

## İLERİ EVRE BÖBREK HÜCRELİ KANSER TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER

### NOVEL PROGRESS IN THE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Emre TÜZEL\*, Ziya KIRKALI\*\*

\* Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, AFYON

\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

#### ABSTRACT

**Introduction:** One third of the patients with renal cell carcinoma (RCC) present with metastatic disease and approximately an half of these patients presenting with localized disease subsequently progress. Previous prospective studies have provided strong support favoring the use of cytoreductive nephrectomy routinely in patients with metastatic disease. Nonspecific immunotherapy result in 10-20% response rates and majority of patients do not respond to immunotherapy. Recent progress in the understanding the biology of RCC has led to identification of novel targeted therapies, such as ligand-binding antibodies, anti-angiogenic agents and small molecule tyrosine kinase inhibitors. The field of RCC is rapidly undergoing a revolution led by molecular markers and therapies based on molecular targeting. The use of these molecular markers might predict an individual tumor's behavior which could lead to shifting from nonspecific treatments to designing and targeting in selected patients. Current research is being focused on identification of novel agents and treatment modalities with a better anti-tumor activity.

**Key words:** Renal cell carcinoma, Metastatic disease, Treatment, Targeted therapies

#### ÖZET

Böbrek Hücreli Kanserli (BHK) hastaların üçte biri metastatik hastalık ile başvurmakta, yerleşmiş hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında da metastatik hastalık gelişmektedir. Sistemik tedavi öncesi yapılan sitoredüktif nefrektominin belirgin sağkalım üstünlüğü sağlıyor olduğunun gösterilmesi sonucu, nefrektomiye metastatik BHK'li hastalarda rutin olarak uygulanan bir girişim haline gelmiştir. Nonspesifik immünoterapi ile %10-20 oranında klinik yanıt elde edilebilmektedir ve çoğu hasta bu tedavilerden fayda görmemektedir. BHK moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile yeni hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. Bu yöntemler, liganda bağlanan antikorlar, antianjiyogenik ajanlar ve küçük molekülli tirozin kinaz inhibitörleri olarak sıralanabilir. Tümör belirleyicileri konusundaki araştırmalar ve moleküler hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile BHK tedavisinde yeni bir dönem açılmış gibi gözükmektedir. Bu genetik ve moleküler tümör belirleyicilerinin kullanımı ile her tümörün biyolojik davranışı öngörülerek, bunlara nonspesifik tedaviler yerine hedefe yönelik tedaviler verilebilir. Metastatik BHK'de güncel araştırmalar daha iyi antitümör etkinliğe sahip yeni ajanların ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu derlemede ileri evre BHK tedavisindeki güncel gelişmeler ele alınması planlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hücreli kanser, Metastatik hastalık, Tedavi, Hedefe yönelik tedaviler

#### GİRİŞ

Böbrek hücreli kanser (BHK) prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü en sık görülen genitouriner kanserdir. BHK'li hastaların üçte biri metastatik hastalık ile başvurmakta, yerleşmiş hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında da metastatik hastalık gelişmektedir<sup>1</sup>. Metastatik hastalıkta ortalama sağkalım bir yıl civarında, beklenen beş yıllık sağkalım ise %20'nin altında gerçekleşmektedir. BHK konvansiyonel sitotoksik kemoterapiye çoklu ilaç direnci geni varlığı nedeniyle direnç göstermektedir.

Cerrahi, hem yerleşmiş hem de metastatik hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Metastatik hastalığın nefrektomi sonrası kendiliğinden gerileyebiliyor olmasının gözlenmesi, BHK'nin immünijeniteyle ilişkili olduğu düşüncesini doğurmuştur. Böylece metastatik BHK tedavisinde immünoterapinin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla kullanılan sitokin tedavileri ile genel olarak düşük oranda klinik yanıt elde edilmektedir. BHK biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tümörün moleküler biyolojisinin bazı yönlerinin ortaya konması, son yıllarda metastatik BHK tedavisinde yeni ajanların kullanıma girmesine yol açmıştır. Özel-

likle vasküler endotelyal büyüme etkenin (VEGF) tanımlanması, metastatik BHK tedavisinde anjiyogenez sürecini potansiyel bir tedavi hedefi haline getirmiştir<sup>2</sup>. Bu derlemede ileri evre BHK tedavisindeki güncel gelişmeler ele alınacaktır.

### Metastatik BHK Tedavisinde Cerrahinin Rolü

Önceleri metastatik hastalıkta nefrektomi yapılması fikri, şiddetli kanama, ağrı ve paraneoplastik belirtiler gibi yakınmaların palyasyonu için planlanmaktaydı. Ayrıca hastaların %1-2'sinde ender de olsa nefrektomi sonrası metastatik lezyonlarda ortalama 6 ay süre ile gerileme gözlenebiliyor olması da nefrektominin metastatik BHK'de bir değeri olduğunu göstermektedir<sup>3</sup>. Retrospektif çalışmalarda geçirilmiş nefrektominin ileri evre hastalıkta iyi bir prognostik etken olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>. Bu konuyla ilgili yapılmış olan 2 prospektif randomize çalışmada, rezeke edilebilir tümörü olan metastatik BHK'li hastalar tek başına interferon- $\alpha$  (İFN) veya nefrektomi sonrası İFN tedavi gruplarına randomize edilmiş ve her iki grubun toplam sağkalımları karşılaştırılmıştır (Tablo 1)<sup>5-7</sup>. Bu her iki çalışmada da cerrahi sonrası İFN alan hastaların sağkalım sürelerinin tek başına İFN verilenlere göre anlamlı ölçüde daha uzun olduğu gösterilmiştir. Sistemik tedavi öncesi yapılan sitoredüktif nefrektominin belirgin sağkalım üstünlüğü sağlıyor olmasının bu çalışmalar ile gösterilmesi sonucu, nefrektomi metastatik BHK'li hastalarda rutin olarak uygulanan bir girişim haline gelmiştir. Sitoredüktif cerrahinin yararlı etkilerini artırabilmek için uygun hasta seçimi son derece önemlidir. Bu şekilde tedavi edilecek olanların performans durumlarının iyi, primer tümörlerinin rezeke edilebilir olması, santral sinir sistemi tutulumu ve cerrahiye engel teşkil edecek tıbbi komorbiditelerinin bulunmaması, tedavinin başarısını artırmaktadır<sup>4</sup>.

Benzer olarak soliter veya sınırlı sayıda metastazı olan olgularda, metastatektomi yapılmasının sağkalımı uzatabildiği gösterilmiştir. Özellikle

pulmoner metastatektomi ile komplet rezeksiyon yapılan metakronoz metastazlı hastalarda uzun dönem sağkalım elde edilebilmektedir<sup>8</sup>.

### İmmünoterapi

Sitokin tedavisi metastatik BHK'de rutin klinik kullanımda olan tek immünoterapetik tedavi yaklaşımıdır. En çok kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan sitokinler İFN ve interlökin-2 (İL-2)'dir. Geçtiğimiz 20 yıl içinde, bu biyolojik yanıt modifiye edici İFN ve İL-2 gibi immünoterapetik sitokinlerin tek başına veya kombine olarak kullanımı, ileri evre BHK'li hastalarda standart tedavi haline gelmiştir. İmmünoterapi ile %10-20 oranında klinik yanıt elde edilebilmekte ve bazı hastalarda uzun süreli komplet remisyonlar gözlenebilmektedir<sup>9</sup>. Bu komplet remisyonlar özellikle yüksek doz İL-2 verilen hastalarda daha sık gözlenmektedir<sup>9</sup>. Bunlara karşın sitokin tedavisinin anti-tümöral etkinliği genel olarak düşük olmakta ve birçok hasta bu tedavilerden fayda görmemektedir. Ek olarak özellikle yüksek doz intavenöz İL-2 tedavisi hastalar tarafından zor tolere edilmekte ve ciddi toksisite ve yan etkilere neden olmaktadır. Coppin ve arkadaşları, 1995-2004 yılları arasında İL-2 ve İFN kullanılarak yapılmış 4216 hastayı kapsayan 53 randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri meta-analizlerinde, sitokin immünoterapisi ile toplam ortalama klinik yanıt oranının %12.9, çalışmaların kontrol gruplarında ise bunun ortalama %2.5 olduğunu ve kontrol gruplarına göre sitokin tedavisinin ortalama sağkalımda 3.8 aylık bir üstünlük sağlıyor olduğunu rapor etmişlerdir<sup>10</sup>.

Genel olarak sitokin tedavisi metastatik BHK'li hastalarda orta-düşük derecede etkili olmaktadır. Bundan dolayı bu ajanların kullanımında hasta seçimi, özellikle de bu tedavilere daha duyarlı olabilecek hasta gruplarının belirlenmesi önem kazanmaktadır. Örneğin bazı araştırmacılar karbonyk anhidraz tip 9'un (CAIX) berrak hücreli BHK'lerin büyük bir çoğunluğunda yüksek oranda eksprese edildiğini göstermişlerdir<sup>11</sup>. Retrospektif

**Tablo 1.** Metastatik BHK'li hastalarda nefrektomi ve İFN tedavisini karşılaştıran prospektif randomize çalışmaların sonuçları

|                                | n   | Çalışma şeması | Yanıt oranları (%) | Sağkalım (ay) | P     |
|--------------------------------|-----|----------------|--------------------|---------------|-------|
| <b>EORTC 30947<sup>5</sup></b> | 85  | Nx+İFN vs İFN  | 19 vs 12           | 11.1 vs 8.1   | 0.05  |
| <b>SWOG 8949<sup>6</sup></b>   | 246 | Nx+İFN vs İFN  | 3.6 vs 3.3         | 17 vs 7       | 0.03  |
| <b>Metaanaliz<sup>7</sup></b>  | 331 |                | 6.9 vs 5.7         | 13.6 vs 7.8   | 0.002 |

**EORTC:** Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği; **SWOG:** Güneybatı Onkoloji Grubu; Nx: nefrektomi; İFN: interferon

*İLERİ EVRE BÖBREK HÜCRELİ KANSER TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER*  
(*Novel Progress in The Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*)

**Tablo 2.** BHK tedavisinde güncel tedavi stratejileri ve kullanılan ajanlar

| İlaç Sınıfı                                      | Etki Mekanizması ve Moleküler Hedef                 |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Antikorlar</b>                                |                                                     |
| Bevacizumab                                      | VEGF'yi hedefler                                    |
| WX-250                                           | CAIX'u hedefler                                     |
| Panitumumab                                      | EGFR'yi hedefler                                    |
| Cetuximab                                        | EGFR'yi hedefler                                    |
| MDX-010                                          | CTLA-4'ü hedefler                                   |
| <b>Ant-anjiyogenetik ajanlar</b>                 |                                                     |
| Thalidomide                                      | VEGF ve bFGF'i bloke eder                           |
| Endotelin-1 reseptör antagonistleri (atrasentan) | Selektif endotelin-1 reseptör antagonisti           |
| Trombospondin-1 mimetikleri (ABT-510)            | Selektif antianjiyogenik etki gösterir              |
| <b>Küçük molekül VEGF reseptör inhibitörleri</b> |                                                     |
| Sunitinib (SU-11248)                             | VEGFR, PDGFR ve c-KIT tirozin kinazları inhibe eder |
| ZD 6474                                          | VEGF ve EGF resptörlerini hedefler                  |
| PTK 787                                          | VEGFR1, VEGFR2+3 tirozin kinazları hedefler         |
| <b>Raf Kinaz İnhibitörleri</b>                   |                                                     |
| Sorafenib (BAY 43-9006)                          | Raf kinaz ve VEGFR-2'yi hedefler                    |
| <b>mTOR inhibitörleri</b>                        |                                                     |
| Rapamycin ve analogları                          | Hücre içi mTOR yolağı inhibisyonu                   |
| Temsirolimus                                     | mTOR inhibisyonu                                    |
| Everolimus (RAD-001)                             | mTOR inhibisyonu                                    |
| <b>Proteozom inhibitörleri</b>                   |                                                     |
| Bortezomib, PS-341                               | 26S proteozom katalitik aktivitesini engeller       |
| <b>EGFR tirozin kinaz inhibitörleri</b>          |                                                     |
| Gefitinib, ZD 1839                               | EGFR tirozin kinazı inhibe eder                     |
| Erlotinib, OSI 774                               | EGFR tirozin kinazı inhibe eder                     |

**CAIX:** Karbonik anhidraz tip 9; **CTLA:** Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili etken; **EGFR:** Epidermal büyüme etkeni reseptörü; **bFGF:** Temel fibroblast büyüme etkeni

çalışmalarda bu enzimi eksprese eden tümörlerin İL-2'ye dayalı immünoterapi rejimlerine daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir<sup>12</sup>. Bu bulguların geçerliliği prospektif çalışmalar ile de araştırılmaktadır. Sitokin tedavisinin metastatik BHK tedavisinde yararlı olmaya devam edebilmesi için uygun hasta seçim kriterlerinin belirlenmesi ve bunların yeni ajanlar ile potansiyel kombinasyon tedavilerinin araştırılması zorunlu olmaktadır.

#### Hedefe Yönelik Tedaviler

İleri evre BHK tedavisinde iyi tolere edilebilir ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gereksinimi, güncel araştırmaları yeni ajanların ve daha iyi antitümöral etkinliğe sahip yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine odaklamıştır. BHK oldukça vaskülarize bir tümördür. Özellikle berrak hücreli

histolojiye sahip BHK'lilerde VEGF'ye ait mRNA ekspresyonunun vaskülarizasyonla korelasyon gösterdiği bulunmuştur<sup>9</sup>. VEGF ekspresyonu artışının ise sporadik berrak hücreli tümörlerin %75'inden fazlasında bulunan von Hippel Lindau (VHL) geni mutasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>. VHL geni bir tümör süpresör gendir ve normoksik koşullar altında hipoksiyle tetiklenen etken-1α (HIF-1α) ile bağlanarak karmaşık oluşturan VHL tümör süpresör proteininin (pVHL) oluşumundan sorumludur. Bu karmaşık hücre içinde kısa sürede proteozomlara yıkılır. Hipoksik koşullarda veya pVHL işlevinde defekt veya mutasyon oluştuğunda HIF-1α birikimi gerçekleşir<sup>14</sup>. Sonuçta da çekirdek içinde HIF-1α translokasyonu ile birçok hipoksi ile tetiklenen gen aktive olarak, VEGF, platelet kaynaklı büyüme etkeni (PDGF), temel fibro-

blast büyüme etkeni (bFGF), erithropoetin ve transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) gibi büyüme etkenleri salgılanır<sup>15</sup>. HIF-1 $\alpha$  birikimi ayrıca birçok membran proteinin aktive olmasına yol açar. Bunlardan bir tanesi G250 membran proteini olarak da adlandırılan bir karbonik anhidraz izoenzimidir (CAIX)<sup>11</sup>. Salgılanan VEGF ve PDGF kendilerine ait spesifik reseptörlere bağlanırlar ve bu da hücre içinde tirozin kinaz (TK) reseptörlerinin stimülasyonu ile sonuçlanır. TK reseptörlerinin stimülasyonu da endotelial hücre çoğalması, hücre sağkalımının artması, anjiyogeneze artış ve tipik hipervasküler berrak hücreli BHK histolojisi ile sonuçlanmaktadır<sup>2</sup>. Anjiyogeneze erişkinlerde yara iyileşmesi, inflamasyon, gebelik ve iskemik durumlar dışında son derece ender gözlenen bir olay olduğundan, anjiyogenetik yolların hedeflenmesi ile minimal toksisiteye sahip spesifik tedavilerin geliştirilebilmesinin önü açılmıştır.

Tümör içindeki damarlanma endotelial büyüme etkeni reseptörlerinin sahte ligandlar ile protein kinaz inhibitörleri ile veya monoklonal antikorlar ile bloke edilmesi ile inhibe edilebilmektedir. Bundan dolayı özellikle berrak hücreli BHK’de VEGF ve VEGF reseptörü (VEGFR) gibi etkenler ilaç tedavisi için ilginç hedefler haline gelmektedir. İleri evre BHK’li hastalarda kullanılmakta olan güncel tedavi stratejileri Tablo 2’de gösterilmiştir<sup>2</sup>.

**Anti-VEGF Antikorları:** Bevacizumab VHL/HIF/VEGF yollarını hedefleyerek VEGF’in biyolojik olarak aktif olan izoformlarını nötralize etme özelliğine sahip bir insan rekombinant monoklonal VEGF antikorudur<sup>16</sup>. Metastatik BHK tanısı almış ve büyük çoğunluğu daha öncesinde İL-2 tedavisi görmüş 116 hastanın, bevacizumab ve plasebo gruplarına randomize edildiği bir çalışmada, bevacizumab grubunda progresyona kadar geçen sürenin plaseboya göre anlamlı ölçüde uzun olduğu bulunmuştur<sup>17</sup>. Ancak her iki grup arasında sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır<sup>17</sup>. Hiçbir hastada hayatı tehdit edici bir toksisite gelişmemiş olup, yüksek doz bevacizumab antikor alanlarda hipertansiyon ve asemptomatik proteinüri gözlenmiştir.

Erlotinib küçük moleküler bir EGFR inhibitörü olup bu ilacın bevacizumab ile kombine kullanıldığı bir faz II çalışmada %25 oranında parsiyel remisyon elde edildiği bildirilmiştir<sup>18</sup>. Bu iki ilacın potansiyel additif sinerjistik etkisini araştıran bir

çalışmada hastalar bevacizumab+plasebo ve bevacizumab+erlotinib olmak üzere 2 gruba randomize edilmişlerdir<sup>19</sup>. Her iki grupta da benzer klinik yanıt ve progresyonsuz sağkalım süreleri elde edilmiştir. Bundan dolayı EGFR yolağını hedefleyen ilaçların, VEGF yolağını inhibe edenler ile kombine kullanılmasının klinik bir yarar sağlamayacağı öne sürülmektedir.

Bevacizumab’ın konvansiyonel sitokinlerle kombine kullanımı ile ilgili faz III prospektif randomize çalışmalar başlatılmış olup, bunlar sonuçlandığında tedavi etkinlikleri ortaya konabileceklerdir.

**Anti-anjiyogenik ajanlar:** Daha öncede belirtildiği gibi VHL tümör süpresör genindeki defektler BHK’de VEGF ekspresyonunda artma ile sonuçlanmaktadır<sup>2</sup>. Thalidomide potent bir anjiyogeneze inhibitörü olup, bFGF ve VEGF’yi bloke ederek endotelial hücre proliferasyonunu engellemektedir<sup>20</sup>. Thalidomide, makrofajlardan TNF- $\alpha$  üretimini azaltarak, apoptozisi indükleyerek, doğal katil hücreleri ve T hücre aktivitesini artırarak, aynı zamanda anti-tümöral etki de gösterebilmektedir<sup>20</sup>. Thalidomide’in sitokin tedavisine dirençli metastatik BHK’li olgularda tek başına kullanıldığı faz II çalışmalarda hastaların %0-17’sinde kısmi remisyonlar ve yaklaşık olarak %50’sinde stabil hastalık elde edilebildiği gözlenmiştir<sup>2</sup>. Thalidomide’in standart sitokin tedavisi ile kombine edilerek kullanılmasının klinik etkinliği faz I ve faz II çalışmalarda araştırılmıştır. İlacın subkütan İFN ile kombine edildiği, sınırlı sayıda hastanın alındığı çalışmalarda %6.5-20 oranında kısmi yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Subkütan ve intravenöz İL-2 ile thalidomide’in kombine kullanıldığı bir diğer çalışmada, 36 hastanın 1’inde tam, 14’ünde kısmi remisyon ve 11’inde ise stabil hastalık geliştiği rapor edilmiştir<sup>21</sup>.

Köpekbalığı kıkırdığından elde edilen bir ajan olan thalidomide analogu AE-941 ilacının (Neovastat) anti-anjiyogenik etki göstermesinden dolayı metastatik BHK tedavisinde denenmesi gündeme gelmiştir. Yüksek doz AE-941 verilen sitokine dirençli metastatik BHK’li hastalarda ortanca sağkalımın düşük doz verilenlerden daha iyi olduğu bulunmuştur<sup>22</sup>.

**Küçük Moleküler VEGF Reseptör İnhibitörleri:** VEGF inhibisyonuna seçenек olarak bir diğer yaklaşım küçük molekülli tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu ajanlar sadece VEGF reseptörünü inhi-

be etmekle kalmayıp aynı zamanda ‘split kinaz’ ailesindeki PDGFR gibi, diğer tirozin kinaz reseptörlerini de inhibe ederler<sup>9</sup>. PDGFR perisitlerde bulunan ve endotelial hücrelerin yapısal desteklenmesinde rol oynayan bir moleküldür.

**Sunitinib (Sutent):** Oral olarak kullanılabilen, tirozin kinaz reseptörlerini inhibe eden küçük moleküler bir ajandır. Anti-tümör ve anti-angiyojenik etkisini VEGFR, PDGFR ve FLT3R tirozin kinazların inhibisyonunu hedefleyerek gerçekleştirmektedir<sup>23</sup>. Sitokin tedavisine dirençli, 63 ve 106 olgunun alındığı 2 faz II çok merkezli çalışmada, 4 hafta oral 50 mg sunitinib’in 2 hafta ara verilerek 6 haftalık süreçlerde verildiği klinik çalışmalarda, sırasıyla %40 ve %34 oranında kısmi yanıt elde edilmiştir<sup>24,25</sup>. Benzer olarak önemli bir hasta grubunda da 3 aydan uzun süren stabil hastalık geliştiği (sırasıyla, %27 ve %29 hastada) gözlenmiştir. Bu çalışmalarda progresyona kadar geçen ortalama sürenin 8.7 ve 8.3 ay olduğu rapor bildirilmiştir. Tedaviyle ilişkili en sık görülen yan etkilerin halsizlik, ishal, bulantı, dispepsi, el-ayak sendromu, stomatit, anemi, lökopeni ve trombositopeni olduğu bildirilmiştir. Motzer, sunitinib’in daha önce tedavi edilmemiş metastatik BHK’li hastalardaki klinik etkinliğini faz III randomize bir çalışmada araştırmıştır. Bu çalışmada 750 berrak hücreli BHK’li hasta oral 50 mg sunitinib (4 hafta tedavi, 2 hafta ara) veya haftada 3 kez subkütan 9 milyon ünite IFN gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmıştır. Toplam klinik yanıt oranı ve ortalama progresyonsuz sağkalımın sunitinib grubunda %31 ve 11 ay; IFN grubunda %6 ve 5 ay olduğu bulunmuştur<sup>26</sup>. Bu sonuçlar sunitinib’in istatistiksel olarak anlamlı ölçüde subkütan IFN’dan üstün olduğunu ortaya koymuştur.

**Sorafenib (Nexavar):** Tümör hücre proliferasyonu ve anjiyogenezde rol oynayan hücre içi sinyal iletim yollarından önemli bir tanesi de *Ras* ve *Raf* gen ailesini içermektedir. *Ras* aktive olduğunda *Raf*-kinaz stimülasyonu ile hücre proliferasyonu uyarılmaktadır<sup>9</sup>. Oral olarak kullanılabilen bir Raf-kinaz inhibitörü olan sorafenib tümör hücre proliferasyonunu c-Raf ve b-Raf’ı bloke ederek inhibe eder. Sorafenib aynı zamanda VEGFR-2 ve PDGFR-β’yı da bloke ederek anjiyogenezisi de inhibe etmektedir<sup>9</sup>. Sorafenib’in günde 2 kez 400 mg kullanıldığı, 202 hastanın incelendiği faz II bir çalışmada, tedavi süresince 73 hastada tümör bo-

yutunun %25’ten fazla oranda küçüldüğü ve 65 hastanın stabil hastalık döneminde kaldığı gözlenmiştir<sup>27</sup>. Bu stabil hastalık dönemindeki 65 hasta sorafenib almaya devam edenler ve plasebo gruplarına randomize edilmişler ve ortalama progresyonsuz sağkalım sorafenib grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Sitokine dirençli hastaların alındığı randomize bir faz III çalışmada, hastalar sorafenib ve plasebo gruplarına randomize edilmişler, sorafenib alanlarda progresyonsuz sağkalımın 5.5 ay, plasebo grubunda ise 2.8 ay olduğu bulunmuş ve bu farkın istatistiksel anlamlı olduğu rapor edilmiştir<sup>28</sup>. Sorafenib’in tedavi edilmemiş metastatik BHK’li hastalarda kombine kullanıldığı bir başka çalışmada ise %19 oranında klinik yanıt elde edilmiştir<sup>9</sup>.

#### mTOR inhibitörleri

Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ve rapamisin tarafından inhibe edilebildiği için ‘mammalian target of rapamycin’ (mTOR) olarak adlandırılan bu hücre içi yolak esas olarak bir serin-treonin kinazdır<sup>29</sup>. Bir mTOR inhibitörü olan temsirolimus (CCI-779) ile tümör hücre proliferasyonu, sağkalımı ve motilitesi ile anjiyogenez engellenebilmektedir. mTOR inhibitörlerinin anjiyogenez inhibitörlerinden temel farkı, bu ajanların tümör hücresi üzerine direkt etki gösteriyor olmalarıdır<sup>9</sup>. Tedaviye dirençli 111 metastatik BHK’li hastanın alındığı faz II bir çalışmada, hastalara intravenöz yoldan haftada 25 mg, 75 mg ve 250 mg temsirolimus verilmiş ve toplam klinik yanıt oranı %7 olarak gerçekleşmiştir<sup>30</sup>. Faz I ve faz II çalışmalarda elde edilen ümit verici yanıt oranları sonucunda kötü risk grubundaki metastatik BHK’li hastaların alındığı faz III randomize bir çalışma planlanmıştır<sup>31</sup>. Bu çalışmada hastalar tek başına subkütan IFN, 25 mg intravenöz temsirolimus ve IFN+temsirolimus gruplarına randomize edilmişlerdir. Temsirolimus monoterapisi alan hastalarda ortalama toplam sağkalım 10.9 ay iken IFN verilenlerde bu 7.3 ay olmuştur (p=0.007); kombinasyon tedavisiyle temsirolimus monoterapisi arasında sağkalım yönünden fark bulunmamıştır<sup>31</sup>. İlacın kullanımı sırasında gözlenen en belirgin yan etkiler stomatit, periferik ödem ve kızamıklık olmuştur. Oral kullanılabilen bir serin treonin kinaz mTOR inhibitörü olan RAD-001 (Etorilimus) ile ilgili araştırmalarda, 25 metastatik BHK’li sitokin tedavisine yanıt vermemiş olgunun %33’ünde remisyon olduğu gözlenmiştir<sup>32</sup>.

**Tablo 3.** BHK’de hedefe yönelik tedavilerin klinik etkinlikleri ile ilgili araştırmalar

|                             | n   | İlaç         | Hedef                           | Tedavi Şekli                                 | Yanıt oranı     | Progresyona kadar geçen süre (ay) |
|-----------------------------|-----|--------------|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Yang 2003 <sup>17</sup>     | 116 | Bevacizumab  | VEGF ligandı                    | Yüksek doz bevacizumab vs düşük doz          | %10 vs %0       | 4.8                               |
| Bukowski 2006 <sup>19</sup> | 150 | Bevacizumab  | VEGF ligandı                    | Bevacizumab/plasebo vs bevacizumab/erlotinib | %13.7 vs %14    | 8.5                               |
| Motzer 2006 <sup>25</sup>   | 106 | Sunitinib    | VEGF reseptörü                  | Tek kollu Faz II çalışma                     | %34             | 8.3                               |
| Motzer 2006 <sup>26</sup>   | 750 | Sunitinib    | VEGF reseptör                   | Sunitinib vs İFN                             | %31 vs %6       | 11.1 vs 5                         |
| Escudier 2007 <sup>28</sup> | 903 | Sorafenib    | VEGF reseptör ve Raf-kinaz yolu | Sorafenib vs plasebo                         | %2 vs %0        | 5.5 vs 2.8                        |
| Hudes 2006 <sup>31</sup>    | 626 | Temsirolimus | mTOR                            | İFN vs temsirolimus vs İFN+temsirolimus      | %9 vs %7 vs %11 | 3.7 vs 1.9                        |

Şimdiye kadar bahsi geçen hedefe yönelik tedaviler ile ilgili klinik çalışmaların sonuçları Tablo 3’te özetlenmiştir.

#### Günümüzde Yeni Tedavi Yaklaşımlarının Yeri

Günümüzde kullanılmakta olan hedefe yönelik tedaviler ile ilgili klinik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, bu ajanlar ile komplet yanıt oranlarının ender olduğu görülmektedir. Şu anda tam olarak anlayamadığımız mekanizmalardan dolayı, uzun süre tedavi verilen hastalar bir süre sonra neoanjiyogenez inhibisyonuna direnç kazanmaktadırlar<sup>9</sup>. Ayrıca in vivo modellerde gösterilmiş olduğu gibi anjiyogenez inhibitörlerinin kesilmesi neovaskülaritede ve tümör büyümesinde hızlanmaya neden olabilmektedir.

İleri evre BHK’nin doğal seyri değişkenlik göstermektedir. Küçük bir hasta grubunda sağkalım verilen tedavilerden bağımsız olarak, uzun sürebilmektedir. İyi risk özelliklerine sahip hastalar ve özellikle rezeke edilemeyen akciğer metastazları olanlar, sitokin tedavileri için uygun adaylar olmaktadır. Birçok merkezde bu İFN veya standart doz İL-2 ile yapılmakla birlikte, bazı merkezler uygun olan hastalara yüksek doz intravenöz İL-2 tedavisi vermektedirler. Sitokin tedavisine yanıt alınamayan durumlarda anjiyogenez inhibitörleri etkili olabilmektedir.

Yeni hedefe yönelik moleküler ajanların kullanıma girmesi her ne kadar metastatik BHK tedavisinde bir çığır açmış ise de, bu ajanlar ile elde edilen başarı hastalığı kökünden tedavi etmekten ziyade hastalığın doğal seyrinde bir modifikasyon

oluşturmaktan öteye gitmemektedir. Seçilmiş hasta grubunda, özellikle de berrak hücreli tümörü olanlara sitokin tedavisi önerilebilir. Orta risk grubundaki hastalar için, sunitinib gibi anti-anjiyogenetik ajanlar bir seçenek oluşturabilir. Kötü risk grubundaki hastaların tedavisinde temsirolimus ile klinik yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir. Sitokin tedavisinin başarısız olduğu durumlarda sorafenib bir tedavi seçeneği oluşturabilmektedir<sup>9</sup>.

Her ne kadar bu yeni hedefe yönelik tedavi yaklaşımları hastalığın tedavisine yönelik bir umut olmuşa da, bu tedaviler ile komplet ve uzun süreli remisyonlar elde edilememektedir. Tümör belirleyicileri konusundaki araştırmalar ve moleküler hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile BHK tedavisinde yeni bir dönem açılmış gibi gözükmektedir. Bu genetik ve moleküler tümör belirleyicilerinin kullanımı ile her tümörün biyolojik davranışı ayrı ayrı öngörülerek, bunlara nonspesifik tedaviler yerine hedefe yönelik tedaviler verilebilir<sup>33</sup>. Metastatik BHK’de güncel araştırmalar daha iyi antitümör etkinliğe sahip yeni ajanların ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- **Kırcalı Z, Tüzel E, Mungan MU:** Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU-Int*, 88: 818-24, 2001.
- 2- **Canda AE, Kırcalı Z:** Current management of renal cell carcinoma targeted therapy. *Urology J*. 3: 1-14, 2006.
- 3- **Kırcalı Z:** Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma. In: Kurth KH, Mickisch GH, Schroeder FH, editors. *Renal, bladder and prostate cancer, an update*. Parthenon publishing Group, 15-22, 1999.
- 4- **Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM:** Renal Tumors. in *Campbell-Walsh Urology* (eds). Wein AJ, Ka-

*İLERİ EVRE BÖBREK HÜCRELİ KANSER TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER*  
(*Novel Progress in The Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*)

- voussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA: Ninth edition. Vol 2, Chapter 47. 1567-1637, Saunders-Elsevier Inc, 2007.
- 5- **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*. 358: 966-970, 2001.
- 6- **Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al:** Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Eng J Med*. 345: 1655-1659, 2001.
- 7- **Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al:** Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *J Urol*. 171: 1071-76, 2004.
- 8- **Rini BI, Campbell SC:** The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol*. 177: 1978-1984, 2007.
- 9- **de Mulder PHM, Patard JJ, Szczylik C, et al:** Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol (Suppl)*. 6: 665-671, 2007.
- 10- **Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al:** Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: CD001425, 2005.
- 11- **Grabmaier KA, de Weijert MC, Verhaegh GW, et al:** Strict regulation of CAIX (G250/MN) by HIF-1alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Oncogene*. 23: 5624-5631, 2004.
- 12- **Atkins M, Regan M, McDermott D, et al:** Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*. 11: 3714-3721, 2005.
- 13- **de Paulsen N, Brychzy A, Fournier MC, et al:** Role of transforming growth factor alpha in von Hippel Lindau (VHL) (-/-) clear cell carcinoma cell proliferation: A possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 1387-92, 2001.
- 14- **Gnarra JR, Zhou S, Merrill MJ, et al:** Post transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Nat Acad Sci USA*. 93: 10589-94, 1996.
- 15- **Turner KJ, Moore JW, Jones A, et al:** Expression of hypoxia inducible factors in human renal cell cancer: Relationship to angiogenesis and to the von Hippel Lindau gene mutation. *Cancer Res*. 62: 2957-61, 2002.
- 16- **Presta IG, 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*. 57: 4593-4599, 1997.
- 17- **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*. 349: 427-434, 2003.
- 18- **Hainsworth JD, Somsan JA, Spigel DR, et al:** Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 23: 97, 2003.
- 19- **Bukowski RM, Kabbinavar F, Figlin RA, et al:** Bevacizumab with or without erlotinib in metastatic renal cell carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 24 (suppl): 4523, 2006.
- 20- **Rini BI, Small EJ:** Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 23: 1028-43, 2005.
- 21- **Amato RJ, Schell J, Thompson N, et al:** Phase II study of thalidomide + interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 22: 387, 2003.
- 22- **Ratist G, Patenaude F, Champagne P, et al:** Neovastat (AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients: Report of a phase II trial with two dose levels. *Ann Oncol*. 13: 1259-63, 2002.
- 23- **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*. 24: 16-24, 2006.
- 24- **Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al:** Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 295: 2516-24, 2006.
- 25- **Motzer RJ, Hutson TE, Pharm D, et al:** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 356: 115-124, 2007.
- 26- **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al:** Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon alpha as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 24 (suppl): LBA3, 2006.
- 27- **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*. 24: 2505-12, 2006.
- 28- **Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al:** Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 356: 125-134, 2007.
- 29- **Dudkin L, Dilling MB, Cheshire PJ, et al:** Biochemical correlates of mTOR inhibition by the rapamycin ester CCI-779 and tumor inhibition. *Clin Cancer Res*. 7: 1758-1764, 2001.
- 30- **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*. 5: 909-918, 2004.
- 31- **Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al:** A phase III randomized trial 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon alpha or the combination of TEMSR+IFN in the treatment of first line poor risk patients with advanced renal cell carcinoma. [abstract]. *J Clin Oncol*. 24 (suppl): LBA4, 2006.
- 32- **Amato RJ, Miselatti A, Khan M, et al:** A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 24 (suppl): A4530, 2006.
- 33- **Kirkah Z:** The future of oncological urology in Europe: Are we prepared? *Eur Urol*. 49: 11-12, 2006.