon (INF) therapy: overall survival (OS) result from the European AVATOR retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr e15607).
13. Signorovitch J.E., Vogelzang N.J., Pal S.K. et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: synthesis of findings from two multi-practice chart reviews in the United States. *Curr Med Res Opin* 2014;27:1–11.
14. Iacovelli R., Santoni M., Verzoni E. et al. 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* 2014 Aug 2; pii: S1558-7673(14)00153-0. doi:10.1016/j.clgc.2014.07.006.
15. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. 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). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl; abstr 4504).
16. 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.
17. 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(18):4256–65.
18. vious 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.
19. 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(18):4256–65.