

Побочные эффекты сорафениба, сунитиниба и темсиролимуса и их лечение у больных метастатическим почечно-клеточным раком

N. Bhojani^{1,2}, C. Jeldres^{1,2}, J.-J. Patard³, P. Perrotte²,
N. Suardi^{1,4}, G. Hutterer^{1,5}, F. Patenaude⁶, S. Oudard⁷, P.I. Karakiewicz^{1,2}

¹Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal; ²Department of Urology, University of Montreal Health Center (CHUM), QC, Canada; ³Department of Urology, Rennes 1 University Hospital, France; ⁴Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy; ⁵Department of Urology, Graz Medical University, Austria; ⁶Cancer Prevention Centre, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁷Medical Oncology Department, Gorges Pompidou European Hospital, Paris, France

THE SIDE EFFECTS OF SORAFENIB, SUNITINIB, AND TEMSIROLIMUS AND THEIR THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL-CELL CARCINOMA

N. Bhojani^{1,2}, C. Jeldres^{1,2}, J.-J. Patard³, P. Perrotte², N. Suardi^{1,4}, G. Hutterer^{1,5}, F. Patenaude⁶, S. Oudard⁷, P.I. Karakiewicz^{1,2}
¹Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal; ²Department of Urology, University of Montreal Health Center (CHUM), QC, Canada; ³Department of Urology, Rennes 1 University Hospital, France; ⁴Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy; ⁵Department of Urology, Graz Medical University, Austria; ⁶Cancer Prevention Centre, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁷Medical Oncology Department, Gorges Pompidou European Hospital, Paris, France

Objective: to provide a systematic review of the adverse reactions of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and to outline actions for their prevention and correction.

Materials and methods. To provide a description of the main methods to decrease the toxicity of these drugs, the authors made a systematic review of their adverse reactions, by using the publications available in the PubMed database, monographs on the medicines, and instructions for their medical use.

Results. The frequency of their adverse reactions varied from < 1 to 72%. Grades III–IV side effects are noted more rarely; their incidence is < 1 to 13% for sorafenib, < 1 to 16% for sunitinib, and 1 to 20% for temsirolimus. Sunitinib causes most grades III–IV adverse reactions and sorafenib does the least. However, close comparative studies of the safety of these kinase inhibitors are still lacking. Virtually all side effects can be effectively prevented and treated.

Conclusion. The prevention, timely recognition, and treatment of the adverse reactions of these agents are of great importance, which allows avoidance of the unneeded dosage reduction that may result in worse therapeutic efficiency.

Key words: adverse reactions, sorafenib, sunitinib, temsirolimus

Введение

Недавно Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило применение 3 таргетных препаратов для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Выживаемость без прогрессирования в группе 903 больных, принимавших сорафениб (Нексавар), значительно выше таковой в группе плацебо [1]. В рандомизированном исследовании с участием 750 пациентов показано, что сунитиниб (Сутент) тоже статистически значимо улучшает выживаемость без прогрессирования по сравнению с интерфероном- α (ИФН- α) [2]. Наконец, у больных, получавших темсиролимус (Торизел), медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования выше, чем в группе, получавшей ИФН- α или комбинацию ИФН- α /темсиролимус [3]. Однако лечение данными препаратами сопровождается значимыми побочными эффектами [4, 5].

Нами проведен всесторонний поиск всех относящихся к проблеме исследований с целью установить основные побочные эффекты и представить обзор доступных методов их профилактики и лечения.

Методы

Выполнен систематический поиск англоязычной литературы с использованием ключевых слов «sorafenib», «sunitinib», «temsirolimus», «toxicity» и «adverse effects».

Результаты и обсуждение

Систематический обзор литературы

Поиск по международному названию препарата проводили в 3 базах данных: PubMed, Cancerlit и Cochrane. Учитывали все исследования ингибиторов киназ I, II и III фаз. Однако стоит отметить, что благодаря большому объему выборки наиболее надежную информацию о токсичности дают исследования III фазы.

Исследования I фазы

Безопасность и токсичность сорафениба оценены в 4 исследованиях I фазы ($n=173$). Дозы препарата варьировали от 50 до 800 мг 1 или 2 раза в сутки [6–9]. Максимальная переносимая доза (МПД) составила 400 мг 2 раза в сутки непрерывно. Отмечена следующая дозолимитирующая токсичность III степени и выше по общим критериям токсичности Национального института рака США (NCICTC, версия 2.0 [10]: диарея (у 2 из 6 пациентов, 800 мг 2 раза в сутки), слабость (1 из 6, 800 мг 2 раза в сутки) и дерматологическая токсичность (4 из 14, 600 мг 2 раза в сутки). С учетом соотношения эффективности и токсичности в качестве целевой для будущих исследований рекомендована доза 400 мг 2 раза в сутки, при которой возможно лечение симптомов, вызванных токсичностью препарата.

Безопасность и токсичность сунитиниба изучали в одном исследовании I фазы, включившем 28 больных (NCICTC, версия 2.0) [10, 11]. Дозы варьировали от 50 мг через день до 150 мг 1 раз в сутки. Дозолимитирующая токсичность III степени и выше развивалась при МПД 75 мг и была обратимой (слабость, артериальная гипертензия — АГ и ладонно-подошвенный синдром). Рекомендовано вводить сунитиниб в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед с 2-недельным перерывом. При таком режиме введения основные побочные эффекты — болезненность слизистой оболочки полости рта, отеки и тромбоцитопения. У 2 из 9 больных отмечена астения. Гематологическая токсичность в основном проявлялась тромбоцитопенией (2 из 9 пациентов) и нейтропенией (3 из 9). У большинства больных гематологическая токсичность и астения разрешились в течение 2-недельного перерыва. При более высоких дозах препарата у 2 из 3 пациентов отмечены незначительная дерматологическая токсичность и обратимая депигментация волос различной степени.

В исследовании безопасности и токсичности темсиrolимуса (еженедельно внутривенно — в/в в дозе от 7,5 до 220 мг/м²) I фазы участвовало 24 больных [12]. Токсичность изучали в течение первых 4 инфузий препарата (NCICTC, версия 3.0) [13]. При введении препарата в дозе до 22,5 мг/м² токсичности III–IV степени не отмечено. У 1 больного, ранее получившего высокую дозу лучевой терапии, после введения 34 мг/м² темсиrolимуса наблюдались нейтропения, тромбоцитопения и гипофосфатемия III степени. При дальнейшем увеличении дозы в 1 случае развились тромбоцитопения, астения и диарея III степени. Не отмечено какой-либо дополнительной дозолимитирующей токсичности при дозе темсиrolимуса до 220 мг/м²,

а начиная с этого уровня наблюдались эйфория и бессонница II степени, а также депрессия, стоматит и повышение активности аминотрансфераз III степени. Проявления токсичности были обратимы в течение 2 нед после прекращения лечения. У больных, получавших темсиrolимус (7,5–165 мг/м²), токсичность III–IV степени встречалась со следующей частотой: дерматологическая токсичность — 7%, астения — 7%, тромбоцитопения — 13%, диарея — 7% и гиперхолестеринемия — 20%. На основании этих данных рекомендовано в дальнейшем исследовать дозы темсиrolимуса 25, 75 и 250 мг (в/в).

Исследования II фазы

В исследовании II фазы у 202 больных мПМКР, получавших сорафениб по 400 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед, отмечены следующие побочные эффекты: слабость (73%), сыпь/шелушение (66%), ладонно-подошвенный синдром (62%), боль (58%), диарея (58%) и АГ (43%) — NCICTC, версия 2.0 [10, 14]. В целом побочные эффекты III степени наблюдались у 53% больных, IV степени — у 12%. Побочные эффекты III степени включали сердечно-сосудистые изменения (34%), АГ (31%), дерматологические (17%), желудочно-кишечные (13%), метаболические (12%) нарушения и боль (11%). Фебрильная нейтропения III степени возникла у 5% больных, IV степени — не выявлено. Другие побочные эффекты III степени отмечены менее чем в 10% случаев. Частота развития побочных эффектов IV степени была следующей: метаболические нарушения — 5%, неврологическая токсичность — 2%, легочная токсичность — 2%, далее следуют гематологическая токсичность, нарушение функции костного мозга, анемия и боль (по 1%). Не зафиксировано летальных исходов, непосредственно связанных с токсичностью сорафениба.

В другом исследовании II фазы 106 больных мПМКР получали сунитиниб в дозе 50 мг 1 раз в сутки циклами из 4 нед приема препарата и 2 нед перерыва [15]. В большинстве случаев имели место слабость (28%) и диарея (20%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. Наиболее частыми побочными эффектами III степени были слабость (11%), ладонно-подошвенный синдром (7%), АГ (6%) и стоматит (5%). Анемия III и IV степени наблюдалась соответственно у 4 и 2% пациентов, нейтропения III и IV степени — у 14 и 2%. Не зафиксировано случаев лихорадки или сепсиса. У 8 (4,7%) больных снизилась фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), однако ни у одного из них не возникло застойной сердечной недостаточности. Единственный летальный исход (инфаркт миокарда), возможно, мог иметь связь с терапией сунитинибом.

Таблица 1. Наиболее частые побочные эффекты сунитиниба, сорафениба и темсиролимуса [1–3, 13, 16–19]

Побочные эффекты	Сорафениб 400 мг 2 раза в сутки		Сунитиниб 50 мг 1 раз в сутки		Темсиролимус 25 мг каждую неделю	
	любая	III–IV	любая	III–IV	любая	III–IV
Системные:						
слабость/астения	37	5	58	7	51	11
гипотиреоз	—	НД	71	НД	—	НД
Сердечно-сосудистые:						
АГ	17	4	24	8	7	—
снижение ФВЛЖ	—	*	10	2	—	НД
Легочные:						
одышка	14	4	16	1	28	9
Гематологические:						
кровотечение	15	2	26**	<1	—	—
Желудочно-кишечные:						
диарея	43	2	53	5	27	<1
тошнота	23	<1	44	3	37	2
рвота	16	<1	24	4	19	2
диспепсия	—	—	28	1	—	—
снижение аппетита	16	<1	28	1	32	3
нарушение вкуса	—	—	44	<1	15	0
боль в животе	11	2	22	3	21	4
Дерматологические:						
сыпь	40	<1	19	2	47	4
ладонно-подошвенный синдром	30	6	20	5	—	—
алопеция	27	<1	—	—	—	—
мукозит/стоматит	21	6	45	3	41	3
изменение пигментации	—	—	16	0	—	—
зуд	19	<1	—	—	19	1
отеки	—	—	11	1	35	3
Отклонения лабораторных показателей:						
нейтропения	18	5	72	12	7	3
гипофосфатемия	45	13	36	5	8	5
повышение активности липазы	41	12	52	16	—	—
лимфопения	23	13	60	12	5	—
анемия	44	2	71	4	45	20
тромбоцитопения	12	1	65	8	14	1
Повышение уровня:						
креатинина	—	—	66	1	14	3
триглицеридов	—	—	—	—	27	4
общего холестерина	—	—	—	—	24	1
Гипергликемия	—	—	18	4	26	11

Примечание. НД — нет данных. * — у 3% больных отмечены ишемия или инфаркт миокарда; ** — 1/3 случаев — кровотечения из носа.

Еще в одном рандомизированном исследовании II фазы участвовало 111 больных мПКР, которым еженедельно в/в вводился темсиролимус в дозе 25, 75 или 250 мг [20]. Наиболее частые побочные эффекты включали [10] пятнисто-папулезную сыпь (76%), мукозит (70%), астению (50%) и тошноту (43%). Среди побочных эффектов III–IV степени чаще всего наблюдались гипергликемия (17%), гипофосфатемия (13%), анемия (9%) и гипертриглицеридемия (6%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. О нейтропении не сообщалось. У 6 (5,4%) больных возник неспецифический пневмонит

(степень тяжести не указана). Летальных исходов, связанных с введением темсиролимуса, не зафиксировано.

Исследования III фазы

В исследование сорафениба III фазы было включено 903 больных, ранее получавших иммунотерапию; в ходе рандомизации им назначали плацебо или сорафениб по 400 мг 2 раза в сутки [1]. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени были диарея (43%), сыпь или шелушение (40%), слабость (37%), ладонно-подошвенный синдром (30%), алопеция (27%) и тошнота

(23%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. Самые распространенные побочные эффекты III—IV степени включали ладонно-подошвенный синдром (6%), слабость (5%), одышку (4%) и АГ (4%). Анемия III—IV степени отмечена у 3% больных, лимфопения III—IV степени — у 13%. Нейтропения не наблюдалась. Ишемия миокарда или инфаркт возникли у 3% больных.

В другом исследовании III фазы [2] 750 пациентам, ранее не получавшим химиотерапии, в ходе рандомизации был назначен сунитиниб (50 мг 4 раза в сутки в течение 4 нед с 2-недельным перерывом) или ИФН- α . Наиболее частыми нежелательными явлениями при введении сунитиниба были диарея (53%), слабость (51%), тошнота (44%), стоматит (25%), рвота (24%) и АГ (24%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. Основные побочные эффекты III степени включали АГ (8%), слабость (7%) и диарею (5%). Из побочных эффектов IV степени наблюдалась только сыпь (1%). Наиболее частыми отклонениями лабораторных показателей III степени были повышение активности липазы (13%), лимфопения (12%), нейтропения (11%), тромбоцитопения (6%) и лейкопения (5%). К важным отклонениям лабораторных показателей IV степени были отнесены анемия (1%) и нейтропения (1%).

Еще в одном исследовании III фазы участвовало 626 больных мПКР с плохим прогнозом, ранее не получавших лечение. После рандомизации им назначали темсиrolimus (25 мг еженедельно), ИФН- α и темсиrolimus (15 мг еженедельно) или только ИФН- α [3]. Основными побочными эффектами темсиrolимуса любой степени были астения (51%), сыпь (46%), анемия (45%), тошнота (37%) и снижение аппетита (32%). В группе темсиrolимуса отмечены следующие побочные эффекты III—IV степени (NCICTC, версия 3.0): астения (11%), одышка (9%), боль (5%) и инфекция (5%). Для сравнения: в группе ИФН- α их частота составила 26, 6, 2 и 4% соответственно [13]. Наиболее распространенными отклонениями лабораторных показателей III—IV степени являлись анемия (20%), гипергликемия (11%), гиперлипидемия (3%), нейтропения (3%) и повышение уровня креатинина в сыворотке (3%) в группе темсиrolимуса по сравнению с 22, 2, 1, 7 и 1% в группе ИФН- α соответственно.

B.I. Rini и соавт. [19] оценили влияние сунитиниба на функцию щитовидной железы у 66 больных мПКР. Минимум одно нарушение функции щитовидной железы отмечено у 85% пациентов. Высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ), низкий уровень Т₃, Т₄ и несвязанного тироксина выявлены соответственно у 70, 68, 23 и 30% боль-

ных. Из 17 (26%) пациентов, получавших заместительную терапию гормонами щитовидной железы, у 9 (53%) отмечено клиническое улучшение. После лечения сунитинибом в течение 3—4 мес также наблюдались макроцитоз и недостаточность кобаламина [21]. В табл. 1 представлен краткий обзор данных о побочных эффектах каждого препарата, упорядоченных по степени выраженности. Подсчет общего количества всех побочных эффектов III—IV степени для каждого препарата показывает, что при терапии сунитинибом эти эффекты отмечаются чаще всего, а при терапии сорафенибом — реже всего. Однако для объективного и достоверного сравнения профиля безопасности этих ингибиторов киназ требуются сравнительные исследования с одинаковыми критериями включения [22].

Лечение побочных эффектов

Системные побочные эффекты

Лечение слабости — симптоматическое. При слабости III—IV степени требуются перерывы в лечении или коррекция дозы. Все рассматриваемые препараты вызывают анемию. В связи с этим обязателен общий анализ крови, который проводится во время визитов к врачу на 1, 2 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед или в зависимости от симптомов (табл. 2). Переливание крови показано при наличии симптомов анемии или падении концентрации гемоглобина < 9 г/дл. Причиной развития анемии могут быть кровотечения из первичной опухоли или метастазов; для их остановки может потребоваться эмболизация или хирургическое вмешательство. Однако чаще всего встречается анемия, связанная с хроническими заболеваниями. Несмотря на отсутствие объективных данных, рекомендуется прекратить введение препарата за 2—4 нед до операции и возобновить его не ранее 1—2 нед после нее.

У больных, получающих сунитиниб, этиология анемии также может быть связана с гипотиреозом, поэтому рекомендуется определять уровень ТТГ до начала лечения и каждые 2—3 мес в последующем [23] (табл. 3). При симптомах гипотиреоза и высоком уровне ТТГ назначают левотироксин, дозу которого корректируют каждые 6—8 нед в зависимости от клинических и лабораторных параметров. Слабость в сочетании с одышкой тоже нередко требует снижения дозы препарата. У больных, получающих темсиrolimus, на рентгенограммах грудной клетки могут обнаруживаться признаки интерстициального пневмонита [20].

Терминальная стадия онкологического заболевания в 13—26% случаев сопровождается депрессией, которая тоже может служить причиной слабости [25]. Частота возникновения депрессии у больных

Таблица 2. Профилактика и устранение наиболее частых гематологических побочных эффектов сунитиниба, сорафениба и темсиrolимуса [16—18, 24]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
Тромбоцитопения	- Избегать синяков, порезов и ожогов - Лечение запора - Не следует принимать аспирин, ибупрофен и другие нестероидные противовоспалительные препараты, за исключением ацетаминофена	Симптоматическое лечение и/или коррекция дозы/перерыв в лечении
Нейтропения $1,4 \times 10^9/\text{л}$	- Общий анализ крови каждые 2 нед или ежедневно в случае фебрильной нейтропении - Рекомендации по профилактике инфекций: мытье рук и др. - Перерыв в лечении	
Лимфопения	Наблюдение	
Анемия	- Порог для начала лечения эритропоэтинами — гемоглобин 9—11 г/дл - Общий анализ крови необходимо выполнить при первом визите и затем каждые 2, 4, 8 и 12 нед. В последующем общий анализ крови следует проводить каждые 4 нед или в зависимости от симптомов - Следует исследовать функцию щитовидной железы (ТТГ и Т₄). При уровне гемоглобина < 9 г/дл необходимо рассмотреть возможность переливания крови. Целевой уровень гемоглобина — 12—13 г/дл	
Кровотечение	- Общий анализ крови и физикальное исследование - Избегать тяжелых физических нагрузок или нагрузок, связанных с высоким риском развития кровотечения	- Прекращать антикоагуляционную терапию следует только при массивном кровотечении - Временное прекращение введения сунитиниба или отсрочка его введения - Не прекращать лечение при носовом кровотечении

мПКР неизвестна. При подозрении на депрессию необходима консультация психиатра. Для лечения обычно применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как пароксетин (начальная доза — 20 мг 1 раз в сутки) или венлафаксин (начальная доза — по 37,5 мг 2 раза в сутки), которые

переносятся лучше, чем трициклические антидепрессанты.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты

Точный механизм развития АГ у больных, принимающих ингибиторы киназ, неизвестен. Не исключено непосредственное действие на сосу-

Таблица 3. Профилактика и устранение наиболее частых системных или эндокринных побочных эффектов сунитиниба, сорафениба и темсиrolимуса [16—19, 23, 25]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
Слабость	Исключить гипотиреоз, анемию и депрессию	Симптоматическая терапия
Депрессия	Исключить органическую причину	- Консультация психиатра - Пароксетин: начальная доза 20 мг 1 раз в сутки - Венлафаксин: начальная доза 37,5 мг 2 раза в сутки
Одышка	Следует контролировать появление симптомов нарушения дыхательной функции	У больных, получающих темсиrolимус, для исключения интерстициального пневмонита следует выполнить обзорную рентгенографию грудной клетки
Нарушение функции щитовидной железы и гипотиреоз	Определение ТТГ каждые 2—3 мес во время лечения	Левотироксин: - Обычно начальная доза для взрослых старше 50 лет, не страдающих сердечно-сосудистым заболеванием, или моложе 50 лет, страдающих сердечно-сосудистым заболеванием, 25—50 мкг 1 раз в сутки - Для взрослых старше 50 лет, страдающих сердечно-сосудистым заболеванием, 12,5—25 мкг 1 раз в сутки. Каждые 6—8 нед необходима коррекция дозы в зависимости от клинических и лабораторных параметров

Таблица 4. Профилактика и устранение наиболее частых сердечно-сосудистых побочных эффектов сунитиниба, сорафениба и темсиролимуса [16—18]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
АГ	- Измерение АД каждую неделю в течение первых 6 нед лечения - Для больных, у которых АГ выявлена до начала лечения, еженедельное измерение АД в домашних условиях	- Стандартная антигипертензивная терапия (см. канадские рекомендации по лечению АГ на www.hypertension.ca): - Блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы и диуретики - Оптимальный подбор препаратов (не метаболизирующихся в печени): - телмисартан (20—80 мг 1 раз в сутки) - валсартан (80—320 мг 1 раз в сутки) - атенолол (50—100 мг 1 раз в сутки) - гидрохлортиазид (12,5—100 мг 1 раз в сутки) - Примеры возможного протокола: - начать с гидрохлортиазида 12,5 мг 1 раз в сутки и увеличивать дозу до максимальной/переносимой дозы. Если АГ остается неконтролируемой, добавить другой препарат (т. е. атенолол, валсартан или телмисартан). Примечание: противопоказаны недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем); ингибиторы СYP3A4 могут повышать уровень/действие сунитиниба. - Однако если АГ трудно контролировать: - амлодипин (2,5—10 мг 1 раз в сутки) — тяжелая степень АГ — временно прекратить введение препарата
Снижение ФВЛЖ	Для больных с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: исследование фракции выброса до начала лечения (эхокардиография, ЭКГ)	- Прекратить лечение при возникновении симптомов застойной сердечной недостаточности - Введение препарата следует временно прекратить или уменьшить его дозу у больных без клинических признаков застойной сердечной недостаточности, но с фракцией выброса < 50 и > 20% относительно уровня до начала лечения
Удлинение интервала QT	- Сунитиниб следует с осторожностью применять у больных, у которых ранее отмечалось удлинение интервала QT, или в том случае, если они принимают препараты, удлиняющие интервал QT - Рекомендуется периодически повторять ЭКГ и контролировать уровень электролитов	

дистую сеть [5, 26]. Артериальное давление (АД) следует контролировать еженедельно, желательно в домашних условиях [16, 17]. Примеры национальных или международных рекомендаций (www.hypertension.ca) по лечению АГ приведены в табл. 4. Возможно применение следующих препаратов по отдельности или в комбинациях: блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан 80—320 мг 1 раз в сутки), β -адреноблокаторы (атенолол 50—100 мг 1 раз в сутки) и диуретики (гидрохлортиазид 12,5—100 мг 1 раз в сутки). Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем) противопоказаны. Амлодипин практически не метаболизируется изоферментом цитохрома 3A4, поэтому при трудно контролируемой АГ его можно использовать. В некоторых случаях ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают кашель, который можно ошибочно принять за проявление легочной токсичности или метастазов.

У больных, получавших сунитиниб или сорафениб, отмечена повышенная летальность, связан-

ная с кровоизлиянием в головной мозг [27]. Кровоизлияния в головной мозг зафиксированы у 2 пациентов, получавших сунитиниб (один из них до начала лечения страдал АГ), а также у 3, принимавших сорафениб (2 из них до начала лечения страдали АГ). Это свидетельствует о важности контроля АГ до начала лечения ингибиторами киназ, а также мониторинга АД.

Снижение ФВЛЖ отмечено у 10% больных, получавших сунитиниб [15]. При наличии факторов риска развития сердечной недостаточности рекомендуется до начала лечения сунитинибом выполнить эхокардиографию с измерением ФВЛЖ. Если появляются симптомы сердечной недостаточности, ФВЛЖ составляет < 50% или снижается на 20% от исходного уровня, следует временно отменить сунитиниб или по крайней мере снизить его дозу. Мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить в случаях, когда в анамнезе отмечалось удлинение интервала QT, а также если больной получает препараты, вызывающие удлинение этого интервала (см. табл. 4) [17].

Таблица 5. Лечение наиболее частых побочных желудочно-кишечных эффектов сорафениба, сунитиниба и темсиrolимуса [16—18, 28]

Побочный эффект	Немедикаментозные мероприятия	Лекарственное лечение
Диарея	- Исключение из питания продуктов, усиливающих диарею (острая, жирная пища, кофеин) - Исключение из питания продуктов, разжижающих стул, и добавок с растительными волокнами - Интенсивная регидратация растворами, содержащими воду, соль, сахар	- Лоперамид и дифеноксилат <i>Стандартная доза:</i> лоперамид начальная доза 4 мг, затем по 2 мг каждые 4 ч или после каждого эпизода жидкого стула. <i>Повышенная доза:</i> сначала 4 мг, затем по 2 мг каждые 2 ч. - Холестирамин: 4 г внутрь за 30 мин до введения препарата и каждые 6 ч по необходимости
Тошнота и рвота	- Прием пищи небольшими частыми порциями - Пить большое количество жидкости	- Премедикация антиэметиками для снижения выраженности тошноты и рвоты на фоне лечения препаратом. Препараты 1-й линии: - дименгидринат по 50—100 мг внутрь каждые 6 ч Препараты 2-й линии: - прохлорперазин по 5—10 мг 3—4 раза в сутки (максимум — 40 мг/сут) Препараты 3-й линии: - гранисетрон 2 мг 1 раз в сутки - ондансетрон по 8 мг каждые 12 ч начиная за 30 мин до введения препарата Применять с осторожностью: может вызывать удлинение интервала QT/QTc, что увеличивает риск возникновения пируэтной тахикардии. - Также может использоваться премедикация дексаметазоном
Диспепсия	- Не есть перед сном - Исключить из питания продукты, усиливающие рефлюкс желудочного содержимого: мята, шоколад, кофе, алкоголь	- Антацид: гидроксид алюминия/гидроксид магния по 30 мл внутрь каждые 4—6 ч - Антагонист H₂-гистаминовых рецепторов: фамотидин по 20 мг внутрь 2 раза в сутки - Ингибитор протонной помпы: пантопразол 40 мг внутрь 1 раз в сутки
Снижение аппетита (коррекция дозы требуется редко)	- Рекомендации по режиму питания малоэффективны - Дополнительное парентеральное и энтеральное питание дает небольшой эффект	- Гестагенные препараты: мегестрола ацетат 160—800 мг 1 раз в сутки - Кортикостероиды: дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки утром (более низкие дозы также могут быть эффективны)
Нарушение вкуса	Симптоматическое лечение	

Нефротоксичность

Протеинурия и отеки, связанные с ингибиторами киназ, отмечаются редко. Однако при длительном введении этих препаратов может развиваться протеинурия.

Желудочно-кишечные побочные эффекты

Для борьбы с диареей применяют лоперамид или дифеноксилат. При лечении одним из этих препаратов требуются коррекция диеты и регидратация [17]. Выраженность диареи может уменьшаться под действием холестирамина — препарата, снижающего уровень холестерина, который ослабляет моторику кишечника и увеличивает обратное всасывание. Холестирамин принимают внутрь за 30 мин до введения сорафениба или сунитиниба (табл. 5).

Тошноту и рвоту уменьшает дименгидринат. Альтернативой служат прохлорперазин и ондансетрон, но из-за высокой стоимости их применяют во вторую-третью очередь. Повысить эффективность противорвотных препаратов помогает регулярное их введение на протяжении суток, а не только при возникновении тошноты (см. табл. 5).

При диспепсии исключают продукты, усиливающие рефлюкс желудочного содержимого. Помимо этого назначают суспензию гидроксида алюминия и магния по 30 мл каждые 4—6 ч (может вызывать диарею), фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол или их комбинацию (см. табл. 5). Для повышения аппетита используют гестагены, например мегестрола ацетат 160—800 мг 1 раз в сутки или дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки (см. табл. 5) [28].

Дерматологические побочные эффекты

Дерматологические побочные эффекты скорее всего возникают вследствие ингибирования кожных рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) через киназы Raf [29]. Для предупреждения зуда, сыпи и шелушения рекомендуется избегать прямого солнечного света, использовать средства для защиты от солнца и на протяжении суток регулярно наносить увлажняющие кремы [17]. Риск развития, а также тяжесть зуда и шелушения снижают болтушка из толокна, мягкое мыло и специальные шампуни. На участки шелуше-

Таблица 6. Лечение наиболее распространенных дерматологических побочных эффектов сорафениба, сунитиниба и темсиролимуса [16—18, 30]

Побочный эффект	Немедикаментозные мероприятия	Лекарственное лечение
Сыпь/шелушение	• I степень: увлажняющий крем 2 раза в сутки • Смягчающие лосьоны и мыло • Шампунь против перхоти • Свободная одежда • Избегать воздействия прямого солнечного света, моющих средств, мыла с антибактериальным эффектом, спиртосодержащих парфюмерных лосьонов • Использовать солнцезащитный крем с фактором защиты не менее 30	• I—II степень: гидрокортизоновый крем 1% • III степень — преднизон: 25 мг внутрь ежедневно в течение 2 дней, затем 10 мг 1 раз в сутки в течение 7—14 дней • IV степень: направить к специалисту-дерматологу
Ладонно-подошвенный синдром	• Маникюр и педикюр до и во время лечения препаратом • Во время лечения: амортизационные прокладки на точках опоры, сандалии • Нанесение увлажняющего средства (не содержащего спирт) сразу после душа	• Эффективность кортикостероидов не доказана • В случае токсичности III степени приостановить введение препарата и снизить дозу
Мукозит/стоматит (может усиливать или вызывать снижение аппетита)	• Обычный уход за полостью рта: осторожная чистка зубов, удаление зубных протезов • Полоскание полости рта слабым раствором соли и пищевой соды (1/2 чайной ложки соли + 1 чайная ложка пищевой соды на 250 мл воды) • Употребление в пищу продуктов, не требующих долгого пережевывания	Без грибковой инфекции: • препараты, обволакивающие слизистую оболочку • комбинации растворов лидокаина для местного применения с обволакивающими препаратами С грибковой инфекцией (оральный кандидоз): • пероральный флуконазол по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7—14 дней или • клотримазол местно Профилактика: рассасывать во рту пастилки 10 мг 3 раза в сутки. Лечение: медленно рассасывать во рту пастилки 10 мг 5 раз в сутки в течение 14 дней. Примечание: кетоконазол противопоказан, поскольку он может приводить к увеличению концентрации ингибиторов киназ в сыворотке крови
Зуд	• Адекватный уход за кожей • Не расчесывать кожу • Использовать увлажнитель воздуха, кондиционер • Не мыться под горячим душем • Применять мягкое мыло и лосьоны	• Местные препараты против зуда, например лосьон на основе камфоры, болтушка из толокна • Антагонисты H₁-рецепторов: гидроксизин, дифенгидрамин
Алоpecia	Симптоматическая терапия	
Нарушения пигментации кожи	Симптоматическая терапия	

ния можно наносить 1% гидрокортизоновый крем не менее 4 раз в сутки. Препаратами выбора для борьбы с зудом служат дифенгидрамин местно или внутрь и гидроксизин внутрь (табл. 6) [17]. При зуде III степени к терапии добавляют преднизолон (начальная доза 25 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 дней, затем — по 10 мг 1 раз в сутки). При упорном зуде необходимо прекратить введение ингибитора киназ, снизить его дозу или направить больного к дерматологу.

Для профилактики ладонно-подошвенного синдрома рекомендуется регулярно делать маникюр и педикюр [30]. Следует избегать чрезмерного давления на костные выступы путем регулирования уровня физической активности или с помощью ношения соответствующей обуви (амортизирующие стельки и т. п.) [30]. Эти меры должны дополняться уходом

за кожей (см. выше, а также табл. 6). Небольшие подногтевые кровоизлияния при терапии сорафенибом и сунитинибом лечения не требуют.

Для профилактики стоматита следует тщательно соблюдать гигиену полости рта, полоскать рот растворами соли и пищевой соды, употреблять мягкую пищу [17]. При стоматите I степени применяется смесь препаратов, обволакивающих слизистую оболочку, и местных анестетиков. Для лечения кандидоза полости рта используют пастилки с клотримазолом (10 мг 5 раз в сутки) или таблетки флуконазола (200 мг в течение 7—14 дней). Кетоконазол противопоказан, поскольку он может повышать концентрацию препаратов в крови (см. табл. 6). При мукозите или стоматите III степени необходимо снизить дозу ингибитора киназ или прервать лечение.

Таблица 7. Лечение при наиболее частых отклонениях лабораторных показателей, наблюдающихся во время лечения сорафенибом, сунитинибом и темсиролимусом [16–18]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
Гипофосфатемия	Следить за уровнем фосфатов в крови во время заместительной терапии	Заместительная терапия фосфатами: 2,5–3,5 г в сутки, разделенные на 3–4 дневных дозы (может оказывать слабительное действие и вызывать схваткообразную боль в животе)
Повышенная активность липазы и амилазы	• Наблюдение вместе с симптоматическим лечением или без него • Следует исключить алкоголь	
Повышенный уровень холестерина и/или триглицеридов	• Возможно, потребуется назначить гиполипидемические препараты или увеличить их дозу • У больных, получающих темсиролимус, необходимо исследовать уровень холестерина и триглицеридов до начала и во время лечения (еженедельно в течение первого месяца)	• Рекомендуемые начальные дозы: правастатин 10–80 мг 1 раз в сутки. Другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются субстратами для CYP450 3A4, и поэтому при приеме их одновременно с какими-либо ингибиторами киназ следует тщательно наблюдать за больным
Гипергликемия	• Гипергликемия может отмечаться у некоторых больных диабетом. Важно контролировать содержание глюкозы. Следует рекомендовать больным сообщать об усилении жажды и изменениях в объеме и частоте мочеиспускания • Уровень глюкозы следует контролировать по крайней мере в течение первого месяца лечения • У больных, принимающих темсиролимус, возможно, потребуется назначить инсулин или таблетированные сахароснижающие препараты (или возникнет необходимость увеличить дозу этих препаратов), чтобы контролировать уровень глюкозы в крови	• Рекомендуемая начальная доза: метформин по 500 мг 2 раза в сутки • Если необходимо лечение глибуридом, дозу темсиролимуса следует снизить, поскольку глибурид — ингибитор CYP450 3A4

Отклонения лабораторных показателей

Наиболее тяжелое гематологическое осложнение — фебрильная нейтропения, которая может привести к летальному исходу и всегда требует немедленной отмены ингибитора киназ. Возобновить введение препарата в сниженной дозе можно после ослабления фебрильной нейтропении до II степени и ниже. Стандартный подход к лечению фебрильной нейтропении заключается в отмене препарата до нормализации числа нейтрофилов или возврата к нейтропении максимум II степени ($< 1,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$). В следующем цикле химиотерапии дозу ингибитора киназ необходимо снизить (см. табл. 2).

Гипофосфатемия III–IV степени может привести к таким тяжелым осложнениям, как энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, кишечная непроходимость, рабдомиолиз, гемолиз и нарушения свертывания. В связи с этим рекомендуется определять уровень фосфатов во время каждого визита больного. Легкая гипофосфатемия обычно не имеет каких-либо последствий. Некоторые врачи прибегают к заместительной терапии фосфатами только в случае миопатии или почечной недостаточности. Прием фосфатов внутрь может быть разделен на 3–4 дневных дозы по 2,5–3,5 г наряду с ежедневным введением фосфатов (табл. 7).

Мишень рапамицина млекопитающих участвует в передаче сигнала от инсулина, и при ее ингибировании темсиролимусом может возникать гипергликемия [31, 32]. Действительно, при введении темсиролимуса отмечаются гипергликемия и гиперхолестеринемия, в течение по крайней мере первого месяца лечения необходимо еженедельно определять уровень глюкозы и холестерина в крови [18]. Может потребоваться назначение лекарственных средств, снижающих уровень холестерина (правастатин 10–80 мг 1 раз в сутки), а также сахароснижающих препаратов (метформин по 500 мг 2 раза в сутки). Некоторые ингибиторы β -гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) являются субстратами CYP450 3A4 и потому относительно противопоказаны (см. табл. 7). Однако у ряда больных, ранее получавших аторвастатин (Липитор, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), при приеме темсиролимуса дополнительной токсичности не наблюдалось.

Коррекция дозы

Если изначальная доза сорафениба составляла 400 мг 2 раза в сутки, то ее рекомендуется снижать до 200 мг 2 раза или даже до 200 мг 1 раз в сутки [16]. Также возможен альтернативный режим дозирования 400/200 мг (табл. 8 и 9). Для сунитиниба рекомендуется последовательное снижение

Таблица 8. Рекомендации по коррекции дозы при отклонениях лабораторных показателей [16]

I	II	Степень III	IV
Продолжать лечение в той же дозе	Продолжать лечение в той же дозе	Временно прекратить введение препарата, пока степень тяжести не будет ниже II, затем возобновить в первоначальной дозе Особые ситуации: • повторные эпизоды нейтропении или тромбоцитопении > 5 дней — снижение дозы в следующем цикле • лимфопения или анемия — коррекции дозы не требуется	Временно прекратить введение препарата, пока степень не будет соответствовать II или ниже Снизить дозу на I уровень Особые ситуации: лимфопения — коррекции дозы не требуется

дозы на 12,5 мг от полной — 50 мг [17]. Если возникает необходимость более чем в двух снижениях дозы подряд, сунитиниб следует отменить (см. табл. 9). Лечение можно возобновить не позднее чем через 4 нед или окончательно прекратить. Суточные дозы сунитиниба не должны быть > 50 или < 25 мг. Если при лечении темсиролимусом развивается нейтропения (< 1000/мкл) или тромбоцитопения (75 000/мкл), следует отменить препарат и снизить дозу на 5 мг от рекомендуемой 25 мг [18]. Минимальная рекомендуемая эффективная доза составляет 15 мг (см. табл. 9).

Повышение дозы сорафениба до 600 и до 800 мг 2 раза в сутки оказалось перспективным у пациентов с прогрессированием заболевания, регулярно получавших этот препарат в дозе 400 мг 2 раза в сутки [33]. Обнадеживающие результаты также отмечены при увеличении дозы сунитиниба [34].

Следует отметить, что в обнаруженных источниках литературы отсутствуют согласованные рекомендации по наблюдению за больными, а также не указан наиболее эффективный способ распознавания возникших осложнений. Ранее уже отмечалось, что достаточно назначать контрольные обследования сначала через 2, а затем через 4 нед. Однако из-за индивидуальной чувствительности соблюдать эти интервалы не всегда удается. Больным с более низкой толерантностью могут потребоваться еженедельные контрольные визиты. И наоборот, после адаптации к препарату для многих пациентов будет достаточным контрольное обследование каждые 6 нед или реже.

Более того, в указанных выше источниках не решен вопрос о роли урологов и онкологов в лечении больных мПКР. По нашему мнению, вне зависимости от основной специальности врача обязательным условием является знание показаний

Таблица 9. Коррекция дозы [16—18]

Общие рекомендации по коррекции дозы сорафениба

- При дозе 400 мг 2 раза в сутки рекомендуется снижение ее до 200 мг 2 раза в сутки.
 - Если требуется дальнейшее снижение дозы, то она может быть уменьшена до 200 мг 1 раз в сутки.
 - Второй возможный вариант: снизить первую дозу до 200 мг, сохраняя вторую на уровне 400 мг.
- Если токсичность сохраняется, можно снизить дозу до 200 мг 2 раза в сутки.

Общие рекомендации по коррекции дозы сунитиниба

- Рекомендуется повышение или понижение дозы 12,5 мг в зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости.
- Если требуется > 2 снижений дозы, сунитиниб следует отменить.
- Восстановление до приемлемого уровня токсичности должно произойти в течение 4 нед, что позволяет продолжить лечение сунитинибом.
- Если для устранения побочных эффектов требуется дополнительное время, начало следующего цикла лечения сунитинибом можно отложить на 2 нед.
- Увеличение дозы препарата до предыдущего уровня рекомендуется, если в предыдущем цикле отсутствовала гематологическая токсичность препарата III степени или выше, негематологическая II степени или выше.
- Если сунитиниб назначается вместе с сильным ингибитором CYP3A4, следует рассмотреть возможность снижения дозы до минимальной 37,5 мг/сут.
- Если сунитиниб назначается вместе с сильным индуктором CYP3A4, следует рассмотреть возможность увеличения дозы до максимальной 87,5 мг/сут.

Общие рекомендации по коррекции дозы темсиролимуса

- Коррекция дозы должна основываться на оценке безопасности препарата, проведенной по данным лабораторных и клинических исследований.
- Лечение темсиролимусом следует приостановить, если число нейтрофилов падает < 1000/мкл, тромбоцитов < 75 000/мкл, возникают побочные эффекты III степени [14] и выше.
- После того как степень тяжести нежелательной реакции снижается до II и ниже, можно возобновить лечение темсиролимусом в дозе, уменьшенной на 5 мг/нед.
- При необходимости дозу препарата можно уменьшить снова, однако минимальная рекомендуемая доза составляет 15 мг/нед.
- В целом, если степень тяжести нежелательной реакции не снижается до 0—II, лечение темсиролимусом следует прекратить [14].

к применению ингибиторов киназ, а также умение распознавать и лечить токсические явления, связанные с ними. В сложных случаях требуется участие специалистов разного профиля [35]. Тесное взаимодействие специалистов терапевтического и хирургического профиля обеспечивает оптимальное соотношение терапевтического и хирургического компонентов в лечении мПКР.

Также важно помнить, что качество данного обзора определяется качеством публикаций, на которых он основан. Например, возможно, что полнота учета побочных эффектов в различных исследованиях была неодинаковой. В результате частота некоторых из них могла различаться, что не связано с типом лечения. Избежать подобных ошибок можно только за счет одинакового дизайна всех исследований. К сожалению, стандартизованный дизайн недостижим, поскольку почти все исследования препаратов спланированы конкурирующими фармацевтическими компаниями. Помимо отсутствия работ с прямым сравнением ингибиторов киназ, анализ накопленной информации затрудняют неодинаковые характеристики пациентов в различных исследованиях. Например, темсиrolimus получают больные с наихудшим прогнозом (наиболее диссеминированное заболевание). Эта подгруппа пациентов из-за распространенности заболевания, вероятно, наименее устойчива к токсичности системной терапии. К сожалению, популяционные и методологические различия между исследованиями невозможно учесть ретроспективно.

Обобщая проанализированные нами данные, можно сказать, что при учете всех типов побочных эффектов наименее токсичным представляется сорафениб в рекомендуемых дозах. С другой стороны, если принимать во внимание наиболее тяжелые побочные эффекты, такие как нейтропения III–IV степени, то предпочтение следует отдать темсиrolimusу. К сожалению, трудно объективно и достоверно оценить, какой из препаратов обладает наиболее безопасным профилем токсичности.

Следует особо подчеркнуть, что выбор препарата определяется прежде всего его эффективностью и показаниями к применению. Полученные к настоящему времени данные исследований III фазы свидетельствуют, что у больных мПКР, у которых не получено эффекта от ранее проведенной терапии (например, ИФН- α), может быть достиг-

нуто преимущество в выживаемости без прогрессирования при лечении сорафенибом, а у ранее не получавших терапии — при применении сунитиниба. Наконец, у пациентов с плохим прогнозом отмечено преимущество в выживаемости при лечении темсиrolimusом. Эти данные можно рассматривать как надежные критерии для выбора того или иного препарата. По нашему мнению, информацию о токсичности и предложенные рекомендации по терапии следует использовать только после определения наиболее эффективного в конкретном случае препарата, при этом выбор никогда не должен основываться только на его токсичности.

Несмотря на ограниченное число источников информации о токсичности ингибиторов киназ, наша работа удовлетворяет большинству критериев качества обзора исследований. Достоверность каждой публикации подтверждена на основании ее содержания (внешняя достоверность), а также тремя независимыми экспертами (N.B., C.J. и P.K.). Результаты независимых исследований представлены отдельно, чтобы исключить ошибки, возникающие из-за объединения данных различных работ. Наконец, сделаны выводы о частоте конкретных побочных эффектов, ошибки интерпретации исключены. Ограничения нашего обзора связаны с качеством источников литературы [36].

Заключение

Сорафениб, сунитиниб и темсиrolimus — эффективные препараты для лечения мПКР, однако они не лишены токсичности. В целом наибольшее количество побочных эффектов III–IV степени вызывает сунитиниб, а наименьшее — сорафениб. Для достоверного сравнения профиля безопасности этих ингибиторов киназ все еще требуются сравнительные исследования с одинаковыми критериями включения. В настоящей статье представлен всесторонний и системный подход к распознаванию и лечению токсичности, связанной с ингибиторами киназ. Ключевое значение имеют профилактика, распознавание и быстрая коррекция побочных эффектов, позволяющие избежать ненужного снижения дозы ингибитора киназ. В будущих исследованиях необходимо адаптировать схемы терапии с учетом доступности препаратов, возможности компенсации их стоимости, а также государственных и международных рекомендаций по лечению.

Литература

1. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125—34.
2. 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.
3. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271—81.
4. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51:1502—10.
5. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633—43.
6. Awada A., Hendlitz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer* 2005;92:1855—61.
7. Moore M., Hirte H.W., Siu L. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1688—94.
8. Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965—72.
9. Clark J.W., Eder J.P., Ryan D. et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:5472—80.
10. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 2.0, 2003.
11. Faivre S., Delbaldo C., Vera K. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25—35.
12. 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.
13. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0. 2006.
14. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505—12.
15. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516—24.
16. Bayer Inc. NEXAVAR product monograph. Toronto, ON, Canada: Bayer Inc; 2007.
17. Pfizer Canada Inc. SUTENT product monograph. Kirkland, QC, Canada: Pfizer Canada Inc; 2006.
18. Wyeth Pharmaceuticals Inc. TORISEL prescribing information. Madison, NJ: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2007.
19. Rini B.I., Tamaskar I., Shaheen P. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81—3.
20. Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909—18.
21. Gillessen S., Graf L., Korte W., Cerny T. Macrocytosis and cobalamin deficiency in patients treated with sunitinib. *N Engl J Med* 2007;356:2330—1.
22. Sunitinib and temsirolimus: two new targeted drugs for advanced kidney cancer. ASCO Annual Meeting 2006, Atlanta. www.cancer.gov/clinicaltrials/results/sunitiniband-temsirolimus0606 (13 September 2007).
23. Desai J., Yassa L., Marqusee E. et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660—4.
24. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258—70.
25. Wilson K.G., Chochinov H.M., Skirko M.G. et al. Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:118—29.
26. Veronese M.L., Mosenkis A., Flaherty K.T. et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43—9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363—9.
27. Pouessel D., Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* 2008;53:376—81.
28. Loprinzi C.L., Ellison N.M., Schaid D.J. et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1127—32.
29. Morin M.J. From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents. *Oncogene* 2000;19:6574—83.
30. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491—500.
31. Taha C., Liu Z., Jin J. et al. Opposite translational control of GLUT1 and GLUT4 glucose transporter mRNAs in response to insulin. Role of mammalian target of rapamycin, protein kinase b, and phosphatidylinositol 3-kinase in GLUT1 mRNA translation. *J Biol Chem* 1999;274:33085—91.
32. Huffman T.A., Mothe-Satney I., Lawrence Jr. J.C. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:1047—52.
33. Amato R.J., Harris P., Dalton M. et al. A phase II trial of intrapatient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer [abstract]. American Society of Clinical Oncology meeting abstracts, 2007. p. 5026.
34. Houk B.E., Bello C.L., Michaelson M.D. et al. Exposure response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach [abstract]. American Society of Clinical Oncology meeting abstracts, 2007. p. 5027.
35. Paick J.S., Yang J.H., Kim S.W., Ku J.H. Are age, anthropometry and components of metabolic syndrome-risk factors interrelated with lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction? A prospective study. *Asian J Androl* 2007;9:213—20.
36. Oxman A.D., Guyatt G.H. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271—8.