

Аналоги пиримидина в комбинации с цитокинами – вторая линия терапии быстро прогрессирующего метастатического рака почки

И.В. ТИМОФЕЕВ,
Л.В. ДЕМИДОВ,
Г.Ю. ХАРКЕВИЧ

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра онкологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Существующие методы лечения метастатического рака почки эффективны не более чем в 30-40% случаев. У 60-70% пациентов отмечается прогрессирование заболевания. Наши собственные результаты и исследования других авторов по изучению эффективности производных пиримидина в комбинации с цитокинами у больных почечно-клеточным раком, рефрактерным к стандартной иммунотерапии, могут изменить представления о течении этого заболевания.

В последнее время существенно изменились представления о лечении одного из наиболее проблемных онкологических заболеваний – рака почки. Это стало возможным после понимания и более глубокого изучения биологических особенностей опухоли, гистогенетических характеристик, механизмов взаимодействия с иммунной системой, ряда прогностических факторов. Так, до недавних пор рак почки считался химиорезистентной опухолью, и лечение его ограничивалось первой и единственной линией терапии на основе цитокинов – высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) и/или интерферона-α2b (ИФН). В России при почечно-клеточном раке (ПКР) в большинстве случаев назначался ИФН. Понятия «вторая линия терапии» не существовало до настоящего времени. Различий в лечении разных гистологических подтипов ПКР также не проводилось. Между тем более чем в 70% случаев ПКР проявляет устойчивость к иммунотерапии в чистом виде и требует дополнительного лечения.

Агрессивными формами ПКР можно считать:

- резистентный к иммунотерапии или рецидивирующий в первый год пос-

ле нефрэктомии светлоклеточный вариант ПКР (часто сопровождается экспрессией гена VHL);

- саркоматоидный вариант ПКР;
- папиллярный вариант ПКР (характеризуется гиперэкспрессией VHD или мутацией с-met);
- неклассифицируемый рак почки;
- дуктальная карцинома;
- медуллярная карцинома.

Агрессивные формы ПКР обладают наиболее злокачественным течением, сопровождающимся стремительным ростом первичной опухоли, быстрым «отсевом» метастазов, низкой частотой объективных ответов на иммунотерапию и, соответственно, крайне неудовлетворительными показателями 5-летней выживаемости. Следовательно, необходимо уделять особое внимание разработке современных подходов к лечению агрессивных форм ПКР как в первой, так и во второй линиях терапии. Современные тенденции в этом направлении базируются на двух принципах:

1) изучении препаратов таргетной терапии (сунитиниб, сорафениб);

2) разработке комбинаций аналогов пиримидина (гемцитабин, капецитабин, 5-фторурацил (5-ФУ)) ± иммунотерапия (ИФН, ИЛ-2) с оценкой их эффективности.

Оба направления могут развиваться параллельно, т. е. друг друга взаимно не исключают, лишь дополняют. Аналоги пиримидина представляют собой класс противоопухолевых препаратов, относящихся к группе антиметаболитов. Они ингибируют ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, а также могут встраиваться в ДНК и РНК опухолевых клеток. Выделяют две основные подгруппы аналогов пиримидина – фторпирими-

дины (5-ФУ, капецитабин) и аналоги цитидина (гемцитабин). Они схожи по механизму действия. 5-ФУ – наиболее старый представитель группы. Еще 10 лет назад было замечено, что кроме прямого цитотоксического действия через ингибирование ферментов 5-ФУ способен оказывать опосредованное действие – повышать иммуногенность некоторых опухолей, в частности рака почки. Предполагается, что данный феномен обусловлен влиянием препарата на клеточный цикл с повышением экспрессии опухоль-ассоциированных антигенов, появляющихся на клеточной поверхности. Это приводит к распознаванию опухолевой клетки иммунными и активации противоопухолевого иммунного ответа. Сравнительно недавно появился новый представитель аналогов пиримидина – капецитабин. Капецитабин разработан как пероральный, активируемый в опухоли в результате тройного ферментативного каскада, фторпиримидин. Пероральная терапия капецитабином имитирует длительную инфузию 5-ФУ. По активности капецитабин превосходит 5-ФУ благодаря непосредственному превращению в 5-ФУ внутри клетки. Препарат нового поколения – гемцитабин – проявил себя с положительной стороны при многих опухолях. В последнее время появляются работы по изучению гемцитабина при ПКР. Как и капецитабин, гемцитабин превращается в активные метаболиты внутри клетки. Основные метаболиты гемцитабина угнетают синтез ферментов (рибонуклеотидредуктазы), являющихся катализаторами реакции, при которой образуются дезоксирибонуклеозидтрифосфаты для синтеза ДНК. Кроме того, происходит конкуренция при построении

ДНК, в результате которой метаболиты гемцитабина встраиваются в молекулу нуклеиновой кислоты. В отличие от 5-ФУ и капецитабина, оказывающих в том числе иммуномодулирующий эффект, целесообразность включения гемцитабина в схемы при быстро прогрессирующем ПКР заключается в его циторедуктивном действии по отношению к активно делящимся клеткам рака, что повышает эффективность противоопухолевого иммунного ответа.

В свою очередь биогенные препараты модулируют иммунный ответ. ИЛ-2 и ИФН активируют Т-лимфоциты, NK-клетки, экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости, который представлен на поверхности клетки с опухоль-ассоциированным антигеном.

Все это свидетельствует о целесообразности изучения комбинаций цитокинов и аналогов пиримидина при агрессивном течении рака почки.

В таблице 1 приводятся сведения об эффективности различных режимов в качестве второй линии терапии по данным зарубежных авторов.

В отделе биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в настоящее время также проводится 3 исследования эффективности аналогов пиримидина в комбинации с цитокинами при агрессивных формах ПКР. Получены первые сведения об их эффективности и переносимости. В исследование были включены больные с распространенными формами заболевания, ответ на лечение у которых оценить весьма сложно, а стандартом ведения таких пациентов является лишь хорошая поддерживающая терапия.

КОМБИНАЦИЯ 5-ФУ, ИЛ-2, ИФН. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе в наше исследование планировалось включить 25 пациентов с ПКР после прогрессирования на первой линии терапии, представленной цитокинами ИЛ-2 и ИФН. Условиями включения больных в протокол были гистологически подтвержденный почечно-клеточный рак, неэффективность цитокинотерапии, наличие измеряемых очагов поражения, отсутствие хронических декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний аутоиммунной природы, метастазов в головной мозг. Статус по ECOG не являлся ограничением к назначению терапии (за исключением ECOG = 4).

Большим, вошедшим в исследование, проводилось лечение по схеме:

- 1) 5-ФУ, 500 мг/м², в/в, капельно, 1 день, 1-3 недели;
- 2) ИЛ-2 (Ронколейкин), 1 млн. МЕ, в/в, капельно, длительно, с добавлением 10%-ного раствора альбумина-5 мл, 3 раза в нед., 1-3 недели;
- 3) ИФН (Реаферон), 5 млн МЕ, п/к, 3 раза в нед., 1-3 недели.

Лечение осуществлялось курсами до появления признаков прогрессирования заболевания. Перерыв между ними составлял 3 недели. Эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях) после каждого двух курсов.

Первичная оценка эффективности терапии проводилась по частоте объективных ответов и 8-месячной выживаемости. Переносимость режима оценивалась по критериям CTCAE v. 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; критерии оценки неблагоприятных событий, 3-я версия). **Вторичная оценка** включает медиану выживаемости, общую выживаемость и изменения в иммунном статусе больного.

Особенности клинических признаков больных, объединенных в исследование, представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с января 2004 г. по апрель 2006 г. проспективно наблюдался 21 больной. Среднее число проведенных курсов 5-ФУ, ИЛ-2, ИФН составило 5,5. Частота объективных ответов представлена в таблице 3.

Длительность течения частичного ответа составила 12,5 мес. Оба пациента в настоящее время находятся в ремиссии и получают терапию по схеме. Стабилизация болезни в среднем продолжалась 5,4 мес. (2-26 мес.).

Переносимость лечения расценена как удовлетворительная. Токсичность у 100% больных представляла I ст. по CTCAE. Основные наблюдаемые побочные явления были представлены гриппоподобным синдромом (лихорадка, озноб, миалгии, слабость) и гипотензией. Для купирования гриппоподобного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, диклофенак, кетопрофен, целекоксиб).

Таблица 1. Химио-, биохимиотерапия как вторая линия резистентного к иммунотерапии рака почки

Исследование	Схема лечения	N	Эффективность
гемцитабин капецитабин T. Eisen et al.	1200 мг/м ² , 1 и 8 дни 1300 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни, каждые 3 недели	16	OR (3 PR) – 21,4% SD – 35,7% PD – 42,9%
гемцитабин капецитабин W. Stadler et al.	1000 мг/м ² , 1, 8 и 15 дни 830 мг/м ² , 2 р/день, 1-21 дни, перерыв – 7 дней	60	OR (8 PR) – 15% Медиана длительности ответа – 7,1 мес. Медиана времени до прогрессирования – 5,5 мес. Медиана выживаемости не достигнута.
гемцитабин капецитабин N. Tannir et al.	1000 мг/м ² , 1, 8 и 15 дни 830 мг/м ² , 2 р/день, 1-21 дни, перерыв – 7 дней	81	OR (7 PR) – 10% Медиана времени до прогрессирования – 4,9 мес. Медиана выживаемости не достигнута (14+ мес.)
капецитабин C. Wenzel et al.	1250 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни, каждые 3 недели	54	OR (PR) – 19,2% SD – 61,6% PD – 19,2%
гемцитабин P. De Mulder	800 мг/м ² , 1 р/нед., 3 недели, перерыв – 7 дней	39	OR (1CR, 2PR) – 8,1% Медиана выживаемости 12,3 мес.
гемцитабин винорельбин ИЛ-2 M. Guida et al.	1000 мг/м ² , 1 день 25 мг/м ² , 1 день 4,5 млн МЕ, 1-4 дни, каждые 14 дней	6	OR (1CR, 2PR) – 50% Медиана выживаемости 13+ мес.
капецитабин ИФН талидомид D. Minor	600 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни 1 млн МЕ 400 мг, курс – 21 день	14	SD – 100%, Длительность SD: 8 чел. (57,1%) – 3 мес. 6 чел. (42,9%) – 6 мес.

OR – общий ответ на лечение, CR – полный ответ, PR – частичный ответ, SD – стабилизация болезни, PD – прогрессирование болезни, N – число пациентов, включенных в исследование

Гипотензия, связанная с инфузиями ИЛ-2, отмечена только в 9,5% случаев (2 чел.). Из других нежелательных эффектов от проводимого лечения наблюдались эритема в месте инъекции ИФН и незначительное снижение настроения больного.

Таким образом, предварительные результаты указывают на эффективность комбинации 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН в качестве второй линии терапии у больных с быстро прогрессирующим ПКР, не ответивших на лечение цитокинами. Общая частота позитивных исходов лечения (частичный ответ и стабилизация болезни) составила 52,4%. Режим хорошо переносится. Влияние биохимиотерапии на выживаемость больных будет представлено позже после набора планируемого числа больных.



Таблица 2. Особенности клинических характеристик больных в исследовании

Основные признаки	Абсолютные, относительные значения
Планируется включить в исследование	25 пациентов
Включено (04/2006)	21 больной
Мужчины	17
Женщины	4
Нефроэктомия	100% (21 чел.)
Неблагоприятный прогноз (по Motzer* и соавт.)	76,2% (16 чел.)
ECOG > 2	23,5% (5 чел.)
Метастазы более чем в 1 орган	90,5% (19 чел.)
Предшествующее лекарственное лечение:	
ИЛ-2	42,9% (9 чел.)
ИЛ-2+ИФН	57,1% (12 чел.)

* 5 критериев неблагоприятного прогноза, выделенных R. Motzer: ECOG > 1, Hb < N, ЛДГ > 1,5xN, Ca2+ > 10 мг/дл, отсутствие нефроэктомии (наличие 3 и более критериев у пациента указывают на неблагоприятный прогноз)

Таблица 3. Эффективность 5-ФУ, ИЛ-2, ИФН по частоте объективных ответов

Исследование	Схема лечения	N	Эффективность		
			PR	SD	PD
5-ФУ	500 мг/м ² , 1 день, 1-3 нед.	21	2	9	10
ИЛ-2	1 млн МЕ, 3 р/нед., 1-3 нед.		9,5%	42,9%	47,6%
ИФН	5 млн МЕ, 3 р/нед., 1-3 нед.				

PR – частичный ответ, SD – стабилизация, PD – прогрессирование

Таблица 4. Эффективность режима Кселода + Реаферон

Исследование	Схема лечения	N	Эффективность			
			PR	SD	PD	6-месячная выживаемость
Кселода Реаферон	1250 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни 5 млн МЕ, 3 р/нед., 1-21 дни	10	1 10%	6 60%	3 30%	70%

PR – частичный ответ, SD – стабилизация, PD – прогрессирование

КОМБИНАЦИЯ КАПЕЦИТАБИНА И ИФН. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является проспективным пилотным с запланированным количеством наблюдений – 30. Критерии включения соответствуют таковым в вышеприведенном исследовании. Во время лечения больных не использовали других видов химиотерапии, иммунотерапии, а также препараты, обладающие колониестимулирующим действием на гемопоэз. Больные с метастазами в кости ± болевой синдром получали бисфосфонаты (памидроновая кислота, золедроновая кислота) и по показаниям – паллиативную лучевую терапию. Всем пациентам проводился режим биохимиотерапии, предусматривающий парал-

лельное введение капецитабина и ИФН по схеме:

Капецитабин (Кселода), 1250 мг/м², перорально, 2 раза в сутки, 1-14 дни.

ИФН (Реаферон), 5 млн МЕ, п/к, 3 раза в неделю, 1-21 дни.

Интервал между курсами составлял 14 дней (1-4 курсы), 21 день (последующие). Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания. Для оценки опухолевых очагов использовали компьютерную томографию (КТ) – каждые 4 курса, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию легких – каждые 2 курса. Для определения эффективности терапии основывались на критериях RECIST. Выводы по эффективности терапии и целесообразности ее назначения в качестве второй линии (по результатам настоящего пилотного исследования) будут сделаны

(частичный эффект и стабилизация) была 70%. 6-месячная выживаемость в группе с потенциально неблагоприятным исходом составила 70%.

Анализ токсичности показал безопасность режима и возможность его проведения в амбулаторном режиме. Все пациенты переносили терапию удовлетворительно с характерными побочными эффектами ИФН – подъем температуры, мышечные и суставные боли (I ст. по CTCAE), а также тошнотой (3 пациента: I ст. по CTCAE – 2; II ст. по CTCAE – 1) после капецитабина. Изменений со стороны гемограммы не было. Полученные результаты позволяют дальше проводить набор в исследование.

КОМБИНАЦИЯ ГЕМЦИТАБИНА, ВИНОРЕЛЬБИНА, ИЛ-2

Нами был повторен режим, предложенный M. Guida с соавторами (см. таблицу 1), основанный на трехкомпонентной схеме – гемцитабин, навельбин, ИЛ-2, демонстрирующий 50%-ную эффективность при ПКР. Отличительной особенностью этой схемы является включение нового представителя винкаалкалоидов – винорельбина. Нужно признать, что винбластин – предшественник винорельбина – уже изучался в лечении ПКР и, к сожалению, не показал эффективности как в монорежиме, так и в комбинации с ИФН. Однако изучение эффективности винорельбина – более активного препарата совместно с гемцитабинном и ИЛ-2 представляется чрезвычайно интересным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки результативности комбинации в протокол проспективно включено 14 больных с гистологически или цитологически подтвержденным раком почки, измеряемыми очагами поражения, отсутствием неврологической симптоматики, без выраженных нарушений со стороны органов и систем, а также инфекционных заболеваний. Статус по ECOG не являлся ограничением к назначению терапии (за исключением ECOG = 4). В качестве 3-й линии лечение проводилось у 4 пациентов (28,6%). В качестве 2-й линии режим получили 7 больных (50%). 3 больных (21,4%) с неблагоприятным прогнозом и ожидаемой неэффективностью иммунотерапии (несветлоклеточный рак) никакого лечения в анамнезе не получали. Предшествующая терапия у 11 пациентов была проведена позже 4 недель назад.

на основании общей выживаемости больных, медианы выживаемости и частоты объективных ответов. Лечение проводилось амбулаторно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С января 2005 г. по апрель 2006 г. в исследование было включено 15 пациентов, 10 из которых получили более 2 курсов. Средний возраст составил 58,3 года (50-72). Все пациенты были с метастатическими очагами более чем в одном органе. 60% больных (6 человек) имели ECOG статус больше 2. Нефроэктомия выполнена у 9 пациентов (90%). Лечебные эффекты представлены в таблице 4.

Несмотря на отсутствие полных эффектов, частота позитивных исходов

Характеристика лечебной группы – в таблице 5.

Пациенты получали курс биохимиотерапии по схеме:

– Гемзар 1000 мг/м², в/в, капельно, 1 день;

– Навельбин 25 мг/м², в/в, капельно, 1 день;

– Пролейкин 4,5 млн МЕ, п/к, 2-5 дни.

Для инфузии химиопрепаратов устанавливался внутривенный катетер. Интервал между курсами составлял 14-21 день. Затем проводился следующий курс. Лечение осуществлялось до прогрессирования, которое устанавливалось по результатам ультразвукового исследования, рентгенографии органов грудной полости и компьютерной томографии.

Оценка эффективности базировалась на международных критериях RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях), токсичности – CTCAE v. 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; критерии оценки неблагоприятных событий, 3-я версия).

Первичная оценка эффективности терапии основывалась на медиане выживаемости*, превышающей 4 месяца.

Вторичная оценка включала частоту объективных ответов на лечение, длительность ответа и стабилизации болезни, токсичность и переносимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с ноября 2003 г. по март 2006 г. 14 пациентов получили 48 лечебных курсов, в среднем – 3,4 курса на человека (1-9).

Наиболее частым проявлением токсичности было снижение давления на фоне ИЛ-2, а также повышение температуры тела и инфильтраты в зонах введения цитокина. Побочные реакции со стороны химиопрепаратов практически не отмечены. Серьезным неврологическим осложнением явилась транзиторная ишемическая атака – у 1 пациента с ишемией головного мозга в анамнезе. Лечение в данном случае, несмотря

на полученную стабилизацию болезни (проведено 3 курса), было отменено. Других выраженных побочных реакций не встречалось (таблица 6).

Все побочные эффекты легко купировались вспомогательными препаратами. Снижение доз препаратов не требовалось.

Согласно протоколу, пациенты, получившие 2 и более курсов лечения, подлежали оценке. Из 14 включенных больных оценено было 13. Общий ответ на лечение составил 7,7% – 1 частичный эффект. У 6 пациентов наблюдалась стабилизация болезни – 46,15%. Прогрессирование выявлено у 6 больных (46,15%). Длительность частичного ответа и стабилизации была 5,9 месяцев. **Медиана выживаемости** в общей группе составила 5+ месяцев. Медиана в группе больных со стабилизацией и ответом на лечение – 7+ месяцев (5-10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные метастатическим раком почки с неблагоприятными факторами прогноза, в т. ч. несветлоклеточным гистологическим типом, а также не ответившие на иммунотерапию, составляют группу с медианой выживаемости, не превышающей 3-4 месяца. В среднем 70% пациентов с диссеминированным раком почки являются рефрактерными к проводимому лечению в первой линии. Еще 20% прогрессируют в течение года после начала лечения. Подходы к повышению эффективности терапии у этой группы пациентов, направленные на увеличение продолжительности жизни, разрабатываются. Одним из наиболее перспективных направлений представляется таргетная терапия. Другим возможным – комбинация химиотерапии (аналогов пиримидина) и иммунотерапии (ИЛ-2).

Полученные в нашем исследовании результаты показывают, что приблизительно у 50% больных ПКР с неблагоприятным прогнозом можно рассчитывать на эффект в виде стабилизации или неполной регрессии опухоли на протяжении почти 6 месяцев и некоторым преимуществом в выживаемости.


Таблица 5. Особенности клинических характеристик больных при проведении комбинации гемцитабина, винорельбина, ИЛ-2

Количество пациентов	14
Средний возраст	56,7 (34-74)
Пол: мужчины/женщины	12/2
ECOG статус	
1	21,4% (3 чел.)
2	35,7% (5 чел.)
3	42,9% (6 чел.)
Нефроэктомиа*	85,7% (12 чел.)
Гистологический тип опухоли:	
светлоклеточный рак	64,3% (9 чел.)
папиллярный	21,4% (3 чел.)
веретенноклеточный	7,1% (1 чел.)
неклассифицируемый	7,1% (1 чел.)
Метастазы в 2 органа и более	100% (14 чел.)
Метастазы в печень	42,9% (6 чел.)
Дополнительное лекарственное лечение:	
Бисфосфонаты**	28,6% (4 чел.)

* не проводилась по причине технических трудностей или выраженной диссеминации опухолевого процесса.
** Аредиа 60/90 мг, в/в, 1 раз в 1,5 мес. или Зомета 4 мг, в/в, 1 раз в 1-1,5 мес.

Таблица 6. Токсичность комбинации гемцитабина, винорельбина, ИЛ-2

Токсичность	Кол-во больных (%)	Степень выраженности
лихорадка, озноб	8 (57,1%)	I ст.
гипотония	7 (50,0%)	I ст. – 6 чел. II ст. – 1 чел.
гипертензия	1 (7,1%)	I ст.
инфильтраты в мягких тканях	11 (78,6%)	I ст.
тошнота	4 (28,6%)	I ст.
анорексия	5 (35,7%)	I ст.
нейтропения	4 (28,6%)	I ст.
лимфопения	5 (35,7%)	I ст.
увеличение АЛТ	3 (21,4%)	I ст.
транзиторная ишемическая атака	1 (7,1%)	III ст.

3 пациента живы в настоящее время (12 месяцев). Лечение не является токсичным, переносимость была удовлетворительной. Комбинации, изучаемые в нашем исследовании, при дальнейшем их практическом внедрении могут быть предложены пациентам в качестве второй линии терапии. 

Список литературы:

1. М.Б. Бычков и др. Гемцитабин в клинической практике. – М.: АРТИНФО Паблишинг, 2002. – 192 с.
2. Amato R. J. Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens // Annals of Oncology. – 2005. – Vol. 16. – P. 7-15.
3. Bleumer I., Oosterwijk E., De Mulder P. et al. Immunotherapy for renal cell carcinoma // Europ. Urol. – 2003. – Vol. 44. – P. 65-75.
4. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a Multi-targeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24. – P. 16-24.
5. Nutley N.J. Xeloda // Hoffman-La Roche Inc. Pack., 2002. – 40 PP.
6. Stadler W.M., Halabi S., Ernstoff M.S. et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): A report of Cancer and Leukemia Group B #90008 // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2004. – Vol. 23. – P. 384.
7. Wenzel C, Locker G, Schmidinger M et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy // Am J Kidney. – 2002. – Vol. 39. – P. 48-54.