
PHARMACOTHERAPY APPROACH IN KIDNEY CANCER THERAPY

Sanela Andova

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia
sanela.151563@student.ugd.edu.mk

Tijana Serafimovska

Faculty of Pharmacy, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of North Macedonia,

Milka Zdravkovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia,
milka.zdravkovska@ugd.edu.mk

Trajan Balkanov

Faculty of Medicine, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of North Macedonia

Marija Darkovska Serafimovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia

Abstract: Kidney cancer is a common cause of death for many patients worldwide. The exact cause of kidney cancer is unknown. Factors that increase the risk of developing kidney cancer are: old age, chronic kidney failure, dialysis, polycystic kidney disease, kidney stones, etc. It's targeting and elimination is still a problem in modern medicine. Chemotherapy, radiation, surgery, and immunotherapy are standard treatments for this type of cancer but do not give satisfactory results. One of the newer approaches in the treatment of kidney cancer is the use of tyrosine kinase inhibitors (sunitinib or pazopanib) that inhibit angiogenesis by preventing the growth, development and metastasis of cancer. Both medicines have inhibitory effects against vascular endothelial growth factor (VEGF) and inhibit its biological activities (blood vessel formation, cancer progression). More specifically, these drugs are tyrosine kinase inhibitors and inhibit the biochemical pathways that take place inside the cell when a ligand binds to the receptor. Tyrosine kinase pathways stimulate angiogenesis in cancer cells, and thus promote cancer progression. Sunitinib and pazopanib inhibit these intracellular pathways and lead to anticancer effects. The purpose of this study was to evaluate available clinical trials of sunitinib and pazopanib as new targeted kidney cancer therapies, to evaluate the pharmacotherapeutic effect and side effects of sunitinib and pazopanib and to identify the strengths and weaknesses of the both medicines. In all clinical studies described in this thesis, it can be concluded that both medicines have an impact on overall survival without progression of disease and objective response rate. It can also be noted that sunitinib and pazopanib have better and more effective anticancer abilities compared to cytokine therapy. Which of these two medicines has better pharmacological effects cannot be said with certainty because most studies give different results. Some studies confirm a better effect of sunitinib, others on pazopanib, and some show that both medicines have the same or similar therapeutic response. One of the reasons for the contradictory results is that all clinical studies have been examined in different clinical centers around the world, involving patients of different races. Both medicines are generally well tolerated by patients, but side effects of therapy are an accompanying effects. The most common side effects are: hypertension, diarrhea, fatigue, nausea, vomiting, elevated serum levels of AST and ALT. It has been reported that the lack of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening of patients prior to the administration of sunitinib and pazopanib leads to toxic effects or lack of therapeutic effects.

Keywords: Kidney cancer, tyrosine kinase, sunitinib, pazopanib

ФАРМАКОТЕРАПИСКИ ПРИСТАП ВО ТЕРАПИЈА НА КАНЦЕР НА БУБРЕГ

Санела Андова

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Р. Северна Македонија
sanela.151563@student.ugd.edu.mk

Тијана Серафимовска

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Р. Северна Македонија,

Милка Здравковска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Р. Северна Македонија

Трајан Балканов

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Р. Северна Македонија

Марија Дарковска Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Р. Северна Македонија

Резиме: Канцерот на бубрег е причинител на смрт кај голем број на пациенти ширум светот. Точната причина за појавување на канцер на бубрег е непозната. Факторите кои го зголемуваат ризикот за појавување на канцер на бубрег се: старост, хронична бубрежна инсуфициенција, дијализа, полицистична бубрежна болест, камен во бубрег и сл. Хемотерапијата, радијацијата, хируршките зафати, како и имунотерапијата како стандардната терапија против овој вид на канцер не даваат задоволителни резултати. Како понов фармакотераписки пристап во терапијата на канцер на бубрег се спомнуваат сунитиниб и пазопаниб. Двата лека имаат инхибиторни ефекти против васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF) и ги инхибираат неговите биолошки активности (создавање на крвни садови, канцер прогресија). Поточно овие лекови се тирозин киназни инхибитори и вршаат инхибирање на биохемиските патеки што се одвиваат во клетката кога одреден лиганд ќе се поврзи за рецепторот. Сунитиниб и пазопаниб инхибирајќи ги овие интраклеточни патеки доведуваат до антиканцерни ефекти. Целта на овој труд беше да се направи евалуација на достапните клинички студии за сунитиниб и пазопаниб како нова таргетирана терапија против канцер на бубрег, да се евалуираат фармакотерапискиот ефект и несаканите дејства на сунитиниб и пазопаниб и да се одредат предностите и недостатоците на едниот во однос на другиот лек. Во сите клинички студии кои што се објаснети во овој труд може да се забележи дека двата лека имаат влијание врз средното целокупно преживување без прогресија на болеста и стапката на објективен одговор. Исто така може да се забележи дека сунитиниб и пазопаниб имаат подобри и поефикасни антиканцерни способности во споредба со цитокинската терапија. За тоа кој од лековите има подобри фармаколошки ефекти не може со сигурност да се каже, затоа што, повеќето од студиите даваат различни резултати. Некои од студиите потврдуваат подобар ефект на сунитиниб, други на пазопаниб, а некои пак покажуваат дека и двата лека имаат ист или сличен терапевтски одговор. Една од причините за контрадикторните резултати е тоа што сите клинички студии се испитувани во различни клинички центри ширум светот, каде што се вклучени пациенти од различни раси. Генерално, и двата лека се добро прифатени од страна на пациентите, но сепак несаканите ефекти од терапијата се пропратна појава. Најчести несакани ефекти се: хипертензија, дијареа, замор, гадење, повраќање, зголемено серумско ниво на AST и ALT. Се забележува дека недостатокот на фармакогенетски и фармакогеномски скрининг на пациентите пред администрацијата на сунитиниб и пазопаниб доведува до појава на токсични ефекти или пак до недостаток на терапевтски ефекти.

Клучни зборови: Канцер на бубрег, тирозин киназа, сунитиниб, пазопаниб

1. ВОВЕД

Канцерот на бубрег е причинител на смрт кај голем број на пациенти ширум светот. Неговото таргетирање и елиминирање се уште претставува проблем во модерната медицина. Точната причина за појавување на канцер на бубрег е непозната. Факторите кои го зголемуваат ризикот за појавување на канцер на бубрег се: старост, хронична бубрежна инсуфициенција, дијализа, полицистична бубрежна болест, камен во бубрег, дебелина и сл. Дебелината се смета за еден од почестите причинители на канцер на бубрег. Одредени студии покажале дека скоро половина од канцерите на бубрег се поврзани со дебелина и пациенти кои имаат Body mass index (BMI) >30 kg/m². Ризикот од ренален клеточен канцер е поголем за 20-35% за секои 5kg/m² на повисок BMI (Petejova N. et al., 2016).

Цитотоксичната улога на имуниот систем игра голема улога во препознавањето и отстранувањето на повеќе видови канцери, вклучувајќи го и канцерот на бубрег. Во нормални услови имуниот систем е способен да ги препознава туѓите антигени присутни на канцерните клетки. Тоа доведува до активирање на цитотоксичните Т клетки што резултира со ослободување на цитокини како што се: интерферони, интерлеукин 2 (IL-2) и тумор некротизирачки фактор (TNF) кои се одговорни за смртта на канцерните клетки. Сепак не секогаш имуниот систем е во состојба да го елиминира канцерот. Со цел да го избегнат деструктивниот механизам на имуниот систем, скоро сите канцерни клетки имаат развиено соодветни инхибитори со кои го инхибират имуниот систем. Тие инхибитори се во форма на рецептори кои се експресираат на површината на клеточната мембрана на канцерната клетка. Еден од тие рецептори е програмирана смрт – 1 (programmed death – 1) (PD-1). PD-1 рецепторот е мембрански протеин кој се експресира на клеточната мембрана на цитотоксичните CD8⁺ Т лимфоцити. PD-1 рецепторите се активираат од PD-1 и PD-2 лиганди (PD-1L и PD-2L) кои се наоѓаат на површината на антиген презентирачките клетки, како и на одредени малигни клетки вклучувајќи ги и клетките на канцер на бубрег. Улогата на PD-1 кога се врзува за лигандите е надолна регулација на имуниот систем со што би се спречило неконтролиран автоимун одговор кога организмот е подложен на туѓ антиген (бактериски, вирусен или канцерен). PD-1 е анти-имунски протеин кој го супресира

имуниот систем и го намалува бројот на цитотоксичните CD8+ Т лимфоцити. Сепак во состојба на канцер, како што е и канцер на бубрег потребна е поголема активност на цитотоксичните CD8+ Т лимфоцити се со цел да дојде до подобар и поефективен анти канцерен ефект. Откривањето на PD-1 и PD-1L/PD-2L довело до развој на антитела кои ги таргетираат и блокираат PD-1 или PD-1L/PD-2L. Антитела кои таргетираат PD-1 се ниволумаб и пембролизумаб, а тие што ги блокираат PD-1L/PD-2L се атезолизумаб и авелумаб (Nabi S. et al., 2018).

2. СТАНДАРДНА ТЕРАПИЈА ПРОТИВ КАНЦЕР НА БУБРЕГ

Радиотерапија претежно се користи како секундарна терапија за третман на канцер на бубрег, поточно кога канцерот е метастазиран до коските, мозокот или 'рбетниот столб. Механизмот со кој радиотерапијата делува е преку уништување на канцерната ДНК со што се спречува растот на канцерните клетки. Сепак радијацијата дава голем број на несаканите ефекти кои зависат од местото што се зрачи (Thakur A. и Jain S. K. 2011).

Хемотерапијата исто така е корисна при лекување на канцер на бубрег. Сепак, повеќето од видовите на канцер на бубрег се сметаат за резистентни спрема хемотерапевтиците.

Хируршки третман на канцер на бубрег се применува кога канцерот е локализиран и не е раширен низ телото. Најчестата хируршка метода која се користи е лапроскопија, во која што хирургот прави неколку мали засеци и се отстранува туморот. Друга метода која исто така се користи е нефректомија која претставува отстранување на бубрегот од пациентот. Делумна нефректомија претставува отстранување само на дел од бубрегот кој е зафатен од туморот. Оваа нефректомија се користи кога пациентот има само еден бубрег или кога двата бубрези се опфатени со туморот (Thakur A. и Jain S. K. 2011).

Терапијата против канцер на бубрег освен што зависи од фазата во која што се наоѓа туморот, зависи и од неговата инвазивност, т.е дали туморот е бенигнен или малигнен. При бенигнен тумор стандардниот третман е негово хируршко отстранување, а кај малигнен третманот се базира на системска терапија која вклучува таргетирана терапија и/или имуно чек-поинт инхибитори (immune check point inhibitors). Поради високата васкуларизација на бубрезите, канцерот лесно се храни и метастазира, па затоа многу од терапевтиците се дизајнирани против оваа карактеристика (Hsieh J.J. et al., 2017).

3. СОВРЕМЕНА ТЕРАПИЈА ЗА ТРЕТМАН НА КАНЦЕР НА БУБРЕГ

Сунитиниб е одобрен од FDA во јануари 2006 година за лекување на повторувачки ренален клеточен канцер (Motzer R. J. et al., 2017). Неговото откритие се базира на истражување аналози на индолин-2-он кои имаат способност да инхибираат одредени фактори на раст. Првите прототипови SU-5416 и SU-6668 имале ниска растворливост во вода и висока спос обност за врзување за протеини, поради што не биле вклучени во клинички студии. Направената модификација на C4 атомот од SU-5416 предизвикала подобра растворливост во вода и создавање на финалниот лек сунитиниб на кој има додадено и малатен сол (Hao Z. и Sadek I. 2016). Сунитиниб малат е орален тирозин киназен инхибитор и има антиканцерогени и антиангиогенетски својства. Тирозин киназните рецептори вклучуваат рецептори на тромбоцитен фактор на раст (PDGFRs), рецептори на фибробластен фактор на раст (FGFRs) и рецептори на васкуларен ендотелијален фактор на раст (VEGFRs).

Пазопаниб во таблетарна форма е одобрен од FDA за третман на канцер на бубрег на 21-ви октомври 2009 година. Терапевтските ефекти на пазопаниб биле откриени кога се испитувале соединенија кои имаат можност да го инхибират VEGFR-2. Дел од структурата на пазопаниб го имитира аденинскиот прстен од аденозин три фосфат (АТФ) и формира водородни врски со тирозин киназниот рецептор, со што спречува АТФ да се врзи за интрацелуларниот дел од тирозин киназниот рецептор, со што се инхибира АТФ индуцирачка активација (Zhao H. et al., 2014).

4. КЛИНИЧКИ СТУДИИ ЗА СУНИТИНИБ И ПАЗОПАНИБ

Сунитиниб:

Во главната III фаза од клиничката студија, сунитиниб малат се испитувал кај 750 пациенти со канцер на бубрег. Пациентите биле поделени во две рандомизирани групи во однос 1:1, каде што на едната група и било администрирано сунитиниб малат 50 mg на ден, а на другата INF- α 9 милиони единици субкутано три пати неделно. Крајниот резултат од студијата покажал дека преживувањето без прогресија на болеста бил значително поголем кај групата со сунитиниб малат (11 месеци) во однос на групата со INF- α (5 месеци). Средното вкупно преживување било 26,4 месеци за сунитиниб малат и 21,8 месеци за INF- α (Motzer R. J. et al., 2017).

Во друга ретроспективна клиничка студија во која исто така биле вклучени 750 пациенти со канцер на

бубрег, идентично се испитувал антиканцерниот ефект на сунитиниб малат, како и на INF- α . Пациентите биле поделени во две групи по 350 пациенти, каде што на едната група и било администрирано сунитиниб малат, а на другата група INF- α . Во студијата биле испитувани: преживување без прогресија на болеста, објективна стапка на одговор и средно преживување, според IMCD моделот (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database – IMDC). Целта на овој модел била да се направи класификација на пациентите во три групи: поволна (0 ризик фактори), средна (1 или 2 ризик фактори) и слаба (3 или повеќе ризик фактори) група. Резултатите од студијата биле евалуирани после 28 дена со терапија од сунитиниб малат или INF- α . Резултатите од испитувањето се прикажани во Табела 1. (Rini B. I. et al., 2018).

Табела 1: Резултати од терапевтските ефекти на сунитиниб малат базирани според IMDC моделот. Адаптирано од: Rini B. I. et al., 2018

	Преживување без прогресија на болеста	Објективна стапка на одговор	Средно преживување
Поволна група	14,1 месеци (13,4 – 17,1)	53,0% (44,2 – 61,7%)	повеќе од 50% од пациентите биле живи по завршувањето на студијата
Средна група	10,7 месеци (10,5 – 12,5)	33,7% (27,2 – 40,6%)	23,0 месеци (19,8 – 27,8)
Слаба група	2,4 месеци (1,1 – 4,7)	11,8% (3,3 – 27,5%)	5,1 месеци (4,3 – 9,9)
Средна + слаба група	10,6 месеци (8,1 – 10,9)	30,5% (24,8 – 36,8%)	20,3 месеци (16,8 – 23,0)

Сунитиниб малат покажал позитивни терапевтски одговори и кај 63 пациенти во 13 различни онколошки центри во Турција кои имале ренален клеточен канцер. Пациентите биле на возраст од 25 до 82 години (средна возраст 63 години) и биле подложни на терапија од 2 до 86 месеци (средно 7 месеци). Кај 52 пациенти третманот бил прекинат, поради зголемена прогресија на болеста или поради зголемени несакани реакции. Намалување на дозата била неопходна кај 27 пациенти. Во текот на студијата 33 пациенти починале. Крајните резултатите од студијата биле евалуирани земајќи ги во предвид сите 63 пациенти (38 мажи и 25 жени). Крајниот резултат од студијата покажал: средно преживување без прогресија на болеста од 7,6 месеци и средно преживување од 22 месеци. Преживувањето процентуално било 64,7% во првата година, 47,0% во втората година и 23,5% во третата година, додека пак преживувањето без прогресија на болеста за една година било 33,7%. Терапијата со сунитиниб малат не предизвикала сериозни несакани ефекти и генерално била добро прифатена од пациентите, а исто така покажала и ветувачки терапевтски резултати кај повеќето од пациентите (Yildiz I. et al., 2014).

Пазопаниб:

Во клиничка студија спроведена на 657 пациенти со напреден ренален клеточен канцер биле испитувани ефектите од терапија со пазопаниб. 501 пациент (76,3%) ја завршиле студијата, додека пак другите пациенти биле повлечени од испитувањата. Пациентите биле на возраст од 22 до 90 години и две третини од нив биле мажи. Повеќето од пациентите (84%) примале дневна доза пазопаниб од 800 mg. Пациентите кои примале помалку од 800 mg на ден имале подолго изложување на пазопаниб (средното изложување на пазопаниб било 6,9 месеци за 800 mg, 11,1 месец за 600 mg, 9,6 месеци за 400 mg и 12,7 месеци за 200 mg). Резултатите од студијата покажале дека средното преживување без прогресија на болеста било 10,3 месеци (од 9,2 до 12,0), а средното целокупно преживување било 29,9 месеци. Објективната стапка на одговор била 30,3%, а средното време на одговор било 3 месеци (од 2,9 до 3,1). Исто така многу од пациентите (48% – 74%) се жалеле од несакани ефекти од терапијата. Како најчести несакани ефекти во оваа клиничка студија се појавувале: хипертензија (22,8%), дијареа (12,8%), зголемена концентрација на ALT (11,1%), зголемена концентрација на AST (7,0%), хипотироидизам (6,1%), зголемена крвна концентрација на тироиден стимулирачки хормон (6,4%) и наузеа (5,6%) (Schmidinger M et al., 2019).

Во клиничка студија во онколошкиот центар Policlinico Wagі во Италија биле вклучени 15 пациенти (8 жени и 7 мажи). Студијата се одвивала од септември 2011 до април 2014. Пациентите примале дневна доза од пазопаниб од 800 mg. Резултатите од терапијата се евалуирале на секои три месеци со помош на компјутерска томографија. Од 15-те пациенти кои биле вклучени во испитувањето, 11 (73,4%) покажале делумен одговор после три месеци од терапијата со средно времетраење од 11,6 месеци (од 5 до 31 месец), 3 пациенти (20%) имале стабилна болест без прогресија со средно времетраење од 6 месеци (од 4 до 7 месеци). Сепак кај еден од пациентите се појавила прогресија на болеста со времетраење од 11 месеци и не бил во состојба да продолжи со испитувањето. Останатите пациенти продолжиле со терапијата и позитивните

ефекти кои се појавиле од терапијата биле исти скоро кај сите пациенти. Средното преживување без прогресија на болеста било 10,52 месеци, а како несакан ефект се појавила хипертензија само кај 2 пациенти (Gernone A. 2018).

Во Италијанскиот клинички центар во Наполи се испитувале антиканцерните ефекти на пазопаниб врз 38 пациенти со метастатичен канцер на бубрег. Средната возраст на пациентите била 61 година (од 42 до 79 години), а повеќето од пациентите биле мажи (57,9%). Според MSKCC повеќето од пациентите (63,1%) биле класифицирани во средна ризична група, 13,1% во добра ризична група, а само 4 пациенти биле класифицирани во слаба ризична група. Резултатите од студијата покажале средно преживување без прогресија на болеста од 12,7 месеци (од 6,9 до 18,5 месеци). Средното целокупно преживување било 26,2 месеци (од 12,6 до 39,9 месеци). Генерално кај сите пациенти пазопаниб бил добро толериран, без појавување на некои сериозни несакани ефекти. Како најчести несакани ефекти кои се појавиле во текот на студијата биле: хипертензија (40,6%), дистироидизам (28,9%) и дијареа (15,8%) (Cecere S. C. et al., 2016).

Во клиничка студија која се одвивала во периодот од 1-ви ноември 2009 до 1-ви ноември 2011 година во генитоуринарната медицинско онколошка клиника во Тексас – САД. Биле испитувани ефектите на пазопаниб на вкупно 88 пациенти (61 маж и 27 жени со метастатичен канцер на бубрег, кои претходно не биле третирани со систематска терапија). Средната годишна возраст на пациентите била 65 години, Резултатите од испитувањето покажале дека, 3 пациенти биле со целосен одговор, 27 покажале делумен одговор, 36 имале стабилна болест, а 9 пациенти имале прогресивна болест. 73 пациенти се жалеле на несакани ефекти и дозата им била намалена на 400 mg на ден. Средното преживување кај сите пациенти што примале пазопаниб како терапија од прва линија било 29,1 месец. Како најчести несакани ефекти од терапијата со пазопаниб биле: гадење (58%), дијареа (34%), анорексија (27%), повраќање (24%), промени кај кожата и косата (14%), абдоминални болки (8%) и хипотироидизам (6%) (Matrana M. R. et al., 2017).

5. ЗАКЛУЧОК

Канцерот на бубрег е често дијагностициран канцер со лоша прогноза и причина за смрт кај голем број на пациенти ширум светот. Неговиот третман претставува голем предизвик за клиничарите, бидејќи повеќето од хемотерапевтиците немаат голем ефект против него.

Еден од поновите пристапи во третманот на канцер на бубрег е употребата на тирозин киназните инхибитори (сунитиниб или пазопаниб) кои преку инхибирање на ангиогенезата спречуваат раст, развој и метастазирање на канцерот. Позитивните терапевтски ефекти на двата лека се поврдени во повеќе клинички студии, преку намалување на развојот на канцерот, продолжување на периодот на преживување и подобрување на квалитетот на живот на пациентите. Сунитинибот се администрира орално во доза од 50 mg, додека пазопаниб од 800 mg. Кај пациентите кај кои се појавуваат сериозни несакани ефекти, дозата мора да се намали.

Во сите клинички студии може да се забележи дека двата лека имаат влијание врз средното целокупно преживување без прогресија на болеста и стапката на објективен одговор. Исто така може да се забележи дека сунитиниб и пазопаниб имаат подобри и поефикасни антиканцерни способности во споредба со цитокинската терапија. За тоа кој од лековите има подобри фармаколошки ефекти не може со сигурност да се каже, затоа што, повеќето од студиите даваат различни резултати. Некои од студиите потврдуваат подобар ефект на сунитиниб, други на пазопаниб, а некои пак покажуваат дека и двата лека имаат ист или сличен терапевтски одговор. Една од причините за контрадикторните резултати е тоа што сите клинички студии се испитувани во различни клинички центри ширум светот, каде што се вклучени пациенти од различни раси.

Генерално и двата лека се добро прифатени од страна на пациентите, но сепак несаканите ефекти од терапијата се пропратна појава. Најчести несакани ефекти се: хипертензија, дијареа, замор, гадење, повраќање, зголемено серумско ниво на AST и ALT. Се забележува дека недостатокот на фармакогенетски и фармакогеномски скрининг на пациентите пред администрацијата на сунитиниб и пазопаниб доведува до појава на токсични ефекти или пак до недостиг на терапевтски ефекти.

Генерално, монотерапијата на сунитиниб малат и пазопаниб се покажала како ветувачка и ефикасна терапија против канцер на бубрег. Нивните терапевтски својства ја подобруваат состојбата на пациентите и ги зголемуваат шансите за нивно преживување.

ЛИТЕРАТУРА

Cecere S. C., Rossetti S., Cavaliere C., Pepa C. D., Napoli M. D., Crispo A., et al. (2016). Pazopanib in Metastatic Renal Cancer: A “Real-World” Experience at Natioanl Cancer Institute “Fondazione G. Pascale”. *Frontiers in Pharmacology*, 7(287).

- Gernone A. (2018). Experience with Pazopanib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Monocentric Experience. *Tumoroi Journal*, 100(4), 165-168.
- Hao Z., Sadek I. (2016). Sunitinib: the antiangiogenic effects and beyond. *OncoTargets and Therapy Dovepress*, 9, 5495-5505.
- Hsieh J. J., Purdue M. P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D. Y., Larkin J., Ficarra V. (2017). Renal cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, DOI: 10.1038/nrdp.2017.9.
- Matrana M. R., Bathala T., Campbell M. T., Duran C., Shetty A., Teegravarapu P., Kalra S., Xiao L., Atkinson B., Corn P., Jonasch E., Tannir N. M. (2016). Outcomes of Unselected Patients with Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Front-Line Pazopanib Therapy Followed by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (VEGFR-TKI) or Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors (mTORi): A Single Institution Experience. *BJU International*, 118(2), 264-271.
- Motzer R. J., Escudier B., Gannon A., Figlin R. A. (2017). Sunitinib: Ten Years of Successful Clinical Use and Study in Advanced Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist*, 22(1), 41-52.
- Nabi S., Kessler E. R., Bernard B., Flaig T. W., Lam E. T. (2018). Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F100 Research*, 7:307.
- Petejova N., Martinek A. (2016). Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 160(2), 183-194.
- Rini B. I., Huston T. E., Figlin R. A., Lechuga M. J., Valota O., et al. (2018). Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Risk Group. *Clinical Genitourinary Cancer*, 16(4), 298-304.
- Schmidinger M, Bamias A, Procopio G, Hawkins R, Sanchez AR, Vázquez S, Srihari N7, Kalofonos H, Bono P, Pisal CB, Hirschberg Y, Dezzani L, Ahmad Q, Jonasch E. (2019) Prospective Observational Study of Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (PRINCIPAL Study). *Oncologist*. Apr; 24(4):491-497.
- Thakur A., Jain S. K. (2011). Kidney Cancer: Current Progress in Treatment. *World Journal of Oncology*, 2(4), 158-165.
- Yildiz I., Ekenel M., Akman T., Kocar M., Uysal M., Kanitez M., Varol U., et al. (2014). Sunitinib for Patients with Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Turkish Oncology Group Trial. *Anticancer Research, International Journal of Cancer Research and Treatment*, 34(8), 4329-4334.
- Zhao H. L., Yang F., Huang X., Zhou Q. H. (2014). Overview of fundamental study of pazopanib in cancer. *Thoracic Cancer*, 5(6), 487-493.