

Súčasný pohľad na liečbu karcinómu obličky

MUDr. Zuzana Syčová-Milá

Onkologická klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Pred nástupom nového tisícročia bol metastatický karcinóm obličky považovaný za najrefraktérnejšie malígne ochorenia; vysokorezistentný na rádioterapiu i systémovú liečbu, malá skupina pacientov odpovedala na imunomodulačnú liečbu. Zavedením cielenej liečby, ovplyvňujúcej špecifické signálne dráhy, podieľajúce sa na formovaní a raste nádorov, sa otvorili nové možnosti liečby a pacienti dostali novú nádej. Po prvých skúsenostiach s novými biologickými látkami možno konštatovať, že pacientom zlepšujú kvalitu života, na určitý čas ochorenie stabilizujú, predlžujú pacientom život, ale zatiaľ ich nedokážu vyliečiť. Napriek veľkému počtu štúdií stále neexistuje najsprávnejší algoritmus liečby. Cielená liečba zriedka dosiahne remisie, prevládajú stabilizácie ochorenia a pacienti podstupujú chronickú liečbu. Pri výbere optimálnej liečby treba zohľadniť najmä kvalitu života pacienta a preto spravidla zvíťazí liek s najnižším toxickým potenciálom.

Kľúčové slová: karcinóm obličky, imunoterapia, inhibitory tyrozín kinázy, mTOR inhibitor, cielena terapia.

The present approach to treatment of renal cell carcinoma

Until the turn of the millenium, metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was regarded as one of the most refractory cancers; highly resistant to both radiation and systemic therapy, and only small proportion of patients responded to immune modulation. Involved targeted therapies, which influence specific signal transduction pathways of tumor formation and progression, opened new options of treatment to give patients a new hope. After the first experiences with the new biologic agents we can claim, that these patients have improved a quality of life, provided stabilization of disease and prolong life of patients, but the cure is not available. However, there are so many studies with target therapies in RCC, but the most correct algorithm of treatment does not exist. Targeted therapies rarely achieve remission, prevailing a stabilisation of disease so patients have to undergo chronic treatment. In choice of optimal treatment is necessary to regard for quality of life, so usually the winner is the drug with the lowest toxic potencial.

Key words: renal cell cancer, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitor, mTOR inhibitor, target therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (5): 262–265

Úvod

Karcinóm obličky tvorí asi 4 % zo všetkých zhubných nádorov (1). Karcinóm obličky z renálnych buniek (Grawitzov nádor) tvorí asi 80 – 85 % malígnych nádorov obličky. Karcinómy z prechodového epitelu tvoria asi 8 %. Nefroblastóm (Wilmsov nádor) sa vyskytuje najčastejšie u detí a tvorí 5 – 6 % všetkých nádorov obličky. Ostatné nádory ako nádor z kolektujúcich ductov, renálny sarkóm a primárny lymfóm obličky sú zriedkavé.

Karcinóm obličky býva najčastejšie diagnostikovaný medzi 40. – 60. rokom života. Karcinóm vychádza z epitelu obličkových kanálikov a má niekoľko histologických podtypov. Najčastejší je svetlobunkový (jasnobunkový) karcinóm (*clear cell carcinoma*) tvorí asi 70 %, menej častý je chromofóbný a papilárny karcinóm.

Karcinóm obličky sa môže klinicky manifestovať bolesťou, hematóriou, chudnutím alebo palpovateľnou masou. Pacienti majú často paraneoplastické symptómy: anémiu, teploty, hyperkalciémiu, kachaxiu, trombocytózu a iné. Pacienti, ktorí nemajú symptómy v čase diagnózy majú signifikantne dlhšie 5-ročné prežítie ako symptomatickí pacienti (76 % vs. 44 %) (2).

Tabuľka 1. Anatomický staging, prognostické skupiny a 5 ročné prežítie (3).

Štádium				5-ročné prežítie (%)
I. štádium	T1	N0	M0	90 – 95
II. štádium	T2	N0	M0	75 – 95
III. štádium	T1 alebo T2	N1	M0	
	T3	N0 alebo N1	M0	59 – 70
IV. štádium	T4	N0 alebo N1	M0	16 – 25
	akékoľvek T	akékoľvek N	M1	< 10

TNM klasifikácia a prežítie pacientov – prognostické faktory pri metastatickej chorobe

V roku 2010 bola TNM klasifikácia upravená a prijatá AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) a UICC (*Union for Cancer Control*). Táto TNM klasifikácia vystihuje anatomický rozsah ochorenia a koreluje s prognózou ochorenia. Odlišnosti od klasifikácie z roku 2002:

- T2 sa rozdelilo na T2a a T2b (veľkosť tumoru 7 – 10 cm vs. viac ako 10 cm).
- Ipsilaterálne postihnutie nadobličky bolo reklasifikované na T4 pri priamom prerastaní tumoru a M1 ak nešlo o priame šírenie.
- Postihnutie renálnej vény bolo preklasifikované na T3a a T3b.

- Postihnutie lymfatických uzlín bolo zjednodušené na prítomnosť ich postihnutia (N1) a neprítomnosť postihnutia lymfatických uzlín (N0).

Pacienti s metastatickým ochorením (štádium IV) majú najhoršiu prognózu. Niektoré štúdie poukazujú na lepšie prežítie časti pacientov so špecifickými črtami: dlhší interval medzi nefrektómiou a objavením sa vzdialených metastáz, metastázy len v jednej lokalite a nedostatok retroperitoneálnej lymfadenopatie (4, 5).

Multivariačnou analýzou 670 pacientov liečených v *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, NY, sa identifikovalo 5 zlých prognostických faktorov, ktoré sú prediktormi kratšieho prežítia:

- Karnofského PS < 80 %
- Hladina LDH v sére > 1,5 násobok normy
- Hladina korigovaného vápnika v sére > 2,5 mmol/l
- Koncentrácia Hb pod dolnú hranicu normy
- Absencia nefrektómie

Podľa počtu prítomných rizikových faktorov sa pacienti s metastatickým ochorením rozdeľujú do 3 prognostických skupín s priaznivou, intermediárnou a nepriaznivou prognózou (4).

Chirurgická liečba

Chirurgická liečba môže byť kuratívna u pacientov s lokalizovanou chorobou (štádium I – III). Asi tretina pacientov sa vylieči samotnou nefrektómiou, alebo čiastočnou resekciou obličky, tretina po operácii recidivuje a tretina pacientov má už v čase diagnózy vzdialené metastázy (6). Význam z hľadiska prognózy pacienta má i resekcia metastáz. Ak sú solitárne, alebo je ich viac a sú ohraničené na jeden orgán a sú resekabilné, ich odstránenie môže viesť k vyliečeniu pacienta, alebo k predĺženiu života. Je dokázané, že čím neskôr od primárnej operácie obličky vzniknú metastázy, tým väčší význam má ich odstránenie. Chirurgická liečba má i napriek novým liekom kľúčové postavenie v liečbe karcinómu obličky.

Randomizovanými klinickými štúdiami sa dokázalo, že pri metastatickom ochorení vykonanie nefrektómie, pred podaním cytokínov zlepšuje celkové prežívanie pacientov. Význam nefrektómie u pacientov, ktorí podstúpia cieľnú terapiu nie je známy. Pri nedostatku potrebných dát sa všeobecne odporúča vykonanie cytoreduktívnej nefrektómie, pokiaľ je to technicky možné a dovoľuje to klinický stav pacienta.

Rádioterapia

Napriek tomu, že karcinóm obličky je charakterizovaný ako rádiorezistentný tumor, rádioterapia sa často využíva v liečbe metastatického ochorenia. Najčastejšie sa využíva pri bolestivých kostných metastázach, mozgových metastázach a bolestivých recidivách v lôžku po nefrektómii.

Chemoterapia

Chemoterapia sa využíva v liečbe karcinómu obličky len zriedka. Klasický jasnobunkový karcinóm je chemorezistentný nádor. Chemoterapia sa skúša len u selektovanej skupiny pacientov s inou histológiou ako je svetlobunkový karcinóm. Gemcitabin a doxorubicin môžu byť efektívne pri rýchle progredujúcom sarkomatoidnom podtype karcinómu. Pri nádoroch z kolektujúcich duktov sa skúšajú kombinácie cisplatinu s gemcitabínom,

Tabuľka 2. Prognostické skupiny podľa počtu rizikových faktorov a vzťah k prežívaniu pacientov.

Prognóza	Počet negatívnych prognostických faktorov	Medián prežitia	1-ročné prežitie	3-ročné prežitie
Priaznivá	0	30 mes.	71 %	31 %
Intermediárna	1 – 2	14 mes.	42 %	7 %
Nepriaznivá	> 2	5 mes.	12 %	0 %

prípadne s taxánmi, alebo ifosfamid. Percento odpovedí je však veľmi nízke.

Imunoterapia

Je známe, že odstránenie primárneho nádoru obličky vyvolá imunitnú odpoveď v organizme a výsledkom môže byť spontánne vymiznutie metastáz najmä na pľúcach. Súčasná metaanalýza 58 randomizovaných štúdií zahrňujúca 6 880 pacientov s metastatickým karcinómom obličky nepotvrdila vo všeobecnosti efektívnosť imunoterapie. Napriek tomu malá, dobre definovaná skupina pacientov môže mať benefit z imunoterapie. Sú to pacienti, ktorí majú veľmi dobrý výkonostný stav, bez väčšieho poškodenia orgánov a patria do skupiny s nízkym rizikom, sú tak v skupine s priaznivou prognózou. (tabuľka 2), i keď v súčasnosti stále absentujú dostatočne špecifické prediktory odpovede na imunoterapiu.

Od roku 1991 do roku 2005 bol jediným schváleným liekom v liečbe metastatického karcinómu obličky FDA (*Food and drug administration*) **vysokodávkovaný interleukín (IL-2)**. V štúdiách dosiahol vysokodávkovaný IL-2 20 % celkových odpovedí, z toho 8 % pacientov dosiahlo kompletnej remisie s mediánom trvania viac ako 10 rokov (7). Vzhľadom na toxicitu vysokodávkovaného IL2 (kardiotoxicita, syndróm zvýšenej priepustnosti kapilár, hepatotoxicita, kožná toxicita) a potrebu hospitalizácie na špeciálnych jednotkách, sa hľadali menej toxické režimy; schémy s nižšími dávkami IL-2 prípadne kombinácie s **interferénom (IFNa)**.

Veľká štúdia fázy III porovnávala vysokodávkovaný IL-2 i.v. s ambulantne podávaným režimom IL-2 s.c. a INFa s.c. Signifikantne viac odpovedí bolo na ramene s vysokodávkovaným IL-2 ako s kombináciou s.c. IL-2 + INFa (23 vs. 10 %) a tak tiež bol trend k lepšiemu prežívaniu v prospech vysokodávkovaného IL-2 (17,5 vs. 13 mesiacov), ale rozdiely neboli štatisticky významné. Pacienti s vysokodávkovanými IL-2 mali výrazne zníženú kvalitu života v porovnaní s ambulantnými pacientmi (8).

Monoterapiou INFa sa dosahuje okolo 15 % odpovedí a dlhodobé odpovede sú zriedkavejšie ako pri vysokých dávkach IL-2. Najčastejšie sa používa schéma 9 millIU 3 x týždenne s.c.

Ďalšia randomizovaná štúdia, do ktorej bolo zahrnutých 1 006 pacientov za obdobie 5 rokov, porovnávala INFa sólo s kombináciou INFa, IL-2 plus 5 fluorouracil. Trojkombinácia demonštrovala viac odpovedí, ale čas do progresie a celkové prežívanie bolo identické v oboch ramenách (9).

Z týchto výsledkov vyplýva, že vysokodávkovaný IL-2 dosahuje lepšie výsledky ako nízke dávky alebo INFa, ale podávanie je spojené s vyššou toxicitou a je obmedzené len na špecializované pracovišťa. Alternatívou môže byť monoterapia INFa. Malá skupina pacientov s veľmi dobrou prognózou môže profitovať z liečby cytokínmi a imunoterapia aj napriek novým látkam ostáva jednou z možností liečby metastatického karcinómu obličky.

V adjuvantnej liečbe sa úloha imunoterapie nepotvrdila.

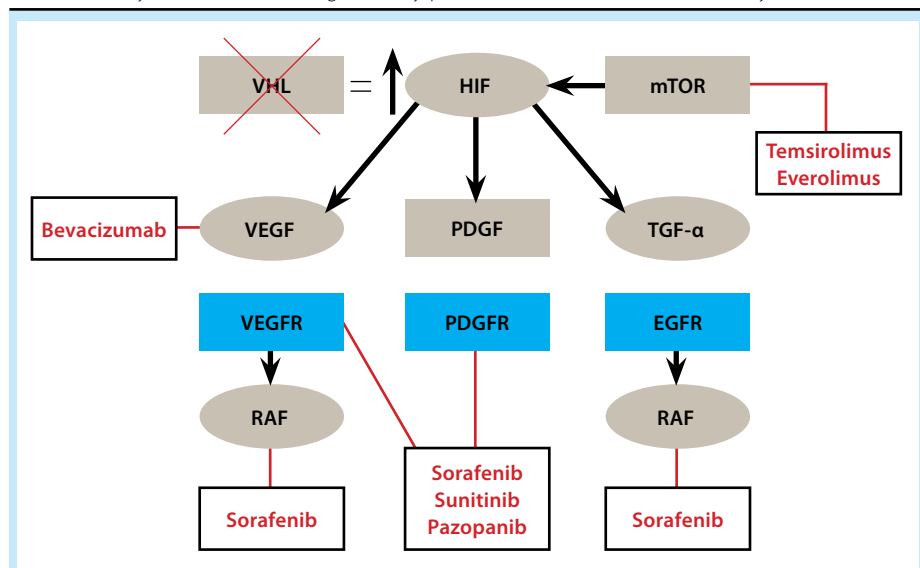
Cieľná liečba

Svetlobunkový karcinóm je spojený so stratou funkcie supresorového génu VHL. Táto abnormalita má za následok zvýšené hromadenie HIF (hypoxiou indukovaný faktor), a tým hyperprodukcii VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor), PDGF (rastový faktor derivovaný trombocytmi) a aktiváciu celého radu signálnych dráh. Významnú úlohu hrá aktivácia viacerých signálnych dráh ako napr. mTOR, Raf a ďalšie. Dôležitú úlohu preto zohrávajú inhibitory tyrozínkináz, ktoré blokujú receptor na intracelulárnej úrovni (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib)

Sorafenib a sunitinib, inhibitory angiogenézy, multikinázové inhibitory, boli prvé schválené cieľné lieky v liečbe metastatického karcinómu obličky (december 2005 a január 2006, US FDA). Po nich nasledoval **temsirolimus**, mTOR inhibitor (máj 2007), neskôr kombinácia **bevacizumabu a interferónu** (január 2008). **Everolimus** bol odporučený do liečby v auguste 2009 a **pazopanib** je schválený na liečbu metastatického karcinómu obličky od októbra 2009.

Sorafenib

Sorafenib je perorálny multikinázový inhibitor, blokujúci VEGFR, PDGFR a c-KIT, je jediný dostupný inhibitor Raf kinázy. Sorafenib preto blokuje angiogenézu i proliferáciu tumoru. Štúdia fázy III randomizovala 903 pacientov, ktorí zlyhali na liečbe

Obrázok 1. Vybrané cieľové biologické látky pri metastatickom karcinóme obličky.

EGFR: receptor pre epidermálny rastový faktor;
mTOR: cicavčí rapamycinový cieľový receptor (mammalian target of rapamycin);
HIF: hypoxiou indukovaný faktor (hypoxic inducible factor);
PDGFR: receptor pre rastový faktor z doštičiek (platelet-erived growth factor);
VEGFR: receptor vaskulárneho endotelálneho rastového faktora;
VHL: Von Hippel-Lindau proteinový komplex.

cytokínmi, alebo neboli vhodní na túto liečbu, na sorafenib a na placebo (10). Čas do progresie (PFS 5,5 vs. 2,8 mes.; $p < 0,01$) a taktiež celkové prežitie (OS 17,8 vs. 14,3 mes.; $p = 0,028$) bolo signifikantne lepšie na ramene so sorafenibom (11). Táto štúdia definovala postavenie sorafenibu do druhej línie po zlyhaní liečby cytokínmi. Z liečby sorafenibom profitovali i starší komorbídni pacienti.

Sunitinib

Sunitinib je perorálny inhibítor tyrozín kinázy (TKI) ktorý je zacielený na VEGF a PDGF receptory. Randomizovaná štúdia fázy III porovnávala sunitinib s interferónom v prvej línii. Medián času do progresie (PFS) bol dlhší na ramene so sunitinibom (11 vs. 5 mes., $p < 0,001$). Sunitinib demonštroval viac objektívnych odpovedí (31 % vs. 6 %). Komplikované bolo hodnotiť celkové prežitie, vzhľadom na ďalšie línie liečby (12).

Pazopanib

Pazopanib je ďalší perorálny inhibítor tyrozín kinázy, ktorý je zacielený na VEGF a PDGF receptory má mierne odlišný kinázový profil ako sorafenib a sunitinib. Dáta zo štúdie fázy III pazopanib vs. placebo, kde bolo zaradených 435 pacientov, bez predchádzajúcej terapie alebo po liečbe cytokínmi. Čas do progresie bol lepší na ramene s pazopanibom (9,2 vs. 4,2 mes.; $p < 0,001$). Pazopanib demonštroval i viac objektívnych odpovedí v porovnaní s placebom (30 % vs. 3 %). V súčasnosti preto prebieha fáza

III štúdie (COMPARZ) kde je pazopanib priamo porovnávaný so sunitinibom. Výsledky budú dostupné v roku 2011 (13).

Bevacizumab plus interferón

Bevacizumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na VEGF receptor. Je to prvá látka, ktorá ukázala princípy inhibície angiogenézy u renálneho karcinómu. Fáza III randomizovanej štúdie rozdelila 649 pacientov na liečbu sólo interferónom a liečbu kombináciou interferónu s bevacizumabom. Časy do progresie a remisie boli lepšie pri kombinovanej liečbe (10,2 vs. 5,4 mes. a 31 % vs. 13 %), avšak nebol rozdiel medzi jednotlivými ramenami v celkovom prežívaní pacientov (23,3 vs. 21,3 mes.) (14).

Temsirolimus

Temsirolimus je intravenózný inhibítor kinázy mTOR. Tieto kinázy regulujú nutričné zásobovanie, bunkový rast a angiogenézu reguláciou dôležitých proteínov vrátane HIF.

Fáza III štúdie randomizovala 626 pacientov so zlou prognózou (podľa MSKCC kritérií, pozri tabuľku 2) do troch skupín. Jedna skupina bola liečená temsirolimom, druhá interferónom a tretia kombináciou oboch. Štúdia dokázala signifikantné predĺženie prežívania v ramene s temsirolimom oproti ramenu s interferónom a kombinovanej liečby (10,9 vs. 7,3 vs. 8,4 mes.) Pacienti s intermediárnou prognózou a starší ako 65 rokov viac profitovali z liečby interferónom (15).

Everolimus

Everolimus je perorálny inhibítor kinázy mTOR. Štúdia fázy III randomizovala 410 pacientov na everolimus alebo placebo. Išlo o pacientov, ktorí boli predliečení jednou alebo dvomi líniami inhibítormi tyrozín kináz (sunitinib, sorafenib). Oba preparáty dostalo 75 % pacientov. Štúdia bola predčasne ukončená pri zistení signifikantne lepšieho času do progresie u pacientov liečených everolimom.

Nové TK inhibítory

V súčasnosti sú skúšané nové malé molekuly, inhibítory tyrozín kináz v liečbe metastatického karcinómu obličky napr.: axitinib, cediranib, AV-951, BAY 73-4506.

Adjuvantná liečba

Adjuvantná liečba karcinómu obličky v súčasnosti nie je indikovaná. Adjuvantne podávaný interferón nezlepšil celkové prežitie pacientov. Prebiehajú štúdie s cieľovými terapiami v adjuvantnej liečbe, ktoré dokážu alebo vyvrátia jej význam.

Toxicita

Pomerne častým nežiaducim účinkom pri liečbe **inhibítormi TK** je **zvýšenie arteriálneho tlaku**. U sorafenibu a sunitinibu je jeho výskyt 23 %, pričom 6 – 7 % je 3 až 4 stupňa (16). Pazopanib zaznamenal výskyt hypertenzie u 40 % pacientov, z toho v 4 % bola závažná. U pacientov liečených sunitinibom zvýšenie systolického alebo diastolického tlaku korelovalo s predĺžením času do progresie a s celkovým prežívaním (17).

Tromboembolické komplikácie sa vyskytujú v liečbe inhibítormi TK v 1,4 %. **Kardiotoxicita** sa prejaví znížením ejekčnej frakcie, srdcovým zlyhaním, myocardiálnou ischémiou alebo infarktom. Veľmi často pozorujeme pri liečbe inhibítormi TK **dysfunkciu štítnej žľazy**, najmä zníženie funkcie štítnej žľazy. U sunitinibu malo 77 % pacientov dokumentované laboratórne zníženie funkcie štítnej žľazy, polovica z nich mala klinické prejavy hypotyreózy. 20 % pacientov potrebovalo hormonálnu substitúciu (18). Zistilo sa, že pacienti so zníženou funkciou štítnej žľazy majú dlhšie celkové prežitie, oproti pacientom s normálnou funkciou štítnej žľazy, preto sa odporúča substitúcia hormónov štítnej žľazy až pri klinických ťažkostiach pacienta. **Syndróm ruka-noha** býva častou príčinou prerušenia liečby a redukcie dávky, je častejší pri liečbe sunitinibom a sorafenibom ako pri pazopanibe. Pazopanib naopak má o niečo vyšiu **hepatotoxicitu** ako sorafenib a sunitinib. U všetkých inhibítov TK treba sledo-

vať *proteinúriu*, ktorá je príčinou redukcie dávok najmä u pazopanibu.

U **bevacizumabu** treba zintenzívniť meranie tlaku pre výskyt hypertenzie a vzhľadom na zvýšené riziko krvácania, pacienti s CNS metastázami by nemali byť liečení bevacizumabom.

Inhibítory mTOR sú obvyčajne dobre tolerovateľné. Ich toxicita je odlišná od toxicity inhibítorov TK. Najčastejšími nežiaducimi účinkami je slabosť, mukozitída, nevoľnosť, makulopapulárny výsev, ktoré málokedy dosahujú tretí a štvrtý stupeň. Pri temsirolime sa vyskytli hypersenzitívne reakcie, preto sa odporúča pred podaním temsirolimu premedikácia diphenhydramínom (19). Netreba pozabudnúť na pneumonitídu, ktorá je liečiteľná a pri správnej liečbe rýchle odznieva. Častejšie sa vyskytujú laboratórne abnormality ako hyperglykémia, hypofosfatémia, hypertriglyceridémia a anémia.

Prvá línia liečby (nepredliečení pacienti)

Standardnou prvólíniovou liečbou sú inhibítory tyrozín kinázy. Sunitinib v prvej línii predĺžil celkové prežitie oproti interferónu a štatisticky signifikantne predĺžil prežívanie bez progresie oproti konvenčnej imunoterapii (20). Do prvej línie sa pre rovnako dobré výsledky zaradil i pazopanib. Priame porovnanie pazopanibu a sunitinibu ukáže, že prebiehajúca štúdia COMPARZ, kde sa očakáva najmä potvrdenie lepšej tolerability pazopanibu oproti sunitinibu. Pre skupinu pacientov s dobrou prognózou ostáva stále vhodnou možnosťou vysokodávokovaný IL-2, alebo interferón v monoterapii, prípadne je možné použiť inhibítory tyrozín kinázy sunitinib alebo pazopanib. Na použitie sorafenibu v prvej línii u nepredliečených pacientov chýbajú dáta. Bevacizumab nezlepšil celkové prežívanie pacientov oproti interferónu, ale zvýšil toxicitu liečby. Pre neliečených pacientov so zlou prognózou je vhodnou voľbou temsirolimus, ktorý v porovnaní s interferónom predĺžil celkové prežívanie pacientov (15). Jeho nevýhodou je intravenózna aplikácia. U podskupiny pacientov so zlou prognózou vykazoval aktivitu aj sunitinib.

Druhá línia a ďalšie línie (predliečení pacienti)

U pacientov predliečených cytokínmi má miesto sorafenib, čo sa potvrdilo v randomizo-

vaných štúdiách. Možno podať i sunitinib alebo pazopanib.

Pre pacientov, ktorí progredovali na inhibítory TK je odporúčaná liečba everolimom. Nie sú klinické dáta ako liečiť pacientov po zlyhaní liečby mTOR, ukazuje sa, že návrat k inému inhibítory TK môže byť efektívny. Existujú malé práce, ktoré dokazujú efektivitu sorafenibu po predchádzajúcej liečbe sunitinibom a naopak. Optimálna sekvencia biologických látok zatiaľ nie je známa.

Jedinou doteraz existujúcou pomôckou pri výbere liečby sú prognostické kritéria podľa MSKCC. Neexistujú doteraz žiadne prediktívne faktory na určenie správneho liečebného postupu.

Záver

Liečba novými biologickými látkami je prínosom v liečbe metastatického karcinómu obličky a je štandardnou liečbou v prvej a druhej línii. Dokázala stabilizovať pacientom ochorenie, dokázala im zlepšiť kvalitu života tým, že im odstránila klinické symptómy ochorenia a niektorým pacientom predĺžila život. Nesplnila však niektoré naše očakávania: pozorujeme po nej veľmi málo kompletných remisíí a zatiaľ nedokáže pacientov vyľiečiť. Taktiež cieľená liečba prekvapila pomerne vysokým výskytom nežiaducich účinkov, čo pri chronickej liečbe často nie je akceptovateľné. Napriek veľkému počtu štúdií stále neexistuje najsprávnejší algoritmus liečby. Pri výbere optimálnej liečby treba zohľadniť najmä kvalitu života pacienta, a preto lekár spravidla uprednostní liek s najnižším toxickým potenciálom.

Literatúra

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer.J.Clin.*, 2009; 59: 225-249.
2. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Putursdottir V. et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*, 2005; 66: 1186.
3. Pantuck, AJ Zisman, A Belldegrun, AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J.Urology* 2001; 166: 1611.
4. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.*, 1999; 17: 2530.
5. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumehri G. et al. Validation and extension of the MSK prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J.Clin.Oncol.*, 2005; 23: 832.
6. Garnick MB. Primary neoplasms of kidney. In: *Therapy in nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rectors the Kidney*, Brady, HR, Wilcox, CS, WB Saunders, Philadelphia 1998.

7. Belldegrun A, Webb Daustin, HA III. et al. Cancer specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989 – 2005): a benchmark for emerging target cancer therapies. *Cancer*, 2008; 113: 2457.

8. Cole BF, McDermott D, Parker R. et al. The impact of treatment with high dose IL-2 or subcutaneous IL-2/INFa on quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.*, 2003; 22: 387a.

9. Gore ME. Interferon- α (IFN), interleukin-2 (IL-2) and 5-fluorouracil (5-FU) vs INF alone in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) results of the randomised MRC/EORTC RE04 trial. *J.Clin.Oncol.*, 26, 2008.

10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 2007, 356: 125-134.

11. Bukowski RM, Eisen T, Szczekliak C. et al. Final results of randomized Phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J.Clin.Oncol.*, 2007, 25.

12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 2007, 356: 115-124.

13. Stenberg CN, Davis ID, Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized Phase III trial. *J.Clin.Oncol.* DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764 (2010).

14. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S. et al. Final result of the Phase III, randomized double blind AVOREN trial of first line bevacizumab (BEV) + INFa in metastatic renal cell carcinoma RCC. 2009 ASCO Annual Meeting; May 29 – June 2; Orlando, FL, *J.Clin.Oncol.*, 2009, 27(Suppl.): 15s.

15. Hudes G, Carducci M, Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon α or both for advanced renal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 2007, 356: 2271-2281.

16. Wu S, Chen JJ, Kudelka A. et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 2008; 9: 117.

17. Rini BI, Cohen DP, Lu D. et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. ASCO 2010, Genitourinary Cancers Symposium.

18. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J.Natl.Cancer.Inst.*, 2007; 99: 81.

19. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Target therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008; 13: 1084.

20. Motzer RJ, Hutson TE, 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: 3584-90.

MUDr. Zuzana Syčová-Milá

Onkologická klinika,
Národný onkologický ústav, Bratislava
Zuzana.Sycova-Mila@nou.sk

Viac informácií nájdete na

www.solen.sk