

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07

## RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SUNITINIB ( SUTENT<sup>®</sup>) ATC L01XE04

### Presentata da

→ Dott. Carlo Floris, Oncologo dirigente ASL 8 Cagliari

In data Febbraio 2007

### Per le seguenti motivazioni (sintesi):

*“Sutent non modifica lo standard terapeutico nei **GIST** ( Gastrointestinal Stromal Tumors), nel senso che la prima linea di terapia è sempre quella a base di Imatinib, ma costituisce un trattamento in più da aggiungere a quello già effettuato e permette in questo modo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da questo tumor”.*

*“Il Sunitinib potrà modificare lo standard terapeutico del **carcinoma renale metastatico** dati i risultati modesti che si ottengono attualmente con l'immunoterapia”.*

### INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON IL SUNITIB:

L'acronimo **GIST** ( GastroIntestinal Stromal Tumors ), individua una tipologia di tumori rari, che derivano dalle cellule staminali mesenchimali. Le cellule interessate (c. interstiziali di Cajal) esprimono il recettore per il gene kit e spesso anche per il CD34 che sono implicati nella genesi di molti tumori soprattutto in presenza di mutazioni. Il **carcinoma renale** è considerato una neoplasia resistente alla chemio e alla radioterapia. I progressi terapeutici ottenuti negli ultimi anni per altre neoplasie non sono stati possibili per le neoplasie renali dove ancora oggi non esistono trattamenti chemioterapici efficaci. I migliori risultati si ottengono con i farmaci biologici, come l'interleukina e l'interferone, che comunque hanno un tasso di risposte variabili dal 5% al 20%. La conoscenza dei meccanismi genetici che stanno alla base dell'insorgenza del carcinoma renale, ha portato alla ricerca di trattamenti alternativi alla chemioterapia. Si è visto infatti che oltre che nelle forme familiari anche nell'83% delle forme sporadiche è presente una mutazione a carico di un gene oncosoppressore. Queste mutazioni determinano delle iperespressioni di fattori di crescita cellulari come il VEGF, il TGF, l' EGFR.



### STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

#### **GIST** (GastroIntestinal Stromal Tumor)

La terapia raccomandata in prima linea (NICE 2004)<sup>1</sup> nei pazienti con **GIST con recettore tirosin-kinasi KIT (CD117) positivo non operabile e/o metastatico** è il trattamento con imatinib 400 mg/die. La prosecuzione della terapia è raccomandata solo se la risposta è raggiunta entro 12 settimane. La valutazione della risposta dovrebbe avvenire ad intervalli di circa 12 settimane, il trattamento dovrebbe essere continuato fino a progressione del tumore.

Il Programma in Evidence Based Care (PEBC 2006)<sup>2</sup> del Cancer Care Ontario concorda che l'imatinib al dosaggio di 400 mg/die è il farmaco di scelta, afferma inoltre che, quando possibile, dovrebbe essere considerata la possibilità di includere i pazienti con GIST nell'ambito di studi clinici, in particolare per la definizione del dosaggio; ad oggi sono disponibili le analisi ad interim di 2 RCT che confrontano basse dosi (400 mg/die) verso alte dosi (800 mg/die) di imatinib, ma ulteriori dati sono necessari per supportare l'utilizzo delle alte dosi.

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07

## Carcinoma renale metastatico

La terapia più ampiamente utilizzata per l' **MRCC (metastatic renal cell carcinoma)** è IFN alfa alla dose di 3 MUIx3+9MUIx3+18 MUIx3 per 3 mesi fino ad un massimo di 12mesi (2) o Adesleuchina 18 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> 2 cicli di induzione + 4 cicli di mantenimento.

Le linee guida al momento disponibili, concordano nel non raccomandare la chemioterapia, ma non individuano un trattamento standard per la prima linea di terapia nel carcinoma renale metastatico.

Secondo la **Linea guida dell'associazione europea di urologia (2006)**<sup>3</sup> l'interferone alfa può essere considerato il trattamento standard (raccomandazione di grado A), nei pazienti con carcinoma renale metastatico rispetto all' interleukina-2 che ha mostrato una maggiore tossicità, soprattutto in rapporto alla dose. Il regime attuale del dosaggio di interleuchina-2 non è definito. La linea guida afferma inoltre che anche gli inibitori dell'angiogenesi dovrebbero essere considerati come 1° o 2° linea di trattamento (raccomandazione di grado A).

Una **linea guida del programma in Evidence-based care** (Cancer Care Ontario)<sup>4</sup> afferma che regimi a base di interleuchina-2 non rappresentano lo standard terapeutico e i dosaggi non sono definiti, afferma inoltre che le **alte dosi** dovrebbero essere usate nell'ambito di studi clinici.



## INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il Sunitinib (Sutent<sup>®</sup> cps rigide 12,5mg 25mg 50mg ) inibitore delle protein-tirosin chinasi, è un farmaco di recente immissione in commercio (novembre 2006), registrato con procedura Centralizzata Europea.

Il farmaco è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse. Ai fini della prescrizione a carico del SSN i centri utilizzatori dovranno compilare, la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che individua i pazienti eleggibili e fornisce le schede follow up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://aifa-onco.agenziafarmaco.it>.

### Indicazioni autorizzate:

1. Tumori Stromali del Tratto Gastrointestinale (GIST) non operabili e/o metastatici dopo fallimento di un trattamento con imatinib mesilato dovuto a resistenza o intolleranza.
2. Carcinoma Renale avanzato o metastatico dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleukina 2.

**Dosaggio e modalità di somministrazione** (per entrambe le indicazioni): La dose raccomandata è di 50 mg per via orale da assumere per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di pausa terapeutica.

### Effetti indesiderati:

Gli effetti indesiderati più comunemente, correlati al trattamento con sunitinib, (riportati in almeno il 20 % dei pazienti) di qualsiasi entità includono: disturbi gastrointestinali come diarrea (35%-53%), nausea (26,8%-44%), stomatite (19,1%-25%), dispepsia (12,5-26%) e vomito (17,9%-24%); alterazioni del colore delle cute (25,3%-32%), disgeusia (18,7%-42%) ed anoressia (17,1%-27,8%).

Gli eventi avversi gravi più importanti correlati al trattamento in pazienti con tumori solidi sono stati embolia polmonare (1%), trombocitopenia (1%), emorragia tumorale (0,9%), neutropenia febbrile (0,4%) ed ipertensione arteriosa (0,4%). Affaticamento, ipertensione arteriosa e neutropenia sono stati gli eventi avversi di grado 3 più comunemente correlati al trattamento e l'incremento della lipasi è stato l'evento avverso di grado 4 più frequentemente correlato al trattamento<sup>5</sup>.



## EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

### Studi clinici disponibili sul GIST

Gli studi registrativi del sunitinib nei GIST sono due:

il primo, per il quale è disponibile solo l'abstract, è uno studio in aperto a dose crescente che ha arruolato 97 pazienti (con GIST non operabili resistenti ad imatinib) utilizzando diversi dosaggi e schemi posologici (dose

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriapr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriapr@regione.sardegna.it)

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07

mediana massima giornaliera 800 mg/die); 55 pazienti sono stati trattati con sunitinib 50 mg/die con lo schema terapeutico di 4 settimane di trattamento<sup>5</sup>.

Il secondo studio registrativo<sup>5-6</sup>, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di sunitinib nei pazienti con tumori stromali gastrointestinali di grado avanzato dopo fallimento o sospensione di imatinib per resistenza o intolleranza. In questo studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, 312 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere cicli ripetuti della durata di 6 settimane costituiti da sunitinib 50 mg/die x 4 settimane (n=207) oppure placebo (n=105) seguiti da 2 settimane di sospensione (schema di trattamento 4/2). Come endpoint primario di efficacia è stato considerato il tempo alla progressione (TTP) definito come il tempo intercorso fra randomizzazione e prima documentazione di progressione obiettiva del tumore valutato utilizzando i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours che considerano la risposta obiettiva: parziale e completa).

Come endpoints secondari sono stati valutati: la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale, la frequenza complessiva di risposta oggettiva, il tempo alla risposta al trattamento, la durata della risposta e la durata del mantenimento del performance status.

Il tempo mediano di progressione del tumore è risultato di **27.3** settimane nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib vs **6.4** settimane nei pazienti che hanno ricevuto placebo (HR=0.33; 95% IC 0.23-0.47, p<0.0001).

La sopravvivenza globale non è stata calcolata in quanto la mediana di sopravvivenza non era stata raggiunta al tempodell'analisi.

Gli eventi avversi più comuni correlati, in modo significativo, al trattamento con sunitinib sono stati: affaticamento (34% vs 22%), disturbi gastrointestinali come diarrea (29% vs 8%), nausea (24% vs 11%), stomatite (16% vs 2%), dispepsia (12% vs 1%) e vomito (16% vs 6%); alterazione del colore della cute (25% vs 6%), disgeusia (18% vs 2%) ed anoressia (19% vs 6%). Altri eventi avversi osservati sono stati la sindrome mano-piede (13% vs 2%), ipertensione (11% vs 4%).

Gli eventi avversi ematologici più frequentemente associati al trattamento con sunitinib sono stati leucopenia (56% vs 5%), neutropenia (53% vs 4%), linfopenia (50% vs 33%) e trombocitopenia (41% vs 4%).

## Studi clinici disponibili sul carcinoma renale metastatico:

Gli studi clinici registrativi che hanno valutato l'efficacia del sunitinib nel carcinoma renale metastatico sono 3; di questi, 2 sono studi clinici di fase II, non randomizzati, non controllati, condotti in pazienti refrattari al trattamento con citochine, e 1 è un RCT di confronto.

## Studi clinici non randomizzati, non controllati condotti in pazienti refrattari al trattamento con interferone alfa o interleuchina-2<sup>5-7-8</sup>

Si tratta di 2 studi su 63 e 106 pazienti, che valutano come endpoint primario la percentuale di risposta obiettiva (risposta completa + risposta parziale) secondo i criteri RECIST. [5-6] e come secondari la sopravvivenza libera da malattia e la sicurezza.

Nel primo studio<sup>7</sup> è stata dimostrata una percentuale di risposta obiettiva del 36,5% ed un tempo mediano alla progressione di 8,7 mesi (endpoint secondario). L'evento avverso più comune riportato è l'affaticamento (11%), sono state inoltre registrate linfopenia di grado 3 (32%), aumento della lipasi sierica di grado 3-4 (21%).

Il secondo studio<sup>8</sup>, di conferma, su 106 pazienti, con carcinoma renale metastatico a cellule chiare dopo fallimento della terapia con citochine, ha mostrato un tasso di risposta obiettiva del 34% ed una sopravvivenza mediana libera da progressione di 8,3 mesi.

Gli eventi avversi di grado 2-3 più frequentemente riportati erano affaticamento (11%) e diarrea (3%); fra gli eventi avversi di grado 3 sono stati riportati: ipertensione (6%), sindrome mano-piede (7%), neutropenia senza sepsi (14%) e aumento della lipasi sierica (14%).

## Studi clinici randomizzati e controllati verso altri farmaci:

vedi paragrafo seguente sulla valutazione comparativa con farmaci per le stesse indicazioni.



## VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

**Esiste un unico Studio clinico di confronto<sup>9</sup> (studio registrativo)** che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del sunitinib rispetto all'interferone alfa nei pazienti con carcinoma renale metastatico a cellule chiare, **non precedentemente trattati** con una terapia sistemica.

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07

Nello studio randomizzato, in aperto, di fase III sono stati inclusi 750 pazienti che hanno ricevuto cicli ripetuti della durata di 6 settimane ciascuno di sunitinib (somministrato ad un dosaggio di 50 mg/die per 4 settimane seguiti da due settimane di sospensione terapeutica) o interferone alfa per via sottocutanea (3 MU per tre volte la prima settimana, 6 MU per tre volte la seconda settimana e 9 MU per tre volte a settimana le settimane successive).

La risposta obiettiva è stata valutata (secondo i criteri RECIST) anche da un terzo gruppo indipendente: radiologi non a conoscenza del trattamento assegnato (valutazione centrale indipendente).

La mediana della sopravvivenza libera da progressione (endpoint primario), stimata dal gruppo indipendente, è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con sunitinib, 11 mesi, rispetto al gruppo trattato con interferone alfa, 5 mesi, con un HR pari a 0.42 (95% IC, 0.32-0.54;  $P < 0.001$ ). Le percentuali di risposte obiettive (end-point secondario), secondo la valutazione indipendente, sono state del 31% nel gruppo sunitinib e del 6% nel gruppo interferone alfa ( $p < 0.001$ ).

La qualità della vita è risultata significativamente migliore nel gruppo sunitinib rispetto al gruppo interferone alfa ( $p < 0.001$ ).

I dati relativi alla sopravvivenza globale (endpoint secondario), non erano ancora disponibili al momento dell'analisi.

Per quanto riguarda la tollerabilità (endpoint secondario), eventi avversi (di qualsiasi gravità) sono stati osservati con maggior frequenza nel gruppo sunitinib rispetto al controllo.

La percentuale di eventi avversi di gravità 3 o 4 è stata relativamente bassa in entrambi i gruppi.

Eventi avversi riscontrati in misura maggiore nel gruppo interferone sono stati l'affaticamento (evento avverso di grado 3 o 4) correlato alla terapia (12% vs 7%;  $p < 0.05$ ), linfopenia (grado 3) (12% vs 22%,  $p < 0.05$ ) ed altri eventi avversi tipicamente associati al trattamento con interferone alfa (mialgia, brividi, febbre, sintomi simil influenzali) generalmente di grado da lieve a moderato.

Nei pazienti del braccio sunitinib sono stati, invece, osservati in misura maggiore diarrea (grado 3) (5% vs nessun caso nel controllo), vomito (4% vs 1%), ipertensione (8% vs 1%) e sindrome mano-piede (5% vs nessun caso,  $p < 0.05$  per tutti i confronti), neutropenia (grado 3 o 4) (12% vs 7%), trombocitopenia e leucopenia (grado 3 o 4) ( $p < 0.05$  per tutti i confronti).



### VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

#### GIST non operabili e/o metastatici dopo fallimento di un trattamento con imatinib

Dall' unico studio randomizzato controllato verso placebo, ad oggi disponibile, emerge un aumento del tempo alla progressione della malattia di (TTP) di circa 5 mesi in pazienti in progressione con imatinib. Non esiste alcun dato di confronto con la migliore terapia di supporto disponibile.

#### Carcinoma renale metastatico,

L'unico studio comparativo verso interferone in pazienti mai trattati ha mostrato, un aumento della sopravvivenza libera da progressione di circa 6 mesi nel gruppo di trattamento con sunitinib rispetto al gruppo trattato con interferone alfa.

Ad oggi, per entrambe le indicazioni, mancano i dati sulla sopravvivenza globale, in quanto al momento dell'analisi la mediana della sopravvivenza globale non era stata raggiunta in entrambi i gruppi.



### COSTO DEI FARMACI:

Costo sostenuto per sei settimane di trattamento:

Sunitinib Sutent<sup>®</sup> 50 mg/die per 4 settimane seguite da due settimane di sospensione (1 ciclo) = € 4.928,00 (non è prevista la fornitura di una confezione gratuita per ogni nuovo paziente entrato in terapia)

Altri farmaci per la terapia del GIST:

Costo sostenuto per sei settimane di trattamento:

Imatinib Glivec<sup>®</sup> 400 mg/die = € 2.670,20

Costi comparativi per la terapia del MRCC:

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07

Costo sostenuto per un anno di trattamento (52 settimane):

Sunitinib Sutent® Cicli ripetuti costituiti da 50 mg/die per 4 settimane seguite da due settimane di sospensione (schema 4/2) 37.429,33 €

(considerando la gratuità di una confezione per ogni nuovo paziente con MRCC^)

Secondo quanto comunicato dall'Azienda produttrice, la procedura negoziale prevede la gratuità di una confezione per ogni nuovo paziente affetto da carcinoma renale avanzato e/o metastatico (non contemplata per i pazienti affetti da tumori stromali del tratto gastrointestinale) che entrerà in terapia con Sunitinib e verrà inserito nel sito <http://aifa-onco.agenziafarmaco.it>.

La modalità di erogazione dello sconto verrà successivamente comunicata da parte dell'AIFA.

Altri farmaci per la terapia del MRCC:

Costo sostenuto per un anno di trattamento per un anno di trattamento (52 settimane)

IFN alfa 2a Roferon® 3 MUIx3+9Mux3+18 MUIx3

(Il trattamento deve essere effettuato da un minimo di tre mesi fino ad un massimo di 12 mesi) 3.137,70 - 13.623,24 €

(13-52 settimane)

Aldesleuchina Proleukin® 18 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> in infusione continua per 24 ore per 5 giorni, seguite da 2-6 giorni senza farmaco e da altri 5 giorni di aldesleuchina e.v. in infusione continua e da 3 settimane senza farmaco. Questo costituisce un ciclo di induzione. Dopo il periodo di riposo di 3 settimane dal primo ciclo, è necessario effettuare un secondo ciclo di induzione.

Possono essere effettuati fino a 4 cicli di mantenimento (18 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> in infusione continua per 5 giorni) ad intervalli di 4 settimane a pazienti che rispondono o che hanno una stabilizzazione della malattia. 11.224,80 € (considerando 2 cicli di induzione + 4 cicli di mantenimento)


Principio attivo	Specialità	Posologia	Costo all'ospedale per sei settimane di trattamento*
Sunitinib	Sutent®	50 mg/die per 4 settimane seguite da due settimane di sospensione (1 ciclo)	4.928,00 € (non è prevista la fornitura di una confezione gratuita per ogni nuovo paziente entrato in terapia)
Imatinib	Glivec®	400 mg/die	2.670,20 €

Principio attivo	Specialità	Posologia	Costo all'ospedale per un anno di trattamento (fino a 52 settimane)
IFN alfa 2a	Roferon®	3 MUIx3+9Mux3+18 MUIx3 (Il trattamento deve essere effettuato da un minimo di tre mesi fino ad un massimo di 12 mesi)	€ 3.137,70 per 13 sett. €13.623,24 per 52 sett.
Aldesleuchina	Proleukin®	18 x 10 <sup>6</sup> UI/m <sup>2</sup> in infusione continua per 24 ore per 5 giorni, seguite da 2-6 giorni senza farmaco e da altri 5 giorni di aldesleuchina e.v. in infusione continua e da 3 settimane senza farmaco. Questo costituisce un ciclo di induzione. Dopo il periodo di riposo di 3 settimane dal primo ciclo, è necessario effettuare un secondo ciclo di induzione. Possono essere effettuati fino a 4 cicli di mantenimento (18 x 10 <sup>6</sup> UI/m <sup>2</sup> in infusione continua per 5 giorni) ad intervalli di 4 settimane a pazienti che rispondono o che hanno una stabilizzazione della malattia.	€11.224,80 (considerando 2 cicli di induzione + 4 cicli di mantenimento)

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 18.04.07

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **accolta**

**Per le seguenti motivazioni:**

## **Carcinoma renale**

Il sunitinib è il primo farmaco che si è dimostrato superiore al trattamento standard con IFN alfa o IL2. Anche se la superiorità al momento è stata dimostrata solo in termini di risposte obiettive e tempo alla progressione e non in termini di sopravvivenza. La mancanza di valide alternative terapeutiche e le risposte comunque modeste, sia come percentuale che come durata, ai trattamenti con IFN alfa e IL2 fanno sì che questo farmaco rappresenti un presidio da utilizzare in questa patologia. Il ruolo in terapia rispetto al sorafenib nel trattamento del carcinoma renale sarà oggetto di una prossima valutazione

## **GIST**

Il Sutent costituisce un trattamento di seconda linea efficace dopo fallimento dei trattamenti con Imatinib. Questa d'altra parte è una patologia per la quale non esisteva alcun tipo di trattamento efficace prima dell'avvento dei farmaci biologici. Disporre di due farmaci potenzialmente efficaci in questo tipo di patologia è sicuramente un passo avanti.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. NICE Technology Appraisal 86, Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours, ottobre 2004
2. Verma S. et al, Imatinib Mesylate (Gleevec™) for the Treatment of Adult Patients with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-Based Care, Cancer Care Ontario. Aprile 2006
3. Ljungberg B. et al, European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2006.
4. Hotte S. et al, members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group, Interleukin-2 in the Treatment of Patients with Unresectable Metastatic Renal Cell Cancer: A Clinical Practice Guideline. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Giugno 2006
5. Sutent. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Luglio 2006
6. Demetri GD. 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.
7. Motzer RJ 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.
8. Motzer RJ. et al, Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma JAMA. 2006; 295: 2516-24.
9. Motzer RJ. et al, Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356 (2): 115-124.