
Målsökande läkemedel

PIA ÖSTERLUND, PETRI BONO, HENRIK RISKÅ OCH HEIKKI JOENSUU

Cancerbehandling är samarbete mellan specialiteter, och behandlingsmodaliteter kombineras för att nå maximal behandlingseffekt speciellt vid kurativ behandling. Traditionell cytostatikabehandling har en värdig kompanjon i målsökande läkemedel, som är skräddarsydda för att angripa det som orsakar den okontrollerade celltillväxten vid cancer och vars syfte är att fungera som målsökande robotar. Målsökande läkemedel har en heterogen verkningsmekanism och används redan idag i behandlingen av många solida och hematologiska cancerformer.

FÖRFATTARNA

MD **Pia Österlund** är specialistläkare vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hon arbetar på avdelningen för gastrointestinal cancer och har främst forskat i olika aspekter av kolorektal cancer. Hon har deltagit i studier med målsökande läkemedel och initierat dessa behandlingar på kliniken.

MD **Petri Bono** är docent i cancerbiologi och verkar som avdelningsöverläkare för polikliniken vid Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Han forskar i endotelcellsbiologi samt gör kliniska och prekliniska studier med målsökande läkemedel.

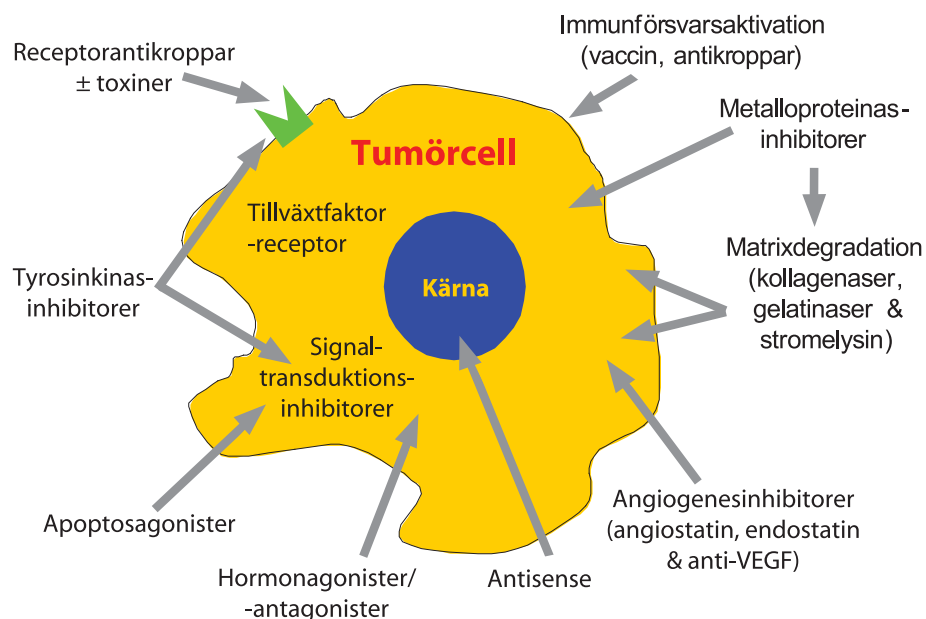
Docent **Henrik Riskå** är överläkare på Lungkliniken vid HUCS och ansvarar för lungcancerbehandlingen inom HNS. Han har främst forskat i pleuriter och behandling av lungcancer. Via studier och klinisk erfarenhet har han initierat många målsökande läkemedel vid kliniken.

Heikki Joensuu är professor i cancersjukdomar och radioterapi samt överläkare för Kliniken för cancersjukdomar vid HUCS. Hans forskning gäller cancersjukdomar ur olika perspektiv, bl.a. klinisk forskning och cancerbiologi. Han har utvärderat målsökande mediciner i praktiken och bl.a. gjort pionjärbete med imatinib vid GIST.

Inledning

Cancerbehandling strävar efter att avlägsna tumörcellerna helt med operation, strålbehandling eller cytostatika (kemoterapi, cellgifter) och på så sätt bota patienten. Kurativ behandling är ofta aggressiv, och många behandlingsformer kombineras för att så många patienter som möjligt skall kunna botas från sin cancer. Palliativ behandling ges för att förbättra livskvaliteten och förlänga livet. Cancerbehandling var aktuell för 26 937 nya cancerfall år 2005 (www.cancerregistry.fi).

Cytostatikabehandling ges för att åstadkomma apoptos (programmerad celledöd) för celler som tror att de är odödliga. Traditionell cytostatikabehandling inverkar på både friska och sjuka celler, vilket leder till de typiska biverkningarna från skador på friska celler, som anemi, leukopeni, trombocytopeni, alopeci, mukositis osv. De nya cancerbehandlingarna är skräddarsydda för att angripa det som orsakar den okontrollerade celltillväxten vid cancer och försöker fungera som målsökande robotar. På engelska används ofta termerna "targeted drugs" och "biologic agents", på svenska finns ännu ingen riktigt vedertagen term, men målsökande eller selektiva läkemedel används. Denna genre med målsökande läkemedel är ju egentligen inte ny, utan redan det traditionella 50-åriga cytostatikumet 5-fluorouracil (5-FU) designades som ett målsökande läkemedel. Trots åldern är 5-FU grundstenen för cytostatikabehandling vid



Figur 1.

Målsökande mediciner är skräddarsydda för att angripa det som orsakar den okontrollerade celltillväxten vid cancer och syftar till att fungera som målsökande robotar. Cancercellen har många strategiska mål i utvecklingen av nya målsökande läkemedel.

t.ex. gastrointestinal cancer, men räknas inte till gruppen målsökande läkemedel.

Målsökande läkemedel är föremål för mycket aktiv forskning för tillfället. Grovt kan man indela målsökande läkemedel enligt verkningsmekanism (Figur 1).

1. Inhibitorer av cytotatistika-resistens och nya verkningsmekanismer för cytotatistika (t.ex. E7070)
2. Inhibition av signaltransduktion
 - a. små molekyler (namnet slutar ofta på -tinib), t.ex. RAS farnesyl-transferas-inhibitorer, EGFR-tyrosinkinasinhibitorer (t.ex. gefitinib, erlotinib, lapatinib), HER-2-inhibitorer (t.ex. lapatinib), proteasominhibitorer (t.ex. bortezomib), PKC-och RAF-antisense-inhibitorer och COX-2-inhibitorer.
 - b. antikroppar (namnet slutar ofta på -mab), t.ex. EGFR-inhibitorer (cetuximab, panitumumab, matuzumab), HER-2-inhibitorer (t.ex. trastuzumab, pertuzumab)
 - c. m-TOR-inhibitor (t.ex. temsirolimus)
3. Genriktade läkemedel
4. Metastasinhibitorer (t.ex. inhibitorer av matrixmetalloproteinaser)

5. Differentieringsinduktorer (t.ex. bryostatin och trogliazon)
6. Angiogenesinhibitorer
 - a. Inhibitorer av vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (VEGF), t.ex. antikroppar (bevacizumab), VEGF-Trap (aflibercept)
 - b. små molekyler som inhiberar VEGF-receptorerna (VEGFR) tyrosinkinas, (t.ex. sunitinib, sorafenib, vatalinib, pazopanib, AMG706, angiozym)
7. Immunterapi

De målsökande läkemedel som tas upp här, är mediciner som redan används vid cancerbehandling eller som kommer att finnas på kliniken inom en snar framtid för behandling av de vanligaste solida tumörerna: bröstcancer, gastrointestinal stromal tumör, gastrointestinal cancer samt lung- och njurcancer.

Bröstcancer

Bröstcancer drabbar var tionde kvinna i Finland och prognosen är generellt sett god (Vehmanen och Blomqvist i detta nummer). Dock har ca 20 procent av bröstcancerfallen haft sämre prognos eftersom de varit aggres-

sivare cancerformer genom Her2 (Her2/neu, erbB2) överuttryck. Målsökande läkemedel som påverkar Her2, med trastuzumab i spetsen, har påverkat Her2-positiva patienters prognos. Lapatinib och bevacizumab är två andra målsökande läkemedel som visat effekt vid bröstcancerbehandling.

Trastuzumab

Trastuzumab är en humaniserad monoklonal antikropp som ges som dropp med 1–3 veckors intervaller. Trastuzumab binder sig extracellulärt vid Her2-receptorn och hindrar på det sättet den tillväxtsignalkaskad som initieras vid receptoraktivering. Denna kaskad känner man inte till i detalj, men den torde leda till ökad cellinvasion, cellöverlevnad och angiogenes (1). Därtill leder överuttrycket också allmänt till resistens mot cancerbehandling (1). Trastuzumab (Herceptin®) används som behandling vid spridd bröstcancer (2) och som adjuvant behandling (se de betydande forskningsrönen i Vehmanen och Blomqvists artikel i detta nummer) (3). Trastuzumab är effektivare kombinerad med traditionell cytostatikabehandling än ensamt (1). Trastuzumab i kombination med cytostatika har visat sig effektivare mått med alla traditionella mått på cancerteffektivitet, patienterna lever längre (ca 7–9 månader), en större del får behandlingsrespons som räcker längre och livskvaliteten är bättre (2, 4, 5). Vid adjuvant behandling har trastuzumab som getts i 9 veckor till 2 år jämförts med placebo och då visat sig förhindra cirka hälften av återfallen (6–8). Trastuzumab är generellt mycket väl tolererat med en unik annorlunda biverkningsprofil där allergiska infusionsreaktioner och hjärtinsufficiens är problematiska biverkningar. Kliniska hjärtproblem drabbar upp till 10 procent av patienterna vid lång behandling för metastaserad sjukdom (9) och är vanligare hos patienter med underliggande hjärtsjukdom eller antracyklinbaserad cytostatikabehandling. Trastuzumab tränger inte genom blod-hjärnbarriären, och hjärnmetastaser är oproportionellt ofta ett problem hos dessa patienter. Vissa cancerceller är initialt resistenta mot trastuzumab och andra utvecklar resistens under behandlingens gång på samma sätt som med traditionella cytostatika. I Finland används trastuzumab allmänt i behandlingen av spridd bröstcancer och vid adjuvant behandling hos patienter med konstaterat Her2-överuttryck.

Lapatinib

Lapatinib är en liten molekyl som hindrar tyrosinkinas till Her1 (epidermal growth factor receptor (EGFR), ErbB-1) och Her2 (ErbB-2). Den inhiberar signalkaskaden när den hindrar ATP verkan i tyrosinkinasenheten intracellulärt och hindrar på så sätt receptorernas fosforylation och aktivation (10). Denna annorlunda verkningsmekanism vid Her-1/Her-2-inhibition kan ha effekt även på trastuzumabresistenta celler (11). I en fas III-studie jämfördes capecitabin med eller utan lapatinib hos patienter med refraktär, spridd Her2-positiv bröstcancer som hade progredierat under behandlingen med vanliga cytostatika (antracyklin och taxan) och trastuzumab. De patienter som fick kombinationen med lapatinib och capecitabin uppvisade klart längre behandlingsrespons (8,4 mot 4,4 månader) (12). Även i andra studier har lapatinib ensamt och i kombination med cytostatika haft effekt vid refraktär cancer och som första behandling vid spridd cancer (10). Via sin mindre storlek passerar lapatinib blod-hjärnbarriären och verkar i någon mån effektivt också vid hjärnmetastaser från bröstcancer (12, 13). Lapatinib har en lite annorlunda biverkningsprofil jämfört med rena Her2-inhibitorer och orsakar t.ex. sällan kardiotoxicitet (10). De vanligaste biverkningarna är acneaktigt utslag och diarré, som är typiska biverkningar vid EGFR-inhibition. Lapatinib har försäljningstillstånd i USA och väntar på EMEA-godkännande inom kort. Många studier pågår och dessa kommer att verifiera lapatinibs roll vid bröstcancer.

Bevacizumab

Blodkärlsnybildning har varit föremål för mycket aktiv forskning och en central tillväxtfaktor i processen är den vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (vascular endothelial growth factor, VEGF). Bevacizumab är en monoklonal antikropp mot VEGF, som ges intravenöst med 2–3 veckors intervaller. Bevacizumab inhiberar VEGF och normaliserar därigenom blodkärlen så att cytostatika bättre kan penetrera tumörerna. Läkemedlet hindrar även blodkärlsnybildning och på så sätt tumörernas tillväxt (14). Bevacizumab studerades först vid refraktär spridd bröstcancer; det gav flera responser med ingen överlevnadsfördel i kombination med det traditionella cytostatikumet capecitabin (15). I en påföljande studie randomiserades patienterna till cytostatikumet paklitaxel ensamt eller i kombination med bevacizumab som första linjens behandling

vid spridd bröstcancer. I bevacizumabgruppen dubblerades tiden till progression (13,3 mot 6,7 månader), men ingen statistiskt signifikant effekt på total överlevnad kunde bevisas (16). Bevacizumab har få subjektiva biverkningar, eftersom patienterna inte märker de vanligaste biverkningarna som är hypertension eller proteinuri; läkemedlet är oftast vältolererat. Någon procent av patienterna drabbas av allvarliga biverkningar som arteriella trombosser (som hjärtslag, angina pectoris, TIA eller hjärnslag), blödningar, sårläkningsproblem eller perforation i mag-tarmkanalen. Behandling med bevacizumab vid spridd bröstcancer används ännu inte allmänt i Finland eftersom ingen överlevnadsvinst har kunnat bevisas, trots att EMEA:s godkännande finns.

Gastrointestinal stromal tumör

Största delen av tumörerna i mag-tarmkanalen har sitt ursprung i epiteliala celler, men sarkom kan också få sin början i gastrointestinalkanalerna. Den vanligaste sarkomformen i gastrointestinalkanalerna är gastrointestinal stromal tumör (GIST), som tidigare felaktigt kallades leiomyom eller leiomyosarkom. I Finland konstateras ungefär 30 klart elakartade nya fall av GIST årligen. GIST kan förekomma var som helst i gastrointestinalkanalerna. Cirka en tredjedel av de konstaterade GIST-fallen är elakartade, och dessa kan man vanligen handlägga kirurgiskt. Traditionella cytostatika har nästan ingen effekt vid GIST-behandling (17). Merparten av GIST (över 80 %) har en mutation i c-kit-onkogenen som producerar KIT protein, som är en receptortyrosinkinas. En mutation i *KIT*-onkogenen orsakar ofta en kontinuerlig ligandoberoende (stem cell factor, SCF) aktivering, som leder till ökad cellproliferation och leder till tumörers uppkomst. I en liten del (cirka 5 %) av GIST finns en mutation i *PDGFRA*-genen och i ungefär 15 procent finns inga kända genmutationer.

Imatinib

Imatinib är grundstenen vid GIST-behandling (18, 19). Imatinib blockerar bl.a. KIT, PDGFRB, bcr-abl och några andra tyrosinkinaser. Imatinib tas oralt en gång om dagen och är vältolererat. De vanligaste biverkningarna är lätt svullnad, kortvariga kramper och lindrig anemi. Behandlingstiden är i genomsnitt över 2 år. Behandlingen är effektiv hos de flesta (85-90 %) (20). Som bäst undersöker man effekten av imatinib som adjuvant behandling

efter operation; enligt en amerikansk placebokontrollerad studie kan imatinib hindra återfall om risken för det är stor. I Norden och Tyskland pågår en fas III-studie där man försöker minska återfallsrisken hos de flesta opererade patienterna genom behandling med imatinib i 1 eller 3 år. Om GIST blir resistent kan imatinibdosen höjas varvid sjukdomen stagnerar åtminstone kortvarigt hos 25-30 procent av fallen.

Sunitinib

Ett alternativ vid imatinibresistent GIST är sunitinib. Läkemedlet är en tyrosinkinashämmare som tas oralt en gång om dagen i 4 veckor varefter följer en paus på två veckor. Sunitinib hindrar bl.a. effekten av blodkärlstillväxtfaktorn VEGF och trombocyttillväxtfaktorn PDGF i blodkärlens endotelceller och i cancerceller. I en randomiserad studie kunde man signifikant förlänga tiden till progression (1,5 mot 6,3 månader) samt medianöverlevnadstiden trots att patienterna fick korsa över till sunitinibarmen vid progression (21). Mest nytta av sunitinib verkar de patienter få som inte har den vanligaste KIT-proteinmutationen (i exon 11). Patienterna med exon 11-mutation verkar i nuläget ha mindre nytta av sunitinib, men å andra sidan verkar exon 9-mutationer predisponera för större nytta av sunitinib. I Finland används sunitinib vid imatinibresistent GIST eller om patienten inte tolererar imatinib.

Gastrointestinalcancer

Över 5 000 nya fall av gastrointestinal cancer konstateras i Finland varje år. Gastrointestinal cancer har ansetts vara kemoterapiresistent, men med nyare traditionella cytostatika har prognosen blivit bättre med adjuvant behandling, och allt bättre palliativ vård uppnås vid spridd cancer. Cytostatika har även testats randomiserat mot bästa symptombehandling och visat sig ge överlevnadsfördel och bättre livskvalitet (22-26). Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen i Finland och den näst vanligaste i västvärlden. Av det skälet testas nya målsökande läkemedel ofta på de allmänna kolorektalcancerfallen, som ju också har haft en ganska smal behandlingsarsenal hittills med tre olika cytostatika (27). Målsökande läkemedel har redan en mycket viktig roll vid behandlingen av gastrointestinal cancer.

Bevacizumab

Vid överuttryck av VEGF är prognosen sämre för de flesta gastrointestinala cancerformerna (28, 29). VEGF-inhibitorn bevacizumab har testats i randomiserade studier i kombination med cytostatika för behandling av kolorektal cancer och pancreascancer, för ventrikel-, esofagus- och levercancer pågår studier. Effekten av enbart bevacizumab är modest. I fem randomiserade kolorektalcancer studier har man jämfört traditionella cytostatika med eller utan bevacizumab och kunnat konstatera bättre effekt gällande mängden responser, tid till progression eller total överlevnad (oftast 4-5 månaders överlevnadsfördel) hos patienter med kombinationsbehandling (30, 31). Med effektiviserad behandling har man också kunnat handlägga en större del patienter med inoperabla levermetastaser kurativt (32, 33). Den randomiserade pankreascancerstudien gav ingen överlevnadsfördel (34). Biverkningsprofilen är densamma som vid bröstcancer bortsett från gastrointestinala perforationer som är lite vanligare, speciellt hos patienter som har primärtumören kvar. Bevacizumab har en klar roll vid behandling av metastaserad kolorektalcancer och används allmänt i Finland, i de fall där det inte finns några kontraindikationer. Adjuvant studier för att förbättra prognosen vid kolorektalcancer pågår.

Cetuximab

Cetuximab är en monoklonal antikropp mot epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR). Den ges intravenöst varje vecka. När cetuximab binds vid EGFR inhiberas den intracellulära signalkaskaden. Denna signalkaskad påverkar cellernas delning, rörlighet, överlevnad, metastaseringsförmåga och blodkärlsbildning (35). Cetuximab utvecklades först för kolorektalcancer samt huvud- och halscancer. Studier pågår för nästan alla gastrointestinala cancerformer. Cetuximab ensamt eller i kombination med irinotecan gav fler och längre responser hos kolorektalcancerpatienter som fått alla vanliga cytostatika och bl.a. hade sjukdomen progredierat hos alla under cytostatikumet irinotecan som testades (36). Även i cellinjesstudier har cetuximab ånyo gjort irinotecanresistenta celler känsliga vid kombinationsbehandling (37). Hos patienter med refraktär kolorektalcancer har man även testat cetuximab ensamt mot bästa symtombehandling och kunnat påvisa symtomlindring, bättre livskvalitet och en

modest överlevnadsfördel (38, 39). Vid första linjens behandling vid spridd kolorektalcancer har man med cetuximab i kombination med traditionella cytostatika kunnat påvisa en liten fördel i tiden till progression (40). Biverkningsprofilen är EGFR-inhibitortypisk med acneliknande utslag, nagelbandsinflammation, torr hud, diarré och hypomagnesemi (30, 35). Cetuximab har försäljningstillstånd i USA och Europa, och används hos utvalda patienter. Allmänt används den ännu inte p.g.a. den generellt anspråkslösa överlevnadsfördelen. Inom några år kommer man antagligen att kunna inrikta behandlingen på den begränsade grupp patienter som får en stor fördel av behandling med cetuximab via EGFR- och Ki-67- genmutationsanalyser samt hudreaktionens styrka (41-44).

Panitumumab

Panitumumab är en human antikropp mot EGFR. Verkningsmekanismen är antagligen mycket likartad den vid cetuximab, och den enda skillnad man hittills har kunnat se är att den orsakar färre allergiska reaktioner. Panitumumab testas vid många cancerformer, längst har utvecklingen kommit vid kolorektalcancer. Panitumumab eller placebo gavs till patienter med refraktär kolorektalcancer som hade progredierat med de tre verksamma cytostatika. De som behandlades med panitumumab hade fler och längre responser men ingen klar överlevnadsfördel eftersom placebopatienterna fick korsa över till panitumumabarmen vid progression (45). Första linjens behandling i kombination med VEGF-inhibitorn bevacizumab gav ingen tilläggs effekt och toxiciteten var i högsta laget (46). Många studier i kombination med traditionella cytostatika pågår och kommer att klargöra vilken roll panitumumab har vid kolorektalcancer. Biverkningsprofilen med acneaktigt hudutslag, diarré, nagelbandsinflammationer och hypomagnesemi, verkar klasstypisk. Panitumumab har nyligen fått försäljningstillstånd, med restriktionen att det gäller patienter med vild typs KRAS (en genprofil utan mutation). Patienter med KRAS-mutation verkade inte få någon fördel av panitumumab ensamt jämfört med patienter med vild typs KRAS (47). I Finland används panitumumab tillsvidare endast i studier.

Erlotinib

Erlotinib är en intracellulärt aktiv småmolekylär tyrosinkinashämmare, som inhiberar

EGFR. Med läkemedlet inhiberas den intracellulära kaskad som resulterar i cellproliferation, metastasering, apoptosinhibition och neoangiogenes (48). Erlotinib testas för behandling av många former av gastrointestinal cancer, men stora randomiserade studier finns för närvarande publicerade endast i fråga om behandlingen av pankreascancer. Årligen konstateras cirka 600 fall av pankreascancer som i sin spridda form är mycket aggressiv och ger patienterna en kort medianöverlevnad (www.cancerregistry.fi). Med cytostatikumet gemcitabin har man kunnat ge patienterna några tilläggsveckor, färre cancerrelaterade symtom och fler responser, vilket ibland möjliggör operation vid lokalt spridda former (26). Patienter med pankreascancer har randomiserats till behandling med gemcitabin med eller utan erlotinib, och patienterna med erlotinib fick en längre respons och överlevnadsfördel (34). Även i denna studie uppvisade patienterna en klart längre överlevnad om de fick en kraftig hudreaktion i början av behandlingen. Erlotinib testas även i kombination med VEGF-inhibitorer och traditionella cytostatika; resultat från randomiserade studier fås inom ett par år. De vanligaste biverkningarna hos patienter behandlade med erlotinib är acneliknande hudutslag, nagelbandsinfektion, diarré och symtomfri hypomagnesemi.

Lungcancer

Lungcancer orsakar världsvitt mer än en miljon dödsfall årligen. Lungcancer är Finlands fjärde vanligaste cancerform med 2 220 nya fall år 2005, och den orsakar flest dödsfall (1 952) årligen (www.cancerregistry.fi). Femårsöverlevnaden är låg, eftersom sjukdomen ofta är lokalt utbredd eller spridd när den konstateras. Traditionella cytostatika har ofta en skaplig initial respons, men multidrogresistens utvecklas snabbt och cytostatikaresistens är ett vanligt problem. Icke-småcellig lungcancer (Non-small-cell lung cancer, NSCLC), som står för 80 procent av lungcancerfallen, är en mycket heterogen sjukdomsgrupp och de intracellulära avvikande signalvägarna har varit föremål för aktiv forskning som nu börjar ge resultat.

Erlotinib

Erlotinib är en "småmolekylär" tyrosinkinashämmare som har haft effekt som singelämne jämfört med placebo för patienter som har fått

det som andra eller tredje linjens behandling av spridd NSCLC. Patienter som fick erlotinib levde längre, fick fler och längre responser samt färre cancerrelaterade symtom (49, 50). Som första linjens behandling har patienterna fått traditionella cytostatika med eller utan erlotinib i två välgjorda studier utan att ge någon överlevnads- eller responsfördel (48, 51, 52). Undergruppsanalyser har visat att patienter med adenokarcinom, kvinnor och icke-rökare oftare får större nytta av erlotinib. EGFR- och KRAS-mutationer samt överuttryck kommer antagligen att vara viktiga faktorer framdeles med vilka man kan inrikta denna behandling på dem som får den största nyttan av den (53, 54). Erlotinib testas i randomiserade studier som andra linjens behandling i kombination med traditionella cytostatika och i adjuvant behandling efter operation och cytostatikabehandling. Erlotinib har inte haft oväntade biverkningar i lungcancerstudierna och toxicitetsprofilen är den ovan nämnda. Hudreaktionens styrka verkar ha en klar korrelation med behandlingens effekt (55). I Finland används erlotinib som andra och tredje linjens behandling för spridd NSCLC. I förekommande fall kan erlotinib användas som första linjens behandling om patienten inte tål cytostatika.

Gefitinib

Gefitinib är också en "småmolekylär" tyrosinkinashämmare med en verkningsmekanism som mycket liknar den vid erlotinib. Dosnivåerna vid gefitinib testades i två stora studier som behandling av refraktär NSCLC efter att patienternas sjukdom progredierat med traditionella cytostatika (56, 57). I båda studierna fick patienterna fler responser samt färre cancerrelaterade symtom i gefitinibarmen. I den konfirmerande fas III-studien jämfördes gefitinib med placebo i cytostatikarefraktär spridd lungcancer, men ingen klar överlevnadsfördel kunde bevisas (58). Undergrupper i studien fick en klar fördel, och EGFR-mutationer kan vara av stor betydelse för behandlingsresponsen. Aktuella studier syftar till att klargöra gefitinibs roll vid lungcancer. De vanligaste biverkningarna är acneliknande hudutslag och diarré. Gefitinib hade försäljningstillstånd i USA, vilket modifierades i samband med negativa överlevnadsdata i fas III-studien (59). Gefitinib har använts med specialtillstånd för utvalda patienter i Finland. Dess roll vid lungcancer är oklar än så länge.

Bevacizumab

VEGF-inhibitorn bevacizumab har testats som första linjens behandling i kombination med traditionella cytostatika (paklitaxel och karboplatin) för patienter med NSCLC. De patienter som randomiserats till kombinationsbehandlingen levde lite längre (cirka 2,5 månaders överlevnadsfördel), hade fler och längre responser (60). Bevacizumabfördelen kom med dubblad dos i jämförelse med kolorektalcancerstudierna, varför man initierade ytterligare en stor studie med traditionella cytostatika i kombination med lägre och högre bevacizumabdoser eller placebo. I denna studie kunde man visa att låg- och högdosbehandling verkar ha samma effekt samt att de som hade fått bevacizumab hade fler och lite längre responser, men överlevnadsdata saknas än så länge (61). Biverkningsprofilen har ett särdrag vid lungcancer, det vill säga fatal hemoptys, speciellt hos patienter med en central lungtumör med skivepitelhistologi, vilket nu räknas som relativ kontraindikation för bevacizumab (62). Bevacizumab har nyligen fått försäljningstillstånd i Europa och kommer att finna sin ställning vid behandling av NSCLC. I nuläget används bevacizumab som första- och andra linjens behandling oftast kombinerat med cytostatika.

Njurcancer

I Finland konstateras 750 nya njurcancerfall årligen och 5-årsöverlevnaden är cirka 60 procent. Traditionella cytostatika har haft en mycket liten effekt vid behandling av spridd njurcancer. Enligt en metaanalys ger standardbehandlingen med cytokiner (interferon eller interleukin) en minskning av tumörmassan hos endast 13 procent av patienterna (63, 64). Målsökande läkemedel har varit föremål för intensiv forskning och angiogenesinhibitorerna bevacizumab, sunitinib och sorafenib samt mTOR-inhibitorn temsirolimus har kommit längst (65). Biologiskt är njurcancer ett intressant objekt för forskning med målsökande läkemedel. De flesta patienterna har en förändring i von Hippel-Lindau (genen för tillväxtbegränsning), vilket leder till att det intracellulära hypoxireglerande HIF-proteinets halter stiger, varvid de HIF-reglerade tillväxtfaktorernas uttryck ökar och leder till tumörprogression (66).

Sunitinib

Sunitinib är en oral tyrosinkinashämmare som bl.a. hindrar effekten av blodkärlstillväxt-

faktorn VEGF och trombocytillväxtfaktorn PDGF. I två separata studier har man fått respons hos 40 procent av patienterna med cytokinresistent spridd njurcancer (67, 68). Denna responsandel är hög jämfört med historiska kontroller. I en stor fas III-studie som första linjens behandling vid njurcancer randomiserades patienterna till behandling med interferon eller sunitinib (69). Fler responser sågs vid behandling med sunitinib än med interferon (31 % mot 6 %) och tiden till progression var signifikant längre (11 mot 5 månader), medan total överlevnaden än så länge inte är känd. Sunitinib fick europeiskt försäljningstillstånd i juli 2006 och fick status för grundläggning av FPA våren 2007. Läkemedlet används allmänt vid behandling av spridd njurcancer.

Sorafenib

Sorafenib, som tas oralt två gånger om dagen, är en tyrosinkinashämmare med antiangiogenetiska och antiproliferativa effekter. I en fas III-studie har man kunnat dubblera tiden till progression hos patienter vars sjukdom varit cytokinresistent samtidigt som man har kunnat förlänga medianöverlevnaden (19 mot 15 månader) (70). Däremot kunde man inte påvisa att sorafenib hade varit effektivare än behandling med cytokin i första linjens behandling av spridd njurcancer (71). Sorafenib passar för närvarande bäst som behandling vid cytokinresistent sjukdom som inte behandlats med andra målsökande läkemedel. Den fick europeiskt försäljningstillstånd i juli 2006 och används allmänt i Finland vid cytokinresistent sjukdom (fick status för grundläggning av FPA våren 2007).

Bevacizumab

Även angiogenesinhibitorn bevacizumab har visat sig effektiv vid behandling av cytokinresistent spridd njurcancer. Bevacizumab förlängde tiden till progression med några månader jämfört med placebo (72). I jämförelse med enbart interferon förlänger bevacizumab som första linjens behandling i kombination med interferon tiden till progression (73). På basis av dessa studier har man ansökt om europeiskt försäljningstillstånd.

Temsirolimus

Temsirolimus är en mTOR- (mammalian target of rapamycin) signalmolekylhämmare, med vilken man försöker inverka på många funktioner som är viktiga för cancercellens delning och spridning. Doseringen är intra-

venös och ges en gång i veckan. I en fas III-studie jämfördes temsirolimus, interferon eller en kombination av dessa (74). Temsirolimus förlängde tiden till progression och medianöverlevnaden jämfört med interferon (3,7 mot 1,1 månader; 10,9 mot 7,3 månader). Både interferon och temsirolimus orsakar biverkningar, oftast trötthet, illamående, diarré och anemi hos många patienter. Temsirolimus gav en aning mindre biverkningar (69 mot 85 %). Temsirolimus torde få europeiskt försäljnings-tillstånd de närmaste månaderna.

Eftersom de nya och dyra njurcancermedicinerna inte är biverkningsfria, måste man noggrant välja de patienter som behandlas. För en del patienter med spridd njurcancer är förloppet naturligt mycket långsamt. Både sorafenib och sunitinib har adjuvantstudier på gång efter radikaloperation. Motsvarande studier med temsirolimus och bevacizumab initieras inom kort.

Målsökande läkemedel i kliniken

Målsökande läkemedel har och kommer framdeles att ha stor betydelse för cancerpatienterna. I framtiden kommer man att allt bättre kunna styra målsökande läkemedel till de patienter som har stor nytta av behandlingen. Vi kommer att slippa dagens situation där alla får allt och en stor del av patienterna får mest biverkningar utan klar effekt. Bättre kännedom om individens cancerprofil och de intracellulära signalkaskaderna är grundläggande. Her2-överuttryck är ett måste för behandling med trastuzumab, vilket gör det möjligt att styra medicineringen till en femtedel av bröstcancerfallen. För EGFR-inhibitorer verkar EGFR- och Ki-67-mutationer lovande och många fler gener är på lut. VEGF-inhibitorer har än så länge inte någon klar markör för behandlingssvar och ges till stora patientgrupper. Detta område inom cancerforskning måste prioriteras för att medicinkostnaderna skall kunna hållas inom rimliga gränser. Dessa målsökande läkemedel kostar 1 000–4 500 euro per månad och behandlingstiden är i medeltal ett halvt år, förutom vid trastuzumab och imatinib där behandlingen kan pågå i flera år.

Allt fler patienter kommer att leva längre och få sin behandling med färre traditionella biverkningar, vilket ger dem en betydligt bättre livskvalitet. När dessa målsökande läkemedel har hittat sin plats i den kurativa behandlingen, ofta som adjuvant behandling

i kombination med traditionella cytostatika och strålbehandling, ofta efter kirurgi o.s.v., kommer en allt större del av patienterna att bli botade. Konkret innebär detta att läkemedelsbudgeten på cancerklinikerna växer exponentiellt. Vi tvingas ta ställning till frågor om flera botade patienter mot bättre livskvalitet för patienter med spridd cancer mot tilläggsanslag till cancerklinikerna.

MD Pia Österlund

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
PB 180
00029 HNS
pia.osterlund@hus.fi

Docent Petri Bono

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
petri.bono@hus.fi

Prof. Henrik Riska

HUCS, Lungkliniken
PB 340
00029 HNS
henrik.riska@hus.fi

Prof. Heikki Joensuu

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar
heikki.joensuu@hus.fi

Referenser

1. Nahta, R, Esteva, FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene* 2007;26:3637–43.
2. Hudis, CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51.
3. Simonds, HM, Miles, D. Adjuvant treatment of breast cancer: impact of monoclonal antibody therapy directed against the HER2 receptor. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:487–491.
4. Slamon, DJ, Leyland-Jones, B, Shak, S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
5. Marty, M, Cognetti, F, Maraninchi, D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
6. Joensuu, H, Kellokumpu-Lehtinen, P-L, Bono, P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809–820.
7. Romond, EH, Perez, EA, Bryant, J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
8. Smith, I, Procter, M, Gelber, RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
9. Guarneri, V, Lenihan, DJ, Valero, V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107–15.

10. Moy, B, Goss, PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007;12:756–765.
11. Nahta, R, Yuan, LX, Du, Y, Esteva, FJ. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Mol Cancer Ther* 2007;6:667–674.
12. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
13. Lin, NU, Dieras, V, Paul, D, et al. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;25:A1012.
14. Hicklin, DJ, Ellis, LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011–20.
15. Miller, KD, Chap, LI, Holmes, FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–799.
16. Miller, K, Wang, M, Gralow, J, al., e. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomized, phase III trial coordinated by the Eastern cooperative Oncology Group (E2100). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:77 (A275).
17. Rubin, BP, Heinrich, MC, Corless, CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007;369:1731–41.
18. Joensuu, H, Roberts, PJ, Sarlomo-Rikala, M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–56.
19. Demetri, GD, Benjamin, RS, Blanke, CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Comprh Cancer Netw* 2007;5 Suppl 2:S1–29; quiz S30.
20. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:S280–286.
21. Demetri, GD, van Oosterom, AT, Garrett, CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
22. Glimelius, B, Hoffman, K, Graf, W, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995;6:267–274.
23. Jonker, DJ, Maroun, JA, Kocha, W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit J Cancer* 2000;82:1789–94.
24. Murad, AM, Santiago, FF, Petroianu, A, Rocha, PR, Rodrigues, MA, Rauch, M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1995;72:37–41.
25. Pyrhonen, S, Kuitunen, T, Nyandoto, P, Kouri, M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587–591.
26. Burris, HA, 3rd, Moore, MJ, Andersen, J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
27. Nygren, P, Sorbye, H, Osterlund, P, Pfeiffer, P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005;44:203–217.
28. Des Guetz, G, Uzzan, B, Nicolas, P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006;94:1823–32.
29. Ferrara, N, Gerber, H-P, LeCouter, J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 2003;9:669–676.
30. Ristamäki, R, Osterlund, P, Pyrhonen, S. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2006;3:189–193.
31. Hochster, HS. Bevacizumab in combination with chemotherapy: first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Sem Oncol* 2006;33:8–14.
32. Gruenberger, T, Tamandl, D, Puhalla, H, Scheithauer, W, Zielinski, C, Gruenberger, B. Bevacizumab plus XELOX as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:A4064.
33. Berry, S, Cunningham, D, Michael, M, et al. Preliminary efficacy of Bevacizumab with first-line Folfox, Xelox, Folfiri and fluoropyrimidines for mCRC: First BEAT trial. *Proc Eur J Cancer* 2007;Vol 5 No 4, Page 241 3020A.
34. Moore, MJ, Goldstein, D, Hamm, J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–66.
35. Van Cutsem, E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010–17.
36. Cunningham, D, Humblet, Y, Siena, S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–345.
37. Prewett, MC, Hooper, AT, Bassi, R, Ellis, LM, Waksal, HW, Hicklin, DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002;8:994–1003.
38. Jonker, DJ, Karapetis, CS, Moore, M, al., e. Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive colorectal carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). . *Proc Am Ass Cancer Res* 2007:Abstr LB-1.
39. Au, H, Karapetis, C, Jonker, D, et al. Quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 4002.
40. Van Cutsem, E, Nowacki, M, Lang, I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 4000.
41. Lenz, H-J, Van Cutsem, E, Khambata-Ford, S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24:4914–21.
42. Di Fiore, F, Blanchard, F, Charbonnier, F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166–69.
43. Lievre, A, Bachet, J-B, Le Corre, D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992–95.
44. Moroni, M, Veronese, S, Benvenuti, S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:279–286.
45. Van Cutsem, E, Peeters, M, Siena, S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
46. Hecht, J, Chidiac, T, Mitchell, E, et al. An interim analysis of efficacy and safety from a randomized controlled trial of panitumumab with chemotherapy pulse bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol (suppl)* 2007;18 (suppl 7):Abstr O-0033.
47. Amado, RG, Wolf, M, Freeman, D, et al. Analysis of KRAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab monotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5 No 6, Page 8:8 Abstr LB-7.
48. Ramalingam, S, Belani, CP. Recent advances in targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Exp Opin Ther Targets* 2007;11:245–257.
49. Bezjak, A, Tu, D, Seymour, L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006;24:3831–37.
50. Shepherd, FA, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132.
51. Gatzemeier, U, Pluzanska, A, Szczesna, A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine

- ine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545–52.
52. Herbst, RS, Prager, D, Hermann, R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892–99.
 53. Sequist, LV, Bell, DW, Lynch, TJ, Haber, DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:587–595.
 54. Eberhard, DA, Johnson, BE, Amler, LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900–09.
 55. Wacker, B, Nagrani, T, Weinberg, J, Witt, K, Clark, G, Cagnoni, PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913–21.
 56. Fukuoka, M, Yano, S, Giaccone, G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003;21:2237–46.
 57. Kris, MG, Natale, RB, Herbst, RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *J Am Med Ass* 2003;290:2149–58.
 58. Thatcher, N, Chang, A, Parikh, P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527–37.
 59. Blackhall, F, Ranson, M, Thatcher, N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 2006;7:499–507.
 60. Sandler, A, Gray, R, Perry, MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
 61. Manegold, C, von Pawel, J, Zatloukal, P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr LBA7514.
 62. Sandler, A. Bevacizumab in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:4613–16.
 63. Cohen, HT, McGovern, FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477–2490.
 64. Coppin, C, Porzolt, F, Awa, A, Kumpf, J, Coldman, A, Wilt, T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001425.
 65. Bono, P. Uutta toivoa levinneen munuaissyövän hoitoon. *Lääkärilehti* 2007;62:27.
 66. Kim, WY, Kaelin, WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4991–5004.
 67. Motzer, RJ, Michaelson, MD, Redman, BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
 68. Motzer, RJ, Rini, BI, Bukowski, RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–24.
 69. Motzer, RJ, Hutson, TE, Tomczak, P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–124.
 70. Escudier, B, Eisen, T, Stadler, WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134.
 71. Szczylik, C, Demkow, T, Staehler, M, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 5025.
 72. Yang, JC, Haworth, L, Sherry, RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.
 73. Escudier, B, Koralewski, P, Pluzanska, A, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- 2a vs placebo/interferon- 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:Abstr 3.
 74. Hudes, G, Carducci, M, Tomczak, P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.