

**Piotr J. Wysocki¹, Krzysztof Krzemieniecki², Kazimierz Drosik³, Piotr Potemski⁴,
Jakub Żołnierek⁵, Maciej Krzakowski⁶**

¹Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

³Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

⁴Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

⁶Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja

Current options in the management of advanced renal-cell carcinoma
— an update

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Wysocki

Oddział Chemioterapii

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15, 61–866 Poznań

e-mail: pwysocki@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

U około 30% chorych na raka nerkowokomórkowego w chwili rozpoznania występują przerzuty, a u kolejnych 30% dochodzi do uogólnienia choroby po pierwotnym leczeniu z powodu lokoregionalnie zaawansowanego nowotworu. Optymalne postępowanie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym nie jest ostatecznie ustalone, a trudności — przynajmniej w części — wiążą się z różnym rokowaniem chorych należących do określonych kategorii prognostycznych. Paliatywne interwencje chirurgiczne — nefrektomia lub/i wycięcie przerzutów — mogą być użyteczne w niektórych sytuacjach klinicznych. Zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest oporny na leki cytotoksyczne i hormonalne. Korzyści z immunoterapii (interferon α lub/i interleukina 2) są umiarkowane i cytokiny mogą być skuteczne wyłącznie w podgrupie chorych o korzystnym rokowaniu (małe ryzyko) z przerzutami ograniczonymi do płuc. Obecny stan wiedzy pozwala na stosowanie immunoterapii (interferon α) jedynie w pierwszej linii leczenia u wybranych chorych z grupy korzystnego rokowania, natomiast sunitynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania (małe i pośrednie ryzyko). Pazopanib stosowany w pierwszej linii leczenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji, natomiast dotychczas nie poznano jego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Bewacyzumab skojarzony z interferonem α w pierwszej linii leczenia — mimo istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji — pozostaje bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. Temsylolimus zaleca się u chorych z grupy niekorzystnego rokowania (duże ryzyko). Obecny stan wiedzy wskazuje na możliwość stosowania sorafenibu lub pazopanibu w przypadku oporności na cytokiny. Ewerolimus jest jak dotychczas jedynym lekiem o udowodnionej aktywności u chorych z progresją w czasie lub po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych. Niniejsza praca zawiera interpretację i łączną ocenę wyników prospektywnych badań klinicznych. Przedstawione opinie nie odnoszą się do wszystkich chorych i powinny być indywidualnie dostosowywane.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, zaawansowane stadium, leczenie paliatywne, immunoterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie

Onkologia w Praktyce Klinicznej

2010, tom 6, nr 4, 143–152

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 1734–3542

www.opk.viamedica.pl

ABSTRACT

Approximately 30% of patients with renal-cell carcinoma (RCC) have metastases at diagnosis, and in another 30% patients with primarily locally-advanced disease, metastases will occur within 1–2 years. There is no consensus on the optimal management of advanced RCC and complication is due — at least in part — to different outcomes of patients belonging to particular prognostic categories. Palliative surgical interventions — nephrectomy or/and resection of metastases — may play a role in certain clinical situations. Advanced RCC is resistant to cytotoxic and hormonal therapy, whereas the benefit of immunotherapy (interferon α or/and interleukin 2) is modest and cytokines may be helpful solely for a subgroup of patients with favourable prognosis (low risk) and pulmonary metastases only. Current evidence permits administration of immunotherapy as the first-line treatment in selected low-risk patients and of sunitinib for patients with favorable and intermediate prognosis (low and intermediate risk). Bevacizumab with interferon α , despite of prolongation of progression-free survival, failed to prolong overall survival and for pazopanib overall survival data are still pending. Temsirolimus is recommended for the treatment of patients with unfavorable prognosis (high risk). Current evidence indicates sorafenib or pazopanib in the treatment of cytokine-refractory disease. Everolimus is the only agent with proven activity in patients progressing during or after treatment with tyrosine-kinase inhibitors. This review includes interpretation and integration of the available data from prospective clinical trials. Presented opinions do not apply to all patients and each should be adapted individually.

Key words: renal-cell carcinoma, advanced stage, palliative treatment, immunotherapy, molecular targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 143–152

Wstęp

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal-cell carcinoma*) stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych. W Polsce rocznie rozpoznaje się go u około 3800 chorych, a około 2500 chorych umiera z powodu tego nowotworu [1].

W chwili rozpoznania mogą występować objawy miejscowe (np. ból w okolicy lędźwiowej lub krwinkomocz), a w części przypadków nowotwór wykrywa się przypadkowo w trakcie wykonywania badań z innych przyczyn. U około 30% chorych w chwili rozpoznania występują przerzuty w odległych narządach, a u niemal połowy chorych dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym o założeniu doszczętnym. Ryzyko nawrotu zależy od zaawansowania pierwotnego (guz nerki i węzły chłonne), histologicznego typu raka oraz obecności martwicy i naciekania naczyń. W stadium zaawansowanym niekorzystne rokowanie zależy od występowania kilku czynników klinicznych i laboratoryjnych oraz dotyczy chorych z przerzutami wielonarządowymi [2] — w praktyce stosuje się klasyfikację według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), która uwzględnia 5 czynników [uproszczony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz krótki czas od rozpoznania nowotworu do wystąpienia nawrotu choroby < 12 miesięcy]. W zależności od liczby wymienionych czynników chorych

kwalifikuje się do jednej z prognostycznych kategorii — rokowania korzystnego (0 czynników ryzyka), pośredniego (1–2 czynniki ryzyka) lub niekorzystnego (3 lub więcej czynników ryzyka) [3].

Średnie przeżycie chorych na uogólnionego RCC wynosi około 12 miesięcy, ale choroba może mieć bardzo indywidualny przebieg naturalny (gwałtowny z szybką progresją lub powolny z okresową stabilizacją lub niekiedy samoistną regresją) [3, 4]. Powolny przebieg choroby u części chorych uzasadnia ostrożną interpretację wyników badań ze względu na istotny wpływ składu ocenianych grup.

Pod względem morfologicznym RCC jest nowotworem zróżnicowanym — najczęściej (około 80%) rozpoznaje się raka jasnokomórkowego, a pozostałe 20% stanowią inne typy histologiczne (brodawkowaty, chromofobny, rdzeniasty oraz z cewek zbiorczych). Rak jasnokomórkowy u 55–70% chorych wiąże się z inaktywacją supresorowego genu *VHL* (von Hippel-Lindau) [5], co powoduje nadekspresję czynnika indukowanego hipoksją typu 1 α (HIF1 α , *hypoxia-inducible factor 1 α*) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Wymienione czynniki mają zasadnicze znaczenie w rozwoju RCC oraz angiogenezie aktywowanej w drodze pobudzenia szlaku PI3K/AKT/mTOR oraz Raf/MEK/ERK [6, 7].

Niezależnie od immunogenności RCC (szczególnie typ jasnokomórkowy) skuteczność immunoterapii cytokinami (interleukina 2 lub/i interferon α)

w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RCC pozostaje niewielka [8]. Nawet w przypadku uogólnionego procesu nowotworowego u niektórych chorych wartościowym postępowaniem może być wycięcie przerzutów oraz wykonanie nefrektomii [9]. W ostatnich latach przedstawiono wyniki badań, które rozszerzyły możliwości leczenia chorych na zaawansowanego RCC z wykorzystaniem leków o działaniu antyangiogennym (drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowych — sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz przeciwciało monoklonalne — bewacyzumab) lub inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus). Charakter działania wymienionych leków (stosunkowo częste występowanie długotrwałych stabilizacji) spowodował potrzebę przewartościowania systemu oceny odpowiedzi na leczenie w celu dokładnego określenia rzeczywistych korzyści klinicznych. Wymienione leki pojedynczo stosowane nie pozwalają obecnie bardzo znacząco wydłużyć całkowitego czasu przeżycia chorych, co uzasadnia próby sekwencyjnego lub łącznego podawania [10, 11].

W przypadku nowych leków podejmuje się próby zdefiniowania czynników predykcyjnych w celu dokonania optymalnego wyboru leczenia w indywidualnej sytuacji. Nadal nie istnieją jednak obiektywne czynniki predykcyjne o potwierdzonej wartości w przypadku terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC. Istotnym zagadnieniem klinicznym pozostaje również odmienny profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie, który wymusza ściśle nadzorowanie przebiegu terapii oraz odpowiednią profilaktykę i leczenie powikłań. Rozpoczęto również badania nad adiuwantowym wykorzystaniem nowych leków w grupie chorych z czynnikami nawrotu RCC.

Niezależnie od dynamicznego rozwoju wiedzy na temat leczenia RCC wciąż istnieje wiele nierozwiązanych problemów w zakresie biologii nowotworu oraz sposobu określenia optymalnego postępowania.

W niniejszej pracy, przygotowanej na podstawie przeglądu piśmiennictwa, dokonano analizy stanu wiedzy (połowa 2010 roku) na temat farmakologicznego leczenia zaawansowanego RCC. Ze względu na przewagę w dotychczasowych badaniach klinicznych chorych z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego lub przeważającym komponentem jasnokomórkowym opracowanie odnosi się wyłącznie do wspomnianego typu histologicznego RCC. Przedstawione wnioski nie powinny stanowić wyłącznej podstawy do podejmowania indywidualnych decyzji, które muszą również uwzględniać uwarunkowania organizacyjne i możliwości finansowe poszczególnych jednostek systemu ochrony zdrowia.

Pierwsza linia leczenia — kategoria korzystnego i pośredniego rokowania

Najważniejszym wskaźnikiem skuteczności postępowania u chorych na nowotwór złośliwy w stadium uogólnienia jest czas przeżycia całkowitego, który zależy od skuteczności i momentu rozpoczęcia leczenia oraz długości przerw między jego kolejnymi liniami. Fakt stwierdzenia przerzutów nie może być jedynym uzasadnieniem dla podjęcia leczenia — szczególnie u chorych na zaawansowanego RCC bez niekorzystnych czynników rokowniczych z uogólnieniem po kilku latach od wykonania nefrektomii. U takich chorych należy rozważyć możliwość obserwacji w celu określenia dynamiki choroby i rozpoczynanie leczenia dopiero w przypadku stwierdzenia wyraźnej progresji, przy czym w pierwszej kolejności należy ocenić możliwość resekcji (systemowe leczenie po wykluczeniu możliwości interwencji chirurgicznej).

W systemowym leczeniu chorych o korzystnym lub pośrednim rokowaniu teoretycznie można rozważać stosowanie cytokin oraz leków ukierunkowanych molekularnie (sunitynib, pazopanib, bewacyzumab z interferonem α).

Cytokiny

Stosowanie interleukiny 2 w dużych dawkach oraz interferonu α prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u około 15% chorych, przy czym długotrwałe odpowiedzi całkowite występują częściej w przypadku interleukiny (około 6%) [12–14]. Przyjmowanie interferonu α przez chorych na zaawansowanego RCC powodowało znamienne zmniejszenie (różnica 28%) ryzyka zgonu w porównaniu ze stosowaniem medroksyprogesteronu [15]. W metaanalizie podsumowującej efektywność różnych strategii immunoterapii wykazano, że wartości wskaźników przeżycia nie różniły się istotnie w przypadku stosowania interferonu, interleukiny oraz obu leków łącznie, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddawanych immunoterapii była o niespełna 4 miesiące dłuższa niż chorych, u których nie zastosowano immunoterapii [16]. W przypadku sekwencyjnego podawania cytokin mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 19 i 18 miesięcy (pierwsze leczenie — interleukina lub interferon) wobec 17 miesięcy w sytuacji ich jednoczesnego zastosowania [17]. Skuteczność immunoterapii warunkuje wykonanie nefrektomii — wyniki prospektywnych badań wykazały, że u chorych na zaawansowanego RCC, u których przed rozpoczęciem terapii interferonem wykonano nefrektomię, czas przeżycia całkowitego był znamienne wydłużony w porównaniu z chorymi poddanymi immunoterapii bez wcześniejszej nefrektomii [18].

Wzrost i progresja RCC są uzależnione od immunosupresji systemowej indukowanej czynnikami immunosupresyjnymi produkowanymi przez rozwijający się nowotwór. Immunosupresja systemowa jest proporcjonalna do zaawansowania RCC (liczne przerzuty odległe, obecny guz pierwotny w nerce, wysoka aktywność LDH) oraz stanu ogólnego chorego. Porównanie skuteczności różnych strategii immunoterapii (interferon α , interleukina 2 i interferon α + interleukina 2) z medroksyprogesteronem w grupie chorych o pośrednim rokowaniu nie wykazało aktywności immunoterapii [19]. Z tego względu zastosowanie cytokin w pierwszej linii leczenia można rozważać jedynie u chorych o korzystnym rokowaniu (małe ryzyko według klasyfikacji MSKCC), po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc. Zawsze przy tym należy pamiętać o istotnych działaniach niepożądanych immunoterapii (szczególnie dużych dawek interleukiny 2).

Sunitynib

Porównania sunitynibu i interferonu α w ramach pierwszej linii leczenia dokonano w badaniu III fazy z udziałem 750 chorych należących w większości do kategorii korzystnego lub pośredniego rokowania [20]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był istotnie większy w grupie chorych otrzymujących sunitynib (47% vs. 12%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znamienne dłuższa w przypadku sunitynibu (11 vs. 5 miesięcy), co odpowiadało zmniejszeniu względnego ryzyka wystąpienia progresji o 58%. Znamienne wyższość sunitynibu stwierdzono również pod względem wskaźników jakości życia, a analiza skuteczności wobec czynników ryzyka wykazała istotną przewagę tego leku u chorych z grup korzystnego i pośredniego rokowania (grupa niekorzystnego rokowania stanowiła zaledwie około 7% i ocena wspomnianej zależności nie była wiarygodna) [20]. Analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitynibem w porównaniu z interferonem α (odpowiednio 26 i 22 miesiące), która osiągnęła poziom znamienności po przeprowadzeniu analizy uwzględniającej kilka czynników stratyfikacyjnych [21]. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego stwierdzono również w retrospektywnej analizie populacyjnej przeprowadzonej w Kanadzie [22].

Opis przypadku chorego uczestniczącego w badaniu rozszerzonego dostępu wskazuje, że sunitynib cechuje właściwość przechodzenia przez barierę krew-mózg (czas trwania całkowitej odpowiedzi zmian przerzutowych w mózgu wynosił u tego chorego 21 miesięcy) [23]. Wspomniana cecha jest typowa dla drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz, co odróżnia je od przeciwciał monoklonalnych (np. bewacyzumab). Zdecydowana

większość chorych na RCC z przerzutami w mózgu należy do grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania, ponieważ przerzuty o tym umiejscowieniu występują zazwyczaj w przypadku rozsiewu w innych narządach.

Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem

W badaniach europejskich (AVOREN — 649 chorych) [23, 43] i amerykańskich (CALGB 90206 — 732 chorych) [26, 27] porównano wartość bewacyzumabu stosowanego łącznie z interferonem wobec interferonu i placebo — mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 10 vs. 5 miesięcy oraz 8 vs. 5 miesięcy, a czasu przeżycia całkowitego 23 vs. 21 miesięcy oraz 18 vs. 17 miesięcy [24–27]. Mechanizm przeciwnowotworowego działania bewacyzumabu wynika z hamowania angiogenezy indukowanej przez VEGF oraz korzystnego wpływu na układ immunologiczny, którego czynność jest zaburzona w związku z dużym stężeniem wspomnianego czynnika (np. upośledzenie procesu dojrzewania komórek dendrytycznych oraz aktywacji i proliferacji limfocytów T) [28, 29]. W związku z tym efekt bewacyzumabu stosowanego łącznie z interferonem α polega na działaniu antyangiogennym i immunomodulującym [30]. Teoretycznie ta kombinacja leków powinna być bardziej skuteczna u chorych z grupy korzystnego rokowania, jednak w obu cytowanych badaniach klinicznych nie potwierdzono takiej zależności. Ponadto, w badaniu AVOREN mediana czasu przeżycia całkowitego chorych z grupy korzystnego rokowania otrzymujących interferon α była nawet dłuższa (różnica niezamienna) niż chorych otrzymujących bewacyzumab skojarzony z interferonem α (37 vs. 35 miesięcy). W badaniach AVOREN i CALGB 90206 działania niepożądane były częstsze i bardziej nasilone u chorych otrzymujących bewacyzumab (szczególnie epizody nadciśnienia, krwawień i białkomoczu oraz zespół zmęczenia), a badania nie zakładały oceny jakości życia chorych. Dotychczas nie opublikowano wyników badania porównującego bezpośrednio skuteczność sunitynibu i bewacyzumabu skojarzonego z interferonem α .

Pazopanib

W badaniu III fazy porównano skuteczność pazopanibu i placebo u 435 chorych na zaawansowanego RCC (rak jasnokomórkowy), przy czym u 233 osób nie stosowano wcześniej żadnego leczenia [31]. W ogólnej populacji chorych uczestniczących w badaniu ponad 97% należało do kategorii korzystnego lub pośredniego rokowania, a u niemal 90% wcześniej wykonano nefrektomię. Po zastosowaniu pazopanibu w ramach leczenia pierwszej linii uzyskano znamienne wydłu-

żenie czasu przeżycia wolnego od progresji (11 vs. 3 miesiące) i zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 60%. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w grupie wcześniej nieleczonych chorych był istotnie wyższy w przypadku stosowania pazopanibu w porównaniu z placebo (32% vs. 4%). Dotychczas nie opublikowano analizy wpływu pazopanibu na czas przeżycia całkowitego chorych uczestniczących w badaniu z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji. Tolerancja tego leku była dobra — działania niepożądane były podobne do obserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów kinaz tyrozynowych i obejmowały przede wszystkim biegunkę i nadciśnienie. Niektóre z typowych działań niepożądanych inhibitorów wielokinazowych (białkomocz, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zespół dłoniowo-podeszwy) występowały u mniej niż 10% (poważne — poniżej 1%) chorych otrzymujących pazopanib. Wskaźniki jakości życia chorych poddanych terapii tym lekiem nie różniły się istotnie od wskaźników u osób otrzymujących placebo.

Sorafenib

Sorafenib ma podobny do sunitynibu i pazopanibu mechanizm biologicznego działania. Dotychczas nie porównano bezpośrednio sorafenibu z sunitynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC, ale pośrednia analiza wyników badań z interferonem α w grupie kontrolnej w pierwszej linii leczenia wskazuje na zdecydowanie mniejszą wartość kliniczną sorafenibu [21, 24, 26, 32].

W badaniu II fazy z losowym doбором chorych, którego celem było porównanie sorafenibu i interferonu α w ramach pierwszej linii leczenia chorych z uogólnionym RCC, nie odnotowano różnic w zakresie median czasu przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego niezależnie od grupy prognostycznej (małe lub pośrednie ryzyko), ale wskaźniki jakości życia były bardziej korzystne w przypadku sorafenibu [32].

Sorafenib wykazuje zdolność przenikania przez barierę krew–mózg, co może uzasadniać skuteczność w leczeniu chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym. Wartość tego leku we wspomnianej sytuacji nie została oceniona prospektywnie, a dotychczasowe obserwacje pochodzą jedynie z analizy wyników tak zwanego programu rozszerzonego dostępu [33].

Sorafenib posiada odmienny profil toksyczności niż sunitynib, co może być wykorzystane w praktyce podczas doboru chorych do leczenia. Do momentu rejestracji pazopanibu niektórzy badacze uważali sorafenib za alternatywę dla sunitynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych ze szczególnymi cechami klinicznymi (podeszły wiek i/lub umiarkowana niewydolność układu sercowo-naczyniowego) [32, 34, 35].

Wnioski

U chorych na jasnokomórkowego RCC w stadium zaawansowanym zastosowanie interferonu α można rozważać wyłącznie w populacji pacjentów należących do grupy korzystnego rokowania z przerzutami ograniczonymi do płuc. W pierwszej linii leczenia chorych na RCC z niskim i pośrednim ryzykiem wykazano wyraźną skuteczność sunitynibu w porównaniu z monoterapią interferonem α i pazopanibu w stosunku do placebo. W dwóch badaniach stwierdzono również przewagę bewacyzumabu skojarzonego z interferonem α nad samym interferonem α , ale znamienna różnica dotyczyła wyłącznie czasu wolnego od progresji. Ostateczna decyzja powinna uwzględniać łączny wpływ kolejnych linii leczenia oraz ryzyko działań niepożądanych.

Pierwsza linia leczenia — kategoria niekorzystnego rokowania

Postępowanie u chorych na RCC o niekorzystnym rokowaniu ma charakter głęboko paliatywny, ponieważ mediana czasu przeżycia całkowitego chorych przed wprowadzeniem nowych leków wynosiła zaledwie około 4 miesiące. Ze względu na znaczne zaawansowanie nowotworu i wiążącą się z tym głęboką immunosupresję immunoterapia jest całkowicie nieuzasadniona. W rutynowym postępowaniu w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem można jedynie rozważać zastosowanie temsyrolimusu. Wartości innego inhibitora mTOR (ewerolimusu) u chorych z grupy niekorzystnego rokowania dotychczas nie ustalono.

Temsyrolimus

Wartość temsyrolimusu u chorych z grupy niekorzystnego rokowania udokumentowano w badaniu III fazy [11]. Badanie zakładało porównanie tego leku z interferonem α (oba leki w monoterapii) oraz skojarzeniem temsyrolimusu i interferonu α u chorych z niekorzystnym rokowaniem. Ostatecznie u 26% chorych stwierdzono jednak kategorię pośredniego rokowania. W zakresie głównego celu badania (mediana czasu przeżycia całkowitego) uzyskano znamienne przewagę temsyrolimusu nad interferonem α i oboma lekami łącznie (odpowiednio 11, 7 i 8 miesięcy). Wskaźniki obiektywnych odpowiedzi nie różniły się, ale stabilizację choroby stwierdzono u znacznie większego odsetka chorych otrzymujących temsyrolimus. Terapia tym lekiem była ogólnie lepiej tolerowana. Retrospektywna analiza podgrup wykazała, że korzystny wpływ temsyrolimusu był

szczególnie wyraźny w grupie mężczyzn i chorych poniżej 65. roku życia oraz w przypadku obecności wybranych niekorzystnych czynników prognostycznych (stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70 lub gorszy, podwyższona aktywność LDH w surowicy i histologiczny typ raka inny niż jasnokomórkowy). Skuteczność temsyrolimusu nie była uzależniona od wcześniejszej nefrektomii.

Inne leki

Informacje na temat sunitynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na RCC o niekorzystnym rokowaniu mają niewielką wartość naukową, ponieważ pochodzą z analizy wyników programu rozszerzonego dostępu [22] lub są oparte na ocenie niewielkiego odsetka (6%) ogólnej populacji chorych w badaniu III fazy [20, 21] — w przypadku obu badań mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła około 4 miesięcy.

Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem w badaniu AVOREN u chorych z grupy niekorzystnego rokowania (poniżej 10% ogólnej populacji) pozwoliło uzyskać około 2-miesięczne przeżycie wolne od progresji (czas całkowitego przeżycia wydłużony o 1 miesiąc — 6 vs. 5 miesięcy) [24, 25].

Wnioski

Uzyskanie znamiennej wydłużenia czasu przeżycia całkowitego uzasadnia stosowanie temsyrolimusu u chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy niekorzystnego rokowania. Poziom uzasadnienia dla podawania sunitynibu i innych leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii (interferon α lub/i interleukina 2) w populacji o niekorzystnym rokowaniu jest niewystarczający.

Druga linia leczenia

Do niedawna możliwości drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC były ograniczone, a próby użycia chemioterapii po wcześniejszym stosowaniu cytokin nie miały racjonalnego uzasadnienia (brak przekonującej aktywności leków cytotoksycznych). Wprowadzenie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (sorafenib, pazopanib) oraz inhibitorów kinazy mTOR (ewerolimus) przyniosło zmianę wytycznych i obecnie zastosowanie wymienionych leków można rozważyć w ramach drugiej linii leczenia (informacje na temat wartości sunitynibu w ramach drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu cytokin lub bewacyzumabu pochodzą jedynie z badań bez losowego doboru chorych).

Sorafenib

Wyniki badania III fazy (TARGET) potwierdzają skuteczność sorafenibu w drugiej linii leczenia [4, 36]. W cytowanym badaniu u chorych w większości (80%) otrzymujących wcześniej cytokiny stosowano sorafenib lub placebo i wszystkie oceniane parametry — z wyjątkiem czasu przeżycia całkowitego — były lepsze w grupie leczonej sorafenibem. Brak istotnej różnicy w zakresie czasu przeżycia całkowitego tłumaczy zmiana protokołu w następstwie pierwszej analizy etapowej, która umożliwiła stosowanie sorafenibu po wystąpieniu progresji u chorych z grupy otrzymującej placebo (około 50% chorych) — znamienne wpływy sorafenibu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego obserwowano jeszcze 6 miesięcy po wprowadzeniu możliwości otrzymania aktywnego leku, ale w końcowej analizie (16 miesięcy później) istotnych różnic już nie odnotowano [34]. Analiza czasu przeżycia całkowitego osiągnęła poziom znamienności po wyłączeniu z oceny chorych otrzymujących sorafenib po wystąpieniu progresji w czasie stosowania placebo [37]. Jakość życia chorych otrzymujących sorafenib i placebo była porównywalna [38], ale działania niepożądane były znacznie częstsze u otrzymujących sorafenib [4]. Wprawdzie większe stężenie VEGF w surowicy było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, jednak nie wykazano jego roli predykcyjnej [34].

Pazopanib

W omawianym wcześniej badaniu III fazy porównującym pazopanib z placebo 202 chorych (46%) otrzymywało w ramach pierwszej linii cytokiny [31]. W drugiej linii leczenia stosowanie pazopanibu powodowało istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (7 vs. 4 miesięcy) z redukcją względnego ryzyka progresji o 46%. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych w populacji chorych otrzymującej wcześniej cytokiny był również znamienne większy w grupie otrzymującej pazopanib (29% vs. 3%). Jak dotychczas nie opublikowano analizy wpływu pazopanibu stosowanego w drugiej linii leczenia na czas przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego RCC.

Ewerolimus

Ze względu na szersze stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowych w pierwszej linii leczenia RCC oraz wykazanie aktywności temsyrolimusu podjęto próbę podania ewerolimusu chorym leczonym wcześniej sunitynibem i/lub sorafenibem.

W badaniu III fazy porównano ewerolimus i placebo w ramach drugiej linii leczenia (wcześniej su-

nitynib lub sorafenib) [39]. Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w wyniku zastosowania ewerolimusu, ale mediana wynosiła niespełna 5 miesięcy (placebo — 2 miesiące) i nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Wpływ podawania ewerolimusu na wydłużenie czasu przeżycia wolnego do progresji jest niewielki, chociaż lek wpływa bardzo istotnie (najsilniej ze wszystkich ocenianych dotychczas w leczeniu RCC leków ukierunkowanych molekularnie) na zmniejszenie względnego ryzyka progresji o 67% u uprzednio intensywnie leczonych chorych (redukcja ryzyka progresji w przypadku stosowania wcześniej jedynie sunitynibu — o 66%, jedynie sorafenibu — o 72% lub obu inhibitorów kinaz tyrozynowych — o 68%) [40]. Obserwacja potwierdza istotną aktywność ewerolimusu u chorych po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Wprawdzie tylko u 1% chorych w grupie leczonej ewerolimusem uzyskano częściową remisję, ale odsetek stabilizacji choroby trwających przynajmniej 56 dni był 2-krotnie większy u osób otrzymujących lek aktywny (63% vs. 32%) i tłumaczy wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. U blisko 60% chorych z grupy przyjmującej placebo zastosowano ewerolimus w chwili wystąpienia progresji choroby, co może mieć wpływ na obserwowany brak różnicy w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Jednak u niemal 80% chorych leczonych ewerolimusem po zmianie ramienia badania nastąpiła progresja w ciągu pierwszych 8 tygodni. Stosowanie tego leku wiązało się z objawami niepożądanymi (najczęściej zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wysypka i zmęczenie), ale nie wykazano istotnych różnic pod względem parametrów jakości życia chorych.

Inhibitory kinaz tyrozynowych stosowane sekwencyjnie

Sekwencyjne stosowanie sunitynibu i sorafenibu jest przedmiotem wielu kontrowersji. Ukazały się wprawdzie doniesienia sugerujące nieobecność całkowitej krzyżowej oporności obu leków (zwłaszcza sekwencja sorafenib–sunitynib), ale informacje pochodzą z opisu niewielkich liczebnie grup chorych otrzymujących kolejno oba inhibitory [41] lub retrospektywnych wyliczeń czasu przeżycia wolnego od progresji potencjalnie związanego z sekwencyjnym leczeniem (sumowanie median uzyskanych w różnych badaniach z użyciem sunitynibu i sorafenibu) [42]. Wspomniane obserwacje nie uzasadniają sekwencyjnego stosowania obu inhibitorów wielokinasowych i wskazują na konieczność przeprowadzenia prospektywnej oceny wymienionego podejścia w leczeniu RCC.

Szersze wskazania do stosowania sunitynibu w pierwszej linii leczenia uzasadniają celowość oceny wartości sorafenibu po wcześniejszym leczeniu sunitynibem.

Wyniki badania II fazy z udziałem 52 chorych, u których występowała oporność na sunitynib [43], wskazują, że sorafenib zastosowany w drugiej linii leczenia ma bardzo ograniczoną skuteczność — w cytowanym badaniu częściowe odpowiedzi uzyskano jedynie u 10% chorych, a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wyniosły 16 i 32 tygodnie. Wbrew oczekiwaniom nie stwierdzono większej aktywności sorafenibu u chorych, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie sunitynibem — nieliczne obserwowane częściowe remisje występowały zarówno u chorych z pierwotną wrażliwością, jak i pierwotnie opornych na sunitynib.

Ze względu na niewielką wartość sorafenibu u chorych wcześniej leczonych sunitynibem celowe jest poszukiwanie innych leków. Przykładem są obiecujące wyniki badania II fazy z aksytynibem (nowy inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów typu 1–3 dla VEGF) u chorych leczonych wcześniej sorafenibem [44]. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 23% chorych, a mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego wyniosły odpowiednio 7 i 14 miesięcy. Wartości aksytynibu w drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu sunitynibu dotychczas nie oceniono.

Wnioski

U chorych na RCC, u których w pierwszej linii leczenia stosowano cytokiny, i pozostających — mimo progresji choroby — w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej należy przede wszystkim rozważyć podjęcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej — sorafenibem lub pazopanibem. Wprawdzie terapia ewerolimusem wpływa na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych wcześniej otrzymujących sunitynib lub sorafenib, jednak rzeczywista korzyść kliniczna jest niewielka. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym ewerolimus pozostaje jednak opcją terapeutyczną u chorych w dobrym stanie ogólnym, u których doszło do progresji po stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych VEGFR. Sekwencyjne podawanie inhibitorów kinaz w rutynowej praktyce klinicznej nie znajduje uzasadnienia.

Podsumowanie

Wprowadzenie nowych leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie poprawiło rokowanie

chorych na jasnokomórkowego raka nerki w stadium zaawansowanym. W okresie stosowania immunoterapii (interferon α i/lub interleukina 2), czyli przed wprowadzeniem do klinicznej praktyki leków ukierunkowanych, mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego RCC wynosiła około 11 miesięcy [45, 46]. Obecnie do tych wartości zbliżyły się mediany oczekiwanego czasu przeżycia wolnego od progresji, a wartości mediany czasu przeżycia całkowitego podwoiły się. W konsekwencji nowe leki zastępują lub — w niektórych przypadkach — uzupełniają immunoterapię jako metodę starszą i niedoskonałą. Sunitynib, sorafenib i pazopanib, bewacyzumab oraz temsyrolimus i ewerolimus uzyskały rejestrację w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i Europie.

Wiedza na temat możliwości leczenia chorych na zaawansowanego RCC ulega ciągłym zmianom, co wymaga stałego śledzenia wyników badań oraz aktualizowanych zaleceń postępowania terapeutycznego. Celem niniejszego opracowania było skróte przedstawienie obecnego stanu wiedzy i wskazanie uzasadnionych zastosowań nowych leków u chorych na jasnokomórkowego RCC, który stanowi około 80% wszystkich pierwotnych nowotworów nerki. W pracy przyjęto podział zgodnie z kategoriami prognostycznymi według MSKCC i kolejności leczenia (pierwsza i druga linia). Należy podkreślić, że prognostyczne kryteria według MSKCC zostały stworzone w okresie stosowania immunoterapii i chemioterapii, a ich wykorzystanie w odniesieniu do leczenia ukierunkowanego molekularnie nie jest optymalne. Niezbędne staje się opracowanie nowych kryteriów prognostycznych na podstawie czynników demograficzno-klinicznych oraz — w przyszłości — również genetycznych i molekularnych.

Nowe leki umożliwiają uzyskanie obiektywnych korzyści zaledwie u części chorych, co wynika z braku zdefiniowanych czynników predykcyjnych. Wobec znacznych kosztów leczenia niezwykle ważne jest prowadzenie badań nad precyzyjną identyfikacją populacji chorych, którzy odnoszą korzyści z leczenia określonym preparatem.

Należy pamiętać, że istotnym elementem postępowania u chorych na zaawansowanego RCC — niezależnie od typu histologicznego — jest leczenie chirurgiczne (nefrektomia i/lub wycięcie przerzutów). W badaniach klinicznych oceniających skuteczność nowych leków u większości chorych wykonano wcześniej nefrektomię, chociaż logiczne uzasadnienie podejmowania paliatywnego postępowania chirurgicznego odnosi się przede wszystkim do jego skojarzenia z immunoterapią.

Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie cytokin (przede wszystkim interferonu α) jedynie u wybra-

nych chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy korzystnego rokowania, po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych z losowym doбором pacjentów stanowią podstawę do zalecenia sunitynibu w pierwszej linii leczenia chorych, u których rokowanie jest korzystne lub pośrednie. Stosowanie pazopanibu istotnie opóźnia wystąpienie progresji w porównaniu z placebo, ale dotychczas nie poznano wpływu leku na czas przeżycia całkowitego. Skojarzenie bewacyzumabu z interferonem nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego. W leczeniu chorych o niekorzystnym rokowaniu uzasadnione jest stosowanie temsyrolimusu. Osoby z progresją choroby po przyjmowaniu cytokin są kandydatami do leczenia sorafenibem lub pazopanibem, a w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych VEGFR u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym wskazane jest rozważenie podania ewerolimusu. Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych poza ściśle kontrolowanymi badaniami klinicznymi nie znajduje aktualnie uzasadnienia.

Należy podkreślić, że decyzja o podjęciu określonego leczenia u chorych na zaawansowanego RCC powinna zawsze uwzględniać charakterystykę kliniczną i parametry laboratoryjne oraz analizę potencjalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego RCC powinno się odbywać wyłącznie w ośrodkach przygotowanych do stosowania każdej z omawianych metod. Wskazane jest prowadzenie rejestru chorych i regularna ocena uzyskanych wyników (wskaźniki czasu przeżycia) dla różnych sekwencji terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008.
2. Bukowski R.M., Negrier S., Elson P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6310–6314.
3. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. i wsp. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 454–463.
4. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
5. Storkel S., Eble J.N., Adlakh K. i wsp. Classification of renal-cell carcinoma: Workgroup no. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987–989.
6. Costa L.J., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies. *Oncologist* 2007; 12: 1404–1415.

7. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma — molecular pathways and therapies. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 185–187.
8. Gitlitz B.J., Figlin R.A. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North. Am.* 2003; 30: 589–600.
9. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A. i wsp. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol. Clin. North. Am.* 2003; 30: 843–852.
10. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spiegier D.R. i wsp. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7889–7896.
11. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. i wsp. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.
12. Rosenberg S.A., Yang J.C., White D.E. i wsp. Durability of complete response in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann. Surg.* 1998; 228: 307–319.
13. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J. Sci. Am.* 2000; 6 (supl.): 55–57.
14. Krown S.E. Interferon treatment of renal cell carcinoma. Current status and future prospects. *Cancer* 1987; 59: 647–651.
15. MRC Collaborators. Interferon-alpha and survivals in metastatic renal cell carcinoma; early results of randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14–17.
16. Coppin C., Proszolt R., Awa A. i wsp. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2005; 1: CD001425.
17. Escudier B., Chevreau C., Lasset C. i wsp. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment? *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2039–2043.
18. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. i wsp. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J. Urol.* 2004; 171: 1071–1076.
19. Negrier S., Perol D., Ravaud A., Chevreau C. i wsp. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110: 2468–2477.
20. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
21. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3584–3590.
22. Heng D.Y., Chi K.N., Murray N. i wsp. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115: 776–783.
23. Medioni J., Cojocararu O., Belcaceres J.L. i wsp. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1282–1283.
24. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
25. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S. i wsp. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2144–2150.
26. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. i wsp. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5422–5428.
27. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. i wsp. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2137–2143.
28. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 263–274.
29. Shin J.Y., Yoon I.H., Kim J.S. i wsp. Vascular endothelial growth factor-induced chemotaxis and IL-10 from T cells. *Cell. Immunol.* 2009; 256: 72–78.
30. Wysocki P.J. Interferon + bewacyzumab — nowa generacja immunoterapii w leczeniu raka nerki? *Współczesna Onkologia* 2009; 13: 74–80.
31. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. i wsp. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1061–1068.
32. Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. i wsp. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1280–1289.
33. Stadler W.M., Figlin R.A., McDermott D.F. i wsp. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010; 116: 1272–1280.
34. Wong M.K., Jarkowski A. Response to sorafenib after sunitinib-induced acute heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 473–478.
35. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. i wsp. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 69: 64–72.
36. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
37. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
38. Bukowski R., Cella D., Gondek K., Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007; 30: 220–227.
39. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
40. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. i wsp. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256–4265.
41. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. i wsp. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2009; 182: 29–34.
42. Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (supl. 10): 2321–2326.

43. Di Lorenzo G., Carteni G., Autorio R. i wsp. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4469–4474.
44. Rini B.I., Wilding G., Hudes G. i wsp. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4462–4468.
45. Pyrhönen S., Salminen E., Ruutu M. i wsp. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2859–2867.
46. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. i wsp. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 289–296.