

Е.О. Стаховський
О.А. Войленко
О.Е. Стаховський

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЗАСТОСУВАННЯ СОРАФЕНІБУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З МЕТАСТАТИЧНОЮ НИРКОВО- КЛІТИННОЮ КАРЦИНОМОЮ

Ключові слова: нирково-клітинна карцинома, цитокіноterapia, спрямована терапия молекулярної дії, сорафеніб, індивідуалізація лікування.

Резюме. Наведено аналіз даних щодо ефективності застосування сорафенібу при лікуванні пацієнтів із метастатичним нирково-клітинним раком (МНР), розглянуто критерії індивідуалізації застосування препарату залежно від клінічних характеристик захворювання, загального стану пацієнта, наявності супутньої патології, анамнезу та мети лікування.

Рак нирки (РН) — відносно нечастий тип злоякісних пухлин, однак захворюваність на РН в усьому світі впродовж останніх 50 років постійно зростає, причому швидше, ніж при інших типах пухлин (на 2–4% щороку). В Україні у 2008 р. на РН захворіли 5306 осіб, померли 2458; захворюваність становила 11,5 (грубий показник), 7,6 (світовий стандарт) на 100 тис. населення. У США та Західній Європі показники захворюваності вищі на 40–50%. Незважаючи на суттєве підвищення захворюваності на РН, смертність прогресивно знижується, що обумовлено головним чином успіхами сучасної діагностики захворювання (зокрема ультрависльовими методами), без чого неможливе радикальне хірургічне лікування. Це дало можливість підвищити показники 5-річної виживаності, наприклад, в США — від 20,0 (у 1974—1976 рр.) до 63,9% (у 1995—2000 рр.). Однак в Україні протягом останніх років цей показник є нижчим від 40%. Незважаючи на успіхи в діагностиці і лікуванні, упродовж першого року після встановлення діагнозу в США помирає кожен четвертий хворий, а в Україні — кожен третій (у 2008 р. із числа тих, хто захворів вперше не прожили одного року 28,4%) [1–3].

РН частіше уражає немолодих людей — пік захворюваності припадає на вік 60–70 років. Серед первинних пухлин нирок понад 90% є злоякісними, а 80–85% в останній групі — це нирковоклітинний рак (НРК). Серед НРК виділяють 5 основних підтипів (світлоклітинний, папілярний (тип 1 або 2), темноклітинний, онкоцитом), розвиток яких обумовлений змінами в різних генах; гістологічний підтип має важливе значення для прогнозу і вибору методу медикаментозного лікування. Єдиним методом, що здатний повністювилікувати хворого, залишається радикальна нефректомія (а в частині пацієнтів — резекція нирки з пухлиною). Близько третини первинних хворих на НРК і майже така ж частка прооперованих пацієнтів мають віддалені метастази (М); у таких хворих радикальне лікування дотепер неможливе.

НРК резистентний до опромінення та хіміотерапії (ХТ). За даними 83 клінічних досліджень (понад 4000 хворих) загальна ефективність ХТ становить лише 6%. Променева терапия застосовується лише з паліативною метою — для зменшення болю при кісткових або абдомінальних М, або при М у мозок

[2, 3]. Упродовж багатьох років єдиним методом лікування при занедбаному НРК була імунотерапія, зокрема системне застосування інтерферону-альфа (ІФН-альфа) та ІЛ-2 [4, 5]. Хоча лікування цитокінами, а особливо високими дозами ІЛ-2, є відносно ефективним, його широко не застосовують у зв'язку із значною токсичною дією [4, 6, 7]; не показана цитокіноterapia і пацієнтам, які за критеріями MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) належать до груп високого та середнього ризику [4].

Від початку цього тисячоліття НРК поступово переходить до групи пухлин, при яких можливо досягнути суттєвого подовження тривалості життя пацієнтів і підтримання його якості. Це стало можливим завдяки розробці і клінічному впровадженню препаратів ціль-спрямованої молекулярної дії, які здатні значно покращити прогноз МНРК. На основі результатів рандомізованих кінічних досліджень для лікування пацієнтів із МНРК рекомендовано 6 препаратів. 5 із них є пероральними засобами з внутрішньоклітинним ефектом: сорафеніб [8, 9], сунітініб [10], пазопаніб [11] представляють собою багатоцільові низькомолекулярні інгібітори рецепторних і нерцепторних кіназ; темсіролімус [12] та еверолімус [13] — інгібують мішень для рапаміцину у савців (mTOR), яка є важливою детермінантою проліферативної активності клітин та часто регульована при НРК. Бевацизумаб [14, 15] є моноклональним антитілом до фактора зросту ендотелію судин (VEGF) і діє поза клітиною.

Першим інгібітором кіназ, ліцензованим для лікування пацієнтів із НРК, став сорафеніб (Nexavar, «Bayer»), мішенями якого є тирозинкінази рецепторів VEGFR та PDGFR, а також серин-треонінова кіназа — білок Raf-1. Сорафеніб застосовують у дозі по 400 мг двічі на добу без інтервалів у лікуванні. Затвердження препарату базувалося на опублікованих на початку 2007 р. результатах найбільшого з досліджень III фази — TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), в якому брали участь і українські онкологи та онкоурологи [8]. У цьому дослідженні порівнювали тривалість безрецидивного періоду, загальної виживаності, відношення ризиків прогресування хвороби при прийомі сорафенібу або

плацебо у пацієнтів із світлоклітинним НКР із низьким або проміжним ризиком, яким цитокінотерапія не була показана або виявилася неефективною. Вже при першому аналізі з'ясувалося, що сорафеніб є ефективним засобом у пролікованих раніше хворих — медіана часу без прогресування становила 5,5 проти 2,8 міс у групі плацебо ($p < 0,000001$). Тому визнано неетичним продовження спостереження за групою плацебо — всі хворі почали отримувати сорафеніб. Медіана виживаності становила 19,3 проти 15,9 міс відповідно ($p = 0,02$); відношення ризиків 0,78 (95% ДІ 0,62–0,97, $p = 0,028$) [9]. Ефективність та безпечність сорафенібу підтвердили і програми EAP, проведені в Європі та Північній Америці. У рамках Європейського дослідження (EUARCCS) 1155 пацієнтів із прогресуючим чи розповсюдженим НКР, для яких попередня системна терапія виявилася неефективною або яким не підходить лікування цитокінами, отримували сорафеніб до моменту прогресії чи появи виражених побічних проявів [16]. До подібного північноамериканського дослідження (N.Am-ARCCS) було включено 2504 пацієнти [17]. У результаті отримано великий масив репрезентативних даних про ефективність та безпечність сорафенібу у пацієнтів різних клінічних груп. Низка ретроспективних досліджень та досліджень окремих випадків додають цінну інформацію щодо результатів застосування сорафенібу також і у порівняно менш розповсюджених клінічних ситуаціях — наприклад у пацієнтів на діалізі [18, 19] та у пацієнтів із М у мозок [20]. Сорафеніб також вивчали у дослідженні II фази, порівнюючи із ІФН, у пацієнтів із нелікованою розповсюдженою НКР. Зменшення розміру пухлини було більш вираженим у групі пацієнтів, які отримували сорафеніб. Показники безрецидивної виживаності були близькими в обох групах. Тим самим було доведено доцільність переходу на лікування сорафенібом у разі прогресії захворювання при лікуванні ІФН. [21]. Нині сорафеніб входить до більшості рекомендацій як засіб для II лінії лікування НКР, що спрогресував після імунотерапії [9]. В Європі сорафеніб ліцензований у якості препарату I лінії для лікування пацієнтів із розповсюдженим НКР, у яких цитокінотерапія не рекомендована або виявилася неефективною («у певній групі пацієнтів» згідно з рекомендаціями NCCN) [24].

На сучасному етапі медикаментозного лікування пацієнтів із МНКР актуальним є питання індивідуалізації вибору того чи іншого таргетного препарату (або їх комбінації) з метою досягнення оптимального ефекту в кожній конкретній клінічній ситуації. Пацієнти з МНКР являють собою неоднорідну групу і немає єдиного препарату, який був би найкращим для усіх без винятку. Хоча результати рандомізованих клінічних досліджень є надзвичайно важливою складовою у прийнятті рішення щодо лікування, однак їх недостатньо, щоб бути твердо впевненими у виборі терапії для окремого пацієнта. Порівняння результатів різних досліджень (у тому числі ключових досліджень фази III) часто не коректне, оскільки вони проводи-

лися у неідентичних популяціях пацієнтів (з різними прогностичними чинниками, неспівпадаючими анамнезом лікування та критеріями виключення). На сьогодні немає досліджень, які б безпосередньо порівнювали препарати один з одним, щоб робити висновки щодо їхньої відносної ефективності та переносимості у пацієнтів із НКР. Окрім того, серед залучених до рандомізованих досліджень певні групи пацієнтів представлені недостатньо, а саме: люди похилого віку, із супутніми захворюваннями [22], хворі з М у головний мозок; надзвичайно мало інформації щодо пацієнтів, для яких таргетна терапія виявилася неефективною.

Групою європейських фахівців (з Іспанії, Великої Британії, Польщі, Нідерландів та Італії) на основі аналізу даних (на початок 2008 р.) щодо медикаментозного лікування пацієнтів із МНКР було виділено та класифіковано чинники, які можуть впливати на переносимість і ефективність терапії [23], та розроблено схему, на основі якої можна оцінити обґрунтованість використання того чи іншого препарату в залежності від кожного з цих чинників. Виділено 9 чинників, які слід брати до уваги для індивідуалізації лікування, та згруповано їх у 3 категорії: **характеристика захворювання** (категорія ризику MSKCC, кількість та локалізація М, гістологічний тип НКР); **характеристика пацієнта** (вік, загальний стан за шкалою ECOG, супутні захворювання); **попереднє лікування та мета терапії** (цитокінотерапія в анамнезі, попередня таргетна терапія, мета терапії, що планується: найчастіше — зменшення пухлини в розмірах, подовження життя, стабілізація перебігу захворювання, підтримання якості життя).

Відповідно до запропонованої схеми незалежними консультантами було оцінено обґрунтованість призначення сорафенібу в різних клінічних ситуаціях [25].

Досягнуто консенсусу щодо наступних показань до застосування сорафенібу. Препарат є високообґрунтованим у пацієнтів з груп **низького та помірного ризику за MSKCC** (висновок зроблено за даними дослідження TARGET, до якого не були включені пацієнти високого ризику). Застосування сорафенібу ефективно та добре переноситься пацієнтами з **ураженням М ≤ 3 органів** (за даними аналізу результатів дослідження TARGET і програми EAP) — **легені, печінка, кістки, лімфатичні вузли** в різних комбінаціях. Щодо ефективності сорафенібу у пацієнтів з **М в ≥ 4 анатомічних ділянок** обґрунтованість менша. Програми EAP також надають певну інформацію щодо ефективності сорафенібу у пацієнтів із уже існуючими М у головний мозок, яких зазвичай виключають із клінічних досліджень. Контроль захворювання спостерігався у 64% із 28 пацієнтів із контролюваними М у мозок у європейській когорті [26] та у 72% із 50 пацієнтів — у північноамериканській [27]. У жодному з цих досліджень у пацієнтів не було випадків крововиливу в головний мозок. Ці дані підтверджуються повідомленням про 75-річну жінку, у якої на фоні прийому сорафенібу спостерігали зменшення М у мозок на 95% [28]. Мала кількість випадків не дає змоги впевнено робити висновки про ефективність та безпечність препарату у пацієнтів з ураженнями головного мозку, однак ретро-

спективний аналіз даних дослідження TARGET продемонстрував, що у пацієнтів із групи сорафенібу набагато рідше з'являлися М у мозок, аніж у групі плацебо при спостереженні 19 міс [29].

Застосування сорафенібу високоефективне **при світлоклітинному НКР**. Раніше вважалося, що інші гістологічні типи НКР є резистентними до системної терапії, але програми EAP надають докази ефективності сорафенібу і у пацієнтів із пухлинами папілярного типу, із саркоматоїдними ознаками та іншими гістологічними типами НКР (контроль захворювання спостерігали у 61–67% випадків); у північноамериканському дослідженні контроль захворювання був досягнутий у 84% пацієнтів із папілярними пухлинами [16, 17]. Подібні дані одержані і в дослідженнях Т.К. Choueiri, А. Plantade, Р. Elson та ін. [30, 31].

Результати рандомізованих досліджень вагомо демонструють, що сорафеніб **зменшує ризик прогресії захворювання як у пацієнтів віком ≥ 70 років, так і у молодших**. Важливо, що літні пацієнти добре переносять препарат, **якість життя підвищується незалежно від віку** [17, 32–34]. Обґрунтованим і корисним є застосування сорафенібу у пацієнтів із загальним функціональним станом **0–1–2 бали за шкалою ECOG. Серцево-судинні захворювання середньої тяжкості** (включаючи ішемічну хворобу серця, гіпертензію, серцеву недостатність, інсульт), **легкі та помірні порушення функцій нирок** (кліренс креатиніну 40–60 мл/хв), **легкі та помірні порушення функцій печінки** (стадії А та В за Чайльдом-П'ю) **не мають негативного впливу на ефективність та безпечність сорафенібу** [16, 17, 35–39]. При лікуванні сорафенібом не має потреби в моніторингу функції щитоподібної залози; застосування препарату перед проведенням нефректомії не заважає хірургічній маніпуляції, не підвищує ризик розвитку ускладнень (у тому числі кровотечі) та не впливає на загоєння хірургічної рани; терапія сорафенібом не призводить до гіпер- або гіпоглікемії [25].

За результатами досліджень TARGET та програми EAP використання сорафенібу обґрунтоване **як у пацієнтів, яким не проводили цитокінотерапію** (ризик прогресування НКР 0,48), так і у **тих, для яких вона виявилася неефективною** (ризик прогресування НКР 0,54). Є дані, що свідчать про відсутність або невелику перехресну резистентність між інгібіторами кінази — сорафенібом та сунітінібом. У кількох ретроспективних дослідженнях доведено збільшення періоду безрецидивної виживаності та в деяких випадках клінічну відповідь **при застосуванні сорафенібу у пацієнтів, для яких сунітініб був неефективним**; є свідчення контролю захворювання сорафенібом **при попередній неефективності сунітінібу та бевацизумабу** [16, 40–44]. На даний час у дослідженні фази III проспективно вивчається ефективність та безпечність послідовностей сорафеніб-сунітініб та сунітініб-сорафеніб у лікування розповсюдженого МНКР (дослідження SWITCH, clinicaltrials.gov NCT00732914). Сорафеніб **вважають препаратом вибору, якщо метою лікування є стабілізація перебігу захворювання, підтримання якості життя та подовження його тривалості** (рисунок) [25, 45].

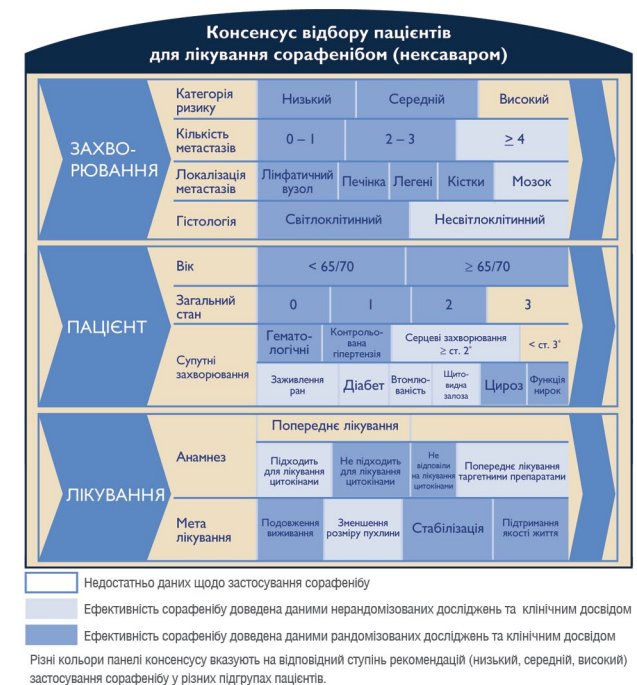


Рисунок. Оптиміальний підхід у відборі пацієнтів з раком нирки для лікування нексаваром

Таким чином, проаналізовані дані свідчать, що застосування сорафенібу обґрунтоване при МНКР у пацієнтів різного віку (у тому числі літніх людей) з низьким або середнім ризиком за MSKCC; у пацієнтів, які раніше отримували інші види системної терапії; у пацієнтів із множинними М (у тому числі у кістки та головний мозок) та з метою подовження тривалості та підтримання якості життя шляхом стабілізації перебігу захворювання. Препарат добре переноситься пацієнтами з розповсюдженими супутніми захворюваннями (у тому числі з порушенням функції нирок та печінки), а показники побічних явищ з боку серцево-судинної системи та порушення функції щитоподібної залози є постійно низькими. На теперішній час активно проводяться дослідження сорафенібу як засобу ад'ювантної терапії після радикальних оперативних втручань з приводу НКР. Наведені вище результати дозволяють сподіватися на позитивні результати і цієї низки досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2008–2009. Бюл національного канцерреєстру України. Київ, 2010; (11): 60–1.
2. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. CA Cancer J Clin 2007; 57: 112–25.
3. Шпарик ЯВ. Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування. Онкологія 2008; 10 (4): 436–42.
4. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20: 289–96.
5. Wagstaff J. Renal cell cancer: is immunotherapy dead? Ann Oncol 2007; 18 (Suppl 9): ix94–ix7.
6. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007; 13 (2 Suppl): 716s–20s.
7. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3127–32.
8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Soraafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125–34.

9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *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**: 3312–8.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356**: 115–24.
11. 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* 2010; **28**: 1061–8.
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2271–81.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; **372**: 449–56.
14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; **370**: 2103–11.
15. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5422–8.
16. Beck J, Bajetta E, Escudier B, *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. *Eur J Cancer Suppl* 2007; **5**: Abstr O#4506.
17. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, *et al.* Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010; **116**: 1272–80.
18. Maroto-Rey P, Villavicencio H. Sorafenib: tolerance in patients on chronic hemodialysis: a single-center experience. *Oncology* 2008; **74**: 245–6.
19. Sabbatini P, Porta C, Procopio G, *et al.* Use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in haemodialytic metastatic renal cell carcinoma patients. *Eur Urol Suppl* 2009; **8**: 185, Abstract 258.
20. Valcamonico F, Ferrari V, Amoroso V, *et al.* Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2009; **91**: 47–50.
21. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, *et al.* Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1280–9.
22. Djulbegovic B, Loughran TP Jr, Hornung CA, *et al.* The quality of medical evidence in hematology–oncology. *Am J Med* 1999; **106**: 198–205.
23. Porta C, Bellmunt J, Eisen T, *et al.* Treating the individual: the need for a patient-focused approach to the management of renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009; **36**: 16–23.
24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed August 2008.
25. Bellmunt J, Eisen T, Szczylik C, *et al.* A new patient-focused approach to the treatment of metastatic renal cell carcinoma: establishing customized treatment options. *BJU International* 2011; **107** (8): 1190–9.
26. Bokemeyer C, Porta C, Beck J, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients with brain and bone metastases: results from a large open-label, noncomparative phase III study of sorafenib in European patients with advanced RCC (EU-ARCCS). *Ann Oncol* 2008; **19**: Abstr 595p.
27. Henderson CA, Bukowski RM, Stadler WM, *et al.* The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: subset analysis of patients (pts) with brain metastases (BM). *J Clin Oncol* 2008; **25**: Abstr 5506.
28. Valcamonico F, Ferrari V, Amoroso V, *et al.* Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2009; **91**: 47–50.
29. Massard C, Zonirerek J, Laplanche A, *et al.* Incidence of brain metastases in advanced renal cell carcinoma among patients randomised in a phase III trial of sorafenib, an oral multi-kinase inhibitor. *Ann Oncol* 2008; **17**: Abstr 454P.
30. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, *et al.* Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 127–31.
31. Golshayan AR, George S, Heng DY, *et al.* Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 235–41.
32. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 2007; **14**: 13–22.
33. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, *et al.* Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 1454–63.
34. Porta C, Bracarda S, Beck J, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in elderly patients: results from a large open-label, noncomparative phase III study in European patients with advanced RCC (EU ARCCS). *Ann Oncol* 2008; **19** (Suppl): Abstr 596P.
35. Eisen T, Beck J, Procopio G, *et al.* Large open-label, non-comparative phase III study of sorafenib in European patients with advanced RCC (EU-ARCCS) – subgroup analysis of patients with and without baseline clinical cardiovascular disease (CCD). *Ann Oncol* 2008; **19** (Suppl): Abstr 602P.
36. Parsa VK, Heilbrun L, Smith D, *et al.* Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with metastatic kidney cancer with impaired renal function. *Clin Genitourin Cancer* 2009; **7**: E10–5.
37. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1800–5.
38. Greten T, Scherubl J, Scheulen ME, *et al.* Baseline transaminase levels and efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a subgroup analysis of SHARP. Presented at the *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. San Francisco, 14–16 February 2008; Abstract 197. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed October 2010.
39. Zhu AX, Clark JW. Commentary: sorafenib use in patients with advanced hepatocellular carcinoma and underlying Child–Pugh B cirrhosis: evidence and controversy. *Oncologist* 2009; **14**: 67–9.
40. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, *et al.* Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; **115**: 61–7.
41. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, *et al.* Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008; **179**: 81–6.
42. Porta C, Procopio G, Sabbatini R, *et al.* Retrospective analysis of the sequential use of sorafenib and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur Urol Suppl* 2009; **8**: 183, Abstr 252.
43. Shepard R, Rini B, Garcia JA, *et al.* A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; **26** (Suppl): Abstr 5123.
44. Drabkin AH, Figlin R, Stadler WM, *et al.* The Advanced Renal cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: safety and efficacy in patients with prior bevacizumab treatment. *J Clin Oncol* 2007; **25** (Suppl): Abstr 5041.
45. Bukowski R, Cella D, Gondek K, *et al.* Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; **30**: 220–7.

PERSONALIZATION OF SORAFENIB APPLICATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC KIDNEY-CELL CARCINOMA

E.O. Stakhovsky, O.E. Stakhovsky, O.A. Voilenko

Summary. *The data of efficacy application of sorafenib in treatment of patients with metastatic kidney-cell cancer are presented. The criteria of personalization of medicine application, depending from clinical characteristics of disease, general state of patient, presence of concomitant pathology, anamnesis and aim of treatment, are considered.*

Key Words: kidney-cell carcinoma, cytokinotherapy, target molecular therapy, sorafenib, treatment personalization.

Адреса для листування:

Войленко Олег Анатолійович
Стаховський Олександр Едуардович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку