

Böbrek tümörlerinde hedefe yönelik tedavi

Dr. Sertaç Yazıcı, Dr. Haluk Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Metastatic renal cell carcinoma (RCC) is characterized by being the most resistant malignancy to cytotoxic chemotherapy. Cytokine-based immunotherapy with interleukin-2 (IL-2) and/or interferon- α (IFN- α) has been accepted as the standard treatment for patients with advanced RCC although few patients benefit from the therapy. 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). Activation of VEGF pathway in RCC is associated with tumor angiogenesis, proliferation and metastasis. Recently, two tyrosine kinase inhibitors targeting the VEGF pathway, sorafenib and sunitinib, have shown clinical activity in metastatic RCC. In this review we focus on the molecular mechanisms and the clinical efficacy of targeted therapy.

ÖZET

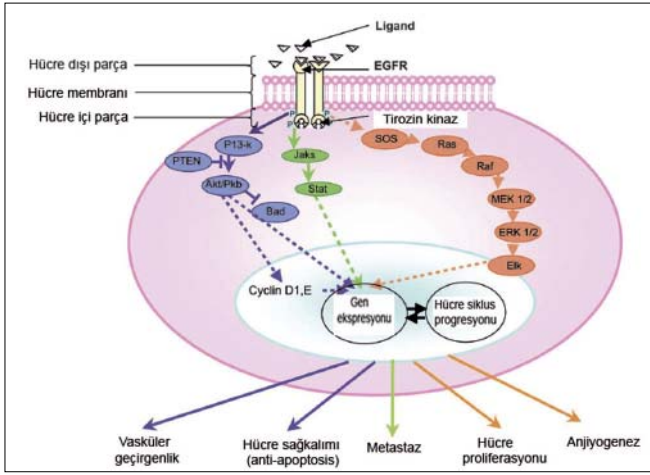
Metastatik renal hücreli karsinom (RHK) sitotoksik kemoterapiye en dirençli tümörlerden biridir. İnterferon-alfa ve/veya interlökin-2 bazlı immunoterapi metastatik hastalıkta standart tedavi olarak kabul edilmekle beraber çok az hastada tam cevap oranları bildirilmiştir. Son yıllarda RHK'nın moleküler biyolojisinin ve genetiğinin daha iyi anlaşılması ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi tedavide hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. RHK'da VEGF yolunun aktivasyonu tümör anjiyogenezi, proliferasyonu ve metastazı ile ilişkilidir. Yakın geçmişte, VEGF yolunu hedefleyen iki yeni tirozin kinaz inhibitörünün (sorafenib ve sunitinib), metastatik RHK'da belirgin klinik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede, hedefe yönelik ajanların moleküler mekanizmaları ve klinik etkinlikleri üzerinde durulmuştur.

Renal hücreli karsinom (RHK), tüm malignansilerin %3'ünü oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında 51.190 böbrek ve renal pelvis kanserli yeni hasta ve buna bağlı 12.890 ölüm olacağı tahmin edilmektedir (1). SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) datalarına göre 1970'lerden bu yana modern görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması nedeniyle RHK insidansı yıllık %2.5-3.0 oranında artmıştır (2). Yeni tanıların yaklaşık %60'ı rastlantısal olmasına rağmen tanı anında hastaların %25'i metastatiktir (3). Radikal nefrektomi veya nefron koruyucu cerrahi (NKC), lokalize RHK'nın standart tedavisidir fakat cerrahi sonrası hastaların %30'unda rekürrens gelişir (3). Metastatik RHK tedaviye en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da antitümöral aktivitesi minimaldir (4). İnterferon-alfa veya interlökin-2 bazlı sitokin tedavisi metastatik hastalıkta standart tedavi olarak kabul edilmekle beraber cevap oranı sadece %15-30 arasındadır ve ciddi yan etkileri mevcuttur (5). Metastatik hastalarda 5-yıllık sağkalm %10'dan azdır. Bundan dolayı RHK genitoüriner sistemin en ölümcül tümördür.

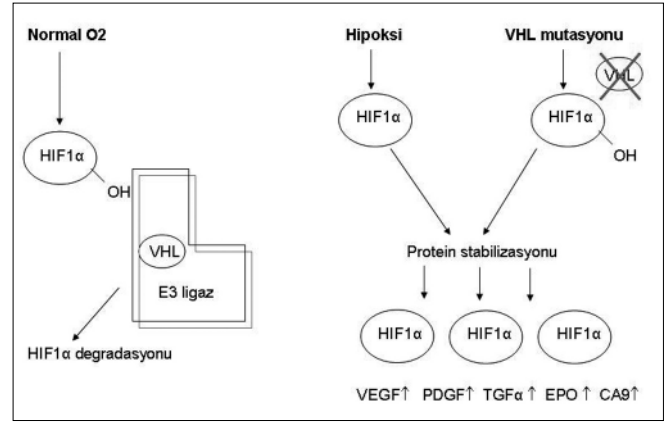
RHK'nın moleküler biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile tedavide hedef alınabilecek bir çok moleküler yol belirlenmiştir. von Hippel-Lindau (VHL) geninin de regülasyonunda rol aldığı anjiyogenez ile ilişkili büyüme faktörleri en önemli hedeflerdir (6). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF – vascular endothelial growth factor) tümör anjiyogenezinde kritik rolü olan bir sitokindir. Klinik olarak vaskülarize bir tümör olan RHK'da anjiyogenetik

aktivite VEGF ekspresyonu ile doğru orantılıdır. Bu nedenle RHK tedavisinde VEGF inhibisyonuna yönelik tedaviler günümüzde öne çıkmaktadır (6).

“RHK'nın moleküler biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile tedavide hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. von Hippel-Lindau (VHL) geninin de regülasyonunda rol aldığı anjiyogenez ile ilişkili büyüme faktörleri en önemli hedeflerdir (6). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF – vascular endothelial growth factor) tümör anjiyogenezinde kritik rolü olan bir sitokindir. Klinik olarak vaskülarize bir tümör olan RHK'da anjiyogenetik aktivite VEGF ekspresyonu ile doğru orantılıdır. Bu nedenle RHK tedavisinde VEGF inhibisyonuna yönelik tedaviler günümüzde öne çıkmaktadır”



Şekil 1. Tirozin kinaz aracılı sinyal yollarının illüstrasyonu. Ligandın tirozin kinaz reseptörüne bağlanması protein zincirinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Hücre siklusunun progresyonu artmış anjiyogenez, vasküler geçirgenlik, hücre proliferasyonu, ve metastaz ile sonuçlanır.



Şekil 2. HIF-1'in (hypoxia-inducible factor-1) VHL (von Hippel Lindau) geni tarafından regülasyonu. Normoksik durumlarda VHL proteini hidroksile HIF-1'e bağlanarak proteolitik degradasyonunu sağlar. Hipoksik durumlarda veya VHL geninin inaktif olduğu durumlarda ise HIF-1 hücre içinde artarak VEGF, PDGF, TGF-α, eritropoietin, karbonik anhidraz 9 (CA-9) gibi hipoksiye duyarlı genlerin transkripsiyonunu sağlar.

Tirozin kinazlar

Epidermal büyüme faktörü

Tümör hücrelerinin proliferasyonunda büyüme faktörlerinin reseptörleri aktive etmesi önemli bir basamaktır. 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)] (7). Bu tür EGF reseptörleri, tip 1 reseptör tirozin kinazlar olarak da bilinirler. Bu reseptörler, hücre dışı ligand

bağlanma parçası ve hücre içi tirozin kinaz parçası olan transmembran glikoproteinlerdir (Şekil 1). Reseptörler tek ünite olarak (monomer) inaktiftirler fakat ligand bağlandığında yani, hücre dışı parça, EGF ve diğer ligandlar (amphiregulin, transforming growth factor-alfa, heparin-binding EGF, betacellulin, epiregulin ve neuregulin G2b) tarafından aktive edildiğinde reseptörler aktif çiftler (dimer) oluştururlar (8). Dimer oluşumu internal tirozin kinaz parçasının aktivasyonunu sağlar ve böylece protein fosforilasyonu katalizlenmiş olur (7, 8-11). Daha sonraki adım hücre sitoplazmasında ras proteininin 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 (Şekil 1) (9-11).

EGF reseptörünün fizyolojik olmayan aktivasyonu kontrol edilemeyen hücre bölünmesi ve sonunda tümör büyümesi ile sonuçlanır (Fig.1). 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 (9-13). Bu hücre içi yollar fosfatidilinositol 3-kinaz, aşağı akım protein-serin/treonin kinaz (PI3K/Akt) yollarını ve Jak/Stat yolunu içerir (10).

Kanser hücrelerinde artmış EGFR-aracılı sinyal, apoptozisi bloke edebilir ve böylece bölünmeye devam eden anormal hücrelere izin verir (10). Benzer şekilde kanser hücrelerinde artmış EGFR aracılı sinyal, VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin üretimini de stimüle eder. EGF reseptörünün aktivasyonu tümör

hücrelerinin özellikle vasküler endotele invazyonunu arttırarak metastaza yol açar (10, 1, 14).

İnsan tümörlerinde EGF reseptörü aşırı miktarda eksprese edildiğinden kanser tedavisinde bu reseptörün inhibisyonu rasyoneldir. Renal hücreli karsinomların %50-90'ı EGF reseptörü eksprese eder (8). Birçok insan tümöründe EGF reseptörünün aşırı miktarda ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (10). Günümüzde EGF reseptörünü inhibe etmek için iki yaklaşım mevcuttur: monoklonal antikolar ve EGFR tirozin kinaz enzim inhibitörleri. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKi) katalitik tirozin kinaz parçasına bağlanmak için adenozin trifosfat (ATP) ile yarışan küçük moleküllerdir. Bu küçük moleküller aşağı sinyal yollarının başlamasını bloke ederler.

Vasküler endotelial büyüme faktörü

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF-vascular endothelial growth factor) platelet-kökenli büyüme faktörü (PDGF-platelet derived growth factor) ailesinin bir üyesidir ve yeni vasküler yapının oluşmasından sorumludur (15). Tümörün yaşaması, büyümesi ve metastaz yapabilmesi için yeni kan damarlarına ihtiyacı vardır (16). Anjiyogenez var olan kan damarlarından yeni mikrovasküler yapıların gelişmesi demektir ve yara iyileşmesinde, menstrual siklusta ve tümör büyümesinde görülür (17-18). VEGF, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tüp oluşumuna neden olan ve vasküler geçirgenliği arttıran en potent endotel hücre spesifik anjiyogenik faktördür (18-20). RHK'da VEGF ekspresyonu tümör vaskülaritesi ile korelidir ve prognozun belirgin bir göstergesi olabilir (16, 21). Tümör

“İnsan tümörlerinde EGF reseptörü aşırı miktarda eksprese edildiğinden kanser tedavisinde bu reseptörün inhibisyonu rasyoneldir. Renal hücreli karsinomların %50-90'ı EGF reseptörü eksprese eder (8). Birçok insan tümöründe EGF reseptörünün aşırı miktarda ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir (10). Günümüzde EGF reseptörünü inhibe etmek için iki yaklaşım mevcuttur: monoklonal antikolar ve EGFR tirozin kinaz enzim inhibitörleri.”

Tablo 1. Renal Hücreli Karsinomda kullanılan hedef yönelik tedavi ajanları.

Ajan	Hedef	Mekanizma	Klinik deneme aşaması
Bevacizumab	VEGF	Monoklonal ab	Faz II, III
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF-1	TKİ	Faz II, III
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, KİT, FLT-3	TKİ	RHK'da FDA onaylı
Temsirolimus	mTOR	mTOR inhibitör	FazII, III
AG 013736	VEGFR, PDGFR	TKİ	RHK'da FDA onaylı
PTK787	VEGFR, PDGFR	TKİ	Faz II, III
Imatinib	PDGFR, c-kit	TKİ	RHK'da FDA onaylı
Gefitinib	EGFR	TKİ	Faz II
Erlotinib	EGFR	TKİ	Faz I Faz II Faz II Faz II

Kısaltmalar: VEGFR= Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, PDGFR= Platelet Derived Growth Factor Receptor, EGFR= Epidermal Growth Factor Receptor, TKİ= Tirozin kinaz inhibitörü, ab= antikor, mTOR= mammalian target of rapamycin, FDA=Food and Drug Administration.

damarlarının endotel hücrelerinde VEGF reseptör-1 (VEGFR-1) ve VEGF reseptör-2 (VEGFR-2) olmak üzere iki tip VEGF reseptörü ağırlıklı olarak bulunur (22, 23). VEGF, endotel hücrelerinde trombomodulin ve doku faktörü ekspresyonunu artırarak hemostazı da etkileyebilir (18,24-25). VEGF bir çok seviyede bir dizi büyüme faktörü (MAPK ve PI3K) ve onkogen tarafından regüle edilir (26). Tüm bu nedenlerden dolayı VEGFR tirozin kinaz aktivitesini hedef alan ajanların kullanılması kanser tedavisinde rasyonel bir seçenektir.

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 cevap kontrol eder. Şeffaf hücreli RHK'lı hastaların çoğunda tümör baskılayıcı VHL geni delesyon, mutasyon veya metilasyon yoluyla inaktive olmuştur (15). VHL geninin ürünü olan VHL proteinini, elongin B, elongin C ve CUL-2 proteinlerine bağlanarak E3 ubiquitin ligaz kompleksini oluşturur. Ubiquitinler, denatüre olmuş proteinleri işaretleyerek proteozomlar tarafından ayrıştırılmalarını sağlayan protein kompleksleridir. Dolayısıyla VHL protein kompleksi (E3 ubiquitin kompleksi) önemli proteinlerin degradasyonunu kontrol eder (27). Bu kompleksin en önemli he-

defi HIF-1α'dır. HIF-1α, hipoksik ve stresli durumlarda hücrel cevap kontrol eden hücre içi bir proteindir. Normal durumlarda, HIF-1α enzimatik olarak hidroksile edilir ki bu da VHL protein kompleksinin HIF-1α'ya bağlanarak degradasyonunu sağlar. Böylece HIF-1α hücre içinde düşük seviyede bulunur (Şekil 2). Hipoksik durumlarda ise HIF-1α hidroksile olmadığı için VHL protein kompleksi HIF-1α'ya bağlanamaz ve degradasyonunu sağlayamaz (28). 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 glikoz metabolizması gibi görevleri olan VEGF, PDGF, TGF-α (transforming growth factor-alfa), eritropoietin, karbonik anhidraz 9 (CA-9) gibi hipoksiye duyarlı genlerin transkripsiyonunu sağlar (29-31) (Şekil 2). VEGF ve PDGF gibi proteinlerin artışı tümör anjiyogenez 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 (32-33). Sonuç olarak RHK'nın transformasyon, büyüme ve yayılmasını indükleyen HIF-1α aracılı bu büyüme faktörlerinin inhibisyonu hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturur.

RHK'da monoklonal antikorlar

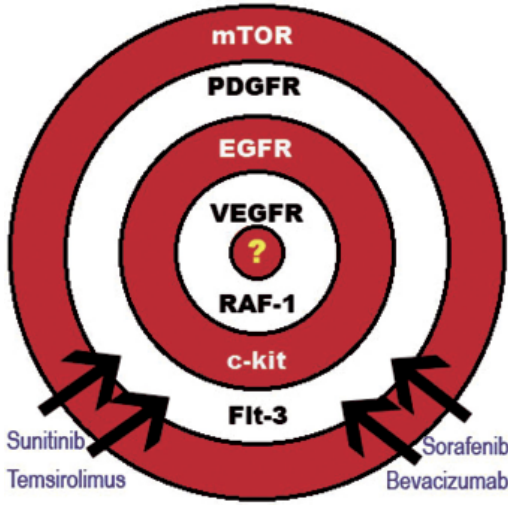
Anti-EGFR ajanlar

Bir anti-EGFR antikor olan cetuximab (Erbix) ile yapılan faz II çalışmada ileri evre 55 RHK'lı hastanın hiçbirinde parsiyel veya tam cevap izlenmemiştir (34). Foon ve arkadaşları immünoterapiye cevap vermeyen 31 hastaya Abgenix anti-EGFR antikorunu sekiz haftalık infüzyonlar şeklinde vermişler ve iki hastada (%6) parsiyel cevap, 18 hastada (%58) stabil hastalık bildirmişleridir (35).

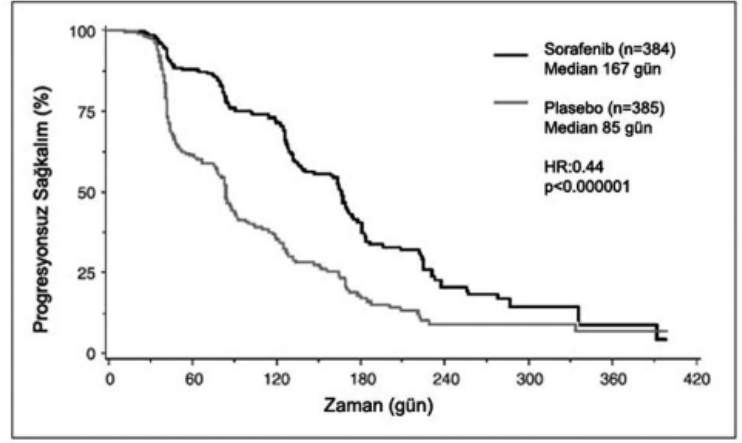
Anti-VEGF ajanlar - Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin), VEGF'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikorudur. Bu antikor VEGF'e bağlanarak ligandın tüm biyolojik aktif formlarını nötralize eder (36). Yang ve arkadaşlarının yaptığı faz II çalışmada daha önceden iki kez sistemik tedavi almış 116 RHK'lı hasta plasebo, VEGF antikor bevacizumab 3 mg/kg ve bevacizumab 10 mg/kg olarak randomize edilmişlerdir (37). Medyan progresyonsuz sağkalım plasebo grubunda 2.5 ay iken, bevacuzimab 10 mg/kg grubunda 4.8 ay olarak bulunmuştur (P<0.001). Bevacuzimab tedavisi alan hastaların %30'u ha-

“Tümörün yaşaması, büyümesi ve metastaz yapabilmesi için yeni kan damarlarına ihtiyacı vardır (16). Anjiyogenez var olan kan damarlarından yeni mikrovasküler yapıların gelişmesi demektir ve yara iyileşmesinde, menstrual siklusta ve tümör büyümesinde görülür (17-18). VEGF, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tüp oluşumuna neden olan ve vasküler geçirgenliği arttıran en potent endotel hücre spesifik anjiyogenik faktördür (18-20). RHK'da VEGF ekspresyonu tümör vaskülaritesi ile koreledir ve prognozun belirgin bir göstergesi olabilir”



Şekil 3. RHK'da moleküler hedefler ve hedefe yönelik ajanlar.



Şekil 4. Kaplan-Meier analizi ile sorafenib ve plasebo alan gruplarda progresyonsuz sağkalım.

yatta 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. Kanser ve Lösemi Grubu B (CALGB – Cancer and Leukemia Group B) tarafından halen sürdürülmekte olan faz III çalışmada daha önceden tedavi almamış metastatik RHK'lı hastalar, interferon alfa (haftada 3 kez 9 MU) ve plasebo veya interferon alfa (haftada 3 kez 9 MU) ve bevacizumab (haftada 2 kez 10 mg/kg intravenöz) tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmanın erken sonuçları 2007 ASCO toplantısında açıklanmıştır (38) Progresyonsuz sağkalım interferon alfa – bevacizumab grubunda, interferon alfa – plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (10.2 aya karşılık 5.4 ay, $P < 0.0001$). Objektif tümör cevabı da bevacizumablı grupta daha yüksek bulunmuştur (%30.6'ya karşılık %12.4, $P < 0.0001$). Interferon alfa'ya bevacizumab eklenmesi ile genel sağkalımda yükseliş trendi gözlenmiştir ($P = 0.0670$). Bununla beraber yan etkilerden dolayı ilacı kesme interferon alfa – bevacizumab grubunda daha fazla olmuştur (%12'ye karşılık %28). Halsizlik, hipertansiyon, proteinüri gibi yan etkiler bevacizumab grubunda daha fazla görülmekle beraber nadiren ciddi derecede olmuşlardır.

RHK'da tirozin kinaz inhibitörleri

İlk geliştirilen TKI'ler, gefitinib (Iressa) ve erlotinib (Tarceva) gibi EGF reseptör inhibitörleridir. Daha sonra geliştirilen TKI'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 SU 11248 (Sunitinib); c-kit ve PDGFR'ı hedef alan imatinib (Glivec); VEGFR-2 ve PDGFR'ı hedef alan AG013736 RHK'da kullanılan diğer ajanlardır (Şekil 3) (Tablo 1). İmmünoterapiden fayda görmemiş RHK'lı hastalarda sorafenib, sunitinib ve AG013736 ile yapılan faz II çalışmalarda %40'a yakın parsiyel cevap alınmıştır. Sorafenib ve sunitinibin etkinliği faz III çalışmalarda gösterilmiş ve RHK'lı hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (39-40).

Sorafenib

Sorafenib, hücre proliferasyonunu sağlayan RAS/RAF/MEK/ERK gibi sinyal yollarında etkin olan RAF-1'in kuvvetli bir inhibitörüdür. Ayrıca anjiyogenezi sağlayan VEGFR-2 ve PDGFR- β gibi tirozin kinaz reseptörlerini

“Sorafenib, hücre proliferasyonunu sağlayan RAS/RAF/MEK/ERK gibi sinyal yollarında etkin olan RAF-1'in kuvvetli bir inhibitörüdür. Ayrıca anjiyogenezi sağlayan VEGFR-2 ve PDGFR- β gibi tirozin kinaz reseptörlerini de inhibe eder (41). Zenograft modellerde neovaskülarizasyonu inhibe ettiği ve tümör proliferasyonunu durdurduğu gösterilmiştir.”

de inhibe eder (41). Zenograft modellerde neovaskülarizasyonu inhibe ettiği ve tümör proliferasyonunu durdurduğu gösterilmiştir (41). 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 (42). Periferik lenfositlerde ERK fosforilasyonunun azalması ile kanıtlanan biyolojik aktivite 200 mg ve üzerindeki dozlarda görülmüştür ve bu da ilacın pre-klinik 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 (43). 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 ($P = 0.0077$). Medyan 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.

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

“Sorafenib, Aralık 2005 tarihinde metastatik RHK’lı hastaların birincil ve ikincil tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib, VEGFR-2, PDGFR-β, KİT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe eden selektif, çok hedefli bir oral oksindol tirozin kinaz inhibitörüdür (15). Şeffaf hücreli RHK’da VEGF ve PDGF reseptörlerinin ekspresyonu artmış olduğundan, bu hastalıkta sunitinibin potansiyelini değerlendirmek rasyoneldir. Sunitinib, imatinibin (PDGFR TKİ) başarısız olduğu meme kanseri ve gastrointestinal stromal tümörlerde (GİST) de çalışılmaya başlanmıştır.”

faz III çalışma olmasından dolayı önemlidir (39). Histolojik olarak kanıtlanmış rezeke edilemeyen veya metastatik 903 şeffaf hücreli RHK’lı hasta oral sorafenib (günde iki kez 400 mg) veya plasebo 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 olarak belirlenmiştir. Medyan sağkalım sorafenib alan grupta 19.3 ay iken plasebo grubunda 15.9 ay olarak bulunmuştur (P=0.02). 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. Medyan progresyonsuz sağkalım, sorafenib grubunda 5.9 ay, plasebo grubunda ise 2.8 ay olarak rapor edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur (P<0.001) (Şekil 4). Progresyonsuz sağkalımdaki bu avantaj yaş, Motzer prognoz skoru, metastaz yeri ve önceki tedavi dahil olmak üzere bütün alt gruplarda görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım süresinin sorafenib grubunda iki kat daha uzun bulunması nedeni ile faz III çalışma, plasebo grubundan sorafenib grubuna geçiş olacak şekilde modifiye edilmiştir. Sorafenib, Aralık 2005 tarihinde metastatik RHK’lı hastaların birincil ve ikincil tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ilk tirozin kinaz inhibitörüdür.

İlaça bağlı yan etkiler, plasebo ile karşılaştırıldığında sorafenib grubunda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur: 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 (39).

Sonuçlanan ve devam eden 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 araştırılmıştır (44). Sorafenib alan hastalarda 3. haftada vasküler değişiklikler tespit edilme-ye 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 antianjiyogenik özelliklerini klinik olarak ortaya koymuştur.

Escudier ve arkadaşları tarafından yürütülen 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. Progresyon halinde sorafenib 2x400 mg/gün grubundaki hastaların dozu 2x600 mg/gün olarak arttırılacak, interferon grubundakiler ise sorafenib grubuna geçiş yapabileceklerdir. Devam etmekte olan bu çalışmanın ilk sonuçlarına göre sorafenib birincil tedavi olarak iyi tolere edilmiştir (45). Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın değerlendirilmesi, kısa izlem süresi nedeniyle henüz yapılmamıştır.

MRC (Medical Research Council) tarafından Haziran 2007’de başlatılan faz III SORCE çalışmasında, Leibovich skora sistemine göre orta veya yüksek rekürrens riskli (Lei-

bovich skor 3-11) metastatik olmayan RHK’lı hastalar primer tümör rezeksiyonu sonrası oral plasebo veya sorafenib gruplarına randomize edilmişlerdir. 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.

Toronto Üniversitesi’nde devam eden randomize olmayan başka bir faz II çalışmada metastatik RHK’lı hastalara sitoredüktif cerrahiden önce 12 hafta sorafenib (2x400 mg/gün) verilmektedir. Operasyon sonrası 6 haftalık ilaçsız bir dönemden sonra hastalar progresyon görülünceye kadar sorafenib almaya devam edeceklerdir. NCI (National Cancer Institute – ABD Ulusal Kanser Enstitüsü) tarafından sponsor edilen faz I çalışmada ise metastatik RHK’lı hastalarda sorafenib, gemcitabine ve capecitabine kombine tedavisinin maksimum tolere edilebilir dozu, doz sınırlayıcı toksisitesi ve etkinliği araştırılmaktadır.

SU 11248 (Sunitinib)

Sunitinib, VEGFR-2, PDGFR-β, KİT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe eden selektif, çok hedefli bir oral oksindol tirozin kinaz inhibitörüdür (15). Şeffaf hücreli RHK’da VEGF ve PDGF reseptörlerinin ekspresyonu artmış olduğundan, bu hastalıkta sunitinibin potansiyelini değerlendirmek rasyoneldir. Sunitinib, imatinibin (PDGFR TKİ) 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 zeno-graft modellerinde anti-tümör etkisi de bildirilmiştir (46). 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 (47-49). 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 sunitinib ikincil tedavide aktif olduğunu göstermektedir (50-51).

Faz II çalışmalar

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 (50-51). Daha önceki çalışmalar 75 mg'ın üzerinde hipertansiyonun görüldüğünü ve halsizliğin tedavi devam ettikçe arttığını (halsizlik bevacizumab ve sorafenibden daha fazla sınırlayıcı faktör olabilir) göstermişlerdir.

İlk çalışma sitokin tedavisinin başarısız olduğu RHK'lı 63 hastayı (55 hasta şeffaf hücreli RHK) içermektedir (50). Cevap, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleriyle (52) her 1-2 siklusta 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 medyan süre 8.7 ay olarak bildirilmiştir. Medyan 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 (51). 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. Medyan genel sağkalıma ulaşılabilmiştir 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 anti-tümör aktiviteye sahip gibi görünmektedir ve ikinci çalışmada görülen anti-tümör aktivite birinci çalışma tarafından desteklenmiştir.

Faz III çalışmalar

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) veya interferon alfa (haftada 3 kez 9 MU subkütan) gruplarına randomize edilmiştir (40). Medyan progresyonsuz sağkalım sunitinib grubunda 11 ay iken interferon alfa grubunda 5 ay olarak bulunmuştur ($P<0.001$). Sunitinib grubunda objektif cevap oranları interferon alfa ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (%31'e karşılık %6, $P<0.001$). İnterferon alfa 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 ($P<0.001$). Sonuçta birincil tedavi olarak sunitinib alan hastalarda, interferon alfa alan hastalar ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım daha uzun ve objektif cevap oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak sunitinibin ileri evre RHK'lı hastaların birincil tedavisinde kullanımı FDA tarafından Şubat 2007'de onaylanmıştır.

Devam eden diğer sunitinib çalışmaları

NCI tarafından sponsor edilen çok merkezli randomize faz III ASSURE (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma) çalışmasında (ECOG-E2805) metastazı olmayan, orta veya yüksek rekürrens riskli RHK'lı hastalar parsiyel veya radikal nefrektomi sonrası primer tedavi olarak sorafenib veya sunitinib gruplarına randomize edilmişlerdir. Yaklaşık 1300 hastanın değerlendirilmesi planlanan çalışmada primer amaç hastaliksız sağkalımı, sekonder amaç ise genel sağkalımı belirlemektir. Devam etmekte olan randomize faz II EFFECT çalışmasında ise standart sunitinib tedavisi (ilacın 4 hafta verilmesi ve 2 hafta kesilmesi şeklinde günlük 50 mg oral) günlük 37.5 mg tedavi ile karşılaştırılmaktadır. 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'nın resmi web sitesinden (www.cancer.gov/clinicaltrials) bilgi alınabilir.

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 (53). mTOR aktivasyonu HIF-1 α translasyonunu da artırır (54). Temsirolimus, mTOR'u inhibe eden bir rapamycin analogudur. Bir çok pre-klinik modelde temsirolimusun antitümör etkinliği gösterilmiştir (55).

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 infüzyon) ve hastaların %7'sinde parsiyel veya tam cevap izlenmiştir (56). Doz seviyeleri arasında cevap ve toksisite yönünden belirgin bir fark bulunmamıştır. Tümör progresyonuna kadar geçen medyan süre 5.8 ay ve medyan 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 interferon alfa haftada 3 kez s.c. (18 MU'ye çıkılacak şekilde) ($n=207$); temsirolimus 25 mg ($n=209$); temsirolimus 15 mg ve 6 MU interferon alfa haftada 3 kez s.c. kombinasyonu ($n=210$) (57). Temsirolimus haftada bir kez 30-60 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde verilmiştir. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tek başına temsirolimus alanlarda, tek başına interferon alanlara göre daha uzun bulunmuştur (genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için P değerleri sırasıyla 0.008 ve <0.001). Kombinasyon tedavisinin genel sağkalım açısından interferon alfa ile karşılaştırıldığında belirgin üstünlüğü ortaya konulmamıştır, fakat bu grupta daha fazla yan etki görülmüştür. Medyan sağkalım interferon, temsirolimus ve kombinasyon gruplarında sırasıyla 7.3, 10.9 ve 8.4 ay olarak bulunmuştur. Döküntü, periferik ödem, hiperglisemi ve hiperlipidemi temsirolimus grubunda, halsizlik ise interferon grubunda daha fazla rapor edilmiştir. Sonuç olarak interferon alfa ile karşılaştırıldığında temsi-

“RHK tedavisinde son altmış yıldır hiçbir değişiklik olmamasına rağmen immunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler yeni umutlar doğurmuştur. İyi ve orta prognozlu hastaların birincil tedavisinde sunitinib, kötü prognozlu hastaların birincil tedavisinde temsirolimus ve metastatik hastalığın ikincil tedavisinde ise sorafenib FDA tarafından onaylanmış ve klinik uygulamaya girmişlerdir. Gelecekteki çalışmalar hedefe yönelik ajanların tek başına veya kombine bir şekilde nasıl daha iyi ve efektif kullanılacağını sorgulayacaklardır”

Kaynaklar

1. Jemal A, Sigel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57(1):43-66.
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 Feb;163(2):408-17.
5. Bukowski RM. Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol. 2001 May;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 Feb 15;13(4):1098-106.
7. Wells A. EGF receptor. Int J Biochem Cell Biol. 1999 Jun;31(6):637-43.
8. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. Endocr Relat Cancer. 2004 Dec;11(4):689-708.
9. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Are heterogenous results of EGFR immunoreactivity in renal cell carcinoma related to non-standardised criteria for staining evaluation? J Clin Pathol. 2004 Jul;57(7):773-5.

rolimus metastatik RHK'lı hastalara birincil tedavi olarak verildiğinde genel sağkalımı arttırmıştır. Bu ajanın metastatik RHK'lı hastalarda birincil tedavi olarak kullanımı FDA tarafından Mayıs 2007'de onaylanmıştır.

Temsirolimus ile ilgili bir çok çalışma halen devam etmektedir. Daha önceden sunitinib tedavisi almış ama yanıt alınamamış metastatik RHK'lı hastalar, temsirolimus 25 mg (haftada bir kez intravenöz infüzyon) veya oral sorafenib (2x400 mg/gün) gruplarına randomize edilmişlerdir. NCI tarafından sponsorize edilen fakat henüz aktif olarak başlanmamış CWG (Cytokine Working Group) çalışmasında bevacizumab, sorafenib ve temsirolimusun ikincil tedavi olarak etkinlikleri çeşitli kombinasyonlarda araştırılacaktır.

AG 013736

AG 013736, VEGFR ve PDGFR fosforilasyonunu inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Rini ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli faz II çalışmada, sitokin refrakter metastatik RHK'lı hastalara 2x5 mg oral AG 013736 verilmiş ve hastaların %46'sında parsiyel cevap izlenmiştir (58). Hipertansiyon, stomatit, halsizlik ve diyare gibi tedaviye

bağlı yan etkiler hastaların %12'sinde rapor edilmiştir (Grade 3/4 diyare %8, hipertansiyon %15, halsizlik %8).

SONUÇ

RHK tedavisinde son altmış yıldır hiçbir değişiklik olmamasına rağmen immunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler yeni umutlar doğurmuştur. İyi ve orta prognozlu hastaların birincil tedavisinde sunitinib, kötü prognozlu hastaların birincil tedavisinde temsirolimus ve metastatik hastalığın ikincil tedavisinde ise sorafenib FDA tarafından onaylanmış ve klinik uygulamaya girmişlerdir. Gelecekteki çalışmalar hedefe yönelik ajanların tek başına veya kombine bir şekilde nasıl daha iyi ve efektif kullanılacağını sorgulayacaklardır.

10. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2787-99.
11. Lundberg AS, Weinberg RA. Control of the cell cycle and apoptosis. Eur J Cancer. 1999 Dec;35(14):1886-94.
12. Brugge JS, McCormick F. Cell regulation intracellular networking. Curr Opin Cell Biol. 1999;11:173-76.
13. 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 Oct;32A(11):1977-82.
14. 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 Nov 1;65(3):203-15.
15. Rini BI. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. Oncologist. 2005 Mar;10(3):191-7.
16. 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 Jul 15;62(14):4123-31.
17. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst. 1990 Jan 3;82(1):4-6.
18. 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 Sep 1;22(9):1500-5.
19. Drevs 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 Jul 15;62(14):4015-22.
20. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol. 1995 May;146(5):1029-39.
21. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. Virchows Arch. 2000 Apr;436(4):351-6.
22. 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 Nov 1;20(21):4368-80.
23. Brown LF, Detmar M, Claffey K et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. EXS. 1997;79:233-69.
24. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Holzmüller H et al. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. Blood. 1999 Jun 1;93(11):3811-23.
25. Calnek DS, Grinnell BW. Thrombomodulin-dependent anticoagulant activity is regulated by vascular endothelial growth factor. Exp Cell Res. 1998 Jan 10;238(1):294-8.

26. Blancher C, Moore JW, Robertson N, Harris AL. Effects of ras and von Hippel-Lindau (VHL) gene mutations on hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , HIF-2 α , and vascular endothelial growth factor expression and their regulation by the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *Cancer Res.* 2001 Oct 1;61(19):7349-55.
27. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2004 May;4(5):381-93.
28. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999 May 20;399(6733):271-5.
29. 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 U S A.* 1994 Oct 11;91(21):9700-4.
30. Kamura T, Sato S, Iwai K et al. Activation of HIF1 α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Sep 12;97(19):10430-5.
31. Bardos JI, Ashcroft M. Hypoxia-inducible factor-1 and oncogenic signalling. *Bioessays.* 2004 Mar;26(3):262-9.
32. De Paulsen N, Brychzy A, Fournier MC et al. Role of transforming growth factor- α 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 U S A.* 2001 Feb 13;98(4):1387-92.
33. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist.* 2002;7 Suppl 4:31-9.
34. 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 Feb;21(1):99-101.
35. 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 Mar 1;58(3):984-90.
36. 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 Oct 15;57(20):4593-9.
37. 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 Jul 31;349(5):427-34.
38. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 3.
39. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
40. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
41. 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 Oct 1;64(19):7099-109.
42. 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 Feb 10;23(5):965-72.
43. 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 Jun 1;24(16):2505-12.
44. 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 Oct;42(15):2472-9.
45. Escudier B, Szczylik C, Demkow T et al. Randomized phase II trial of the multikinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment naïve patients with metastatic renal cell carcinoma [abstract 4501]. *J Clin Oncol* 2006;24:217s.
46. 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 Jan;9(1):327-37.
47. 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).
48. 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 Feb 1;105(3):986-93.
49. 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 Nov 15;9(15):5465-76.
50. 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 Jan 1;24(1):16-24.
51. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
52. Therasse P, Arbuuck 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 Feb 2;92(3):205-16.
53. 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 Feb;178(2):235-46.
54. Hudson CC, Liu M, Chiang GG et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol.* 2002 Oct;22(20):7004-14.
55. 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 Dec 15;104(13):4181-7.
56. 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 Mar 1;22(5):909-18.
57. Hudes GR, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
58. Rini B. SU11248 and AG013736: current data and future trials in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2005 Dec;4(3):175-80.