

Das metastasierte Nierenzellkarzinom

Onkologische Therapieoptionen

Nach nahezu zwei Dekaden ist wieder ein Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zu verzeichnen. Neue gezielte Therapien haben die therapeutischen Möglichkeiten und somit die Prognose der Patienten erheblich beeinflusst. Daneben müssen wir ein neues Nebenwirkungsspektrum kennen und managen lernen, damit unnötige Dosisreduktionen, die zu suboptimalen Therapieeffekten führen, verhindert werden können.

RALPH WINTERHALDER



Ralph Winterhalder

Der häufigste histologische Subtyp des Nierenzellkarzinoms (RCC) ist das hellzellige Karzinom, welches bei 80 bis 85% der Patienten auftritt. Die übrigen Subtypen verteilen sich vor allem auf papilläre und chromophobe Zelltypen.

Chemo- und Hormontherapie haben sich in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) als unwirksam erwiesen; bis vor Kurzem war die Zytokintherapie (Interferon alpha, INF- α , oder Interleukin 2, IL-2) die einzig effektive Option (1). Beide Immuntherapien sind aber mit erheblichen Toxizitäten verbunden und zeigten ihre Wirksamkeit nur bei einem kleinen Prozentsatz hochselektierter Patienten (2). Zunehmende Erkenntnisse über Biologie und Genetik der RCC haben zur Entwicklung neuer gezielter Therapien geführt. Nach zwei Jahrzehnten Stillstand in der Erforschung neuer Behandlungsmöglichkeiten des RCC wurden in kurzer Folge vier neue Substanzen zur Behandlung des mRCC registriert: Sorafenib (Nexavar[®]), Sunitinib (Sutent[®]), Temsirolimus (Torisel) und Bevacizumab (Avastin[®]). Mit Everolimus (RAD001, in den USA bereits zugelassen als Afinitor[®]) steht eine weitere Substanz vor der Zulassung in der Schweiz.

Prognostische Faktoren

Nach den Daten der Surveillance Epidemiology and Results (SEER), betrug das Fünf-Jahres-Überleben zwischen 1996 und 2004 für alle Stadien des RCC etwa 66% (vgl. Tabelle 1). Für Patienten im metastasierten Stadium (Stadium IV) betrug das Fünf-Jahres-Überleben 23% (3). Es ist anzunehmen, dass diese Zahlen seit Einführung der neuen Therapien angestiegen sind.

Prognostische Faktoren zum Überleben bei RCC wurden schon wiederholt definiert (z.B. MSKCC prognostic index) und umfassen Punkte wie einen tiefen Karnofsky-Performance-Status (< 80%), erhöhte LDH (> 1,5 x ULN), erniedrigtes Hämoglobin, erhöhtes Kalzium und fehlende initiale Nephrektomie (4). Eine neuere Arbeit zeigte *fünf klinische Faktoren auf, die für ein schlechteres Überleben im Zeitalter der neuen Therapien sprechen:*

- ▲ Zeit seit Diagnose (> 1 Jahr)
- ▲ Thrombozyten > 300 G/l
- ▲ neutrophile Granulozyten >4,5 G/l
- ▲ korrigiertes Kalzium < 8,5 oder > 10 mg/dl und
- ▲ ECOG-Performance Status > 0.

Das mittlere progressionsfreie Überleben für Patienten mit 0 bis 1 dieser Faktoren betrug 20,1 Monate, für Patienten mit 2 Faktoren gerade 13 Monate und für Patienten mit mehr als 2 dieser Risikofaktoren nur 3,9 Monate (5).

Optionen der First-Line-Therapie

Von den erwähnten Substanzen konnten Sunitinib, Temsirolimus und Bevacizumab (in der Kombination mit INF) einen Benefit in der Erstlinienbehandlung zeigen (8, 13, 14, 15).

Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler Angiogeneseinhibitor mit Hemmung der Tyrosinkinase (TKI) von VEGFR und PDGFR, welche eine wichtige Rolle in der Tumorigenese und -zellproliferation spielen. Ausserdem hemmt Sunitinib weitere Kinasen wie c-KIT und Flt-3.

**Tabelle 1:
Fünf-Jahres-Überleben bei
Patienten mit Nierenzellkarzinom**

Stadium	Fünf-Jahres-Überleben
I	96%
II	82%
III	64%
IV	23%

Aus den Phase-I-Studien wurde eine Dosis von 50 mg täglich für vier Wochen mit zwei Wochen Pause für die weitere Evaluation bestimmt (6). In zwei Phase-II-Studien wurden Ansprechraten von 40 bis 44% erzielt und zusätzlich bei 22 bis 27% der Patienten wurde eine Krankheitsstabilisierung sowie ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 8,2 bis 8,7 Monaten erreicht (6, 7). Diese ermutigenden Resultate führten zur entscheidenden Phase-III-Studie, in der 750 unbehandelte Patienten mit mRCC entweder Sunitinib oder INF erhielten (8). Dabei zeigte sich ein signifikanter Benefit für Sunitinib im primären Endpunkt PFS (11 vs. 5 Monate) und im sekundären Endpunkt Ansprechrate (RR) (39 vs. 8%). Zur Zeit der Analyse war das Gesamtüberleben in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Der Benefit zeigte sich in den verschiedenen Subgruppen, einschliesslich der kleinen Gruppe (8%) mit schlechten prognostischen Faktoren. Aufgrund dieser Daten wurde Sunitinib zu einer Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung beim mRCC (siehe *Tabelle 2*).

Eine alternative Dosierung des Sunitinib, nämlich 37,5 mg täglich und kontinuierlich, wurde in einer kleinen Studie getestet (9). Die Mehrheit der Patienten zeigte eine gewisse Tumorregression bei insgesamt guter Verträglichkeit. Neuere Er-

kenntnisse bezüglich Unterbrechung der antiangiogenetischen Therapie unterstützen eine weitere Prüfung dieser Dosierung.

Temsirolimus

Temsirolimus ist ein spezifischer, intravenös verabreichter Inhibitor des «malian target of rapamycin» (m-TOR). Das m-TOR ist eine Komponente der PI3K/Akt-Signalkaskade (10). Auch die VEGF-getriggerte Proliferation der Endothelzellen benötigt PI3K. Zusätzlich ist m-TOR ein Aktivator von HIF (11).

In einer randomisierten Phase-II-Studie mit 111 Patienten mit vorausgegangener Zytokintherapie wurden drei verschiedene Dosierungen von Temsirolimus (25 mg, 75 mg, 250 mg) verglichen. Die Ansprechrate betrug 7% für alle drei Dosierungen. Auch bezüglich der Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit (time-to-progression, TTP) und des Gesamtüberlebens konnte mit 5,8 Monaten beziehungsweise 15 Monaten kein Unterschied in allen drei Gruppen gezeigt werden (12).

In einer grossen Phase-III-Studie wurden 626 unbehandelte Patienten mit schlechten Prognosekriterien eingeschlossen (≥ 3 von 6 Faktoren: korrigiertes Kalzium $< 2,5$ mmol/l, Zeit der Erstdiagnose bis Start der Systemtherapie < 1 Jahr, Karnofsky-PS $< 70\%$, Hämoglobinwert < 100 G/l, LDH $> 5 \times$ ULN und/oder > 1 metastatischer Organbefall) (13). Die Patienten erhielten Temsirolimus (25 mg 1 x wöchentlich), Temsirolimus (15 mg) plus INF oder INF allein. Das mediane Überleben war signifikant am besten im Arm mit Temsirolimus allein: 10,9 versus 8,4 versus 7,3 Monate.

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der zirkulierendes

VEGF-A bindet und neutralisiert. Bevacizumab wurde in zwei grossen Phase-III-Studien beim metastasierten, hellzelligem RCC untersucht (14, 15).

Die AVOREN-Studie in Europa untersuchte bei 649 Patienten mit unbehandeltem mRCC die Kombination von Bevacizumab (10 mg/kg alle 2 Wochen) plus INF (9 MU sc. 3 x wöchentlich) versus Plazebo plus INF (14). Das PFS war signifikant besser im Bevacizumabarm (10,2 vs. 5,4 Monate), und dies in allen Risikokategorien und auch bei den Patienten, die eine reduzierte INF-Dosis erhielten. Die Ansprechrate wurde ebenfalls deutlich erhöht (31 vs. 13%). In der CALBG-90206-Studie wurden dieselben Therapien verglichen (732 Patienten, 10% schlechte Prognosegruppe): Im Bevacizumabarm wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression von 5,2 auf 8,5 Monate signifikant verlängert, ebenso die Ansprechrate von 13,1 auf 25,5% (15).

Aktuelle Beurteilung

Somit existieren Daten für Sunitinib, Temsirolimus und Bevacizumab (in Kombination mit INF) in der Erstlinienbehandlung des mRCC. Keine Studie hat bisher die Effektivität dieser Therapien untereinander verglichen. Allerdings kann man als Empfehlung ableiten, dass Sunitinib oder Bevacizumab (in Kombination mit INF) als Erstlinientherapie bei guten und intermediären Prognosekriterien, Temsirolimus bei Patienten mit schlechten Kriterien eingesetzt werden sollte (siehe *Tabelle 2*).

Therapieoptionen bei vorbehandelten Patienten

Sorafenib

Sorafenib war der erste multifunktionelle Kinasehemmer, der für die Behandlung des mRCC zugelassen wurde. Ursprünglich als RAF-1-Inhibitor geplant, entdeckte man eine zusätzliche hemmende Aktivität gegen VEGFR, PDGFR, Flt-3 und c-KIT. Aus der ersten Phase-I-Studie wurde eine Dosierung von 400 mg zweimal täglich empfohlen (16). In der TARGET-Studie wurden 903 Patienten mit fortgeschrittenem hellzelligem RCC eingeschlossen, die zuvor eine Standardtherapie (in der Regel INF) erhalten hatten (17). Das PFS wurde mit Sorafenib gegenüber Plazebo signifikant verlängert

**Tabelle 2:
Behandlungsoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom**

	Situation	Therapie
First Line	niedriges und mittleres Risiko	Sunitinib/Bevacizumab + INF
	hohes Risiko («poor risk»)	Temsirolimus
Second Line	Zytokinvorbehandlung	Sorafenib
	Anti-VEGF-Vorbehandlung	Everolimus

Tabelle 3:

Häufigste Nebenwirkungen von Sunitinib, Sorafenib und Temozolomid

Nebenwirkung Grad 3/4 (in %)	Sunitinib (n = 375)	Sorafenib (n = 451)	Temozolomid (n = 208)
alle	67 (99)	38 (95)	67 (100)
Hypertonie	10 (30)	4 (17)	0 (7)
Fatigue	9 (58)	6 (37)	–
Asthenie	7 (21)	–	11 (51)
Diarrhö	6 (58)	2 (43)	1 (27)
Hand-Fuss-Syndrom	5 (21)	6 (30)	0 (0)
Dyspnoe	4 (15)	4 (14)	9 (28)
Hämatologisch:			
– Lymphopenie	12 (59)	13 (23)	16 (53)
– Neutropenie	12 (72)	5 (18)	5 (19)
– Thrombopenie	8 (65)	1 (12)	1 (40)
– Anämie	3 (71)	2 (44)	20 (94)
Laborchemisch:			
– Lipase	16 (52)	12 (41)	–
– Harnsäure	12 (41)	–	–
– Hypophosphatämie	5 (36)	13 (45)	18 (49)
– Hyperglykämie	3 (15)	–	16 (89)
– Triglyzeride	–	–	44 (83)

(5,5 vs. 2,8 Monate). Trotz Cross-over von nahezu 50% der Patienten aus dem Placeboarm zeigte sich in einem Update von 2006 ein (allerdings nicht signifikanter) Überlebensvorteil für Sorafenib von 19,3 versus 15,9 Monaten.

Everolimus

Everolimus ist ein oraler m-TOR-Inhibitor und wird mit einer Dosis von 10 mg pro Tag appliziert. In Phase-I-Studien wurde eine Aktivität auch bei Patienten mit vorangegangener VEGFR-TKI-Therapie beobachtet. In der RECORD-1-Studie wurden 410 Patienten mit hellzelligem RCC nach Progression unter/nach einer gegen VEGFR gerichteten Therapie (Sorafenib oder Sunitinib) in einem Verhältnis von 2:1 mit Everolimus oder Placebo behandelt (18). Das mediane PFS wurde unter Everolimus signifikant verlängert (4,0 vs. 1,9 Monate). Objektives Ansprechen war jedoch bei einem grossen Anteil von Patienten, die eine Krankheitsstabilisierung erreichten (63 vs. 32%), selten (1 vs. 0%). Auf diesen Resultaten basiert die Empfehlung, Everolimus nach einer VEGFR-TKI-Therapie einzusetzen. Eine Alternative wäre, auf den jeweils anderen TKI zu wechseln (siehe Tabelle 2).

Toxizitäten und Management

Sunitinib

In den Studien mit Sunitinib wurden bei nahezu der Hälfte der Patienten Fatigue und zudem häufig gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Nausea und Stomatitis beobachtet (siehe Tabelle 3) (8). Weitere wichtige Nebenwirkungen sind Hauttoxizitäten (Rash, trockene Haut, Hand-Fuss-Syndrom), Hypertonie, Kardiotoxizität und Schilddrüsenfunktionsstörungen (vor allen Hypothyreose). Auch hämatologische Toxizität wurde beobachtet.

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Tag während vier Wochen, danach folgen zwei Wochen Pause. Den Toxizitäten sollte, wenn möglich, mit Dosisreduktionen und nicht mit Therapieunterbrüchen begegnet werden. Wenn notwendig, sollen die Reduktionen in 12,5-mg-Schritten erfolgen (beispielsweise auf 37,5 mg, dann auf 25 mg). Ein Therapieunterbruch sollte dagegen bei Zeichen einer Herzinsuffizienz, Pankreatitis oder Leberversagen stattfinden.

Sunitinib wird durch das Zytochrom P450 (CYP)3A4 metabolisiert, sodass bei der

Begleitmedikation beachtet werden muss, dass starke Inhibitoren zu erhöhten und Induktoren zu erniedrigten Plasmaspiegeln führen können und daher entsprechend vermieden werden sollten (19). Bei Patienten unter Sunitinib sollte der Blutdruck regelmässig kontrolliert und wenn notwendig, frühzeitig behandelt werden. Bevorzugt sind ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Kalziumantagonisten (ausser Diltiazem und Verapamil, die bekannte CYP3A4-Inhibitoren sind), Betablocker und Diuretika einzusetzen. Herzinsuffizienz wurde bei über 10% der Patienten, die mit Sunitinib behandelt wurden, beobachtet. Deshalb sollte neben dem Blutdruck auch die LVEF kontrolliert werden. Sunitinib verlängert dosisabhängig das QT-Intervall, und in < 1% wurden ventrikuläre Arrhythmien bis zur Torsade des pointes beobachtet. Bei Risikofaktoren wie Elektrolytstörungen (Magnesium, Kalium), Bradykardien oder Einsatz von Antiarrhythmika ist erhöhte Vorsicht geboten (20, 21).

Schilddrüsenfunktionsstörungen, vor allem Hypothyreose, wurde schon nach wenigen Wochen beobachtet. Die Schilddrüsenfunktion sollte deshalb regelmässig monitorisiert (z.B. alle 2 bis 3 Monate) und bei Unterfunktion schon im subklinischen Stadium substituiert werden (20). Die Hauttoxizität tritt in der Regel nach drei bis vier Wochen Behandlung auf. Feuchtigkeitspendende Hautpflege ist empfohlen, selten sind Dosisreduktionen oder der Einsatz von Schmerzmitteln notwendig (20).

Sorafenib

Die placebokontrollierte TARGET-Studie bietet optimale Voraussetzungen, um zwischen therapie- und krankheitsspezifischen Symptomen unterscheiden zu können (17). Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhö, Rash, Hand-Fuss-Syndrom, Fatigue, Nausea und auch Alopezie (siehe Tabelle 3). Arterielle Hypertonie, Ischämie und Myokardinfarkte traten bei 1% beziehungsweise 3% der behandelten Patienten auf, meistens bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Risikofaktoren.

Die empfohlene Dosis für Sorafenib beträgt 400 mg zweimal täglich mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen (22, 23). Wenn notwendig,

soll die Dosis auf einmal 400 mg reduziert und bei gastrointestinaler Perforation, Blutungen oder vor Operationen unterbrochen werden. Ebenso empfiehlt sich ein Unterbruch bei kardialer Ischämie oder Myokardinfarkt.

Starke CYP3A4-Induktoren können den Plasmaspiegel von Sorafenib um nahezu 35% senken, gegebenenfalls ist eine Dosissteigerung notwendig. Dosisreduktionen mit gleichzeitiger Applikation von CYP3A4-Inhibitoren sind nicht notwendig. Bei Patienten unter Sorafenib sollte der Blutdruck vor allem in den ersten sechs Wochen engmaschig kontrolliert und, wenn notwendig, mit den üblichen Antihypertensiva behandelt werden (24). Bei Auftreten eines Hand-Fuss-Syndroms Grad 3 oder 4 sollte Sorafenib unterbrochen werden und eine symptomatische Behandlung erfolgen (25).

Temsirolimus

Rash, Mukositis/Stomatitis und Thrombozytopenien sind die häufigsten Nebenwirkungen von Temsirolimus (siehe Tabelle 3) (13, 26). Wichtige Nebenwirkungen, die man aktiv suchen muss, sind Hyperglykämien (bei 17% der Patienten), Hypophosphatämie (13%), Anämie (9%) und Hypertriglyceridämie (6%). Bei wenigen Patienten wurde eine unspezifische Pneumonitis beobachtet (13).

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg einmal wöchentlich als Infusion über 30 bis 60 Minuten. Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum wird empfohlen. Bei Abfall der neutrophilen Granulozyten unter 1,0 G/l, der Thrombozyten unter 75 G/l oder anderer Nebenwirkungen Grad 3 oder höher, sollte Temsirolimus bis zur Erholung unterbrochen und um 5 mg pro Woche reduziert werden. Ko-Administration von starken CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden (27).

Serumglukose, HbA1c und der Lipidstatus sollten regelmässig kontrolliert und im Bedarfsfall korrigiert werden (28). Hautausschlag und Stomatitis sind in der Regel nur mild ausgeprägt und können symptomatisch behandelt werden. Selten (um 2%) wurde eine Pneumonitis/oder interstitielle Pneumopathie mit Husten, Dyspnoe mit radiologischen und lungenfunktionellen Veränderungen festgestellt. In den Studien wurde die

Therapie bei asymptomatischen radiologischen Veränderungen fortgesetzt, bei Symptomen jedoch unterbrochen (13). Die Toxizitäten von Everolimus scheinen etwa vergleichbar zu sein, allerdings gibt es bis anhin keinen direkten Vergleich, und es wurden erheblich unterschiedliche Populationen mit den beiden m-TOR-Inhibitoren behandelt (13, 18).

Bevacizumab

Die Nebenwirkungen von Bevacizumab sind aus den Erfahrungen beim Kolon-, Mamma- und Bronchuskarzinom hinreichend bekannt, weshalb wir nicht weiter darauf eingehen möchten.

Zusammenfassung

Die modernen Therapieoptionen beim metastasierten Nierenzellkarzinom stellen einen erheblichen Fortschritt dar, und es ist zu hoffen, dass weitere Entwicklungen folgen. Am Beispiel dieser neuen Substanzen wird aber auch deutlich, dass wir neue Nebenwirkungsspektren kennen müssen.

Eine optimale Behandlung unserer Patienten verlangt nicht nur einen indikationengerechten Einsatz, sondern auch ein proaktives Monitoring und Management der Nebenwirkungen. ▲

Dr. med. Ralph Winterhalder
Leitender Arzt Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: ralph.winterhalder@ksl.ch

Quellen:

1. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM.: Renal-cell carcinoma. *NEJM* 1996; 335: 865–75.
2. Yang JC, Sherry RM, et al.: Randomized study of high-doses and low-dose interleukin-2 with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–32.
3. American Cancer Society: Detailed Guide: Kidney Cancer. <http://www.cancer.org>
4. Motzer RJ, Mazumdar M, et al.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *JCO* 1999; 17: 2530–40.
5. Choueiri TK, Garcia JA, et al.: Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2007; 110: 543–50.
6. Motzer RJ, Michaelson MD, et al.: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2006; 24: 16–24.

7. Motzer RJ, Rini BI, et al.: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 296: 2516–24.
8. Motzer RJ, Hutson TE, et al.: Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. *NEJM* 2007; 356: 115–24.
9. De Mulder PH, Roigas J, Gillessen S, et al.: A phase II study of sunitinib administered in a continuous daily regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2006; 24: 223s (suppl; abstr 4529).
10. Yu Y, Sato JD: MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol* 1999; 178: 235–46.
11. Hudson CC, Liu M, et al.: Regulation of hypoxia-inducible factor alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 7004–14.
12. Atkins MB, Hidalgo M, et al.: Randomized phase II study of multiple levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *JCO* 2004; 22: 909–18.
13. Hudes GR, Carducci M, et al.: Temsirolimus, interferon alpha or both for advanced renal cell carcinoma. *NEJM* 2007; 356: 2271–81.
14. Escudier B, Pluzanska A, 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.
15. Rini BI, Halabi S, 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.
16. Ratain MJ, Eisen T, et al.: Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2006; 24: 2505–12.
17. Escudier B, Eisen T, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *NEJM* 2007; 356: 125–34.
18. Motzer RJ, Escudier B, et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.
19. Chobanian AV, Bakris GL, et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
20. Kollmannsberger C, Soulieres D, et al.: Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: Recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007; 1(2 suppl): S41–54.
21. Chu TF, Rupnick MA, et al.: Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–19.
22. Szczylik C, Demkow T, et al.: Randomized phase II trial of first line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal

cell carcinoma: final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 (suppl18): abstract 5025.

23. Amato RJ, Harris P, Dalton M, et al.: A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2007; 25(18suppl): abstract 5026.

24. Veronese ML, Mosenkis A, et al.: Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *JCO* 2006; 24: 1363–69.

25. Chu D, Lacouture ME, et al.: Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008; 47: 176–86.

26. Raymond E, Alexandre J, et al.: Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *JCO* 2004; 22: 2336–47.

27. Boni J, Leister C, et al.: Pharmacokinetic profile of temsirolimus with concomitant administration of cytochrome P450-inducing medications. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1430–39.

28. Bellmunt J, Szczlik C, et al.: Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008; 19: 1387–92.
