



# Renal Hücreli Karsinom Tedavisindeki Devrimin Moleküler Temelleri

## Molecular Fundamentals of the Revolution in the Treatment of Renal Cell Carcinoma

Dr. Ece Konaç<sup>1</sup>, Dr. Sinan Sözen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Kanser gibi multifaktöriyel hastalıklarda hastaların çoğu başlangıçta hedeflenen tedaviye yanıt vermesine rağmen, sonrasında kazanılmış ilaç direnci geliştirebilmektedir. Özellikle kişinin genetik direncinin kazanılmış olan ilaç direnci ile olan yadsınamaz birlikteliği araştırılması gereken önemli bir alandır. Üniform malign bir fenotipe sahip olmayan renal hücreli karsinom (RHK), nefron kaynaklı çok çeşitli kanser gruplarını içeren yüksek heterojenite göstermektedir. RHK'nın en önemli bir diğer özelliği de radyoterapi ve/veya kemoterapiye dirençli olmasıdır. Günümüzde genomik tıpta giderek artan moleküler biyoloji araştırmaları sayesinde RHK'ları genetik ve epigenetik düzeylerde tanımlanmaya başlanmıştır. RHK'larında görülen tek nükleotid polimorfizmlerinden büyük kromozomal kusurlara kadar geniş bir yelpazede seyreden moleküler düzensizliklerin açığa çıkartılması mikro-array tabanlı genetik kopya sayısı analizi gibi yüksek verimli teknolojilerin, genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında kullanımı ile mümkün görünmektedir. RHK'nın herbiri kendine özgü olan alt-tiplerinin tanımlanmasında ve böylece patogenezinin aydınlatılmasında gen ekspresyon imzalarına başvurulmaya da başlanmıştır. Moleküler düzeyde belirlenen anormallikler, sadece tümörün morfolojik özellikleri ile değil tümörün davranışı ve nihayetinde tedaviye verdiği yanıtla da paralellik gösterir. Dolayısıyla, RHK'da kişiye özgü tedavi farkındalığı oldukça önem arz etmektedir. Derlememizde, "RHK'da kişiselleştirilmiş tedaviye doğru ilk adım olarak genomik analiz ümit verici midir?" sorusundan yola çıkarak, RHK alt-tiplerine yönelik en güncel bilgilere dayanan potansiyel diagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçleri ve gelecekteki terapötik yaklaşımlar üzerinde önemli etkilere sahip olabilecek transkripsiyonel araştırmaları gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Renal hücreli karsinom, moleküler biyolojik analiz, kişiye özgü tasarlanmış tedavi

### Summary

In multifactorial diseases like cancer, although patients may respond to the initial treatment, they may later develop acquired resistance against the drugs used in the treatment. Particularly the undeniable coexistence of a patient's genetic resistance and acquired resistance remains an important field for future investigation. Renal cell carcinoma (RCC) which does not present a uniform malignant phenotype indicates high heterogeneity involving various cancer types that arise from the nephron. Another very important feature of RCC is that it is resistant to radiotherapy and/or chemotherapy. RCC can now be recognized on genetic and epigenetic level owing to growing number of molecular biology researches in the context of genomic medicine. Elicitation of the molecular dysregulations which exist in a wide range of disorders from single-nucleotide polymorphisms to major chromosomal defects observed in RCC can only be possible if high-throughput techniques like microarray-based genetic copy number analysis are utilized for genome-wide association studies. Gene expression signatures have also been referred to in identifying unique RCC sub-types, thus shedding light on pathogenesis. Abnormalities on molecular level are on a parallel course with not only the morphological features of the tumor but also its behavior and response to the treatment. Therefore, personalized treatment awareness in RCC is of paramount importance. In this study, in light of the question "Is genomic analysis promising as a first step towards personalized treatment?" we aimed to review potential diagnostic, prognostic and predictive biomarkers associated in recent literature with RCC sub-types as well as the translational research which could have important impacts on the future therapeutic approaches.

**Key Words:** Renal cell carcinoma, molecular biologic analysis, tailored drug therapy

## Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) tedavisinde, sitokinlerden başka alternatifin olmadığı bir dönemden, solid tümör onkolojisinde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin hızla arttığı bir çağa gelinmiştir. Bununla birlikte, en önemli paradigma RHK sınıflandırılmasında yaşanmaktadır (1). Tübülökistik RHK, edinsel kistik hastalıklarla ilişkili RHK, berrak hücreli tübülopapiller RHK, MiT ailesi translokasyonlar (Xp11, t (6:11)) ve herediter leiomyomatöz-RHK sendromu ilişkili alt-tiplerin "Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu'nun, (ISUP)" 2013 yılındaki Vancouver modifikasyonunda gündeme getirilmesiyle birlikte Dünya Sağlık Örgütü (2004) RHK sınıflandırmasında yenilenmeye gitmiştir (2). Üstelik, provizyonel olmakla birlikte, tiroid-benzeri folliküler RHK, süksinat dehidrogenaz B eksikliği ilişkili RHK ve anaplastik lenfoma kinaz translokasyonlu RHK alt-tiplerinden de bahsedilmiştir. Bu tümörlerin hepsindeki genetik değişimler türe özgüdür ve primer veya metastatik böbrek tümörlerinin ayırıcı tanısında biyobelirteç potansiyeline sahiptir. Yakın gelecekte, RHK genomik varyantları arasındaki diagnostik, prognostik ve prediktif moleküler biyobelirleyiciler, klinik bulgularla ilişkilendirildiği takdirde, kişiye özgü tasarlanmış tedavide sinyal yollarını hedefleyen yeni terapötik ajanların geliştirilmesini kaçınılmaz kılacaktır.

## Renal Hücreli Karsinomun Moleküler Patogenezi

RHK'nın her bir alt-tipi, kendine özgü genetik profil içermektedir (3). Bu alt-tiplerden en sık görülen berrak hücreli RHK'ya; von Hippel-Lindau (*VHL*) tümör supressör kaybı, histon metiltransferaz *SETD2*, lizin (K)-spesifik demetilazlar (*KDM6A*, *KDM5C*) ve polibromo1 (*PBRM1*) genlerindeki değişiklikler eşlik etmektedir. Bu genlerin ortak özellikleri, hemen hepsinin kromatin yeniden-modelleme kompleksinde görevli olmalarıdır (4). *PBRM1*, berrak hücreli RHK'da *VHL* geninden sonra en sık mutasyona uğramış genidir ve yaklaşık %40 olguda görülür. Hakimi ve ark. (5), berrak hücreli RHK'lı 185 hastada, *PBRM1*, *SETD2* ve bu genin deubikütinazı olan BRCA ilişkili-protein 1 (*BAP1*) genlerini tümörün evresi, derecesi ve invazivliği ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca, olguların %8'inde bu üç gene ilave olarak *KDM5C* geninde mutasyon saptamışlardır. *BAP1* mutasyon prevalansı berrak hücreli RHK'da %6 (6) -%15 (7) arasında değişmektedir. Lokalize böbrek kanserli küratif cerrahi tedavi almış hastalarda, *BAP1* mutasyonu taşıyanlarda medyan sağ kalım yaklaşık 4,6 yıldır. Bu süre, *PBRM1* mutasyonlu olanlarda ise 10,6 yıl olarak bulunmuştur (8). *BAP1* mutant tümörler, kötü prognozla ve metastatik tutulumla ilişkilidir (5,6). Berrak hücreli RHK'lı (n=145) bir başka çalışmada, *BAP1* ve *PBRM1* mutasyonunun her ikisini birden taşıyan hastaların genel sağ kalımlarında, sadece *PBRM1* mutasyonu taşıyanlara göre anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur. *PBRM1* mutasyonu taşıyan küçük tümörler (<4 cm) yüksek tümör evresi, *BAP1* mutasyonu taşıyanlar ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (8). Bu sonuç, farklı tümör tiplerine aracılık eden yüzlerce tümörün DNA, RNA, protein ve epigenetik mekanizmalarındaki bozuklukların moleküler profilini çıkararak ve analiz ederken gerekli teknolojiyi oluşturan, "Kanser Genom Atlası" (The Cancer Genome Atlas, TCGA) kohort çalışmaları ile valide edilmiştir (9).

Berrak hücreli RHK'da, *VHL* mutasyonu başlatıcı ve belirleyici en önemli faktörlerden biri olsa dahi, kaskadın sonundaki hipoksi ile uyarılan faktör (*HIF-1*) -1, -2 veya sadece *HIF-2* sinyal yollarından birinin seçilmesi tümörün patofizyolojisinde asıl belirleyicidir. Bir başka deyişle, *VHL* mutasyonu sonucunda farklı *HIF* sinyal yolları aktive olabilir ve terapötik yanıt etkileyebilir (10, 11). Wild-tip (yabanıl, mutasyona uğramamış) *VHL* içeren veya *VHL* mutant olup *HIF-1/HIF-2* ifadenmesine sahip berrak hücreli RHK'larda, Akt/mTOR ve ERK/MAPK sinyal yollarının aktif olduğu görülmüştür. *VHL* mutant ve/veya hipermetile ve sadece *HIF-2* ifadenmesine sahip olan berrak hücreli RHK'larda ise c-myc proto-onkogen yolunun aktive olarak proliferasyonu arttırdığı saptanmıştır (12). Histon H3 lizin metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonların, berrak hücreli RHK'daki (n=101) etkinliği geniş-skala sekanslamasıyla (>3500 protein kodlayan gen) gösterilmiştir (13). Berrak hücreli RHK'lı (n=227) hastalara tüm ekzom sekanslaması yapılmış, SWI/SNF kromatin yeniden-modelleme kompleks genlerinden *PBRM1*'in %41 olguda erken sonlanan protein mutasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (14). Heterozigosite kaybı (LOH) çalışmalarına göre, *VHL*-bağımsız yolda *PBRM1* berrak hücreli RHK'da "gatekeeper (koruyucu) mutasyon" gibi davrandığından terapötik hedeflerden biridir (15). Berrak hücreli RHK'unu daha alt-tiplere sınıflandırmak için düşük-maliyetli, yüksek düzeyde tekrarlanabilir "ClearCode34" metodu geliştirilmiştir. Yeni nesil nanoteknolojik cihazlarla (nanosting) 34-gen ifadenme profiline bakılarak, tümörler ccA (iyi risk) ve ccB (kötü risk) olarak alt-tiplerine sınıflandırılmıştır. Yeni alt-tipler rekürensiz, kansere özgü ve genel sağ kalım bakımından değerlendirildiğinde, ccA alt-tipinin avantajlı olduğu belirlendi. Bu metod, standard klinik ve patolojik değişkenlerin üzerine moleküler fenotiplendirme de ekleyerek tedavi planlamasının öngörüsünde kullanılmaya başlanmıştır (16).

Papiller RHK, böbrek hücreli karsinomların ikinci en yaygın alt-tipini temsil eder ve alta yatan moleküler profil farklıdır. Herediter papiller RHK (HPRHK, Tip 1), tirozin kinaz reseptörü olan mezenkimal-epitelyal transizyon (MET) proto-onkogenindeki, herediter leiomyomatozis RHK (HLRHK, Tip 2) ise fumarat hidroksilaz (FH) genindeki mutasyonlar ile karakterizedir. FH mutasyonları krebs döngüsünde yağ asit sentezini teşvik ederek "Warburg" etkisini doğurur. Gibney ve ark. (17) papiller RHK'da *MET* ifadenme düzeyinin berrak hücreli RHK alt-tipine göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. *MET* inhibisyonu, HPRHK tedavisinde çekici bir hedef olmakla birlikte, sadece büyüme-bağımlı *MET* aktivasyonlu tümörlerin bir kısmı için yararlıdır. Bundan dolayı, çoklu klinik çalışmalar, *MET*, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve vasküler endotel büyüme faktör reseptörü (VEGFR) yollarının kombine inhibisyonunu hedefler (18).

Birt-Hogg-Dube (BHD) sendromu olarak da bilinen bir diğer herediter böbrek kanseri follikülün-kodlayıcı gen (FLCN) mutasyonu ile ilişkili kromofob RHK'dır. BHD sendromlu hastalarda, kromofob, berrak hücreli, onkositom ve hibrid onkositik kromofob gibi geniş spektrumlu renal tümör alt-tipleri gelişebilmektedir (19). Bir tümör supressör olan follikülün, rapamisininin memeli hedef (mTOR) yolunu etkiler. Papiller ve kromofob RHK'nın genetik mutasyonları farklı olmasına rağmen, her ikisi de temel metabolizma yollarının bozulması sonucu gelişir.

Yeni RHK alt-tiplerinin tanımlanmasındaki zorluklar affymetrix

teknolojisi ve cDNA mikrodizin gibi yüksek-verimli platformlu gen-ifadelenme profil haritaları ile aşılabılır. İleri genomik çalışmalar sonucunda yeni genetik değişimler belirlenerek kuşkusuz RHK'da kişiselleştirilmiş tedaviye doğru önemli bir adım atılacaktır (20).

## Renal Hücreli Karsinomda Diagnostik, Prognostik ve Prediktif Biyobelirteçler

Garraway ve Lander (21) genomik tabanlı RHK translasyonel (uluslararası çok merkezli) araştırmaları için rehber olabilecek kurallardan bahsetmiştir. Bunlardan en önemlisi, tümörün progresyonunda rol oynayan moleküler yolların çoğunlukla farklı genetik değişimlerden kaynaklandığıdır. Bundan dolayı, RHK için evrensel bir moleküler biyobelirteç rutin kullanımda mevcut değildir. Ancak, genom-boyu ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarıyla, bazı SNP'lerin RHK'ya yakalanma riskini arttırdığı öngörülmüştür. Meta-analiz gen ifadelenme array (dizin)

çalışmalarında yatkınlık lokusları (2p21, 11q13,3, 12p11,23, vb.) tespit edilmiştir (12, 22, 23). Berrak hücreli RHK'da gen kopya sayısı ve ifadelenme profilleri incelendiğinde 12 tanesi proto-onkogen potansiyelli, 22 gende aşırı ifadelenme saptanmıştır (24). Ayrıca, tam-genom analizi tedavi öngörüsünde kullanılmıştır.

Metastatik berrak hücreli RHK'lı 15 seçilmiş hasta (mTOR inhibitörü everolimus/temsirolimus tedavisi alan) Illumina HiSeq 2000 ile analiz edilmiş ve tedaviden daha fazla fayda görenlerin Tuberoskleroz 1 (TSC1) ve mTORC1 genlerinde ifadelenme değişimlerine sahip olduğu saptanmıştır (25). 2013 yılında, tüm genom metilasyonu, "Infinium İnsan Metilasyon 450K BeadChip" tekniği ile incelenerek epigenomik biyobelirteçler de keşfedilmeye başlanmıştır. Kromofob RHK ve onkositom olgularında ayırt edici 30 hipermetile ve 41 hipometile olmak üzere epigenomik biyobelirteç panelleri bulunmuştur (26). Interlökin 6 (IL-6), RHK'da umut verici diagnostik biyobelirteç

**Tablo 1. Renal hücre karsinomunda bazı diagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçler**

Diagnostik biyobelirteçler	Bilinen etkisi	
CAIX	Renal kitlelerdeki malignansinin saptanması için 124I-girentuximab ile PET/CT'de %86.2 sensitivite, %85.96 spesifisite, %94.4 PPD ve %69.4 NPD (29)	
miR-378	RHK'lu hastalarda artış (30)	
miR451	RHK'lu hastalarda azalış (30)	
miR-378 ve miR-451	Kompozit belirteç, %81 sensitivite, %83 spesifisite (30)	
miR-1233	RHK'lu hastalarda artış (31)	
Hücre dışı serbest DNA	RASSF1A ve VHL total ve CpG metilasyon seviyeleri yüksek derecede diagnostik (32)	
Prognostik biyobelirteçler	Bilinen etkisi	
VHL	Fonksiyon kaybı mutasyonları kötü prognozla ilişkili (33)	
HIF-1 $\alpha$	Artmış ekspresyon iyileşmiş kötüleşmiş genel sağkalım ile ilişkili (34)	
VEGF	Artmış ekspresyon kötü klinikopatolojik özelliklerle ilişkili (35)	
CAIX	Artmış ekspresyon kötü sağkalım ile ilişkili (36)	
miR-10b miR-139-5p miR-130b miR-199b-5p	Metastatik evrede kompozit belirteç %76 sensitivite ve %100 spesifisite (37)	
CRP	Artmış ekspresyon yüksek mortalite ile ilişkili (38)	
PD-L1/B7-H1	Artmış ekspresyon kötü PFS, HSS ve OS ile ilişkili (39)	
Ki-67	Artmış ekspresyon yüksek mortalite ile ilişkili (40)	
Survivin	Artmış ekspresyon yüksek derece ve evre ile ilişkili (41)	
c-Met	Artmış ekspresyon kötü HSS ile ilişkili (17)	
Prediktif biyobelirteçler		
İlaç	Belirteç(ler)	Belirteç(ler)
Pazopanib	IL-8, Osteopontin, HGF ve TIMP-1	Artmış ekspresyon kötü PFS ile ilişkili (42)
Sorafenib	Osteopontin ve VEGF	Artmış ekspresyon kötü PFS ile ilişkili (43)
Sorafenib	Osteopontin, VEGF, sCA9, ColIV, sVEGFR-2 ve TRAIL	İnterferon alfa ile kombinasyon tedavisine yanıtı öngörür (43)
Sunitinib	IL-6, bFGF ve HGF	Artmış ekspresyon progresyonu öngörür (44)
Bevacizumab	rs9582036 SNP ve VEGFR-1	Kötü yanıtı öngörür (45)
Temsirolimus	LDH	Artmış ekspresyon iyileştirilmiş yanıtı öngörür (46)
DNA: Deoksiribonükleik asit, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, HSS: Hastalığa-spesifik sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel sağkalım, bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü, LDH: Laktat dehidrogenaz, PFS: Progresyonsuz sağkalım, TIMP-1: Metalloproteinaz doku inhibitörü-1		

olarak yakın bir zaman önce literatürde yerini almıştır (27). En güncel ve umut verici potansiyele sahip diagnostik, prognostik ve prediktif RHK biyobelirteçleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu belirteçler bulunurken hemen hepsinde RNA mikro-dizin, multiplex bead array, karşılaştırmalı genomik mikroarray, pyrosekanslama, SNP-tabanlı array, mikro-array tabanlı genetik kopya sayısı analizi, tüm genom dizileme ve ekzom dizileme gibi yüksek-verimli teknolojiler kullanılmıştır. Ancak, unutulmaması gereken nokta, bu tabloda verilen biyobelirteçlerin henüz klinikte rutin uygulama sahasına geçmemiş olduğudur. Biyobelirteçler, yüksek-riskli hastalarda maliyet-etkin tarama, küçük renal kitlelerdeki agresif kanser teşhisinde, post-op nüks öngörüsünde, metastatik olgularda uygun hedefli tedavilerin seçiminde klinik değerlendirmeye yardımcı olma potansiyelindedir (28).

### Islak Laboratuvar (Pre-Klinik) Kliniği: Hedefe Yönelik Tedavide Moleküler Yolaklar

RHK; oksijen, demir, enerji ve besinsel metabolik sinyal yollarında disregülasyona neden olduğundan aynı zamanda bir hücre metabolizması hastalığıdır (47). RHK’da hedeflenen tedavi moleküler onkolojinin temel ilkesi olan karsinogenezdeki sinyal yollarının inhibisyonudur. Bu durum, *VHL/HIF* yolağını hedefleyen ajanların RHK’nın tedavisinde klinikte öncelikli kullanılmasına yol açmıştır. 2005 yılına kadar, interlökin-2 ve interferon- $\alpha$ ’ya dayalı “sitokin immünoterapi”, progresyonsuz sağkalım (PFS) 4,7 ve genel sağkalım (OS) 13 ay olmak üzere, ilerlemiş veya metastatik RHK için tek tedaviydi (15). RHK’nın moleküler biyolojisi son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve böylece hedef alınabilecek birçok moleküler yolaklar belirlenmiştir. Bunlardan, VEGF/mTOR yollarını hedefleyen ajanlar FDA onayı almış ve bir kısmı da değerlendirilme aşamasındadır. Metastatik berrak hücreli RHK için etkin olan tedaviler, HIF-bağımlı anjiyogenez yolağının sadece bir bölümünü inhibe eder. Üstelik, farmakolojik açıdan uygun dozlarda, tümör hücreleri üzerinde kesin bir etkisi görülmemekte, hatta bazen tümörün olgun damarlar boyunca ilerlemesine ve alternatif yolların devreye girmesine sebep olabilir (48). Bundan dolayı, hedeflenen tedavinin etkinliğini değerlendirmek için uygun bir bitiş seçimi (PFS, OS, genel yanıt oranı, yan etkileri iyi yönetmek) halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

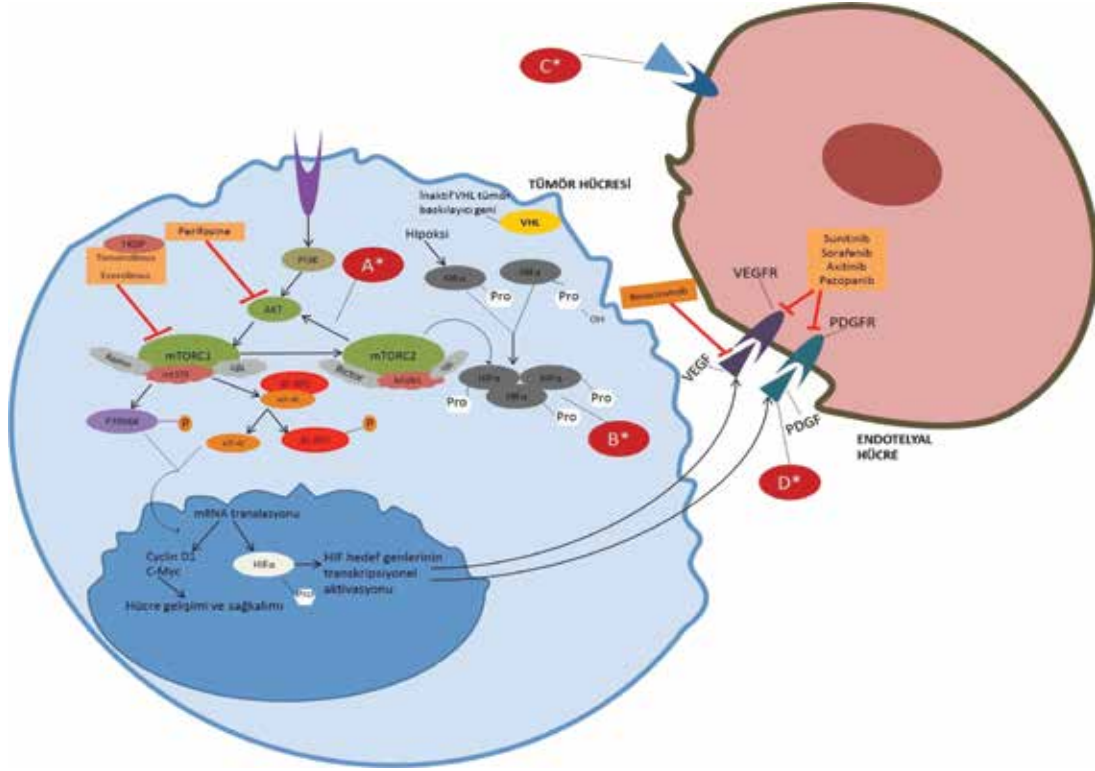
RHK tedavisinde *VHL* geninin regülasyonunda rol aldığı anjiyogenez ile ilişkili büyüme faktörlerinin önemli olduğu gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler ve mTOR (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) gibi sinyal yolları RHK’da önemli yere sahiptirler (Şekil 1). RHK tedavisinde bu hedeflerin inhibisyonuna yönelik tedaviler günümüzde öne çıkmaktadır. VEGF-reseptör inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib), tirozin kinaz reseptörünün intra-sitoplazmik bölgesine bağlanarak, sinyal blokajına yol açar. Son zamanlarda, multi-kinaz inhibitörü olarak bilinen ve tirozin kinazın yanı sıra birçok reseptörü de inhibe ederek etki eden “pazopanib” ilk basamak tedaviye eklenmiştir. Randomize faz 3 çalışmasında, pazopanib tedavisi almış hastalarda (plasebo grubu ile karşılaştırıldığında), PFS ve objektif yanıt oranı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir

(49). Faz 3 COMPARZ çalışmasında, birinci basamak tedavide ve VEGF-hedefli tedaviden sonra ikinci basamak tedavide olmak üzere, sunitinib ile pazopanib karşılaştırıldığında, güvenilirlik ve kalite yaşam profilleri pazopanib lehine bulunmuştur (50). Geç rekürrensli RHK’lı hastalarda ise sorafenib, sunitinib ve pazopanib tedavileri arasında PFS açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (51). Tirozin kinaz inhibitörlerinden başka, VEGF monoklonal, humanize antikordardan olan bevacizumab, dolaşımdaki VEGF’ye yüksek afinite ile bağlanıp, tüm VEGF izoformları nötralize ederek, sinyal transdüksiyonunu önler. Yüksek doz interlökin 2 (IL-2) immünoterapi ve bevacizumab + interferon- $\alpha$  kombinasyonu, ilk sıra RHK tedavisinde önerilebilir (52).

mTORC inhibitörleri de RHK tedavisinde önemli bir diğer hedeflerdir. mTOR proteini sitoplazmada bulunan mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) bileşenlerinden oluşur. Her iki kompleks de hücre metabolizması, büyümesi ve çoğalmasında kritik düzenleyicidir. mTOR inhibitörleri, mTOR’un seçici inhibitörü olup mTORC1’i inhibe eder. Temsirolimus veya everolimus ile tedavi sırasında arka plandaki mTORC2 aktivasyonu neticesinde ilaç direnci geliştiği bilinmektedir (53). Büyüme faktörleri, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), AKT/protein kinaz B yolları mTOR’nin aktivitesini düzenler (Şekil 1). Aktif mTOR, hem ribozomal protein ve ilerleme faktörlerinin translasyonunu; hem de HIF ve hücre döngüsü düzenleyicilerin aktivasyonunu hızlandırır. Temsirolimus, FK-506 bağlayıcı protein (FKBP) ile bir kompleks oluşturarak mTORC1’i bloke eder. Everolimus, ikinci basamak tedavide 2009 yılından bu yana kullanılmaktadır. *HIF-1 $\alpha$* , mTORC1 yerine bazen mTORC2 tarafından da düzenlenmektedir. mTORC2 aktivitesi ve AKT aktivasyonunda paradoksal bir artışa yol açan negatif geri beslenmeyi azaltmak için, PI3K/mTORC1/2 kompleks inhibitörleri geliştirilme çalışmaları hızla devam etmektedir (54). Axitinib ve tivozanib yeni jenerasyon VEGFR inhibitörüdür. Axitinib toksisite profilinin, diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (55). RHK tedavisinde, mTOR allosterik inhibitörlerinin klinik aktivitesi PI3K/AKT/mTORC1 yukarı aktivasyonu ile sınırlı olabilir. Bu bağlamda, AKT’yi hedefleyen perifosine gibi yeni nesil moleküller geliştirilmiştir. Birbirinden bağımsız yapılan faz 2 çalışmalarında (perifosin 228 ve 231), VEGF-hedefli tedavileri başarısız olan ileri evre RHK hastalarında, AKT inhibitörü olan perifosin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (56). Ancak, ikinci nesil tedavi ajanlarından üstünlüğü saptanmamıştır. Bununla birlikte, diğer mevcut tedaviler ile perifosin kombinasyonu, RHK tedavisinde incelenmeye değer olabilir.

### Tümör Heterojenliği Renal Hücreli Karsinomda Kişiselleştirilmiş Tedavi için Engel midir?

Tümör hücreleri bölündükçe genetik olarak farklılaşmaya eğilimlidir. Dolayısıyla, tümör heterojenliği moleküler onkolojinin en önemli sorunudur (57). Vogelstein ve ark. (58) tümörlerdeki genetik heterojeniteyi; intratümöral, intermetastatik, intrametastatik ve hastalar arasında olmak üzere dört grupta sınıflandırmıştır. Intratümöral heterojeniteye göre, bir tümörde, genetik olarak birbirinin aynısı (özdeş) iki hücre görmek mümkün değildir. Çünkü, her bölünmede



Şekil 1. Renal hücreli karsinom tedavisindeki moleküler sinyal yolları, hedef genleri ve direnç gelişim mekanizmaları

A\*: Fosfatidilinositol-3-Kinaz (PI3K)/AKT sinyal yolağında (PI3K/AKT) ifadenin artışıyla mTORC1 aracılı inhibisyonu; mTORC2 up-regülasyonu, Akt ve Hipoksi ile Uyarılan Faktör (HIF) aktivasyonu ile sonuçlanır, B\*: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) blokajı ve/veya tümör hipoksi koşulları yüzünden HIF up-regülasyonu; VEGF, Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) ve diğer HIF-aracılı pro-anjijyogenik genlerin/proteinlerin artışına sebep olur, C\*: Pro-anjijyogenik genler/proteinler (Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), angiopoyetin, İnterlökin 8 (IL-8), Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)), HIF-bağımsız alternatif yolların up-regülasyonuna yol açar, D\*: Artan reseptör sinyali veya hücre içine giren ilaç düzeyinin azalması, hedeflenenden daha az inhibisyona sebep olur

hücreye yeni mutasyonlar eklenir. İntermetastatik heterojenite, aynı hastada farklı metastatik lezyonlar arasında görülür. Bu durum, genetik mutasyonlar veya diğer metastaz oluşumu için gerekli değişimler, gerçek metastazdan daha erken ortaya çıkabileceği hipotezi ile açıklanmaktadır (59). İntermetastatik heterojenite, hastanın aynı metastazındaki hücreler arasında, interpatient heterojenite ise farklı hastalardaki tümörler arasında görülür. Bu sebeplerden dolayı, moleküler onkologların aynı spesifik kanser alt-tipli iki genetik birbirinin özdeği hasta gözlemlenmeleri neredeyse imkansızdır. Metastatik RHK, tedaviye bu heterojenlikten dolayı en dirençli tümörlerden biridir. Ancak, kanser alt-tiplerini tanımlamada ve tedavi öngörüsünde kullanılmaya başlanmış gen ifadenin imzaları (profilleri) yakın gelecekte tedavi seçimini genişletecek olması umut vericidir. RNA interferaz terapötiklerini (miRNA, siRNA) sentetik kapsülleme yöntemleriyle hücre içine dağıtımı ilaç sektöründe önemli bir çağ başlatmıştır. miRNA ifadenin profillerinin berrak hücreli RHK'da kişiye özgü tasarlanmış tedaviye geçişi sağlayabileceği ve ilaca dirençli bireylerde etkisiz tedaviyi azaltılabileceği öngörülmüştür (60).

Sonuç olarak; genom, transkriptom, proteom ve metabolom devreleri bir araya getirilerek moleküler düzeyde RHK patofizyolojisinin çözülmesi, bireysel hasta için doğru tedavi seçiminde ampirik yaklaşımdan uzaklaşmayı beraberinde getirecektir.

**Konsept:** Ece Konaç, Sinan Sözen, **Dizayn:** Ece Konaç, Sinan Sözen, **Veri Toplama veya İşleme:** Ece Konaç, Sinan Sözen, **Analiz veya Yorumlama:** Ece Konaç, Sinan Sözen, **Literatür Arama:** Ece Konaç, Sinan Sözen, **Yazan:** Ece Konaç, Sinan Sözen **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* 2015;67:85-97.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The international society of urological pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-1489.
3. Larkin J, Goh XY, Vetter M, et al. Epigenetic regulation in RCC: opportunities for therapeutic intervention? *Nat Rev Urol* 2012;9:147-155.
4. Maher ER. Genomics and epigenomics of renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013;23:10-17.
5. Hakimi AA, Chen YB, Wren J, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;63:848-854.

6. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators *BAP1* and *SETD2*: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013;19:3259-3267.
7. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, et al. *BAP1* loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2012;44:751-759.
8. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of *BAP1* and *PBRM1* mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 2013;14:159-167.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43-49.
10. Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic *VHL*-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* 2008;14:435-446.
11. Rathmell WK, Godley PA. Recent updates in renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2010;22:250-256.
12. Dondeti VR, Wubbenhorst B, Lal P, et al. Integrative genomic analyses of sporadic clear cell renal cell carcinoma define disease subtypes and potential new therapeutic targets. *Cancer Res* 2012;72:112-121.
13. Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463:360-363.
14. Varela I, Tarpey P, Raine K, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the *SWI/SNF* complex gene *PBRM1* in renal carcinoma. *Nature* 2011;469:539-542.
15. Audenet F, Yates DR, Cancel-Tassin G, et al. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. *BJU Int* 2012;109:1864-1870.
16. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, et al. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66:77-84.
17. Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:343-349.
18. Twardowski PW, Mack PC, Lara PN Jr. Papillary renal cell carcinoma: current progress and future directions. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:74-79.
19. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer* 2009;115(10 Suppl):2252-2261.
20. Bielecka ZF, Czarnecka AM, Szczylik C. Genomic analysis as the first step toward personalized treatment in renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2014;4:194.
21. Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell* 2013;153:17-37.
22. Wu X, Scelo G, Purdue MP, et al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet* 2012;21:456-462.
23. Brannon AR, Haake SM, Hacker KE, et al. Meta-analysis of clear cell renal cell carcinoma gene expression defines a variant subgroup and identifies gender influences on tumor biology. *Eur Urol* 2012;61:258-268.
24. Girgis AH, Iakovlev VV, Beheshti B, et al. Multilevel whole-genome analysis reveals candidate biomarkers in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2012;72:5273-5284.
25. Voss MH, Hakimi AA, Pham CG, et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:1955-1964.
26. Slater AA, Alokail M, Gentle D, et al. DNA methylation profiling distinguishes histological subtypes of renal cell carcinoma. *Epigenetics* 2013;8:252-267.
27. Funakoshi T, Lee CH, Hsieh JJ. A systematic review of predictive and prognostic biomarkers for VEGF-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40:533-547.
28. Ngo TC, Wood CG, Karam JA. Biomarkers of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014;32:243-251.
29. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. *J Clin Oncol* 2013;31:187-194.
30. Redova M, Poprach A, Nekvindova J, et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2012;10:55.
31. Wulfken LM, Moritz R, Ohlmann C, et al. MicroRNAs in renal cell carcinoma: diagnostic implications of serum miR-1233 levels. *PLoS One* 2011;6:25787.
32. de Martino M, Klätte T, Haitel A, Marberger M. Serum cell-free DNA in renal cell carcinoma: a diagnostic and prognostic marker. *Cancer* 2012;118:82-90.
33. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. *VHL* mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002;196:186-193.
34. Klätte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:7388-7393.
35. Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 2007;38:1489-1495.
36. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2461-2466.
37. Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. *PLoS One* 2012;7:35661.
38. Cross BW, Johnson TV, Derosa AB, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate independently predicts overall survival in localized renal cell carcinoma following radical nephrectomy. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:524981.
39. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66:3381-3385.
40. Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007;110:783-790.
41. Parker AS, Kosari F, Lohse CM, et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2006;107:37-45.
42. Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, et al. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with Pazopanib for metastatic renal-cell cancer: a retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2012;13:827-837.
43. Zurita AJ, Jonasch E, Wang X, et al. A cytokine and angiogenic factor (CAF) analysis in plasma for selection of sorafenib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:46-52.
44. Porta C, Paglino C, Imarisio I, et al. Changes in circulating pro-angiogenic cytokines, other than VEGF, before progression to sunitinib therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *Oncology* 2013;84:115-122.

45. Lambrechts D, Claes B, Delmar P, et al. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol* 2012;13:724-733.
46. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 2012;30:3402-3407.
47. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277-285.
48. Huang D, Ding Y, Li Y, et al. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1053-1062.
49. 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;28:1061-1068.
50. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
51. Santoni M, Conti A, Porta C, et al. Sunitinib, pazopanib or sorafenib for the treatment of patients with late relapsing metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2015;193:41-47.
52. Randall JM, Millard F, Kurzrock R. Molecular aberrations, targeted therapy, and renal cell carcinoma: current state-of-the-art. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33:1109-1124.
53. Figlin RA, Kaufmann I, Brechbiel J. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: new strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors. *Int J Cancer* 2013;133:788-796.
54. Chiarini F, Evangelisti C, McCubrey JA, Martelli AM. Current treatment strategies for inhibiting mTOR in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:125-135.
55. Albiges L, Izzedine H, Ederhy S, et al. Axitinib in metastatic renal carcinomas: update of knowledge about side effects. *Bull Cancer* 2014;101:976-988.
56. Cho DC, Hutson TE, Samlowski W, et al. Two phase 2 trials of the novel Akt inhibitor perifosine in patients with advanced renal cell carcinoma after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2012;118:6055-6062.
57. Ricketts CJ, Linehan WM. Intratumoral heterogeneity in kidney cancer. *Nat Genet* 2014;46:214-215.
58. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546-1558.
59. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-892.
60. Gámez-Pozo A, Antón-Aparicio LM, Bayona C, et al. MicroRNA expression profiling of peripheral blood samples predicts resistance to first-line sunitinib in advanced renal cell carcinoma patients. *Neoplasia* 2012;14:1144-1152.