

肾癌靶向治疗现状

【作者】 毕新刚 马建辉

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所泌尿外科 (北京 100021)

【摘要】 分子靶向治疗对肾透明细胞癌的疗效优于传统的免疫治疗,而对其他类型的肾癌亦有一定的疗效,为晚期肾癌患者带来了新的希望。本文对已经批准上市以及正在进行研究的肾癌靶向治疗药物作一综述。

【关键词】 肾癌;靶向治疗

【中图分类号】 R737

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0016-05

美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准了 6 个靶向治疗药物用于晚期肾癌的治疗,它们是小分子多激酶抑制药索拉非尼、舒尼替尼和帕唑帕尼,血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体贝伐珠单抗联合干扰素- α (IFN- α),mTOR 抑制药替西罗莫司和依维莫司,这 6 个药物的主要作用靶标见表 1。

表 1 肾癌分子靶向药物的主要作用靶标

	抗血管生成主要靶标			抗细胞增殖主要靶标					
	VEGF	VEGFR	PDGFR	Raf	mTOR	KIT	FLT-3	CSF-1R	RET
索拉非尼	■	■	■	■		■	■		
舒尼替尼	■	■	■			■	■	■	■
帕唑帕尼	■	■	■			■			
贝伐珠单抗	■								
替西罗莫司					■				
依维莫司					■				

1 索拉非尼

索拉非尼(sorafenib)治疗转移性肾癌多中心、随机对照Ⅲ期临床研究(Investigators in the Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial, TARGET)^[1-2],客观有效率为 11%,临床获益率高达 84%。与安慰剂相比,索拉非尼可显著延长转移性肾癌患者中位无疾病进展生存期(progress free survival, PFS)(5.5 个月对 2.8 个月, $P < 0.01$),并显著延长总生存期(overall survival, OS)(17.8 个月对 14.3 个月, $P = 0.0287$)。最常见的Ⅲ、Ⅳ级不良反应包括淋巴细胞减少(13%)、手足皮肤反应(6%)、乏力(5%)、呼吸困难(4%)、高血

压(4%)、贫血(3%)、心肌缺血或梗死(3%)。北美进行的索拉非尼治疗晚期肾癌的扩大临床试验(Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib, ARCCS)^[3],囊括了不符合 TARGET 入组标准的晚期肾癌患者,包括 ≥ 65 岁的患者、非透明细胞癌患者、脑转移患者等,临床试验环境更贴近于临床实际状况,其结果更具临床参考价值。在所有接受索拉非尼治疗的患者中,无论是一线、二线还是二线以上治疗,索拉非尼都显示出一致的临床获益率,分别高达 84%、83% 和 84%,而且 ARCCS 各亚组患者的疗效及不良反应与 ARCCS 总体患者相似。Beck 等^[4]总结了欧洲 11 个国家开放、非对照索拉非尼治疗 1155 例晚期肾癌的临床经验(EU-ARCCS),结果与 TARGET 研究结果相似。

孙燕院士^[5]发起的索拉非尼在中国治疗晚期肾癌的开放、多中心、非对照临床研究(IIT)评价了索拉非尼在中国人群的疗效和安全性。结果显示临床获益率达到了 84.21%,这与 TARGET 和 ARCCS 两项研究结果高度一致。客观有效率达到 21%,高于 TARGET 的 10% 和 ARCCS 的 4%。此外,中位 PFS 长达 41 周,明显高于 TARGET 研究观察到的 24 周。

索拉非尼在肝脏代谢,肝功能正常即可给药。Ruppin 等^[6]报道了 1 例 69 岁男性终末期肾病接受血液透析治疗的转移性肾癌患者接受索拉非尼治疗 13 个月后病情稳定,先部分缓解(PR)后稳定(SD),仍继续服用索拉非尼,该患者仅出现 2 度腹

泻和 1 度高血压。

在 ARCCS 研究中,有 118 例乳头状肾细胞癌和 18 例嫌色细胞癌患者,乳头状肾细胞癌患者 PR + SD 为 80%,而嫌色细胞癌患者达 95%。

2009 年 Escudier 等^[7]报道了一项索拉非尼和干扰素一线治疗 II 期随机对照临床试验结果。比较了索拉非尼和干扰素治疗转移性肾癌的 PFS 和毒性。两组中位 PFS 相似,索拉非尼为 5.7 个月,干扰素组为 5.6 个月。

Amato 等^[8]报道了一项索拉非尼治疗转移性肾癌剂量递增 II 期临床试验结果,44 例既往曾接受 0~1 次系统治疗的患者接受增量治疗,剂量增至 600~800mg·d⁻¹,bid,可被很好地耐受(91%),疾病缓解率高达 55%,中位 PFS 达 8.43 个月。Amato 等^[9]报道了第二个序列 22 例既往曾接受 0~1 次细胞因子治疗的转移性肾癌索拉非尼剂量递增治疗的 II 期临床试验结果,索拉非尼 400mg, bid, d1~28; 600mg, bid, d29~56; d57 起 800mg, bid。19 例可评价疗效及毒副反应,3 例仅可评价毒副反应,大多数毒副反应为 I 或 II 级。完全缓解(CR) 5.3% (1/19)、PR 26.3% (5/19)、有效率 31.6% (CR/PR)、SD 36.8% (7/19)、1 例进展、5 例治疗时间尚短、无法评价疗效。Escudier 等^[7]的研究表明,索拉非尼(400mg, bid)一线治疗失败的患者,剂量增加到 600mg, bid,肿瘤反应率为 41.9%,另有 39.5% 的患者为 SD。中位 PFS 为 3.6 个月。加上索拉非尼一线治疗中位 PFS 5.7 个月,总的中位 PFS 为 9.3 个月,总的反应率为 84%。

Bracarda 等^[10]报道了索拉非尼联合 IFN- α 的 II 期随机对照临床试验结果。患者随机分为 A 组和 B 组,两组均口服索拉非尼 400mg, bid, A 组同时使用 IFN- α 9MIU 皮下注射,每周 3 次; B 组使用 IFN- α 3MIU 皮下注射,每周 5 次。A 组和 B 组患者治疗的反应率统计学无显著性差异,两组患者总的反应率达 25.4%,肿瘤控制率为 66.7%,索拉非尼与低剂量 IFN- α 联合也可达到良好的疗效及安全性(反应率为 39.6%,肿瘤控制率为 75.0%)。

A 组患者的乏力、厌食和手足综合征等不良反应多于 B 组。

Ryan 等^[11]和 Tannir 等^[12]报道了两个索拉非尼联合 IFN- α 的 II 期随机对照临床试验结果,分别联用 IFN- α 10MIU, qd 和 0.5MIU, bid, 两个试验中位 PFS 分别为 7.0 个月和 7.6 个月。两项研究证明,索拉非尼联合干扰素作为一线治疗较索拉非尼可确切提高疗效。(PFS 7.0~7.4 个月比 5.7 个月)。Tomasello 等^[13]报告了索拉非尼联合吉西他滨(GEM)治疗转移性肾癌的 II 期临床试验结果。GEM 800mg·m⁻², iv, d1、8、15, d28 为 1 个周期,索拉非尼 400mg, bid。疾病控制率为 53.9%。Jeske 等报道了索拉非尼联合 GEM 和卡铂(CAP)治疗晚期肾癌的安全性和疗效,最大耐受量(MTD)为口服索拉非尼 200mg·m⁻², bid, d1~21; GEM 750mg·m⁻², d1、8; CAP 415mg·m⁻², bid, d1~14。不良反应均可被耐受,且疗效良好,其中 PR 4 例、SD 8 例、病变进展(PD)2 例。

Sosman 等^[14]报道了索拉非尼联合贝伐珠单抗治疗转移性肾癌的 I/II 期临床试验结果。结果显示,92% 的患者都有不同程度的肿瘤缩小, PR 54%、SD 38%、PD 8%,中位 PFS 为 14 个月。MTD 出现在索拉非尼 200mg, qd + 贝伐珠单抗 5mg·kg⁻¹, 两周 1 次剂量组中。

Rosenberg 等^[15]报道了索拉非尼联合依维莫司治疗转移性肾透明细胞癌 I 期临床试验结果。患者对依维莫司 2.5mg·d⁻¹联合索拉非尼 400mg, bid 的治疗方案的耐受性良好,初步显示出联合方案具有临床疗效,剂量限制性毒性出现在依维莫司 5mg·d⁻¹联合索拉非尼 400mg, bid 治疗组。

2 舒尼替尼

在舒尼替尼(sunitinib)与 IFN- α 对照一线治疗转移性肾癌的 III 期临床试验中,研究者报告的客观有效率分别为 47% (42%~52%) 与 12% (9%~16%),而独立分析机构得出的客观有效率分别为 39% (34%~44%) 与 8% (6%~12%)。研究者与独立分析机构得出的舒尼替尼与 IFN- α 治疗组晚

期肾癌患者的 PFS 结果一致,分别为 11(11~13)个月与 5(4~6)个月。舒尼替尼与 IFN- α 治疗晚期肾癌患者 OS 分别为 26.4 个月与 21.8 个月,排除 IFN- α 治疗组中接受其他治疗交叉所带来的影响因素,两组患者的 OS 分别为 26.4 个月与 20.0 个月($P=0.032$)。2009 年发表了最新结果:中位 OS 分别为 26.4 个月和 21.8 个月($HR=0.821$; 95% CI 0.673~1.001; $P=0.051$, 分层时序检验则 $HR=0.818$; 95% CI 0.669~0.999; $P=0.049$)。IFN- α 治疗中止的患者中 33% 接受了舒尼替尼治疗,32% 接受了其他 VEGF 抑制药治疗。舒尼替尼组的中位 PFS 显著高于 IFN- α 组(11 个月对 5 个月, $P<0.001$),有效率显著高于后者(47% 对 12%, $P<0.001$)。危险因素分层分析显示,舒尼替尼组和 IFN- α 组无危险因素者的中位 PFS 分别为 14 个月和 8 个月,有 1~2 个危险因素者分别为 9 个月和 4 个月,有 3 个危险因素者分别为 4 个月与 1 个月^[16]。

Hariharan 等^[17]报道了舒尼替尼扩大临床试验中伴有脑转移的肾癌患者治疗结果。中位治疗时间为 4.3 月,102 例(34%)患者治疗期间需要舒尼替尼减量,196 例(66%)中断治疗,81 例(27%)由于缺乏疗效停药,19 例(6%)由于出现严重不良反应停药。192 例脑转移患者的资料可用作疗效分析,PR 11%,SD 51%。217 例既往接受过细胞因子治疗和 58 例既往无细胞因子治疗患者的中位 PFS 分别为 5.6 个月和 5.3 个月。OS 为 9.5 个月。有 1 例治疗期间出现脑出血,4 例出现癫痫。

Gore 等^[18]报道了舒尼替尼扩大临床试验的结果,共入组 4564 例转移性肾癌患者,ITT 人群包括 4371 人,其中脑转移 321 例(7%)、ECOG 行为状态评分 ≥ 2 分 582 例(13%)、非透明细胞癌 588 例(13%)以及年龄为 ≥ 65 岁者 1418 例(32%)。1168 例(27%)因无效、362(8%)例因不良反应中断治疗。在 3464 例可评价肿瘤反应的病例中,客观有效率为 17%($n=603$),亚组的客观有效率如下:脑转移 12%(26/213),ECOG 行为状态评分 ≥ 2

分者 9%(29/319),非透明细胞癌 11%(48/437)以及年龄为 ≥ 65 岁者 17%(176/1056)。中位 OS 为 18.4 个月(17.4~19.2),中位 PFS 为 10.9 个月(10.3~11.2)。

3 帕唑帕尼

Hutson 等^[19]进行了一项帕唑帕尼(pazopanib)随机对照多中心 II 期临床试验。帕唑帕尼 800mg, qd, 12 周,治疗 225 例转移性肾癌,12 周后研究者与独立分析机构分别评价。CR、PR、SD、PD、不能评价疗效的病例数分别为 2(0.9%)与 3(1.3%)、74(32.9%)与 75(33.3%)、95(42.2%)与 101(44.9%)、37(16.4%)与 24(10.7%)、17(7.6%)与 22(9.8%),客观有效率以及 PFS 分别为 33.8%与 34.7%、9.9 个月与 11.9 个月,起效时间以及疗效维持时间分别为 11.9 周与 12 周,71 周与 68 周。发现治疗 12 周时血清中 sVEGFR2 水平降低与疗效显著相关。另一研究,在先前细胞因子治疗无效或贝伐珠单抗治疗失败的 60 例转移性肾细胞癌患者中,帕唑帕尼治疗后 PR 40%、SD 42%,疾病控制率达 82%。

Sternberg 等^[20]报道了一项随机双盲的 III 期临床试验的结果,研究包括 435 例晚期肾癌患者,202 例之前接受过细胞因子治疗,233 例未接受过治疗。总共 290 例患者接受了帕唑帕尼治疗,145 例患者接受了安慰剂治疗,比较 PFS,全部(9.2 个月对 4.2 个月),既往未接受治疗组(11.1 个月对 2.8 个月)和既往接受细胞因子治疗组(7.4 个月对 4.2 个月),接受帕唑帕尼治疗者的 PFS 显著延长($P<0.001$)。中位缓解时间是 58.7 周。

4 贝伐珠单抗联合干扰素- α

Escudier 等^[21]报道了贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)联合 IFN- α 与安慰剂 + IFN- α 一线治疗转移性肾癌的多中心、随机、对照、双盲的 III 期临床试验共入组 649 例患者。患者被随机分为联合治疗组和 IFN- α 对照组,联合治疗组患者接受 IFN- α 9MIU,每周 3 次,最长不 >1 年,并使用贝伐珠单抗 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉滴注每 2 周 1 次,IFN- α 对照组

则给予相同剂量的 IFN- α 及安慰剂治疗。所有患者均可耐受联合治疗,治疗组患者 PFS 显著高于对照组(10.2 个月对 5.4 个月, $P < 0.0001$),但其中只有 Motzer 评分为低、中危的患者有差异(12.9 个月对 7.6 个月, $P = 0.004$; 10.2 个月对 4.5 个月, $P < 0.0001$),而 Motzer 评分为高危的患者两组 PFS 并无显著差异(2.2 个月对 2.1 个月, $P = 0.457$)。OS 分别为尚未达到与 19.8 个月。

一项 II 期临床试验评估了低剂量白细胞介素 2(IL-2)联合贝伐珠单抗治疗转移性肾癌的效果。22 例患者中 2 例(9%) PR、6 例(27%) SD,且肿瘤均有缩小并 > 3 个月。研究者认为,二者联用产生中等水平毒副作用,疗效没有显著优于二者中任何一个单药治疗^[22]。

5 替西罗莫司

替西罗莫司(temsirolimus, TEM, CCI-779)是第一个证明对晚期肾癌患者有效的 mTOR 抑制药。治疗预后差的晚期肾癌患者,有效率 9%,疾病控制率 49%,与 IFN- α 组比能显著延长 OS(10.9 个月对 7.3 个月, $P = 0.008$)和 PFS($P < 0.001$)。

Wood 等^[23]总结了应用 TEM 治疗抗 VEGF 靶向治疗失败后转移性肾癌的安全性和疗效。TEM 中位剂量强度为每周 21mg。32% 的患者有 III 级不良反应(疲乏、高血钾、中性粒细胞减少、肌酐升高、高甘油三酯血症),3 例患者由于不良反应中断治疗。SD 47%、PD 47%,1 例不能评价疗效,中位 PFS 5 个月。

de Souza 等^[24]总结了应用 TEM 或 IFN- α 治疗肾癌而引起的高血糖、高胆固醇血症、高脂血症的特点。

6 依维莫司

依维莫司(everolimus, RAD001)是一种口服 mTOR 抑制药。Motzer 等^[25]报道了依维莫司联合最佳的支持治疗(best supportive care, BSC)与安慰剂联合 BSC 一线治疗失败的转移性肾透明细胞癌的多中心、双盲、随机对照 III 期临床试验结果。272 例依维莫司 + BSC, 138 例安慰剂 + BSC。有 191 例患者可评价 PFS。依维莫司治疗组中 140 例

(51%)患者可继续治疗,中位治疗时间为 95d, 31% 患者因 PD 而中止治疗, PR 1%、SD 63%、PD 20%,中位 PFS 4.0 个月。安慰剂组 30 例(22%)患者可继续治疗,中位治疗时间为 57d, 73% 的患者因 PD 中止治疗,本组无 PR 病例、SD 44 例(32%)、PD 63 例(46%)、中位 PFS 1.9 个月, PFS 显著短于依维莫司治疗组($P < 0.0001$)。在应用依维莫司治疗期间的患者需要支持治疗。

7 靶向药物序贯治疗

Sablin 等^[26]对 68 例肾癌患者的序贯治疗结果,一线索拉非尼二线舒尼替尼($n = 68$)的中位 PFS 为 26 周,而一线舒尼替尼二线索拉非尼($n = 22$)的中位 PFS 为 26 周。Dudek 等的研究表明,先索拉非尼后舒尼替尼治疗的复合中位 PFS 为 78 周,而先舒尼替尼后索拉非尼治疗的复合中位 PFS 为 37 周($RR 3.0$; $P = 0.016$)。研究者对此的解释是舒尼替尼治疗后的患者较索拉非尼治疗后者对靶向治疗更为抗拒。

Motzer 等^[25]的研究中,在索拉非尼治疗失败后使用依维莫司治疗的中位 PFS 为 5.9 个月,而舒尼替尼治疗失败后使用依维莫司治疗的中位 PFS 为 3.4 个月。上述研究结果表明,在序贯治疗中,先用索拉非尼可能获得更长的 PFS。

8 其他

除上述 FDA 批准的靶向治疗药物外,还有一系列的肾癌靶向治疗药物正在研究中。包括激酶抑制药 Axitinib、Lapatinib、Erlotinib 等。靶向治疗的出现为晚期肾癌的治疗开辟了崭新的局面,但是靶向治疗普遍存在 CR 率低的问题,个性化地选择靶向治疗药物及顺序、合理地进行联合治疗以提高疗效是今后研究的方向。

【参考文献】

- [1] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356: 125-134.
- [2] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial[J].

- J Clin Oncol, 2009, 27; 3312-3318.
- [3] Knox J, Figlin R, Stadler W, et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25; 5011.
- [4] Beck J, Verzone E, Negrier S, et al. A large open - label, non - comparative, phase III study of the multi - targeted kinase inhibitor sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma [J]. European Urology Supplements, 2008, 7; 244.
- [5] Sun Y, Na Y, Yu S, et al. Sorafenib in the treatment of Chinese patients with advanced renal cell cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 16127.
- [6] Ruppini S, Protzel C, Klebingat KJ, et al. Successful sorafenib treatment for metastatic renal cell carcinoma in a case with chronic renal failure [J]. Eur Urol, 2009, 55; 986-988.
- [7] Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first - line treatment with sorafenib versus interferon Alfa - 2a in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27; 1280-1289.
- [8] Amato R, Harris P, Dalton M. A phase II trial of intra - patient dose escalated - sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (mRCC) [abstract 5122] [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2007, 25; S241.
- [9] Amato R, Jac J, Harris P. A phase II trial of intra - patient dose escalated - sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (mRCC) [abstract 5122] [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, 26; S280.
- [10] Bracarda S, Porta C, Boni C, et al. Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon - 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAPSODY): GOIRC Study 0681 [J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25; 5100.
- [11] Ryan CW, Goldman BH, Lara PJ, et al. Sorafenib with interferon alfa - 2b as first - line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25; 3296-3301.
- [12] Tannir NM, Zurita AI, Heymach JV. A randomized phase II trial of sorafenib versus sorafenib plus low - dose interferon - alfa: clinical results and biomarker analysis [abstract 5093] [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, 26; S272.
- [13] Tomasello L, Sertoli M, Rubagotti A, et al. Combination of sorafenib and weekly gemcitabine in patients (pts) with metastatic renal cell Cancer (MRCC): A phase II study, preliminary results [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 16011.
- [14] Sosman KT, Flaherty MB, Atkins, et al. Updated results of phase I trial of sorafenib (S) and bevacizumab (B) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 5011.
- [15] Rosenberg J, Weinberg V, Claros C, et al. Phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 5109.
- [16] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. [J]. J Clin Oncol, 2009, 27; 3584-3590.
- [17] Hariharan S, Szczylik C, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) with brain metastases (mets): data from an expanded access trial [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 5094.
- [18] Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal - cell carcinoma: an expanded - access trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10; 757-763.
- [19] Hutson T, Davis I, Machiels J, et al. Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma (RCC): Interim results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) [J]. J Clin Oncol, 2007, 25; 5031.
- [20] Sternberg C, Szczylik C, Lee E, et al. A randomized, double - blind phase III study of pazopanib in treatment - naive and cytokine - pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [J]. J Clin Oncol, 2009, 27; 5021.
- [21] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa - 2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double - blind phase III trial [J]. Lancet, 2007, 370; 2103-2111.
- [22] Tamaskar IB, Rini B, Mekhail T, et al. A phase II trial of low - dose interleukin - 2 (IL - 2) and bevacizumab for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [G]. 2008, Genitourinary Cancers Symposium Abstract No; 363.
- [23] Wood L, Bukowski R, Dreicer R, et al. Temsirolimus (TEM) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Safety and efficacy in patients (pts) previously treated with VEGF - targeted therapy [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 16067.
- [24] de Souza P, Radulovic S, Beck J, et al. Characterization of hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hyperlipidemia in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon - α [J]. J Clin Oncol, 2008, 26; 5116.
- [25] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double - blind, randomised, placebo - controlled phase III trial [J]. Lancet, 2008, 372; 449-456.
- [26] Sablin M, Bouaita L, Baileysguier C, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients [J]. J Clin Oncol, 2007, 25; 5038.