

Prvá línia liečby metastatického renálneho karcinómu v roku 2014

MUDr. Mária Rečková

POKO Poprad, Poprad

Niekoľko inhibítorov vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) a mTOR („mammalian target“ rapamycínu) preukázalo zlepšenie v prežívaní bez progresie v 1. línii liečby metastatického renálneho karcinómu (mRCC). Vysokodávkový interleukín-2 zostáva naďalej cennou liečebnou možnosťou v selektovanej skupine pacientov so svetlobunkovou histológiou mRCC a v súčasnosti je považovaný za jedinú liečebnú možnosť s potenciálom dosiahnutia dlhodobých kompletných remisíí. Správna selekcia pacientov s cieľom personalizácie liečby by mala zabezpečiť, aby individuálny pacient dostal najúčinnnejšiu a najmenej toxickú liečbu. Preto je identifikácia prediktívnych faktorov na výber liečby prioritou súčasného výskumu. Stále je možné aj istú selektovanú skupinu pacientov s mRCC aktívne sledovať. Článok je prehľadom súčasných prvoliniových liečebných možností pacientov s mRCC.

Kľúčové slová: metastatický renálny karcinóm, 1. línia liečby, cielená liečba.

First line treatment of metastatic renal cell cancer in 2014

Multiple vascular endothelial growth factor (VEGF) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors showed improvement in progression-free survival (PFS) in the first-line setting of the patients with metastatic renal cell cancer (mRCC). High-dose interleukin still remains a valid option in selected group of patients with clear cell histology and, currently, it is only treatment with potential to achieve durable complete responses. Appropriate patient's selection that could personalize treatment could help to give the best effective and the least toxic treatment to individual patient. Thus, identification of predictive factors for treatment selection is a priority of current research. There is still an option to observe selected group of the patients with mRCC. The article is a review of current 1st line treatment options in the patients with mRCC.

Key words: metastatic renal cell cancer, 1st line treatment, targeted therapy.

Úvod

Liečba metastatického renálneho karcinómu (mRCC) zaznamenala v poslednom desaťročí významný pokrok vďaka novým cieľným liečivám, ktoré ovplyvňujú prevažne dráhy VEGFR a PI3K/Akt/mTOR. Nové cieľné liečivá doplnili a do istej miery aj vystriedali dovtedy jediné účinné liečbu, ktorou bola imunoterapia (1). Metastatický renálny karcinóm patrí medzi inkurabilné ochorenia, stále však existuje istá malá skupina pacientov s dlhodobým benefitom rovnajúcim sa prakticky kurabilite vďaka liečbe vysokodávkovým interleukínom-2. Metastatický RCC je v súčasnej ére nových cieľných liečiv možné považovať za chronické ochorenie. Chronická liečba je však okrem priaznivého vplyvu na priebeh ochorenia spojená s určitou toxicitou.

Tak ako väčšina iných onkologických ochorení, aj mRCC nie je vždy spôsobený poruchou v jednej oblasti, ale ide o komplex procesov, ktoré môžu byť aj v rámci jedného nádorového ochorenia rozdielne v jeho rôznych častiach, čo je označované ako intratumorová heterogenita, a komplexnosť pohľadu sa zvyšuje s poznáním, že tieto zmeny sa môžu vyvíjať a meniť v čase (2). Preto je prakticky nemožné, až na niektoré výnimky, aby ovplyvnenie jednej patologickej dráhy viedlo k vyliečeniu pacientov a v klinickej

praxi sme svedkami toho, že po určitom čase dochádza k rezistencii na liečbu.

Cieľom súčasného článku je prediskutovať súčasné liečebné možnosti liečby mRCC v rámci prvej liečebnej línie a prehľad sa bude týkať uskutočnených klinických štúdií fázy III v 1. línii liečby mRCC, súčasných odporúčaní pre klinickú prax, ale aj istého pohľadu do budúcnosti. Väčšina veľkých klinických štúdií bola uskutočnená pri mRCC so svetlobunkovou histológiou (cc-mRCC), a tak aj súčasný prehľad je diskusiou o liečbe tohto histologického podtypu. Keďže neexistuje dostatok údajov o liečbe nesvetlobunkových podtypov mRCC (ncc-mRCC), v súčasnosti je aj v liečbe ncc-mRCC postupované obdobne ako u pacientov s cc-mRCC (3).

Prvá línia liečby metastatického renálneho karcinómu v roku 2014

Metastatický renálny karcinóm má aj napriek úspechom zaznamenaným pri liečbe novými cieľnými liekmi zlú prognózu a medián celkového prežívania je približne 2 až 2,5 roku v skupine pacientov s dobrým a intermediárnym rizikom a menej ako rok v skupine pacientov so zlým rizikom. Odhadované 5-ročné prežívanie mRCC je 11 %. Cieľom liečby mRCC je predĺženie celkového prežívania pacienta (OS), predĺženie intervalu

bez progresie (PFS) a udržanie, a v ideálnom prípade zlepšenie kvality života pacientov (4).

V súčasnosti máme pre systémovú liečbu mRCC schválených 6 cieľných liečiv, pričom štyri patria medzi tyrozínkinázové inhibítory (TKI) inhibujúce predovšetkým dráhu receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR-TKI: sunitinib, pazopanib, sorafenib a axitinib), dva patria medzi inhibítory dráhy mTOR (mTORi: everolimus, temsirolimus) a pre liečbu mRCC je schválená aj monoklonová protilátka s vplyvom na VEGF, bevacizumab, ktorý bol v dvoch klinických štúdiách fázy III v liečbe mRCC v 1. línii použitý v kombinácii s interferónom-alfa. Na liečbu mRCC je stále v určitých individuálnych prípadoch indikovaná liečba vysokodávkovým interleukínom-2, ktorá ako jediná je v súčasnosti považovaná za liečbu s kurabilným potenciálom v selektovanej skupine pacientov a v určitých individuálnych prípadoch pacientov s mRCC je možné použiť aj liečbu so samotným interferónom-alfa (tabuľka 1). Okrem systémovej onkologickej liečby sa v liečbe pacientov s mRCC uplatňujú aj ďalšie liečebné modalities, medzi ktoré patrí chirurgická liečba, rádioterapia, anti-resorpčná kostná liečba, ako aj podporná liečba zameraná na úľavu od symptómov vyplývajúcich zo základného onkologického ochorenia.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 221–224

Pre prvú a následné liečebné línie mRCC existujú rôzne odporúčania, ktoré vychádzajú z výsledkov uskutočnených klinických štúdií. Najväčšiu silu dôkazu majú veľké randomizované klinické štúdie fázy III. V tabuľke 2 sú uvedené výsledky z klinických štúdií fázy III pre PFS a OS, ktoré boli uskutočnené u pacientov s mRCC v 1. liečebnej línii, pričom v klinickej štúdií s pazopanibom a v štúdií TIVO-1 boli zaradení aj pacienti, ktorí dostávali v rámci 1. liečebnej línie cytokíny, a pacienti liečení v 1. liečebnej línii tak tvoria len podskupinu z celej skupiny pacientov (4 – 12).

Konkrétny výber jednotlivej systémovej liečby je závislý nielen od jej účinnosti, ale aj od jej nežiaducich účinkov. Okrem klinických štúdií fázy III, ktorých výsledky patria medzi najdôležitejšie pri etablovaní určitej liečby do štandardných liečebných postupov, majú pre doplnenie údajov o účinnosti a bezpečnosti daného lieku nepopierateľný význam aj takzvané EAP (expanded-access programs). EAP umožňujú použitie lieku pri existencii údajov umožňujúcich jeho legislatívne schválenie, avšak ešte pred jeho legislatívnym schválením regulačnými úradmi. Výsledky z EAP v 1. liečebnej línii máme v súčasnosti pre sunitinib. Výsledky EAP sú porovnateľné s pivotnou klinickou štúdiou, v ktorej bol sunitinib porovnávaný s interferónom-alfa (5, 13). Do EAP bolo zaradených 4 349 pacientov, z ktorých 2 963 už dostávalo liečbu cytokínmi a 1 370 bolo liečených v čisto 1. liečebnej línii (13). Dôležitý je fakt, že v EAP so sunitinibom boli zaradení aj pacienti, ktorí bežne do klinických štúdií zaradovaní nie sú, a to pacienti s metastatickým postihnutím mozgu (n = 320), s výkonnostným stavom WHO 2 a viac (WHO = World Health Organization, Svetová zdravotnícka organizácia) (n = 582), s nesvetlobunkovou histológiou (n = 588), ako aj pacienti nad 65 rokov (n = 1 414). EAP tak lepšie imituje bežnú klinickú prax ako klinické štúdie s istými striktnými inklúznymi a exklúznymi kritériami pre pacientov. Pre celú skupinu pacientov zaradených do EAP bol medián (m) PFS 10,9 mesiaca (CI (interval spoľahlivosti) 95 %: 10,3 – 11,2) a mOS 18,4 mesiaca (CI 95 %: 17,4 – 19,2). Porovnateľný mOS s celou skupinou pacientov bol v skupine pacientov nad 65 rokov, 18,2 mesiaca (CI 95 %: 16,6 – 19,8), avšak očakávané zníženie mOS bol v skupine pacientov s mozgovými metastázami (9,2 mesiaca), inou ako svetlobunkovou histológiou (13,4 mesiaca) a v skupine pacientov s nízkym výkonnostným stavom (6,7 mesiaca).

Keďže na liečbu mRCC v 1. liečebnej línii existujú viaceré liečebné možnosti, dôležitý význam majú informácie z klinických štúdií s pri-

Tabuľka 1. Odporúčania Európskej onkologickej spoločnosti (ESMO) na liečbu svetlobunkového* mRCC (4, 15)

Liečba	Štandard	Alternatíva	
1. línia	dobrá + intermediárna prognóza	Sunitinib Pazopanib Bev + IFNa	HD-IL2 Sorafenib IFNa
	zlá prognóza	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib
2. línia	po cytokínoch	Sorafenib Pazopanib Axitinib	Sunitinib
	po VEGF-TKI	Everolimus Axitinib	Sunitinib
	po mTOR	neexistujú údaje zo štúdie fázy III	Sunitinib Sorafenib
3. línia	po dvoch VEGF-TKI	Everolimus	Neexistujú odporúčania

Vysvetlivky

*Pre nesvetlobunkovú histológiu mRCC nemáme v súčasnosti relevantné údaje z klinických štúdií fázy III a odporúča sa pacientov liečiť obdobne ako pacientov so svetlobunkovou histológiou, pričom klinické štúdie v tejto skupine pacientov v súčasnosti prebiehajú
Bev = bevacizumab, IFN- α = interferón-alfa, HD-IL2 = vysokodávkovaný interleukín-2

Tabuľka 2. Klinické štúdie fázy III v 1. línii liečby pacientov s mRCC (4)

Experimentálne verzus (vs) kontrolné rameno	N	ORR (%)	PFS (m)	OS (m)
Sunitinib vs. IFNa5	750	31 vs. 6†	11 vs. 5†	26,4 vs. 21,8
Bev+IFNa vs. IFNa6	649	31 vs. 13†	10,2 vs. 5,4†	23,3 vs. 21,3
Bev+IFNa vs. IFNa7	732	26 vs. 13†	8,5 vs. 5,2†	18,3 vs. 17,4
Pazopanib vs. placebo8*	435	30 vs. 3†¶	11,1 vs. 2,8†	22,9 vs 20,5 (pri 54% cross-over)
Temsirolimus vs. IFNa9**	626	8,6 vs. 4,8†	5,5 vs. 3,1†	10,9 vs. 7,3†
Pazopanib vs. sunitinib10	1110	31 vs. 25	8,4 vs. 9,5 (NI potvrdená)	28,4 vs. 29,3
Axitinib vs. sorafenib11	288	32,3 vs. 14,6†	10,1 vs. 6,5	NA
Tivozanib vs. sorafenib12**	517	33 vs. 23†	11,9 vs. 9,1†	28,8 vs. 29,3

Vysvetlivky

IFN- α = interferón-alfa, Bev = bevacizumab, N = počet pacientov, ORR = celkové liečebné odpovede, PFS = prežívanie bez progresie, OS = celkové prežívanie, m = mesiace, NI = noninferiorita, NA = údaje nie sú k dispozícii

Primárne ciele štúdie sú vyznačené hrubým písmom

* – Štúdia bola uskutočnená v skupine pacientov so zlým rizikom

** – V štúdiu boli zaradení aj pacienti predliečení cytokínmi

† – Štatisticky významný výsledok

¶ – ORR 30 % v ramene s pazopanibom je uvedené pre celú populáciu pacientov, pričom ORR bolo obdobné v skupine pacientov liečených v 1. liečebnej línii (32 %) a v skupine pacientov predliečených cytokínmi (29 %)

mym porovnaním aktívnych schválených liečiv, a tak s možnosťou vzájomného porovnania ich účinnosti a bezpečnosti. V prvej liečebnej línii máme k dispozícii údaje z priameho porovnania dvoch tyrozínkinázových inhibítorov z klinickej štúdie fázy III COMPARZ porovnávajúcej sunitinib s pazopanibom, z klinickej štúdie AGILE 1051 porovnávajúcej axitinib so sorafenibom a z klinickej štúdie TIVO-1 porovnávajúcej tivozanib so sorafenibom (10 – 12). Štúdia COMPARZ bola noninferiornou štúdiou pre PFS a výsledky preukázali, že pazopanib je noninferiorný v porovnaní so sunitinibom s ohľadom na primárny cieľ, ktorým bolo PFS (HR 1,05, 95 % CI 0,9 – 1,2), pri stanovenej hranici noninferiority pre HR (pomer rizík). Aj celkové prežívanie bolo porovnateľné

(HR 0,91, 95 % CI 0,76 – 1,08). Z hľadiska nežiaducich účinkov mali pacienti liečení so sunitinibom vyššiu incidenciu únavy (63 % verzus 55 %), syndrómu ruka-noha (hand-foot syndróm, HFS; 50 % verzus 29 %) a trombocytopenie (78 % verzus 41 %) a pacienti liečení pazopanibom mali vyššiu incidenciu zvýšenia hladiny ALT (60 % verzus 43 %). V klinickej štúdiu AGILE 1051, ktorej cieľom bolo preukázať zlepšenie PFS pri novom VEGF-TKI, axitinibe v porovnaní so sorafenibom, nebolo preukázané cieľové 78 % zlepšenie PFS v prospech axitinibu. Prežívanie bez progresie (PFS) pre axitinib bolo 10,1 mesiaca verzus 6,5 mesiaca pre sorafenib (HR, pomer rizík = 0,78; p = 0,038), pričom nežiaduce účinky boli porovnateľné v oboch liečebných ramenách. Výsledky

štúdie AGILE 1051 boli diskutované aj s ohľadom na veľmi vysoký stanovený cieľ pre axitinib, ktorý sa však preukázať nepodarilo. V randomizovanej klinickej štúdii fázy III TIVO-1 bol porovnávaný ďalší nový VEGF-TKI, tivozanib so sorafenibom v 1. alebo 2. liečebnej línii, pričom 70 % pacientov bolo liečených v 1. línii liečby. Klinická štúdia preukázala predĺženie PFS v ramene s tivozanibom, a tak bol naplnený primárny cieľ štúdie. V ramene s tivozanibom sa štatisticky signifikantne menej vyskytoval HFS, hnačky a alopecia a vo väčšej frekvencii sa vyskytovala dysfónia a hypertenzia, ale v porovnaní so sorafenibom bolo v ramene s tivozanibom potrebných menej dávkových redukcií. Výsledky zo štúdie TIVO-1 nie sú v súčasnosti pre FDA (Food and Drug Administration), a tak pre použitie v bežnej klinickej praxi dostatočné, a FDA žiada predložiť ďalšie dôkazy účinnosti aj vzhľadom na fakt, že celkové prežívanie, ktoré bolo síce sekundárnym sledovaným cieľom, bolo numericky, i keď štatisticky nesignifikantne, kratšie v ramene s tivozanibom. Problémom hodnotenia OS v klinických štúdiách v iniciálnych liečebných líniiach môže však byť existujúci vplyv ďalších použitých, prípadne nepoužitých, liečebných línii, čo je pri výslednom hodnotení celkového OS potrebné zohľadniť. To je aj prípad klinickej štúdie TIVO-1, v ktorej väčšina pacientov v ramene s tivozanibom nedostávala následne žiadnu cieľnú liečbu, zatiaľ čo pacienti v ramene so sorafenibom mali možnosť byť liečení tivozanibom a väčšina z nich túto možnosť využila. Zdá sa tak, že pre celkové prežívanie pacientov s mRCC má význam možnosť viacerých liečiv v sekvencii, ak, samozrejme, nie sú prítomné kontraindikácie na liečbu, čo sa ukazuje ako významné aj v liečbe iných malígnych ochorení, ako napríklad v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu.

Pri viacerých liečebných možnostiach, ktoré máme k dispozícii, nás zaujíma otázka, či má význam určitá sekvencia použitých liečiv. V súčasnosti máme k dispozícii údaje z dvoch klinických štúdií zaoberajúcich sa liečebnou sekvenciou v liečbe mRCC. V randomizovanej klinickej štúdii fázy II RECORD-3, ktorá porovnávala dve liečebné sekvencie, a to sunitinib-everolimus verusus everolimus-sunitinib, nebola preukázaná noninferiorita v prípade, že bol v 1. liečebnej línii použitý everolimus, a tak sekvencia sunitinib-everolimus zostáva aj naďalej odporúčanou liečebnou sekvenciou (14). Na základe výsledkov tejto štúdie vznikla otázka, či iný mTORi, temsirolimus, ktorý je schválený na 1. líniu liečby, avšak v skupine pacientov so zlou prognózou, by mal byť stále odporúčanou iniciálnou liečebnou

možnosťou. Do štúdie RECORD-3 bolo zaradených 86 % pacientov v dobrej alebo intermediarnej prognostickej skupine. Zatiaľ tak zostáva zhoda v tom, že druhý mTORi, temsirolimus, je stále vhodnou iniciálnou liečebnou možnosťou v skupine pacientov so zlou prognózou. V inej randomizovanej klinickej štúdii fázy III SWITCH bola porovnávaná sekvencia sunitinib-sorafenib verusus sorafenib-sunitinib. V štúdii SWITCH nebola preukázaná superiorita pre sekvenciu sorafenib-sunitinib a na základe porovnateľných výsledkov PFS i OS je v súčasnosti možné predpokladať obdobnú účinnosť oboch skúmaných liečebných sekvencií (16).

Zaujímavou uskutočnenou klinickou štúdiou bola štúdia fázy II EVERSUN, ktorej cieľom bolo preskúmanie účinnosti a tolerancie liečby s alternujúcim podávaním sunitinibu a everolimu. Liečivá boli podávané v schéme s alternujúcim podávaním ešte pred progresiou na jednom alebo druhom lieku. Štúdia bola v svojich stanovených cieľoch negatívna, a preto je v súčasnosti odporúčané podávanie jednej systémovej liečby až do progresie či netolerovateľnej toxicity (17).

V súčasnej ére pomerne rozsiahleho vývoja a z neho vyplývajúcej aj dostupnosti nových cieľných liečiv je stále možné istú selektovanú skupinu pacientov s mRCC aj aktívne sledovať. V štúdii Park et al. (18) mali selektovaní pacienti, ktorí boli aktívne sledovaní, medián prežívania bez progresie 12,4 mesiaca a medián celkového prežívania až 91,1 mesiaca. Negatívnymi prognostickými znakmi pre aktívne sledovanie bola prítomnosť hepatálnych metastáz, nízky výkonový stav, neutrofilia, trombocytóza, krátky čas od stanovenia diagnózy renálneho karcinómu do začatia aktívneho sledovania a nepriaznivá prognostická skupina podľa Henga (19).

V začiatkoch vývoja cieľnej liečby sme dúfali, že bude spojená s vysokou účinnosťou a nízkou toxicitou. V súčasnosti však vieme, že obdobné cieľové dráhy ako tie, ktoré sú aktívne v nádorovom tkanive, majú svoju dôležitú úlohu aj v zdravých tkanivách a cieľná liečba ovplyvňuje okrem cieľovej dráhy aj iné ciele („off-target“ aktivita), čoho výsledkom sú nežiaduce účinky cieľnej liečby. Napríklad sunitinib inhibuje okrem VEGFR a PDGFR niekoľko desiatok ďalších kináz, pričom napríklad Flt-3 a c-Kit sú exprimované na hematopoetických kmeňových bunkách a bunkách prekursorov hemopoézy, pričom majú dôležitú úlohu pri regulácii proliferácie a diferenciácie hematopoetických progenitorových buniek (20). Rozdielna aktivita na receptoroch c-Kit a Flt-3 môže vysvetľovať rozdiely v myelotoxicite medzi sunitinibom,

sorafenibom a pazopanibom, pričom najvyššia afinita k Flt-3, ako aj najvyššia myelotoxicita je pozorovaná pri sunitinibe (21).

V rámci účinnosti cieľnej liečby je potrebné, aby v rámci daného nádorového ochorenia bol prítomný cieľ, na ktorý cieľná liečba pôsobí. Preto je v súčasnosti jednou z priorit, okrem skúmania nových liečebných cieľov (napríklad FGF, c-MET, PD-1), aj hľadanie určitých biomarkerov, okrem klinických, hlavne molekulárnych, ktoré by nám presnejšie umožnili predpovedať liečebnú účinnosť, a tak nám umožnili liečbu personalizovať.

Záver

V súčasnosti máme na liečbu mRCC k dispozícii sedem systémovej liečebných možností, avšak ich najvhodnejšia sekvencia nie je známa. To vyplýva z faktu, že máme len málo priamych porovnaní medzi jednotlivými účinnými liekmi v randomizovaných klinických štúdiách, ako aj fakt, že napriek intenzívnym snahám nepoznáme v súčasnosti prediktívne faktory, ktoré by nám umožnili personalizovať výber jednotlivých liečiv či liečebnej sekvencie. Súčasné liečebné odporúčania na prvú a následné liečebné línie mRCC vychádzajú z uskutočnených klinických štúdií a pri viacerých možnostiach vychádza výber hlavne z predpokladu možnej tolerancie liečby na základe známeho toxického profilu lieku. Je dôležité mať na pamäti, že vo veľkých randomizovaných klinických štúdiách, ktoré sú významne štatisticky podložené, sú zaraďovaní prísne selektovaní pacienti, čo nie je vždy prípad v bežnej klinickej praxi. Viac svetla v klinických situáciách, ktoré sa približujú bežnej klinickej praxi, máme možnosť získať z EAP. Z hľadiska súčasného manažmentu pacientov s mRCC, keď je systémovej liečba v podstate podávaná pacientom kontinuálne, má nesmiernu úlohu správny manažment nežiaducich účinkov liečby. Stále je možné v určitých selektovaných individuálnych prípadoch aj pacientov s mRCC sledovať a stále má v liečbe selektovaných pacientov so svetlobunkovým mRCC v skúsených rukách aj miesto HD-IL2, napriek tomu, že pre HD-IL2 nemáme výsledky z randomizovaných klinických štúdií a miesto v liečbe mRCC má v selektovaných prípadoch miesto aj monoterapia s interferónom-alfa (4).

V súčasnosti prebieha intenzívny vývoj nových liekov a liečebných stratégií. Je pravdepodobné, že obdobné liečebné stratégie už neprinesú podstatné zlepšenie liečebných výsledkov a väčší význam by mohli mať inovatívne liečebné prístupy, prípadne kombinované liečebné prístupy, napríklad ovplyvnenie dráhy pre FGF, c-METv či PD-1.

Literatúra

1. Dutcher JP. Recent developments in the treatment of renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*. 2013;5:338–353.
2. Gerlinger M, Rowan A, Horswell S, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366:883–892.
3. Ismail S, Meskawi M, Hansen J, et al. A critical appraisal of systemic treatment options for metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Critical Rev in Oncology/Hematology*. 2014;90:49–57.
4. Rečková M. Prvá línia liečby metastatického renálneho karcinómu v roku 2013. *Acta chemotherapeutica*. 2013;22:24–28.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–124.
6. 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;370:2103–2111.
7. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26:5422–5428.
8. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061–1085.
9. Hudes J, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–2281.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731.
11. Hutson TE, Gallardo J, Lesovoy V, et al. AGILE 1051: Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2013; suppl 31, abstr LBA348.
12. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 30, 2012; suppl, abstr 4501.
13. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:757–763.
14. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, 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). 2013 ASCO Annual Meeting; abstr 4504.
15. 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:vii65–71.
16. Michel MS, Vervene W, deSantis M, et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol*. 2014; 32 suppl 4, abstr 393.
17. Davis ID, 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*. 32; 2014 suppl 4, abstr 438.
18. Park I, Jee J-L, A J-H, et al. Active surveillance as a treatment option for metastatic or recurrent renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32 suppl 4, abstr 426.
19. Heng DY, Xie W, Reagan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009;34:5794–5799.
20. Lyman SD, Jacobsen SE. c-kit ligand and Flt3 ligand: stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. *Blood*. 1998;91:1101–1134.
21. Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity with multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer*. 2009;101:1717–1723.



MUDr. Mária Rečková
 POKO Poprad
 Mnoheľova 2, 058 01 Poprad
 mrechkova@gmail.com