

Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена

NEW CAPACITIES OF TARGETED THERAPY FOR METASTATIC RENAL-CELL CARCINOMA

B. Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology

The efficacy and tolerability of temsirolimus are considered in patients with metastatic renal-cell carcinoma. The drug has been found to have a high antitumor activity and a good tolerability in patients with disseminated renal-cell carcinoma with a very poor prognosis and to cause few side effects.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, mTOR inhibitors, Temsirolimus

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет в настоящее время одну из наиболее важных проблем онкоурологии в связи с ежегодно возрастающими показателями заболеваемости и смертности от данного злокачественного новообразования. Каждый год в мире диагностируют около 210 000 новых случаев ПКР, что составляет приблизительно 2% в структуре онкологической заболеваемости [1]. ПКР занимает 3-е место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы. В России в 2007 г. выявлено 16 770 больных со злокачественными новообразованиями почки. В структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,13% у мужчин и 2,87% — у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России среди опухолей мочеполовой системы ПКР устойчиво занимает 2-е место (43,9%), уступая только раку предстательной железы. Ежегодно в России от ПКР умирают 8193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных новообразований [2].

Рост заболеваемости ПКР обусловлен улучшением ранней диагностики на основе ультразвукового исследования и компьютерной томографии. В настоящее время у 60% первичных больных диагностируют локализованный ПКР и у 25% по-прежнему выявляют местно-распространенный ПКР с отдаленными и/или регионарными метастазами.

Радикальная нефрэктомия является основным методом терапии больных ПКР на стадии локализованного и местно-распространенного процесса, позволяющим излечить значительную часть пациентов. Однако после хирургического лечения больных с локализованной и местно-распространенной стадиями заболевания вероятность возникновения рецидива и метастазов составляет 20—30% [1, 3, 4]. Показатели общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим ПКР разочаровывают: 5-летняя выживаемость составляет не более 10%, поэтому проб-

лема лечения данной группы больных крайне актуальна [5].

Как известно, ПКР нечувствителен к лучевой (ЛТ), химио- (ХТ) и гормонотерапии (ГТ). Применение гормональных и химиопрепаратов не приводит к улучшению результатов лечения, и общий ответ составляет <5%. ЛТ используют только у больных ПКР с нерезектабельными метастазами в головной мозг и для снижения болевого синдрома, обусловленного костными метастазами [6—8].

Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного ПКР послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов к лечению.

Возникновение спорадического ПКР в 65% случаев связано с биаллельной инактивацией опухоли-супрессорного гена von Hippel—Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [9]. Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоли-супрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при распространенном ПКР [9—11].

В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α — Hypoxia-inducible factor- α), гидролизует, что позволяет ей закрепиться на белке-продукте гена VHL, провоцирующем деструкцию HIF- α по протеасомному пути (рис. 1). При отсутствии нормального гена VHL гидроксигированный HIF- α аккумулируется и становится способным к гетеродимеризации с HIF- β , что приводит к активации транскрипции серии элементов, индуцированных гипоксией, и гиперэкспрессии факторов роста: сосудисто-эндотелиального — VEGF (vascular endothelial growth factor), тромбоцитарного — PDGF (platelet-derived growth factor) и трансформирующего — TGF- α и β (transforming growth factor). Ги-

перэкспрессия VEGF, PDGF и TGF- β активирует расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Клеточная пролиферация и ангиогенез активируются посредством передачи сигнала через тирозинкиназные рецепторы VEGF и PDGF, поэтому гиперэкспрессия этих тирозинкиназных рецепторов также является одним из механизмов роста и ангиогенеза опухоли. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [10, 11].

Наибольшего успеха удалось добиться в понимании значения управляемого гипоксией пути, включающего фактор, индуцированный гипоксией — HIF, и сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF. Кроме того, новый взгляд на случаи резистентности и использование в течение долгого времени препаратов, действующих через HIF/VEGF-путь, привели к поиску альтернативных путей. Другим важным первичным или альтернативным путем развития ПКР стал путь mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина у млекопитающих).

Путь mTOR участвует в ангиогенезе и опосредован через путь PI-3-киназ (phosphatidylinositol 3-kinase); mTOR регулирует трансляцию 4EBP1-связывающего белка (4EBP1 — eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein) и S6K1-рибосомной киназы (S6K1 — ribosomal S6 kinase 1). mTOR не только находится под контролем PI-3-киназы со всеми вытекающими реакциями, но и участвует в стабилизации этого пути. mTOR активизирует ангиогенез при ПКР, вырабатывая VEGF, способствующий пролиферации эндотелиальных клеток через активацию Akt сывороточных/треониновых киназ и антиапоптотических механизмов (рис. 2). PI-3-киназы стимулируют активацию Akt, которая ингибирует комплекс белков TSC1 и TSC2 (TSC — tuberous sclerosis complex) от активизации mTOR. Кроме того, mTOR способен ингибировать PI-3/Akt-путь [12, 13].

По данным литературы, путь mTOR существенно изменен при светлоклеточных вариантах ПКР, низкодифференцированных опухолях и опухолях с плохим прогнозом.

Мутация или делеция гена-супрессора опухоли PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome Ten) встречается у большого многообразия более агрессивных солидных опухолей. PTEN дезактивирует Akt-путь. Исследования экспрессии

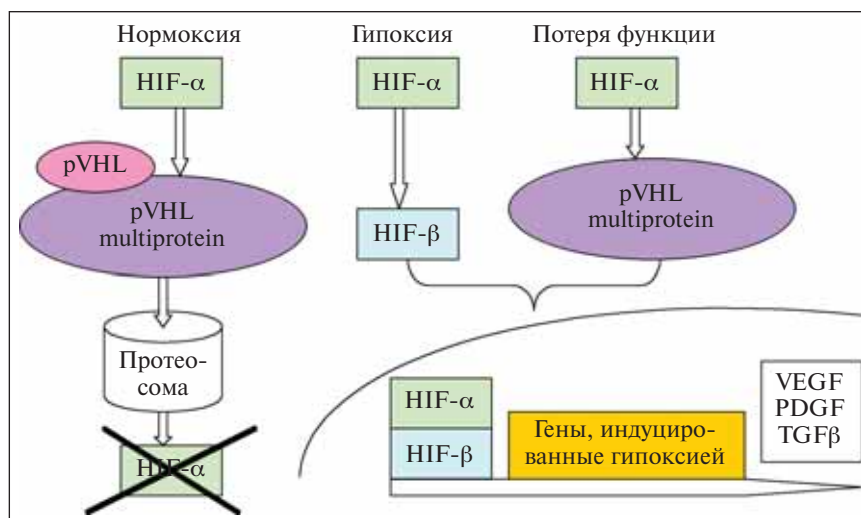


Рис. 1. Путь HIF [11]

белка PTEN при ПКР доказали, что в гистологических препаратах нормальной почечной ткани была высокая экспрессия PTEN, в то время как при ПКР его экспрессия уменьшается до 10% [13, 14].

Таким образом, прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического ПКР, подавляющих опухолевую пролиферацию и ангиогенез: сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, темсиrolimus, эверолимус и др. [15–17].

Во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных ПКР. Стратификацию пациентов по группам прогноза в исследованиях проводят на основании прогностической модели Memorial Sloan-

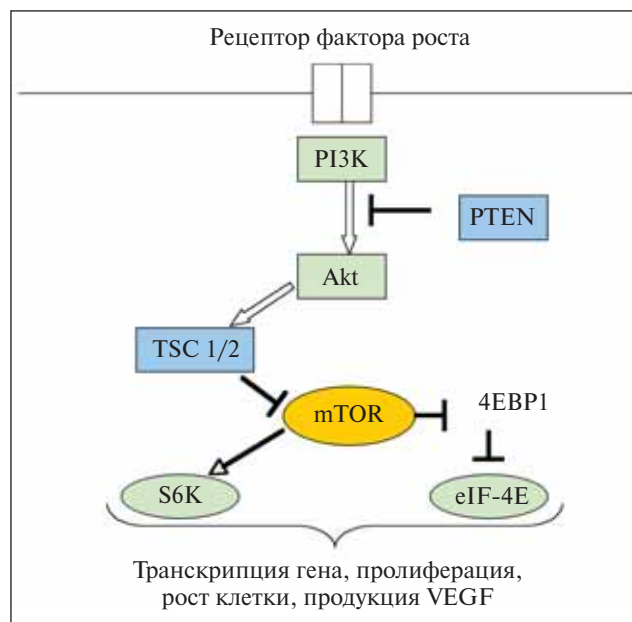


Рис. 2. Путь mTOR [11]

Kettering Cancer Center (MSKCC), включающей 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов: соматический статус по шкале Карновского <80%, повышение более чем в 1,5 раза по сравнению с нормой уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. На основании этих факторов риска выделяют 3 прогностические группы: группа благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группа с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группа неблагоприятного прогноза (≥3 факторов риска) [18, 19].

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназ продемонстрировал высокую их эффективность у больных метастатическим ПКР и увеличение ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) при умеренно выраженной токсичности. Однако, по данным большинства международных многоцентровых рандомизированных исследований, в группе больных с неблагоприятным прогнозом была отмечена низкая эффективность ингибиторов тирозинкиназ, действующих на звенья HIF/ VEGF-пути. Так, в международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы, сравнивавшем сунитиниб с интерфероном-α (ИФН-α) в качестве 1-й линии лечения у 750 больных метастатическим ПКР, сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов, принимавших сунитиниб, составила 14,9 мес против 8,4 мес в группе ИФН-α. В группе промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования оказалась ниже, но также более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем у пациентов, получавших ИФН-α, — 10,8 мес против 3,8 мес и 3,9 мес против 1,2 мес соответственно [20–22].

При анализе результатов лечения препаратами, действующими на альтернативный путь развития ПКР mTOR, отмечена противоопухолевая активность темсиролимуса у больных распространенным ПКР с крайне неблагоприятным прогнозом [23].

Темсиролимус — препарат, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Темсиролимус, ингибируя тирозинкиназные пути mTOR опосредованно через Akt-сигнальные пути, снижает уровни HIF и VEGF. Темсиролимус — растворимый сложный эфир рапамицина, натуральный продукт, который был первоначально разработан как противогрибковый, а затем как иммуносупрессивный препарат с противораковой активностью. Рапамицин был выделен из почвенных бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, найденных на острове Рапа Нуй (остров Пасхи) в 1975 г. В 1999 г. рапамицин был

зарегистрирован как иммунодепрессант и использовался для профилактики отторжения пересаженных органов, в частности почек. Лабораторное изучение рапамицина, начавшееся в 1980-х годах, показало противоопухолевую активность при некоторых солидных опухолях. В 1990 г. синтезировали производное рапамицина, обладающее противораковой активностью и получившее название темсиролимус [24–26].

В начальных клинических исследованиях у больных различными злокачественными заболеваниями темсиролимус вводили внутривенно (в/в), корректируя дозировку с учетом площади поверхности тела, а также оценивали переносимость, безопасность и фармакокинетику препарата. Наилучшую переносимость темсиролимуса в широком диапазоне доз (7,5–165 мг/м²) отметили при проведении 30-минутной в/в инфузии 1 раз в неделю. Основным дозозамещающим побочным эффектом являлось развитие тромбоцитопении, а самыми частыми были сыпь, воспалительные изменения слизистых, стоматит. В исследованиях ранних фаз противоопухолевая активность препарата зафиксирована у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, в том числе у больных распространенным ПКР [23].

Несмотря на то что темсиролимус — это не пролекарство, его главный метаболит, сиролимус, также ингибирует mTOR. Фармакокинетический анализ показал, что доза темсиролимуса, скорректированная с учетом площади поверхности тела, не улучшает эффективность препарата. В исследовании II фазы включали больных диссеминированным ПКР, получавших иммунотерапию цитокинами, и тех, кому она не была показана. Согласно дизайну исследования пациентам в/в вводили 25, 75 или 250 мг темсиролимуса в виде 30-минутной инфузии 1 раз в неделю. Несмотря на то что частота объективных ответов всей популяции исследуемых составила всего 7%, частота контроля над болезнью (достижение ремиссии или стабилизация в течение >24 нед) — 51%. По результатам исследования, показатели БРВ и ОВ выглядели многообещающе, особенно для группы больных с неблагоприятным прогнозом и пациентов, плохо ответивших на иммунотерапию цитокинами. Эффективность различных доз темсиролимуса была сопоставимой, при эскалации дозировки достоверного влияния на БРВ и ОВ не выявили, и дозировка 25 мг была выбрана для дальнейших исследований [27].

Обнадешающие результаты лечения больных ПКР неблагоприятного прогноза послужили поводом для набора пациентов в рандомизированное исследование III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиролимуса, ИФН-α или комбинации этих препаратов для ранее не леченных больных диссеминированным ПКР группы неблагоприятного прогноза MSKCC. Согласно дизайну исследования пациентам

в/в вводим темсиrolimus в дозе 25 мг 1 раз в неделю и делали подкожные инъекции ИФН- α в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю или в/в темсиrolimus — 15 мг 1 раз в неделю и подкожные инъекции ИФН- α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю. В исследование включили 626 пациентов с неблагоприятным прогнозом метастатического ПКР. На фоне применения темсиrolимуса в монорежиме отметили статистически достоверное увеличение показателей ОВ и БРВ по сравнению с ИФН- α ($p < 0,001$). Показатели ОВ больных ПКР, получающих комбинированную терапию темсиrolимусом и ИФН- α , оказались более продолжительными, но статистически недостоверными по сравнению с группой монотерапии ИФН- α , тогда как выживаемость без прогрессирования была достоверно выше в группе с применением комбинации препаратов. Медиана ОВ в группах темсиrolимуса, ИФН- α и их комбинации составила 10,9, 7,3 и 8,4 мес соответственно. Выживаемость без прогрессирования в этих же группах согласно независимой центральной оценке — 5,5, 3,1 и 4,7 мес соответственно, а согласно исследовательской оценке — 3,8, 1,9 и 3,7 мес. Частота объективных ответов составила 8,6, 4,8 и 8,1% для больных, получавших темсиrolимус, ИФН- α и их комбинацию. Доля пациентов с объективным ответом или стабилизацией > 6 мес была больше в группах темсиrolимуса (32,1%) и комбинированного лечения (28,1%), чем в группе ИФН- α (15,5%); $p < 0,001$ [28].

Переносимость темсиrolимуса в качестве монотерапии была лучше по сравнению с таковой у ИФН- α . Побочные эффекты III–IV степени тяжести чаще всего наблюдались в группе темсиrolимуса и включали: астению (11%), анемию (20%) и диспноэ (9%), лимфопению (16%). К наиболее часто встречаемым неблагоприятным явлениям всех степеней тяжести относили гипергликемию, гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, зафиксированные в группах монотерапии темсиrolимусом и комбинации препаратов. В группе монотерапии ИФН- α данные явления имели место реже. Указанные побочные эффекты появлялись из-за ингибирования mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров [28].

На основании доказанной эффективности темсиrolимуса в исследованиях III и II фазы препарат рекомендовано использовать в дозе 25 мг в виде 30-минутной в/в инфузии 1 раз в неделю независимо от площади поверхности тела. За 30 мин до введения препарата необходимо сделать премедикацию H₁-антигистаминным препаратом. При появлении серьезных побочных явлений III–IV степени тяжести (нейтропения) на фоне лечения темсиrolимусом возможно прекращение введения препарата, а при снижении нежелательных явлений до II степени токсичности — введение дозы, редуцированной на 5 мг/нед, но не < 15 мг/нед [23, 26, 27, 29].

В настоящее время темсиrolимус зарегистрирован в европейских странах и США в качестве препарата 1-й линии для лечения светлоклеточного метастатического ПКР неблагоприятного прогноза. В РФ темсиrolимус пока еще не зарегистрирован.

Вторым препаратом из группы ингибиторов mTOR, продемонстрировавшим эффективность при лечении метастатического ПКР, стал эверолимус. На сегодняшний день эверолимус зарегистрирован только в США. С учетом эффективности, доказанной в исследованиях II и III фазы, препарат рекомендовано использовать в качестве терапии 2-й линии для лечения светлоклеточного метастатического ПКР при неэффективности ингибиторов тирозинкиназ [30, 31].

Для увеличения ингибирования ангиогенеза ингибиторы mTOR комбинировали с другими антиангиогенными препаратами, тем самым воздействуя на различные пути неоангиогенеза.

Темсиrolимус и бевацизумаб использовали в стандартных дозировках в I фазе исследования: темсиrolимус — 25 мг в/в еженедельно и бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед в/в. Основными дозолимитирующими побочными эффектами были стоматит III степени и гипертриглицеридемия. У 8 из 12 включенных пациентов зафиксирован частичный ответ [32].

Также оценивали комбинацию темсиrolимуса и сорафениба. Тридцать три включенных пациента лечились с эскалацией непрерывных доз сорафениба (200 мг 2 раза в день и 400 мг 2 раза в день) и темсиrolимуса в/в еженедельно (15 и 25 мг). К основным дозолимитирующим побочным эффектам относили ладонно-подошвенный синдром, мукозит, сыпь, тромбоцитопению, нейтропению и повышение уровня креатинина III степени. Полная рекомендуемая доза обоих препаратов не применялась главным образом вследствие возможного развития мукозита [33].

Для прогнозирования течения метастатического ПКР обычно используют прогностическую модель MSKCC. Однако недостаточно информации о том, как идентифицировать пациентов, которые имеют хорошие шансы на положительный эффект от терапии ингибиторами тирозинкиназ и ангиогенеза. В этом отношении одно из основных исследований с применением сунитиниба в качестве терапии 1-й линии показывало, что уровень гемоглобина ниже нормы ($p = 0,004$), кальциемия > 10 мг/мл ($p = 0,001$), соматический статус по шкале ECOG > 0 ($p = 0,0005$), наличие более чем одного метастатического очага ($p = 0,0064$) и интервал между диагнозом и началом лечения < 1 года ($p = 0,0002$) являлись независимыми неблагоприятными прогностическими факторами [34].

В большинство клинических исследований включают больных с преимущественно светлоклеточными вариантами ПКР и сегодня нет перспек-

тивных данных относительно других гистологических вариантов этого заболевания, таких как папиллярный и хромофобный ПКР.

В III фазе исследования, сравнивающего темсиrolимус и ИФН- α , 18% больных были с несветлоклеточными вариантами ПКР. Выживаемость без прогрессирования и ОВ больных с папиллярным ПКР составили 7 и 11,6 мес соответственно, в то время как при светлоклеточных вариантах ПКР — 5,5 и 10,6 мес [28].

Результаты, полученные в клинических исследованиях, еще раз подчеркнули важное значение ингибиторов mTOR в лечении ПКР и расширили диапазон больных, подходящих для терапии данной группой препаратов.

Заключение

Прогресс в молекулярной биологии привел к разработке новых препаратов для лечения метастатического ПКР, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза. По данным последних клинических исследований, ингибиторы mTOR продемонстрировали высокую эффективность, безопасность, переносимость, низкую частоту развития побочных эффектов и улучшение показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования при лечении распространенного ПКР. Несомненным достоинством характеристик темсиrolимуса является в/в введение, позволяющее врачу еженедельно контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата.

Литература

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74—108.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
3. Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:199—203.
4. Ravaud A., Debled M. Present achievements in the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;31:77—87.
5. US National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) cancer statistics review: kidney and renal pelvis cancer; 5-yr relative survival rates, 1996—2002. Available at http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2003/search.pl#results
6. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2009.
7. National Comprehensive Cancer Network, Cancer- and Treatment- Kidney Cancer. Practice Guidelines in Oncology, 2009. v. 1.
8. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983—1993. *Semin Oncol* 1995;22:42—60.
9. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008;(Suppl 7):579—84.
10. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(2):82—7.
11. Ravaud A., Wallerand H., Culine S. et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;54(2):315—25.
12. Hudson C.C., Liu M., Chiang G.G. et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002;22:7004—14.
13. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926—45.
14. Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007;109:2257—67.
15. Patard J.-J. New treatment options for renal cell cancer critical evaluation. *Eur Urol Suppl* 2008;7(5):443—6.
16. Eisen T., Christmas T. Clinical progress in Renal Cancer. London, 2007. p. 47—61, 173—91.
17. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601—9.
18. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530—40.
19. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289—96.
20. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
21. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon- α (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):256. Abstr. 5024.
22. Motzer R.J., Michaelson M.D., Hutson T.E. Sunitinib versus interferon α as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:301. Abstr. 4509.
23. Raymond E., Alexandre J., Faivre S. et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336—47.
24. Rini B.I. Temsirolimus, an Inhibitor of Mammalian Target of rapamycin. *Clin Cancer Res* 2008;14:1286.
25. Peralba J.M., DeGraffenried L., Friedrichs W. et al. Pharmacodynamic evaluation of CCI-779, an inhibitor of mTOR, in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:2887—92.
26. Brugarolas J., Lotan Y., Watumull L., Kabbani W. Sirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3457—60.
27. Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909—18.
28. 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—81.
29. Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Onc* 2008;19(8):1369—70.
30. Jac J., Giessinger S., Khan M. et al. A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2007;25:5107.
31. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449—56.
32. Merchan J.R., Liu G., Fitch T. et al. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: phase I safety and activity results. *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2007;25:5034.
33. Patnaik A., Ricart A., Cooper J. et al. A phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of sorafenib (S), a multi-targeted kinase inhibitor in combination with temsirolimus (T), an mTOR inhibitor in patients with advanced solid malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3512.
34. Motzer R.J., Figlin R.A., Hutson T.E. et al. Sunitinib versus interferon- α (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors [meeting abstracts]. *J Clin Oncol* 2007;25:5024.