

Angiogenezisgátlók hatása metasztatikus vesesejtes rákban

Bodrogi István

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A sporadikus veserákban EGFR (HER-1) és EGFR-2 (HER-2) jelentős százalékban mutatható ki, de a jelátvitel ezen útjára ható gátló vegyületek csak nagyon szerény eredményeket produkáltak. A hormon-, sugár- és kemoterápiára rezisztens, de immunterápiára is csak kismértékben reagáló, a metasztatikus veserákos betegek háromnegyed részét kitevő világossejtes szövettanú típushoz tartozó rákok kezelésében eddig csak az angiogenezisre különböző módon ható vegyületek jelentettek igazi áttörést és mutattak jelentős eredményeket. Az FDA az USA-ban 2005 decemberében fázis II vizsgálatban az elsődvonalbeli citokinterápiá eredményeitől lényegesen jobb hatást mutató sorafenibet, majd 2006 elején citokinrezisztens esetekben a sunitinibet átmeneti kockázatú betegeknek másodvonalban regisztrálta. 2006. július 19-én Európában másodvonalban mindkét gyógyszer használatát engedélyezték. A sunitinibet a fázis III elsődvonalbeli, interferonnal való összehasonlítás eredményei után 2007. január elején Európában elsődvonalban is regisztrálták. A temsirolimust rossz kockázatú betegeknek az FDA az USA-ban 2007-ben engedélyezte. A bevacizumab FDA-engedélye a II. fázisú, 2003-ban publikált és 2007 júniusában az ASCO-n bemutatott randomizált fázis III vizsgálat eredménye alapján folyamatban van. Már regisztrált és a közeljövőben regisztrálásra kerülő angiogenezisgátló gyógyszerek alkalmazásának és kombinációs lehetőségeinek kidolgozása a regisztrációk idején nem volt teljes. A 2007. évi ASCO-n új kombinációkat, dozírozást és terápiás szekvenciákat mutattak be, melyek az alkalmazási területek bővítését jelenthetik. *Magyar Onkológia 51:145–153, 2007*

Sporadic renal cell carcinomas are characterized by EGFR (HER-1) and EGFR-2 (HER-2) expression, however, signal transduction inhibitors of this pathway were clinically ineffective. Clear cell renal cell cancer is hormone-, irradiation- and chemotherapy resistant with moderate sensitivity to immunotherapy. The only clinically effective class of agents in case of this tumor type was proved to be the angiosuppressive agents. In 2005 FDA approved sorafenib for the first line treatment while in 2006 sunitinib for second line treatment in the cytokine resistant medium-risk renal cell carcinoma. This was followed by the European approval of both agents for second line treatment of renal cell cancer. Sunitinib was approved for first line treatment of renal cell cancer in Europe based on a phase III trial comparing it to interferon. Temsirolimus obtained its approval for the treatment of high risk renal cell cancer patients in 2007. Last but not least, FDA approval is on the way in case of bevacizumab as well to treat renal cell cancer. Based on the data demonstrated on the ASCO'2007, various modalities have to be developed for various stages of progression of clear cell renal cell cancer. *Bodrogi I. Effect of angiosuppressive agents on renal cell carcinoma. Hungarian Oncology 51:145–153, 2007*



A veserák mortalitása hazánkban az utóbbi 32 évben mindkét nemnél folyamatos, lassú növekedést mutat. Az említett időszakban mintegy 50%-kal nőtt. Az utóbbi években az incidencia 2000 körül mozog, a halálozási rangsorban a 12. helyen áll (1. táblázat) (1).

Irodalmi adatok alapján az újonnan felfedezett veserákos betegek 30%-a már metasztázissal bír. Ezen kívül az I. stádiumban felfedezett betegek 10%-ánál, II. stádiumban 20%-nál, III. stá-

diumban 60-70%-nál a radikális nephrectomiát követően 5 éven belül áttétek jelenhetnek meg. A metasztatikus világossejtes veserákban a Motzer szerinti közepes- és jó prognózis esetén a várható élettartam 10-13 hónap, de a rossz prognózisú betegeknek ez csak 5-6 hónapra tehető. Kemoterápiára csak a Bellini-csatorna-eredetű tumorok mutattak szerény eredményt, de a világossejtes veserákok radio-, kemo- és hormonterápiára is rezisztensnek bizonyultak. Irodalmi adatok alapján (2) a sporadikus veserák 75%-a világossejtes vesecarcinoma.

A metasztatikus világossejtes tumorok jelenlegi legjobb eredményt mutató, még standard kezelése (interferon- α , interleukin-2) és az immunkemoterápia (interleukin-2 + interferon- α + 5-FU; interferon- α + vinblastin) eredményei

Közlésre érkezett: 2007. június 1.

Elfogadva: 2007. június 26.

Levelezési cím: Dr. Bodrogi István,
Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Telefon: 1-224-8764,
Fax: 1-224-8620, e-mail: bodrogi@oncol.hu

is szerények, válaszrátajuk kicsi, jelentős mellékhatással rendelkeznek, a betegek tekintélyes része rosszul tolerálja a kezelést (3).

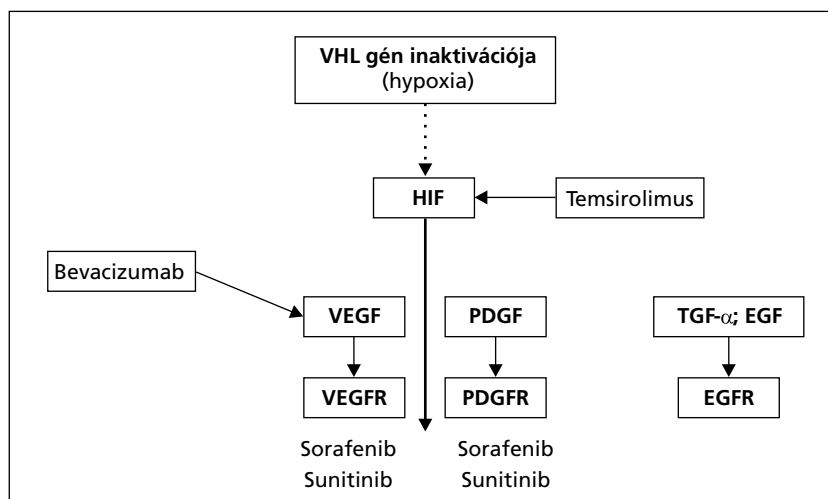
A sporadikus világossejtes vesesejtes rák biológiai jellemzői

- Képkeltő vizsgálatokkal vesedaganat diagnózisa idején a tumorok több mint 85%-a hipervaskularizált;
- HER-1/EGFR 50-90%-ban mutatható ki;
- HER-2/EGFR-2 24-40%-ban detektálható;
- 73-100%-ban a VEGF túltermelése (overexpressziója) mutatható ki, mely stimulálja az endothelsejtek növekedését, és az angiogenezisben központi szerepet játszik. A túltermelés korrelál a túléléssel, a tumor méretével, stádiumával, valamint érsűrűségével és a tumor progressziójával;
- A tumor ereinek endotheliumában VEGFR-1, VEGFR-2 és VEGFR-3 receptorok jelentős, fokozott expressziója található;
- A TGF- α overexpresszált;
- A VHL-gén mutációja a hereditár és a sporadikus világossejtes veserákos betegek 60%-ában mutatható ki. Ezek a mutációk a hypoxia-indukált faktoron (HIF) keresztül a VEGF túltermelésével járnak.
- CA-IX (karbo-anhidráz) gén, a HIF targetje is overexpresszált. A túltermelése korrelál az immunterápiára adott válasszal.

1. táblázat.
Veseparenchyma-
tumorok előfordulása
és mortalitása
Magyarországon
2001-2006 között
a Magyar Rákregiszter
adatai alapján

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Esetszám	1853	1875	1973	1920	1930	2025
Ráta (100 000 férfira vonatkoztatva)	20,5	20,5	20,8	20,7	22,0	22,2
Ráta (100 000 nőre vonatkoztatva)	14,2	14,7	16,3	15,4	14,4	16,1
Halálok (esetszám)	756	691	725	720	671	

1. ábra. Metasztatikus veserák progressziójának célpontjai és az ezekre ható új gyógyszerek



Tekintettel arra, hogy a metasztatikus világossejtes vesecarcinómában a korábban megvizsgált terápiás eljárások eredményei nem kielégítőek, az újonnan kimutatott molekuláris biológiai targetek és a nemrég felfedezett új molekuláris célzott terápiás gyógyszerek e betegségben is ezek hatásszosságának megvizsgálását követelték (1. ábra).

Multi-tirozinkináz-gátlók

Sunitinib (Sutent SU11248): Hatóanyag: sunitinib-malát. Multi-tirozinkináz-inhibitor: a VEGFR, PDGFR, c-kit, RET, Flt-3 tirozinkinázokat gátolja. A készítmény angiogenezisgátló- és antitumor hatással bír.

Két nyílt, multicentrikus fázis II vizsgálatot végeztek citokinrezisztens metasztatikus veserákban szenvedő betegeken. Az első vizsgálatban a betegek száma 63, a másodikban 106 volt, 60, illetve 56 év medián életkorral. A világossejtes veserák aránya az első vizsgálatban 87%, a másodikban 100% volt. Hasonlóan kiegyensúlyozott volt a két csoportban a terápia előtti nephrectomia és citokinterápia, valamint a metasztázisok helye, száma és a Motzer-féle kockázati faktork is (0, 1). Másodvonalú kezelésként 4 hétig 50 mg/nap sunitinibet adtak, majd két hét szünetet tartottak. Az elsődleges hatásszázagi végpont az objektív remisszió válaszarány (ORR) volt. A legjobb objektív választ az első vizsgálatban 25-nek (40%), a másodikban 41-nek (39%) mérték. CR az első vizsgálatban nem volt, a második vizsgálatban pedig 1 (1%), PR-t viszont az első vizsgálatban 25 betegnél (40%), a második vizsgálatban 40 betegnél (38%) találtak. SD az első vizsgálatban 15 (28%), a másodikban 25 (23%) volt, PD pedig 16 (25%), illetve 33 (31%). A nem értékelhető betegek száma az első vizsgálatban 4 (6%), a másodikban 7 (7%) lett. A progresszióig eltelt idő középértéke 37,7 hét volt.

Leggyakoribb mellékhatás a fáradtság, diarhea, bőrtünetek, hypertensio volt, de észleltek LVEF-csökkenést is. A laborparaméterek közül grade 3-4 neutropeniát 13%-ban észleltek mindkét trial-ben. Az anaemia az első vizsgálatban 10%, a másodikban 6% volt, thrombocytopenia pedig 0%, illetve 6%. Hyperlypasaemiát az első vizsgálatban 21%-ban, a másodikban 15%-ban, hyperamylasaemiát 8%-ban, illetve 3%-ban találtak (4).

A két trial összevont analízise alapján megállapítható, hogy az objektív remisszió (CR + PR) jobb, mint az elsővonalbeli citokinkezeléseké. A progressziómentes túlélés mediánja 8,2 hónap volt, de a CR vagy PR csoportban ez az érték 14,8 hónapnak bizonyult. Tekintettel a kitűnő eredményre, az FDA az USA területén 2006 januárjában másodvonalú kezelésként ideiglenes forgalomba hozatali engedélyt adott. Ezután 2006. július 19-én az EMEA az EU területére másodvonalú kezelésre engedélyezte.

2004. augusztus-október között 750, előzőleg kezeletlen metasztatikus vesecarcinómában szenvedő beteg bevonásával multicentrikus, randomizált, III. fázisú sunitinib vs. IFN- α vizsgálata

tot végeztek. A kezelési ciklusok a sunitinib esetén 6 hetesek voltak. 4 hétig napi 50 mg per os sunitinib, ezt követően 2 hét szünet. A betegek az IFN- α -t heti 3x9 ME dózisban sc. kapták (2. táblázat, 2. ábra). A sunitinib az IFN- α -hoz viszonyítva szignifikánsan megnyújtotta a progressziómentes túlélést (11 hónap vs. 5 hónap; $p < 0,000001$). Szignifikánsan jobb objektív remissziót értek el a sunitinib-karon (31% vs. 6%; $p < 0,001$). III-IV. fokú mellékhatás, a fáradtság az IFN-karon volt magasabb, a diarriae gyakrabban fordult elő a sunitinib-karon ($p < 0,05$). Egyébként a mellékhatások a fázis II-nél leírtakkal megegyezők voltak. Az életminőség a sunitinib-karon szignifikánsan ($p < 0,001$) jobb volt, mint az IFN-karon. Ezen eredmény alapján az USA-ban az FDA és Európában az EMEA 2007 januárjában elsővonalban regisztrálta.

Sunitinib + interferon elsővonalú kezelés metasztatikus vesecarcinómában (fázis I vizsgálat) (ASCO 2007, Abstr. #5101): A betegek a szokásos dózisban sunitinibet (50 mg vagy 37,5 mg/nap per os 4 hétig, majd 2 hét szünet) kaptak, az interferon kezdő dózisa heti 3x3 ME sc. volt, dózisemlést hetente végeztek max. 9 ME-ig. A vizsgálatba 25 beteget vontak be. Mellékhatásra és remisszióra 19 beteget tudtak értékelni. 19 beteg közül 2 ciklust csak 4 beteg tolerált. A betegek 68%-át a Sutent dózisa, 90%-át az IFN dózisa miatt kellett kivonni a vizsgálatból. 19 beteg közül 15 betegnek volt III. fokozatú toxicitása. A leggyakoribb III. fokú toxicitás a neutropenia (26%), fáradtság (26%) és kéz-láb-szindróma (16%) volt. Két betegnél PR-t, 14 betegnél SD-t, 2-nél PD-t tudtak elérni, 1 beteg pedig a tumorválaszra nem volt értékelhető. Véleményük szerint a sunitinib + IFN kombinációban a hatásos és biztonságos dózis 37,5 mg sunitinib + 3 ME IFN (5).

Fázis I-II vizsgálat, sunitinib + gefitinib metasztatikus veserákban (ASCO 2007, Abstr. #5097): 42 beteget vontak be a vizsgálatba (fázis I szakaszban 12, fázis II szakaszban 31 beteget). A betegek 37,5 mg/nap vagy 50 mg/nap per os 4 hétig majd 2 hét szünettel sunitinibet és napi 250 mg per os gefitinibet kaptak. 26 beteg (67%) előzőleg citokinterápiát, 3 beteg (7%) vakcinációs terápiát kapott, míg 11 beteg (26%) kezeletlen volt. A fázis I vizsgálatban a kezelés medián időtartama 8,3 hónap volt, a tumorválaszra a túl rövid megfigyelési idő miatt csak 30 beteget tudtak értékelni. 30%-ban értek el PR-t és 42%-ban SD-t. Fázis I szakaszban 2 betegnél találtak grade III hasmenést és hányást, fázis II szakaszban 10% volt a III. fokozatú hasmenés és 6%-ban figyeltek meg gastrointestinalis vérzést. A fázis II szakaszban 2 beteget vontak ki cardialis arrhythmia és ejekciós frakciósökkenés miatt. 50 mg-os sunitinib dózisonál két betegnél figyeltek meg DLT-t (dose limiting toxicity) (III. fokozatú fáradtság, és II. fokozatú ejekciós frakciósökkenés) (6).

Sunitinib fázis II vizsgálat a bevacizumab-refrakter metasztatikus vesecarcinómában (ASCO 2007, Abstr. #5035): 65 beteget vontak be a vizsgálatba, a betegek 50 mg/nap sunitinibet kaptak per os, majd két hét szünet következett. Objektív

PR 14 betegnél (23%), SD 35 betegnél (57%), az ORR 80% volt. A remisszió idejének átlaga 36 hét, a progressziómentes túlélés pedig 30 hétnek bizonyult. Vélemény: A sunitinibnek szignifikáns tumorgátló hatása van a bevacizumab-refrakter metasztatikus veserákos betegeken és nincs keresztrezisztencia a bevacizumab és a sunitinib között (7).

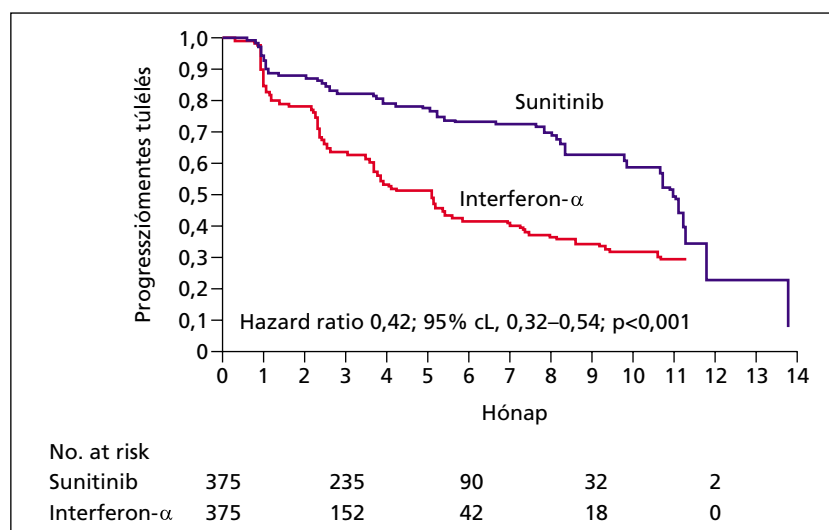
Bevacizumab + sunitinib fázis I vizsgálat a metasztatikus veserákos betegeken (ASCO 2007, Abstr. #5099): 3-6 betegenkénti csoportokban a sunitinib dózisszintje 25, 37,5 és 50 mg/nap per os (4 hétig, majd két hét szünet) volt, és 2 hetente fix dózissal (10 mg/kg iv.) bevacizumabot kaptak. A vizsgálatba 16 beteget vontak be, az első dózisszintre nyolcat, a második dózisszintre 6-ot, a harmadik dózisszintre pedig 2-t. Úgy találták, hogy a sunitinib + bevacizumab a második dózisszinten tolerábilis (8).

Fázis II vizsgálat sunitinib folyamatos napi alkalmazására citokinrefrakter metasztatikus vesecarcinómában (ASCO 2007, Abstr. #5040): A sunitinibet napi 37,5 mg-os dózisban folyamatosan alkalmazták. 107 beteget randomizáltak úgy, hogy a gyógyszert a betegek reggel (54 beteg) vagy este (53 beteg) vették be, és a gyógyszer-tolerabilitást titrálták. A reggel vagy este szedő betegek között nem találtak szignifikáns különbséget. Az ORR 20 (19%), 6 hónapig tartó stabil SD 43 (40%), a medián PFS pedig 8,3 hónap volt. 31 beteg (29%) folyamatosan 37,5 mg sunitinibet ka-

2. táblázat.
Sunitinib vs. IFN- α
multicentrikus,
randomizált fázis III
vizsgálatának
eredményei

Válasz	Sunitinib (N=335)	Interferon- α (N=327)	Sunitinib (N=374)	Interferon- α (N=373)
Betegszám (%)				
OR	103 (31)	20 (6)	137 (37)	33 (9)
CR	0	0	1 (<1)	0
PR	103 (31)	20 (6)	136 (36)	33 (9)
SD	160 (48)	160 (49)	176 (47)	213 (57)
PD	72 (21)	147 (45)	61 (16)	127 (34)

2. ábra. Progressziómentes túlélés a sunitinib és IFN- α fázis III vizsgálatában



pott, 29 beteg dózisát 50 mg-ra emelték. 2006 októberéig 55 beteg progrediált. 47 beteg dózisát II-III. fokozatú mellékhatások miatt 25 mg-ra csökkentették. A leggyakoribb III-IV. fokozatú mellékhatás hypertonia (10%), asthenia (9%), kéz-láb-szindróma (9%), anorexia (8%) és diarrhoe (6%) volt. A két kar között nem volt különbség. A vizsgálok véleménye szerint a metasztatikus veserák másodvonalú kezelésében a folyamatos 37,5 mg/nap sunitinib menedzselhető biztonsági profilt és ígéretes klinikai előnyt demonstrál (9).

A metasztatikus veserákok sorafenib és sunitinib szekvenciális terápiája (ASCO 2007, Abstr. #5106): Metasztatikus vesecarcinómában mindkét gyógyszer – részben eltérő hatásmechanizmus alapján – tumorgátló hatást mutat. Azok a betegek, akik az elsővonalbeli sunitinib vagy sorafenib terápia után progrediáltak vagy a kezelésüket mellékhatások miatt állították le, következő lépésként egy másik tirozinkináz-inhibítort (TKI) kaptak. Az A-csoportban 23 beteg kapott sorafenib után sunitinibet, a B-csoportban pedig 14 betegnek adták sunitinib után sorafenibet. Az A-csoportban lévő betegek 52%-a volt kedvező (favorable) és átmeneti (intermediate), 13%-a rossz (poor) Motzer szerinti kockázatú. A B-csoportban 43% a kedvező és átmeneti csoportba, 7% rossz kockázatú csoportba tartozott. Az A-csoportban 3 betegnél (13%), a B-csoportban 2 betegnél (14%) a TKI toxicitása miatt cserélték a gyógyszert. Az A-csoportban az objektív PR 17% (4 beteg), a stabil állapot időtartama 32 hét, a PD 34% volt. A B-csoportban a stabil állapot 8 hét volt. A betegek 50%-a progrediált és tumorreszekció után 1 betegnek (7%) NED-je volt. A betegségkontroll medián ideje az A-csoportban 42 hét, a B-csoportban 30,5 hét volt. A vizsgálok mindkét karon a betegség kontrollját figyelték meg, de a remisszió ideje hosszabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a sorafenib-kezelést követte a sunitinib-terápia (10).

Sorafenib (Nexavar; BAY 43-9006): Orális B-Raf, C-Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, Flt-3, PDGFR, c-kit multi-tirozinkináz-gátló. Placebo-kontrollált, fázis II vizsgálatban citokinrezisztens, közepes vagy jó prognózisú metasztatikus világossejtes veserákban vizsgálták. A gyógyszer napi dózisa 2x400 mg volt, és a kezdeti 12 hetes Nexavar-kezelést követően ezt követő kettős vak, randomizált megfigyelésből állt. 12 hét után, ha a tumor változása a kiindulási értékhez képest >25%-ot mutatott, a további 12 hétben a betegeket randomizálták, sorafenib- vagy placebo-karra. Azok a betegek, akiknél a tumornagyság csökkenése $\geq 25\%$ volt, a nyílt sorafenib-karra kerültek, akiknél a tumor növekedése $\geq 25\%$ volt, a kezelést megszakították. A vizsgálat végpontja a sorafenib kezdetéhez képest 24 hétnél a progressziómentes betegek százalékos aránya volt. A kezelésbe 202 előrehaladott, citokinrezisztens, metasztatikus veserákos beteget vontak be. Az indukciós kezelés után a betegek közül 32-en a sorafenib-, 33-an a placebo-karra kerültek. A sorafenib-karra került betegek közül 24 hét után a betegek 50%-a (16/32) volt progressziómentes állapotban, szemben a placebo-kar 18%-ával (6/33)

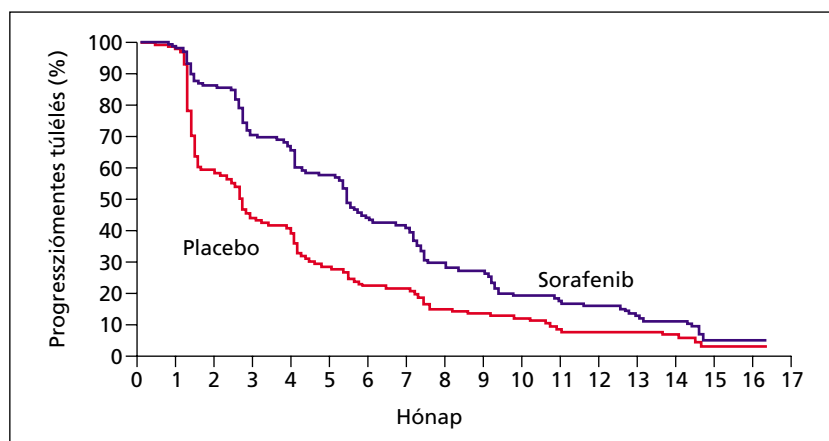
($p=0,0077$). Randomizálás után a placebo-karon a PFS 41 nap, a sorafenib-karon pedig 163 nap volt ($p=0,001$). Az összesített medián progressziómentes túlélés 29 hét volt. Azokat a sorafenib-karra randomizált betegeket (28), akiknek a betegsége progrediált a placebo-karon, az eredeti vizsgálatból kivették és sorafenibet kaptak az újabb progresszióig. A medián túlélésük 24 hét volt. Az összes sorafenibet kapó betegnél leggyakoribb mellékhatásként bőrkiütést (rash), kéz-láb-szindrómát, fáradtságot észleltek. Toxicitás miatt nem halt meg senki, de a betegek 9%-ánál kellett a terápiát felfüggeszteni.

Fázis III multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatba 903 beteget vontak be (3. táblázat, 3. ábra). Az elsődleges végpontok a túlélés és a progressziómentes túlélés voltak. A betegek közepes és jó prognosztikai csoportba tartoztak. A sorafenib-kezelés, különösen klinikai értelemben a placebo-karhoz viszonyítva a PFS-ben hozott jelentős javulást, 167 nap vs. 84 nap. A kezelés a progresszió kockázatát 56%-kal csökkentette ($p=0,00000001$). A kezelés PFS-re történő kedvező hatása igazolható volt kor, nem és egyéb tulajdonságok alcsoportjaiban is. Életminőség-romlást a placebo-karhoz képest a sorafenib-kezelés nem okozott, sőt védelmet nyújtott az egészségi állapot romlása ellen is ($HR=0,69$). A sorafenib-karon a leggyakoribb mellékhatás a fáradtság, hasmenés, anaemia, bőrelváltozás (rash), kéz-láb-szindróma és hypophosphataemia voltak. Hypertenziót és cardialis ischaemiás tüneteket mellékhatásként ritkán észleltek a sorafenibet kapó karon. Hármask fokozatú mellékhatásokat a

3. táblázat.
Sorafenib multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos fázis III vizsgálatának eredményei

	Sorafenib (N=451)		Placebo (N=452)	
	Betegszám	% (95% CI)	Betegszám	% (95% CI)
CR	1	< 1 (0-1)	0	0 (0-1)
PR	43	10 (7-13)	8	2 (1-4)
SD	333	74 (70-78)	239	53 (48-58)
PD	56	12 (10-16)	167	37 (33-42)
Nem értékelhető	18	4 (2-6)	38	8 (6-11)
Betegségkontroll ráta	279	62 (57-66)	167	37 (33-42)

3. ábra. Progressziómentes túlélés a sorafenib fázis III vizsgálatában



sorafenib-kezelés mellett 31%-ban, placebo mellett 22%-ban, négyes fokozatút előbbi esetben 4%-ban, utóbbi esetben 3%-ban észlelték. A kedvező progressziómentes túlélés megismerését követően etikai szempontok miatt a placebo-csoportba randomizált betegeknek is felajánlották a sorafenib-kezelést, mely során 200 beteget helyeztek át cross-over szerint a sorafenib-csoportba. A végleges túlélési adatok birtokában terveznek újabb elemzést. A teljes túlélés 2005 novemberében történt analízise szerint a 451 sorafenibet kapó beteg közül 171-en (38%), a placebót kapó csoportban a 452 beteg közül 367-en (43%) haltak meg. A teljes túlélés mediánja a sorafenib-karon 19,3 hónap, a placebo-karon 15,9 hónap volt ($p=0,02$) (11).

Natív sorafenib és interferon- α randomizált prospektív fázis II vizsgálata metasztatikus veserákban (RAPSDY; GOIRC study 0681, ASCO 2007, Abstr. #5100): A betegek az A-karon naponként 2x400 mg sorafenib + heti 3x9 ME IFN- α -2-t kaptak sc. A vizsgálatot 2006. január és 2007. január között végezték. A B-karon a sorafenib elkezdése után a 7. naptól 3 ME IFN- α -2-t kaptak. A vizsgálatba bevont 63 beteg közül 16-nál (25,4%) találtak PR-t (A-kar 29%, B-kar 22%). Az SD 26 (41,3%) volt (A-kar: 29%; B-kar: 53%). 21 (33%) betegnél észlelték PD-t (A-kar: 42%; B-kar: 25%). A rövid megfigyelési idő miatt a PFS-t még nem tudták értékelni. A III-IV. fokú toxicitás 5% volt, és a két kar között egyenlően oszlott meg, kivéve a fáradtságot és a rasht (az A-karon csak 8%, a B-karon 19% volt). A vizsgálok a sorafenib + IFN kombinációt ígéretes kezelésnek tartják metasztatikus carcinomában, és az alacsony dózisú IFN kombinációnak kevesebb a mellékhatása (12).

Sorafenib ($\pm$) alacsony dózisú IFN fázis II vizsgálata metasztatikus veserákban (ASCO 2007, Abstr. #5026): A kezdő dózis 2x400 mg volt. A betegeket 8 hetente értékelték. Az első dózisszint 2x400 mg a 1-28. napig, a második dózisszint 2x600 mg a 29-56. napig, a harmadik dózisszint 2x800 mg az 57. nap után. 46 beteget vontak be a vizsgálatba; 22 beteg csak az első dózisszintet, 7 beteg 1200 mg-ot, és 13 beteg 1600 mg-ot kapott. CR=8 beteg; PR=14 beteg; SD 14 betegnél >3 hónap. Mellékhatások: kéz-láb-szindróma, rash, diarrhoea, alopecia, fáradtság, hypertensio, phosphataemia és emelkedett amiláz-lipázszint. A betegek 91%-ánál tudták a dózist 1200 vagy 1600 mg-ra növelni. Ezzel arányosan nőtt a tumorgátló hatás. ORR (CR+PR)=52% (13).

Metasztatikus papilláris (PAP) és kromofób (CHR) veserák sunitinib és sorafenib tirozinkináz-gátló kezelésének eredménye (ASCO 2007, Abstr. #5037): A sunitinib és sorafenib tirozinkináz-gátlók szignifikáns klinikai aktivitást mutatnak világossejtes metasztatikus veserákban. E vizsgálatban a nevezett gyógyszerek hatását a nem világossejtes szövettanú vesesejtes rákokban értékelték. 53 beteg szövettana a következő volt: 41 (77%) PAP, valamint 12 (23%) CHR. 33 (62%) beteg előzőleg kezelést kapott, közülük 26-an (79%) citokint. 20 beteget (38%) sunitinibbel és 33 beteget (62%) sorafenibbel kezeltek. Az ORR 10%, a PFS 8,9 hónap és az OS 12,2 hónap

volt. ORR a 12 CHR szövettanú beteg közül 3 (25%) és a 41 PAP szövettanú beteg közül 2 (4,8%), a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,07$). A PFS a CHR szövettanú betegekénél 9,3 hónap, a PAP szövettanú betegekénél 6,6 hónap volt; itt sem találtak szignifikáns különbséget ($p=0,07$). Hasonlóan az OS sem mutatott szignifikáns különbséget. A sunitinibbel kezelt betegek ORR-je 15%, PSF-e 11,9 hónap volt, szemben a sorafenibbel kezelt betegek 6%-os ORR-jével ($p=0,3$) és 5,5 hónapos PFS-ével ($p=0,02$). A sorafenibnél észlelt rövidebb PFS más faktorokkal állt kapcsolatban. A kutatók véleménye szerint a vizsgált tirozinkináz-inhibitorok a metasztatikus CHR vesecarcinomában a metasztatikus világossejtes variánshoz hasonló aktivitást mutatnak, viszont a PAP szövettannál csak minimálisan hatékonyabb (14).

mTOR-gátlók

Temsirolimus (Torisel CCI-779): A sirolimus-észter FKBP-12 immunophilinhez kötődik és gátolja az mTOR-kinázaktivitást. A kulcs mTOR proteinek foszforilációját gátolják (amelyek regulálják a G1^S S sejtciklus-átmenetet, magukba foglalva a p70S6 kinázt, a 4E-BP1-t, stb. transzlációnál és transzkripciónál). A temsirolimus gátolja a HIF proteinek transzlációját és transzkripcióját.

Randomizált fázis II vizsgálat: A-kar: temsirolimus 15 mg infúzióban hetente vs. B-kar: temsirolimus 15 mg infúzióban hetente + 6 MU IFN- α hetente 3x, progresszióig. Az eredményeket 12 hetente mérték. Az A-karon 71, a B-karon 39 beteget vontak be. CR-t nem észlelték, PR az A-karon 8 (11%), a B-karon 3 (8%), SD ≥ 24 hét az A-karon 21 (30%), a B-karon 8 (21%) volt. PR + SD ≥ 24 hét az A-karon 29 (41%), a B-karon 11 (29%) volt. PD az A-karon 16 (23%), a B-karon 9 (23%) volt. Értékelhetetlen volt az A-karon 2 (3%), a B-karon 1 (3%) beteg. Mellékhatások: A-karon leukopenia 21 (31%), hypophosphataemia 12 (17%), asthenia 11 (15%), anaemia 9 (13%), hyperlipidaemia 9 (13%), hyperglykaemia 7 (10%), mucositis 5 (7%), thrombocytopenia 5 (7%), AST-növekedés 4 (6%). B-karon: leukopenia 11 (28%), hypophosphataemia 7 (18%), asthenia 7 (18%), anaemia 6 (15%), hyperlipidaemia 3 (8%), hyperglykaemia 4 (10%), mucositis 3 (8%), thrombocytopenia 2 (5%), AST-növekedés 1 (3%).

Fázis II vizsgálat során 11%-ban (8/71) észlelték objektív választ. A klinikai előny rátája 41% volt (29/71). A progresszióig eltelt idő mediánja 9,1 hónap volt. A kombinált kezelést a betegek hosszú időn át is jól tolerálták. 20 betegnél a kezelés több mint egy évig tartott. Fázis II vizsgálatban a temsirolimus-monoterápia a választását tekintve előnyösebb volt, mint a temsirolimus + IFN- α kezelés. Kombinációban nem észlelték toxicitásnövekedést.

Nemzetközi, multicentrikus, randomizált fázis III vizsgálat (Global ARCC trial): A vizsgálatot három karon, összesen 626, Motzer szerint rossz prognózisú, citokin-naiv, előrehaladott metasztatikus veserákos betegen, elsővonalú kezelésként

végezték. A-kar: 18 MU IFN- α hetente; B-kar: 25 mg temsirolimus iv. hetente egyszer; C-kar: 15 mg temsirolimus iv. hetente egyszer + 3x6 MU IFN- α sc. hetente. Teljes túlélés medián az A-karon 7,3 hónap, a B-karon 10,9 hónap, a C-karon 8,4 hónap. Az A-karhoz viszonyított túlélésnövekedés a B-karon 49% ($p=0,0078$, HR=0,73), a C-karon 15% ($p=0,6965$; HR=0,96). Az A-karhoz viszonyítva a túlélés mediánját tekintve a temsirolimus-monoterápia bizonyult szignifikánsan a leghatásosabbnak. A IFN α + temsirolimus kombináció okozta túlélésnövekedés kisfokú volt, és nem bizonyult szignifikánsnak (4-5. táblázat, 4. ábra) (15). A temsirolimust (Torisel) az FDA 2007-ben a Motzer szerinti rossz rizikójú metasztatikus veserákokban elsővonalon regisztrálta.

Bevacizumab (VEGF elleni antitest - rhMAB-VEGF)

Citokinrefrakter világossejtes veserákban szenvedő betegeken randomizált dupla vak, fázis II vizsgálatban placebóval hasonlították össze a bevacizumab 3 (alacsony dózis) és 10 mg/kg (nagy dózis) dózisát, 2 hetente alkalmazva. A vizsgálat 2004 júniusa és 2006 októbere között, 18 országban és 101 centrumban történt. A kezelést a betegség progressziójáig végezték és a remissziós ráta volt az elsődleges végpont, a másodlagos végpont pedig a túlélés. 116 beteg random beválasztása után (40 placebo, 37 alacsony dózis, 39 nagy dózis) a 8 hónapos kezeléseket követően végzett interim analízis során a trialt leállították. A 4 hónapos értékelésnél a placebo-csoporthoz viszonyítva a progressziómentes betegek száma a nagy dózisú csoportban szignifikánsan több volt (64% vs. 20%, HR 2,55, $p=0,001$). A kis dózisú csoportban a placebo-hoz viszonyítva a különbség kisebb volt (39% vs. 20%) és a „p” a szignifikanciahatárhoz közel volt. A 8 hónapos értékelésnél a nagy dózisú bevacizumab alkalmazásánál a progressziómentes betegek száma 30%, a kis dózisúnál 14%, a placebónál pedig 5% volt. A progresszióig eltelt idő mediánja nagy dózisnál 4,8 hónap, a kis dózisú csoportnál 3 hónap, a placebo-csoportnál pedig csak 2,5 hónap volt. A placebo és a nagy dózis közötti különbség erősen szignifikáns volt ($p < 0,001$). Az objektív remisszió (ebben a studyban csak PR) nagy dózisnál 10% (1 betegnél a PR ideje 2 év volt, mely azonos a maximális kezelési idővel). Egy másik betegnél az MR – mely nem tartozik az objektív remisszióhoz – is két évig tartott. Minimális toxicitást észleltek, főleg hipertensio és aszimptomatikus proteinuria formájában. Következtetésük az volt, hogy metasztatikus világossejtes vesecarcinómában a bevacizumab a progresszióig eltelt időt szignifikánsan megnöveli (16).

Multicentrikus randomizált, dupla vak fázis II vizsgálatot végeztek bevacizumab + erlotinib vs. bevacizumab + placebo felállásban, mivel egy korábban végzett egykarú, fázis II vizsgálatban úgy tűnt, hogy az erlotinib fokozza a bevacizumab hatását. A vizsgálati karon az erlotinibet a szokásos 150 mg per os napi dózisban alkalmazták és mindkét karon az összes beteg 2 hetenként 10 mg/kg

bevacizumabot kapott infúzióban. A kezelést progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig végezték. A vizsgálatba összesen 104 beteget vontak be, a kombinált karon 51 beteget, a kontroll karon 53 beteget. A vizsgálatot 2004. márciustól októberig végezték. A következtetés az volt, hogy a betegek mind a kontroll-, mind a vizsgálati kart jól tolerálták és a vizsgálati- és kontroll karban a PFS 8,5 hónap volt. A bevacizumab hatását az erlotinib hozzáadása nem javította (17).

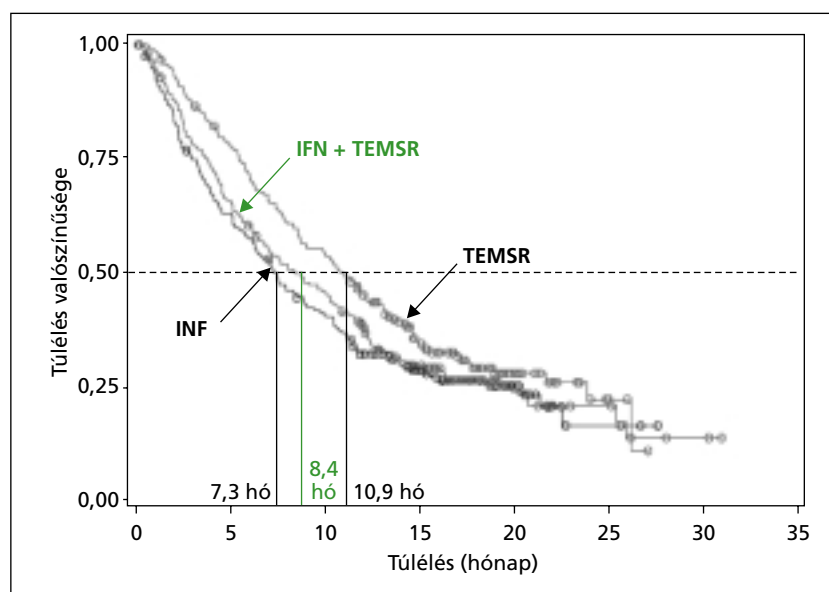
4. táblázat.
Temsirolimus és IFN- α multicentrikus, randomizált fázis III vizsgálatának teljes túlélésre vonatkozó eredményei

	IFN	TEMSR	IFN + TEMSR
Betegszám (ITT)	207	209	210
Meghaltak száma*	149	143	154
Teljes túlélés mediánja*	7,3 hónap	10,9 hónap	8,4 hónap
95% CI*	6,1-8,8 hónap	8,6-12,7 hónap	6,6-10,3 hónap
Túlélésnövekedés (%)		49%	15%
HR (TEMSR vs IFN)		0,73	0,96
HR (95% CI)		0,58-0,92	0,76-1,2
Log-rank p-érték		0,0078	0,6965
*2006.03.15-i adatok alapján			

5. táblázat. Temsirolimus és IFN- α multicentrikus, randomizált fázis III vizsgálatának progressziómentes túlélésre vonatkozó eredményei

	IFN	TEMSR	IFN + TEMSR
Betegszám (ITT)	207	209	210
Medián PFS	3,1 hónap	5,5 hónap	4,9 hónap
95% CI	2,2-3,8 hónap	3,9-7,0 hónap	3,9-5,9 hónap
% PFS-javulás		77%	58%
HR (TEMS vs. IFN)		0,66	0,73
HR (95% CI)		0,53-0,81	0,59-0,90
Log-rank p-érték		0,0001	0,0040

4. ábra. Túlélés a temsirolimus és IFN- α fázis III vizsgálatában



Bevacizumab + IFN- α 2a vs. IFN- α 2a + placebo randomizált dupla vak fázis III vizsgálata nephrectomián átesett, metasztatikus világossejtes veserákos betegek elsővonalbeli kezelésében (AVOREN trial; ASCO 2007, Abstr. #3): A citokinrefrakter metasztatikus veserákos betegek fázis II vizsgálatában a bevacizumab szignifikáns hatást mutatott. A beválogatási és kizárási kritériumoknak megfelelően az IFN + placebo karon 322 beteggel, a bevacizumab + IFN karon 327 beteggel végezték; a táblázatban lévő adatok az értékelhető betegek eredményeit mutatják (6. táblázat, 5. ábra). Összegezve, a bevacizumab + IFN szignifikánsan növelte a PFS-t és az objektív tumorválaszrátát, mind a Motzer szerinti kedvező, mind az átmeneti csoportban, de a rossz prognózisú csoportban a különbség nem volt szignifikáns (2,1:2,2). Az OS közel a szignifikanciához növekedő trendet mutat. Nem figyeltek meg váratlan mellékhatást (18).

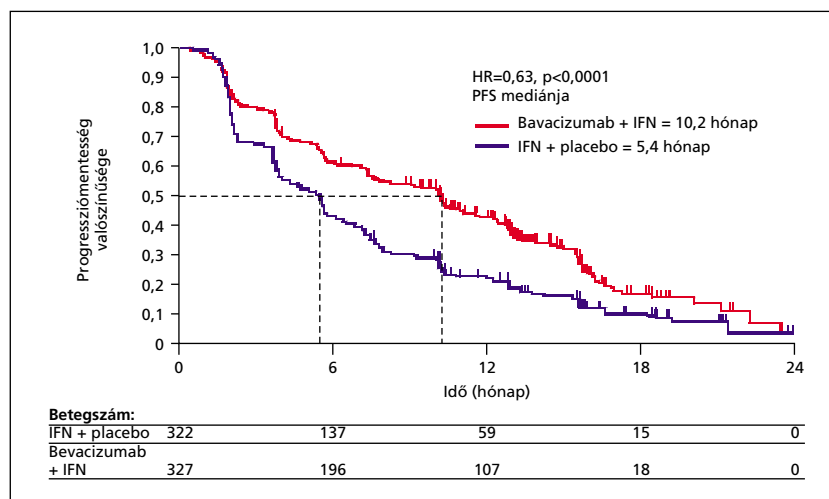
Alacsony dózisú interleukin-2 (IL-2) és bevacizumab fázis II vizsgálata metasztatikus veserákban (ASCO 2007, Abstr. #5103): Az IL-2 és a bevacizumab metasztatikus veserákban tumorgátló hatást bizonyított. Előzőleg kezeletlen jó- és átmeneti kockázatú metasztatikus veserákos betegek az első héten 250 000 U/kg/nap sc., a második és hatodik hét között 125 000 U/kg/nap IL-2-t kaptak, amit két hét szünet követett. A betegek 10 mg/kg iv. bevacizumabot is kaptak minden 2 hétben. A bevacizumab-kezelést az IL-2-kezelés előtt két héttel kezdték. A tervezett 35 beteg közül a vizsgálat idejéig 16 beteget vontak be és 11 beteget értékelték. 1

6. táblázat.
Bavacizumab és IFN- α
randomizált fázis III
vizsgálatának
eredményei

Válasz	IFN + placebo (n=289)	Bevacizumab + IFN (n=306)
ORR (%)*	13	31
CR	2	1
PR	11	30
Remisszió idejének mediánja (hónap)	11	13
Stabil állapot idejének mediánja (hónap)	7	10

*Csak mérhető áttétek esetén

5. ábra. Progressziómentes túlélés a bevacizumab és IFN- α fázis III vizsgálatában



betegnél parciális PR-t, 3-nál 3 hónapnál hosszabb SD-t figyeltek meg, és mindhárom SD-nél tumor-megkisebbedést is találtak. A kezelés átlagidejének mediánja 8 hét volt. Leggyakoribb kezeléssel kapcsolatos toxicitás a fáradtság, nausea, diarrhoea és láz volt. A vizsgálok véleménye szerint az alacsony dózisú IL-2 és a bevacizumab kombinációja tumorgátló hatást és mérsékelt toxicitást mutat (19).

Újabb ígéretes vizsgálatok

Pazopanib (GW 780604): Multi-tirozinkináz-inhibitor, VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α , - β , c-kitre hat és angiogenezisgátló. Az IC50 értéke 10, 30, 47, 71, 84 és 74 nM. Fázis II vizsgálat (ASCO 2007, Abstr. #5031): A vizsgálatba bevont 161 beteg közül az interim analíziskor az idő rövidsége miatt csak 60 beteget értékelték. A betegek napi 1x800 mg pazopanibot kaptak. 67%-uk kezeletlen volt, 23% citokint, 8% bevacizumabot és 2% mindkettőt kapott. 23 betegnél (38%) PR-t, 25 betegnél (42%) SD-t és 5 betegnél (8%) PD-t, valamint 2 betegnél (3%) értékelhetetlen választ kaptak. A 12 hét alatt 4 beteget (14%) kellett kivonni a vizsgálatból mellékhatás és más ok miatt. A teljes betegséggelkontroll (PR+SD) aránya 82%-nak bizonyult. III-IV. fokozatú mellékhatást a betegek 26%-ánál észleltek. A leggyakoribb mellékhatás a hipertensio (8%) és SGOT-emelkedés (8%) volt. Egy betegnél észleltek vastagbél-perforációt. A vizsgálok véleménye szerint a fázis II vizsgálat köztes analízisében a pazopanib jelentős tumorkontrollráta-t mutatott, elfogadható toxicitási profil mellett. Jelenleg placebo-kontrollált multicentrikus fázis III vizsgálat folyik (20).

RAD001: mTOR-gátló orális szerin/treoninkináz-inhibitor. A sejtciklus S-G1 fázisában lévő folyamatot blokkolja és szerepet játszik a VEGF-gátlásban. Fázis II vizsgálat metasztatikus vesesejtes rákban (ASCO 2007, Abstr. #5107): Másodvonalú kezelésként fázis II vizsgálatba 41 beteget vontak be, a tumorválaszra és toxicitásra 37, csak toxicitásra 2 beteg volt értékelhető. 2 betegnél a screen-elés hibásan történt. A vizsgálat előtt maximum egy kezelést engedtek meg. A RAD001-et 10 mg/nap dózisban folyamatosan orálisan adták és a betegeket 8 hetente értékelték. 37 beteg közül 12 betegnél (32%) PR-t, 14 betegnél (38%) három hónapnál hosszabb SD-t észleltek. A PFS 11,17 hónap, az OS pedig 24,17 hónap volt. A kezeléssel kapcsolatos mellékhatások: mucositis, rash, pneumonitis (III. fokozatú: 16%), hypophosphataemia, hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, thrombocytopenia és anaemia (21).

Axitinib (AG-013736): VEGFR-1-2-3, PDGFR- α és c-kit kismolekulájú tirozinkináz-inhibitor, indazole-derivátum. Multicentrikus nyílt, fázis II vizsgálat sorafenib-refrakter ECOG PS 0-1 betegeken (ASCO 2007, Abstr. #5032): Az axitinib napi dózisa per os adagolás mellett 2x5 mg/nap volt. 42 beteg közül 6 betegnél (17%) találtak PR-t, 15 betegnél (36%) SD-t és 12 betegnél (29%) PD-t. 9 beteget (21%) mellékhatások miatt kivontak a kezeléssel és értékelésből. A köztes értékelésnél a PFS 7,1 hónapnak bizonyult. A kezeléssel kapcsolatos III-VI. fokú mellékhatás: hipertensio (16%),

fáradtság (15%), kéz-láb-szindróma (14%). Az axitinib lényeges tumorgátló hatást bizonyított a sorafenib-refrakter metasztatikus veserákos betegeknek. A melléhatásprofilja megfelelt a tirozin-kináz-gátlóknak (22).

PTK787/ZK222584: VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/KDR, VEGFR-3/Flt-4, PDGFR, és c-kit tirozinkináz orális inhibitora. Fázis I vizsgálatban 150 és 1500 mg között citokinrezisztens, metasztatikus vesecarcinómában szenvedő betegekben vizsgálták. A vizsgálatban részt vevő betegek 19%-ánál észleltek PR-t vagy MR-t, és a betegek 60%-ánál alakult ki SD. A progresszióig eltelt idő 5,3 hónap volt, a teljes túlélés mediánját 21,5 hónapnak találták. A III. fokú fáradtság és hányás nem volt dózislimitáló tényező, csak a III. fokú feledékenység. A fázis II vizsgálatra ajánlott biztonságos dózis 750 mg/nap volt (23).

Irodalom

- Ottó Sz, Kásler M. A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. Magyar Onkológia 49:99-107, 2005
- Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 353:2477-2490, 2005
- Timár J, Kopper L, Bodrogi I. A világossejtes veserák célzott terápiája és molekuláris patológiai alapjai. Magyar Onkológia 50:309-314, 2006
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:115-124, 2007
- Kondagunta GV, Hudes GR, et al. Sunitinib malate (SU) plus interferon (IFN) in first line metastatic renal cell cancer (mRCC): Results of a dose-finding study. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5101, 2007
- Patel PH, Kondagunta GV, et al. Phase I/II study of sunitinib malate in combination with gefitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S): 5097, 2007
- George DJ, Michaelson MD, et al. Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Update results and analysis of circulating biomarkers. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S): 2035, 2007
- Feldman DR, Kondagunta GV, et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5099, 2007
- Srinivas S, Roigas J, et al. Continuous daily administration of sunitinib in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Update results. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5040, 2007
- Dham A, Dudek AZ. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5106, 2007
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:125-134, 2007
- Bracarda S, Porta C, et al. Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAPSODY): GOIRC Study 0681. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5100, 2007
- Amato RJ, Harris P, et al. A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5026, 2007
- Plantade A, Choueiri T, et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5037, 2007
- Dutcher JP, Szczyluk C, Tannir N, et al. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon alpha (IFN). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5033, 2007
- 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 349:427-434, 2003
- Bukowski RM, Kabbinavar F, et al. Bevacizumab with or without erlotinib in metastatic renal cell carcinoma (RCC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol, 24(18S):4523, 2006
- Escudier B, Koralewski P, et al. A randomized controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):3, 2007
- Garcia JA, Rini BI, et al. A phase II trial of low dose interleukin-2 (IL-2) and bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5103, 2007
- Hutson TE, Davis ID, Machiels, JP, et al. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5031, 2007
- Jac J, Giessinger S, et al. A phase II trial of RAD001 in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5107, 2007
- Rini BI, Wilding GT, et al. Axitinib (AG-013736; AG) in patient (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC) refractory to sorafenib. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 25(18S):5032, 2007
- Thomas AL, Morgan B, Horsfield MA, et al. Phase I study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PTK787/ZK222584 administered twice daily in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 23:4162-4171, 2005