

Metastatik böbrek tümöründe hedefe yönelik tedavide son gelişmeler

Recent advancements in the targeted therapy of metastatic kidney cancer

Dr. Sertaç Yazıcı, Dr. Halil Kızılöz, Dr. Haluk Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Renal hücreli karsinom (RHK) sitotoksik kemoterapiye en dirençli tümörlerden biridir. İnterferon-alfa ve/veya interlökin-2 bazlı immunoterapinin etkinliği metastatik hastalıkta sınırlıdır. Son yıllarda RHK'nın moleküler biyolojisinin ve genetiğinin daha iyi anlaşılması ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) gibi tedavide hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. RHK'da bu sinyal yollarının aktivasyonu tümör anjiyogenezi, proliferasyonu ve metastazi ile ilişkilidir. Yakın geçmişte, birçok antianjiyogenik ajanın (sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab-İnterferon ile kombine, temsirolimus ve everolimus) metastatik RHK'da belirgin klinik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede, RHK'nın moleküler patogenezi ve hedefe yönelik ajanların moleküler mekanizmaları ve klinik etkinlikleri üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: böbrek tümörü, organ mikroçevresi, anjiyogenez, hedefe yönelik tedavi

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is characterized by being the most resistant malignancy to cytotoxic chemotherapy. Few patients with mRCC benefit from cytokine-based immunotherapy with interleukin-2 and/or interferon-alpha. Recent advances in the understanding of molecular mechanisms and genetics of RCC have led to the identification of new targets such as vascular endothelial growth factor (VEGF) or mammalian target of rapamycin (mTOR). Activation of these pathways in RCC is associated with tumor angiogenesis, proliferation and metastasis. Recently, six antiangiogenic agents, sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab (in combination with interferon), temsirolimus and everolimus, have shown clinical activity in metastatic RCC. In this review, we focus on the molecular pathogenesis of RCC and novel therapeutic agents.

Key words: kidney cancer, organ microenvironment, angiogenesis, targeted therapy

İletişim (✉): hozen@hacettepe.edu.tr

Böbrek ve renal pelvis tümörleri tüm malignansilerin %3'ünü oluşturur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında 58.200 böbrek ve renal pelvis kanserli yeni hasta ve buna bağlı 13.000 ölüm olacağı tahmin edilmektedir (1). Bu vakaların çoğunu genetik ve histolojik olarak renal pelvis tümörlerinden farklı olan renal hücreli karsinom (RHK) oluşturur. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması nedeniyle 1970'lerden bu yana modern RHK insidansı yıllık %2.5-3.0 oranında artmıştır (2). Yeni tanılarının yaklaşık %60'ı rastlantısal olmasına rağmen tanı anında hastaların %25'i metastatiktir (3). Lokalize RHK'nın standart tedavisi radikal veya parsiyel nefrektomidir fakat cerrahi sonrası hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde rekürrens gelişir (3). Metastatik RHK tedaviye en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da antitümoral aktivitesi minimaldir (4). İnterferon-alfa (IFN-α) veya interlökin-2 (IL-2) bazlı sitokin tedavisi ile objektif cevap oranları ise sadece %15-30 arasındadır ve ciddi yan etkileri mevcuttur (5). RHK'nın moleküler biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile ileri evre/metastatik RHK'lı hastaların tedavisinde hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. Sonuç olarak RHK tedavisi son yıllarda dramatik olarak değişmiş ve hızla değişmeye devam etmektedir. Günümüzde von Hippel-Lindau (VHL) geninin de regülasyonunda rol aldığı anjiyogenez ile ilişkili büyüme faktörleri

“Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF – vascular endothelial growth factor) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF – platelet derived growth factor) gibi sitokinler ve mTOR (mammalian target of rapamycin) gibi sinyal yolları tümör anjiyogenezinde ve hücre proliferasyonunda kritik role sahiptirler.”

tedavide en önemli hedef haline gelmişlerdir (6). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF – vascular endothelial growth factor) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF – platelet derived growth factor) gibi sitokinler ve mTOR (mammalian target of rapamycin) gibi sinyal yolları tümör anjiyogenezinde ve hücre proliferasyonunda kritik role sahiptirler. Bu nedenle RHK tedavisinde bu hedeflerin inhibisyonuna yönelik tedaviler günümüzde öne çıkmaktadır (6). Bu derlemede RHK'nın moleküler patogenezi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

Organ mikroçevresi ve anjiyogenez

Tümör hücrelerinin sağkalımı ve büyümesi, ortamda yeterli oksijen ve besin kaynaklarının olmasına ve toksik moleküllerin olmamasına bağlıdır. Oksijen, kapillerden dışarı 150-200 µm uzaklığa kadar diffüz olabildiğinden, daha uzaktaki hücreler için sağkalım mümkün değildir (7). Bu nedenle tümör hücrelerinin 1 mm çap dışında büyüme-leri neovaskülarizasyona, yani anjiyogeneze bağlıdır. (8). Anjiyogenez birbirinden bağımsız birçok aşamayı içerir. İlk basamak kapilleri çevreleyen bazal membranın lokal degradasyonudur. Daha sonra çevre stromanın invazyonu ve anjiyogenik stimulusun olduğu yöne doğru endotel hücrelerinin migrasyonu ile devam eder. Endotel hücre proliferasyonu sonucu üç boyutlu yapıda yeni kapiller tüp oluşumu başlar (9). Hücresel kompozisyon, vasküler geçirgenlik, damar stabilitesi ve büyüme regulasyonu açısından tümör damarları, normal doku damarlarından farklılık gösterirler. Fizyolojik süreçteki vaskülarizasyonun aksine tümörün progresif bir şekilde büyümesini sağlayan anjiyogenez aralıksız devam eder. Birçok inhibitör ve stimulator moleküller arasındaki dengesizlik anjiyogenez indüksiyonu ile sonuçlanır (10). Normal dokular fazla miktarda inhibitör moleküllere maruz kaldıkları için vasküler endotelial proliferasyon görülmez. Hastalısız dokularda endotel hücrelerin devinim süresi yıllarla ifade edilebilir (11). Anjiyogenez, tümör gelişiminin herhangi bir evresinde olabilmekle birlikte genellikle artmış metabolik basınç, onkogen aktivasyonu veya tümör supresör gen mutasyonu ile senkronize bir şekilde gelişir (12). Örneğin ras onkogen aktivasyonu veya von Hippel-Lindau tümör supresör gen inaktivasyonu potent bir anjiyogenik faktör olan vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF – vascular endothelial growth factor) artmış ekspresyonu ile sonuçlanır (13,14). Fibroblast büyüme faktörü (FGF – fibroblast growth factor), IL-8, epidermal büyüme faktörü (EGF – epidermal growth factor), angiogenin gibi birçok anjiyogenik molekül tanımlanmıştır (8). Bu proteinler, endotel hücre migrasyonu, invazyonu, hücre bölünmesi, proteoliz ve kapiller oluşumunu regüle ederler (15). Anjiyogenik cevabın şiddeti farklı tümör tiplerinde ve aynı tümör içindeki farklı bölgelerde değişiklik gösterir (16). Tümör büyüdükçe, mikroçevre hipoksik hale gelir. Hipoksi, transkripsiyon faktörü HIF-1a (hypoxia-inducible factor-1 alpha) aktivasyonu ve hipoksiye duyarlı VEGF geninin artmış transkripsiyonu ile sonuçlanır. VEGF kan damarlarının geçirgenliğini artırır, migrasyonu indükler, proteaz

“Tümör hücrelerinin proliferasyonunda büyüme faktörlerinin tirozin kinaz reseptörlerini aktive etmesi önemli bir basamaktır. Bu reseptörler, hücre dışı ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinlerdir.”

üretimini artırır ve endotel hücre proliferasyonunu sağlar. Ayrıca VEGF fosfatidylinositol-3 kinaze/Akt sinyal iletim yolunu aktive ederek ve Bcl-2, A1 gibi antiapoptotik proteinlerin stimülasyonu sağlayarak endotel hücre sağkalımını kontrol eder (17).

Tirozin kinazlar

Tümör hücrelerinin proliferasyonunda büyüme faktörlerinin tirozin kinaz reseptörlerini aktive etmesi önemli bir basamaktır. Bu reseptörler, hücre dışı ligand bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinlerdir. Reseptörler tek ünite olarak (monomer) inaktifirler fakat ligand bağlandığında yani, hücre dışı parça, ligandlar (epidermal büyüme faktörü, platelet kökenli büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, amphiregulin, transforming growth factor-alfa, heparin-binding EGF, betacellulin, epiregulin ve neuregulin G2b) tarafından aktive edildiğinde reseptörler aktif çiftler (dimer) oluştururlar (18). Dimer oluşumu, internal tirozin kinaz parçasının aktivasyonunu sağlar ve böylece protein fosforilasyonu katalizlenmiş olur (19-22). Daha sonraki adım hücre sitoplazmasında ras proteinin aktivasyonu ve bunun sonucunda MAPK (mitogen-activated protein kinase) fosforilasyonu ve aktivasyonudur. Bu sinyal dizisi, sonunda nükleusa kadar uzanır ve siklin bağımlı kinazlar aracılığı ile hücre bölünmesini sağlar (20-22).

Epidermal büyüme faktörü

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR – epidermal growth factor receptor), erbB hücre yüzey reseptör ailesinin bir parçasını oluşturur [EGFR (HER1 or erbB1), erbB2 (HER2/neu), erbB3 (HER3) and erbB4 (HER4)] (19). EGF reseptörünün fizyolojik olmayan

aktivasyonu kontrol edilemeyen hücre bölünmesi ve sonunda tümör büyümesi ile sonuçlanır. Bununla beraber EGF reseptörünün aktivasyonu, sadece hücre bölünmesine neden olan ras yolunun hücre içi aktivasyonuna yol açmakla kalmaz, aynı zamanda apoptozisin inhibisyonu, anjiyogenez stimülasyonu ve metastaz/invazyon ile sonuçlanan diğer hücre içi yolların da aktivasyonuna yol açar (20-24). Bu hücre içi yollar fosfatidilinositol 3-kinaz, aşağı akım protein-serin/treonin kinaz (PI3K/Akt) yollarını ve Jak/Stat yolunu içerir (21). Kanseri hücrelerinde artmış EGFR-aracılı sinyal, apoptozisi bloke edebilir ve böylece bölünmeye devam eden anormal hücrelere izin verir (21). Benzer şekilde kanseri hücrelerinde artmış EGFR aracılı sinyal, VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin üretimini de stimüle eder. EGFR aktivasyonu tümör hücrelerinin özellikle vasküler endotelial invazyonunu arttırarak metastaza yol açar (21-25). RHK'ların %50-90'ı EGFR eksprese eder (18). Birçok insan tümöründe aşırı miktarda EGFR ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (21).

Platelet kökenli büyüme faktörü

Platelet kökenli büyüme faktörü ailesi (PDGF – platelet derived growth factor) PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C ve PDGF-D'den oluşur. Bu ligandlar, PDGF reseptör alfa ve beta (PDGFR-α, PDGFR-β) tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna ve sonuç olarak anjiyogenez ve tümör büyümesine neden olurlar (26, 27). İnsan RHK hücrelerinde PDGF-D ekspresyonunun yüksek olduğu ve tümör büyümesini, invazyonunu ve anjiyogenezi stimüle ettiği gösterilmiştir (28)

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF – vascular endothelial growth factor) platelet kökenli büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir ve yeni vasküler yapının oluşmasından sorumludur (29). Tümörün yaşaması, büyümesi ve metastaz yapabilmesi için yeni kan damarlarına ihtiyacı vardır (30). Anjiyogenez varolan kan damarlarından yeni mikrovas-küler yapıların gelişmesi demektir ve yara iyileşmesinde, menstrual siklusta ve tümör büyümesinde görülür (31, 32). VEGF, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tüp oluşumuna neden olan ve vasküler geçirgenliği arttıran en potent endotel hücre spesifik anjiyogenik faktördür (32-34). RHK'da VEGF ekspresyonu tümör vaskülaritesi ile koreledir ve prognozun belirgin bir

Tablo 1. Renal Hücreli Karsinomda kullanılan, etkinliği FDA tarafından onaylanmış hedef yönelik tedavi ajanları.

| | Hedef | Hasta popülasyonu | Karşılaştırma | Progresyonsuz sağkalım | Genel sağkalım | FDA onayı | Referans |
|---------------------|----------------------------|---|---|---|---|------------------|-----------------|
| Sorafenib | VEGFR, PDGFR, RAF-1 | ŞHRHK; Sistemik tedavi sonrası progresyon | Plasebo | 5.5 aya karşılık 2.8 ay * | 17.8 aya karşılık 15.2 ay | Aralık 2005 | 90, 96 |
| Sunitinib | VEGFR, PDGFR, c-KİT, FLT-3 | ŞHRHK; Önceden sistemik tedavi almamış | IFN-α | 11 aya karşılık 5.1 ay * | 26.4 aya karşılık 21.8 ay | Şubat 2007 | 91 |
| Temsirolimus | mTOR | Kötü prognozlu RHK; Önceden sistemik tedavi almamış | IFN-α | T, 3.8 aya karşılık 1.9 ay*; T+IFN, 3.7 aya karşılık 1.9 ay | T, 10.9 aya karşılık 7.3 ay*; T+IFN, 8.4 aya karşılık 7.3 ay | Mayıs 2007 | 110, 111 |
| Everolimus | mTOR | ŞHRHK; Önceden TKİ tedavisi almış | Plasebo | 4.9 aya karşılık 1.9 ay* | 14.8 aya karşılık 14.4 ay | Mart 2009 | 112, 113 |
| Pazopanib | VEGFR, PDGFR, c-KİT | İleri evre/metastatik RHK; Önceden sistemik tedavi almış veya almamış | Plasebo | 9.2 aya karşılık 4.2 ay* | 22.9 aya karşılık 20.5 ay | Ekim 2009 | 92 |
| Bevacizumab + IFN-α | VEGF | ŞHRHK; Önceden sistemik tedavi almamış | AVOREN (A): IFN-α+Plasebo CALGB (C): IFN-α | A, 10.2 aya karşılık 5.4 ay*; C, 8.5 aya karşılık 5.2 ay * | A, 23.3 aya karşılık 21.3 ay; C, 18.3 aya karşılık 17.4 ay | Ağustos 2009 | 86-89 |

AVOREN: Avastin and Roferon in Renal Cell Carcinoma, **CALGB:** Cancer and Leukemia Group B, **IFN-α:** İnterferon-alfa, **ŞHRHK:** Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom, **T:** Temsirolimus; **TKİ:** Tirozin kinaz inhibitörü, **VEGFR:** Vascular endothelial growth factor, **PDGFR:** Platelet-derived growth factor, **mTOR:** Mammalian target of rapamycin, *: İstatistiksel olarak anlamlı.

göstergesi olabilir (30, 35). Tümör damarlarının endotel hücrelerinde VEGF reseptör-1 (VEGFR-1), VEGF reseptör-2 (VEGFR-2) ve VEGF reseptör-3 (VEGFR-3) olmak üzere üç tip VEGF reseptörü ağırlıklı olarak bulunur (36, 37). VEGF, endotel hücrelerinde trombomodulin ve doku faktörü ekspresyonunu

arttırarak hemostazı da etkileyebilir (32, 38, 39). VEGF birçok seviyede bir dizi büyüme faktörü (MAPK ve PI3K) ve onkogen tarafından regüle edilir (40). Tüm bu nedenlerden dolayı VEGFR tirozin kinaz aktivitesini hedef alan ajanların kullanılması kanser tedavisinde rasyonel bir seçenektir (Tablo 1).

stresli durumlarda hücrel cevabı kontrol eden hücre içi bir proteindir. Normal durumlarda, HIF-1α enzimatik olarak hidroksiledir ki bu da VHL protein kompleksinin HIF-1α'ya bağlanarak degradasyonunu sağlar. Böylece HIF-1α hücre içinde düşük seviyede bulunur. Hipoksik durumlarda ise HIF-1α hidroksile olmadığı için VHL protein kompleksi HIF-1α'ya bağlanamaz ve degradasyonunu sağlayamaz (42). VHL geninin mutasyonu veya inaktivasyonu da HIF-1α'nın kontrolsüz bir şekilde ekspresyonuna neden olur. Böylece hücre içi HIF-1α düzeyi artar ve nükleustaki HIF-1β ile birleşerek HIF1 kompleksini oluşturur. Bu kompleks, anjiyogenez, hücre sağkalımı, pH regülasyonu ve glukoz metabolizması gibi görevleri olan VEGF, PDGF, TGF-α (transforming growth factor-alfa), eritropoietin, karbonik anhidraz 9 (CA-9) gibi hipoksiye duyarlı genlerin transkripsiyonunu sağlar (43-45). VEGF ve PDGF gibi proteinlerin artışı tümör anjiyogenezi ve büyümesine katkıda bulunur. TGF-α da VHL geni tarafından kontrol edilir ve sporadik şeffaf hücreli renal hücreli karsinomların çoğunda mutasyona uğramıştır. EGF reseptörünün bir ligandı olan TGF-α, birçok RHK'nın başladığı yer olan proksimal renal tübüldeki epitel hücrelerinin büyümesini stimüle eder (46, 47). Sonuç olarak RHK'nın transformasyon, büyüme ve

“Kromozom 3p25-26 üzerinde yer alan von Hippel-Lindau (VHL) geni hipoksiyle indüklenebilen faktör-1 (HIF-1: hypoxia-inducible factor-1) regülasyonundan sorumlu genidir (6). Bu genin ürünleri oksijen azalmasına karşılık hücrel cevabı kontrol eder. Şeffaf hücreli RHK'lı hastaların çoğunda tümör baskılayıcı VHL geni delesyon, mutasyon veya metilasyon yoluyla inaktive olmuştur.”

von Hippel-Lindau geni

Kromozom 3p25-26 üzerinde yer alan von Hippel-Lindau (VHL) geni hipoksiyle indüklenebilen faktör-1 (HIF-1: hypoxia-inducible factor-1) regülasyonundan sorumlu genidir (6). Bu genin ürünleri oksijen azalmasına karşılık hücrel cevabı kontrol eder. Şeffaf hücreli RHK'lı hastaların çoğunda tümör baskılayıcı VHL geni delesyon, mutasyon veya metilasyon yoluyla inaktive olmuştur (29). VHL geninin ürünü olan VHL proteini, elongin B, elongin C ve CUL-2 proteinlerine bağlanarak E3 ubiquitin ligaz kompleksini oluşturur. Ubiquitinler, denatüre olmuş proteinleri işaretleterek proteozomlar tarafından ayrıştırılmalarını sağlayan protein kompleksleridir. Dolayısıyla VHL protein kompleksi (E3 ubiquitin kompleksi) önemli proteinlerin degradasyonunu kontrol eder (41). Bu kompleksin en önemli hedefi HIF-1α'dır. HIF-1α, hipoksik ve

Tablo 2. İleri evre veya metastatik RHK tedavisinde devam eden faz 2 ve 3 hedefe yönelik tedavi çalışmaları.

| Çalışma kodu | Faz | Hasta popülasyonu | Tedavi grupları | Birincil amaç | Çalışma numarası |
|--------------|-----|--|---|------------------------|------------------|
| INTORACT | 3 | Önceden sistemik tedavi almamış, metastatik RHK | Bevacizumab + temsirolimus; Bevacizumab + IFN- α | Progresyonsuz sağkalım | NCT00631371 |
| BeST | 2 | Önceden antianjiyogenik tedavi almamış, metastatik RHK | Bevacizumab; Bevacizumab + temsirolimus; Bevacizumab + sorafenib; Sorafenib + temsirolimus | Progresyonsuz sağkalım | NCT00378703 |
| TORAVA | 2 | Önceden sistemik tedavi almamış, metastatik RHK | Temsirolimus + bevacizumab; Sunitinib Bevacizumab + IFN- α | Progresyonsuz sağkalım | NCT00619268 |
| RECORD-2 | 2 | Önceden sistemik tedavi almamış, metastatik RHK | Bevacizumab + everolimus; Bevacizumab + IFN- α | Progresyonsuz sağkalım | NCT00719264 |
| RECORD-3 | 2 | Önceden sistemik tedavi almamış, metastatik RHK | Birincil tedavi olarak sunitinib, porgresyon durumunda ikincil tedavi olarak everolimus; Birincil tedavi olarak everolimus, porgresyon durumunda ikincil tedavi olarak sunitinib | Progresyonsuz sağkalım | NCT00903175 |

IFN- α : interferon-alfa, **RHK:** şeffaf renal hücreli karsinom, **INTORACT:** INvestigation of TORisel and Avastin Combination Therapy, **BeST:** Bevacizumab, Sorafenib and Temsirolimusin advanced renal cell carcinoma, **TORAVA:** TORisel and AVastin, **RECORD:** Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 given Daily.

yayılmasını indükleyen HIF-1 α aracılı bu büyüme faktörlerinin inhibisyonu hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturur.

mTOR (mammalian target of rapamycin) yolu

RHK patogenezinde rol alan önemli yollardan biri de mTOR yoludur. Bu yol, tirozin kinaz reseptör fosforilasyonu (aktivasyonu) sonucu PI3K/Akt aracılığı ile aktive olur. mTOR, Akt-aracılı endotel hücre sağkalımı, proliferasyonu ve migrasyonundan sorumlu en önemli kinazdır (48). Rapamisine duyarlı iki farklı makromoleküler kompleks halinde bulunur: mTORC1 ve mTORC2. PI3K yolu ve PTEN (phosphatase and tensin homologue) onkogeni arasında kuvvetli bir bağ gösterilmiştir (49). RHK'da nadir olmakla birlikte mutasyon sonucu PTEN fonksiyon kaybı Akt/mTOR yolunun aktivasyonuna neden olur ve 4EBP1 (4E-binding protein) ve S6K (S6 kinase) aracılığı ile hücre protein sentezi artar. RHK ile ilgili olarak ise mTOR yolunun başka bir ürünü artmış HIF-1 α ve HIF-2 α ekspresyonudur (49). Bu nedenle, mTOR yolunun baskılanmasının anjiyogenezi inhibe edeceği postüle edilmiş, everolimus ve temsirolimus gibi mTOR inhibitörlerinin metastatik RHK'daki etkinliği randomize faz 3 klinik çalışmalarda değerlendirilmeye alınmıştır.

RHK'da hedefe yönelik tedavi

a. Monoklonal Antikorlar

Anti-EGFR ajanlar

Bir anti-EGFR antikor olan cetuximab (Erbix) ile yapılan faz II çalışmada ileri evre 55 RHK'lı hastanın hiçbirinde parsiyel veya tam cevap izlenmemiştir (50). Foon ve arkadaşları immünoterapiye cevap vermeyen 31 hastaya Abgenix anti-EGFR antikoru sekiz haftalık infüzyonlar şeklinde vermişler ve iki hastada (%6) parsiyel cevap, 18 hastada (%58) stabil hastalık bildirmişlerdir (51).

Anti-VEGF ajanlar – Bevacizumab

Bevacizumab, VEGF'e karşı geliştirilmiş intravenöz olarak verilen bir monoklonal antikorudur. Bu antikor VEGF-A'ya bağlanarak liganın tüm biyolojik aktif formlarını nötralize eder (52). VEGF'in diğer izoformları ve VEGFR üzerine etkisi yoktur. Yang ve arkadaşlarının yaptığı faz II çalışmada daha önceden iki kez sistemik tedavi almış 116 RHK'lı hasta plasebo, VEGF antikoru bevacizumab 3 mg/kg ve bevacizumab 10 mg/kg olarak randomize edilmişlerdir (53). Median progresyonsuz sağkalım plasebo grubunda 2.5 ay iken, bevacizumab 10 mg/kg grubunda 4.8 ay olarak bulunmuştur (P<0.001). Bevacizumab tedavisi alan hastaların %30'u hayatta iken bu oran plasebo grubunda sadece %5 olarak bildirilmiştir. Toksikite genel olarak kabul edilebilir düzeyde olmakla birlikte intraserebral

kanama olasılığı artmıştır. Yüksek doz bevacizumab alan hastaların %36'sında derece 3 hipertansiyon rapor edilmiştir.

Bevacizumab ile yapılan randomize, çift körlü iki farklı faz 3 çalışmada daha önceden tedavi almamış metastatik RHK'lı hastalarda bevacizumab + IFN- α kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır (54-57) (Tablo 1). AVOREN (Avastin® and Roferon® in Renal Cell Carcinoma) çalışmasında (n=649) bevacizumab + IFN- α kombinasyonu, plasebo + IFN- α ile karşılaştırılmış; Kanseri ve Lösemi Grubu B (CALGB – Cancer and Leukemia Group B) tarafından yapılan 90206 no'lu çalışmada ise, metastatik RHK'lı hastalar (n=732) IFN- α veya IFN- α ve bevacizumab tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Her iki çalışmada da aynı dozlar değerlendirilmiş (bevacizumab 2 haftada bir 10 mg/kg intravenöz; IFN- α haftada 3 defa 9 MU) ve tedaviye hastalık progresyonu veya beklenmeyen toksisite görülünceye kadar devam edilmiştir. Her iki çalışmanın ara değerlendirmesinde progresyonsuz sağkalım bevacizumab + IFN- α gruplarında belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (AVOREN: 10.2 aya karşılık 5.4 ay, P=0.0001; CALGB 90206: 8.5 aya karşılık 5.2 ay, P<0.0001) (54, 57). CALGB çalışmasında kombinasyon tedavisi alan ve grade 2 veya daha yüksek hipertansiyon gelişen hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım hipertansiyon gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur

(56). Dolayısıyla hipertansiyonun tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği savunulmuştur. AVOREN çalışmasında objektif cevap oranları bevacizumab + IFN- α grubunda %31, plasebo + IFN- α grubunda %13 (P=0.0001); CALGB 90206 çalışmasında ise objektif cevap oranları bevacizumab + IFN- α grubunda %25.5, IFN- α grubunda ise %13.1 (P<0.0001) olarak rapor edilmiştir (54-57). Her iki çalışmada IFN- α 'ya bevacizumab eklenmesi ile genel sağkalımda yükseliş trendi gözlenmiştir fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AVOREN çalışmasının ara değerlendirmesinde plasebo + IFN- α ile karşılaştırıldığında bevacizumab + IFN- α grubundaki progresyonsuz sağkalım avantajının ortaya konması nedeniyle plasebo grubundaki hastaların bevacizumab + IFN- α grubuna geçişine izin verilmiştir (54). Ayrıca her iki grupta hastaların yarısından fazlası hastalık progresyonu veya diğer nedenlerle ikincil tedavi olarak sorafenib veya sunitinib almışlardır (55). CALGB 90206 çalışmasında da hastaların yarısından fazlasında progresyon durumunda ikincil tedaviye geçilmiştir (57). Bevacizumab + IFN- α kombinasyonu, metastatik RHK'lı hastaların birincil tedavisi için Ağustos 2009'da FDA tarafından onaylanmıştır. Bevacizumab ile ilgili devam eden çalışmalarda sorafenib, temsirolimus, everolimus ile kombinasyonların etkinliği araştırılmaktadır. Tablo 2'de devam eden faz 2 ve 3 çalışmaları özetlenmiştir.

B. Tirozin kinaz inhibitörleri

İlk geliştirilen TKİ'ler, gefitinib (Iressa) ve erlotinib (Tarceva) gibi EGFR inhibitörleridir. Daha sonra geliştirilen TKİ'lerin multipl kinaz hedefleri vardır. RHK'da kullanılan sorafenib VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, c-kit ve Flt-3'ü hedef alır. Ayrıca VEGFR-2, PDGFR, c-kit ve Flt-3'ü hedef alan sunitinib; c-kit ve PDGFR'ı hedef alan imatinib; VEGFR-2 ve PDGFR'ı hedef alan axitinib; VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe eden pazopanib RHK'da kullanılan diğer ajanlardır (Tablo 1). İmmünoterapiden fayda görmemiş RHK'lı hastalarda sorafenib, sunitinib ve axitinib ile yapılan faz II çalışmalarda %40'a yakın parsiyel cevap alınmıştır. Sorafenib, sunitinib ve pazopanib etkinliği faz III çalışmalarda gösterilmiş ve RHK'lı hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (58-60) (Tablo 1).

Sorafenib (BAY 43-9006)

Sorafenib, hücre proliferasyonunu sağlayan RAS/RAF/MEK/ERK gibi sinyal yollarında

“RHK'da kullanılan sorafenib VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, c-kit ve Flt-3'ü hedef alır. Ayrıca VEGFR-2, PDGFR, c-kit ve Flt-3'ü hedef alan sunitinib; c-kit ve PDGFR'ı hedef alan imatinib; VEGFR-2 ve PDGFR'ı hedef alan axitinib; VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe eden pazopanib RHK'da kullanılan diğer ajanlardır”

etkin olan RAF-1'in kuvvetli bir inhibitördür. Ayrıca anjiyogenezi sağlayan VEGFR-2 ve PDGFR- β gibi tirozin kinaz reseptörlerini de inhibe eder (61). Zenograft modellerde neovaskülarizasyonu inhibe ettiği ve tümör proliferasyonunu durdurduğu gösterilmiştir (61). Strumberg ve arkadaşlarının yaptığı faz I çalışmada sorafenib dozu 50 mg'dan 800 mg'a kadar denenmiş ve doz sınırlayıcı deri toksisitesi 600 mg'da, diyare ise 800 mg'da görülmüştür (62). Periferik lenfositlerde ERK fosforilasyonunun azalması ile kanıtlanan biyolojik aktivite 200 mg ve üzerindeki dozlarda görülmüştür ve bu da ilacın preklirik etkinliğini desteklemektedir. Bu faz I verisinden yola çıkılarak daha sonraki klinik araştırmalarda sorafenib dozu günde iki kez 400 mg oral olarak belirlenmiştir. Ratain ve arkadaşlarının yaptığı faz II çalışmada metastatik RHK'lı 202 hastaya 12 hafta boyunca günde 800 mg sorafenib verilmiştir (63). On iki hafta sonunda tümör küçülmesi %25 veya daha fazla olan hastalar (n=73) sorafenib almaya devam etmiş, tümör küçülmesi %25'ten az olan hastalar (n=65), sorafenib (n=32) ve plasebo (n=33) gruplarına randomize edilmişlerdir. Progresyon görülen hastalarda ise tedavi sonlandırılmıştır. Yirmi dört hafta sonunda sorafenib grubundaki hastaların %50'sinde progresyon görülmez iken plasebo grubundaki hastaların %18'inde progresyon görülmemiştir (P=0.0077). Median progresyonsuz sağkalım plasebo grubunda 6 hafta iken sorafenib grubunda 24 hafta olarak bulunmuştur (P=0.0087). El-ayak sendromu, döküntü, diyare ve hipertansiyon gibi toksisite bulguları baş edilebilir ve geri dönüşümlü olarak rapor edilmiştir (63)

Faz III TARGET çalışması

Çok merkezli uluslararası TARGET (Treatment Approaches in Renal cell cancer Global Evaluation) çalışması RHK'da tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliğini araştıran ilk faz III çalışma olmasından dolayı önemlidir (58). Histolojik olarak kanıtlanmış rezeke edilemeyen veya metastatik 903 şeffaf hücreli RHK'lı hasta oral sorafenib (günde iki kez 400 mg) (n=451) veya plasebo (n=452) gruplarına randomize edilmişlerdir. Çalışmaya daha önceden aldıkları sistemik tedaviden fayda görmemiş, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans statüsü 0 veya 1 olan hastalar dahil edilmiş ve genel sağkalım öncelikli amaç, progresyonsuz sağkalım ise ikincil amaç olarak belirlenmiştir. Sorafenib alan hastaların %1'inde tam cevap, %10'unda parsiyel cevap, %78'inde stabil hastalık rapor edilirken bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %0, %2 ve %53 olarak bulunmuştur. Sorafenib alan hastaların %12'sinde, plasebo grubundakilerin ise %37'sinde progresyon görülmüştür. Median progresyonsuz sağkalım, sorafenib grubunda 5.9 ay, plasebo grubunda ise 2.8 ay olarak rapor edilmiştir (P<0.001). Progresyonsuz sağkalım yaş, ECOG performans statüsü, önceki tedavi, metastaz sayısı ve yerinden bağımsız olarak sorafenib grubunda daha uzun bulunmuştur. Ara değerlendirmede genel sağkalım sorafenib grubunda 19.3 ay, plasebo grubunda ise 15.9 ay olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (P=0.02). Eylül 2006'da yapılan son değerlendirmede de genel sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır (sorafenib 17.8 ay, plasebo 15.2 ay) (64). İlaça bağlı yan etkiler, plasebo ile karşılaştırıldığında sorafenib grubunda belirgin olarak daha fazladır: hipertansiyon %17'ye karşılık %2; diyare %43'e karşılık %13; el-ayak deri reaksiyonu %30'a karşılık %6. Fakat halsizlik insidansı ve hematolojik toksisite açısından iki grup arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (58). Sorafenib, Aralık 2005 tarihinde sitokine dirençli, metastatik RHK'lı hastaların birincil ve ikincil tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilk tirozin kinaz inhibitörüdür.

Diğer Sorafenib çalışmaları

Lamuraglia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sorafenib tedavisi alan metastatik böbrek tümürlü 30 hastada dinamik kontrastlı Doppler ultrason ile belirlenen tümör vaskülarizasyon derecesine göre progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın önceden tahmin edilip edilemeyeceği

Tablo 3. Orta veya yüksek rekürrens riskli metastatik olmayan RHK'lı hastalarda nefrektomi sonrası hedefe yönelik adjuvan tedavi çalışmaları.

| Çalışma kodu | Faz | Hasta popülasyonu | Tedavi grupları | Birincil amaç | Çalışma numarası |
|--------------|-----|--|--|----------------------|------------------|
| ASSURE | 3 | Orta veya yüksek rekürrens riskli metastatik olmayan RHK'lı hastalar (nefektomi sonrası) | Sorafenib Sunitinib Placebo | Hastaliksız sağkalım | NCT00326898 |
| SORCE | 3 | Orta veya yüksek rekürrens riskli metastatik olmayan RHK'lı hastalar (nefektomi sonrası) | Plasebo 3 yıl Sorafenib 3 yıl Sorafenib 1 yıl, plasebo 2 yıl | Hastaliksız sağkalım | NCT00492258 |
| S-TRAC | 3 | Yüksek rekürrens riskli metastatik olmayan RHK'lı hastalar (nefektomi sonrası) | Sunitinib Plasebo | Hastaliksız sağkalım | NCT00375674 |

RHK: renal hücreli karsinom, **ASSURE:** Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma, **SORCE:** Sorafenib with placebo in patients with Resected Primary Renal Cell Carcinoma, **S-TRAC:** Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer.

araştırılmıştır (65). Sorafenib alan hastalarda 3. haftada vasküler değişiklikler tespit edilmeye başlanmış ve bu değişikliklere göre progresyonsuz sağkalımdaki uzama (iyi cevap veren grup) tahmin edilebilmiştir. Tedaviye iyi ve kötü cevap veren gruplar arasında tümör kontrastlanması ve tümör hacmindeki değişiklik açısından belirgin fark bulunmuştur. Bu çalışma sorafenibin anti-anjiyogenik özelliklerini klinik olarak ortaya koymuştur.

Escudier ve arkadaşları tarafından yapılan faz II çalışmada nefrektomi veya radyoterapi sonrası birincil sistemik tedavi almamış metastatik RHK'lı hastalar sorafenib (2x400 mg/gün) veya interferon A (haftada 3 kez 9 MU) gruplarına randomize edilmişlerdir (66). Progresyon halinde sorafenib 2x400 mg/gün grubundaki hastaların dozu 2x600 mg/gün olarak arttırılmış, interferon grubundakiler ise 2x400 mg sorafenib grubuna geçiş yapmışlardır. Çalışmanın ilk döneminde sorafenib (n=97) ve IFN- α (n=92) alan hastalarda progresyonsuz sağkalım benzer bulunmakla beraber (sorafenib ve IFN- α grupları için sırasıyla 5.7 ve 5.6 ay), sorafenib alan hastalarda tümör küçülmesi daha fazla bulunmuştur (%68.2'ye karşılık %39). Sorafenib grubundaki hastalarda yaşam kalitesi ve semptomatik iyileşme daha iyi rapor edilmiştir. Progresyon sonrası dönemde sorafenib 2x600 mg alan 43 hastanın %41.9'unda tümör küçülmesi gözlenmiştir (median progresyonsuz sağkalım 3.6 ay). İnterferon alırken progresyon görülmeve sorafenib 2x400 mg grubuna geçiş yapan hastalarda ise (n=50) tümör küçülmesi %76.2 oranında olmuştur (median progresyonsuz sağkalım 5.3 ay). İlaça bağlı yan etki profili her iki grupta da grade 1-2 düzeyinde görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada sorafenib ile tedavi edilen hastalarda tümör küçülmesi daha fazla

oranda olmuştur. Progresyon sonrası sorafenib tedavisine geçiş (interferon sonrası) veya sorafenib dozunun yükseltilmesi klinik yarar sağlamıştır (66).

MRC (Medical Research Council) tarafından Haziran 2007'de başlatılan faz III SORCE çalışmasında, Leibovich skorlama sistemine göre orta veya yüksek rekürrens riskli (Leibovich skor 3-11) metastatik olmayan RHK'lı hastalar primer tümör rezeksiyonu sonrası oral plasebo veya sorafenib gruplarına randomize edilmişlerdir (Tablo 3). Birinci gruptaki hastalar 3 yıl boyunca plasebo; ikinci gruptaki hastalar 1 yıl sorafenib (800 mg/gün) ve 2 yıl plasebo; üçüncü gruptaki hastalar ise 3 yıl boyunca sorafenib (800 mg/gün) alacaklardır. Birinci ve ikinci gruptaki hastalarda progresyon olması halinde üçüncü gruba geçiş yapılabilecektir. Bu çalışmanın birincil amacı metastazsız sağkalımı, ikincil amacı ise genel sağkalımı ve toksisiteyi belirlemektir. Ayrıca rezeke edilen primer tümörlerin biyolojik özellikleri (VHL, VEGFR2, FGF2, B-RAF, MEK ve ERK) belirlenecek ve Leibovich risk modelinin doğruluğu kanıtlanacaktır. Orta veya yüksek riskli grupta ortalama %64 olan 3-yıllık metastazsız sağkalımın sorafenib tedavisi ile %71'e çıkması beklenmektedir.

Sunitinib (SU 11248)

Sunitinib, VEGFR-2, PDGFR- β , c-KİT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe eden selektif, çok hedefli bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür (29). Şeffaf hücreli RHK'da VEGF ve PDGF reseptörlerinin ekspresyonu artmış olduğundan, bu hastalıkta sunitinibin potansiyelini değerlendirmek rasyoneldir. Sunitinib, imatinibin (PDGFR TKI) başarısız olduğu meme kanseri ve gastrointestinal stromal tümörlerde (GİST) de çalışılmaya başlanmıştır.

Sunitinib ile yapılan prelinik çalışmalarda, VEGFR-2 ve PDGFR- β fosforilasyonunun inhibe olduğu *in vivo* olarak, endotelial hücre ve fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu ise *in vitro* olarak gösterilmiş ve fare zenograft modellerinde antitümör etkisi de bildirilmiştir (67). Sunitinibin tek ajan olarak kullanıldığı faz I çalışmalarda diyare, bulantı, düşük kan sayımı ve döküntü gibi yan etkiler ile beraber doz sınırlayıcı toksisite olarak halsizlik rapor edilmiştir (68-70). RHK, GİST ve diğer tümörlerde tam olmayan cevaplar gözlenmiştir. Faz II çalışmalar için önerilen doz ilacın oral formda 4 hafta verilmesi ve 2 hafta kesilmesi şeklinde günlük 50 mg'dır. Faz II çalışmalar RHK'lı hastalarda sunitinibin ikincil tedavide aktif olduğunu göstermektedir (71, 72).

Motzer ve arkadaşları tarafından yapılan bağımsız tek kollu iki farklı faz II çalışmada, sunitinib günlük 50 mg 4 hafta verilmiş, ardından 2 hafta ara verilerek 6 haftalık sikluslar halinde uygulanmıştır (71, 72). Daha önceki çalışmalarda 75 mg'ın üzerinde hipertansiyonun görüldüğü ve halsizliğin tedavi devam ettikçe arttığı (halsizlik bevacizumab ve sorafenibden daha fazla sınırlayıcı faktör olabilir) gösterilmiştir. İlk çalışma sitokin tedavisinin başarısız olduğu RHK'lı 63 hastayı (55 hasta şeffaf hücreli RHK) içermektedir (71). Cevap, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleriyle (73) her 1-2 siklusa bir değerlendirilmiştir. Hiçbir hastada tam cevap görülmezken, 25 hastada (%40) parsiyel cevap izlenmiş ve 18 hastada (%28) hastalık üç ay veya daha uzun süre stabil seyretmiştir. Parsiyel cevap alınması için geçen median süre 2.3 ay, median cevap süresi 12.5 ay ve progresyona kadar geçen median süre 8.7 ay olarak bildirilmiştir. Median genel sağkalım ise 16.4 aydır. İkinci çalışma histolojik olarak hepsi şeffaf hücreli

olan ve interferon, IL-2 veya ikisinin kombinasyon tedavisi sırasında radyolojik olarak progresyon gösteren hastaları içermektedir (72). Araştırmacıların değerlendirmesine göre 105 hastada (seminomlu bir hasta değerlendirme dışında tutulmuştur) sunitinibe parsiyel cevap oranı %45 (43 hasta), tam cevap oranı %1 (1 hasta) ve genel cevap oranı %44 (46 hasta) olarak bulunmuş, 4 hastada (%23) hastalık stabil seyretmiştir. Cevabın alınmasına kadar geçen süre 2.3 ay, cevap süresi 9.9 ay ve progresyona kadar geçen süre 8.1 aydır. Median genel sağkalıma ulaşamamıştır ancak 6-aylık sağkalım oranı %79 olarak bildirilmiştir. Bu iki sunitinib faz II çalışmasında yan etki olarak sırasıyla derece 2/3 yorgunluk hastaların %38 ve %22'sinde, diyare %24 ve %16'sında ve bulantı %13 ve %19'unda görülmüştür. Motzer ve arkadaşları ilacın göreceli olarak iyi tolere edildiği sonucuna varmışlar ve tedaviye cevap vermeye devam eden birkaç hastanın iki yıldan fazla süreyle ilaca devam ettiğini bildirmişlerdir. Bunun yanında, bu iki ardışık çalışmada metastatik RHK hastalarında sunitinib ikincil tedavi olarak önemli antitümör aktiviteye sahip gibi görünmektedir ve ikinci çalışmada görülen antitümör aktivite birinci çalışma tarafından desteklenmiştir.

Faz III çalışmaları

Motzer ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli faz III çalışmada daha önceden tedavi almamış 750 metastatik RHK'lı hasta 6 haftalık sikluslar halinde sunitinib (ilacın 4 hafta verilmesi ve 2 hafta kesilmesi şeklinde günlük 50 mg oral, n=350) veya IFN- α (haftada 3 kez 9 MU subkütan, n=350) gruplarına randomize edilmiştir (59). Tedaviye hastalık progresyonu olduğunda, beklenmeyen toksisite görüldüğünde veya hasta tercihe göre son verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım öncelikli amaç, genel sağkalım ise ikincil amaç olarak belirlenmiştir. Ara değerlendirmede, median progresyonsuz sağkalım sunitinib grubunda hasta yaşı,, cinsiyeti ve MSKCC risk skorundan bağımsız olarak daha uzun bulunmuştur (sunitinib 11 ay, IFN- α 5 ay; P<0.001). Objektif cevap oranları sunitinib grubunda %31, IFN- α grubunda %6 olarak rapor edilmiş (P<0.001); son değerlendirmede de bu oran sunitinib grubunda daha yüksek bulunmuştur (%47'ye karşılık %12). IFN- α grubundaki hastalarda tedaviye bağlı derece 3/4 halsizlik daha belirgin iken, sunitinib grubunda diyare daha sık görülmüştür (P<0.05). Sunitinib grubundaki hastalarda daha iyi yaşam kalitesi rapor edilmiştir (P<0.001). İkinci değerlendirmede gösterilen

sunitinibe bağlı progresyonsuz sağkalım avantajı nedeniyle IFN- α alan hastaların sunitinib grubuna geçişine izin verilmiştir. Genel sağkalım analizinde, median sağkalım istatistiksel olarak sınırdan olmakla birlikte sunitinib grubunda daha yüksek bulunmuştur (sunitinib 26.4 ay, IFN- α 21.8 ay; P=0.051). İkinci bir değerlendirmede ise IFN- α grubundan sunitinib grubuna geçişlerin yolaçtığı etkiler gözardı edildiğinde genel sağkalım sunitinib grubunda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (sunitinib 26.4 ay, IFN- α 20 ay; P=0.036) (59). Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak sunitinib ileri evre veya metastatik RHK'lı hastaların birincil tedavisinde kullanımı, FDA tarafından Şubat 2007'de onaylanmıştır.

Diğer Sunitinib çalışmaları

ECOG tarafından sponsor edilen çok merkezli randomize faz III ASSURE (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma) çalışmasında (NCT00326898) metastazı olmayan, orta veya yüksek rekürrens riskli RHK'lı hastalar (pT1b, G3-4; pT2-pT4; herhangi bir T evresi, N+) parsiyel veya radikal nefrektomi sonrası primer tedavi olarak sorafenib veya sunitinib gruplarına randomize edilmişlerdir (Tablo 3). Yaklaşık 1300 hastanın değerlendirilmesi planlanan çalışmada primer amaç hastalısız sağkalımı, sekonder amaç ise genel sağkalımı belirlemektir. Yüksek riskli, metastazı olmayan RHK'lı hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan tedavinin değerlendirildiği diğer bir çalışma S-TRAC (Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer) çalışmasıdır (Tablo 3). UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) kriterlerine göre yüksek risk grubunda olan, nefrektomi yapılmış hastalara bir yıl plasebo veya sunitinib tedavisi verilecek ve hastalısız sağkalım, ile genel sağkalım değerlendirilecektir. MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)'da yürütülmekte olan faz II çalışmada (MSKCC-07009) RHK veya melanomaya sekonder beyin metastazı olan hastalarda immunoterapi veya radyoterapi sonrası oral sunitinibin etkinliği araştırılmaktadır. Aynı merkezde yürütülmekte olan başka bir çalışmada ise metastatik RHK'lı hastalarda ikincil tedavi olarak sunitinib ve bevacizumab kombinasyonunun güvenilirliği (maksimum tolere edilebilir doz, yan etkiler vs.) belirlenecektir. Devam etmekte olan çalışmalar hakkında NCI'nin resmi web sitesinden (www.cancer.gov/clinical/trials) bilgi alınabilir.

Pazopanib (GW786034)

Pazopanib VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İleri evre RHK'lı hastalarda birincil tedavi olarak kullanımı FDA tarafından Ekim 2009'da onaylanmıştır. Önceden sitokin tedavisi almış veya hiç tedavi almamış lokal ileri ve/veya metastatik RHK'lı hastalarda randomize, çift körlü, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada pazopanibin etkinliği araştırılmıştır (60). Hastalar oral pazopanib (800 mg/gün) (n=290) veya plasebo (n=145) gruplarına randomize edilmişler, tedaviye hastalık progresyonu veya beklenmeyen toksisite ortaya çıkıncaya kadar devam edilmiştir. Öncelikli olarak progresyonsuz sağkalım amaçlanmış; genel sağkalım, objektif cevap oranı, tedaviye cevap süresi ve yaşam kalitesi de değerlendirilmiştir. Ara değerlendirmede plasebo grubunda progresyon görülen hastaların pazopanib grubuna geçişine izin verilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım tüm popülasyonda pazopanib grubunda daha uzun bulunmuştur (9.2 aya karşılık 4.2 ay, P<0.0001). Önceden sitokin tedavisi almış hastalarda ve tedavi almamış hastalarda da progresyonsuz sağkalım pazopanib alanlarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Pazopanib tedavisi, MSKCC risk skoru, yaş, cinsiyet ve performans statüsünden bağımsız olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanmıştır. Objektif cevap oranları pazopanib ile %30, plasebo ile %3 olarak rapor edilmiştir (P<0.001). Yaşam kalitesi açısından pazopanib ve plasebo arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Genel sağkalım açısından belirgin bir fark bulunmamakla beraber datanın maturasyonu beklenmektedir (60).

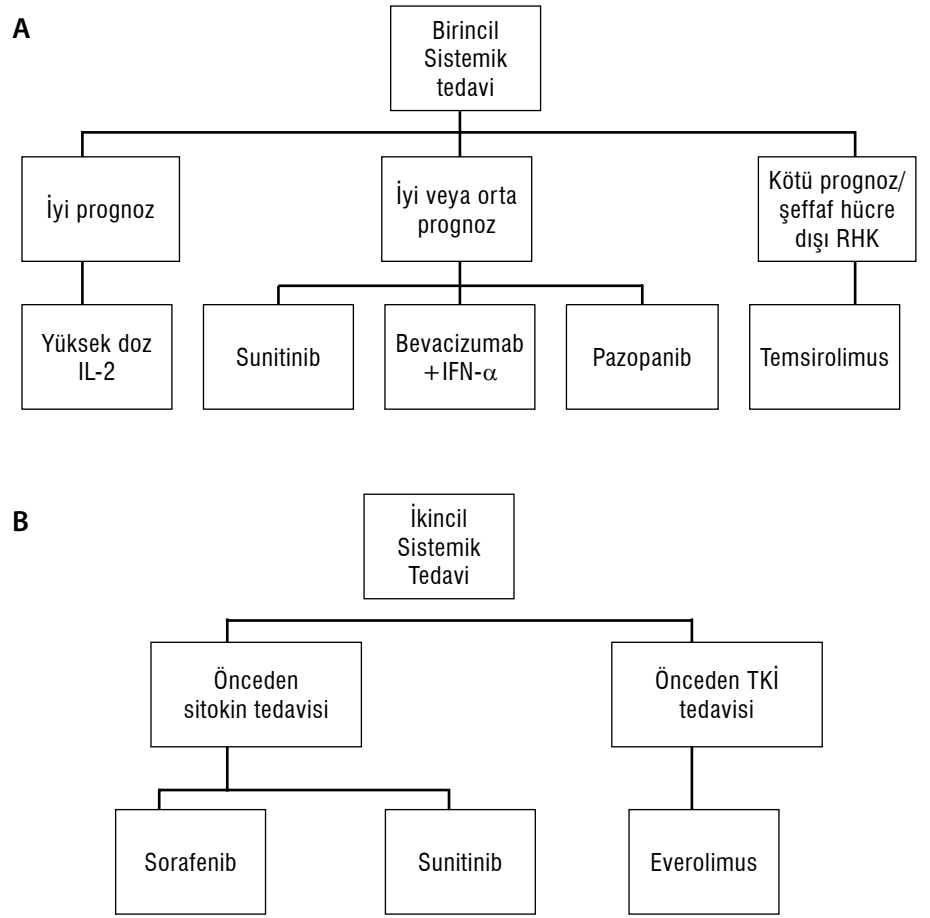
c. mTOR inhibitörleri

Temsirolimus (CCI-779)

mTOR, „TOR“ (target of rapamycin) protein ailesinin bir üyesi olup, PI3K/AKT sinyal yolunda rol oynayan önemli bir serine/threonine kinazdır ve RHK'da önemli bir hedefdir. VEGF-aracılı endotelial hücre proliferasyonu PI3K aktivitesine ihtiyaç duyar. PI3K aktivasyonu sonucu mTOR aracılığı ile hücre siklusunda görev yapan bir çok proteinin mRNA translasyonunda artış olur (74). mTOR aktivasyonu HIF-1 α translasyonunu da artırır (75). Temsirolimus, mTOR'u inhibe eden bir rapamycin analogudur. Bir çok prelinik modelde temsirolimusun antitümör etkinliği gösterilmiştir (76). İleri evre metastatik RHK'lı 111 hastada yapılan faz II çalışmada, ikincil tedavi olarak

temsirolimus 3 farklı dozda denenmiş (25, 75 veya 250 mg haftada bir kez 30 dakikalık intravenöz infuzyon) ve hastaların %7'sinde parsiyel veya tam cevap izlenmiştir (77). Doz seviyeleri arasında cevap ve toksisite yönünden belirgin bir fark bulunmamıştır. Tümör progresyonuna kadar geçen median süre 5.8 ay ve median sağkalım 15 ay olarak bildirilmiştir. En çok rastlanılan yan etkiler makülopapüler döküntü (%76), mukozit (%70), halsizlik (%50) ve bulantı (%43) olmuştur.

Sonuçları Mayıs 2007'de açıklanan çok merkezli randomize faz III çalışmada, daha önceden sistemik tedavi almamış 626 kötü prognozlu metastatik RHK'lı hasta 3 gruba randomize edilmişlerdir: 3 MU IFN- α haftada 3 kez s.c. (18 MU'ye çıkılacak şekilde) (n=207); temsirolimus 25 mg (n=209); temsirolimus 15 mg ve 6 MU IFN- α haftada 3 kez s.c. kombinasyonu (n=210) (Tablo 1). Hastalarda kısa sağkalımın göstergesi olan 6 kriterden en az 3'ünün bulunması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlenmiştir. Bu kriterler, serum LDH seviyesinin üst limitin 1.5 katından fazla olması, düşük hemoglobin seviyesi, serum kalsiyum seviyesinin 10 mg/dl'den fazla olması, 1 yıldan az bir süre önce tanı konulmuş olması, Karnofsky performans skoru 60 veya 70, ve birden fazla organ metastazının olması şeklinde belirlenmiştir. Temsirolimus haftada bir kez 30-60 dakikalık intravenöz infuzyon şeklinde verilmiştir. Hastalık progresyonu, semptomatik kötüleşme ve beklenmeyen toksisite görüldüğünde tedaviye sonlandırılmıştır. Birincil amaç genel sağkalımı belirlemek olmuştur. Progresyonsuz sağkalım tek başına temsirolimus alanlarda, tek başına IFN- α alanlara göre daha uzun bulunmuştur (P<0.001) (median progresyonsuz sağkalım temsirolimus, IFN- α ve kombinasyon grupları için sırasıyla 3.8 ay, 1.9 ay ve 3.7 ay). Median genel sağkalım temsirolimus grubunda IFN- α ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzundur (temsirolimus 10.9 ay, IFN- α 7.3 ay; P=0.008) (78). Bu açıdan bakıldığında temsirolimus, hedefe yönelik ajanlar arasında genel sağkalımı anlamlı derecede uzatan tek ajandır. Bununla birlikte kombinasyon tedavisinin genel sağkalım açısından IFN- α ile karşılaştırıldığında belirgin üstünlüğü ortaya konulamamıştır, hatta bu grupta daha fazla yan etki görülmüştür (median sağkalım kombinasyon 8.4 ay, IFN- α 7.3 ay). Döküntü, periferik ödem, hiperlipidemi ve hiperglisemi temsirolimus grubunda, halsizlik ise IFN- α grubunda daha fazla rapor edilmiştir (78). Bu çalışmanın subgrup analizinde şeffaf hücre



Şekil 1. Metastatik RHK'lı hastalarda tedavi algoritması. A. Birincil sistemik tedavi; B. İkincil sistemik tedavi.

dışı RHK'lı hastalarda temsirolimus (n=37) ve IFN- α (n=36) tedavisi de karşılaştırılmıştır (79). Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım temsirolimus alan hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (progresyonsuz sağkalım, temsirolimus 7 ay, IFN- α 1.8 ay; genel sağkalım temsirolimus 11.6 ay, IFN- α 4.3 ay). Temsirolimus tedavisi alan şeffaf hücre dışı RHK'lı hastalarda genel sağkalım şeffaf hücreli RHK'lı hastalardan daha uzun olma eğilimindedir (11.6 aya karşılık 10.7 ay). Temsirolimus, şeffaf hücre dışı RHK'lı hastalarda klinik faydası faz 3 çalışma ile gösterilmiş hedefe yönelik tek ajandır (79). Sonuç olarak IFN- α ile karşılaştırıldığında temsirolimus, kötü prognostik göstergelere sahip metastatik RHK'lı hastalara birincil tedavi olarak verildiğinde genel sağkalımı arttırmıştır. Bu ajanın kötü prognozlu metastatik RHK'lı hastalarda birincil tedavi olarak kullanımı FDA tarafından Mayıs 2007'de onaylanmıştır.

Temsirolimus ile ilgili halen birçok çalışma devam etmektedir. Bevacizumab, sorafenib ve temsirolimusun ikincil tedavi olarak etkinlikleri çeşitli kombinasyonlarda araştırılmaktadır (Tablo 2).

Everolimus (RAD-001)

Everolimus, oral bir mTOR inhibitörüdür. Randomize, çift körlü, plasebo kontrollü faz 3 RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 given Daily) çalışmasında VEGFR TKİ tedavisi altında progresyon gelişen 416 metastatik RHK'lı hasta everolimus (günde 10 mg oral) ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir (80, 81). Plasebo alan hastalarda progresyon olması durumunda everolimus grubuna geçişe izin verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım birincil amaç olarak belirlenmiş; genel sağkalım, objektif cevap oranı, yan etki profili ve yaşam kalitesi de değerlendirmeye alınmıştır. Ara değerlendirmede median progresyonsuz sağkalımın everolimus grubunda plaseboya oranla belirgin olarak daha uzun çıkması üzerine (4 aya karşılık 1.9 ay, P<0.0001) çalışmanın çift-körlü fazı sonlandırmıştır. Hastalık stabilizasyonu everolimus alanların %63'ünde, plasebo alanların ise %32'sinde gözlenmiştir. Son analizde progresyonsuz sağkalım everolimus lehine uzamış olarak bulunmuştur (4.9 aya karşılık 1.9 ay, P<0.0001). Everolimus grubundaki hastalarda, Karnofsky performans skorunda azalma ve semptomatik kötüleşme plasebo

grubuna göre daha uzun sürede ortaya çıkmıştır. Genel sağkalım açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmamakla birlikte post-hoc analizde plasebodan everolimusa geçişlerin olumsuz etkileri de hesaplandığında, plasebo ile karşılaştırıldığında everolimusun sağkalımı 1.9 kat uzattığı gösterilmiştir (80, 81). Everolimusun, sorafenib veya sunitinib tedavilerine dirençli ileri evre RHK'lı hastalarda kullanımı FDA tarafından Mart 2009'da onaylanmıştır.

d. Yeni ajanlar

Axitinib (AG 013736)

Axitinib, VEGFR ve PDGFR fosforilasyonunu inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Rini ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli faz II çalışmada, sitokin refraktör metastatik RHK'lı hastalara 2x5 mg oral axitinib verilmiş ve hastaların %46'sında parsiyel cevap izlenmiştir (82). Hipertansiyon, stomatit, halsizlik ve diyare gibi tedaviye bağlı yan etkiler hastaların %12'sinde görülmüştür (Grade 3/4 diyare %8, hipertansiyon %15, halsizlik %8). Ayrıca tedavi sırasında diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya daha üstünde seyreden hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu rapor edilmiştir. Devam eden faz 3 AXIS (Axitinib as second line therapy for metastatic renal cell cancer) çalışmasında, sunitinib, temsirolimus veya bevacizumab/interferon tedavisi sonrası progresyon görülen hastalarda ikincil tedavi olarak axitinib ve sorafenib karşılaştırılmaktadır (NCT00678392). ASCO 2011 toplantısında ilk sonuçları açıklanan çalışmada, progresyonsuz sağkalım sorafenib alan hastalarla karşılaştırıldığında axitinib alanlarda belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (6.7 aya karşılık 4.7 ay) (83).

Tivozanib (AV-951)

Tivozanib, picomolar konsantrasyonlarda etkili oral bir VEGFR tirozin kinaz inhibitörüdür. Faz 2 plasebo kontrollü çalışmada lokal ileri veya metastatik RHK'lı 272 hastada (%73'ü önceden nefrektomize) tivozanibin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (84). Median progresyonsuz sağkalım 11.8 ay olarak bulunmuş, subgrup analizinde şeffaf hücreli RHK patolojisi olan ve önceden nefrektomi yapılan hastaların tedaviye daha iyi yanıt

“...anjyogenez ve ilgili sinyal yollarının ortaya konulması ve takiben antianjiyogenik ajanların geliştirilmesi mRHK'lı hastalığın seyrini önemli ölçüde etkilemiştir. İleri evre RHK'lı hastalarda sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab (IFN-α ile kombine), temsirolimus ve everolimus gibi hedefe yönelik antianjiyogenik ajanların kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.”

verdiği görülmüştür (progresyonsuz sağkalım 14.8 ay). Randomize faz 3 TİVO-1 çalışmasında (NCT01030783) nefrektomi yapılmış ve önceden VEGF hedefli tedavi almamış ileri evre şeffaf hücreli RHK'lı hastalarda tivozanib ve sorafenib karşılaştırılmaktadır. Çalışma sonunda progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım, objektif cevap oranı ve yaşam kalitesi değerlendirilecektir.

RHK'lı hastalarda hedefe yönelik tedavi algoritması

Günümüzde metastatik RHK'lı hastalarda hedefe yönelik tedavi şu kategorilere ayrılabilir: önceden tedavi almamış hastalar, immünoterapiye refrakter hastalar ve TKİ tedavisinden fayda görmemiş hastalar. Bu hasta popülasyonunda tedaviye karar verirken en önemli kriterlerden biri Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostik risk belirleme sistemidir (85, 86). Bu sistemde 6 prognostik faktöre göre metastatik RHK'lı hastalar kategorize edilmişlerdir: serum LDH seviyesinin üst limitin 1.5 katından fazla olması, hemoglobin seviyesinin alt limitin altında olması, düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesinin 10 mg/dl'den fazla olması, 1 yıldan az bir süre önce tanı konulmuş olması, Karnofsky performans skorunun 60 veya 70 olması ve birden fazla organ metastazının olması. Hiç risk faktörü olmayan

hastalar iyi prognostik gruba, 1 veya 2 risk faktörünün olduğu hastalar orta prognostik gruba, 3 veya daha fazla risk faktörünün olduğu hastalar ise kötü prognostik gruba dahil edilmişlerdir.

Önceden tedavi almamış iyi veya orta prognozlu hastalarda Avrupa ve Amerika kılavuzlarında birincil tedavi olarak sunitinib veya bevacizumab + IFN-α önerilmektedir (87). İyi prognozlu seçilmiş hastalarda yüksek doz IL-2 birincil tedavi olarak bazı kılavuzlarda sunulmaktadır. Kötü prognozlu hastalarda ise ilk seçenek temsirolimustur. Önceden sitokin tedavisi almış hastalarda ilk seçenek sorafenib olmakla birlikte bazı kılavuzlarda sunitinib de ikincil tedavi olarak önerilmektedir. Diğer önemli bir grup ise TKİ tedavisine yanıt alınamayan metastatik RHK'lı hastalardır. Bu hastalarda ilk seçenek everolimustur (87) Tedavi algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sonuç

Tarihsel olarak mRHK, tedaviye dirençli ve kötü prognozlu bir malignansi olarak bilinmektedir. Tümör direncini veya cevabını gösterecek biyolojik göstergelerin olmaması ve tümör görüntülemesindeki sınırlamalar mRHK tedavisinin önündeki en önemli engellerdir. Bununla birlikte anjiyogenez ve ilgili sinyal yollarının ortaya konulması ve takiben antianjiyogenik ajanların geliştirilmesi mRHK'lı hastalığın seyrini önemli ölçüde etkilemiştir. İleri evre RHK'lı hastalarda sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab (IFN-α ile kombine), temsirolimus ve everolimus gibi hedefe yönelik antianjiyogenik ajanların kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Her ajan antianjiyogenik ve antitümöral aktiviteleri, reseptör hedefleri, etkinlik ve yan etki profili açısından kendine özgüdür. Devam eden çalışmalarda kullanımı onaylanan ve halen araştırılmakta olan yeni ajanların tedavi etkinliği, tolerabilitesi ve farklı hasta profillerinde etkisi ortaya konulacaktır. Antianjiyogenik ajanlar arasında çarpaz direnç olmaması ardışık veya kombine tedavilerin etkin olabileceğine dair umut vermiştir. Fakat kombine tedaviyi planlarken özellikle kötü performans statüsü, komorbiditesi olan yaşlı hastalarda etkinlik ve toksisite arasındaki denge iyi kurulmalıdır. Bu nedenle hedefe yönelik ajanlara bağlı toksisiteyi önlemek, monitorize etmek ve tedavi etmek multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
2. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol.* 2002;167(1):57-60.
3. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):843-52.
4. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2000;163(2):408-17.
5. Bukowski RM. Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 2001;19(2):148-54.
6. Rini B. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1098-106.
7. Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology.* 2005;19:7-16.
8. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987;235:442-7.
9. Auerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition: A review. *Pharmacol Ther.* 1994;63:265-311.
10. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:401-10.
11. Hobson B, Denekamp J. Endothelial proliferation in tumours and normal tissues: Continuous labeling studies. *Br J Cancer.* 1984;49:405-13.
12. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest.* 2003;111:1287-95.
13. Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: A universal chemosensitization strategy for cancer? *Science.* 2006;312:1171-75.
14. Siemeister G, Weindel K, Mohrs K, et al. Reversion of deregulated expression of vascular endothelial growth factor in human renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Cancer Res.* 1996;56:2299-301.
15. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9:669-76.
16. Eberhard A, Kahlert S, Goede V, et al. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: Implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res.* 2000;60:1388-93.
17. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor-growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23:1011-27.
18. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(4):689-708.
19. Wells A. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31(6):637-43.
20. Langner C, Ratschek M, Rehak P, et al. Are heterogeneous results of EGFR immunoreactivity in renal cell carcinoma related to non-standardised criteria for staining evaluation? *J Clin Pathol.* 2004;57(7):773-5.
21. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2787-99.
22. Lundberg AS, Weinberg RA. Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur J Cancer.* 1999;35(14):1886-94.
23. Brugge JS, McCormick F. Cell regulation intracellular networking. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11:173-6.
24. Price JT, Wilson HM, Haites NE. Epidermal growth factor (EGF) increases the in vitro invasion, motility and adhesion interactions of the primary renal carcinoma cell line, A704. *Eur J Cancer.* 1996;32A(11):1977-82.
25. Yazici S, Kim SJ, Busby JE, et al. Dual inhibition of the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor phosphorylation for antivascular therapy of human prostate cancer in the prostate of nude mice. *Prostate.* 2005;65(3):203-15.
26. Guo P, Hu B, Gu W, et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol.* 2003;162:1083-109.
27. Pietras K, Sjoblom T, Rubin K, et al. PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell.* 2003;3:439-43.
28. Xu L, Tong R, Cochran DM, et al. Blocking platelet-derived growth factor-D/platelet-derived growth factor receptor beta signaling inhibits human renal cell carcinoma progression in an orthotopic mouse model. *Cancer Res.* 2005;65:5711-19.
29. Rini BI. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2005;10(3):191-7.
30. Bates DO, Cui TG, Doughty JM, et al. VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2002;62(14):4123-31.
31. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(1):4-6.
32. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1500-5.
33. Dreves J, Muller-Driver R, Wittig C, et al. PTK787/ZK 222584, a specific vascular endothelial growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, affects the anatomy of the tumor vascular bed and the functional vascular properties as detected by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Cancer Res.* 2002;62(14):4015-22.
34. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146(5):1029-39.
35. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2000;436(4):351-6.
36. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4368-80.
37. Brown LF, Detmar M, Claffey K, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS.* 1997;79:233-69.
38. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Holzmuller H, et al. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood.* 1999;93(11):3811-23.
39. Calnek DS, Grinnell BW. Thrombomodulin-dependent anticoagulant activity is regulated by vascular endothelial growth factor. *Exp Cell Res.* 1998;238(1):294-8.
40. Blancher C, Moore JW, Robertson N, et al. Effects of ras and von Hippel-Lindau (VHL) gene mutations on hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha, HIF-2alpha, and vascular endothelial growth factor expression and their regulation by the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *Cancer Res.* 2001;61(19):7349-55.
41. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(5):381-93.
42. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271-5.
43. Herman JG, Latif F, Weng Y, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(21):9700-4.
44. Kamura T, Sato S, Iwai K, et al. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(19):10430-5.
45. Bardos JI, Ashcroft M. Hypoxia-inducible factor-1 and oncogenic signalling. *Bioessays.* 2004;26(3):262-9.
46. De Paulsen N, Brychzy A, Fournier MC, et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel-Lindau (VHL)(-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(4):1387-92.
47. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist.* 2002;7 Suppl 4:31-9.
48. Hanna SC, Heathcote SA, Kim WY. mTOR pathway in renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8:283-92.
49. Radulovic S, Bjelogrić SK. Sunitinib, sorafenib and mTOR inhibitors in renal cancer. *J BUON.* 2007;12:S151-62.
50. Motzer RJ, Amato R, Todd M, et al. Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2003;21(1):99-101.
51. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, et al. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(3):984-90.
52. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57(20):4593-9.
53. 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(5):427-34.
54. 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. *Lancet.* 2007;370:2103-11.
55. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010;28:2144-50.

56. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.*2010;28:2137-43.
57. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.*2008;26:5422-28.
58. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.*2007;356(2):125-34.
59. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.*2007;356(2):115-24.
60. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.*2010;28:1061-68.
61. Willhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.*2004;64(19):7099-109.
62. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol.*2005;23(5):965-72.
63. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*2006;24(16):2505-12.
64. 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 Clin Oncol.*2009;27:3312-18.
65. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer.*2006;42(15):2472-9.
66. 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 Clin Oncol.*2009;27(8):1280-9.
67. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.*2003;9(1):327-37.
68. Rosen L, Mulay M, Long J, et al. Phase I trial of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor in advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol.*2003;22:191 (abstract 765).
69. Fiedler W, Serve H, Dohner H, et al. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood.*2005;105(3):986-93.
70. O'Farrell AM, Foran JM, Fiedler W, et al. An innovative phase I clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res.*2003;9(15):5465-76.
71. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*2006;24(1):16-24.
72. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.*2006;295(21):2516-24.
73. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.*2000;92(3):205-16.
74. Yu Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol.*1999;178(2):235-46.
75. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol.*2002;22(20):7004-14.
76. Frost P, Moatamed F, Hoang B, et al. In vivo antitumor effects of the mTOR inhibitor CCI-779 against human multiple myeloma cells in a xenograft model. *Blood.*2004;104(13):4181-7.
77. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*2004;22(5):909-18.
78. Hudes GR, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.*2007;356(22):2271-81.
79. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.*2009;26(2):202-9.
80. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.*2010;116:4256-65.
81. 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. *Lancet.*2008;372:449-56.
82. Rini B. SU11248 and AG013736: current data and future trials in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.*2005;4(3):175-80.
83. Rini B, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of phase 3 AXIS trial. *ASCO 2011 [abstract: 4503].*
84. Bhargava P, Esteves B, Al-Adhami M, et al. Activity of tivozanib (AV-951) in patients with renal cell carcinoma (RCC): Subgroup analysis from a phase II randomized discontinuation trial (RDT) [abstract 4599]. *J Clin Oncol.*2010;28(15 suppl):366s.
85. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*1999;17(8):2530-40.
86. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*2004;22(3):454-63.
87. Patard JJ, Pignot G, Escudier B, et al. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: Treatment of Metastatic Disease. *Eur Urol.*2011 Jun 24. [Epub ahead of print].