

Kontrola działań niepożądanych podczas terapii ewerolimusem – doświadczenia własne ośrodka

Side effects control in the chemotherapy with everolimus: single-center experience

*dr n. med. Lubomir Bodnar,
dr n. med. Rafał Stec, lek. Marta Smoter*

*Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik*



STRESZCZENIE

ZAŁOŻENIA: Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi 80–85% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Ewerolimus należy do grupy leków selektywnie hamujących kinazę mTOR, ostatnio został zarejestrowany do leczenia RCC.

CEL PRACY: Ocena częstości ciężkich działań niepożądanych w trakcie chemioterapii ewerolimusem u chorych na raka nerkowokomórkowego.

PACJENCI I METODY: Przeanalizowaliśmy dane z historii chorób pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, leczonych ewerolimusem od stycznia 2009 r. do lutego 2011 r. U wszystkich pacjentów potwierdzono histopatologicznie raka nerkowokomórkowego. Chorzy otrzymywali ewerolimus w cyklach 30-dniowych w pojedynczej dawce dobowej 10 mg doustnie codziennie. Stopień nasilenia działań niepożądanych określano według skali powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych.

WYNIKI: W naszej bazie danych zidentyfikowaliśmy 51 chorych na raka nerkowokomórkowego, którzy przebyli terapię ewerolimusem. Mediana wieku chorych wyniosła 57 lat (95% CI: 55–66). Najczęściej obserwowanymi ciężkimi powikłaniami hematologicznymi były niedokrwistość, która wystąpiła u 10%, oraz limfopenia, u 4% chorych. Nie stwierdzono innych powikłań hematologicznych w 3. lub 4. stopniu. Zmiany o typie zespołu „ręka-stopa” wystąpiły u 2% chorych w nasileniu 3. stopnia. Z ciężkich powikłań metabolicznych najczęściej obserwowano: hiperglikemię u 6%, hipercholesterolemię u 6% i hipertriglicydemię u 4%. Redukcja dawki leku była wymagana u 4% chorych, była spowodowana niebakteryjnym zapaleniem płuc.

WNIOSKI: W naszym badaniu ewerolimus okazał się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym, z niewielką liczbą ciężkich działań niepożądanych.

SŁOWA KLUCZOWE: ewerolimus, rak nerkowokomórkowy, niebakteryjne zapalenie płuc

ABSTRACT

BACKGROUND: Renal cell carcinoma (RCC, *renal cell carcinoma*) accounts for 80–85% of neoplasms arising from the kidney. Everolimus, one of the selective mTOR kinase inhibitors, was recently approved for the treatment of patients with RCC.

PURPOSE: We aimed to evaluate the frequency of severe adverse events during everolimus chemotherapy in patients with renal cell carcinoma.

PATIENTS AND METHODS: We analyzed data from medical records of patients with renal cell carcinoma treated with everolimus from January 2010 to February 2011. All patients had histologically confirmed renal cell carcinoma. Patients received everolimus in a single daily dose of 10 mg orally, in the 30-day cycles. The severity of adverse events were determined according to the scale of Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

RESULTS: In our database we identified 51 patients with renal cell carcinoma who underwent everolimus therapy. Median age was 57 years (95% CI: 55–66). The most common hematological severe adverse events were: anemia in 10% of the patients, and lymphopenia in 4% of the patients. There were no other hematological toxicities in the 3rd or 4th degree. Hand-foot syndrome occurred in 2% of the patients in the intensity of the third degree. Among severe metabolic complications most commonly observed adverse events were: hyperglycemia in 6% of the patients, hypercholesterolemia in 6% and hypertriglyceridemia in 4%. Dose reduction was required in 4% of the patients due to nonbacterial pneumonia.

CONCLUSIONS: In our study, everolimus was safe and well tolerated with few severe side effects.

KEY WORDS: everolimus, renal cell carcinoma, nonbacterial pneumonia

WPROWADZENIE

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi 80–85% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. W Polsce w 2006 roku stwierdzono 2283 przypadki raka nerki u mężczyzn oraz 1483 przypadki u kobiet [1]. Rokowanie ściśle wiąże się z zaawansowaniem choroby w chwili rozpoznania – wskaźniki 5-letniego przeżycia w stadium wczesnym (choroba ograniczona do nerki) oraz w stadiach miejscowego zaawansowania i uogólnienia wynoszą odpowiednio 80–90%, 50–60% i 5–10%.

Możliwości systemowego leczenia zaawansowanego RCC były do niedawna bardzo ograniczone z powodu niemal całkowitej oporności na klasyczne leki cytotoksyczne, hormonalne, a także niezbyt dużą aktywność metod leczenia opartych na stosowaniu cytokin. W ciągu ostatnich sześciu lat metody ukierunkowane molekularnie spowodowały przełom w leczeniu uogólnionego raka nerkowokomórkowego. Do leczenia RCC wprowadzono inhibitory kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), których prekursor został odkryty (wyzolowany z bakterii *Streptomyces hygroscopicus*) w 1975 r. i nazwany *rapamycyną*, co było związane z miejscem odkrycia (wyspa Rapa Nui na Pacyfiku). Przez wiele lat rapamycynę stosowano wyłącznie jako lek immunosupresyjny u chorych po transplantacji narządów [2]. Po odkryciu temsyr-

limusu pod koniec lat 90. XX wieku zaczęto intensywnie badać efekt przeciwnowotworowy analogów rapamycyny.

Białko mTOR jest tzw. „centralnym regulatorem” dostępności substancji odżywczych i przekazywania sygnałów poprzez czynniki wzrostowe. W następstwie aktywacji mTOR dochodzi do zwiększenia aktywności i syntezy białek biorących udział w transporcie do wnętrza komórki niezbędnych składników odżywczych, np.: LAT 1 – odpowiedzialnego za transport aminokwasów, GLUT 1 – odpowiedzialnego za transport glukozy, transferyny – odpowiedzialnej za transport żelaza.

Ewerolimus należy do grupy leków selektywnie hamujących kinazę mTOR, a także do leków fazowo specyficznych działających głównie w fazie G1 podziału komórki. Ewerolimus łączy się z wewnątrzkomórkowym białkiem FKBP-12, czego efektem jest zahamowanie aktywności kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC 1) biorącej udział w podziale komórek. Następstwem zahamowania kinazy mTOR jest zaburzenie translacji białek związane z zahamowaniem kinazy rybosomalnej S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E). Kinaza mTOR bierze udział w translacji czynników transkrypcyjnych (HIF-1 α i HIF-2 α) związanych z adaptacją komórki nowotworowej do

hipoksji oraz produkcji czynnika wzrostu VEGF śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*). Ostatecznym efektem działania ewerolimusu jest zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz angiogenezy [3–5].

Celem badania była ocena częstości ciężkich działań niepożądanych w trakcie chemioterapii ewerolimusem u chorych na raka nerkowokomórkowego.

PACJENCI I METODY

Przeanalizowaliśmy dane z historii chorób pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, leczonych ewerolimusem. Do analizy zakwalifikowano wszystkich chorych leczonych w Klinice Onkologii WIM od stycznia 2009 r. do lutego 2011 r. Pacjentów wyszukiwano przy zastosowaniu elektronicznej bazy danych. U wszystkich pacjentów potwierdzono histopatologicznie raka nerkowokomórkowego.

Chorzy otrzymywali ewerolimus w cyklach 30-dniowych w pojedynczej dawce dobowej 10 mg doustnie codziennie. W zależności od nasilenia objawów ubocznych przeprowadzano redukcję dawki leku do 5 mg/dobę. Leczenie prowadzono do momentu stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.

W związku z krótkim czasem obserwacji, mediana wyniosła 3 miesiące (95% CI: 2–6 miesięcy), odstąpiono od oceny efektywności terapii ewerolimusem, tzn. oceny uzyskanych odpowiedzi na chemioterapię, czasu do progresji choroby oraz czasu całkowitego przeżycia.

OCENA TOKSYCZNOŚCI

Wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jeden cykl leczenia, zostali poddani ocenie pod kątem działań niepożądanych. Powikłania hematologiczne oraz niehematologiczne oceniano poprzez przeanalizowanie danych z historii chorób. Stopień nasilenia działań niepożądanych określano według skali powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) wersja 3,0 opracowanej przez NCI [6].

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu Statystyka dla Windows wersja 7,0 firmy StatSoft, obejmowała ona statystykę opisową: określenie wartości maksymalnych i minimalnych, średnich, median z 95-proc. przedziałem ufności (CI) dla poszczególnych zmiennych.

WYNIKI

Charakterystyka pacjentów

W naszej bazie danych zidentyfikowaliśmy 51 chorych na raka nerkowokomórkowego, którzy przebyli terapię ewerolimusem.

Mediana wieku chorych wyniosła 57 lat (95% CI: 55–66). Większość chorych otrzymywała ewerolimus w drugiej linii rozlanego raka nerkowokomórkowego. We wcześniejszym leczeniu z leków antyangiogennych chorzy najczęściej otrzymywali sunitynib (62% [32/51]) oraz sorafenib (17% [9/51]).

TABELA 1.

Charakterystyka pacjentów.

Parametr	Pacjenci	
	n	%
Wiek (w latach) Mediana 95% CI	57 55–66	
Stan sprawności ogólnej (ECOG)		
0	6	12%
1	36	70%
2	9	18%
Wcześniejsza terapia antyangiogenna:		
sunitynib	32	62%
sorafenib	17	33%
bewacyzumab	2	4%
Liczba wcześniejszych linii terapii:		
Jedna	33	65%
Dwie	15	29%
Więcej	3	6%

Toksyczność terapii

Powikłania hematologiczne

Głównym ciężkim powikłaniem hematologicznym stwierdzanym u leczonych była niedokrwistość, która wystąpiła u 10% chorych w 3. stopniu wg CTCAE, wymagająca przetoczeń preparatów krwinek czerwonych. Limfopenię w 3. stopniu obserwowano u 4% chorych. W trakcie chemioterapii ewerolimusem nie stwierdzono przypadków innych ciężkich powikłań hematologicznych w 3.–4. stopniu według CTCAE.

Toksyczności skórne i śluzówkowe

Ciężkie powikłania skórne wystąpiły jedynie pod postacią zespołu „ręka-stopa” u 2% pacjentów w nasileniu 3. stopnia wg CTCAE. Zapalenia śluzówek jamy ustnej występowały jedynie w 1.–2. stopniu nasilenia.

Powikłania metaboliczne

W trakcie chemioterapii ewerolimusem z ciężkich powikłań metabolicznych najczęściej stwierdzano hiperglikemię – u 6%, powikłanie to zaobserwowano w 3. stopniu. Hipercholesterolemia i hipertriglicydemia w 3. stopniu wystąpiły odpowiednio u 6% i 4%.

Niebakteryjne zapalenie płuc

Wśród 51 pacjentów zapalenie płuc stwierdzono u 14% (7/51). U 6% (3/51) chorych powikłanie to rozpoznano w 1. stopniu wg CTCAE, u 4% (2/51) w 2. stopniu, a u 4% (2/51) w 3. stopniu CTCAE. W tabeli 2 przedstawiono charakterystykę pacjentów, u których wystąpiło to powikłanie. U 4 chorych wdrożono sterydoterapię, dwoje pacjentów było leczonych w trybie szpitalnym na oddziałach pulmonologicznych. Dwóch chorych wymagało redukcji dawki z tego powodu.

TABELA 2.

Działania uboczne o ciężkim nasileniu oraz niebakteryjne zapalenie płuc obserwowane w trakcie chemioterapii ewerolimusem raka nerkowokomórkowego.

Toksyeczność (N=51)	Częstość powikłania	
	n	%
Niedokrwiłość (stopień 3.)	5	10%
Limfopenia (stopień 3.)	2	4%
Niebakteryjne zapalenie płuc		
– Stopień 1.	3	6%
– Stopień 2.	2	4%
– Stopień 3.	2	4%
Hiperglikemia (stopień 3.)	3	6%
Hipertriglicerydemia (stopień 3.)	2	4%
Hipercholesterolemia (stopień 3.)	3	6%
Zespół ręka-stopa (stopień 3.)	1	2%

DYSKUSJA

W Polsce ewerolimus (Afinitor®) został zarejestrowany do leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (z potwierdzonym komponentem jasnokomórkowym), u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF. W oparciu o badanie rejestracyjne wskazania do zastosowania ewerolimusu obejmują chorych uprzednio leczonych sorafenibem, sunitinibem lub oboma inhibitorami kinaz tyrozynowych. Niejednoznaczna pozostaje kwalifikacja chorych z progresją choroby leczonych bewacyzumabem. Wziąwszy pod uwagę charakterystykę produktu leczniczego (wskazania rejestracyjne) oraz włączenie do badania rejestracyjnego chorych uprzednio leczonych bewacyzumabem, wydaje się, że chorzy z tej grupy mogą być kandydatami do leczenia ewerolimusem [7, 8].

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu klinicznym III fazy RECORD-1, z podwójnie ślełą próbą chorych losowo przydzielano w stosunku 2:1 do dwóch grup: otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg/dobę doustnie (n=277) wraz z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) lub otrzymującej

w identycznym schemacie placebo (n=139) wraz z BSC. W analizie przeprowadzonej w całej populacji włączonej do badania (n=416) uzyskano medianę czasu wolnego od progresji choroby (PFS) 4,9 miesiąca u chorych otrzymujących ewerolimus, którzy wcześniej leczeni byli 1 lub 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej (n=277) (95% przedział ufności [CI]: 4,0–5,5 miesiąca). Natomiast w grupie otrzymującej placebo mediana PFS wyniosła 1,9 miesiąca (95% CI: 1,8–1,9 miesiąca) (HR 0,33; 95% CI: 0,25–0,43; P <0,001) [9].

W analizie podgrupy chorych uczestniczących w badaniu RECORD-1 leczonych uprzednio tylko jedną linią TKI (n=211) mediana PFS wyniosła 5,42 mies. (95% przedział ufności [CI]: 4,30, 5,82) u chorych otrzymujących ewerolimus oraz 1,87 mies. (95% CI: 1,84, 2,14) u pacjentów otrzymujących placebo (n=106) (hazard ratio [HR]: 0,31; 95% CI: 0,23, 0,42; p <0,001) [10].

TABELA 3.

Charakterystyka chorych leczonych ewerolimusem w badaniu rejestracyjnym pod kątem stosowanej wcześniej terapii systemowej [6].

- a) leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych:
 - SORAFENIB: 77 (28%)
 - SUNITYNIB: 124 (46%)
 - SUNITYNIB plus SORAFENIB: 71 (26%)
- b) INNE uprzednie leczenie systemowe raka nerki:
 - INTERFERON: 138 (51%)
 - INTERLEUKINA 2: 60 (22%)
 - CHEMIOTERAPIA: 36 (13%)
 - BEWACYZUMAB: 24 (9%)

W naszym badaniu ewerolimus okazał się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym, częstość działań niepożądanych 3.–4. stopnia nie przekraczała 10% dla poszczególnych powikłań. Mimo że blokada mTOR może spowodować przerwanie różnych szlaków molekularnych lub poważne konsekwencje wynikające z immunosupresji, ewerolimus wydaje się lekiem bezpiecznym. Redukcja dawki leku była wymagana u 4% chorych i została spowodowana zapaleniem płuc.

Częstość występowania niebakteryjnego zapalenia płuc wyniosła w naszym badaniu 14%. Symptomatologia zapalenia płuc jest bardzo złożona. U wszystkich chorych były wykonywane rutynowo kontrolne badania – tomografia komputerowa klatki piersiowej – w związku z prowadzoną terapią. W kilku przypadkach opis badania mógł powodować niejasności interpretacyjne co do progresji choroby, co w przypadku takiej terapii jest niezwykle ważne.

W badaniu opublikowanym przez Motzera i wsp. [8] w grupie chorych leczonych ewerolimusem częściej obserwowano działania niepożądane 3. i 4. stopnia w zakresie: zapalenia błony śluzo-

TABELA 4.

Toksyczność leczenia ewerolimusem w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo [6].

Objawy niepożądane					
	Grupa I Ewerolimus n=269		Grupa II Placebo n=135		Wartość p dla różnic 3. i 4. stopnia
Liczba chorych (%)					
	3. i 4. stopnia	WS*	3. i 4. stopnia	WS*	NS
Neutropenia	0	11	0	3	
Małopłytkowość	<1	20	<1	2	
Leukopenia	0	26	<1	8	NS
Limfopenia	15	42	5	29	0,002
Niedokrwistość	10	91	5	76	NS
Uczucie osłabienia ogólnego	1	18	<1	8	NS
Rumień	<1	25	0	4	NS
Nudności	0	15	0	8	NS
Biegunka	1	17	0	3	NS
Wymioty	0	12	0	4	NS
Zapalenie j. ustnej	3	40	0	8	0,03
Hiperlikemia	12	50	1	23	<0,0001
Hipertrolicydemia	<1	71	0	30	NS
Hipercholesterolemia	3	76	0	32	0,03
Hipofosfatemia	4	32	0	7	0,01
Infekcja	3	10	0	2	0,03
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	3	8	0	0	NS
Jadłowstręt	<1	16	0	6	NS
Zmęczenie	3	20	<1	16	NS
Duszność	1	8	0	2	NS

* WS – wszystkie stopnie

NS – nieistotne statystycznie (ang. *Not Significant*)

TABELA 5.

Algorytm postępowania w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc w przebiegu leczenia ewerolimusem [9].

Stopień toksyczności	Terapia	Badania	Dawkowanie ewerolimusu
I Objawy radiologiczne zapalenia; bez objawów klinicznych	Bez	TK KLP + badania czynnościowe płuc (spirometria, pomiar saturacji); RTG KLP lub TK KLP co dwa cykle do czasu ustąpienia dolegliwości i zmian w badaniach obrazowych	Modyfikacja nie jest wymagana
II Objawy kliniczne o umiarkowanym stopniu nasilenia	Leczenie objawowe; kortykosteroidy w przypadku męczącego kaszlu	TK KLP + badania czynnościowe płuc (spirometria, pomiar saturacji); RTG KLP lub TK KLP w każdym cyklu do czasu ustąpienia dolegliwości i zmian oraz w badaniach obrazowych; rozważenie bronchoskopii	Redukcja dawki ewerolimusu do czasu poprawy do I stopnia toksyczności lub całkowitego ustąpienia; rozważenie przerwy w leczeniu ewerolimusem w przypadku nasilonych objawów klinicznych; przerwanie leczenia ewerolimusem, jeśli poprawa do co najmniej I stopnia nie nastąpi w ciągu trzech tygodni
III Objawy kliniczne o ciężkim stopniu nasilenia	Sterydoterapia po wykluczeniu czynnika infekcyjnego; leki rozszerzające oskrzela w przypadku pojawienia się skurczu oskrzeli	TK KLP + badania czynnościowe płuc (spirometria, pomiar saturacji); RTG KLP lub TK KLP przed każdym cyklem do czasu ustąpienia dolegliwości i zmian oraz w badaniach obrazowych; wykonanie bronchoskopii	Przerwa w leczeniu ewerolimusem do czasu poprawy do co najmniej I stopnia; ponowne włączenie leczenia w ciągu dwóch tygodni w dawce zredukowanej, jeśli chory odnosi korzyść kliniczną
IV Objawy kliniczne o bardzo ciężkim stopniu nasilenia, powikłania zagrażające życiu	Sterydoterapia po wykluczeniu czynnika infekcyjnego; leki rozszerzające oskrzela w przypadku pojawienia się skurczu oskrzeli	TK KLP + badania czynnościowe płuc (spirometria, pomiar saturacji); RTG KLP lub TK KLP co cztery tygodnie do czasu ustąpienia dolegliwości i zmian w badaniach obrazowych; wykonanie bronchoskopii	Przerwanie terapii

wej jamy ustnej ($p=0,03$), infekcji ($p=0,03$), limfopenii ($p=0,002$), hiperglikemii ($p < 0,0001$), hipofosfatemii ($p=0,01$) i hipercholesterolemii ($p=0,03$). Ponadto stwierdzono więcej przypadków wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz zmęczenia, ale różnice nie były znamienne statystycznie. Pełne zestawienie toksyczności przedstawiono w tabeli 4.

Ewerolimus, podobnie jak inne pochodne rapamycyny, może powodować nieinfekcyjne zapalenie płuc, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie spirometrii. Mechanizm rozwoju tego działania ubocznego jest niejasny. Jedną z hipotez mówi o reakcji nadwrażliwości związanej z limfocytami T. Hipotezę tę potwierdzają wyniki biopsji chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem płuc, stwierdzano w niej: limfocytarne zapalenie pęcherzyków płucnych, limfocytarne, śródmiąższowe zapalenie płuc, ogniskowe włóknienie, krwawienia i zarostowe, oskrzelowo-pęcherzykowe zapalenie płuc [11]. Mediana czasu od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc wynosi 15,4 tygodnia (3,4–36,7 tygodnia). W przypadku podejrzenia nieinfekcyjnego zapalenia płuc w pierwszej kolejności trzeba wykluczyć zapalenie płuc na tle infekcyjnym. Pełny algo-

rytm postępowania został przedstawiony w tabeli 5 [12].

Przyczyną zwiększonej częstości hiperglikemii i hiperlipidemii u chorych leczonych inhibitorami mTOR jest zahamowanie zależnej od mTOR regulacji metabolizmu lipidów i glukozy [13, 14]. W trakcie leczenia ewerolimusem powinno się kontrolować: przed każdym kolejnym kursem leczenia poziom glikemii, natomiast co dwa cykle stężenie cholesterolu i triglicerydów. Należy pamiętać, aby te badania były wykonywane wyłącznie u chorych będących na czczo. Różnice w ilości ciężkich działań niepożądanych między naszym badaniem a badaniem Mozera i wsp. [8] mogą wynikać z retrospektywnego charakteru prezentowanej pracy oraz krótkiego czasu obserwacji (mediana wyniosła 3 miesiące). Z analizy zaburzeń hematologicznych wynika, że ewerolimus w badaniu Motzera i wsp. [6] był przyczyną głównie limfopenii (która nie wymaga żadnych interwencji) oraz niedokrwistości, której 3. i 4. stopień toksyczności wiąże się z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Podsumowując, w naszym badaniu ewerolimus okazał się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym, z niewielką liczbą ciężkich działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

- Schuler W. et al.: SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation* 1997; 64: 36-42.
- Pham P.T., Pham P.C., Danowitch G.M. et al.: Sirolimus associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; 77: 1215-1220.
- Wysocki P.J.: mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2009; 9(3): 231-241.
- Sedrani R. et al.: Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. *Transplant. Proc.* 1998; 30: 2192-2194.
- Lane H.A. et al.: mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 1612-1622.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, revised June 10, 2003. National Cancer Institute [online: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>].
- Charakterystyka produktu leczniczego [online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf].
- Motzer R.J. et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456.
- Motzer R.J. et al.: Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma Final Results and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-65.
- Figlin R.A. et al.: Everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients (pts) with one versus two prior vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: (suppl. 7; abstr. 304).
- White D.A., Camus P., Endo M. et al.: Noninfectious Pneumonitis after Everolimus Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 396-403.
- Pham P.T., Pham P.C., Danowitch G.M. et al.: Sirolimus associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; 77: 1215-1220.
- Wysocki P.J.: mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2009; 9(3): 231-241.
- Huffman T.A., Monthe-Satney I., Lawrence J.C. Jr.: Insulin-stimulated phosphorylation of lipid mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 1047-1052.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Lubomir Bodnar
Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel.: (22) 681-72-40
fax: (22) 681-84-37
e-mail: lubo@esculap.pl