

Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorok kezelésében

II. Gastrointestinalis stromatumor, hasnyálmirigyrák, fej-nyak laphámrák, nem kissejtes tüdőrák, veserák

Láng István, Hitre Erika

MOLECULARLY TARGETED BIOLOGICAL THERAPY IN THE TREATMENT OF SOLID TUMOURS

PART TWO – GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOUR, PANCREATIC CANCER, HEAD AND NECK CANCER, NON-SMALL CELL LUNG CANCER, KIDNEY CANCER

Közleményünk korábban megjelent első részében összefoglaltuk az emlőrák és a vastag-, illetve végbélrák korszerű, célzott biológiai terápiáját. Ezúttal a gastrointestinalis stromatumor, valamint a hasnyálmirigyrák, a fej-nyak daganatok, a tüdőrák és a veserák molekulárisan célzott biológiai terápiáját ismertetjük, amely vagy monoklonális antitestekkel, vagy orális kinázinhibitorokkal valósítható meg. A specifikusan erre a célra kifejlesztett monoklonális antitestekkel gátolhatjuk a sejtek felszínén elhelyezkedő receptorokat (például fej-nyak laphámráksejteken az epidermalis növekedési faktor receptorait) vagy az áttétek növekedéséhez szükséges ligandot (például a vascularis endothelialis növekedési faktort veserákban). A kis molekulatömegű, orális kinázinhibitorok a sejten belüli jelátviteli utakat blokkolják, például az imatinib és a sunitinib gastrointestinalis stromatumorban, az erlotinib hasnyálmirigyrákban, az erlotinib és a gefitinib tüdőrákban, a sunitinib és a sorafenib veserákban, valamint a sorafenib májrákban. Az mTOR-gátló temsirolimust veserákban alkalmazhatjuk.

In part one of this article we reviewed the modern biological oncotherapy of breast cancer and colorectal cancer. Now we report on the biological therapies that target various kinase inhibitor pathways by monoclonal antibodies or by oral kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours, pancreatic cancer, head and neck cancer, lung cancer and kidney cancer. Cell surface receptors (e.g., epidermal growth factor receptor in head and neck cancer) and ligands necessary for the growth of metastases (e.g., vascular endothelial growth factor in kidney cancer) can be blocked by specifically developed monoclonal antibodies. Small molecular weight oral kinase inhibitors, e.g., imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumour, erlotinib in pancreatic cancer, erlotinib and gefitinib in lung cancer, sunitinib and sorafenib in kidney cancer, sorafenib in hepatocellular cancer block intracellular signal transduction pathways. The mTOR inhibitor temsirolimus can be used in advanced renal cell carcinoma.

**célzott onkoterápia,
biológiai onkoterápia, tirozinkináz-gátlás,
gastrointestinalis stromatumor,
hasnyálmirigyrák, fej-nyak daganat,
tüdőrák, veserák**

**targeted oncotherapy,
biological oncotherapy, tyrosin kinase inhibition,
gastrointestinal stromal tumour,
pancreatic cancer, head and neck cancer,
lung cancer, kidney cancer**

dr. Láng István (levelező szerző/correspondent), dr. Hitre Erika: Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály/National Institute of Oncology, Department of Medical Oncology and Clinical Pharmacology “B”; H-1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. E-mail: lang@oncol.hu

Érkezett: 2007. október 17. Elfogadva: 2007. december 11.

A közelmúltban témánk első részeként az emlőrák és a colorectalis carcinoma célzott biológiai terápiáját mutattuk be (1). Folytatásképpen azokat a szolid tumorokat vesszük sorra, amelyekben már ma is – vagy a közeljövőben várhatóan – alkalmazzuk a molekuláris kezelést. A bemutatásra kerülő célzott terápiák közös sajátossága, hogy elsősorban a sejtproliferáció, az apoptózis és az érképződés szabályozása révén avatkoznak bele a carcinogenesis folyamatában alapvető transzmembrán receptor-tirozinkinázok (RTK) működésébe. A megfelelő RTK-k gátlásával számos szolid tumor progressziója feltartóztatható, ezáltal a betegek túlélése meghosszabbítható (1).

A célzott terápiák közös sajátossága, hogy elsősorban a sejtproliferáció, az apoptózis és az érképződés szabályozása révén avatkoznak bele a carcinogenesis folyamatában alapvető transzmembrán receptor-tirozinkinázok működésébe.

Az RTK-k által közvetített sejtproliferáció gátlásának egyik módja a *ligand semlegesítése*. Így hat például a vascularis endothelialis növekedési faktor receptor (VEGFR) ligandját, a VEGF-et blokkoló specifikus monoklonális antitest, a bevacizumab, előrehaladott tüdőrákban és előrehaladott veserákban.

Egy másik lehetőség a receptor (például az epidermalis növekedési faktor receptor: EGFR) *ligandkötő helyének gátlása* monoklonális antitesttel (cetuximab). Ezzel a beavatkozással sikeresen feltartóztatható például a fej-nyaki laphámrákok progressziója.

Végül gátolható a jelátvitel a *sejtbártyán belüli tirozinkináz (TK) enzimek blokkolása* útján is. Ez a hatásmechanizmusuk a ma már számos szolid tumorban sikerrel alkalmazott kis molekula-tömegű RTK-inhibitoroknak (például imatinib és sunitinib gastrointestinalis

stromatumorban, erlotinib tüdőrákban és pancreascarcinomában, gefitinib tüdőrákban, sunitinib és sorafenib veserákban vagy az utóbbi hepatocellularis carcinomában).

Különleges a célpontja az előrehaladott veserákban sikerrel alkalmazható temsirolimusnak, amely az mTOR gátlása útján fejt ki hatását. Az mTOR (mammalian target of rapamycin complex I kináz) legfontosabb funkciója a fehérjetranszláció szabályozása. Aktiválja a carcinogenesisben szerepet játszó 4E-transzlációt iniciáló faktort és az S6 kinázt, és ezáltal elősegíti a hírnök (messenger) RNS transzlációját. Fontos szerepe van a világos sejtes veserák kialakulásában is (lásd később).

A következőkben a szolid tumorok kezelésében használatos biológiai terápiás szereket tekintjük át, kivéve az emlőrákot, valamint a vastag- és végbélrákot, amelyekről korábbi közleményünkben már beszámoltunk (1).

Gastrointestinalis stromatumor

A gastrointestinalis stromatumorok (GIST) a gyomor-bél traktus ritka, mesenchymalis eredetű daganatai.

Túlnyomó többségüket a c-kit RTK fokozott megjelenése jellemzi, amit patológiailag a CD117 antigén immunhisztokémiai vizsgálatával lehet kimutatni (2). A c-kit aktiválása ép körülmények között az őssejtfaktornak nevezett ligand (SCF) sejten kívüli részhez való kötődésével megy végbe. Kóros körülmények között ezt onkogén mutációk is létrehozhatják, és ezek különböző neoplasiákat eredményezhetnek. A GIST-ek 85–92%-ában kimutathatók a c-kit protoonkogén mutációi, leggyakrabban a 11-es, ritkábban a 9-es, 13-as és 17-es exonon. Először 2001-ben közölték, hogy a GIST sikerrel kezelhető a c-kitet gátló RTKI *imatinib* mesylat orális adásával. Ez a kis molekula-tömegű pirimidinszármazék kompetitív módon kötődik egyes tirozinkinázok ATP-helyének katalitikus részéhez, ezáltal gátolja a foszforilációt, amely a sejt belseje felé történő jelátvitel blokkolása révén megakadályozza a sejtproliferációt, továbbá apoptosist indukál (3). Az előrehaladott stádiumú, irrezekabilis és/vagy áttétes GIST-betegek 85–90%-ának a daganata kezelhető sikeresen imatinibbel (4): a tumor megkisebbedik vagy legalább stabilizálódik, és az előrehaladott stádiumban korábban gyógyíthatatlan betegek is hosszú távú túlélésre számíthatnak. Imatinibkezeléssel az eredetileg irrezekabilis tumorok műthetővé tehetőek. Folyamatban vannak azok a klinikai vizsgálatok, amelyekben a gyógyszer alkalmazhatóságát tanulmányozzák korai stádiumban, adjuváns kezelésként; az eddigi előzetes eredmények biztatóak. Előrehaladott betegségben a kezelést nem szabad abbahagyni, mert ez progresszióhoz vezet (5).

Az imatinib, mint általában a célzott biológiai terápiás szerek, nem minden kezelésben részesülő számára hatásos. Az előrehaladott GIST-es betegek mintegy 5%-ánál lehet elsődleges rezisztenciát kimutatni, és további 14%-uknál észlelhető korai rezisztencia (6). Az imatinibterápia után progrediált GIST részben sikerrel kezelhető egy másik orális RTKI-val, *sunitinib* maláttal (7). A sunitinib többcélpontú RTKI, amely a c-kit, a vérlemezke-eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR) és további protoonkogének gátlása révén angiogenesis és tumor elleni aktivitást mutat. Harmadik fázisú, randomizált klinikai vizsgálatban imatinibkezelésre rezisztens betegeknél a progresszióig eltelt medián időt több mint négyszeresen meghosszabbította (27,3 hét versus 6,4 hét), 7%-ban részleges tumorméret-csökkenést, 58%-ban pedig betegségstabilizációt eredményezett, tolerálható mellékhatások mellett. A progresszió relatív kockázatát 67%-kal, a halálozását pedig 51%-kal csökkentette. A sunitinib tehát sikerrel alkalmazható az imatinibre-zisztens GIST kezelésére. További biztató klinikai vizsgálatok folynak egy másik multikináz inhibitorral, a nilotinibbel, és az mTOR-gátló RAD 001-gyel. Az mTOR (lásd korábban) a messenger RNS transzlációját segíti elő a 4E-transzlációt iniciáló faktor és az S6 kináz aktiválása útján. A RAD 001-től és a nilotinibtől az imatinibre és sunitinibre rezisztens GIST-ben remélnek kedvező hatást.

Előrehaladott hasnyálmirigyrák

Az előrehaladott hasnyálmirigyrák az egyik leginkább terápiarezisztens szolid tumor. Az utóbbi évtizedben általában gemcitabinalapú kemoterápiát alkalmazunk a kezelésére, nem túl sok sikerrel. Egészen a közelmúltig a gemcitabin-monoterápiát tekintették a pancreascarcinoma standard kezelésének, mert sem más citotoxikus gyógyszer, sem biológiai terápia hozzáadására nem javult a túlélés. Legújabbban a capecitabin és a platina előnyös hatását tapasztalták a gemcitabinhoz hozzáadva, azonban az első kedvező adatok ellenére a citotoxikus kombinációk törzskönyvezése és klinikai gyakorlatban történő alkalmazása egyelőre várat magára. Szignifikáns, bár szerény mértékű javulást hozott az EGFR elleni RTKI *erlotinib* szájon át történő alkalmazása (8). A medián túlélést 5,91-ről 6,24 hónapra hosszabbította meg, az egyéves túlélési arányt pedig 17-ről 23%-ra növelte anélkül, hogy jelentős toxicitásfokozódást okozott volna. Az *erlotinib* számottevő mellékhatása a hasmenés és bőrjelenségek megjelenése volt.

Laphámeredetű fej-nyak daganatok

A fej-nyaki laphámrákok túlnyomó többsége EGFR-pozitív, ezért az EGFR-gátlás kézenfekvő terápiás célpont. A *cetuximab* – hatásmechanizmusát illetően utalunk korábban megjelent közleményünkre (1) – II. fázisú klinikai vizsgálatok alapján hatásos a platinaalapú kemoterápiát követően progrediált fej-nyak laphámrákok második vonalbeli kezelésében (9). A *cetuximab*-monoterápiával elérhető medián túlélés fej-nyak laphámrákban 5,9 hónap, ami 2,5 hónappal hosszabb, mint a történeti kontrolloké (9). Még látványosabb a hatás helyileg előrehaladott fej-nyak laphámrákban. Harmadik fázisú klinikai vizsgálatban a sugárterápia mellé adott hét-nyolc hetes *cetuximab*kezelés szignifikánsan meghosszabbította a betegek medián túlélését (49 hónap versus 29,3 hónap), és javította a két- és hároméves túlélési arányt is (62% és 57% versus 55% és 44%). Hypopharynx- és gégerákban fokozta a szervmegtartás lehetőségét is (90% és 87% versus 80% és 77%) (10). Kiterjedt vizsgálatokat folytatnak, hogy bizonyítsák, a *cetuximab* javítja a kemoterápia eredményét. Egy III. fázisú klinikai vizsgálat előzetes eredményei szerint az első vonalbeli, platinaalapú kemoterápiához adott *cetuximab* szignifikánsan meghosszabbítja az előrehaladott stádiumú fej-nyak laphámrákos betegek túlélését (11).

Nem kissejtes tüdőrák

A tüdőrák a világ legtöbb országában, így Magyarországon is a vezető daganatos halálozási ok. Jelenleg a gyógyulásra az egyetlen esély a korai műtét. A betegséget mindössze 20-30%-ban fedezik fel még reszekálható stádiumban. A nem műthető betegek palliatív keze-

lése hagyományosan kemoterápiával és sugárterápiával lehetséges, azonban az átlagos túlélés nem haladja meg az egy évet. A molekuláris célzott biológiai terápia újabb lehetőséget adhat az eddigi szerény eredmények javítására. Nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC) jelenleg az EGFR elleni TKI-kezelést, és a közeli jövőben az érképződésgátlást alkalmazhatjuk a klinikai gyakorlatban.

Epidermalis növekedési faktor receptor elleni kezelés

Ebben a betegségben az EGFR megjelenése 30-80%-ban fokozott, és a rossz prognózis jele. Az EGFR-TKI gyógyszerek a sejten belüli jelátvitelhez szükséges tirozinkináz-enzim kompetitív gátlása révén akadályozzák a sejtproliferációt, és apoptosist indukálnak (12). Eredetileg az orális RTKI *gefitinibet* törzskönyvezték előrehaladott, hagyományos kemoterápia után progrediált NSCLC kezelésére, jelenleg azonban csak szigorúan meghatározott körülmények között alkalmazzák.

A *gefitinibet* két II. fázisú vizsgálat alapján 2003-ban törzskönyvezték az Egyesült Államokban, előrehaladott, kemoterápiára rezisztens, nem kissejtes tüdőrák kezelésére monoterápiaként (13, 14). Erre a kezelésre csak a betegek kis része reagált, viszont a hatás nemegyszer kiemelkedőnek bizonyult. Elsősorban távol-keleti, adenocarcinomás nők körében járt eredménnyel a kezelés. Mellékhatásként hasmenést és bőrtüneteket észleltek, amelyek általában is jellemzőek az EGFR elleni, célzott terápiára. Mivel a *gefitinib* kedvező hatását első vonalbeli kezelésként, kemoterápiával kombinálva nem sikerült bizonyítani (15, 16), további használatát 2005-től csak azoknak a betegeknek a számára engedélyezték, akiknél korábban már sikerrel alkalmazták. Új betegeket azóta csak klinikai vizsgálat keretében lehet *gefitinib*vel kezelni.

Ma már a másik EGFR-gátló tabletta, az *erlotinib* használata általános nem kissejtes tüdőrákban. Másod-, harmadvonalba a BR.21 vizsgálatban placebóval összehasonlítva *erlotinib*kezelésre a betegek szignifikánsan nagyobb hányada reagált (8,9 vs. <1%). A progressziómentes túlélés mediánja 2,2 hónap, a teljes túlélés 6,7 hónap volt. Az egyéves túlélés az aktív csoportban 31%, a placebo csoportban 22% volt ($p < 0,001$). Jelentősen javult az életminőség, valamint a placebo-karhoz képest szignifikánsan hosszabb idő telt el a legfőbb tünetek (köhögés, fájdalom, dyspnoe) rosszabbodásáig. A leggyakoribb, harmadik-negyedik fokozatú mellékhatás az acneiform bőrkiütés és a hasmenés volt, ezek 9, illetve 6%-ban jelentkeztek (17). A III. fázisú vizsgálatokban első választásként alkalmazva az

A sunitinib sikerrel alkalmazható az imatinib-rezisztens GIST kezelésére.

Kiterjedt vizsgálatokat folytatnak, hogy bizonyítsák: a *cetuximab* javítja a kemoterápia eredményét.

erlotinib sem a gemcitabin-ciszplatin, sem a paclitaxel-carboplatin kemoterápiához adva nem javította szignifikánsan az átlagos és a progressziómentes túlélést (18, 19). Alcsoport-analízis szerint a paclitaxel-carboplatin kezelés mellé adott erlotinib jelentősen fokozta a medián túlélést (10-ről 23 hónapra) azoknál a betegeknél, akik sohasem dohányoztak (19). Eddigi ismereteink szerint fokozott EGFR-aktivitás mellett az erlotinib-kezelés hatékonyabbnak mutatkozik (20). Jelenleg már folyamatban lévő prospektív klinikai vizsgálatok eredményeinek ismerete nélkülözhetetlen ahhoz, hogy meghatározzuk a legfontosabb prediktív faktorokat, valamint definiáljuk azt a betegcsoportot, amelyben az erlotinibkezelés a legnagyobb hatékonyságot mutatja.

Az angiogenesis gátlása

A *bevacizumab* éréképződést gátló hatásáról és sikeres alkalmazásáról előrehaladott colorectalis carcinomában a korábbiakban már részletesen beszámoltunk (1). Egy 2007-ben közölt klinikai vizsgálatban megállapították,

A sunitinib sikerrel alkalmazható a citokinkezelés ellenére progrediált metasztatikus veserák második vonalbeli kezelésére.

hogy a *bevacizumab* a paclitaxel-carboplatin kemoterápiához adva szignifikánsan meghosszabbítja az előrehaladott nem laphám-, nem kissejtes tüdőrákos betegek túlélését, amely ezzel a gyógyszer-kombinációval haladta meg először átlagosan az egy évet (21). A tumorválaszt 15-ről 35%-ra, a medián progressziómentes túlélést 4,5 hónapról 6,2 hónapra, a medián túlélést pedig 10,3-ről 12,3 hónapra növelte a kemoterápiához adott *bevacizumab*. Egy másik, a 2007-es amerikai klinikai onkológiai kongresszuson (ASCO) bemutatott, a gemcitabin-ciszplatin kemoterápiát *bevacizumab*bal kiegészítő

tanulmány is hasonló eredményeket adott. A *bevacizumab*bal elérhető éréképződésgátlás tehát eddig már négy fontos, daganatos kórkép, a vastag- és végbélrák, az emlőrák, a tüdőrák és a veserák kezelésében is bizonyítottan meghatározó szerephez jutott.

Előrehaladott világos sejtes veserák

A távoli áttétes veserákos betegek öt éves túlélési aránya 10% alatti. Az eddigi citokinkezelésekkel (interferon-alfa, interleukin-2) csak igen szerény eredményeket értek el. Ezért tekinthető áttörésnek két több célpontú TK-gátló, a *sunitinib* (22) és a *sorafenib* (23) sikeres alkalmazása citokinkezelés után progrediált, metasztatikus világos sejtes veserákban, valamint egy további kinázgátlóval, az mTOR-gátló *temsirolimussal* elérhető, hosszabb túlélés ugyanezen kórkép nagy kockázatú betegeinél (24).

Világos sejtes veserákban a von Hippel-Lindau (VHL) tumorszuppresszor gén működésének a kiesése következtében az éréképző tényezők (VEGF,

A CÉLZOTT MOLEKULÁRIS TERÁPIA GYÓGYSZEREI A SZOLID TUMOROK KEZELÉSÉBEN

Bevacizumab: Avastin
Cetuximab: Erbitux
Erlotinib: Tarceva
Imatinib: Glivec
Sorafenib: Nexavar
Sunitinib: Sutent
Trastuzumab: Herceptin

A szerkesztőség összeállítása a hazánkban forgalmazott készítményekről. Forrás: Pharmindex

PDGF) fokozottan jelennek meg. A több célpontú TK-gátló *sunitinib* egyidejűleg gátolja mindkettőt. Az első vonalbeli citokinkezelés ellenére progrediáló daganatok 34–40%-os objektív tumorválaszt adtak *sunitinib*kezelésre, és a medián progresszióig eltelt idő meghaladta a nyolc hónapot (22, 25). A főbb mellékhatás levertség, hasmenés, mucositis, neutropenia és anaemia volt. A *sunitinib* sikerrel alkalmazható a citokinkezelés ellenére progrediált metasztatikus veserák második vonalbeli kezelésére. Mivel a tumorválaszt több mint kétszerese az elsőként választott citokinkezeléssel elérhetőnek, első vonalbeli kezelésként is jó hatása várható.

A *sorafenib* ugyancsak több célpontú, orális multi-kináz-inhibitor, amely többek között a VEGF-receptorokat és a PDGF-receptorokat is gátolja. Harmadik fázisú vizsgálatban citokinkezelést követően progrediált, áttétes veserákos betegek esetében megduplázta a medián progressziómentes túlélést (2,8 versus 5,5 hónap), és meghosszabbította a túlélést is. Főbb mellékhatásai: hasmenés, levertség, kéz-láb szindróma és bőrtünetek (23).

Az mTOR-gátló kinázinhibitor *temsirolimus* III. fázisú vizsgálatban meghosszabbította a nagy kockázatú, metasztatikus veserákban szenvedő betegek túlélését (24). Az mTOR-nak fontos szerepe van a világos sejtes veserák kialakulásában; ez egyrészt a hypoxia által indukált faktor (HIF) szabályozása, másrészt a TSC1 és TSC2 (tuberosus sclerosis komplex) gének mutációja révén valósul meg (26, 27).

A VEGF elleni antitest *bevacizumab* szignifikánsan meghosszabbítja a citokinkezelést követően rosszabbodott, előrehaladott távoli áttétes veserákos betegeknél a progresszióig eltelt időt (28).

Mellékhatások

A célzott biológiai gyógyszerek mellékhatásai általában kevésbé számottevőek, mint a citotoxikus kemoterápiáé. Ez részben éppen célzott támadáspontjukkal magyarázható, szemben a citotoxikus szerekkel, amelyek általános sejtmérgeknek tekinthetők. A monoklonális antitestek (például *cetuximab*, *bevacizumab*) ritkán allergiás, akár anaphylaxiás reakciókat okozhatnak, más-

részt célpontjuknak megfelelő egyéb mellékhatásokat is kiválthatnak (a cetuximab bőrjelenségeket, a bevacizumab magas vérnyomást, vérzést, thrombosit). Az orális TK-gátlók elsősorban hasmenést és bőrelváltozásokat okozhatnak.

Mindezeknek a mellékhatásoknak a kockázata összességében is lényegesen kevésbé veszélyezteti a betegeket, mint ha előnyös hatásuk nem érvényesülhetne, azaz haszon-kockázat arányuk általában kedvezőbb, mint a hagyományos citotoxikus gyógyszereké.

Összegzés

Az eddigieket áttekintve megállapítható, hogy a szolid tumorok közül, az emlőrákon és a CRC-n kívül, a GIST, a laphámsejtes fej-nyak daganatok, a tüdőrák és a veserák kezelésére alkalmazhatunk molekulárisan célzott biológiai terápiát antitestek vagy orális kinázinhibitorok formájában. Napjainkban a célzott biológiai onkoterápia lehetőségeinek a további gyors, folyamatos bővülése tapasztalható.

IRODALOM

- Láng I, Hitre E. Molekulárisan célzott biológiai terápia a szolid tumorok kezelésében. I. Emlőrák és colorectalis rák. *LAM* 2007;17:565-70.
- Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411:355-65.
- Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:5054-8.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours. A phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
- Blay JY, Cesne AL, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: The French sarcoma group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107-13.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
- 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.
- Moore MJ, Malcolm J, Goldstein D, 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;25:1960-6.
- Vermorken JB, Bourhis J, Trigo J, et al. Cetuximab (Erbix) in recurrent/metastatic (R et M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to first-line platinum-based therapies. Abstr. 5505. *J Clin Oncol* 2005;23:501.
- James A, Bonner MD, Paul M, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- Vermorken JB, Hitt R, Geoffrois L, et al. Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and/or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Efficacy and safety results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Eur J Cancer* 2007;41:Suppl.5501:324.
- Ostoros Gy, Kovács G, Szondy K, et al. Új terápiás lehetőségek a nem kisajtes tüdőrák kezelésében. *Orvosi Hetilap* 2005;146:1135-41.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multiinstitutional 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.
- 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. *JAMA* 2003;290:2149-58.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-94.
- 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.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna E. Results of a phase III trial of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:(Abstr.7010):617.
- Herbst R, Prager D, Hermann R. TRIBUTE – A phase III trial of erlotinib combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:(Abstr.7011):617.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47.
- Sandler A, Gray R, Michael C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;355:2542-50.
- Robert J, Motzer M, Michaelson D, 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.
- Escudier B, Eisen T, Walter M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A phase III. randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol* 2006;24:18(Suppl.PIIAbstr.LBA4):930.
- Motzer RJ, Brian I, Rini MD, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.
- Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1-alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002;22:7004-14.
- Brugarolas JB, Vazquez F, Reddy A, et al. TSC2 regulates VEGF through mTOR-dependent and -independent pathways. *Cancer Cell* 2003;4:147-58.
- 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;349:427-34.