

Tratamiento actual en carcinoma renal avanzado

Current treatment in advanced renal cell carcinoma

Dres. Nardone Ricardo;
Rozanec José;
Graziano Claudio;
Ameri Carlos.

CARCINOMA RENAL Y LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTUAL

El cáncer de riñón (CR) suma un 80-85% de los tumores malignos renales, es el más agresivo de los cánceres urológicos¹. El pronóstico de los pacientes con CR avanzado es pobre, con un tiempo medio de progresión tumoral (TTP) de 2,4 meses y una sobrevida media (OS) desde la aparición de metástasis de 10 meses reportado en un estudio² de pacientes incluidos en ensayos clínicos.

En el pasado, las opciones de tratamiento para el CR han sido extremadamente limitadas. El CR es resistente a la quimioterapia y los agentes terapéuticos con variedad de drogas han fracasado en producir tasas de respuestas (RR) mayores del 10%³⁻⁴. Asimismo, sólo una pobre actividad se ha obtenido con regímenes combinados. Las citoquinas, interferón- α (IFN- α) e interleuquina-2 (IL-2) son las actuales terapias estándares para pacientes con CR avanzado. Sin embargo, como las terapias citotóxicas, las RR son bajas (5-15%) con estos agentes.

La dosis alta de IL-2 era el único agente aprobado por la FDA para el tratamiento del CR avanzado en los últimos tiempos. Este tratamiento produce beneficios clínicos y largo tiempo de sobrevida en sólo una pequeña minoría de pacientes, y, a la fecha, no hay estudios controlados que demuestren beneficios en la sobrevida para IL-2 sobre placebo u otro tipo de terapia^{5,6}. Además, la toxicidad significativa y a veces severa asociado con IL-2 limita su utilización amplia, porque se requieren instalaciones especiales para el monitoreo de los pacientes. IFN- α , por otro lado, ha logrado modestas mejorías en la sobrevida comparado con otras terapéuticas. Sin embargo, las respuestas no son durables y, como IL-2, IFN- α es poco tolerado, muchos pacientes desarrollan síndrome gripal mientras reciben la medicación.

Estudios pronósticos en pacientes con CR avanzado han demostrado que la terapia con citoquinas está restringida a un altamente selectivo grupo de pacientes con bajo riesgo de enfermedad (buen pronóstico). Se agrega que en un reciente estudio⁷ indican que pacientes con CR papilar poco probable respondan al tratamiento con citoquinas. Además, por razones de tolerancia y seguridad, estas terapias están contraindicadas en muchos pacientes, incluyendo aquellos con enfermedad pulmonar, cardíaca, o autoinmune. De esta manera, las terapias con citoquinas no pueden ser utilizadas en una gran proporción de pacientes con CR avanzado, y actualmente no hay pruebas de terapias efectivas para pacientes que no responden o que recaen después de un tratamiento basado en citoquinas⁸. A la luz de este mal pronóstico de los pacientes con CR avanzado y las limitaciones de opción de tratamientos hay una necesidad de nuevos tipos de tratamientos para el CR avanzado. El desarrollo de nuevos agentes ha sido facilitado por los avances en biología molecular y la identificación reciente de nuevos blancos terapéuticos.

BLANCOS MOLECULARES PARA EL TRATAMIENTO DEL CR

La vía de *von Hippel-Lindau* (VHL) desempeña un rol crítico en el CR. El gen VHL codifica una proteína citoplasmática que actúa como sensor de oxígeno. En condiciones normales de oxigenación y función normal del VHL, éste forma un complejo multiproteico que se une a la transcripción del factor inducido por hipoxia, (HIF)1- α marcándolo para degradación⁹. Bajo condiciones de hipoxia la proteína VHL es quebrada y HIF1- α es protegido de su degradación. Su consecuente acumulación resulta en la sobreexpresión de genes que codifican factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante α (TGF- α)¹⁰ eventos principales para la iniciación de la angiogénesis.

La enfermedad de VHL es un síndrome autosómico dominante causada por mutación del gen de VHL. Mientras que este síndrome hereditario es raro, se descubrió que la completa inactivación del gen VHL, debido a mutación o metilación, ocurre en más del 76% de casos de CR de células claras¹¹. La inactivación del gen VHL causa acumulación de HIF- α en condiciones de normoxia, lo cual lleva a una inapropiada sobreexpresión de factores proangiogénicos, y la promoción de proliferación de células tumorales y angiogénesis.

Está establecido que VEGF está teniendo un rol central en la angiogénesis, el PDGF desempeña un rol en la estabilización endotelial y se piensa que el TGF- α

es crítico para estimulación de crecimiento autócrino y puede estimular la vía del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual está sobreexpresado en un 50-90% de los CRs. La activación de EGFR y del receptor VEGF (VEGFR) inicia una cascada de señales que involucran la vía Raf/MEK/ERK. Raf quinasa, un componente molecular clave de esta vía de señales, ha demostrado mediar en la sobrevida tumoral y prevenir la apoptosis y es además un importante blanco terapéutico en el CR.

Componentes de otras cascadas de señales han emergido como blancos promisorios en CR. Uno de éstos es el blanco mammalian de rapamicina (mTOR), una serina treonina quinasa relacionada con la familia de las proteinquinas. Las evidencias sugieren que mTOR desempeña una función importante en la regulación del crecimiento celular y su proliferación. La activación de mTOR muestra también un incremento de la expresión del gen HIF1- α y consecuentemente la angiogénesis. Por lo tanto, sobre las bases de todas estas observaciones, suena racional una inhibición de estos blancos moleculares en el tratamiento del CR¹².

AGENTES EN DESARROLLO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL

Recientemente, varios agentes con blanco en componentes de la vía de VHL han mostrado actividad en el CR metastático.

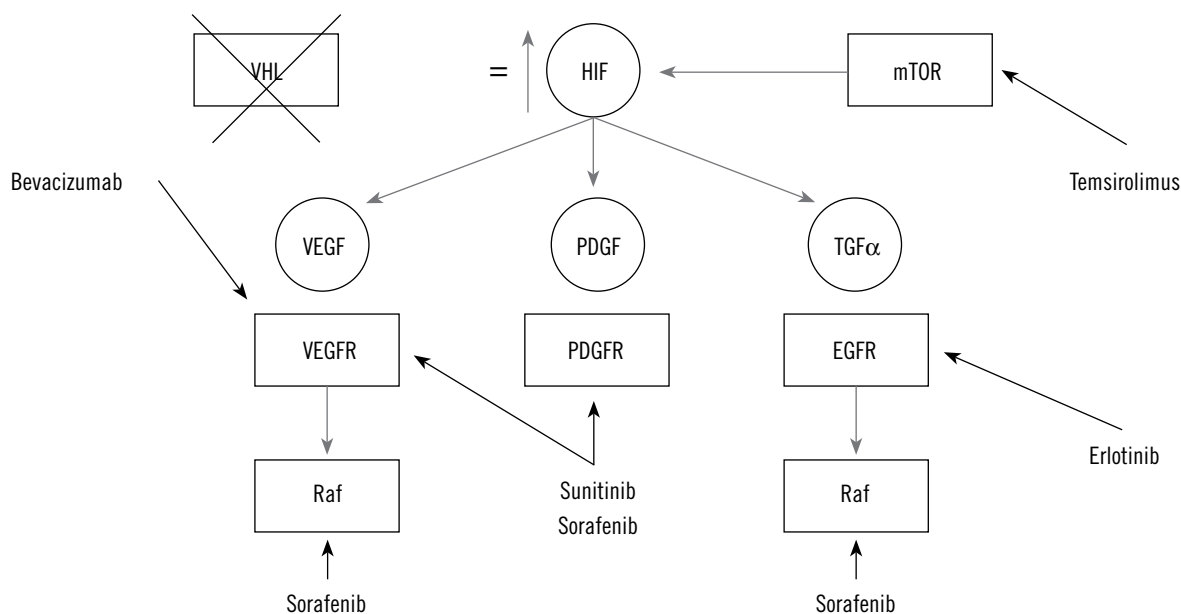


Figura 1. Blancos moleculares para el carcinoma renal. (CR)

Blanco en la proliferación

Varios estudios clínicos han sido dirigidos para evaluar la eficacia de inhibidores del EGFR. Cetuximab (Erbix) un anticuerpo anti-EGFR fue evaluado en un estudio en fase 2¹³ en pacientes con CR metastático. En este estudio, 55 pacientes fueron tratados con cetuximab por medio de infusión intravenosa a una dosis de 400 o 500 mg/m². No se observaron respuestas objetivas (ORs) y la TTP media fue de 57 días. No hay estudios futuros planeados con cetuximab como único agente en CR metastático.

En otro estudio en Fase 2¹⁴, la seguridad y eficacia de ABX-EFG (panitumumab) un anticuerpo monoclonal humano anti-EGFR de alta afinidad, fue investigado en un estudio en pacientes que fracasaron o eran incapaces para recibir IL-2 o IFN- α . Treinta y un pacientes recibieron ABX-EGF (1,0, 1,5 o 2,0 mg/kg) por 8 semanas. Los datos revelaron sólo 2 ORs logradas.

Lapatinib (Tykerb)¹⁵ es un inhibidor oral del EGFR y ErbB2 tirosinquinasa. Un estudio en Fase 3³⁰ comparó lapatinib con terapia hormonal estándar en pacientes con CR avanzado que habían fracasado en la terapia de primera línea con citoquinas. Los principales puntos finales del estudio fueron TTP y OS. Al tiempo del último análisis 417 pacientes fueron randomizados, y 298 eventos TTP fueron reportados. La media TTP fue similar entre ambos grupos (15,3 semanas para el grupo lapatinib y 15,4 para el grupo con terapia hormonal, cociente de peligro [HR]= 0,94; p= 0,60). En un subgrupo de 241 pacientes con tumores que sobreexpresaron EGFR, lapatinib mostró una tendencia a mejorar TTP comparado con terapia hormonal (15,1 vs. 10,9 semanas; HR= 0,76; p=0,06). Agregándose, lapatinib mejora significativamente la OS media comparado con la hormonoterapia (46,0 vs 37,9 semanas, HR= 0,69; p= 0,02). Sin embargo, ningún estudio aparece prosiguiendo el uso de lapatinib en CR.

La actividad antitumoral de una pequeña molécula de un inhibidor de EGFR tirosinquinasa, gefitinib (Iressa) fue comparada con IFN- α en un pequeño estudio en Fase 2¹⁶ en 18 pacientes con CR avanzado. En este estudio, el tratamiento con gefitinib resultó en ausencia de respuesta completa o parcial, y 13 pacientes (81%) tuvieron enfermedad progresiva a cuatro meses de iniciada la terapia. No hay planeados estudios con este agente en el futuro en pacientes con CR.

Aunque hay una fuerte racionalidad biológica para apuntar al EGFR para el tratamiento del CR, estudios clínicos a la fecha han entregado resultados decepcionantes.

Blanco en la Angiogénesis

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, se une a VEGF e inhibe su actividad biológica *in vitro* e *in vivo*¹⁷. Bevacizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel, es actualmente aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Evaluación de Productos Medicinales para el tratamiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas irresecable, localmente avanzado, recurrente o metastático no escamoso. Está también aprobado, en combinación con quimioterapia intravenosa de 5-fluorouracilo, como primera o segunda línea en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon o recto metastático.

Bevacizumab fue evaluado en un estudio randomizado controlado con placebo en Fase 2¹⁸ en pacientes con carcinoma renal avanzado. Los pacientes (n=116) fueron randomizados para recibir dos diferentes niveles de dosis de bevacizumab (1,5 mg/kg [n=39] o 5 mg/kg [n=37] por semana infusión intravenosa, dando cada 2 semanas una dosis de 3 mg/kg o 10 mg/kg) o placebo (n=40). Los puntos finales primarios fueron RR y TTP. Cuatro pacientes en el grupo con dosis alta de bevacizumab tuvieron una PR, una RR del 10% (95% CI, 2,9%-24,2%). La dosis alta de bevacizumab prolonga en forma significativa la TTP comparado con placebo (4,8 vs 2,5 meses; HR =2,55, p=<0,001). TTP también fue mejorada en el grupo con bajas dosis de bevacizumab comparado con placebo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR=1,26, p<0,053). No hubo diferencias en la sobrevida entre los grupos, posiblemente porque los pacientes en el grupo placebo, aquellos en la cual la enfermedad progresó, se permitió el cruce al grupo de tratamiento con bevacizumab, pues la sobrevida no era un punto final primario en este estudio. Dos estudios en Fase 3 de bevacizumab en combinación con IFN- α en pacientes con CR de células claras han completado el reclutamiento de pacientes en la Unión Europea y los Estados Unidos¹⁹.

Inhibidores de tirosinquinasa

Dos inhibidores de tirosinquinasa, sunitinib (Sutent) y pazopanib, están actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento del CR avanzado. Sunitinib es un inhibidor de la tirosinquinasa que actualmente está aprobada como terapia única oral en Estados Unidos y la Unión Europea para pacientes con CR avanzado. Datos clínicos tempranos sugieren que pazopanib es también activo como agente único en CR avanzado.

Sunitinib es un inhibidor disponible por vía oral de los receptores tirosinquinasa VEGFR y PDGFR, los

cuales desempeñan un rol importante en la angiogénesis, así como el receptor oncogénico tirosinquinasa c-KIT y RET. Sunitinib fue investigado en dos estudios de Fase 2 multicéntrico en pacientes que fracasaron la terapia inicial con citoquinas (estudio 014²⁰ y estudio1006²¹). En estos estudios, sunitinib fue administrado en 6 semanas (50 mg oral diario) cuatro semanas de tratamiento y 2 semanas sin tratamiento. El punto final primario de ambos estudios fue la RR total; la duración de la respuesta fue valorado como un punto final secundario.

De 63 pacientes evaluables en el Estudio 014, 25 (40%) tuvieron una PR, sin respuestas completas. Diecisiete pacientes (27%) demostraron enfermedad estable (SD) > a 3 meses. La TTP media fue de 8,7 meses. Los eventos adversos (AEs) más comunes relacionados con el tratamiento fueron neutropenia (13%), fatiga (11%), diarrea (3%), náuseas (3%), y estomatitis (2%). En el segundo estudio (1006), los investigadores valoraron a 105 pacientes, 1 paciente (1%) con respuesta completa y 45 pacientes (43%) tuvieron PR, dando una RR de 44%. Sin embargo, investigadores independientes valoraron una RR más baja del 34%. En este estudio, 23 pacientes (22%) mostraron SD > o = a 3 meses. La toxicidad relacionada con el tratamiento incluyó neutropenia (16%), fatiga (11%), dérmicas (7%), hipertensión (6%), estomatitis (5%), diarrea (3%) y una disminución no reversible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de un 20% (5%).

Un estudio en Fase 3²² comparó sunitinib con IFN- α como primera línea de tratamiento en 750 pacientes con CR avanzado. Sunitinib mejoró en forma significativa la supervivencia libre de progresión (PFS) comparado con IFN- α (47,3 vs. 24,9 semanas; HR = 0,394; p<0,000001). La OR fue de 35,7% en el grupo de sunitinib y de 8,8% en el grupo IFN (p<0,000001). valoraciones independientes revelaron una PR en 103 pacientes (31%) que recibían sunitinib comparado con 20 pacientes (6%) que recibían IFN- α . SD fue observada en 160 pacientes (48%) que recibían sunitinib y en 160 (49%) tratados con INF- α . En total, 8% de pacientes en el grupo sunitinib y 13% de los pacientes en el grupo IFN fueron retirados del estudio por los efectos adversos.

El mismo autor publica en enero de 2007 los resultados de un estudio multicéntrico, randomizado, en Fase 3, una comparación entre interferón y sunitinib.²³

Setecientos cincuenta pacientes con cáncer renal metastásico no tratado recibieron sunitinib 50 mg una vez por día en forma oral por cuatro semanas seguidos por 2 semanas sin tratamiento o interferón alfa 9 MU subcutáneo tres veces por semana. La supervivencia libre de progresión media fue más larga en el grupo de sunitinib

(11 meses) que en el grupo de interferón alfa (5 meses). Sunitinib fue también asociado con una tasa de respuesta objetiva más alta que la del grupo de interferón. La proporción de pacientes con fatiga relacionada con el tratamiento de grados 3-4 fue mayor en el grupo de interferón, mientras que la diarrea fue más frecuente en el grupo sunitinib. Los pacientes en el grupo sunitinib reportaron una mejor calidad de vida.

Pazopanib es un inhibidor oral de tirosinquinasa con blancos en VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 que inhibe la angiogénesis tumoral. El único dato clínico disponible viene de un estudio abierto en Fase 1 de escalada de dosis²⁴ de 43 pacientes con tumores sólidos recaídos/refractarios. En este estudio pazopanib mostró beneficio clínico (reducción tumoral o SD) en los cinco pacientes con CR avanzado con dosis igual o mayor de 300 mg dos veces al día. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron hipertensión y fatiga.

Un estudio en Fase 2, multicéntrico²⁵ con pazopanib fue iniciado en pacientes con CR de células claras con recurrencia local o metastásico. Sus resultados son esperados a mediados de 2007. Otro estudio de pazopanib 800 mg/día vs placebo en Fase 3²⁶ con pacientes con CR avanzado o metastásico se encuentra en etapa de reclutamiento de pacientes.

Blanco en proliferación y angiogénesis

Inhibidores de mTOR

Tensirolimus, un inhibidor de mTOR, ha sido evaluado en un estudio en Fase 3²⁷ comparando tensirolimus (25 mg i.v. semanal), IFN- α (hasta 18 millones de unidades [MU] subcutáneo tres veces por semana) y tensirolimus (15 mg i.v. semanal) más IFN- α (6 MU tres veces por semana) como primera línea de terapia en pacientes con mal pronóstico con CR avanzado. Este estudio incluye 626 pacientes con mal pronóstico con CR avanzado. Un análisis efectuado en marzo de 2006 luego de 442 muertes mostró que tensirolimus sólo mejoró la OS media por un 49% versus IFN solo (10,9 vs 7,3 meses, p= 0,0069). La combinación de tensirolimus más IFN- α no mejora la OS comparado con IFN- α solo. Tensirolimus fue también mejor tolerado que IFN solo, con una reducción de 16% en la proporción de pacientes con efectos adversos. Los más comunes fueron astenia, anemia y disnea.

Un estudio en Fase 2²⁸ recientemente reportado con everolimus, un inhibidor oral de mTOR. Everolimus fue bien tolerado a dosis de hasta 10 mg / día y demostró una promisorio actividad antitumoral, con un total de 33% de pacientes que lograron una PR y una TTP media de > de tres meses en 86% de pacientes.

Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa con doble mecanismo de acción que bloquea la proliferación celular e inhibe la angiogénesis. El mecanismo de acción del sorafenib es la inhibición del dominio serina/treonina de la vía RAF-B, como consecuencia se produce una disminución en la diferenciación y proliferación celular. Sorafenib también bloquea los receptores VEGF, PDGF y TGF- α , que están sobreexpresados cuando se incrementan los HIF en caso de represión del gen VHL. Sorafenib está actualmente aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de CR avanzado³⁰ y en la Unión Europea para pacientes con CR que fracasaron o no cumplían los criterios para ser tratados con IFN- α o IL-2.

Sorafenib fue evaluado en un estudio en Fase 2 de suspensión aleatorizada³¹ en pacientes con CR metastásico. Se incluyeron 202 pacientes que recibieron sorafenib (400 mg oral cada 12 hs) por 12 semanas. Se analizaron tres posibilidades: una reducción tumoral mayor del 25%, que el tumor creciera más del 25% o que el cáncer creciera o se redujera en menos del 25%. Los pacientes con beneficio claro continuaban con la droga. Los que progresaban salían del estudio. Los que se mantenían en el grupo de aumento o reducción menor al 25% eran nuevamente randomizados de recibir sorafenib o placebo. El tratamiento continuo con sorafenib prolongó en forma significativa la PFS (24 vs 6 semanas para placebo, $p=0,087$).

Además, 70% de pacientes que recibieron sorafenib tuvieron una reducción tumoral o estabilización de la enfermedad luego de las 12 semanas de tratamiento. Un subgrupo de análisis de 32 pacientes que no recibieron terapia sistémica previa revela una PFS media de 40 semanas. Seis pacientes lograron PR (18%), 8 pacientes respuesta menor (25%) y 10 pacientes (31,3%) tuvieron SD, logrando una tasa de control de enfermedad del 75%. Debe agregarse que en este grupo de pacientes, sorafenib mostró un perfil de toxicidad favorable y no afectó la calidad de vida.

El potencial de sorafenib como un tratamiento de primera línea en el CR es actualmente investigado y comparado con IFN- α 2a en un estudio en Fase 2³². El punto final primario de este estudio es PFS, con puntos finales secundarios la tasa de control de enfermedad y calidad de vida. Inicialmente los pacientes ($n=188$) fueron randomizados para recibir sorafenib (400 mg c/12 horas) o IFN- α 2a (9MU tres veces por semana). Con progresión de enfermedad los pacientes con sorafenib se aumentó la dosis a 600 mg cada 12 horas y los tratados con IFN se agregaba sorafenib 400 mg cada 12 horas. Datos preliminares fueron presentados en la reunión

2006 de ASCO. Un total de 8% de pacientes tratados con sorafenib presentaron un efecto adverso grado 3 o mayor comparado con 11% de los pacientes tratados con IFN. Los más comunes efectos adversos de los pacientes tratados con sorafenib fueron diarrea, fatiga, hipertensión, náuseas y dermatológicas. La de los pacientes tratados con IFN fueron fatiga, fiebre, náuseas, síndrome gripal y diarrea. Datos sobre la sobrevida libre de progresión se esperan en el 2007.

En un artículo original publicado en NEJM en enero 2007 Escudier y col.³³ publican los resultados de un estudio en Fase 3, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo de sorafenib.

Novcientos tres pacientes desde noviembre de 2003 a marzo de 2005, con CR resistente a terapia estándar se asignaron para recibir tratamiento continuo con sorafenib oral 400 mg dos veces en el día o placebo. 451 pacientes recibieron sorafenib y 452 recibieron placebo. El punto final primario fue la sobrevida total. Un análisis planeado de la sobrevida libre de progresión en enero de 2005 mostró un beneficio estadísticamente significativo de sorafenib sobre placebo. Por lo tanto, se permitió el cruce de pacientes a sorafenib, comenzando en mayo de 2005.

En enero de 2005, la sobrevida libre de progresión media para sorafenib fue de 5,5 meses y 2,8 para placebo. También se demostró que sorafenib redujo el riesgo de muerte comparado con placebo, aunque esto último no fue estadísticamente significativo. Respuestas parciales fueron observadas en un 10% del grupo sorafenib y un 2% del grupo placebo. Diarrea, rash, fatiga y reacciones dermatológicas fueron los efectos adversos más comunes observados en el grupo sorafenib. Hipertensión y cardiopatía isquémica fueron eventos adversos serios, pero aislados en pacientes que recibieron sorafenib.

Los autores concluyen: "Comparado con placebo, el tratamiento con sorafenib prolonga la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer renal de células claras avanzado en los cuales los tratamientos previos han fracasado; sin embargo, el tratamiento está asociado con un incremento de efectos tóxicos."

El desarrollo de terapias sobre blancos moleculares durante la década pasada espera revolucionar el tratamiento del CR. Datos recientes de estudios clínicos han mostrado que inhibidores del EGFR, cuando son utilizados solos, no brindan beneficios clínicos. Han sido reportadas respuestas en pacientes tratados con bevacizumab, aunque no hay aún datos de sobrevida. Los beneficios clínicos más importantes en términos de sobrevida libre de progresión han sido vistos con sunitinib y sorafenib. El impacto a largo plazo de estos tratamientos sobre la sobrevida total aún necesita ser

demostrado. La eficacia de estos agentes en diferentes situaciones clínicas y la combinación de las terapias a blancos moleculares están actualmente bajo investigación; los datos preliminares son alentadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, y col.: Cáncer statistics, 2006. *CA Cáncer J Clin* 2006;56: 106-130.
- Motzer RJ, y col Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:454-463.
- Kish JA, y col.: Evaluation of low dose continuous infusion 5-fluorouracil in patients with advanced and recurrent renal cell carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1994;74:916-919.
- Oevermann K y col.: Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000;83:583-887
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408-417
- McDermott DF y col.: Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferón in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-141.
- Herrmann E. y col.: Histologic subtype of metastatic renal cell carcinoma predicts response to combined immunochemotherapy with interleukin 2, interferón α and 5-fluorouracil. *Eur Urol*. In press. doi:10.1016/j.eururo.2006.11.003.
- Negrier S y col.: Cytokinas in metastatic renal cell carcinoma: conclusions from the French PERCY program. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 9):ix33 (abstract no. 25IN)
- Maxwell PH y col.: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271-275.
- Kaelin Jr WG.: Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2:673-682.
- Rini BI y col.: Biology and clinical development of the vascular endothelial growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:1028-1043.
- Faivre S, y col.: Currents development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:671-688.
- Motzer RJ y col.: "Phase II trial of antiepidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma". *Invest New Drugs* 2003; 21:99-101.
- Schwartz G y col.: "Phase 2 clinical Trial evaluating the safety and effectiveness of ABX- EGF in renal cell cancer". *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:24a (abstract no. 91).
- Ravaud A y col.: "Efficacy of lapatinib in patients with high tumor EGFR expresión: results of a phase III trial in advanced renal cell carcinoma (RCC)" *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl.):217s (abstract no 4502).
- Drucker B y col.: "Phase II trial of ZD1839 (IRESSA) in patients with advanced renal cell carcinoma". *Invest New Drugs* 2003;21:341-345.
- Wang Y y col.: "Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro". *Angiogenesis* 2004;7:335-345.
- Yang JC y col.: "A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer". *N Engl J Med* 2003; 349:427-434.
- Rini BJ y col.: "Cáncer and Leukemia Group B90206: A randomized phase III trial of interferon-alpha or interferón-alpha plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma" *Clin Cancer Res* 2004; 10:2584-2586.
- Motzer RJ y col.: "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" *J Clin Oncol* 2006; 24:16-24.
- Motzer RJ y col.: "Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma". *JAMA* 2006; 295:2516-2524.
- Motzer RJ y col.: "Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma". *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl): 2s (abstract no LAB3).
- Motzer RJ y col.: "Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma". *N Eng J Med* 2007; 356:115-124.
- Hurwitz H y col.: "Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in patients with solid tumors". *J Clin Oncol* 2005; 23(suppl168): 195s(abstract no 3012).
- Hutson TE y col.: "A phase II study of GW786034 using a randomized discontinuation desing in patients with locally recurrent or metastatic clear-cell renal cell carcinoma". *Clin Genitourin Cancer* 2006; 4:296-298.
- "Clinical Trials.gov GW786034 (pazopanib)" in *Metastatic renal cel carcinoma*.
- Hudes G. y col.: "A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMRS) or interferon-alpha or combination of TEMRS + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma" *J clin Oncol* 2006; 24 (Suppl.) 2s(abstract no LBA4).
- Amato RJ.: "A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma". *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl.): 224s (abstract no 4530).
- Sorafenib prescribing information. www.nevaxar.com
- Nevaxar summary of product characteristics.www.emea.eu.int
- Ratain MJ y col.: "Phase II placebo controled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma". *J Clin Oncol* 2006; 24:2505-2512.
- Escudier B y col.: "Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorfenib versus interferón in treatment naive patients with metastatic renal cell carcinoma". Presented at the 42nd American Society of Clinical Oncology Annual Metting, 2-6 june 2006, Atlanta, GA, USA.
- Escudier B y col.: "Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal Cell Carcinoma". *N Engl J Med* 356: 125-134.