

16. ZHOUBNÝ NOVOTVAR LEDVINY (C64)

16.1 Léčba lokalizovaného onemocnění

Základem léčby je léčba chirurgická.

Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována mimo klinické studie.

16.2 Léčba generalizovaného onemocnění

16.2.1 Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu ledviny

- paliativní nefrektomie je indikována v případě výskytu konzervativně neřešitelných lokálních příznaků, jako je například neztišitelné krvácení
- cytoredukční nefrektomii jako zahájení léčby indikujeme individuálně v závislosti na celkovém stavu pacienta a rozsahu onemocnění. Bylo prokázáno prodloužené přežití po cytoredukční nefrektomii před systérovou imunoterapií u pacientů: s operabilním nádorem, při limitovaném rozsahu onemocnění (nefrektomie odstraní >75 % celkového objemu tumoru), bez mozkových a jaterních metastáz, v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1), při absenci duktálního karcinomu nebo sarkomatoidního tumoru
- v případě omezeného počtu metastáz a za podmínky jejich operability je indikováno jejich chirurgické odstranění. Chirurgické odstranění metastáz je doporučováno při postižení maximálně ve dvou orgánových lokalizacích

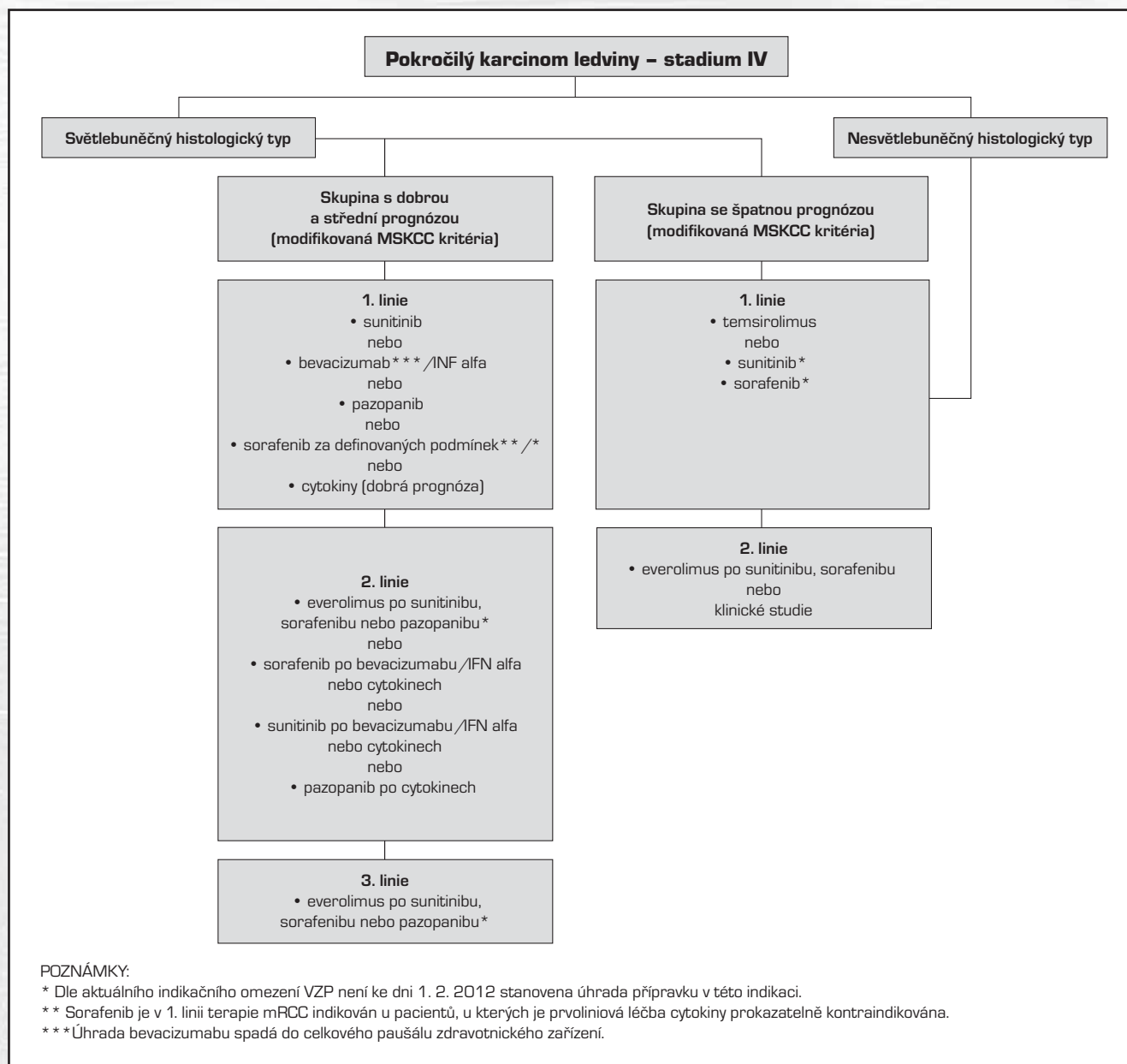
16.2.2 Systémová léčba metastazujícího karcinomu ledviny

Modifikovaná MSKCC kritéria

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
- hemoglobin < dolní hranice normy
- sérové kalcium > 2,5 mmol/l
- Karnofsky index < 80
- 2 a více postižené orgány
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby

Špatná prognóza: přítomnost 3 a více kritérií

Léčebný algoritmus u pokročilého karcinomu ledviny

**16.2.3 Cílená léčba****16.2.3.1 Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa**

Bevacizumab/IFN alfa je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou či střední prognózou. Podává se 10 mg/kg tělesné hmotnosti po 14 dnech + interferon alfa 9MIU s.c. 3× týdně. Ve studii Avoren bylo zjištěno, že snížení iniciálních dávek interferonu alfa na 6, popřípadě 3 MIU s. c. 3× týdně v kombinaci s bevacizumabem během léčby nevedlo ke zhoršení efektivity kombinace, ale vedlo ke snížení výskytu nežádoucích účinků spojených s léčbou.

16.2.3.2 Aplikace inhibitorů tyrozinkináz: sunitinib, sorafenib či pazopanib

Léčba pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem alfa či interleukinem 2 u pacientů s PS 0-1. Sunitinib, sorafenib a pazopanib jsou multikinázové inhibitory, mají podobný mechanismus účinku a měly by být aplikovány v určených centrech. Sunitinib, pazopanib a sorafenib (za podmínek viz výše) jsou též indikovány v 1. linii léčby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny a s PS 0-1.

Sunitinib je podáván v dávce 50 mg/den, den 1–28 v 6 týdenním cyklu, sorafenib v dávce 400 mg, 2× denně, kontinuálně, pazopanib v dávce 800 mg/den kontinuálně. Léčba do progresu nebo toxicity.

16.2.3.3 Temsirolimus v monoterapii

Inhibitor savčího receptoru pro rapamycin (mTOR) je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů se špatnou prognózou či nesvětlebuněčným histologickým typem nádoru. Podává se 25 mg v krátké infuzi jednou týdně.

16.2.3.4 Everolimus v monoterapii

Inhibitor mTOR, indikován ve 2. a 3. linii po selhání inhibitorů tirozinkináz. Podává se 10 mg p.o. 1× denně do progresu onemocnění.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Temsirolimus je indikován jako lék první volby k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC), kteří mají alespoň 3 ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů.

Režimy s cílenou léčbou

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
sunitinib	50 mg/den p.o.	1.–28.	à 6 týdnů do progresu
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2× denně	kontinuálně do progresu
temsirolimus	25 mg	i.v. infuze	1× týdně do progresu
bevacizumab	10 mg/kg	i.v. infuze	1., 15. do progresu
interferon-alfa	9 MIU	s.c.	3× týdně
everolimus	10 mg	p.o.	kontinuálně do progresu
pazopanib	800 mg	p.o.	kontinuálně do progresu

Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.

16.2.4 Možnosti imunoterapie

Možnosti imunoterapie:

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
1. INF alfa	5–10 MIU	s.c.	do progresu onemocnění nebo toxicity 3× týdně

16.3 Vybrané informace k cílené léčbě.

16.3.1 Bevacizumab* v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Bevacizumab*/IFN alfa je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou či střední prognózou.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

Doporučená dávka bevacizumabu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

V registrační studii byl interferon alfa-2a podáván po dobu až 52 týdnů nebo do progresu v doporučené úvodní dávce 9 MIU třikrát týdně s možností redukce až na 3 MIU třikrát týdně ve dvou krocích. Při redukci dávky interferonu alfa-2a došlo k výraznému zlepšení tolerance režimu, přičemž účinnost kombinace zůstala zachována. První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Bevacizumab je indikován v kombinaci s interferonem alfa-2a v 1. linii léčby pacientů s pokročilým a/nebo metastatickým karcinomem ledvin. Léčba se ukončuje při zjištění progresu či při netoleranci léčby.

**Úhrada bevacizumabu spadá do celkového paušálu zdravotnického zařízení.*

16.3.2 Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Sunitinib je indikován v 1. linii léčby pokročilého či metastatického renálního karcinomu u pacientů s dobrou či střední prognózou a ve 2. linii léčby po selhání prvoliniové léčby.

Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib-malát.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

Vedlejší účinky

Nejzávažnějšími jsou: plicní embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie, hypertenze a hypothyreóza.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6 týdenní cyklus.

Na základě individuální bezpečnosti a tolerability se mohou provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka by neměla překročit 87,5 mg ani by neměla klesnout pod 37,5 mg. Sunitinib může, ale nemusí být užíván s jídlem.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Sunitinib je indikován v léčbě pacientů s metastatickým karcinomem ledvin, kteří vykazují ECOG performance status 0–1

a/ jako lék první volby u pacientů s nízkým a středním rizikem v 1. linii mRCC,

b/ jako lék volby indikovaný v 2. linii mRCC pro všechny rizikové skupiny.

Kontrola účinnosti léčby u metastatického karcinomu ledviny u pacientů se provádí 1× za 3 cykly jakoukoliv dostupnou zobrazovací metodou. Indikací k ukončení léčby je progresse onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 4 (závažná toxicita) jsou indikací k přerušení nebo ukončení léčby.

16.3.3 Sorafenib v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Sorafenib je indikován v 1. linii terapie mRCC u pacientů, u kterých je prvoliniová léčba cytokiny prokazatelně kontraindikována a ve 2. linii léčby po selhání cytokinů.

Kontraindikace

Přecitlivělost nemocných na preparát.

Lékové interakce

Nepodávat s preparáty snižujícími aciditu, induktory metabolických enzymů.

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním přípravku byly průjem, vyrážka, alopecie a syndrom dlaní a chodidel (odpovídající syndromu palmoplantární erytrodysestézie).

Dávkování

2 tablety po 200 mg 2× denně ve stejném denním čase (800 mg denní dávka) bez jídla nebo s nízkotučným jídlem.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Sorafenib je indikován onkologem na specializovaném pracovišti ve druhé linii terapie u pacientů s metastatickým karcinomem ledvin po selhání cytokinové léčby (interferonem alfa nebo interleukinem 2 nebo kombinací), kteří vykazují ECOG performance status 0-1 a jsou bez CNS metastáz.

16.3.4 Temsirolimus v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Temsirolimus je určen jako lék první volby k léčení pacientů s pokročilým karcinomem ledviny, kteří mají alespoň 3 ze 6 prognosticky nepříznivých rizikových faktorů.

- méně než jeden rok mezi započítáním léčby a datem diagnózy,
- dva a více metastaticky postižené orgány,

- Karnofsky index menší než 80,
- sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
- hemoglobin pod dolní hranicí normy,
- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy.

Kontraindikace

Temsirolimus je kontraindikován u pacientů přecitlivělých na temsirolimus, na jeho metabolity (včetně sirolimu), polysorbát 80 nebo na některou z jeho pomocných látek.

Lékové interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání léků majících indukční potenciál na CYP3A4/5. Snižují celkovou expozici temsirolimu. Látky inhibující CYP3A4 zvyšují koncentraci účinné látky, proto je třeba vyloučit současné podávání.

Nežádoucí účinky

Nejzávažnější: hypersenzitivní reakce, hyperglykemie/glukózová intolerance, infekce, intersticiální plicní choroba, hyperlipidemie, intracerebrální krvácení, renální selhání, perforace střev a komplikované hojení ran.

Dávkování

25 mg podaných intravenózně v 30–60 minutové infúzi, jednou za týden.

Léčba by měla pokračovat, dokud trvá klinicky příznivý účinek léčby nebo dokud se nedostaví nepřijatelné toxické účinky. Není třeba speciální úpravy dávkování u dosud zkoumaných populací (pohlaví, starší lidé).

Pacienti by měli být upozorněni, že léčba temsirolimem může být spojena se zvýšením hladiny glukózy v krvi a poruchami krevního obrazu.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Temsirolimus je indikován jako lék první volby k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC), kteří mají alespoň 3 ze šesti prognosticky závažných rizikových faktorů.

16.3.5 Everolimus v léčbě karcinomu ledviny

Indikace

Everolimus je indikován k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Lékové interakce

Nepodávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP).

Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou: snížený počet lymfocytů, zvýšená hladina glukózy, snížená hladina hemoglobinu, snížená hladina fosfátů, zvýšená hladina cholesterolu, hypertriglyceridemie, infekce, stomatitida, únava a pneumonitida.

Dávkování

Doporučená dávka je 10 mg everolimu jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Dávkování everolimu může být sníženo, nebo může být léčba dočasně přerušena (např. na jeden týden) s následným znovuzahájením dávkou 5 mg denně. Jestliže je nutné dávku snížit, doporučená dávka je 5 mg denně.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Everolimus je hrazen maximálně ve 3. linii terapie (včetně terapie cytokiny) u pacientů s metastatickým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi podle RECIST kritérií během VEGF-cílené terapie sunitinibem nebo sorafenibem nebo po ní.

16.3.6 Pazopanib v léčbě karcinomu ledviny**Indikace**

Metastatický adenokarcinom ledviny.

Přípravek pazopanib je určen k podávání v první linii léčby pokročilého a/nebo metastazujícího karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění.

Kontraindikace

Přecitlivělost na pazopanib nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými inhibitory nebo induktory CYP3A4, nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP) nebo BCRP.

Vedlejší účinky

Nejzávažnějšími jsou: porucha jaterní funkce, hypertenze, průjem, krvácivé příhody. Časté s nižším stupněm závažnosti: změna barvy vlasů, dysgeuzie, únava, snížení chuti k jídlu, nevolnost, bolest břicha, hypothyreóza.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku pazopanib je 800 mg denně perorálně v jedné denní dávce, nalačno, alespoň jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle. Zvyšování dávky se nedoporučuje. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Dávkování může být sníženo, nebo může být léčba dočasně přerušena (např. na jeden týden) s následným znovuzahájením dávkou 200 mg denně a postupným zvyšováním o 200 mg podle individuální tolerance pacienta.

Indikační omezení VZP platné k 1. 12. 2011

Pazopanib je hrazen k léčbě pacientů s pokročilým nemetastatickým nebo metastatickým karcinomem ledvin:

- 1/ v první linii u nemetastatického karcinomu ledviny T4, N0–1, M0 inoperabilního či s ponechaným pooperačním nádorovým reziduem nebo u metastatického karcinomu ledviny s jakýmkoliv T i N a M 1,
- 2/ ve druhé linii po selhání cytokinů. Pacienti musejí být ve výkonnostním stavu ECOG 0–1, bez CNS metastáz, mají nízké až střední riziko dle MSKCC kritérií. Kontrola léčby se provádí jakoukoli dostupnou zobrazovací technikou v tříměsíčních intervalech. Léčba je u obou linií hrazena do progresu onemocnění.

Literatura: Sternberg 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 28:1061-1068, 2010.

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 1. linie

preparát	dávkování	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD biol (%)	RR + SD IFN (%)	PFS nebo TTP (měs)	OS (měs)	rizikové skupiny
Sunitinib	intermit 4/2 1 x D p.o.	Motzer/ III f	750 pac.	1. linie	Su vs IFN	47 (+ 40)	12 (+ 54)	11 vs 5 (IFN)	26,4 vs 21,8 (IFN)	nízké, střední, vysoké
Bevacizumab	1 x /2T i.v.	AVOREN/III f	649 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	31	12	10,4 vs 5,5 (IFN)	23,3 vs 21,3 (IFN)	nízké a střední
Bevacizumab		CALGB 90206/III f	732 pac.	1. linie	Av+IFN vs IFN	25,5	13	8,4 vs 4,9 (IFN)	18,3 vs 17,4 (IFN)	nízké a střední
Temsirolimus	1 x T i.v. inf	Hudes/ III. f	626 pac.	1. linie vysokoriziková	Tor vs INF	9 + 32	5 + 10	5,5 vs 3,1 (IFN)	11 vs 7,3	jen vysoké
Sorafenib	2 x D p.o.	Negrier/III f (subanalýza TARGET)	161 pac.	1. linie	Nex vs PLC	DCR = 62	DCR = 37 (PLC)	6,3 vs 3 (PLC)	N/A	nízké a střední
Sorafenib	2 x D p.o.	Stadler/III f, program NA-ARCCS	220 pac.	1. linie	Nex	4+79	N/A	8 (36T)	12,5 (50T)	nízké a střední
Sorafenib	2 x D p.o.	Beck/ III f, program EU-ARCCS	281 pac.	1. linie	Nex	DCR = 71	N/A	6,2	N/A	nízké a střední
Sorafenib	2 x D p.o.	Escudier/II f	189 pac.	1. linie → 2. linie	Nex vs INF → Nex	5+74	8+55	5,7 vs 5,6 (INF)	N/A	nízké a střední
Sorafenib	2 x D p.o.	Jonasch/II f	80 pac.	1. linie	Nex vs Nex + INF	30+43	25+50	7,4 vs 7,6 (Nex+INF)	nebylo dosaženo (Nex), 27 (Nex+INF)	nízké
Sorafenib	2 x D p.o.	Procopio/II f	128 pac.	N/A	Nex vs Nex + IL2	N/A	N/A	7 (28T) vs 8,3 (33T, Nex+IL-2)	N/A	N/A
Pazopanib	800	III.	435	1. l + 2. l po cytokinech	pazo vs plac	30 + 38	plac 3 + 41	9,2 vs 4,2 měs	22,9 vs 20,5	nízké, střední

RR = response rate; SD = stabilizace onemocnění; PFS = progression free survival; TTP = time to treatment progression, OS = celkové přežití; IFN = rameno s IFN alfa; N/A = data nejsou k dispozici; D = den; T = týden; PLC = placebo; IL-2 = interleukin 2; DCR = disease control rate

Vybrané klinické studie u metastatického karcinomu ledvin 2. linie

preparát	studie/fáze	n pacientů	linie mRCC	design	RR + SD zk.l. (%)	RR + SD plac. (%)	PFS (měs)	OS (měs)
Sunitinib	Motzer: 2 studie/f. II	168	2. linie po cytokinech	poolovaná analýza 2 studií	pool. anal. 45 + 32	-	pool. anal. 8,4	pool. anal. 20 měs
Sunitinib	f II	105	2. linie po cytokinech	jednoramenná	49 + 28	-	8,8	24 měs
Sunitinib	f II	63	2. linie po cytokinech	jednoramenná	40 + 27	-	8,7	16,4 měs
Sorafenib	TARGET/f III	903	2. linie po cytokinech	Nex vs plac	11 + 74	2 + 53 (plac)	5,5 vs 2,8 (plac)	17,8 vs 14,3 (plac)
Everolimus	RECORD-1/ f III	410	2. linie po biol léčbě	Eve zejména po Sut, Nex vs placebo	1 + 63	0 + 32	4,6 vs 1,8 (plac)	NR vs 8,8 (plac)
Pazopanib 800	III.	435	1. + 2. po cytokinech	pazo vs plac	30 + 38	plac 3 + 41	9,2 vs 4,2 měs	22,9 vs 20,5

NR = zatím nedosažen medián; N/A = data nejsou k dispozici; RR = response rate; SD = stabilizace; zk.l. = zkoušená látka; plac = placebo

Literatura:

- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melicher B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N, Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. AVOREN Trial investigators. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. 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 May 1;28(13):2137-43.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SUT1248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawski E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *Global ARCC Trial*. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- Epib 2010 Jan 25. 9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. TARGET Study Group. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Figlin RA, Hainsworth JD, Henderson CA, George JR, Hajdenberg J, Kindwall-Keller TL, Ernstoff MS, Drabkin HA, Curti BD, Chu L, Ryan CW, Hottel SJ, Xia C, Cupit L, Bukowski RM; ARCCS Study Investigators. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1272-80.
- Beck J, Bajetta E, Escudier B, Negrier S, Keilholz U, Szczylik C, et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor Sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer Suppl* 2007; 5:300 (abstract 4506).
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebewohl D, Ravaud A; Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *RECORD-1 Study Group*. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.