

Böbrek tümörlerinde immunoterapi

Dr. Murat Lekili

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

Renal Kanser tüm solid tümörlerin %3'nü oluşturmaktadır ve son yıllarda insidanda artma olduğu bildirilmektedir (1,2,3). Bölgesel olarak ilerlemiş yada metastatik olgular yeni olguların hemen hemen yarısını oluşturmaktadır. Metastatik renal kanserlerin tedavisi henüz çözülmemiş bir konudur. Tanıda metastatik olan olgulardaki tedaviye cevap oranları (%15-20) ve düşük sağlıtım oranları (%6-8) halen kullanılmakta olan tedavi yöntemleri konusunda güvensizlik oluşturmaktadır (4-7). Yaş, ko-morbiditeler, heterojen histolojik yapı ve yavaş doğal seyir potansiyeli kanserin tedavi edilmesi ile destekleyici, semptomlara yönelik tedavi kararının verilmesinde zorluklara yol açmaktadır. Histolojik subtip tedaviye yanıtta oldukça önemli bir faktör olmakla kalmayıp immun sisteme dayalı tedavilere yanıtı da etkilemektedir. Şeffaf hücreli tipi immunoterapiye en iyi yanıtı verirken, granüler hücreli, papiller ve sarkomatoid tip çoğu kez immunoterapiye dirençli olmaktadır. Bununla beraber renal kanserlerin bir şans olarak %70'i de şeffaf hücreli tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda ilk deneyimler, klasik sitotoksik ilaçlarla yapılan kombinasyon tedavilerindeki sınırlı da olsa başarılı sonuçlar özellikle metastatik renal hücreli kanserde yeni immunoterapötik tedavi yöntemleri konusunda çalışmalarını hızlandırmıştır.

TANIMLAR

Böbrek tümörlerinde immunoterapi programlarını açıklamadan önce konunun daha kolay anlaşılabilir olmasını sağlamak açısından bazı tanımların verilmesinin yararlı buluyorum.

Immunolojik tedavi stratejileri pasif ve aktif immunoterapi olmak üzere iki genel kategori olarak değerlendirilmektedir.

Pasif immunoterapi etkin molekül yada hücrelerin hastaya direkt uygulanması ve hasta immun sisteminin katılmadığı tedavi biçimi olarak tanımlanırken aktif immunoterapi de hasta immun sisteminin etkinliğini artırma ön plana çıkmaktadır. Pasif ve aktif immunoterapi spesifik olabildiği gibi nonspesifik de olabilir. Nonspesifik immunoterapi inflamasyonu indükler yada diğer taraftan halen aktif olan immun cevabı artırabilir. Buna en tipik örnek mesane tümörlerinde kullanılan BCG terapisi. Buna karşılık spesifik immunoterapi tümöre özgü antijenlerin T hücreleri yada antikörlerle tanınmasını sağlamaktadır. Tablo 1'de ürolojik kanserlerde çalışılan immunoterapi stratejileri izlenmektedir.

Böbrek tümörlerinde immunoterapinin kullanılmasını destekleyen teori hasta immun sisteminin tümör kontrolündeki rolü ve bu rolün dışarıdan olası stimülasyonunun gözlemlenmesinden

kaynaklanmaktadır. Renal karsinomanın değişken doğal seyri, spontan regresyonu, metastatik lezyonların gecikmeli olarak ortaya çıkabilmesi, hastadan hastaya değişebilen tümör ikilenme zamanı hastanın immunolojik sisteminin tümör üzerinde etkilerinin olduğunu düşündürmekte ve araştırmacıları bu yöne sevk etmektedir.

Kanser hücresi genetik instabilite, apoptozise direnç, düzensiz büyüme ve metastaz kapasitesini içeren bir malign fenotip oluşturmaktadır. Buna karşılık yine aynı kanser hücresi immunolojik sistem açısından antikörler, doğal öldürücü (natural killer=NK) lenfositler, sitotoksik T lenfositler için potansiyel bir hedef teşkil etmektedir. Gerçekten de kanser hücreleri yüzeylerinde özel, anormal antijenler bulundurmaktadır. Bu antijenite teorik olarak immun sistemce yabancı olarak tanınarak yok edilmeye çalışılmakta ve böylece klinik yarar sağlanmaktadır. Ancak klinik yanıt her zaman beklediği gibi olmamakta ve yanıtız sorular gide rek artmaktadır.

- Bazı kanserlerde tam cevap alınmasını sağlayan antijenik yapı nedir?
- Tedaviye yanıtı sağlayan hasta genetik yapısı hangisidir? Hangi hasta tipi hangi tedavi türüne cevap verecektir? Öngörmek olası mı?
- Tedaviye dirençli kanser genetiği nedir?

Bunlar ve benzeri pekçok soru yanıt beklemekte ve tedaviye yanıtın düşük olmasına yol açan immun yetersizliğin mekanizmasını araştırma çalışmaları hızla devam etmektedir. T-lenfosit fonksiyon bozukluğu, dendritik hücre fonksiyon kaybı, tümöre özgü antijenik yapının ortaya konulmasına yönelik çalışmalar yanında hasta immun sisteminin tümör antijenitesini tanıyamasına yol açan anergi yada immun toleransın mekanizması açıklanmaya çalışılmaktadır (8-12). Bunun arkasından bu toleransı yok edecek aşı manipülasyonları da yoğun olarak araştırmacıların en sıcak konuları arasında gelmektedir.

RENAL HÜCRELİ KANSERDE IMMUNOTERAPI

Özellikle metastatik renal kanser tedavisinde standart bir tedavi rejimi hala yoktur. Fakat yine de metastatik renal kanserli hasta klinik çalışmalar dışında interferon yada interlökin-2 tedavisi almaktadır. Bu sitokinler bazı hastalarda tümör küçülmesini sağladığı gösterilen yegane ilaçlardır. Ancak, hangi hastaların bu tedavilerden yarar göreceğini yada hangi sitokin rejiminin daha etkin olduğunu gösteren hiçbir kesinleşmiş veri yayınlanmış du-

INTERFERONLAR

IFN-alfa Avrupa'da renal hücreli kanser tedavisinde onaylanmış bir sitokindir. Çok çeşitli klinik çalışmaya dayalı olan bu onay ile metastatik RCC'de IFN-alfa rutin kullanımdadır (17,18). Yan etkilerin doza bağımlı olması ile de tek ajan yada kemo-terapötiklerle kombinasyon halinde ayaktan tedavi şeklinde uygulanmaktadır. Toksikite daha çok kombinasyondaki IL-2 yada diğer sitotoksik ajanlara bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler grip benzeri sendrom (halsizlik, ateş, döküntüler, iştah kaybı, myalji, artralji, baş ağrısı), mukoz membranlarda ve ciltte kuruluk, mental durumda değişimler, depresyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Profilaktik olarak asetaminofen ve difenhidramin interferona tolerabiliteyi artırmaktadır. Antidepresif kullanımı ise henüz tartışılma aşamasında olup rutin olarak kullanılmamaktadır (19).

Interferonların antiviral aktivitesi yanında immunomodülatör fonksiyonu ve hücre proliferasyonunun düzenleyici rolleri vardır. Ayrıca angiogenezin inhibisyonunda da rolleri bilinmektedir (20). İmmun sistemin mononükleer hücreleri tarafından üretilirler. Üç farklı antijenik subtipi klinik olarak kullanımdadır. IFN-alfa, beta ve gama.

Özellikle metastatik renal

kanser tedavisinde standart bir tedavi rejimi hala yoktur. Fakat yine de metastatik renal kanserli hasta klinik çalışmalar dışında interferon yada interlökin-2 tedavisi almaktadır. Bu sitokinler bazı hastalarda tümör küçülmesini sağladığı gösterilen yegane ilaçlardır. Ancak, hangi hastaların bu tedavilerden yarar göreceğini yada hangi sitokin rejiminin daha etkin olduğunu gösteren hiçbir kesinleşmiş veri yayınlanmış durumda değildir.

Tablo 1. Ürolojik kanserlerde uygulanan immunoterapi stratejileri

İmmunoterapi Tipi	Kanser
PASİF İMMUNOTERAPİ	
Nonspesifik sitokinler	
Interferonlar	Prostat, mesane, RCC
TNF-alfa	Prostat
Spesifik mAb prostat	Prostat, mesane, RCC
T-cell adoptif terapi	Prostat, RCC
AKTİF İMMUNOTERAPİ	
Nonspesifik mikrobiyal ürünler	
BCG	Prostat, mesane
Rubratın	Mesane
M.phlei	Mesane
M.vaccae	Prostat
KLH	Mesane
Nonspesifik sitokinler	
IL-2	Prostat, mesane, RCC
IL-12	Prostat, mesane, RCC
IL-15	Prostat
Spesifik T-cell aktivitesi artırma	
CTLA-4 blokajı	Prostat
Bi-spesifik antikorlar	Prostat, RCC
Androjen ablasyonu	Prostat
Allojenik stem cell transplant	RCC
Spesifik artırılmış apoptozis	
Spesifik tümör spesifik T-cell cevap indüksiyonu	Prostat, mesane, RCC
Tümör hücre aşıları	Prostat, RCC
Tüm protein/peptid aşılması	
Çıplak DNA aşılması	Prostat, mesane
Rekombinan viral aşılar	Prostat
DC tabanlı aşılar	Prostat, mesane, RCC
Tümör spesifik antikor indüksiyonu	Prostat

rumda değildir. Klinik olarak belirgin tümör regresyonu çok düşük bir hasta grubunda gösterilmiş olup, interferon veya interlökin-2 monoterapileri çok düşük yanıt oranlarına sahiptir (%7.5 ve %6.5 10 haftada). Interferon+İnterlökin kombinasyonu %18.6 cevap oranını sağlamış ise de toplam sağkalımda monoterapiye istatistiksel bir üstünlük oluşturamamıştır (13).

Sitokinlerin aktivitesinin esas mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen bu ilaçların kanser hücresi üzerindeki etkileri indirektir. Sitokinler spesifik reseptörlerine bağlanarak intraselüler ve interselüler sinyal mekanizmasını başlatırlar. IL-2 T-hücre proliferasyonunun kuvvetli bir stimulatördür. Eğer sistemde anti tümör T hücre varsa IL-2 ile hızla proliferere olmağa başlar. Sonra bir dizi halinde tümör-spesifik sitotoksik T lenfositler=CTL, doğal öldürücü lenfositler=NK ve muhtemelen de intratümöral (Tümör infiltre edici lenfositler=TIL) aktive olarak kanser hücresini öldürmeye çalışırlar. Ayrıca interferonların antiangiogenetik etkilerinin de varlığı gösterilmiştir.

Ancak renal kanser hücreleri reseptörlerini kaplayarak veya lenfosit IL-2 reseptörleri ile ilişkiye girecek solubl IL-2 reseptörleri salgılayarak bu immunolojik etkinliğini önlemeğe çalışmaktadır (14, 15).

Renal kanser immunoterapisinde başarı sınırlıdır. Çalışmaların pekçoğunun metastatik kanser hastalarında olmasının bu düşük başarıda rolü olduğu bir gerçektir.

Yan etkilerin oluşu bazen hastalarda uzun sağkalımdan çok palyasyonun tedavide ilk hedef olmasına yol açmaktadır. Bazı klinik ve labarotuar bulguları uzun sağkalım ve yüksek cevap oranları için fikir verici olabilmektedir. Anemi olmayışı, hiperkalsemi olmayışı, normal laktat dehidrogenaz (LDH) oluşu, önceden nefrektomi yapılmış olması ve iyi performans oluşu tedaviye yanıtta etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır (16).

Tedavi öncesi prognostik faktörlerin bilinmesi, hastaya yada tümöre spesifik genetik yapının daha iyi anlaşılabilmesi, tedavinin yönlendirilmesinde daha kolay karar vermeyi sağlayacaktır.

Klinik olarak ilk kullanılan interferon IFN-alfa olup cevap oranları %10-25 arasında bildirilmiştir (21,22,23). Rekombinan teknolojinin gelişimiyle rekombinan IFN-alfa 2a ve rekombinan IFN-alfa 2b üretilmiş ve cevap oranları bu teknolojiyle birlikte %29'lara kadar tırmanabilmiştir (24,25,26,27,28). 1000 uygulama sonucu özetlenerek toplam cevap oranı %12 olarak bildirilmektedir (29).

IFN-alfa için kesinleşmiş bir optimal dozdan bahsetmek olası değildir. Randomize ve retrospektif çalışmalar sonrasında 5-20 MU/gün haftalık doz en iyi tolere edilebilen ve en iyi cevap oranlarının elde edildiği şema olarak gösterilmektedir (26, 30).

IFN-alfa ile 13-cis-retinoik asit'in sinerjistik etkileri söz konusu edilmişse de Faz 3 çalışmalar tek ajan IFN-alfa'ya bir üstünlük sağlamadığını ortaya koymuştur (31).

Daha yeni bir birliktelik olarak IFN-alfa+thalidomid kombinasyonu ilgi odağı olmuşsa da (9mIU IFN-alfa haftada 3 kez ve thalidomid 400mg/gün) 13 hastanın 4'ünde ciddi nörotoksosite meydana gelmiştir (32).

Devam etmekte olan ECOG çalışmasında (E2898) IFN-alfa2b ve IFN-alfa2b+thalidomid kombinasyonu karşılaştırması değerlendirilecektir (33).

IFN-alfa'nın pegile formu metastatik RCC'de faz 1 çalışma olarak gündeme gelmiş durumdadır. Ön sonuçlar haftalık uygulama ile daha uygun bir ilaçlama ve daha az toksisite yönünde avantajlı görünmekte, etkinlik değerlendirilmesi çalışma sonucunda yapılacaktır (34).

IFN-beta ve gama için metastatik böbrek tümörlerinde klinik başarı gösterilememiştir. IFN-beta ile yapılan küçük bir faz 2 çalışma IFN-beta için RCC'deki sayıyı kapatmış görünmektedir (35,36). IFN-gama için iki ilk çalışma %15 ve %30'luk cevap oranlarıyla ilgi görmüşse de çok merkezli bir faz 2 çalışma sonucunda 202 olguda %3'lük bir cevap oranı hayal kırıklığı yaratmıştır (37,38,39).

INTERLOKİN-2

IL-2 immün sistemde etkin hücreler üzerinde bir büyüme faktörü gibi rol oynamaktadır. Primer olarak aktive edilmiş CD4+ lenfositler tarafından üretilir. IL-2 gen ekspresyonu iki farklı sinyal ile başlatılır. 1. T hücre reseptörü ile CD3 kompleksinin bağlanması 2. Antijen içeren hücrenin oluşturduğu sekonder sinyal yada kostimülatör faktör (B7). Sonra IL2 molekülü IL-2 reseptörüne bağlanarak T hücre klonal genişlemesi meydana gelir (40). Si-

Tablo 2. IL-2 monoterapi Faz 3 çalışmaları (45,46)

Rejim	Hasta sayısı	Toplam Cevap (%)
720.000 IU/kg	133	20
72.000 IU/kg	128	11
720.000 IU/kg	74	18
72.000 IU/kg	71	7
250.000 IU/125.000 IU/kg	72	11

totoksik T hücre CD8+ T hücreler ve monositler stimule olur, lenfosit aktive öldürücü lenfosit (LAK) aktivasyonu oluşur (41,42). IL-2 ile stimule edilen monositler interferonlar ve tümör nekroz faktörü (TNF) salınımına neden olarak aktif hale gelen immün sisteme eklenirler (43).

IL-2'nin klinik uygulaması ile ilgili toplam 255 hastalık bir toplama seri olup 7 klinik çalışmanın sonucunun değerlendirilmesi ile toplam cevap oranı %15 olarak bildirilmiştir (44). Daha sonraları çeşitli doz şemalarıyla IL-2 monoterapi metastatik renal hücreli kanserin tedavisinde son derece popüler olmuştur. (Tablo 2).

Amerikan gıda ve ilaç birliği (FDA) metastatik RCC'de 600.000 IU/kg dozda IL-2 kullanımını onaylamıştır. Yavaş intravenöz infüzyon ile maksimum 14 doz olarak ve devamlı infüzyon yolu ile önerilmektedir (33). Doz şeması yine de çok değişkendir. 720.000 IU/kg her dozda, 72.000 IU/kg her dozda ve 18 mIU/kg 5 günde devamlı infüzyon şeklinde çeşitli kullanımlar söz konusudur (13, 47). Randomize çalışma sonuçları bolus yada devamlı infüzyonun etkinlik ve toksisite bakımından daha iyi olduğu yönündedir (33, 48). Yüksek doz çok daha fazla yan etki nedeni olmaktadır. Genel olarak dopamin infüzyonunun yapılabileceği, kan basıncının yakın izlemine sağlayacak monitorizasyonun olabileceği hastane bakımı gereklidir (47, 48).

Subkütan düşük doz IL-2 rejimleri geliştirilme aşamasındadır. Tolerabiliteyi artırma çabaları ile daha uzun tedavi süresi olmasına rağmen hastane bakımı gerekmeyişi, yoğun bakım ihtiyacı olmayışı bu

yolu tercih nedeni olabilecektir. Ancak karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları devam etmektedir.

Ölçülebilen tümör boyutlarında etkinlik genellikle yavaş olmaktadır. Değerlendirilen IL-2 kullanılan 8 çalışmada kısmi cevabın başlaması 67 günde olmuştur. Tam cevap alınan hastalarda bu süre daha da uzun olmaktadır (49).

SİTOKİN KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Antitümör immunitesi kompleks bir olay olması nedeniyle biyolojik cevap düzenleyicilerin birlikte uygulanması da mantıksal olabilmektedir. Sinerjik etkinin beklenen bir aktivite olarak düşünülmeğe başlanmasıyla sitokinlerin kombinasyonu gündeme gelmiştir.

Özellikle düşük doz ile ayaktan tedavi, düşük toksisite sağlaması kombinasyon tedavisi için neden oluşturmaktadır. IFN-alfa ve IL-2 ile yapılan faz 1 ve 2 çalışmaları % 6-30 cevap oranları sağlamıştır (50,51,52,53,54,55). Retrospektif çalışmalar %15 ve %20 gibi istatistiksel olarak anlamlı olmayan cevap oranlarına rağmen kombinasyonun ortanca sağkalım süresi açısından (9.1 vs 13 ay) yararlı olduğunu ortaya koymuştur (56).

İki faz 3 randomize çalışma cevap oranlarında kombinasyonun yararlı olduğunu ortaya koyarken toplam sağkalımda bir avantaj sağlamadığı sonucuna ulaşmıştır (Tablo 3)

IFN-alfa ve IL-2' ye 5-FU eklenmesi etkiyi arttırmamıştır. (58)

IL-2 inhalasyon tedavisi özellikle akciğer metastazlı hastalarda önerilen bir te-

Tablo 3. IL-2 monoterapi ile IL-2/IFN-alfa kombinasyon karşılaştırılması

Rejim	Hasta sayısı	Tam cevap (%)	Kısmi Cevap (%)
Negrier et al, 1998 (13)			
IL-2	138	1.5	5.0
IFN-alfa	147	0	7.5
IL-2+IFN-alfa	140	1.0	17.6
McDermott et al, 2001 (57)			
IL-2	94	8.0	17.0
IL-2+IFN-alfa	99	2.0	10.0

Subkütan düşük doz IL-2 rejimleri geliştirilme aşamasındadır. Tolerabiliteyi artırma çabaları ile daha uzun tedavi süresi olmasına rağmen hastane bakımı gerekmeyişi, yoğun bakım ihtiyacı olmayışı bu yolu tercih nedeni olabilecektir. Ancak karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları devam etmektedir.

davi yoludur. İnhal edilen IL-2 pulmonary metastazların ilerlemesini hastaların %70'nde durdurabilmiş ve toplam cevap oranı %16 olarak bildirilmiştir. Tedavinin en önemli bir diğer yönü olarak hastanın yaşam kalitesinin korunmasıdır. İnhalasyona ek olarak düşük doz SC IL-2 aşırı toksisite nedeniyle bırakılmıştır (59).

ADOPTİF İMMUNOTERAPİ

İmmun sistem hücrelerinin pasif transferi olarak tanımlanan adoptif immunoterapi özellikle IL-2'nin invitro olarak hücre kültürlerinde lenfosit hücre popülasyonunda oldukça yoğun bir genişlemeye yol açtığına görülmesiyle gündeme gelmiştir. İki hücre popülasyonu metastatik RCC için adoptif immunoterapi amaçlı kullanılmıştır. Lenfokin ile aktive edilmiş öldürücü hücreler (LAK) ve tümör infiltre edici lenfositler (TIL). Her iki hücre gurubu IL-2 ile beraber olarak kullanılmıştır.

LAK hücreleri dolaşımda bulunan lenfositlerin invitro olarak yüksek konsantrasyonlarda IL-2 ile karşılaştırılmasıyla oluşan hücrelerdir. Hayvan çalışmalarında bu hücrelerin IL-2 ile birlikte transfer edildiğinde ciddi sitotoksositeye yol açtıkları gösterilmiştir. Metastatik RCC hastalarında ilk deneyimlerde %35'e ulaşan cevap oranları bildirilmiştir. (60,61). Ancak daha sonraları bildirilen 3 randomize çalışmada ise yüksek ve düşük doz IL-2 LAK hücreleri ile birlikte ve yalnızca IL-2 verilerek karşılaştırılmış ve araştırma kolları arasında hiçbir fark gösterilememiştir (62).

Tümör hücre örneği alınarak düşük

doz IL-2 ile hücre kültürü oluşturulunca lenfositlerce oluşturulan tümör hücre yıkımı oluşmakta ve tümör hücreleri yıkılınca ortamda göreceli olarak saf olarak yalnızca tümör infiltre eden bir lenfosit hücre popülasyonu elde edilmektedir. TIL hücrelerinin adoptif transferi hastada tümör yıkımına yol açmaktadır. Bu şekilde tedavi sonrası toplam cevap oranı % 9.9 olarak bildirilmiştir (63). Ancak TIL hazırlanmasında ve transferinde güçlüklerden söz edilmektedir.

DIĞER INTERLÖKİNLER

IL-4 klinik kullanımda olan bir başka rekombinan sitokin olup, reseptörleri çeşitli hematopoetik ve nonhematopoetik hücrelerde bulunmaktadır ve aktive edilmiş yardımcı T lenfositlerce üretilmektedir. T ve B lenfosit fonksiyonlarını stimüle etmektedir. Hayvan deneylerinde anti-tümör aktivitesi gösterilmiş olmasına rağmen faz 1 klinik çalışmada metastatik RCC'de etkinliği gösterilememiştir (64).

IL-6 ileri evre RCC'de yükselmiş olarak bulunduğu için kullanılmış, granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktörle birlikte uygulandığı faz 1 çalışmada yan etkisi bakımından oldukça güvenilir olduğu halde antitümöral etkinlik açısından çalışma sonlandırılmıştır (65).

IL-12 monositler ve dendritik hücrelerce yapılan immün düzenleyici bir moleküldür. Antiproliferatif etki IL-12 tarafından indüklenebilen IFN-gama ile indirek yolla olmaktadır (66,67). Ancak ciddi yan etkiler söz konusudur.

ANTİKOR İMMUNOTERAPİ

İmmunolojik sistemin hücresel immunitenin dışında bir diğer önemli kısmı da antikorlarla karakterize humoral immünitedir. Buradan hareketle RCC tedavisinde immün sistemin hücresel komponenti yanında humoral immunitiyi de kullanmak söz konusu olabilmektedir. Bu konuda en basit olarak hücre yüzey proteini olan G250 çalışılmıştır. G250 antijeni renal kanserlerin pekçoğunda özellikle eksprese edilmektedir. İşaretlenmiş ve I131 ile işaretli radyoaktif G250 antikorunu klinik çalışmalarda uygulanmış ve bazı stabil hastalık yanıtı alınmıştır (68).

Epidermal büyüme faktörü reseptör antijeni (EGFR) henüz yeni çalışılmaya başlanmış bir moleküldür. Bu molekül tirozin kinaz reseptörü olup epidermal büyüme faktörü ve transforming growth faktör-alfa'ya bağlanır. EGFR renal kanserde artan miktarlarda salınır. EGFR tirozin kinaz bloku (Iressa) tirozin kinazın

hücre içinde fonksiyonlarını bloke ederek antiproliferatif etki yapmaktadır. İşte EGFR'ye yönelik antikor (ABX-EGF) bu yolu önleyeceğinden tirozin kinaz etkisini ortadan kaldırmaktadır. Metastatik renal kanserde minör (%58) ve kısmi cevap (%6) bildirilmiştir (69).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VGEF) ileri evre kanserlerde kan düzeyleri yükselen bir proteindir. VGEF reseptörlerine bağlanarak etki gösterir ve angiogenezi hızlandırır. Hayvan çalışmalarında tümörün indüklemediği VGEF üretimi yada yavaşça infüze edilmesi dendritik hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. VGEF'nin bir antikorla baskılanması dendritik hücre fonksiyonlarını yeniden başlatmaktadır (70). Bevacizumab (avastin) VGEF reseptör antikorunu olarak etki ederek VGEF'yi baskılamaktadır. Renal kanserli hastalarda yapılan faz 2 çalışmada ilerlemeye kadar geçen süre uzamış, ancak 110 hastadan yalnızca 3'ünde objektif yanıt alınabilmiştir (71).

HuKS-IL-2 tümör hedefli antikor ve sitokinlerin bağlayan bir proteindir. Epitelial hücresel adezyon molekülü KSA IL-2'ye bağlanır. Pekçok tümör hücre tipi yüzeylerinde KS antijeni içerir. Böylece sitokin aktivitesinin kanser hücresi üzerinde spesifik olarak etkinliğinin artması sağlanmış olmaktadır. Hayvan çalışmaları başarılı ise de faz 1 çalışma kapatılmıştır. (33).

L19 antikorunu tümör anjiogeneziinde rolü olan fibronektin isoformunun antikorudur. Aynı zamanda IL-2 ile bağlanır. Fareler üzerindeki çalışmanın sonuçları başarılı olarak bildirilmiştir (33).

NEFREKTOMİ VE İMMUNOTERAPİ

Metastatik RCC'de nefrektominin rolü tartışmalıdır. Ancak, primer tümör kitlesinin immün sistem üzerinde negatif etkisi olduğu bilinmektedir. Kitlenin çıkarılmasının immunoterapötik potansiyeli artıracağı savunulmaktadır. Immunoterapi öncesi metastatik RCC'de prognoz çok daha kötü olarak bildirilmekteydi. Bir yıllık sağkalım %26 ve 3 yıllık sağkalım %4 olarak rapor edilmekteydi (72). Bu durumda nefrektominin sağkalıma çok az etki etmesi doğal olarak kabul edilmekteydi. Bu nedenle iyi performanslı hastalarda nefrektomi yalnızca semptom palyasyonu için önerilmekteydi. Ancak soliter metastazlı hastalarda sağkalımı uzattığı için nefrektomi bu tür hastalarda endike olmaktadır.

Son yıllarda iyi performanslı metastatik hastalarda tedavi algoritması erken nefrektomi tarafına kaymıştır durumdadır.

Nedenleri üzerinde çok çeşitli yorumlar yapmak mümkündür. Öncelikle SWOG 8949 ve EORTC 30947 çalışmaları nefrektomi+IFN-alfa ve nefrektomi yapılmaksızın IFN-alfa verilen metastatik RCC'li hastaları karşılaştırdı. EORTC çalışması (73) 10 aylık bir sağkalım avantajının kombinasyon gurubunda sağlandığını gösterdi (17 vs 7 ay) ve daha sonra SWOG çalışması (74) kombinasyon gurubunun 3 aylık ortanca sağkalım avantajını sağladığını bildirdi (11.1 vs 8.1 ay).

Nefrektomi için daha uygun adayların belirlenmesine yönelik prognostik çalışmalar yine erken nefrektomi lehine gelişmelere yol açmıştır. Bununla ilgili pek çok çalışma literatürde bildirilmiştir (4,16,75,76).

Cerrahi tekniklerin gelişmesi nefrektominin daha morbidite ile yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Böylelikle daha fazla sayıda hasta sistemik tedavi alabilir hale gelmiştir. Lokal olarak yayılmış hastaların bile %80'i adjuvan immunoterapi alabilmektedir (25). Teknolojinin gelişmesi ek olarak hastaların daha erken postoperatif dönemde sistemik tedaviye verilebilmelerini sağlamıştır. Laparoskopik nefrektomi yapılan hastaların çok daha kısa bir zamanda taburcu edilebildikleri ve immunoterapi için hazır hale gelebildikleri bilinmektedir (77).

Çok sayıda çalışma primer tümörün IL-2 esaslı tedaviye nadiren cevap verdiğini ortaya koymuştur. (74,78).

Nihayet büyük primer tümör immun sistemi baskılayıcı etki göstermekte yada hücrel immunite yok olmaktadır. Primer tümörün çıkarılması ile hücrel immunite geri dönmektedir.

Özet olarak sağkalım avantajı, azalmış cerrahi morbidite ve teorik olarak immunolojik sistem üzerindeki biyolojik yarar metastatik böbrek tümörlerinin multidisipliner tedavisinin bir parçası olarak cerrahiye ilgiyi yeniden uyandırmıştır.

AŞI

Sitokin tedavisi immun sistemi aktive ederek etki yaparken, aşı immun sistemi spesifik olarak hedef hücre olan tümör hücrelerine yönlendirmektedir.

İlk adım CTL'lerin antitümör aktivitesine özelleşmesinin sağlanmasıdır. İşlem lenfositlerin tümör antijenitesi ile karşılaştırılarak tanıtılmasıdır. İkinci adım CTL'lerin tümöre ulaştırılmasıdır. Tümör tarafından oluşturulan immun sistemin özellikle de CTL'lerin tümör hücrelerini görmemesi anlamına gelen patolojik anerjik durum=genel immun baskılanma ile savaşmak gerekmektedir.

Amaç aktif antitümör aktivitesi (GM-CSF, CD-40, B7-1 gibi kostimulatör moleküllerle) bulunan CTL klonlarının stimüle edilmesiyle bu patolojik anerjinin yenilmesidir (8,9,10,11).

Tümör hücrelerinin de bulunduğu hücre gurupları yüzeylerinde MHC molekülleri bulundururlar. Bunlar immun özelliklerini sağlayan peptidler sergilerler. Peptid/MHC kompleksleri duyarlı hale gelmiş olan T hücrelerle ilişkiye girer. Burada önemli olan bu ilişkide T hücrelerin aktive olup yada olmamalarıdır (Anerji).

Eğer T hücre kostimulatör moleküllerin (GM-CSF, CD-40, B7) olmadığı ortamda antijenlerle karşılaşrsa anerji oluşur. Tıpkı normalde fizyolojik self-tolerans gibi. Eğer aynı antijen uygun kostimulatör moleküllerin olduğu ortamda ise T hücreler aktive olur. Bu kostimulatör faktörler tümör hücrelerinde yoktur. Aşıda bu kofaktörleri eklenmiş otolog tümör hücreleri veriliyor. Böylece antijenik özellik T hücrelerce görülür hale geliyor. Sonra IL-2 tedavisine alınıyor.

Cerrahi Sonrası düşük doz sitokinlerle kombine edilerek uygulanan otolog tümör aşılarının lokal ilerlemiş RCC'de nöks ve sağkalım oranlarını düzeltebileceği görüldü. (79)

Otolog tümör aşıları ile GM-CSF kombinasyonu Evre 2-4 tümörlerde ümit verici sonuçlar vermiş ve güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir. (80).

Almanya'da 55 merkezde T2-3b,N0-3,M0 RCC'li 379 hastada Radikal nefrektomi ve otolog böbrek tümör aşısı kullanılmıştır. Bu çalışma nefrektomiden sonra adjuvan bir tedaviden faydayı gösteren yayınlanmış randomize ilk çalışmadır. (81,82)

ANTİJENİKLER

Oncophage (HSPPC-96); Bunlar heat shock protein temelinde geliştirilen aşılardır.

İmmün yanıtı aktive ederler. Bugüne kadar ondan fazla Faz 1 ve 2 çalışması yapılmış ve bunlarda; uygulanabilir, güvenli ve klinik faydasının olduğu görülmüştür. Dünya'da 80 merkezde 500 hastayı kapsayacak bir Faz 3 çalışması başlatılmıştır. (82)

DENDRİTİK HÜCRE TABANLI İMMUNOTERPİ

Tüm immun cevabın başlangıcında dendritik hücrelerin ana rolü oynadığını keşfedilmesinden beri pek çok akademik merkezde antijen yüklenmiş dendritik hücreler kanser tedavisinde kullanılmakta

Cerrahi tekniklerin gelişmesi nefrektominin daha morbidite ile yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Böylelikle daha fazla sayıda hasta sistemik tedavi alabilir hale gelmiştir. Lokal olarak yayılmış hastaların bile %80'i adjuvan immunoterapi alabilmektedir (25). Teknolojinin gelişmesi ek olarak hastaların daha erken postoperatif dönemde sistemik tedaviye verilebilmelerini sağlamıştır. Laparoskopik nefrektomi yapılan hastaların çok daha kısa bir zamanda taburcu edilebildikleri ve immunoterapi için hazır hale gelebildikleri bilinmektedir (77).

miştir. Metastatik RCC'de ilk kullanım Holtl ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve bu ilk çalışmada 12 olgudan 1 hastada kısmi yanıt ve 5 hastada tümör stabil kalmıştır (83).

Faz 1 çalışmalar cesaretlendirici sonuçlar vermekte, Florida Tampa Lee Mofitt Kanser Enstitüsünde ise 19 hastanın 4'ünde tam cevap elde edilmiştir. (84).

SONUÇ

Renal kanserlerde immunoterapi farklı yönlerde giderek gelişmektedir. Nefrektominin immunoterapiye potansiyel yararı, sitokin kombinasyon tedavisi bugünlerde en kabul gören tedavi yöntemleri olarak gündemdedir. Devam etmekte olan randomize faz 3 çalışmalarının sonuçları doz ve uygulama yolu açısından yön verici olacaktır. Yan etki profilini azaltma yönünde bu çalışmaların sonuçlarına gereksinim olduğu açıktır. Diğer taraftan kombinasyon tedavilerinde yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan ajanlar tedaviye ek kazanımlar sağlayacak ve gelecek-

te yeni tedavi rejimleri oluşacaktır.

Bu yazıda sözü edilmeyen ve ayrı bir değerlendirme yazısı olacak düzeyde geniş bir konu olan gen tedavisi, aşıları da içeren genetik çalışmaların da ayrı bir bakış açısı getireceği de unutulmamalıdır.

Sonuç olarak böbrek kanserinin tedavisi çok ileri ve moleküler düzeyli araştırmalara ihtiyaç duyulan bir alan olup, gelişmelere son derece açıktır.

Kaynaklar

1. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51:203-205.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*. 1999;281:1628-1631.
3. 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; 167:57-60.
4. Negrier S, Maral J, Drevon M. et al. Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous interleukin-2 in Europe. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(suppl 1):93-98.
5. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin 2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76: 824-832.
6. Lee DS, White DE, Hurst R, et al. Patterns of relaps and response to retreatment in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma who responded to interleukin-2 based immunotherapy. *Cancer J Sci Am*. 1998;4: 86-93.
7. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 2000;6: (suppl 1): 55-57.
8. Ulchaker J, Panuto J, Rayman P, et al. Interferon-gamma production by T lymphocytes from renal cell carcinoma patients: evidence of impaired secretion in response to interleukin-12. *J Immunother*. 1999;22: 71-79.
9. Kudoh S, Redovan C, Rayman P, et al. Defective granzyme B gene expression and lytic response in T lymphocytes infiltrating human renal cell carcinoma. *J Immunother*. 1997;20:479-487.
10. Lauerova L, Dusek L, Simickova M, et al. Renal cell carcinoma-associated immune impairment that may interfere with the response to cytokine therapy. *Neoplasma*. 1999;46:141-149.
11. Almand B, Clark JI, Nikitina E, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immuno-suppression in cancer. *J Immunol*. 2001;166:678-689.
12. Tso CL, Zisman A, Pantuck A, et al. Induction of G250-targeted and T-cell-mediated antitumor activity against renal cell carcinoma using a chimeric fusion protein consisting of G250 and granulocyte/monocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res*. 2001;61:7925-7933.
13. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1272-1278.
14. Morell-Quadreny L, Fenollosa-Entreta B, Clar-Blanch F, et al. Expression of type 1 interferon receptor in renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 1999;6:639-642.
15. Pfeffer LM, Wang C, Constantinescu SN, et al. Human renal cancers resistant to IFN's antiproliferative action exhibit sensitivity to IFN's gene-inducing and antiviral actions. *J Urol*. 1996;156:1867-1871.
16. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530-2540.
17. Fossa SD. Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000;27:187-193.
18. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon-alpha-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2859-2867.
19. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alpha. *N Engl J Med*. 2001;344:961-966.
20. Ezekowitz HA, Mulliken JB, Folkman J. Renal cell carcinoma: therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-1463.
21. Quesada JR, Swanson DA, Trindade A, et al. Renal cell carcinoma: antitumor effect of leukocyte interferon. *Cancer Res*. 1983;43:940-943.
22. DeKernion JB, Sarna JB, Figlin R, et al. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol*. 1983;130:1063-1066.
23. Neidhart J, Gagan M, Young D. Interferon-alpha therapy of renal cancer. *Cancer Res*. 1984;44:4140-4143.
24. Quesada JR, Swanson DA, Gutterman JU. Phase II study of interferon-alpha in metastatic renal cell carcinoma: a progress report. *J Clin Oncol*. 1985;3:1086-1092.
25. Umeda T, Mijima T. Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma: summary of three collaborative trials. *Cancer* 1986;58:1231-1235.
26. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, et al. Recombinant alpha interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol*. 1987;5:286-291.
27. Bono AV, reali L, Benvenuti C, et al. Recombinant alpha interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1991; 38:60-63.
28. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993;11:1368-1375.
29. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000;163:408-417.
30. Krown SE. Interferon treatment of renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer* 1987;59:647-651.
31. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(16):2972.
32. Nathan PD, Gore ME, Eisen TG. Unexpected toxicity of combination thalidomide and interferon alfa-2a treatment in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1429-1430.
33. Fishman M, Seigne J. Immunotherapy of metastatic renal cell cancer. *Cancer control*. 2002;9 (4): 293-304.
34. Motzer RJ, Rakhit A, Ginsberg M, et al. Phase 1 trial of 40-kd branched pegylated interferon alfa-2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1312-1319.
35. Rienhart JJ, Young D, laforge J, et al. Phase I/II trial of interferon-beta-serine in patients with renal cell carcinoma: immunologic and biologic effects. *Cancer Res*. 1987;47:2481-2485.
36. Quesada JR, Kurzrock R, Sherwin SA, et al. Phase II studies of recombinant interferon gamma in metastatic renal cell carcinoma. *J Biol Response Mod*. 1987;6:20.
37. Aulitzky W, Gastl G, Aulitzky WE, et al. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferon-gamma. *J Clin Oncol*. 1989;7: 1875-1884.
38. Ellerhost JA, Kilbourn RG, Amato RJ, et al. Phase II trial of low dose gamma-interferon in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994;152:841-845.
39. Small EJ, Weiss GR, malik UK, et al. The treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with human gamma interferon. *Cancer J Sci Am*. 1998; 4:162-167.
40. Cantrell DA, Smith KA. The interleukin-2 T-cell system: a new cell growth model. *Science* 1984;224:1312.
41. Malkovsky M, Loveland B, North M, et al. Recombinant interleukin 2 augments the cytotoxicity of human monocytes. *Nature*. 1987;325:262.
42. Trinchieri G, Matsumoto-Kabayashi M, Clark SC, et al. Response of resting human peripheral blood natural killer cells to interleukin 2. *J Exp Med*. 1984;160:1147.
43. Kasid A, Director EP, Rosenberg SA. Induction of endogenous cytokine mRNA in circulating peripheral blood mononuclear cells by IL-2 administration to cancer patients. *J Immunol* 1989;143:736.
44. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who receive high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13:688-696.
45. Yang JL, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am*. 1997;3:579.
46. Figlin RA. Renal cell carcinoma: current status and future plans. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(1):52-54.
47. Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother*. 2001;24:287-293
48. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:275-281.
49. Negrier S, Caty A, Lesimple T, et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without flouxouracil. *J Clin Oncol*. 2000;18:4009-4015.
50. Rosenberg SA, Lotze MT, yang YC, et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg*. 1989;210:474.
51. Figlin RA, Belldgrun A, Moldawer N, et al. Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon alpha-2a: an active outpatient regimen in metastatic renal cell carcinoma. *J clin oncol*. 1992;10:414-421.
52. Thomas H, Batron C, Saini A, et al. Sequential interleukin-2 and alpha-interferon for renal cell carcinoma and melanoma. *Eur J cancer*. 1992;28A:1047-1049.

53. Ilson DH, Motzer RJ, Kradin RL, et al. A phase II trial of interleukin 2 and interferon alpha 2a in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1992;10:1124-1130.
54. Lipton A, harvey H, Givant E, et al. Interleukin-2 and interferon alpha-2a outpatient therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother.* 1993; 13:122-129.
55. Atzpodiën J, Hanninen EL, Kirchner H, et al. Multi-institutional home therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon alpha-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1995;13:497-501.
56. Geersten PF, Hermann GG, van der Maase H, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma by continuous infusion of recombinant interleukin-2 : a single center phase II study. *J Clin Oncol.* 1992;10:753.
57. McDermott D, Flaherty L, Clark J, et al. A randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous IL-2/interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:685.
58. O'Brien MF, Rea D, Rogers E, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: the all Ireland experience. *Eur Urol,* 2004, 45:613-618.
59. Huland E, Heinzer H, Mir TS, et al. Inhaled interleukin-2 therapy in pulmonary metastatic renal cell carcinoma: six years of experience. *Cancer J Sci Am.* 1997;3 Suppl 1: 98-105.
60. Rosenberg SA. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:180.
61. Foon KA, Walther PJ, Bernstein ZP, et al. Renal cell carcinoma treated with continuous infusion interleukin-2 with ex vivo activated killer cells. *J Immunother* 1992; 11:184.
62. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JD, et al. Prospective randomized trial of high dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancers. *J natl cancer Inst* 1993; 85:622.
63. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski MD, et al. A multi-center, randomized, phase III trial of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):251-259.
64. Gitlitz BJ, Figlin RA. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. *Urol Clin N Am.* 2003;30:589-600.
65. Tate J, Olencki T, Finke J, et al. Phase I trial of simultaneously administered GM-CSF and IL-6 in patients with renal cell carcinoma: clinical and laboratory effects. *Ann Oncol.*2001;12:655-659.
66. Tannenbaum CS, Wicker N, Armstrong D, et al. Cytokine and chemokine expression in tumors of mice receiving systemic therapy with IL-12. *J Immunol* 1996;156:693-696.
67. Brunda MJ, Luistro L, Hendrzak JA, et al. Role of interferon-gamma in mediating the antitumor efficacy of interleukin-12. *J Immunoth.* 1995;17:71-77.
68. Steffens MG, Boerman OC, de Mulder PH, et al. Phase I radioimmunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with 131 I-labeled chimeric monoclonal antibody G250. *Clin Cancer Res.* 1999;5(suppl 10):3268-3274.
69. Schwartz G, Dutcher JP, Vogelzang NJ, et al. Phase II clinical trial evaluating the safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 2002;91. Abstract.
70. Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood.* 1998;92:4150-4166.
71. Yang JC, Haworth L, Steinberg SM, et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer. *Proc.Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 2002;15. Abstract.
72. Patel NP, Lavengood RW. Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. *J Urol.* 1978;119:722-726.
73. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet.* 2001;358:966-970.
74. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-1659.
75. Neves RJ, Zincke H, Taylor WF. Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J Urol.* 1988;139:1173-1176.
76. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;1368-1374.
77. Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, et al. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology.* 1999;53:496-501.
78. Wagner JR, Walther MM, Linehan WM, et al. Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol.* 1999;162:43-45.
79. Anton P, Kirchner H, Jonas U, et al. Cytokines and tumor vaccination. *Cancer Biother Radiopharm,* 1996, 11:315-318.
80. Schwaab T, Tretter CP, Gibson JJ, et al. Immunological effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and autologous tumor vaccine in patients with renal cell carcinoma. *J Urol,* 2004, 171:1036-1042.
81. Jocham D, Richter A, Hofmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet,* 2004, 363:594-599.
82. Cancer vaccine—Antigenics. *BioDrugs,* 2002, 16:71-4
83. Holtl L, Rieser C, Papesh C, et al. Cellular and humoral responses in patients with metastatic renal cell carcinoma after vaccination with antigen pulsed dendritic cells. *J Urol.* 1999;161:777-782.
84. Vieweg J, Dannull J. Tumor vaccines: from gene therapy to dendritic cells- the emerging frontier. *Urol Clin N Am* 2003, 30: 633-643.