

Nowe spojrzenie na ocenę skuteczności terapii celowanych zaawansowanego raka nerki – kontrowersje

New view on advanced renal cancer targeted therapies efficacy – controversies

prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie



STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich kilku lat daje się zaobserwować zdecydowany rozwój nowoczesnych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego/rozlanego raka nerki, związany przede wszystkim z poznaniem podstaw molekularnych raka nerki. Wcześniej standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym/rozlanym rakiem nerki była terapia cytokinami, takimi jak interleukina - 2 i interferon alfa. Skuteczność cytokin jest jednak ograniczona i jednocześnie charakteryzują się one istotną toksycznością. Nowoczesne terapie, tzw. terapie celowane, zostały, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji do Spraw Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, zarejestrowane na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych. Do terapii tych należy zaliczyć inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (sorafenib, sunitynib, pazopanib), przeciwciała monoklonalne przeciwko naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (bewacyzumab) oraz inhibitory serynowo-treoninowej kinazy mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) (mTOR, ang. *mammalian target of rapamycin*). Skuteczność tych leków została wykazana na podstawie wyników wspomnianych badań klinicznych, przede wszystkim w oparciu o istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej. Dotychczas złotym standardem oceny skuteczności terapii onkologicznych był czas przeżycia całkowitego. W pracy tej przedstawione zostały najnowsze doniesienia i kontrowersje na temat wymienionych punktów końcowych w odniesieniu do wyników dotyczących skuteczności leków stosowanych w terapii zaawansowanego/rozlanego raka nerki.

SŁOWA KLUCZOWE: czas wolny od progresji, PFS, rak nerki, terapia celowana

ABSTRACT

During the last few years the strong progress on new therapies in advanced/metastatic renal cell carcinoma has been observed. It is mostly related to understanding of significant renal cell cancer molecular basics. Previously, the standard of care for patients with advanced disease was cytokine therapy, such as interleukin-2 (IL-2) or interferon alpha. The efficacy of cytokines therapy is limited and both drugs are associated with significant toxicity. New therapies, called targeted therapies, have been approved based on randomized clinical trials, in accordance with the American Food and Drug Administration agency and the European Medicines Agency directives. Targeted therapies include vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, pazopanib), monoclonal vascular endothelial growth factor antibodies (bevacizumab) and serine-threonine kinase mTOR inhibitors (temsirolimus, everolimus) (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). Based on mentioned clinical trials the efficacy of targeted therapies was demonstrated first of all on the basis of significant progression free survival improvement. Until now the gold standard of oncology treatment efficacy was the overall survival. The controversies and most recent reports on mentioned above end points with reference to efficacy results of medications used in advanced/metastatic renal cell cancer treatment are presented in this review.

KEY WORDS: progression free survival, PFS, renal cell carcinoma, targeted therapy

WSTĘP

W ciągu kilku ostatnich lat dokonał się znaczący postęp w zakresie leczenia zaawansowanego/rozlanego raka nerkowokomórkowego. Nowotwór ten charakteryzuje się w większości podtypów histopatologicznych brakiem wrażliwości na klasyczną chemioterapię, w związku z czym przez wiele lat jedyną opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki były cytokiny, a więc interferon alfa i interleukina-2 [1]. W Polsce w terapii mRCC stosowany był głównie interferon alfa, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Interleukina-2 jest zarejestrowana do terapii mRCC w Stanach Zjednoczonych. Zarówno interferon alfa, jak i interleukina-2 są lekami o ograniczonej skuteczności, a jednocześnie obciążone są wysoką toksycznością [1]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, w Polsce stosowanie interferonu alfa jest ograniczone do wąskiej populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Są to pacjenci z jasnokomórkowym podtypem raka nerki, będący w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami ograniczonymi do płuc. W ciągu ostatnich kilku lat w terapii raka nerkowokomórkowego dostępne stały się nowoczesne leki, które powstały w związku z poznaniem biologii molekularnej tego nowotworu. Leki te określane są mianem terapii celowanych (ang. *targeted therapies*). Do leków tych należą inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika

wzrostu (sorafenib, sunitinib, pazopanib), przeciwciała monoklonalne przeciwko naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (bevacizumab) oraz inhibitory serynowo-treoninowej kinazy mTOR (temsirolimus, everolimus) (mTOR, ang. *mammalian target of rapamycin*) [2]. Skuteczność tych leków została udowodniona na podstawie randomizowanych badań klinicznych i była porównywana z aktualnym standardem terapii raka nerki, czyli interferonem alfa, lub placebo. Leki te zostały dopuszczone do stosowania w zaawansowanym raku nerki w oparciu o wyniki tych badań. W badaniach klinicznych z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, bevacizumabu, everolimusu i pazopanibu wykazano korzyść w zakresie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, co pozwoliło na zarejestrowanie tych leków w terapii raka nerki. W większości przypadków, z wyjątkiem temsirolimusu u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem [3], badania te nie pozwoliły stwierdzić korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. W wielu przypadkach spowodowane było to między innymi zastosowaniem w schematach tych badań tzw. *cross-over* oraz wpływem kolejnych terapii stosowanych u tych pacjentów po zakończeniu udziału w badaniu klinicznym [4]. Schemat *cross-over* polega na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do leczenia lekiem badanym. Pomimo uznania czasu wolnego

od progresji choroby nowotworowej za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez FDA (ang. Food and Drug Administration) w Stanach Zjednoczonych i EMA (ang. European Medicines Agency) w Europie, zwłaszcza w pewnych szczególnych sytuacjach, nadal istnieją kontrowersje co do uznania tego parametru za wykładnik skuteczności leków onkologicznych. Należy jednocześnie zwrócić uwagę na to, że wydłużenie PFS pod wpływem nowoczesnych leków koreluje w głównej mierze z uzyskaniem stabilizacji choroby [5]. Leki te wykazują przeważający efekt cytostatyczny, w odróżnieniu od wielu działających cytotoksycznie konwencjonalnych leków onkologicznych. Odpowiedź częściową lub całkowitą na leczenie celowane obserwuje się w zdecydowanie mniejszym odsetku przypadków. Zrozumiałe wydaje się, że w związku ze zwiększaniem się dostępności do terapii celowanych oraz wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów chorych na nowotwory, PFS jest coraz częściej używany jako parametr końcowy oceny skuteczności terapeutyków. PFS jest parametrem osiąganym w krótszym czasie niż OS (ang. *overall survival*, czas przeżycia całkowitego), co może pozwolić skrócić czas do wprowadzenia nowych leków do leczenia oraz przyspieszyć dostęp do leczenia dla pacjentów [6]. Stosowanie tych leków w terapii sekwencyjnej pozwala na znaczące wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, którzy bez dostępu do tych terapii mają ograniczone szanse na dłuższe przeżycie. Znakomitym przykładem skuteczności terapii zaawansowanego raka nerki może być 52-letni pacjent z rozsianym rakiem nerki opisany przez Stephane Oudard, u którego zastosowano terapię sekwencyjną sunitynib-ewerolimus-sorafenib-temsylolimus i uzyskano sumaryczny PFS wynoszący 48 miesięcy [7]. Złotym standardem oceny skuteczności leków onkologicznych był dotychczas czas przeżycia całkowitego [4]. W niektórych nowotworach wykazano już istnienie ścisłej korelacji między PFS a OS (np. rak jelita grubego). W przypadku zaawansowanego raka nerki próby ustalenia korelacji między PFS i OS są obecnie podejmowane, a wyniki pierwszych analiz są już dostępne i zostaną tutaj przedstawione.

PARAMETRY OCENY SKUTECZNOŚCI TERAPII ONKOLOGICZNYCH

Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*)

Czas przeżycia całkowitego jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii. Czas przeżycia całkowitego definiowany jest jako czas od randomizacji w randomizowanym badaniu klinicznym do zgonu. Parametr ten jest łatwy do oceny, jednoznaczny i nie podlega interpretacji badacza, jednakże

wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie OS wymaga próby o dużej wielkości oraz długiego okresu obserwacji. Ponadto na parametr ten wpływają dalsze terapie stosowane po zakończeniu udziału w badaniu [4, 6, 8].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS, ang. *progression free survival*) i czas do progresji nowotworu (TTP, ang. *time to tumor progression*)

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej nadal pozostaje kontrowersyjnym parametrem oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowej. Warto zauważyć, że parametr ten, zgodnie z definicją, obejmuje zarówno zdarzenia o charakterze progresji, jak również zgonu. Jest to czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Oba te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [4, 8]. Natomiast czas do progresji nowotworu, czyli TTP, jest to czas od randomizacji do wystąpienia progresji. Z wielu powodów rejestracje produktów terapeutycznych opierają się coraz częściej na innych aniżeli OS punktach końcowych badań klinicznych, między innymi na PFS. Ocena PFS wymaga bowiem mniejszej liczby pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszego okresu obserwacji, co ma szczególnie duże znaczenie zwłaszcza w przypadku chorób rzadkich i ultraradkich. Według definicji przyjętej w Unii Europejskiej za rzadką (inaczej sierocą) uważa się jednostkę chorobową, która występuje u nie więcej niż pięciu na 10 tys. osób, a lek stosowany w leczeniu takiej choroby określane jest mianem leku sierocznego (ang. *orphan drug*) [9]. Przykładem takiej choroby jest zaawansowany/rozsiany rak nerki. PFS jest parametrem, który jest łatwiejszy do oceny. Na PFS nie wpływa często wykorzystywany w projektach badań klinicznych schemat tzw. *cross-over*, w związku z czym uznanie PFS za pierwszorzędowy punkt końcowy pozwala na zastosowanie *cross-over* i wdrożenie aktywnego leczenia u wszystkich pacjentów bez wpływu na interpretację PFS [8]. Na PFS nie wpływają również kolejne terapie. Ponadto PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. Ocena OS nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w wiarygodny sposób, utrudniają ją często: konstrukcja badania klinicznego, konieczność długiego oczekiwania na wyniki, leki stosowane po zakończeniu badania klinicznego stanowiącego podstawę oceny tego parametru oraz konieczność objęcia badaniem większej grupy pacjentów. W chorobach rzadkich trudno jest dokonać oceny OS również ze względu na konieczność włączenia do badania znacznie większej liczby pacjentów. W takiej sytuacji pierwszorzędowym punktem końcowym często pozostaje wymagający liczbowo mniejszej próby PFS.

Wyniki leczenia oceniane przez pacjentów (ang. *patient reported outcomes*) i jakość życia (QoL, ang. *quality of life*)

FDA uznaje poprawę w zakresie objawów klinicznych za pierwszorzędowy punkt końcowy badań klinicznych. Ważnym parametrem wskazującym na korzyść z danej terapii jest poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą. Natomiast jakość życia związana z chorobą, często oceniana w badaniach klinicznych, nie jest uznawana za pierwszorzędowy punkt końcowy [8]. W przypadku większości badań klinicznych III fazy poświęconych ocenie zaawansowanego/rozсіяnego raka nerki oceniano jakość życia pacjentów, wyniki oceniane przez pacjentów oraz objawy związane z chorobą. Ma to szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii danym lekiem nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W przypadku większości leków stosowanych w terapii zaawansowanego raka nerki jakość życia pacjentów leczonych lekiem badanym w ramach prowadzonych badań klinicznych była co najmniej porównywalna z jakością życia pacjentów otrzymujących placebo lub lek, z którym porównywano lek badany.

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *objective overall response rate*)

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych definiowany jest jako procentowa wartość odpowiadająca liczbie pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie wielkości guza w stopniu wcześniej zdefiniowanym w określonym czasie, i jest określany na podstawie oceny guza za pomocą badań radiologicznych i badania fizykalnego. Czas trwania odpowiedzi określany jest jako czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie do udokumentowania progresji nowotworu. W latach 70. ubiegłego wieku rejestracja leków przez FDA odbywała się głównie na podstawie tego parametru oceny skuteczności. ORR jest na ogół pierwszorzędowym punktem końcowym w przypadku leków rejestrowanych w procedurze przyspieszonej. Do oceny tego parametru wystarczające są badania bez grupy kontrolnej (tzw. badania z jednym ramieniem), jeśli w danym wskazaniu brak jest dostępnych możliwości leczenia. Przykładem może być rejestracja imatynibu w guzach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), która opierała się na wykazaniu korzyści w zakresie ORR [8]. Wskaźnik odpowiedzi nie obejmuje jednakże stabilizacji choroby, co powoduje, że w przypadku terapii, których głównym efektem klinicznym jest stabilizacja choroby, staje się on parametrem mało przydatnym.

Kryteria oceny skuteczności terapii na podstawie parametrów końcowych badań klinicznych II i III fazy

Kryteria oceny skuteczności terapii ulegają stopniowym zmianom. Jeszcze niedawno podstawowym kryterium oceny skuteczności terapii onkologicznych był OS. Parametr ten nadal pozostaje standardem oceny odpowiedzi na leczenie, ale z wymienionych powyżej przyczyn nie zawsze jest możliwy do użycia. W związku z tym rejestracja wielu leków onkologicznych odbywa się na podstawie innych aniżeli OS punktów końcowych badań klinicznych.

Na podstawie danych zebranych z wykorzystaniem informacji dostępnych na stronach EMA (EMA, ang. *European Medicines Agency*) w 2005 roku przez Apolone, w ciągu 10 lat (1995–2004) zarejestrowano 14 leków przeciwnowotworowych w 27 wskazaniach [10]. Na ogół leki te rejestrowane były na podstawie wyników badań klinicznych II i III fazy. OS był podstawą rejestracji w 2 spośród 27 wskazań, PFS/TTP w 11 spośród 27 wskazań, wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 13 spośród 27 wskazań, natomiast w przypadku jednego wskazania rejestracja oparta była nie na danych empirycznych, lecz na przeglądzie danych klinicznych i nieklinicznych. W Stanach Zjednoczonych leki w chorobach ciężkich i zagrażających życiu są często rejestrowane z wykorzystaniem przyspieszonego procesu rejestracji. W latach 1992–2004 złożone zostały w FDA 22 wnioski o zarejestrowanie leków lub środków biologicznych o właściwościach przeciwnowotworowych [11]. Spośród tych 22 wniosków 15 przyspieszonych rejestracji odbyło się na podstawie wyników badań bez aktywnego komparatora, a pozostałych 7 na podstawie co najmniej jednego badania randomizowanego. Na ogół FDA uznawała wpływ na przeżycie lub zmniejszenie nasilenia dolegliwości pacjenta za dowód korzyści klinicznej. Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych i/lub czas do progresji choroby nowotworowej są akceptowane przez FDA jako dowód na korzyść kliniczną w szczególnych sytuacjach. W marcu 1996 roku FDA wydała dokument, w oparciu o który możliwe stało się zarejestrowanie leku na podstawie wykazania zmniejszenia rozmiaru nowotworu u pacjentów z chorobą oporną na leczenie oraz u pacjentów, w przypadku których brak jest skutecznej terapii. Tego typu rejestracja wymaga dostarczenia po zarejestrowaniu leku wyników dalszych badań potwierdzających skuteczność leku. Rutynowe stosowanie PFS jako surogatu w celu oceny korzyści z leczenia nadal nie jest akceptowane [12]. Pomimo rejestracji przez EMA i FDA wielu leków na podstawie parametrów innych niż OS wykorzystanie tych parametrów jako wskaźników skuteczności terapii onkologicznych budzi liczne kontrowersje zarówno wśród specjalistów w onkologii, jak i wśród pracowników agencji opiniujących zasad-

ność dostępności tych terapii dla pacjentów. Kontrowersje budzi również kwestia jakości życia pacjentów podczas terapii. Leki, również te ukierunkowane molekularnie, wywołują efekty niepożądane, często związane z mechanizmem ich działania. Istotne jest, czy wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej nie odbywa się kosztem pogorszenia jakości życia pacjenta w trakcie terapii na skutek toksyczności leczenia. Duże znaczenie wydaje się mieć również sam schemat badania klinicznego. Skuteczność terapii nawet w zakresie tych samych parametrów trudno jest porównywać ze względu na różnorodne konstrukcje badań, przede wszystkim schemat badania, linię leczenia oraz rodzaj i częstotliwość procedur służących do oceny skuteczności oraz kryteriów branych pod uwagę w tej ocenie. Ponadto kryteria włączenia do badania klinicznego ograniczają w pewnym stopniu przydatność wyników badania w odniesieniu do populacji rzeczywistej. Protokoły badań klinicznych niosą ze sobą bowiem liczne ograniczenia związane między innymi z wiekiem, wcześniejszymi terapiami, kategorią rokowniczą, schorzeniami współistniejącymi. Istnieją również kontrowersje dotyczące najlepszego sposobu oceny korzyści klinicznych u pacjentów poddawanych terapii celowanej. Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) zostały opublikowane w roku 2000 w celu ujednoczenia oceny odpowiedzi u chorych na nowotwory oraz w celu zrównania regresji choroby z korzyścią kliniczną. Niestety, nie wszystkie nowotwory reagują na leki przeciwnowotworowe w ten sam sposób. Wraz z postępem w zakresie terapii celowanych wiarygodność kryteriów RECIST została podana w wątpliwość [27]. Leki te bowiem, jak już wcześniej wspomniano, wywołują głównie efekt cytostatyczny, co prowadzi przede wszystkim do stabilizacji choroby i związane jest z mechanizmem działania tych leków. Aby ocenić stabilizację choroby, konieczne jest wykonanie badań obrazowych, a optymalną formą oceny jest prowadzenie badań randomizowanych, w których określany jest PFS. W przypadku PFS zalecane jest, aby parametr ten oceniany był przez niezależną komisję centralną, co ma na celu wykluczenie błędu w trakcie jego oceny [13]. Znane są przykłady różnic w zakresie wartości mediany PFS ocenianej przez badaczy prowadzących badanie kliniczne oraz przez niezależne radiologiczne laboratorium centralne, w tym również w przypadku leków stosowanych w terapii zaawansowanego/rozsiańskiego raka nerki (np. ewerolimus, temsyrolimus) [3, 14]. Wskazane jest również zaślepienie badania klinicznego [8]. Ponadto ocena czasu do progresji powinna opierać się na tych samych kryteriach w odniesieniu do porównywanych terapii. Trudno jest również porównywać wyniki skuteczności poszczególnych leków w danym wskazaniu w związku z różnym schematem oceny odpowiedzi na leczenie. W większości dotychczas prowadzonych

badan klinicznych odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST. Jednakże harmonogram tych ocen w przypadku różnych leków przedstawiał się różnie, a badania służące do oceny odpowiedzi przeprowadzane były w różnych odstępach czasu, co wydaje się mieć istotny wpływ na uzyskiwane wyniki czasu wolnego od progresji choroby.

Zawsze, kiedy jest to możliwe, progresja w badaniach klinicznych powinna być potwierdzana w ocenie niezależnej. Duże znaczenie wydaje się mieć tutaj definicja progresji choroby i o ile definicja ta nie obejmuje pogorszenia w zakresie ogólnego samopoczucia pacjenta, a obejmuje jedynie zmiany rejestrowane w badaniach obrazowych, wówczas przeprowadzenie niezależnej zaślepionej oceny weryfikacyjnej jest możliwe [13].

Inne ważne aspekty związane z oceną skuteczności terapii celowanych w zaawansowanym/rozsiającym raku nerki

Warto zwrócić uwagę, że szczególnie duże znaczenie w terapiach celowanych wydaje się mieć wybór podgrup tych pacjentów, którzy mogą odnieść maksymalną korzyść z terapii, a w szczególności ustalenie czynników predykcyjnych odpowiedzi. Przykładem może być temsyrolimus. W badaniu randomizowanym, w którym porównywano terapię temsyrolimusem z terapią interferonem alfa, stwierdzono, że wyraźną korzyść kliniczną odnoszą wyłącznie pacjenci z niekorzystnym rokowaniem w skali MSKCC (ang. *Memorian Sloan Kettering Cancer Center*). Lek ten został zarejestrowany do stosowania w tej właśnie populacji pacjentów. Ponadto stwierdzono zależność wyników terapii temsyrolimusem od wieku pacjenta oraz od stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi. Wpływ temsyrolimusu na czas przeżycia całkowitego był większy w populacji poniżej 65. roku życia oraz u pacjentów ze stężeniem dehydrogenazy mleczanowej przekraczającym wartość 1,5 raza górną granicę normy [1]. Niestety na pytanie dotyczące czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie w większości przypadków leków celowanych w onkologii nie znamy jeszcze odpowiedzi. Podejmowane są próby oceny czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie raka nerki lekami celowanymi. W badaniu klinicznym porównującym sorafenib z placebo w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym/rozsiającym rakiem nerki po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego stwierdzono natomiast, że czynnikiem wykazującym odwrotną korelację z PFS ($p=0,0013$) i OS ($p=0,0009$) było stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu [15]. W przypadku sunitynibu stwierdzono na przykład, że leczeniu nim towarzyszy wczesne zwiększenie się liczby krążących komórek śródbłonka u pacjentów reagujących na leczenie, co może wskazywać, że u tych pacjentów zniszczenie komórek śródbłonka może być

przypuszczalnym biomarkerem predykcyjnym [16]. Nadal jednak brak jest uznanych czynników predykcyjnych w terapii celowanej zaawansowanego/rozszianego raka nerki.

W szczególnej sytuacji znajdują się pacjenci, u których występuje tzw. choroba rzadka, a lek stosowany u nich nosi nazwę leku sierociego (ang. *orphan drug*). Według definicji przyjętej w Unii Europejskiej za rzadką (inaczej sierocą) uważa się między innymi jednostkę chorobową, która występuje u nie więcej niż pięciu na 10 tys. osób [9]. Dotychczas zdiagnozowano ok. 7 tys. schorzeń sierocych. Niektóre leki zarejestrowane do stosowania w zaawansowanym raku nerki mają status leku sierociego. Należą do nich: sorafenib, temsyrolimus i ewerolimus.

WYNIKI OCENY SKUTECZNOŚCI DOSTĘPNYCH NOWOCZESNYCH LEKÓW W TERAPII ZAAWANSOWANEGO/ROZSIANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Poniżej zostały przedstawione wyniki oceny skuteczności dostępnych leków w terapii zaawansowanego/rozszianego raka nerki. Podjęto również próbę interpretacji tych wyników w zakresie osiągniętych punktów końcowych badań rejestracyjnych tych leków.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, bewacyzumabu, temsyrolimusu, ewerolimusu i pazopanibu wykazano znamienne statystycznie wydłużenie PFS w porównaniu z placebo lub interferonem alfa. Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2009 roku przez Mills i wsp. potwierdzają, że nowe interwencje w terapii zaawansowanego/rozszianego raka nerki przynoszą istotne korzyści w zakresie PFS w porównaniu z interferonem alfa i placebo [17]. Jedynie w przypadku temsyrolimusu w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu stwierdzono znamienne korzyści w zakresie OS. W większości przypadków brak znamiennej korzyści w zakresie OS spowodowany był między innymi zastosowaniem w schematach tych badań *cross-over* umożliwiającego przejście pacjentów z ramienia kontrolnego do leczenia lekiem badanym oraz wpływem kolejnych terapii stosowanych u tych pacjentów po zakończeniu udziału w badaniu klinicznym. Na przykład w badaniu klinicznym III fazy porównującym skuteczność pazopanibu z placebo u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wcześniej nieleczonych lub leczonych cytokinami około 54% badanych z ramienia otrzymującego placebo po progresji otrzymało leczenie lekiem aktywnym [18]. W przypadku badania klinicznego porównującego zastosowanie ewerolimusu z placebo w leczeniu rozszianego raka nerki u pacjentów, u których progresja nastąpiła w trakcie leczenia lub po przebytych leczeniach sunitynibem i/lub sorafenibem, około 80%

badanych z ramienia otrzymującego placebo otrzymało aktywne leczenie ewerolimusem [14]. W przypadku obu leków po zakończeniu badania podjęto próby wykonania eksploracyjnych analiz statystycznych, których celem była ocena wpływu leczenia na czas przeżycia całkowitego po wyeliminowaniu błędów spowodowanego *cross-over*. Szacowania tego rodzaju są przeprowadzane za pomocą analiz statystycznych IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighted*) oraz RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*). W przypadku pazopanibu wyniki analiz nie zostały jeszcze opublikowane w pełni, natomiast w przypadku ewerolimusu za pomocą metody RPSFT oszacowano, że czas przeżycia całkowitego pacjentów, którzy otrzymywali ewerolimus, byłby 1,9-krotnie dłuższy od czasu przeżycia pacjentów z grupy placebo, którzy nigdy nie otrzymaliby leku aktywnego (95% CI: 0,5–8,5) [14, 19]. Analiza IPCW w badaniu z pazopanibem pozwoliła stwierdzić 50-proc. redukcję ryzyka zgonu w przypadku stosowania pazopanibu w porównaniu z placebo (HR 0,50; 95% CI: 0,32–0,76; $p=0,002$) [18]. W przypadku tych leków wykazano natomiast znamienne wydłużenie PFS. W badaniu klinicznym z zastosowaniem pazopanibu mediana PFS dla grupy leczonej pazopanibem wyniosła 9,2 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (HR 0,46; 95% CI: 0,34–0,62; $p<0,0001$) [20]. W badaniu klinicznym z ewerolimusem mediana PFS dla grupy leczonej ewerolimusem wyniosła 4,9 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (HR 0,33; 95% CI: 0,25–0,43; $p<0,001$), przy czym stwierdzono 67-proc. redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,33), co jest wynikiem szczególnie imponującym jak na chorobę w zaawansowanym stadium, u pacjentów w kolejnej linii leczenia [14]. Schemat badania uwzględniający *cross-over* wywarł również istotny wpływ na wyniki czasu przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym z zastosowaniem sorafenibu porównywanego z placebo w populacji pacjentów z nieoperacyjnym/rozszianym rakiem nerki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej. W badaniu tym 48% pacjentów z grupy otrzymującej placebo po wystąpieniu progresji choroby otrzymało lek aktywny, czyli sorafenib. Po wykonaniu analizy w populacjach zgodnie z projektem ITT (ang. *intention to treat*) stwierdzono poprawę w zakresie OS nieznamienne statystycznie (17,8 miesiąca v. 15,2 miesiąca; HR 0,88; 95% CI: 0,74–1,04), natomiast po przeprowadzeniu analizy eliminującej błąd wynikający z *cross-over* i wykluczeniu z analizy pacjentów z grupy placebo, którzy otrzymali lek aktywny po wystąpieniu progresji choroby, stwierdzono znamienne statystycznie poprawę w zakresie OS (17,8 miesiąca v. 14,3 miesiąca; HR 0,78; 95% CI: 0,62–0,97; $p=0,029$) [15]. Analiza eksploracyjna przeprowadzona w badaniu klinicznym III fazy, w którym porównywano skuteczność sunitynibu z interferonem alfa w leczeniu zaawansowanego

raka nerki, pozwoliła, po wyeliminowaniu błędu wynikającego z *cross-over* poprzez wykluczenie z analizy danych 25 pacjentów, którzy po wystąpieniu progresji w czasie leczenia interferonem alfa otrzymali lek aktywny (czyli sunitynib), na stwierdzenie znamiennej statystycznie korzyści w zakresie OS (26,4 miesiąca v. 20 miesięcy; HR 0,808; 95% CI: 0,661–0,987; p=0,036) [21].

w zakresie OS wyniosła 2,8 miesiąca. Korelacja między różnicami w medianie czasu do wystąpienia progresji i medianie czasu przeżycia całkowitego wyniosła 0,69 (p <0,0001). Za pomocą modelu regresji ważonej OLS (ang. *Ordinary Least Squares*) stwierdzili oni, że 1 miesiąc różnicy w zakresie czasu do progresji choroby odpowiada różnica w czasie przeżycia całkowitego

TABELA 1.

Podsumowanie wyników badań klinicznych III fazy terapii celowanych w zaawansowanym/rozsiałym raku nerki w zakresie PFS i OS [23, 14, 15, 18 – 21, 26 – 30].

Badanie kliniczne III fazy	Liczba uczestników badania	Linia leczenia	PFS (w miesiącach)	HR	OS (w miesiącach)	Analiza eksploracyjna (w miesiącach)	Korelacja pomiędzy PFS i OS
sorafenib w porównaniu z placebo (TARGET)	903	2	5,5 v. 2,8 p < 0,000001	0,44	17,8 v. 15,2 HR – 0,88 p=0,146	17,8 v. 14,3 HR – 0,78 p=0,029	tak
sunitynib w porównaniu z INF	750	1	11,0 v. 5,0 p < 0,001	0,42	26,4 v. 21,8 HR – 0,82 p=0,051	26,4 v. 20,0 HR – 0,81 p=0,036	tak
bewacyzumab + INF w porównaniu z placebo + INF (CALBG 90206)	649	1	10,2 v. 5,4 p=0,0001	0,63	18,3 v. 17,4 HR – 0,86 p=0,069	nie wykonywano	nie
ewerolimus w porównaniu z placebo (RECORD-1)	416	2	4,9 v. 1,9 p < 0,001	0,33	14,8 v. 14,0 HR – 0,87 p=0,0162	14,8 v. 10,0 HR – 0,44–0,55	tak
pazopanib w porównaniu z placebo	435	1 – 2	9,2 v. 4,2 p < 0,0001	0,46	22,9 v. 20,5 HR – 0,91 p=0,224	HR – 0,50	tak
temsyrolimus w porównaniu z interferonem	626	1 (pacjenci o niekorzystnym rokowaniu)	5,5 v. 3,1 p < 0,001		10,9 v. 7,3 HR – 0,73 p=0,008	nie wykonywano	tak

INF – interferon; OS – czas przeżycia całkowitego; PFS – czas wolny od progresji choroby nowotworowej; HR – hazard ratio; p – znamienność statystyczna

KORELACJA MIĘDZY PFS A OS W ZAAWANSOWANYM/ROZSIANYM RAKU NERKI

Delea i wsp. w 2009 roku opublikowali [22] wyniki analizy przeglądu systematycznego literatury pod kątem oceny związku między efektem terapeutycznym w postaci PFS a OS w kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z rozsiałym rakiem nerki. Do przeglądu włączyli oni 21 badań, w których uczestniczyło łącznie 6182 pacjentów. Badania te spełniały następujące kryteria wyszukiwania: kontrolowane badanie w rozsiałym raku nerki z zastosowaniem IL-2, INF-alfa, sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, bewacyzumabu, temsyrolimu lub ewerolimu. Mediana różnicy w czasie do wystąpienia progresji choroby między grupami terapeutycznymi wyniosła 1,3 miesiąca, mediana różnicy między grupami terapeutycznymi

go wynosząca 1,4 miesiąca (p <0,0001). Na podstawie tej analizy autorzy przeglądu wnioskują, że korzyść terapeutyczna w zakresie czasu do progresji choroby w rozsiałym raku nerki ma znaczenie predykcyjne dla korzyści klinicznej w zakresie czasu przeżycia całkowitego.

Broglio i Berry (2009) [23] w swojej pracy starali się ocenić, czy można zbadać zależność między PFS a OS u pacjentów z rozsiałym rakiem nerki. Ich zdaniem bowiem decyzja co do tego, który z parametrów końcowych (PFS czy OS) jest bardziej właściwy w ocenie skuteczności terapii zaawansowanego raka nerki, jest kontrowersyjna. W celu przeprowadzenia stosownych analiz posłużyli się oni prostym wzorem matematycznym pozwalającym ocenić czas przeżycia po wystąpieniu progresji choroby (SPP, ang. *survival postprogression*): OS=PFS+(OS-PFS), gdzie OS-PFS=SPP. Zgodnie z definicją PFS jest to czas od randomi-

zacji do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji lub do wystąpienia zgonu. Autorzy badania przeprowadzili symulację randomizowanego badania klinicznego z dwoma ramionami terapeutycznymi z retrospektywnie ocenionymi medianami PFS 6 i 9 miesięcy. Założyli, że nie występują różnice w zakresie SPP między ramionami. Określili oni prawdopodobieństwo statystycznie znaczącej korzyści w zakresie OS dla różnych median SPP i obserwowanych wartości p dla PFS. Porównali wielkości prób koniecznych do oceny PFS i koniecznych do oceny OS dla różnych median SPP. Uzyskane wyniki porównali z dostępnymi doniesieniami z literatury na temat korelacji między PFS i OS oraz wykorzystali korelację między HR dla PFS a HR dla OS. W przypadku wartości $p=0,001$ dla poprawy w zakresie PFS prawdopodobieństwo znacząco statystycznej w zakresie poprawy OS wynosiło ponad 90%, jeśli mediana SPP wynosiła 2 miesiące, oraz poniżej 20%, jeśli SPP wynosił 24 miesiące. W przypadku badania wymagającego włączenia 280 pacjentów w celu stwierdzenia różnicy median PFS na poziomie 3 miesięcy, aby z taką samą mocą stwierdzić realną różnicę w zakresie OS wynikającą z wydłużenia PFS o 3 miesiące, należałoby włączyć do badania 350 pacjentów, jeśli SPP wynosi 2 miesiące, oraz 2440 pacjentów, jeśli SPP wynosi 24 miesiące. Na tej podstawie autorzy pracy wnioskują, że OS jest uzasadnionym pierwszorzędowym punktem końcowym, jeśli SPP jest krótki. Przy długim SPP, zwłaszcza powyżej 12 miesięcy, takie podejście wydaje się nie mieć uzasadnienia. Znacząco statystycznie poprawę w zakresie OS znacznie trudniej jest więc wykazać w przypadku długiego SPP. W przypadku krótkiego czasu SPP stwierdza się korzyść, dużego stopnia korelację pomiędzy współczynnikami hazardu PFS i OS. Na podstawie tych analiz matematycznych można wnioskować, że istotne wydłużenie PFS w przypadku SPP poniżej 12 miesięcy z bardzo dużym prawdopodobieństwem koreluje ze znaczącym wydłużeniem OS. Przykładem może być czas SPP u pacjentów leczonych z powodu raka nerki ewerolimusem wynoszący 14,8 miesiąca - 4,9 miesiąca = 9,9 miesiąca. Taka wartość wskazuje na to, że prawdopodobieństwo korelacji pomiędzy korzyścią w zakresie PFS a korzyścią w zakresie OS jest bardzo duże. Podobnie w przypadku innych leków stosowanych w terapii zaawansowanego raka nerki można wyliczyć czas SPP, aby oszacować prawdopodobieństwo korelacji PFS z OS. Heng i wsp. w 2010 roku [24] opublikowali wyniki analizy retrospektywnej 1158 przypadków pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki leczonych lekami celowanymi w celu uzyskania odpowiedzi na istotne pytanie: czy istnieje zależność między czasem wolnym od progresji choroby nowotworowej a czasem przeżycia całkowitego będącym tradycyjnym złotym standardem oceny skuteczności terapii onkologicznych w badaniach klinicz-

nych? W analizie tej czas przeżycia całkowitego zdefiniowany został jako czas od rozpoczęcia leczenia danym lekiem do daty zgonu, niezależnie od przyczyny, lub do czasu ostatniego kontaktu z pacjentem. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej zdefiniowany został jako czas od rozpoczęcia terapii danym lekiem do udokumentowania progresji choroby lub zgonu bądź utraty kontaktu z pacjentem. Progresja choroby określana była zgodnie z kryteriami RECIST. Pacjenci zakwalifikowani do analizy otrzymywali leczenie sunitynibem, sorafenibem, bewacyzumabem, temsyrolimusem lub aksytynibem. Mediana PFS dla wszystkich pacjentów ($n=1158$) wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 6,8–8,2 miesiąca), natomiast mediana OS – 19,7 miesiąca (95% CI: 18,1–21,6 miesiąca). Mediana czasu po progresji (PPS, ang. *post-progression survival*, czas od progresji do zgonu) w przypadku pacjentów, u których progresja wystąpiła przed zgonem, wyniosła 8,5 miesiąca (95% CI: 7,8–9,3 miesiąca). Po przeprowadzeniu analiz autorzy badania stwierdzili wyraźną korelację między PFS a OS. Wykazali oni, że u pacjentów z rozsiałym RCC, u których w trakcie leczenia doszło do progresji choroby nowotworowej, ryzyko zgonu było 3-krotnie większe niż u pacjentów, u których progresja choroby w tym samym punkcie czasu nie wystąpiła. Badacze zaobserwowali znaczącą dodatnią zależność pomiędzy PFS i OS, co wykazali za pomocą dwóch metod statystycznych: statystyki tau Kendalla (0,42) oraz modelu Fleischer'a (0,66). W celu ustalenia spójności uzyskanych wyników z wartościami prognozowanymi badacze posłużyli się badaniem przeprowadzonym przez Broglio i Berry [23], którzy wskazują na zależność korelacji między PFS a OS od czasu przeżycia po progresji choroby nowotworowej (SPP). Na podstawie przeprowadzonych analiz Heng i wsp. wnioskują, że progresja choroby w 3. i 6. miesiącu leczenia jest czynnikiem predykcyjnym OS, i wskazują, że ich zdaniem PFS może stanowić znaczący pośredni punkt końcowy dla OS u pacjentów z rozsiałym rakiem nerki leczonych nowoczesnymi lekami.

WNIOSKI

W ocenie efektywności nowoczesnych terapii onkologicznych standardem pozostaje OS. Niewątpliwie jednak uzyskanie znacząco statystycznie różnicy w zakresie OS, zwłaszcza w przypadku nowotworów o krótkim spodziewanym czasie przeżycia, jest w dużym stopniu utrudnione. Nowe interwencje w zaawansowanym raku nerki wskazują na korzyść w zakresie PFS w porównaniu z interferonem alfa lub placebo. Wiadomo, że w przypadku nowotworów z ograniczonymi możliwościami dalszego leczenia PFS koreluje z OS. Wiadomo również, że w badaniach klinicznych, których schematy nie obejmowały *cross-over*, PFS korelował z OS. Niestety, ze względów etycznych w przypadku

skuteczności danej terapii wykluczenie *cross-over* nie zawsze jest możliwe, co utrudnia uzyskanie wiarygodnych parametrów OS potwierdzających skuteczność danej terapii [12]. Kolejnym utrudnieniem w ocenie OS są terapie stosowane po zakończeniu badania klinicznego, zaburzające wiarygodny wynik, oraz ograniczenia związane z wielkością badanej próby. Na podstawie danych dostępnych z badań klinicznych wykonywane są analizy eksploracyjne, takie jak np. IPCW oraz RPSFT, bowiem w tych przypadkach zwykle nie ma możliwości wykazania korzyści w zakresie PFS na podstawie wartości OS analizowanych zgodnie z regułą ITT, czyli analizy w grupach, tak jak to zostało zaplanowane na początku badania. Natomiast w przypadku, gdy *cross-over* została objęta stosunkowo małą grupą pacjentów, analizę wykonuje się po wyłączeniu z analizy pacjentów, którzy zostali objęci tą procedurą. Na podstawie najnowszych doniesień dotyczących korelacji między PFS a OS w zaawansowanym/rozsiałym raku nerki można wnioskować, że pacjenci otrzymu-

jący te leki odnoszą korzyść nie tylko w zakresie PFS, ale również w zakresie OS. Wnioskując z przeprowadzonych dotychczas analiz eksploracyjnych czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych sunitynibem, sorafenibem, pazopanibem i ewerolimusem oraz z wyników dostępnych publikacji na temat korelacji między PFS a OS, można stwierdzić, iż leki te przynoszą pacjentom z zaawansowanym/rozsiałym rakiem nerki korzyść kliniczną. Choroba ta, w związku z dostępnością tych leków, ma szanse nabrać charakteru choroby przewlekłej, szczególnie w przypadku zaistnienia możliwości stosowania kolejnych linii leczenia i dobrej tolerancji nowoczesnych leków. Na podstawie przedstawionych wyników randomizowanych badań klinicznych zostały opracowane zalecenia ESMO (ang. *European Society of Medical Oncology*) dotyczące leczenia chorób nowotworowych w Europie, w tym zalecenia dotyczące leczenia raka nerki, w których uwzględniono stosowanie wszystkich leków zarejestrowanych do stosowania w terapii zaawansowanego/rozsiałego raka nerki [25].

Piśmiennictwo

1. Ravaud A., Bernhard J.C., Gross-Goupil M.: Treatment Strategies in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European Oncology* 2010; 6(2): 41-6.
2. Motzer R.J., Molina A.M.: Targeting Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(20): 3274-3276.
3. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271-2281.
4. Lebowitz D., Kay A., Berg W. et al.: Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard. *Cancer J.* 2009; 15(5): 386-394.
5. Plimack E.R., Tannir N., Lin E. et al.: Patterns of disease progression in metastatic renal cell carcinoma patients treated with antivasular agents and interferon. *Cancer* 2009; 115: 1859-1866.
6. Panageas K.S., Ben-Porat L., Dickler M.N. et al.: When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 428-32.
7. Oudard S.: More than 4 years of progression-free survival in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated sequentially with sunitinib, everolimus, sorafenib and temsirolimus. *Anticancer Res.* 2010; 30: 5223-5226.
8. Pazdur R.: Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
9. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [online: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf].
10. Apolone G., Joppi R., Garattini A.: Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br. J. Canc.* 2005; 93: 504-509.
11. Dagher R., Johnson J., Williams G.: Accelerated approval of oncology products: a decade of experience. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96(20): 1500-1509.
12. Knox J.J.: Progression-free survival as endpoint in metastatic RCC? *Lancet* 2008; 372: 427-429.
13. Dodd L.E., Korn E.L., Freidlin B. et al.: Blinded Independent Central Review of Progression-Free Survival in Phase III Clinical Trials: Important Design Element or Unnecessary Expense? *J. Clin. Oncol.* 2009; 26(22): 3791-3796.
14. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265.
15. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.: 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.
16. Grunwald V., Beutel G., Schuch-Jantsch S.: Circulating endothelial cells are an early predictor in renal cell carcinoma for tumor response to sunitinib. *BMC Cancer* 2010; 10: 695 [doi: 10.1186/1471-2407-10-695].
17. Mills E.J., Rachlis B., O'Regan C. et al.: Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009; 9: 34 [doi: 10.1186/1471-2407-9-34].
18. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Szczylik C. et al.: Randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma 9mRCC: final overall survival (OS) results. *Ann. Oncol.* 2010; 21(suppl. 8): viii10. LBA 22.
19. Korhonen P., Malangone E., Sherman S. et al.: Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights (IPCW) and rank preserving structural failure time (RPSFT) models: Two analyses from the RECORD-1 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 15s (suppl; abstr 4595).
20. Sternberg C.N., Davis I.D., 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: 1061-8.

21. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P.: 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.
22. Delea T., Khuu A., Kay A. et al.: Association between treatment effects on disease progression (DP) endpoints and overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 27: 15s. 2009 (suppl; abstr 5105).
23. Broglio K.R., Berry D.A.: Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 1642-1649.
24. Heng D.Y., Xie W., Bjarnason G.A. et al.: Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary Targeted therapy. *Cancer* 2010 [DOI: 10.1002/cncr.25750, www.interscience.wiley.com].
25. Escudier B., Kataja V.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 137-139.
26. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
27. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. et al.: First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2008; 8: 1470-14766.
28. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al.: 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.
29. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115-124.
30. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125-134.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel.: (22) 681-72-35
e-mail: cszczylik@wp.pl