

Эффективность применения таргетной терапии в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена, кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Большинство клинических исследований провели на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) без метастазов в головной мозг и с хорошим соматическим статусом. В рутинной клинической практике популяция больных мПКР более гетерогенна: помимо наиболее распространенного светлоклеточного мПКР, встречаются пациенты с несветлоклеточными вариантами мПКР, метастазами в головной мозг и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1. Несомненно, практикующих врачей интересует эффективность, переносимость и целесообразность применения таргетных препаратов у всех групп больных мПКР. В настоящем обзоре представлен ряд одобренных для лечения мПКР лекарственных препаратов и проанализированы критерии их выбора.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ

Efficiency of targeted therapy used in the heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer

B. Ya. Alekseev, A. S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; Department of Urology with a Course of Oncourology, Faculty of Advanced Training, People's Friendship University of Russia, Moscow

Most clinical trials were conducted on a thoroughly selected population of patients with mainly clear-cell metastatic renal-cell carcinoma (mRCC) without brain metastases and with a good somatic status. In routine clinical practice, the population of patients with mRCC is more heterogeneous: there are patients who have, in addition to the most common clear-cell mRCC, non-clear-cell mRCC, brain metastases and a somatic ECOG score of > 1. Undoubtedly, practitioners have a concern in the efficiency, tolerance, and expediency of using target drugs in all groups of patients with mRCC. This review gives a number of drugs approved for the treatment of mRCC and analyzes criteria for their choice.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, targeted therapy, tyrosinase inhibitors

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест в онкоурологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируют около 210 тыс. новых случаев ПКР, что составляет около 2% в структуре онкологической заболеваемости [1]. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает 2-е место после рака предстательной железы (32,05%). В России в 2009 г. зарегистрировали 18 328 первичных больных ПКР, при этом показатель смертности от ПКР достиг 8586 человек [2].

Одним из факторов, обуславливающих рост заболеваемости ПКР, является улучшение методов ранней диагностики. В настоящее время, у 60% первичных больных диагностируют локализованный ПКР и у 25% по-прежнему выявляют местно-распространенный ПКР с отдаленными и/или регионарными метастазами. Единственный эффективный метод лечения ПКР, позволяющий излечить большинство больных на ранних стадиях заболевания, — хирургическое вмешательство. Тем не менее после хирургического лечения больных с локализованной и местно-распространенной стадиями ПКР вероятность прогрессирования заболевания

составляет 20–30%. До недавнего времени показатели общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим ПКР (мПКР) разочаровывали: медиана ОВ редко превышала 13 мес, а 5-летняя выживаемость составляла не более 5% [3–4].

Как известно, мПКР высокорезистентен как к системной лекарственной терапии, так и к лучевой терапии. мПКР был чувствителен лишь к иммунотерапии цитокинами, эффективной только у строго отобранных групп больных [5–7].

Появление новых препаратов для лечения мПКР, относящихся к группе таргетных препаратов, существенно увеличило продолжительность и качество жизни пациентов, получающих лекарственное лечение.

В настоящее время в арсенале онкологов и урологов существует 6 новых таргетных препаратов для лечения мПКР: сунитиниб (сутент), сорафениб (нексавар), бевацизумаб (авастин), темсиролimus (торизел), эверолимус (афинитор) и пазопаниб (вотриент) [8–10].

Большинство клинических исследований проведены на тщательно отобранной популяции пациентов с преимущественно светлоклеточными вариантами

мПКР, без метастазов в головной мозг и с хорошим соматическим статусом. В рутинной клинической практике популяция больных мПКР более гетерогенна: помимо наиболее распространенного светлоклеточного мПКР, встречаются пациенты с несветлоклеточными вариантами мПКР, метастазами в головной мозг и с соматическим статусом по шкале ECOG > 1. Несомненно, практикующих врачей интересует эффективность, переносимость и целесообразность применения таргетных препаратов у всех групп больных мПКР.

В цитокиновую эру многими клиническими исследованиями убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных мПКР. Стратификацию больных по группам прогноза в исследованиях проводили на основании прогностической модели Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), включающей 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов: соматический статус по шкале Карновского < 80 %, повышение в > 1,5 раза выше нормы уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокую концентрацию скорректированного кальция в сыворотке крови (> 10 мг/дл), уровень гемоглобина ниже нормы и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. На основании этих факторов риска выделяют 3 прогностические группы: группа благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группа с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группа неблагоприятного прогноза (3 и более факторов риска) [11–12]. В эру таргетной терапии перечень этих факторов также подтвердили с небольшой коррекцией: такой фактор, как отсутствие в анамнезе нефрэктомии, заменили на интервал между диагнозом и началом лечения < 1 года [13, 17].

В 2007 г. для лечения мПКР в России зарегистрировали препарат сунитиниб (сутент). Сунитиниб — таблетированный ингибитор тирозинкиназ, действующий на все известные виды рецепторов к тромбоцитарному (PDGF) и сосудисто-эндотелиальному (VEGF) факторам роста, участвующих в росте опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании опухоли.

После получения обнадеживающих данных в исследованиях I–II фазы инициировали международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее сунитиниб с интерфероном- α (ИФН- α) в качестве 1-й линии лечения у 750 больных мПКР. Дизайн исследования включал наличие гистологически подтвержденного светлоклеточного мПКР, измеряемых очагов, соматический статус по шкале ECOG 0 или 1, отсутствие предшествующей системной терапии. В исследование включали преимущественно больных с благоприятным и промежуточным прогнозом на основании прогностической модели MSKCC. Группы были сбалансированы по основным демографическим и прогностическим критериям.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1, по 375 человек в каждую лечебную группу: с режимом дозирования сунитиниба 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв 2 нед или ИФН- α подкожно 3 раза в неделю в дозе 3 млн ЕД на 1-й неделе, 6 млн ЕД на 2-й неделе и 9 млн ЕД впоследствии [14].

Медиана БРВ оказалась существенно более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб (11 мес), чем у принимавших ИФН- α (5 мес) ($p < 0,001$). Сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC. В группе благоприятного прогноза медиана БРВ пациентов, принимавших сунитиниб, составила 14,9 мес против 8,4 мес в группе ИФН- α , а в группе промежуточного прогноза 10,8 мес против 3,8 мес соответственно. В группе плохого прогноза медиана БРВ оказалась также более продолжительной в группе принимавших сунитиниб по сравнению с пациентами, получавшими ИФН- α : 3,9 мес против 1,2 мес соответственно [14–16].

При анализе ОВ зарегистрировали тенденцию к более продолжительной ОВ в группе больных, получавших сунитиниб. Медиана ОВ в группе сунитиниба составила 26,4 мес по сравнению с 21,8 мес в группе пациентов, принимавших ИФН- α ($p = 0,051$). После цензурирования больных, перешедших из группы ИФН- α в группу сунитиниба, выявили статистически достоверное преимущество сунитиниба. Медиана ОВ в группе пациентов, принимавших сунитиниб, составила 26,4 мес, а для больных, использовавших ИФН- α — 20 мес ($p = 0,0362$) [15–17].

Согласно независимой центральной оценке объективный ответ статистически значимо ($p < 0,001$) был выше в группе сунитиниба (47 %), чем в группе ИФН- α (12 %). Стабилизацию заболевания наблюдали у 150 (40 %) пациентов, получавших сунитиниб, и у 202 (54 %) получавших ИФН- α . [15–17].

Наиболее часто сообщаемые негематологические побочные эффекты всех степеней в клиническом исследовании III фазы включали диарею, утомляемость, тошноту, изменения ротовой полости, рвоту, гипертонию и ладонно-подошвенный синдром. К наиболее клинически значимым негематологическим побочным эффектам III степени тяжести, ассоциированным с приемом сунитиниба, относили гипертонию (12 %), утомляемость (11 %), диарею (9 %) и ладонно-подошвенный синдром (9 %). [17].

На основании полученных результатов рандомизированного многоцентрового исследования сунитиниб вошел во все ведущие рекомендации мира как стандарт лечения мПКР и зарегистрирован в России как препарат для лечения распространенного и/или метастатического ПКР у пациентов, не получавших ранее специфического лечения, а также при отсутствии эффекта при терапии цитокинами.

Таблица 1. Оценка ответа на проводимое лечение в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения согласно критериям RECIST (response evaluation criteria in solid tumours) [19]

Показатель	Все больные	Предшествующая цитокиновая терапия		Группа пациентов			
		Да	Нет	С метастазами в головной мозг	С ECOG ≥ 2	С несветлоклеточным вариантом ПКР	Старше 65 лет
Число больных	3464	2406	1046	213	319	437	1056
Объективный ответ, <i>n</i> (%)	603 (17)	424 (18)	173 (17)	26 (12)	29 (9)	48 (11)	176 (17)
Полный ответ, <i>n</i> (%)	34 (1)	22 (1)	12 (1)	1 (<1)	0	2 (< 1)	5 (< 1)
Частичный ответ, <i>n</i> (%)	569 (16)	402 (17)	161 (15)	25 (12)	29 (9)	46 (11)	171 (16)
Стабилизация ≥ 3 мес, <i>n</i> (%)	2029 (59)	1414 (59)	613 (59)	111 (52)	167 (52)	250 (57)	633 (60)
Прогрессирование или стабилизация ≤ 3 мес, <i>n</i> (%)	832 (24)	568 (24)	260 (25)	76 (36)	123 (39)	139 (32)	247 (23)
Клиническая эффективность, <i>n</i> (%)	2632 (76)	1838 (76)	786 (75)	137 (64)	196 (61)	298 (68)	809 (77)

Сунитиниб также продемонстрировал эффективность в исследовании на популяции больных мПКР с приближенными к реальным показателями. Окончательные результаты этого исследования сунитиниба с расширенными критериями включения опубликовали в 2009 г. В исследование включили больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов из стран, где сунитиниб еще не был одобрен для лечения мПКР. Согласно дизайну исследования включали пациентов с гистологически подтвержденным мПКР, с предшествующей цитокиновой терапией или без нее, также включали больных с неблагоприятным прогнозом, возрастом старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами мПКР, бессимптомными метастазами в головной мозг и пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 . Сунитиниб применяли в стандартном режиме, перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв 2 нед. В 52 странах мира в исследование включили 4564 пациента, из них 1418 (32%) пожилых лиц старше 65 лет, 321 (7%) больной с метастазами в головной мозг, 582 (13%) пациента с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 и 588 (13%) больных с несветлоклеточными вариантами мПКР. Медиана полученных курсов лечения составила 5 (1–25) курсов. Прекратили лечение 1168 (27%) больных в связи с неэффективностью и 362 (8%) в связи с возникновением серьезных побочных эффектов [18–19].

В общей популяции больных объективный ответ зарегистрировали у 603 (17%) из 3464 оцениваемых пациентов, причем у 34 (1%) — полный ответ на лечение и у 569 (16%) больных — частичный ответ. Частота объективных ответов в группах пациентов с предшествующей цитокиновой терапией и без нее, а также

в группе пациентов старше 65 лет и в общей популяции исследуемых больных оказалась сопоставима (табл. 1). Частота объективных ответов в группе с метастазами в головной мозг составила 12%, в группе с соматическим статусом по шкале ECOG > 2 –9%, с несветлоклеточными вариантами мПКР — 11% и в группе пациентов старше 65 лет — 17%. Частота стабилизации опухолевого процесса в группе пациентов в возрасте старше 65 лет и в группе с несветлоклеточными вариантами ПКР была такой же, как и в общей популяции исследуемых больных, в то время как частота стабилизации в группе с метастазами в головной мозг и с плохим соматическим статусом оказалась ниже, чем в общей популяции (см. табл. 1) [19].

Медиана выживаемости без прогрессирования и медиана ОВ в общей популяции исследуемых больных составила 10,9 и 18,4 мес соответственно. Показатели выживаемости по группам суммированы в табл. 2. Сунитиниб продемонстрировал эффективность во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ составили 14,6 и 24,7 мес, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования и ОВ оказалась менее продолжительной: 8,5 и 14,4 мес; 4,1 и 5,3 мес соответственно [19].

Наиболее часто регистрировали следующие негематологические побочные эффекты: диарею ($n = 1936$; 44%) и утомляемость ($n = 1606$; 37%). К наиболее частым побочным эффектам III и IV степени тяжести в клиническом исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения относили утомляемость ($n = 344$; 8%) и тромбоцитопению ($n = 338$; 8%). Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести относительно низка

Таблица 2. ОВ и выживаемость без прогрессирования в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения [19]

Показатель	В исследуемой популяции	Предшествующая цитотоксическая терапия		Группа пациентов			
		Да	Нет	С метастазами в головной мозг	С ECOG ≥ 2	С несветлоклеточным вариантом ПКР	Старше 65 лет
Число больных	4349	2963	1370	320	582*	588	1414
Выживаемость без прогрессирования, мес	10,9	10,8	11,1	5,6	5,1	7,8	11,3
ОВ, мес	18,4	18,4	18,1	9,2	6,7	13,4	18,2

* При анализе ОВ оценивали 503 больных.

и составляет не более 10%, а большинство побочных эффектов обратимы и не заканчивались прекращением приема сунитиниба [19].

Исследование с расширенными критериями включения продемонстрировало эффективность и безопасность применения сунитиниба у пациентов группы неблагоприятного прогноза, которых обычно не включают в клинические исследования. Полученные результаты обнадежили исследователей, поскольку значительная доля включенных больных в большей степени отражает характеристики общей популяции пациентов [18–19].

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза продемонстрировал высокую эффективность у больных мПКР с увеличением показателей БРВ и ОВ при умеренно выраженной токсичности. Однако по данным большинства международных многоцентровых рандомизированных исследований, в группе больных с неблагоприятным прогнозом была отмечена низкая эффективность ингибиторов тирозинкиназ, действующих через путь, опосредованный фактором, индуцированным гипоксией. При анализе результатов лечения препаратами, действующими на альтернативный путь развития ПКР mTOR (mTOR — mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих), отмечена противоопухолевая активность препарата темсиrolimus (торизел) у больных мПКР с крайне неблагоприятным прогнозом [20].

В рандомизированном исследовании III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиrolimus, ИФН- α или комбинации этих препаратов получены обнадеживающие результаты лечения больных мПКР группы неблагоприятного прогноза по MSKCC. Согласно дизайну исследования больных рандомизировали на 3 группы: в 1-й группе внутривенно вводили темсиrolimus 25 мг внутривенно 1 раз в неделю, во 2-й — подкожно вводили ИФН- α в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю, в 3-й — внутривенно вводили темсиrolimus 15 мг 1 раз в неделю и подкожно ИФН- α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю. В исследование вклю-

чили 626 пациентов с мПКР группы неблагоприятного прогноза. У 81 % больных, рандомизированных в группы темсиrolimus и ИФН- α , диагностировали светлоклеточный ПКР, у 6 % — несветлоклеточные варианты ПКР и у 13 % — неизвестные варианты ПКР. Среди несветлоклеточных вариантов ПКР преобладал папиллярный вариант мПКР (75 %) [21–22].

В группе больных, принимавших темсиrolimus в монорежиме, отметили статистически достоверное увеличение показателей ОВ и БРВ по сравнению с группой ИФН- α ($p < 0,001$). Показатели ОВ больных ПКР, получавших комбинированную терапию темсиrolimusом и ИФН- α , оказались выше, но статистически недостоверными по сравнению с группой монотерапии ИФН- α , тогда как выживаемость без прогрессирования оказалась достоверно выше в группе с применением комбинации препаратов. Медиана ОВ в группах темсиrolimus, ИФН- α и их комбинации составила 10,9; 7,3 и 8,4 мес соответственно. Таким образом, темсиrolimus в дозе 25 мг увеличивал медиану ОВ у больных с неблагоприятным прогнозом на 49 % — от 7,3 мес в группе ИФН- α до 10,9 мес в группе монотерапии темсиrolimusом. Медиана выживаемости без прогрессирования в группах темсиrolimus, ИФН- α и комбинированной терапии согласно независимой центральной оценке составила 5,5; 3,1 и 4,7 мес соответственно. Монотерапия темсиrolimusом увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования у больных группы неблагоприятного прогноза на 77 % — от 3,1 мес в группе ИФН- α до 5,5 мес в группе темсиrolimus. Частота объективных ответов составила 8,6; 4,8 и 8,1 % для больных, получавших темсиrolimus, ИФН- α и их комбинацию соответственно. Клиническая эффективность (объективный ответ и стабилизация более 6 мес) оказалась выше в группе темсиrolimus (32,1 %) и группе комбинированного лечения (28,1 %) по сравнению с группой ИФН- α (15,5 %) ($p < 0,001$) [22].

Более продолжительную ОВ и БРВ больных со светлоклеточным и несветлоклеточными вариантами

Таблица 3. ОВ и выживаемость без прогрессирования в зависимости от гистологического варианта ПКР и выполнения/невыполнения нефрэктомии в рандомизированном исследовании III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиrolимуса [23–25]

Группа неблагоприятного прогноза	Темсиrolимус		ИНФ-α	
	n	Медиана, мес	n	Медиана, мес
Гистологические варианты ПКР				
<i>Общая выживаемость (p = 0,078)</i>				
Светлоклеточный	169	10,7	170	8,2
Несветлоклеточный	37	11,6	36	4,3
<i>Выживаемость без прогрессирования (p = 0,0059)</i>				
Светлоклеточный	169	5,5	170	3,7
Несветлоклеточный	37	7,0	36	1,8
Статус нефрэктомии				
<i>Общая выживаемость (p = 0,2)</i>				
Без нефрэктомии	70	11,5	68	6,2
С нефрэктомией	67	10,4	67	7,8
<i>Выживаемость без прогрессирования (p = 0,47)</i>				
Без нефрэктомии	70	5,7	68	2,0
С нефрэктомией	67	5,3	67	3,5

мПКР зарегистрировали в группе темсиrolимуса в сравнении с группой пациентов, принимавших ИНФ-α. Показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования оказались сопоставимы при сравнении эффективности монотерапии темсиrolимусом у пациентов со светлоклеточным и несветлоклеточными вариантами, а также у больных, которым выполняли и не выполняли нефрэктомию. В группе пациентов моложе 65 лет показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования также оказались выше в группе темсиrolимуса, чем ИНФ-α. Однако достоверных различий в показателях выживаемости больных старше 65 лет не выявлено, но у пациентов, получавших темсиrolимус, профиль безопасности был лучше, чем в группе ИНФ-α. Показатели выживаемости по группам суммированы в табл. 3 [23–25].

Переносимость терапии темсиrolимусом была лучше, чем ИНФ-α. К наиболее часто встречаемым побочным явлениям всех степеней тяжести относили гипергликемию, гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, зафиксированные в группах монотерапии темсиrolимусом и комбинации препаратов. Вышеуказанные побочные эффекты появлялись из-за ингибирования mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров. Побочные эффекты III–IV степени тяжести реже всего регистрировали у больных группы монотерапии темсиrolимусом (67%), чем ИНФ-α

(78%, $p = 0,02$) или комбинацией темсиrolимуса с ИНФ-α (87%, $p = 0,02$). Побочные эффекты III–IV степени тяжести, ассоциированные с терапией темсиrolимусом, включали астению, анемию и гипергликемию, отмечались у 11 % пациентов. Большинство неблагоприятных явлений на фоне терапии темсиrolимусом легко купируемы и управляемы [26–27].

В настоящее время внутривенный препарат темсиrolимус вошел во все ведущие рекомендации мира как стандарт лечения больных ПКР с неблагоприятным прогнозом и зарегистрирован в России как препарат для лечения распространенного ПКР.

Выводы

На основании рандомизированных исследований III фазы сунитиниб рекомендовано использовать в качестве стандарта лечения больных светлоклеточным мПКР групп благоприятного и промежуточного прогноза, а темсиrolимус — в качестве стандарта лечения больных светлоклеточным мПКР с неблагоприятным прогнозом (табл. 4). Также, несмотря на некоторые различия молекулярных механизмов патогенеза светлоклеточного и несветлоклеточного варианта мПКР, на основании проведенных клинических исследований сунитиниба с расширенными критериями включения и рандомизированного исследования III фазы темсиrolимуса доказана клиническая эффективность

Таблица 4. Алгоритм лечения метастатического ПКР [5]

Группа прогноза	1-я линия		2-я линия	
	Стандарт лечения	Альтернатива	Стандарт лечения	Альтернатива
Благоприятный	Сунитиниб Бевацизумаб + ИФН-α Пазопаниб	Интерлейкин-2	Сорафениб Пазопаниб (после иммунотерапии цитокинами)	Сунитиниб
Промежуточный		Сорафениб	Эверолимус (после терапии ингибиторами тирозинкиназ)	Ингибиторы mTOR?
Неблагоприятный	Темсиrolimus	Сунитиниб		

обоих препаратов у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, несветлоклеточными вариантами ПКР и пожилого возраста. Частота объективных ответов, ОВ и выживаемость без прогрессирования у данной категории больных по сравнению

с пациентами со светлоклеточным вариантом ПКР оказалась ниже, что, вероятно, обусловлено небольшим числом таких больных и отсутствием данных современных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.
- Злокачественные новообразования в России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М., 2011.
- Keane T., Gillatt D., Evans C.P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. Eur Urol 2007;Suppl 6:374–84.
- Herbert T. Cohen, Francis J. McGovern. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2005; 353:2477–90.
- Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Web site. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
- National Comprehensive Cancer Network, Cancer — and Treatment — Kidney Cancer, Practice Guidelines in Oncology — v.1. 2012.
- Yagoda A., Abi-Rached, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. Semin Oncol 1995;22:42–60.
- Patard J.-J. New treatment options for renal cell cancer critical Evaluation. Eur Urol Suppl 2008;7:443–6.
- Eisen T., Christmas T. Clinical progress in renal cancer edited, London, 2007; p. 47–61, 173–191.
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. Eur Urol Suppl 2008;7:601–9.
- Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530–40.
- Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20(1):289–96.
- Motzer R.J., Figlin R.A., Hutson T.E. et al. Sunitinib versus interferon-α (IFN-α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors [meeting abstracts]. J Clin Oncol 2007;25:5024.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:115–24.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-α (IFN-α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26(Suppl.):256 s. Abstr.5024.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Hutson T.E. Sunitinib versus interferon α as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. Eur J Cancer Suppl 2007;5:301. Abstr. 4509.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90.
- Gore M., Szczylik C., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. Eur J Cancer Suppl 2007;5:299. Abstr. 4503.
- Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol 2009;10(8):757–63.
- Raymond E., Alexandre J., Faivre S. et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 2004;22:2336–47.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon α, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81.
- Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma, Ann Onc 2008;19(8):1369–70.
- Dutcher J.P., de Souza P., McDermott C. et al. Effect of temsirolimus versus interferon-α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. Med Oncol 2009;26:202–9.
- Kapoor A., Figlin R.A. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Cancer 2009; 115:3618–30.
- Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J., Strahs A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. Ann Oncol 2008;19:1387–92.
- Logan T., McDermott D., Dutcher J. et al. Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features [abstract 5050]. J Clin Oncol 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2008; 26 part I, suppl 15S:262s.
- Hudes G., Berkenblit A., Feingold J. et al. Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Semin Oncol 2009;36 (Suppl 3):26–36.