

Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки

А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак почки (РП) — одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 210 000 новых случаев РП, что составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2007 г. выявлено 16 770 больных злокачественными новообразованиями почки. В структуре злокачественных новообразований РП составляет 4,13% у мужчин и 2,87% — у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России РП устойчиво занимает 3-е место (43,9%) после рака предстательной и щитовидной железы. Средний возраст больных почечно-клеточным раком (ПКР) — 61,3 года (60 лет у мужчин и 62,9 года у женщин). Ежегодно в России от РП умирает 8193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 8,09 на 100 000 населения [2].

ПКР относится к агрессивным и непредсказуемым по своему течению злокачественным опухолям. При первичном обращении 25—30% больных имеют отдаленные метастазы, а после хирургического лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР вероятность возникновения рецидива и метастазов составляет 20—30%. Наиболее часто метастатические очаги обнаруживают в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костях (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной почке (11%) и головном мозге (5,7%) [1, 3, 4].

Показатели общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным ПКР также разочаровывают: медиана ОВ редко превышает 13 мес, а 5-летняя выживаемость — не более 5%, поэтому проблема лечения данной группы больных крайне актуальна [1, 3].

Единственным эффективным методом лечения ранних стадий РП является хирургическое вмешательство. Как известно, ПКР нечувствителен к химио- (ХТ) и гормонотерапии (ГТ), что обусловлено наличием 1 гена множественной лекарственной устойчивости ПКР. Несмотря на присутствие эстрогеновых рецепторов в почечно-клеточных опухолях, использование гормональных препаратов не приводит к улучшению результатов лечения, и общий ответ на ГТ и ХТ составляет <5% [5, 6].

Лучевую терапию (ЛТ) применяют только у больных РП с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами. ЛТ костных метастазов значительно уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни [5].

Неспецифическая иммунотерапия (ИТ) прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатического РП более 2 последних десятилетий. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона- α_2 (ИФН- α_2) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежиме или сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на ИТ колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, а частота побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, ИТ цитокинами эффективна только у строго отобранных групп больных [6, 7].

Во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние целого ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных ПКР. В 1999 г. R.J. Motzer и соавт. [8] на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) в период с 1975 по 1996 г. К неблагоприятным прогностическим факторам относили соматический статус по шкале Карновского <80%, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза и более превышающий норму, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. На основании этих факторов риска пациентов распределяли в 3 прогностические группы: группу благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группу с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группу неблагоприятного прогноза (3 фактора риска и более). Медиана ОВ для группы больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, получавших ИТ, составила 26, 12 и 6 мес соответственно [8].

В 2002 г. R.J. Motzer и соавт. [9] усовершенствовали данную прогностическую модель и продемонстрировали ее эффективность в отношении 463 боль-

ных распространенным РП в качестве 1-й линии терапии. Медиана ОВ больных в группах неблагоприятного, умеренного и благоприятного прогноза составила 5, 14 и 30 мес соответственно.

Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного ПКР послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов лечения.

Выделяют 2 варианта ПКР — наследственный и ненаследственный (спорадический). Возникновение спорадического РП в 65% случаев связано с биллельной инактивацией опухоль-супрессорного гена von Hippel—Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [10].

Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоль-супрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при распространенном ПКР [10, 11].

В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α — Hypoxia-Inducible Factor- α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. При мутации гена VHL HIF- α аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией. Это приводит к гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного факторов роста (PDGF — Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующего фактора роста α и β (TGF- α и β — transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [10, 11].

Прогресс в молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического РП, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), бевацизумаб (Авастин), эверолимус (Сертикан) и др. Основ-

ным патогенетическим механизмом этих препаратов является антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли [5].

В 2007 г. в России для лечения метастатического ПКР зарегистрирован препарат Сутент (сунитиба малат). Сутент — таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.

Сунитиниб продемонстрировал эффективность в 2 многоцентровых исследованиях II фазы у пациентов с метастатическим ПКР, не получивших эффекта от терапии цитокинами — ИФН- α_2 (табл. 1). Дизайн обоих исследований II фазы был идентичным: включали больных метастатическим РП с прогрессированием после 1-й линии цитокиновой ИТ, наличием измеряемых очагов и соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 (ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group). Сунитиниб назначали циклами по 6 нед (50 мг перорально 1 раз в день): 4 нед лечения с последующим перерывом 2 нед до прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения участия в исследовании по желанию пациента [12, 13].

В первое исследование II фазы вошли 63 (87%) больных преимущественно со светлоклеточным метастатическим ПКР. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8,7 мес, в то время как медиана ОВ — 16,4 мес. У 25 (40%) из 63 пациентов зарегистрирован частичный ответ, а у 17 (27%) — стабилизация заболевания >3 мес. Побочные эффекты III и IV степени токсичности, связанные с лечением, чаще всего включали: нейтропению (13%), слабость (11%), диарею (3%), тошноту (3%) и стоматит (2%) [12].

Во второе исследование II фазы включили 106 больных со светлоклеточным метастатическим ПКР, перенесших предшествующую нефрэктомия. На основании прогностической модели MSKCC были выделены 58, 39 и 4% пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Частичный ответ зарегистрирован у 36 (34%) из

Таблица 1. Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у пациентов с метастатическим ПКР, получавших Сунитиниб [12—17]

Автор	Дизайн	Препарат	Число больных	Объективный ответ, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	ОВ, мес
R.J. Motzer и соавт. [12—14]	II фаза	Сунитиниб	63 106	40 34	8,7 8,8	16,4 23,9
R.J. Motzer и соавт. [15—17]	III фаза, рандомизация	Сунитиниб ИФН- α	375 375	31* 6	11* 5,1	26,4 21,8

* $p < 0,001$.

105 больных и у 30 (29%) — зафиксирована стабилизация заболевания >3 мес. К наиболее часто встречаемым побочным эффектам со степенью токсичности >III относили нейтропению (16%), слабость (11%), кожные реакции на конечностях (7%), гипертензию (6%), стоматит (5%), диарею (3%) и в 2,4% случаев — снижение фракции выброса левого желудочка. По обновленным данным выживаемость без прогрессирования составила 8,8 мес, а медиана ОВ — 23,9 мес. 38 больных живы при медиане наблюдения 30 мес. По данным независимого центрального пересмотра данных, частота объективных ответов составила 33% [13, 14].

После получения этих обнадеживающих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения у 750 больных метастатическим ПКР. Согласно дизайну исследования в его состав вошли пациенты с гистологически подтвержденным светлоклеточным РП, с наличием измеряемых очагов, соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 и отсутствием 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 1:1, по 375 человек в каждую лечебную группу, режим 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 первой неделе, 6 млн ЕД — на второй неделе и 9 млн ЕД — впоследствии [15].

Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась существенно более продолжительной для больных, принимавших сунитиниб (11 мес), чем для тех, кто использовал ИФН- α (5,1 мес), $p < 0,000001$. Сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования для больных, принимавших сунитиниб, составила 14,9 мес против 8,4 мес в группе ИФН- α . В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования оказалась также более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем у пациентов, получав-

ших ИФН- α : 10,8 мес против 3,8 мес и 3,9 мес против 1,2 мес соответственно [15–17].

Окончательный анализ в этом исследовании продемонстрировал, что медиана ОВ в группе сунитиниба составила >2 лет (26,4 мес) по сравнению с 21,8 мес в группе пациентов, получавших ИФН- α ($p=0,051$). Медиана ОВ после цензурирования больных, перешедших из группы ИФН- α в группу сунитиниба, равнялась 26,4 мес для пациентов, из группы сунитиниба, и 20 мес для пациентов, принимавших ИФН- α ($p=0,0362$). Согласно независимой центральной оценке, объективный ответ был выше в группе сунитиниба — 39%, чем в группе ИФН- α — 8% ($p<0,000001$), что отражено в табл. 2. Стабилизация заболевания наблюдалась у 146 (40%) пациентов, получавших сунитиниб, и у 165 (48%), использовавших ИФН- α [16, 17].

Среди побочных эффектов всех степеней тяжести в группе больных, получавших ИФН- α , оказались наиболее выраженными астенический синдром, утомляемость, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром, миалгии [16, 18]. Для Сутента были более характерны такие побочные эффекты как диарея, повышенная утомляемость, тошнота, стоматит, рвота, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром [16, 18].

Побочные эффекты III и IV степени тяжести чаще встречались в группе больных, принимавших сунитиниб ($p<0,05$), чем в группе ИФН- α . Но при этом общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести в группе сунитиниба была относительно низкой и составила не более 10%, а большинство из них были обратимы и не требовали прекращения приема препарата.

Таблица 2.

Уровень ответа (согласно критериям RECIST) после независимой центральной оценки по результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения больных метастатическим ПКР [16, 17]

Ответ (RECIST)	Число больных (%)	
	Сунитиниб (n=365)	ИФН- α (n=346)
Объективный	143 (39)	29 (8)
95% доверительный интервал	34–44	6–12
Полный	0	0
Частичный	143 (39)	29 (8)
Стабилизация	146 (40)	165 (48)
Прогрессирование	57 (15)	102 (27)
Нет данных	20 (5)	50 (13)

К клинически значимым негематологическим побочным эффектам III и IV степени тяжести были отнесены гипертония (8% против 1%), диарея (5% против 0%), ладонно-подошвенный синдром (5% против 0%) и рвота (4% против 1%). Среди гематологических побочных эффектов отмечены лейкопения (5% против 2%), нейтропения (12% против 7%) и тромбоцитопения (8% против 0%) ($p < 0,05$).

Тем не менее, прекращение лечения в связи с возникновением побочных эффектов чаще встречалось в группе больных, принимавших ИФН- α (23%), чем в группе сунитиниба (16%) [16, 18].

При необходимости дозировка Сутента может быть изменена с шагом 12,5 мг.

Сунитиниб выпускается в 3 дозировках — 50, 25 и 12,5 мг, что позволяет врачу гибко регулировать его применение в зависимости от выраженности токсических проявлений.

Эффективность сунитиниба также подтверждена благодаря опубликованным результатам нового исследования этого препарата с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции пациентов с метастатическим ПКР. В исследование включали больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов из стран, где сунитиниб еще не одобрен для лечения ПКР. Дизайн исследования включал наличие гистологически подтвержденного метастатического РП с предшествующей цитокиновой терапией или без нее. В исследование также входили больные с неблагоприятным прогнозом, сделанным на основании прогностической модели MSKCC, в возрасте старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами РП, бессимптомными метастазами в головной мозг или пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG >2 . Сунитиниб применяли перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем делали перерыв — 2 нед. В исследование были включены 3997 больных, пролеченных в 52 странах. Анализ ОВ и выживаемости без прогрессирования проводили на группе пациентов с периодом наблюдения >6 мес с зарегистрированным прогрессированием или смертью [19].

Медиана выживаемости без прогрессирования для больных, получивших цитокиновую терапию, составила 9,6 мес, а для пациентов, которым такая терапия не проводилась, — 8,6 мес ($p = 0,0515$). Сунитиниб продемонстрировал эффективность в группе пациентов с предшествующей цитокиновой терапией во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,5 мес, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза она была менее продолжительной — 8,4 и 4,8

мес соответственно. Также отмечены хорошие эффективность и переносимость сунитиниба у больных в возрасте старше 65 лет с несветлоклеточными вариантами РП, соматическим статусом по шкале ECOG >2 и у пациентов с метастазами в головной мозг (медиана выживаемости без прогрессирования для этих групп составила 10,7, 7,3, 5,1 и 5,6 мес соответственно). Выживаемость больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее составляла около 6 мес у 81,8 и 84,7% больных и 12 мес — у 71 и 77,2% пациентов соответственно. Несмотря на то что медиана ОВ пока еще не достигнута, выживаемость >12 мес в этой смешанной популяции больных (68% из которых использовали терапию цитокинами) более продолжительная, чем после проведения 1-й линии цитокиновой терапии. Полученные результаты обнадеживают, поскольку сунитиниб продемонстрировал хорошие показатели эффективности и переносимости в популяции больных метастатическим ПКР, наиболее приближенной к реальным показателям, значительную долю которых составили пожилые (32% старше 65 лет) больные с неблагоприятным прогнозом (у 13% статус ECOG >2), с несветлоклеточными вариантами метастатического ПКР (14%) и в 7% случаев — с бессимптомными метастазами в головной мозг [19, 20].

Наиболее часто регистрируемые негематологические побочные эффекты всех степеней тяжести в этом клиническом исследовании, так же как и в предыдущих, были представлены диареей, утомляемостью, тошнотой, изменениями ротовой полости, рвотой, гипертонией и ладонно-подошвенным синдромом. В клиническом исследовании с расширенными критериями включения к наиболее часто встречающимся негематологическим побочным эффектам III и IV степени тяжести относили утомляемость (5,8%), астению (4,2%), ладонно-подошвенный синдром (4%), гипертонию (3,7%) и диарею (3,2%). При сравнении гематологической токсичности всех степеней частота нейтропении, анемии и тромбоцитопении в клиническом исследовании III фазы оказалась выше, чем в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения, несмотря на сходную частоту гематологических побочных эффектов III и IV степени тяжести, к которым относили нейтропению и тромбоцитопению и которые встречались у 3,7 и 5,3% пациентов соответственно. Прекращение лечения в связи с возникновением серьезных побочных эффектов зафиксировано у 5,6% больных [21].

По обновленным данным, переносимость сунитиниба в исследовании с расширенными критериями включения не зависит от характеристик групп больных. Частота наиболее распространенных побочных эффектов в этом исследовании была оди-

наковой среди различных подгрупп больных, включая пожилых пациентов, больных с неблагоприятным соматическим статусом и метастазами в головной мозг [19].

В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности последовательного применения сунитиниба после резистентности к другим антиангиогенным препаратам и ингибиторам тирозинкиназ. Испытание препарата продолжают в адъювантном режиме в 2 крупных международных исследованиях по изучению выживаемости без прогрессирования больных, принимавших сунитиниб, сорафениб или плацебо (ASSURE) и по использованию сунитиниба или плацебо у пациентов высокого риска с Т3, Т4 или N+ заболеванием (STRAC). Кроме того, проводится изучение эффективности сунитиниба у больных с несветлоклеточным вариантом опухоли почки и в сочетании с дру-

гими таргетными или химиотерапевтическими препаратами.

Заключение

Высокая эффективность, приемлимый профиль безопасности и переносимости, низкая частота побочных эффектов были подтверждены результатами нескольких многоцентровых исследований по изучению сунитиниба в качестве препарата 1-й и 2-й линии для лечения больных метастатическим ПКР. В настоящее время сунитиниб рекомендован Европейским и Американским обществами урологов как препарат 1-й линии терапии больных метастатическим РП в группах благоприятного и промежуточного прогноза. Сунитиниб занимает одно из ведущих мест в таргетной терапии пациентов с метастатическим ПКР, нередко являясь одним из альтернативных препаратов, применяемых при неэффективности предшествующего лечения (табл. 3).

Таблица 3. Алгоритм лечения метастатического ПКР [20]

Группа прогноза	1-я линия		2-я линия	
	стандарт лечения	альтернатива	стандарт лечения	альтернатива
Благоприятный	Сунитиниб или бевацизумаб + ИФН-α	ИЛ-2	Сорафениб (после ИТ цитокинами)	Сунитиниб
Промежуточный	Сунитиниб или бевацизумаб + ИФН-α	Сорафениб	Эверолимус (после терапии ингибиторами тирозинкиназ)	Ингибиторы mTOR?
Неблагоприятный	Темсиrolimus	Сунитиниб		

Литература

1. Keane T., Gillatt D., Evans C. P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:374—84.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
3. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477—90.
4. Hamdy F.C. Management of urologic malignancies. *N Engl J Med* 2002;247:325—9.
5. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2007;51:1502—10.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983—1993. *Semin Oncol* 1995;22:42—60.
7. Eisen T., Christmas T. Clinical progress in renal cancer. London, 2007.
8. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530—40.
9. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289—96.
10. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol Suppl* 2008;7:579—84.
11. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82—7.
12. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16—24.
13. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516—24.
14. Motzer R.J., Michaelson M.D., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:1883—7.
15. 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.
16. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):256. Abstr. 5024.
17. Motzer R.J., Michaelson M.D., Hutson T.E. Sunitinib versus interferon alfa 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.
18. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Ass J* 2007;1(2 Suppl):41—54.
19. 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.
20. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601—9.
21. Roigas J. Clinical management of patients receiving tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2008;7:593—600.