

PHẪU THUẬT CẮT THẬN GIẢM TẾ BÀO BƯỚU TRONG UNG THƯ TẾ BÀO THẬN GIAI ĐOẠN DI CĂN

Phạm Đức Minh^{1,2}, Ngô Xuân Thái^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phẫu thuật cắt thận là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư tế bào thận, ngay cả trong giai đoạn tiến triển hoặc di căn. Gần đây, với phát triển của các thuốc nhắm trúng đích và miễn dịch, vai trò của phẫu thuật có những thay đổi đáng kể. Bài viết tóm tắt lịch sử điều trị và cập nhật những bằng chứng có giá trị để xác định vai trò của phẫu thuật trong ung thư tế bào thận giai đoạn di căn hiện nay.

Phương pháp: Bài tổng quan tường thuật, tổng hợp các nghiên cứu quy mô lớn, có giá trị cũng như cập nhật các khuyến cáo điều trị từ các Hội tiết niệu và Hội ung thư uy tín trên thế giới về điều trị ung thư tế bào thận giai đoạn tiến triển, di căn.

Kết quả: Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính ở cả giai đoạn khu trú, tiến triển tại chỗ và di căn. Bệnh nhân cần được đánh giá đa chuyên ngành dựa trên các yếu tố như tổng trạng bệnh nhân, triệu chứng tại chỗ và toàn thân, gánh nặng bướu và các ổ di căn, đặc biệt là phân nhóm tiên lượng như IMDC hay MSKCC và nguy cơ phẫu thuật của bệnh nhân. Trong kỷ nguyên thuốc nhắm trúng đích, phẫu thuật tri hoãn mang lại lợi ích cho những bệnh nhân đáp ứng tốt với thuốc. Trong trường hợp di căn mà sau phẫu thuật đạt tình trạng không còn bằng chứng bệnh thì điều trị miễn dịch hỗ trợ sẽ giúp mang lại cải thiện sống còn cho bệnh nhân.

Kết luận: Các phương pháp điều trị nhắm trúng đích hay miễn dịch có thể mang lại cải thiện thời gian sống còn cho bệnh nhân ung thư giai đoạn di căn nếu được kết hợp với phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu khi được chỉ định trên một số bệnh nhân nhất định tại thời điểm phù hợp.

Từ khóa: phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu, ung thư tế bào thận di căn, liệu pháp nhắm trúng đích.

SUMMARY

CONTEMPORARY ROLE OF CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Objective: Radical nephrectomy has been the standard of care for Renal cell carcinoma (RCC) across all disease stages, the advent of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors has reshaped the therapeutic landscape. This review aims to evaluate the evolving role of surgery in the management of metastatic RCC (mRCC) in the context of contemporary systemic therapies.

Methods: We conducted a narrative review of pivotal clinical trials and high-impact studies, along with current treatment guidelines from major urological and oncological societies, to synthesize the latest evidence regarding surgical and systemic treatment strategies in mRCC.

Results: Surgery remains an integral component of RCC management, which should be individualized. In the era of targeted therapy, deferred cytoreductive nephrectomy has demonstrated clinical benefit in selected patients who exhibit favorable responses to systemic treatment. Furthermore, in patients achieving no evidence of disease following metastasectomy or cytoreductive surgery, adjuvant immunotherapy has been associated with improved survival outcomes.

Conclusion: Optimal integration of surgery with targeted therapy and immunotherapy can enhance survival in patients with metastatic disease when applied in carefully selected individuals and at an appropriate therapeutic time point.

Keywords: cytoreductive nephrectomy, metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào thận là loại bướu đặc phổ biến nhất trong các loại bướu ác tính tại thận. Giai đoạn tiến triển và di căn chiếm khoảng 30%, và phẫu thuật cắt thận vẫn là điều trị tiêu chuẩn trong khi hóa và xạ trị ít có vai trò.^[6] Gần đây, với sự phát triển của các thuốc nhắm trúng đích và miễn dịch, nhiều tác nhân mới đã chứng minh được hiệu quả rất nổi bật trong điều trị ung thư thận giai đoạn tiến xa, thậm

¹Bệnh viện Chợ Rẫy, TP. Hồ Chí Minh

²Bộ môn Tiết Niệu Học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả chịu trách nhiệm chính: Phạm Đức Minh

Email: phamducminh159@gmail.com

Mã bài: TTN-2

Ngày nhận bài: 5/4/2026

Ngày phản biện khoa học: 2/4/2026

Ngày duyệt bài: 5/6/2026

chỉ có thể so sánh với phẫu thuật cắt thận. Điều này đặt ra câu hỏi vai trò của cắt thận giảm tế bào bướu hiện tại ra sao, lựa chọn nhóm bệnh nhân và thời điểm can thiệp như thế nào là phù hợp.

II. VAI TRÒ PHẪU THUẬT CẮT THẬN QUA CÁC THỜI KỲ

Trước thời kỳ thuốc nhắm trúng đích

Trong vài thập kỷ trước đây, phẫu thuật cắt thận là điều trị chính trong giai đoạn di căn nhưng chỉ mang ý nghĩa điều trị giảm nhẹ vì ung thư tế bào thận ít nhạy với hóa trị và xạ trị quy ước. Mặc dù cơ chế chưa rõ nhưng một số ít trường hợp cho thấy hiện tượng thoái triển ung thư sau phẫu thuật cắt thận. Đến năm 1992, các cytokine như interleukin-2 và interferon α -2b đã được sử dụng cho bệnh nhân ung thư tế bào thận giai đoạn di căn giúp cải thiện về lâm sàng và hình ảnh học nhưng rất ít trường hợp có thể sống hơn 2 năm. Vì vậy, cơ sở của phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu trong kỷ nguyên của thuốc cytokine bao gồm: (1) giúp giảm triệu chứng tại chỗ của bướu như đau hông lưng hay tiểu máu, giảm triệu chứng cận ung như tăng huyết áp, tăng can-xi máu hay rối loạn quá trình tạo máu, (2) giảm phóng thích cytokine và các yếu tố tăng trưởng khi lấy đi bướu nguyên phát và giảm tải trọng bướu, (3) cải thiện chất lượng cuộc sống và thời gian sống còn thông qua 2 nghiên cứu nền tảng là SWOG-8949 (13,6 tháng so với 7,8 tháng) và EORTC-30947 (17 tháng so với 7 tháng).

Sau thời kỳ thuốc nhắm trúng đích

Từ năm 2005, một số loại thuốc nhắm trúng đích vào thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạch (vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapies - VEGFR-TT) được giới thiệu và mang lại hiệu quả vượt trội so với liệu pháp cytokine, dần trở thành điều trị tiêu chuẩn cho ung thư tế bào thận giai đoạn di căn. Trong các nghiên cứu về VEGFR-TT, bệnh nhân được phân loại thành những nhóm tiên lượng khác nhau có mức đáp ứng khác nhau với điều trị, bao gồm phân loại của trung tâm ung thư Memorial Sloan Kettering (MSKCC) và của Hiệp hội dữ liệu về ung thư tế bào thận di căn quốc tế (IMDC). Ví dụ bảng phân loại IMDC có 6 tiêu chuẩn: thời gian từ lúc chẩn đoán đến điều trị toàn thân < 1 năm, giảm hemoglobin, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, Karnofsky < 80% và tăng can-xi máu. Nếu không có tiêu chuẩn nào thì tiên lượng tốt, 1-2 tiêu chuẩn

xếp nhóm tiên lượng trung bình và 3-6 tiêu chuẩn là tiên lượng xấu. Việc điều trị từng bước với các tác nhân VEGFR-TT có thể mang lại lợi ích sống còn từ dưới 1 năm cho đến hơn 2 năm cho những bệnh nhân tiên lượng trung bình. Lợi ích sống còn này không chỉ do phẫu thuật mà còn được góp phần bởi hiệu quả của những loại thuốc nhắm trúng đích, vì một số bệnh nhân không được điều trị nhắm trúng đích sau phẫu thuật lại cho thấy bệnh tiến triển rất nhanh sau đó.^[8]

Một trong những nghiên cứu hồi cứu rất lớn được tiến hành bởi Heng và cộng sự^[1] năm 2014 trên 1658 bệnh nhân ung thư tế bào thận di căn mới chẩn đoán, cho thấy thời gian sống còn ở bệnh nhân cắt thận là 20,6 tháng so với 9,5 tháng (tỉ số nguy cơ HR 0,60, KTC 95% 0,52–0,69, $p < 0,001$). Ngoài ra, nghiên cứu còn đưa ra kết luận bệnh nhân có thời gian ước lượng sống < 1 năm hoặc có 4-6 tiêu chuẩn IMDC sẽ không hưởng lợi từ phẫu thuật cắt thận. Tuy nhiên, IMDC thực ra không được thiết kế là bảng nguy cơ phẫu thuật mà đúng hơn là phân nhóm nguy cơ để điều trị thuốc toàn thân, vì thế nếu chỉ dựa vào bảng phân loại này để lựa chọn bệnh nhân để phẫu thuật thì có thể chưa phù hợp. Ví dụ trường hợp bệnh nhân có thiếu máu hoặc hoại tử trong bướu gây giảm hemoglobin, tăng bạch cầu chứ không phải là dấu hiệu di căn ức chế tủy xương thì vẫn có thể phẫu thuật được khi kiểm soát các yếu tố này. Do đó, lựa chọn bệnh nhân phù hợp là điều rất quan trọng nhằm xác định đối tượng được hưởng lợi khi kết hợp phẫu thuật và dùng thuốc nhắm trúng đích hay chỉ dùng thuốc đơn thuần mà thôi.

Hai nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên, có nhóm chứng được bắt đầu từ năm 2010 là CARMENA và SURTIME nhằm giải quyết câu hỏi xoay quanh vai trò của phẫu thuật trong kỷ nguyên thuốc nhắm trúng đích.

Nghiên cứu CARMENA^[7] là thử nghiệm pha 3 trên 450 bệnh nhân ung thư tế bào thận di căn thuộc nhóm tiên lượng trung bình và xấu theo phân loại MSKCC. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 2 nhánh điều trị: nhánh thứ nhất là phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu sau đó điều trị nhắm trúng đích với sunitinib và nhánh thứ hai là điều trị sunitinib đơn thuần. Kết quả cho thấy bệnh nhân được điều trị sunitinib đơn thuần có thời gian sống còn chung không thua kém so với nhóm được phẫu thuật và điều trị sunitinib, 18,4

tháng so với 13,9 tháng (tỉ số nguy cơ HR 0.89, KTC 95% 0.71–1.1). Kết quả này tương đối khác biệt so với nhiều nghiên cứu hồi cứu trước đây khi cho thấy phẫu thuật kết hợp VEGFR-TT tốt hơn đơn trị với VEGFR-TT về kết cục sống còn chung.^[3] Điều này có thể do sai lệch lựa chọn trong các nghiên cứu. Trong nghiên cứu hồi cứu, hầu hết bệnh nhân có tổng trạng tốt, IMDC ≤ 3 yếu tố, được phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu, trong khi nghiên cứu CARMENA có đến 41,4% là nhóm tiên lượng xấu. Vì thế, những bệnh nhân có thể phẫu thuật được hầu như không bao gồm trong nghiên cứu này. Phân tích gộp và tổng quan hệ thống gần đây cũng cho thấy kết hợp phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu và điều trị nhắm trúng đích chỉ tốt hơn điều trị nhắm trúng đích đơn thuần trên nhóm tiên lượng tốt và trung bình và không mang lại lợi ích trên nhóm tiên lượng xấu.^[5]

Nghiên cứu pha 3 SURTIME^[2] so sánh trình tự điều trị giữa phẫu thuật và thuốc nhắm trúng đích trên bệnh nhân ung thư tế bào thận di căn. Kết cục chính đánh giá là sống còn không tiến triển bệnh, tuy nhiên do tuyển bệnh không đủ số lượng dự kiến nên nghiên cứu đóng lại sau gần 6 năm với 99 bệnh nhân và kết quả chỉ mang tính chất thăm dò với kết cục chính là sống còn không tiến triển sau 28 tuần, kết cục phụ là sống còn chung, biến cố bất lợi và tiến triển sau phẫu thuật. Kết quả cho thấy việc cắt thận trước hay trì hoãn sau điều trị nhắm trúng đích với sunitinib không có sự khác biệt về sống còn không tiến triển bệnh sau 28 tuần, 42% so với 43% ($p=0,61$). Tuy nhiên, về kết cục phụ lại có sự khác biệt, thời gian sống còn chung ở nhóm cắt thận trì hoãn cao hơn nhóm cắt thận trước điều trị sunitinib, 32,4 tháng so với 15,0 tháng (HR: 0,57, KTC 95% 0,34–0,95, $p=0,03$), đồng thời tỉ lệ biến chứng ngoại khoa lại không khác biệt khi cắt thận trước hay sau khi điều trị với sunitinib. Trong quy trình nghiên cứu, những trường hợp dự kiến cắt thận trì hoãn nếu tiến triển sau điều trị sunitinib là một chống chỉ định của phẫu thuật. Vì thế, tiếp cận phẫu thuật trì hoãn có thể giúp xác định bệnh nhân có khả năng đề kháng với thuốc nhắm trúng đích, và phẫu thuật chỉ nên được đề nghị cho những bệnh nhân không tiến triển với điều trị ban đầu với VEGFR-TT. Trong nghiên cứu SURTIME nhóm bệnh nhân phổ biến thuộc nguy cơ trung bình, vì vậy kết quả này phù hợp với nghiên cứu CARMENA khi đối tượng bệnh nhân chủ yếu là nhóm nguy cơ trung bình và nguy

cơ xấu, vì thế phẫu thuật chưa chứng minh được sự hiệu quả hơn so với điều trị nhắm trúng đích đơn thuần.

Thời kỳ thuốc ức chế điểm kiểm miễn dịch

Thuốc ức chế điểm kiểm miễn dịch là một trong những tiến bộ trong vài năm gần đây trong điều trị bệnh lý ung thư. Phát hiện về cơ chế hoạt động của các điểm chốt hay điểm kiểm miễn dịch đã được trao giải Nobel Y học năm 2018 cho hai nhà khoa học James P. Allison và Tasuku Honjo. Những tế bào T được xem là người lính của hệ thống miễn dịch chiến đấu với sự xâm nhập của vật lạ và những tế bào bất thường như tế bào ung thư, vi khuẩn hay virus. Tuy nhiên, không phải lúc nào tế bào T cũng sẽ phản ứng mãnh liệt với tất cả mọi thứ xâm nhập vào cơ thể, mà nó có cơ chế điều hòa lại quá trình này để tránh sự đáp ứng quá mức của hệ thống miễn dịch gây hại cho cơ thể thông qua những điểm chốt hay điểm kiểm. Đây được ví như cơ chế “cái thắng” hay “cái phanh”, và điều này cũng là cơ hội để tế bào ung thư phát triển. Hai hệ thống điểm kiểm miễn dịch được ứng dụng hiện nay là CTLA-4 và PD-1/L1 với nhiều loại thuốc đã được nghiên cứu và đưa vào chỉ định cho nhiều loại ung thư.

Pembrolizumab là kháng thể IgG4 nhân bản gắn vào protein PD-1, ngăn chặn sự gắn kết với các chất gắn PD-L1 và PD-L2. Nghiên cứu Keynote-564 thực hiện trên 994 bệnh nhân ung thư tế bào thận dạng tế bào sáng nguy cơ tái phát trung bình – cao hoặc di căn được điều trị hỗ trợ với Pembrolizumab 17 chu kì (gần 1 năm) hoặc giả dược sau phẫu thuật cho thấy tỉ lệ sống không tái phát tại thời điểm 24 tháng là 77,3% với nhóm điều trị với Pembrolizumab so với 68,1% ở nhóm giả dược (HR: 0,68, KTC 95% 0,53 – 0,87, $p=0,002$). Đặc biệt với nhóm bệnh nhân di căn đạt được tình trạng không còn bằng chứng bệnh sau phẫu thuật, khi được điều trị hỗ trợ với Pembrolizumab sẽ làm giảm nguy cơ tái phát hoặc tử vong lên đến 72%, tỉ lệ sống không tái phát sau 2 năm là 78,4% so với 37,9% nếu không được điều trị hỗ trợ.^[4] Phân tích sống còn chung trên nhóm bệnh nhân di căn cũng có xu hướng tốt hơn so với nhóm không được điều trị hỗ trợ với tỉ số nguy cơ HR: 0,51 (KTC 95% 0,15 – 1,75).^[4] Đây là nghiên cứu đầu tiên cho thấy sự cải thiện về cả sống còn không tái phát và sống còn chung trong chỉ định điều trị hỗ trợ sau

phẫu thuật cắt thận. Từ kết quả nghiên cứu này, Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp thuận chỉ định điều trị hỗ trợ Pembrolizumab sau phẫu thuật cắt thận ở nhóm bệnh nhân nguy cơ tái phát trung bình – cao và di căn nếu đã được phẫu thuật cắt ổ di căn. Do đó, nếu phẫu thuật triệt để được bước thận và các ổ di căn sẽ làm thay đổi ngoạn mục tiên lượng sống còn khi được điều trị hỗ trợ.

III. CHỈ ĐỊNH VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

3.1. Chỉ định

Khi kết hợp kết quả của hai nghiên cứu nền tảng về điều trị nhắm trúng đích VEGFR-TT là CARMENA và SURTIME, phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu vẫn còn vai trò nhất định trong điều trị ung thư tế bào thận giai đoạn di căn. Việc điều trị phải được hội chẩn đa chuyên ngành dựa trên các yếu tố như tổng trạng bệnh nhân, triệu chứng tại chỗ và toàn thân, gánh nặng bướu và các ổ di căn, đặc biệt là phân nhóm tiên lượng như IMDC hay MSKCC và nguy cơ phẫu thuật của bệnh nhân.

Đối với bệnh nhân có triệu chứng tại chỗ như tiểu máu, đau hông lưng, chồi bướu xâm lấn trong tĩnh mạch chủ dưới, tăng huyết áp khó kiểm soát hay hội chứng cận ung thì phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu vẫn là khuyến cáo để giảm triệu chứng cho người bệnh. Xét về nhóm tiên lượng bệnh, những bệnh nhân có ít hơn 1 yếu tố nguy cơ theo IMDC có thể được hưởng lợi ích khi cắt thận giảm tế bào bướu hoặc những nhóm bệnh nhân nguy cơ trung bình nếu đáp ứng tốt với điều trị nhắm trúng đích có thể xem xét phẫu thuật cắt thận trì hoãn.^{[2],[7]} Những

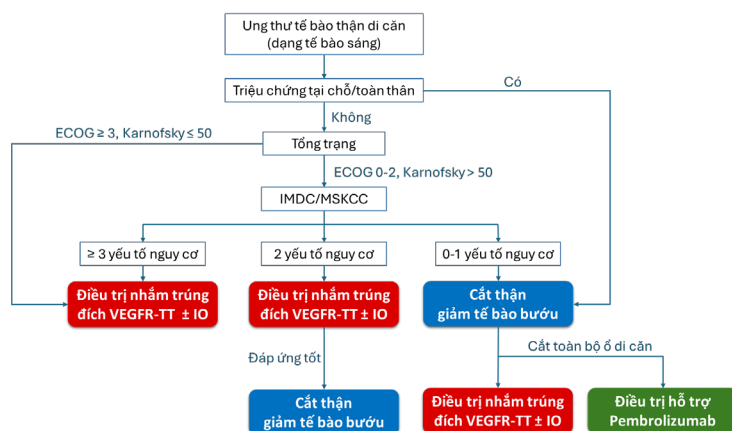
bệnh nhân có ít ổ di căn nếu được phẫu thuật cắt thận và các ổ di căn thì điều trị hỗ trợ với thuốc ức chế điểm kiểm miễn dịch Pembrolizumab sẽ mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân.^[4] Trong phân tích dưới nhóm của CARMENA cũng cho thấy rằng bệnh nhân có ít hơn 3 ổ di căn có tiên lượng tốt hơn so với nhiều hơn 3 ổ di căn khi được phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu.^[7]

3.2. Chống chỉ định

Nhìn chung, khi bệnh nhân thuộc nhóm tiên lượng xấu (≥ 3 nguy cơ theo IMDC hay MSKCC) thì phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu không chứng minh được lợi ích so với nhóm được điều trị thuốc nhắm trúng đích đơn thuần. Khuyến cáo của Hội tiết niệu Châu Âu cũng đề nghị những chống chỉ định của phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu bao gồm: tổng trạng kém hoặc tiên lượng xấu theo IMDC, khối bướu nguyên phát nhỏ nhưng tải trọng di căn lớn và/hoặc ung thư dạng sarcomatoid.^[6]

IV. THỜI ĐIỂM PHẪU THUẬT CẮT THẬN GIẢM TẾ BÀO BƯỚU

Thông qua những nghiên cứu với các tác nhân nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch hiện tại, phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu vẫn còn giá trị trong một số trường hợp và phù hợp ở một số thời điểm nhất định. Thời điểm phẫu thuật vẫn còn nhiều tranh cãi và chưa rõ ràng ở nhiều nghiên cứu và phân tích. Dựa trên những bằng chứng hiện tại, chúng tôi đề xuất lưu đồ xử trí phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu ở giai đoạn di căn như hình bên dưới.



Ghi chú: VEGFR-TT: nhắm trúng đích vào thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạch, IO: liệu pháp ức chế điểm kiểm miễn dịch

V. KẾT LUẬN

Trong điều trị ung thư tế bào thận, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính ở cả giai đoạn khu trú, tiến triển tại chỗ và di căn. Các phương pháp điều trị nhắm trúng đích hay gần đây là liệu pháp ức chế điểm kiểm miễn dịch đã chứng minh lợi ích sống còn cho bệnh nhân ung thư giai đoạn di căn nếu được kết hợp với phẫu thuật cắt thận giảm tế bào bướu khi được chỉ định trên một số bệnh nhân nhất định tại thời điểm phù hợp. Hiện nay vẫn còn nhiều câu hỏi chưa được trả lời trong điều trị ung thư thận ở giai đoạn di căn như vai trò kết hợp khi các liệu pháp trúng đích và miễn dịch cùng với phẫu thuật hoặc điều trị ở nhóm ung thư tế bào thận không phải tế bào sáng như thế nào. Nhiều nghiên cứu đã và đang được tiến hành để trả lời cho những câu hỏi đó nhằm lấp những khoảng trống điều trị, kéo dài sự sống và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. (2014), "Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium", *Eur Urol*, Vol. 66(4), pp. 704-10.
2. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. (2019), "Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial", *JAMA Oncology*, Vol. 5(2), pp. 164-170.
3. Bhindi B HE, Mason RJ, Costello BA, Pagliaro LC, Thompson RH (2018), "Comparative Survival following Initial Cytoreductive Nephrectomy versus Initial Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma", *Journal of Urology*, Vol. 200(3), pp. 528-34.
4. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. (2024), "Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma", Vol. 390(15), pp. 1359-1371.
5. Dahm P, Ergun O, Uhlig A, et al. (2024), "Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
6. Ljungberg B, Bex A, Albiges L, et al. (2024), "EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma", *European Association of Urology*, pp. 1-105.
7. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. (2018), "Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma", Vol. 379(5), pp. 417-427.
8. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. (2014), "Phase II Randomized Trial Comparing Sequential First-Line Everolimus and Second-Line Sunitinib Versus First-Line Sunitinib and Second-Line Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma", Vol. 32(25), pp. 2765-2772.