

**Jakub Żołnierek**

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Leki ukierunkowane molekularnie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym — optymalizacja leczenia pierwszej linii

Molecularly targeted therapies in advanced renal-cell carcinoma — optimisation of first-line therapy

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Żołnierek J. Molecularly targeted therapies in advanced renal-cell carcinoma — optimisation of first-line therapy. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 216–219. DOI: 10.5603/OCP.2017.0024.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Jakub Żołnierek  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
e-mail: qbazolnier@wp.pl

**STRESZCZENIE**

Współcześnie leczenie chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego zdominowane jest przez leki ukierunkowane molekularnie z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych o aktywności anti-VEGF. Osiągany efekt ma charakter cytostatyczny. Leczenie systemowe prowadzone jest sekwencyjnie. Istotną kwestią jest wybór leku pierwszej linii, co bywa trudne z powodu braku molekularnych czynników predykcyjnych. Inhibitorami kinaz tyrozynowych z wyboru dla pierwszej linii leczenia systemowego w raku nerkowokomórkowym są sunitynib i pazopanib. Leki te różnią się selektywnością w hamowaniu kinomu komórki, co powoduje różnice w profilu toksyczności i wpływa na jakość życia chorych podczas leczenia. Te odmienności są istotne w podejmowaniu decyzji dotyczących optymalnego sposobu postępowania. Od lat dyskutuje się na temat zagadnień dotyczących skuteczności obu leków i kwestii wyższości jednego nad drugim. Artykuł jest omówieniem tego problemu.

**Słowa kluczowe:** rak nerkowokomórkowy, leczenie ukierunkowane molekularnie, inhibitory kinaz tyrozynowych, sunitynib, pazopanib

**ABSTRACT**

Currently, systemic treatment of advanced renal-cell carcinoma is based on targeted therapy, mostly including tyrosine kinases inhibitors with anti-VEGF activity. The achieved effect is cytostatic. The systemic treatment is conducted in a sequential manner. The choice of the first-line treatment agent is crucial but may be problematic due to the lack of molecular predictors. Sunitinib and pazopanib are the tyrosine kinases inhibitors of choice in the first-line therapy. They differ in terms of their selectivity in cellular kinome inhibition. In effect, they also have a different toxicity profile and influence on the patient's quality of life during the therapy. These differences are important when choosing the optimal treatment. The superiority of the both drugs over one another has been discussed for years. The article is a review of this issue.

**Key words:** renal-cell carcinoma, molecularly targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, pazopanib

## Wstęp

Współcześnie leczenie chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal-cell carcinoma*) zdominowane jest przez leki ukierunkowane molekularnie z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*). W większości przypadków ich główny mechanizm działania polega na hamowaniu tworzenia naczyń krwionośnych w obrębie guza (efekt antyangiogeny) poprzez blokowanie wewnątrzkomórkowych szlaków przesyłania sygnału zależnych od receptorów dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vasoendothelial growth factor receptor*) w obrębie zrębu guza. Osiągany efekt ma charakter cytostatyczny. Oporność pierwotna dotyczy około 30% chorych, podczas gdy oporność wtórna pojawia się z czasem u niemal każdej leczonej osoby. Wymienione leki stosuje się zatem sekwencyjnie. W tej sytuacji istotną kwestią jest wybór leku pierwszej linii co, z racji braku molekularnych czynników predykcyjnych w raku nerki, jest trudne.

Obecnie inhibitorami kinaz tyrozynowych o aktywności anti-VEGF z wyboru dla pierwszej linii leczenia systemowego chorych na RCC są sunitynib i pazopanib. Leki te różnią się selektywnością w hamowaniu kinomu komórki, co powoduje różnice w profilu toksyczności i warunkuje zastosowanie jednego z wymienionych leków. Porównanie wartości sunitynibu i pazopanibu jest od lat przedmiotem dyskusji.

## Badania kliniczne — skuteczność leczenia

Pierwszym lekiem zarejestrowanym w RCC był sunitynib (2007 r.). W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy [1, 2] lek w porównaniu z interferonem alfa (IFN $\alpha$ ) wykazał znamienne klinicznie i statystycznie wyższą aktywność mierzoną odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) oraz czasem wolnym od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression-free survival*). Jednocześnie stwierdzono trend (niezamienny statystycznie w populacji „*intent-to-treat*”) w kierunku wydłużenia czasu całkowitego przeżycia chorych (OS, *overall survival*).

W 2010 roku opublikowano wyniki badania rejestracyjnego pazopanibu — badanie miało charakter prospektywnego wieloośrodkowego doświadczenia klinicznego III fazy [3, 4]. Stwierdzono w nim podobne prawidłowości — pazopanib znamienne klinicznie i statystycznie poprawił ORR oraz wydłużył medianę PFS bez znamiennego wpływu na wydłużenia mediany OS. Numerycznie ORR i PFS dla sunitynibu i pazopanibu były podobne, niemniej istotne różnice dotyczyły samej konstrukcji badań.

Pierwszą różnicą były odmienne liczby chorych w badaniach (750 podzielonych losowo w stosunku 1:1 w badaniu z zastosowaniem sunitynibu oraz 435 chorych z randomizacją w stosunku 2:1 w badaniu z zastosowaniem pazopanibu). Istotne jest, że w badaniu rejestracyjnym sunitynibu uczestniczyli wyłącznie chorzy wcześniej nieleczeni przyczynowo, a w omawianym badaniu otrzymywali TKI lub IFN $\alpha$ . Tymczasem w badaniu z pazopanibem populacja chorych była mieszana — nieleczeni dotychczas systemowo oraz wcześniej poddawani immunoterapii za pomocą cytokin [IFN $\alpha$  i/lub interleukina 2 (IL-2)], a komparatorem dla pazopanibu było placebo.

Odmienny był również sposób dawkowania leków — w przypadku sunitynibu po 4 tygodniach leczenia następowała 2-tygodniowa przerwa zamykająca cykl leczenia, a w przypadku pazopanibu stosowano ciągle sposób dawkowania. Wymieniony fakt sprawia, że zmienna dynamika natężenia działań niepożądanych podczas stosowania sunitynibu utrudnia porównanie jakości życia (QoL, *quality of life*).

Wiarygodne porównanie efektywności leczenia systemowego sunitynibem i pazopanibem na podstawie wyników badań rejestracyjnych jest trudne.

## Badania kliniczne — toksyczność leczenia

W prospektywnym badaniu III fazy PISCES (randomizacja w stosunku 1:1) z podwójnym zaślepieniem próby [5] dokonano oceny preferencji chorych i lekarzy sprawujących nad nimi opiekę w kwestii wyboru leku, który chcieliby otrzymywać w leczeniu systemowym w fazie uogólnienia RCC. Badanie miało specyficzną konstrukcję i skupiało się na porównaniu tolerancji leczenia pazopanibem i sunitynibem. Włączeni do badania chorzy (n = 169) otrzymywali pazopanib (10 tygodni leczenia z oceną odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST) i następnie sunitynib (4 tygodnie leczenia, 2 tygodnie przerwy z kolejnymi 4 tygodniami leczenia, także z oceną skuteczności leczenia jw.) lub w kolejności odwrotnej. Oba leki stosowano w dawkach standardowych. Opierając się na kwestionariuszu oceny preferencji wypełnianym przez chorych, porównano wybory dotyczące jednego lub drugiego leku oraz powody decyzji. Chorzy wypełniali formularz dotyczący preferencji terapeutycznych na zakończenie badania przed końcową oceną skuteczności leczenia. O podobną oceną proszono także lekarzy prowadzących, którzy mieli wgląd w wyniki badań pracownianych osób leczonych. Pazopanib był preferowany przez 70% chorych, natomiast sunitynib wskazało 22% osób. Różnica była znamienne statystycznie (p < 0,001) i wskazywała, że odmienności w charakterze działań niepożądanych obu leków i wpływ na szeroko

pojętą jakość życia są dla chorych istotne. Pazopanib preferowało 61% lekarzy, a 22% opowiadało się za leczeniem sunitynibem. Głosy krytyki podnosiły kwestię możliwości dokonania pełnej oceny preferencji tylko u 114 spośród 169 włączonych do badania chorych oraz moment dokonywania i punktowy charakter oceny. Przy odmiennym rytmie dawkowania leków (pazopanib — w sposób ciągły, sunitynib — 50 mg dziennie przez 4 tygodnie z następującą 2-tygodniową przerwą) wspomniany moment jest istotny, a wybór optymalnego do oceny czasu wydaje się trudny (o ile w ogóle możliwy). Błąd oceny zmniejsza sama konstrukcja badania z zaślepieniem próby, randomizacją, mechanizmem „cross-over” oraz przeprowadzeniem oceny preferencji przed oceną skuteczności prowadzonego leczenia. Wiarygodność oceny podniosłoby jej dokonanie na podstawie analizy preferencji w kwestii wyboru leku wielopunktowo w czasie.

### Badania kliniczne — porównawcza ocena skuteczności leczenia

Ocenie porównawczej w odniesieniu do skuteczności obu leków dedykowane było badanie COMPARZ [6]. W tym prospektywnym badaniu III fazy (randomizacja w stosunku 1:1) 1110 chorych na uogólnionego RCC (rak jasnokomórkowy lub zawierający komponent utkania jasnokomórkowego), uprzednio nieleczonych systemowo, bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i istotnych obciążeń sercowo-naczyniowych, otrzymywało pazopanib lub sunitynib w typowych dawkach i schemacie. Celem pierwszorzędowym analizy porównawczej była ocena wpływu leków na PFS w opcji „non inferiority”. Ocena odpowiedzi na leczenie została dokonana w opcji zaślepienia próby zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.0 przez niezależny zespół radiologów. Punktami drugorzędowymi oceny był wpływ leczenia na OS, bezpieczeństwo chorych oraz jakość życia w trakcie leczenia.

Stwierdzono, że skuteczność pazopanibu jest nie niższa niż sunitynibu w odniesieniu do PFS — iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) wyniósł 1,05 przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*) 0,9–1,22, co spełniało przyjęte założenia dotyczące wnioskowania o porównywalnej efektywności obu leków. Podobny wpływ leczenia stwierdzono w odniesieniu do OS (HR dla pazopanibu 0,91, 95% CI 0,76–1,08). Co więcej, odsetek ORR był, w niezależnej ocenie, znamienne wyższy w grupie otrzymującej pazopanib w porównaniu z grupą leczoną sunitynibem (odpowiednio — 31% wobec 25%,  $p = 0,03$ ). Chorzy otrzymujący sunitynib częściej skarżyli się na uczucie zmęczenia (63% wobec 55% dla chorych leczonych pazopanibem), toksyczność skórna w postaci zespołu „ręka-stopa” (odpowiednio — 50%

wobec 29%) oraz zaburzenia hematologiczne w postaci wtórnej trombocytopenii (78% wobec 41%). Pazopanib cechowała wyższa hepatotoksyczność oceniana na podstawie wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (60% wobec 43% dla sunitynibu). W przypadku 11 z 14 ocenianych domen jakości życia związanych ze stanem zdrowia, w szczególności związanych ze zmęczeniem oraz bolesnością w obrębie skóry i błon śluzowych przewodu pokarmowego, wyniki wskazywały na lepszą tolerancję leczenia z zastosowaniem pazopanibu.

Zastrzeżenia dotyczące badania były związane z poprawką do protokołu rozszerzającą populację badaną z 927 do 1110 chorych pierwotnie włączonych do równoległe toczącego się badania azjatyckiego, którego konstrukcja odpowiadała konstrukcji badania COMPARZ, z wyjątkiem oceny QoL związanej ze stanem zdrowia. Wskazywano, że sunitynib może być w tej populacji chorych tolerowany gorzej, co mogło mieć wpływ na ostateczną ocenę QoL w badanej populacji ogólnej. Pomijając tę część analizy i ocenę profilu toksyczności (zastrzeżenia analogiczne jak w przypadku badania PISCES) i skupiając się jedynie na ocenie skuteczności leczenia, ustalono równoważność obu leków we wskazaniu leczenia systemowego pierwszej linii zaawansowanego RCC. Unikalność tej publikacji polega na, rzadkim w tym rozpoznaniu, bezpośrednim prospektywnym porównaniu dwóch leków z wyboru stosowanych w ramach wstępnego leczenia systemowego raka nerki, wielośrodkowo, na dużej populacji chorych ocenionej współcześnie (lata 2008–2011).

Osobnym jednak zagadnieniem jest rzeczywiste znaczenie danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych i możliwość ich przeniesienia na grunt codziennej praktyki onkologicznej.

### Obserwacje z praktyki klinicznej

W 2016 roku opublikowano wyniki retrospektywnej oceny skuteczności leczenia systemowego pierwszej linii chorych z uogólnionym RCC [leczenie polegało na stosowaniu sunitynibu (6519) lub pazopanibu (919)], których dane w latach 2005–2015 wprowadzono do rejestru *International mRCC Database Consortium* (IMDC) [7]. Populacja 7438 osób obejmowała chorych z 29 ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Australii oraz krajach europejskich (Dania, Belgia, Grecja, Włochy, Polska) i Japonii, Singapurze, Korei Południowej i Nowej Zelandii. Dane gromadzono, opierając się na standaryzowanym szablonie w celu pozyskania informacji dotyczących demografii, wyjściowej charakterystyki grupy oraz umożliwiających ocenę skuteczności prowadzonej terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie [w tym — OS, PFS, ORR zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1)]. Dodatko-

wo dokonano oceny OS i PFS dla drugiej, zgłoszonej w rejestrze linii leczenia (tzw. OS2 i PFS2). Starano się w ten sposób oszacować wpływ powszechnie stosowanej w tym rozpoznaniu strategii leczenia sekwencyjnego na najważniejsze parametry oceny skuteczności leczenia przyczynowego. W klasyfikacji rokowania przyjęto kryteria prognostyczne IMDC, do których należą: stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego < 80%, niedokrwistość, neutrofilia, nadpłytkowość, hiperkalcemia oraz czas od rozpoznania raka nerki do rozpoczęcia leczenia systemowego.

Oceniana grupa była reprezentatywna dla populacji chorych na RCC pod względem cech demograficzno-klinicznych. Mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres — 56–69 lat) dla osób otrzymujących sunitynib i 65 lat (zakres — 58–73 lata) dla leczonych pazopanibem, większość stanowili mężczyźni (w obu grupach odpowiednio — 71% i 70%) oraz byli to chorzy po zabiegu usunięcia guza pierwotnego (86% i 88%). Przerzuty w wątrobie stwierdzono u 20% i 15% chorych, a rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego u 8% i 7%, przy czym masywny charakter przerzutów (zmiany w > 1 lokalizacji) dotyczył 3/4 ocenianej populacji. U 7–10% chorych nowotwór miał inny typ histologiczny niż rak jasnokomórkowy. Grupa poddana ocenie składała się z chorych o rokowaniu korzystnym (23% i 24% odpowiednio dla sunitynibu i pazopanibu), pośrednim (analogicznie — 57% i 58%) oraz niekorzystnym (20% i 18%).

Analizy dokonano po medianie czasu obserwacji równej 40,4 miesiąca (95% CI 39,2–42,1 miesiąca). Mediana OS wyniosła 22,3 miesiąca wśród chorych leczonych sunitynibem (95% CI 21,4–23,2 miesiąca) i 22,6 miesiąca (95% CI 21,1–24,7 miesiąca) w grupie otrzymującej pazopanib. Różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,65$ ). Iloraz hazardu dla zgonu z powodu nowotworu po skorygowaniu o ryzyko w skali IMDC dla pazopanibu wyniósł 1,03 (95% CI 0,92–1,17). Różnice ryzyka względnego zgonu nie były istotne w żadnej z analizowanych podgrup. Podobnie nie stwierdzono istotnej różnicy między medianą PFS w populacjach otrzymujących oceniane TKI ( $p = 0,17$ ). Dla sunitynibu wartość mediany PFS wyniosła 8,4 miesiąca (95% CI 8,2–8,7 miesiąca), a dla pazopanibu — 8,3 miesiąca (95% CI 7,2–8,9 miesiąca). Ryzyko względnego progresji po skorygowaniu o ryzyko w skali IMDC dla pazopanibu było wyższe o 8% (HR 1,08; 95% CI 0,92–1,17). Skuteczność leczenia mierzona odsetkiem ORR była porównywalna w obu podgrupach (30% i 28% — odpowiednio dla sunitynibu i pazopanibu). U większego odsetka chorych leczonych w pierwszej linii sunitynibem (49% wobec 38%,  $p < 0,0001$ ) zastosowano drugą linię leczenia systemowego, co wynikało z faktu, że w momencie odciążenia danych na potrzeby analizy odsetek chorych w grupie otrzymującej pazopanib wciąż kontynuujących leczenie był wyższy, a różnica względem sunitynibu była znamienna (39% wobec 21%,

$p < 0,0001$ ). Wśród leków stosowanych sekwencyjnie dominowały: ewerolimus (45% i 53% — odpowiednio w grupie sunitynibu i pazopanibu), sorafenib (analogicznie — 22% i 2%) oraz aksytynib (8% i 20%). Chorzy leczeni sunitynibem istotnie częściej otrzymywali trzecią linię terapii systemowej (21% wobec 16%,  $p = 0,0007$ ).

Cytowane wyżej badanie jest największą, pod względem ocenionej populacji, próbą zweryfikowania danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych w codziennej praktyce. W grupie chorych z rozpoznaniem innej niż jasnokomórkowa postać histologiczna RCC, w gorszym stanie sprawności ogólnej (13–14% grupy z KPS < 80%), z niekorzystną rokowniczo lokalizacją przerzutów (ośrodkowy układ nerwowy) lub niewydolnością nerek osiągnięto porównywalne do badania COMPARZ wartości ORR, mediany PFS i nieco krótszą medianę OS. Autorzy sugerują, iż może to świadczyć o istotnym wpływie dodatkowych obciążeń internistycznych, które pozostając bez większego wpływu na chorobę nowotworową skutecznie kontrolowaną przez TKI, niekorzystnie wpływają na długość przeżycia. Wcześniej udokumentowano, że efektywność leczenia systemowego w rozsianym raku nerki wśród chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach badań klinicznych jest niższa, a rokowanie jest gorsze (ryzyko względne zgonu wyższe o 55% w porównaniu z populacją chorych zakwalifikowanych do terapii eksperymentalnych) [8].

W omawianej analizie leczenie pazopanibem miało podobną skuteczność do tej osiąganą dzięki zastosowaniu sunitynibu. Różnice w odniesieniu do ORR oraz median PFS i OS nie były znamienne klinicznie ani statystycznie. Wybór jednego z omawianych TKI do leczenia pierwszej linii nie miał też przełożenia na skuteczność leków stosowanych sekwencyjnie, jako leczenie po progresji, w badanej populacji. Stwierdzony trend, nieznamienisty statystycznie, dotyczący różnicy na korzyść pazopanibu w odniesieniu do mediany PFS2 nie ma większego znaczenia praktycznego.

## Podsumowanie

W sytuacji dostępu do leków o porównywalnej efektywności, wobec braku molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, nadal istotną rolę odgrywają dane dotyczące tolerancji leczenia i profilu bezpieczeństwa poszczególnych preparatów. Należy wspomnieć, iż w żadnej z przytaczanych publikacji nie porównywano pazopanibu i sunitynibu stosowanego w ramach alternatywnych schematów dawkowania, co, jak dowiedziono, nie zmniejsza skuteczności tego ostatniego, a istotnie poprawia tolerancję prowadzonego leczenia.

Publikacja, choć retrospektywna, bez oceny profilu toksyczności terapii, z analizą przeprowadzoną w hete-

rogennej populacji jest przede wszystkim odzwierciedleniem rzeczywistych warunków praktyki codziennej i kolejną przesłanką za równoważnym traktowaniem pazopanibu i sunitynibu jako opcji z wyboru leczenia systemowego rozsialego raka nerki.

Biorąc jednak pod uwagę wstępne dane płynące z aktualnie toczących się prospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem leków o odmiennym mechanizmie działania, trudno ocenić znaczenie diskutowanej publikacji. W niedługiej perspektywie czasu prawdopodobne są bowiem również zmiany w zaleceniach dotyczących leczenia pierwszej linii rozsiewu raka nerki.

## Piśmiennictwo

- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–124, doi: [10.1056/NEJMoa065044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044), indexed in Pubmed: [17215529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/).
- Motzer R, Hutson T, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3584–3590, doi: [10.1200/jco.2008.20.1293](https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.1293), indexed in Pubmed: [19487381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381/).
- Sternber CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *E J Cancer*. 2013; 49(6): 1287–1296, doi: [10.1016/j.ejca.2012.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010).
- Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32(14): 1412–1418, doi: [10.1200/JCO.2013.50.8267](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267), indexed in Pubmed: [24687826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/).
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
- Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Journal Cancer*. 2015; 65: 102–108.
- Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 149–154, doi: [10.1093/annonc/mdt492](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt492), indexed in Pubmed: [24356626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356626/).