

## Çocukluk Çağı Kanserlerinde VEGF Sinyal Yolağının Etiyopatogeneze Etkisi ve Anti-VEGF Tedaviler

### *The Effects of VEGF Signal Pathway on Etiopathogenesis and Anti-VEGF Treatments in Childhood Cancers*

Ali Kazdal<sup>1</sup> , Meryem Ertuğrul<sup>1</sup> , Selma Söylemez<sup>1</sup> , Hikmet Gülşah Tanyıldız<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: A.K. 0000-0002-6409-8452; M.E.0000-0003-4136-9261; S.S.0000-0003-4382-8038; H.G.T. 0000-0002-0455-2078

**Atf/Citation:** Kazdal, A., Ertugrul, M., Soylemez, S., Tanyildiz, H.G. Çocukluk çağı kanserlerinde vegf sinyal yolağının etiyopatogeneze etkisi ve anti –vegf tedaviler. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2023;23(3):311-317. <https://doi.org/10.26650/jchild.2023.1173584>

#### Öz

Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) endotel hücrelerine direkt olarak etkiyen fizyolojik ve patolojik olarak en güçlü anjiyogenik moleküldür. İnsanlarda VEGF ailesi adı altında 5 adet VEGF tipi bulunmaktadır; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plental büyüme faktörü (Placental Growth Factor, PlGF). VEGF'nin bağlanabileceği üç reseptör vardır; VEGFR-1 (VEGF reseptörü), VEGFR-2, VEGFR-3. VEGF reseptörüne bağlanınca; endotel hücre proliferasyonu, endotel hücre migrasyonu, apoptozisin inhibisyonu, kapiller dilatasyon ve geçirgenliğin artışı sağlanmış olur. Temel olarak VEGFR-1 hematopoezi, VEGFR-2 anjiyogenezi ve VEGFR-3 de lenfajiyogenezi destekler. VEGFR-1 endotel hücrelerinin migrasyonunda önemli bir rol oynar. Özellikle de embriyonik gelişimde anjiyogeneze rol oynamaktadır. VEGFR-2'nin aktivasyonu; endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu gerçekleşir ve aynı zamanda anti-apoptotik etkisiyle endotel hücrelerinin ömrü uzar. VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanması sonucu tümör neovaskülarizasyonu sağlanır ve tümörün metastaz yapması kolaylaşır. VEGF tümör progresyonunda ve sağkalımda rol oynayan temel moleküllerden biridir. VEGF'nin patofizyolojisinde rol oynadığı tümörler genellikle kötü prognozlu ve eğer tedavi edilmezlerse maalesef ölüm kaçınılmazdır. Bunu engellemek için tümörün progresyonunda önemli bir molekül olan VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engellemek tedavi yöntemlerinden biri olabilir. Bu yüzden de anti-VEGF tedaviler bu tümörlerin tedavi protokollerinde önemli bir yer tutmaktadır. Bevacizumab, 2004'te Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan ilk monoklonal antikordur. Bevacizumab; VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayan ve inaktive eden bir ajandır, bu bağlanma sonucunda da VEGF-A'nın VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile etkileşimini önler ve böylece neovaskülarizasyonu sağlayan VEGF sinyali yollarını inhibe eder. Bu inhibisyon, tümör kan damarlarının neovaskülarizasyonunda azalmaya yol açar ve böylece tümör dokularına kan akışını sınırlar. Bu etkiler ayrıca doku interstisyel basıncını düşürür, kan damarlarının geçirgenliği artırır ve bu yolla kemoterapötik ajanların dağılımını artırır ve tümör endotel hücrelerinin apoptozisunu destekler. Bevacizumab günümüzde birçok kanser tedavisinde kemoterapötiklerle kombine olarak parenteral yolla kullanılmaktadır. Bevacizumabın kombine tedavilerde kullanımı 2-3 haftada bir intravenöz 10-15mg/kg'dır. Bu derleme; VEGF'in tümör patofizyolojisindeki yerini ve önemini son gelişmeler doğrultusunda irdelemeyi ve yeni tedavi alternatifleri hakkındaki bilgileri sunmayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** anjiyogenezi, vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF, bevacizumab

#### ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most physiologically and pathologically potent angiogenic factor that acts directly on endothelial cells. Its five isoforms, namely, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, and placental growth factor (PlGF) are present in humans. They bind to three receptors VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3. When they bind to a VEGF receptor, endothelial cell proliferation, migration, apoptosis inhibition, capillary dilatation, and increased capillary permeability occur. VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3 promotes hematopoiesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis respectively. Further, VEGFR-1 plays an important role in the migration of endothelial cells; especially in angiogenesis during embryonic development. With VEGFR-2 activation, endothelial cell proliferation and migration occur, and the lifespan of endothelial cells is simultaneously prolonged owing to its antiapoptotic effect. Binding of VEGF-A to VEGFR-2 results in neovascularization of tumor, facilitating tumor metastasis. Thus, VEGF is an essential molecule required for tumor progression and survival. Tumors wherein VEGF plays a role in their pathophysiology generally have a poor prognosis. Such tumors, if untreated can eventually cause the death of patients. Inhibiting VEGF from binding to its receptor is one of the treatment methods: to prevent this situation. Therefore, anti-VEGF therapy is important in the treatment protocols of such tumors. The Food and Drug Administration in 2004 approved the first monoclonal antibody, bevacizumab, which binds to and inactivates all isoforms of VEGF-A. Binding to VEGF-A prevents its interaction with VEGFR-1 and VEGFR-2, thereby inhibiting the VEGF signaling pathways that facilitate neovascularization. This inhibition leads to decreased neovascularization of tumor blood vessels and limits blood flow to tumor tissues. Furthermore, it reduces the tissue interstitial pressure and increases blood vessels permeability, thereby increasing the distribution of chemotherapeutic agents and promoting apoptosis of tumor endothelial cells. Bevacizumab is currently used parenterally in combination with chemotherapeutics in many cancer treatments. The dosage of bevacizumab in combined treatments is 10-15 mg/kg intravenously every 2-3 weeks. This review not only investigates the role and importance of VEGF in tumor pathophysiology in childhood cancers but also compiles information regarding new treatment alternatives.

**Keywords:** angiogenesis, vascular endothelial growth factor, VEGF, bevacizumab

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Hikmet Gülşah Tanyıldız E-posta: g\_oktay4910@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 10.09.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.10.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 07.10.2022 • **Kabul/Accepted:** 10.10.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 24.10.2023



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

## GİRİŞ

İnsan vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) heterodimerik ve 40 kDa boyutunda glikoprotein yapısındaki bir gen tarafından kodlanır. VEGF, endotel hücrelerine fizyolojik ve patolojik olarak etkiyen en güçlü anjiyogenik maddedir.

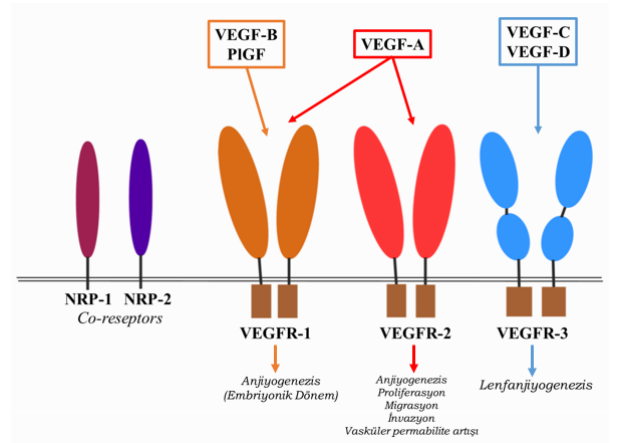
İnsanlarda VEGF ailesi adı altında birden fazla VEGF tipi bulunmaktadır. Bunlar; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü (Placental Growth Factor, PlGF)'dür. Yakın zamanda bu aileye eklenen bir diğer VEGF tipi ise endotelial gland VEGF (EG-VEGF)'tir. 1983'te Senger ve arkadaşları hayvanlardaki tümör hücrelerinde damar geçirgenliğini arttıran bir molekül keşfederler ve ona vasküler permeabilite faktörü (VPF) adını koyarlar. 1989'da ise Ferrara ve arkadaşları VEGF proteinini izole edip tanımlamış ve direkt olarak anjiyogenezele ilişkisini ortaya koymuştur. Daha sonra VEGF'nin VPF ile çok benzer bir yapıya sahip olduğu kanıtlanmış ve aslında aynı molekül oldukları anlaşılmıştır<sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>.

Anjiyogenez, pro ve anti anjiyogenik faktörlerle denetlenmektedir. Proanjiyogenik moleküller; fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF), platelet türevli büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF), transforme edici büyüme faktör beta 1 (transforming growth factor beta-1, TGFβ1), transforme edici büyüme faktör alfa (transforming growth factor alpha, TGF-α), epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF) ve VEGF'tir. Bunlardan en potent olan VEGF; endotel hücrelerine özgü mitojen ve anjiyogenik bir madde olmasının yanında vasküler geçirgenliği de artırır<sup>(6)</sup>.

VEGF reseptörlerinin (VEGFR) tirozin kinaz aktivitesi vardır ve anjiyogenezin endotel hücreleri üzerinden direkt uyarılmasını sağlar. Bu özellik tümör neovaskülarizasyonunda kilit aşamadır. Tümör hücrelerinin artmış besin ihtiyacı ve beraberinde hücre yükünün getirmiş olduğu hipoksik ortam VEGF sentezi için tetikleyicidir. Fazla miktarda VEGF sentezleyen tümörler daha hızlı vaskülarize olur, bu da tümörün metastaz yapmasını kolaylaştırır.

Hem tümör hücrelerinde hem de normal hücrelerde VEGF sentezinin temel uyarıcı hipoksiyedir. Hipoksiye maruz kalan hücrelerde sentezlenen hipoksiyle indüklenen faktör (HIF)-1; VEGF geninin transkripsiyon hızını ve aynı zamanda VEGF mRNA'sının sağlamlığını artırır. Sentezlenen VEGF'nin bağlanabileceği üç reseptör vardır; VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Her bir reseptörün kendine özgün görevleri vardır. Bu üç reseptör dışında VEGF'nin bağlanabildiği bir diğer reseptör tipi de nöropilin reseptörleridir (NRP-1 ve NRP-2). VEGFR'nin üç tane alt birimi vardır; VEGF'yi bağlayan ekstraselüler alt birim, transmembran alt birim ve tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler alt birim. VEGF, reseptörüne bağlanınca otofosforilasyon sonucunda hücre içi sinyal yolları aktive olur. Bu sayede de endotel hücre proliferasyonu, endotel hücre migrasyonu, apoptozisin inhibisyonu, kapiller dilatasyon ve geçirgenliğin artışı sağlanmış olur. Temel olarak VEGFR-1 hematopozi, VEGFR-2 anjiyogenezi ve VEGFR-3 de lenfanjiyogenezi destekler<sup>(6)</sup>.

VEGFR-1 ve VEGFR-2 temel olarak endotel hücrelerinde eksprese edilseler de monositler/makrofajlar, hematopoetik progenitör hücreler, trofoblastik hücreler ve tümör hücreleri gibi hücrelerde de bulunabilir. VEGFR-3 ise sadece lenfoid sistemin endotel hücrelerinde eksprese edilir. VEGFR-1 yüksek affiniteyle VEGF-A'yı bağlamakla birlikte VEGF-B ve PlGF'yi de bağlayabilir. VEGFR-1 endotel hücrelerinin migrasyonunda önemli bir rol oynar. Özellikle de embriyonik gelişimde anjiyogeneze rol oynamaktadır. VEGFR-2'nin VEGF-A'ya karşı yüksek affinitesi vardır. VEGFR-2'nin aktivasyonu; endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu gerçekleşir, aynı zamanda anti-apoptotik etkisiyle endotel hücrelerinin ömrü uzar. Yani VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanması sonucu tümör neovaskülarizasyonu sağlanır ve tümörün metastaz yapması kolaylaşır. VEGFR-3 özellikle VEGF-C ve VEGF-D'yi bağlar. VEGFR-3'ün temel görevi gerek embriyonik dönemde gerekse de yetişkin dönemde lenfoid sistemin oluşumunu sağlamaktır<sup>(6)</sup>.

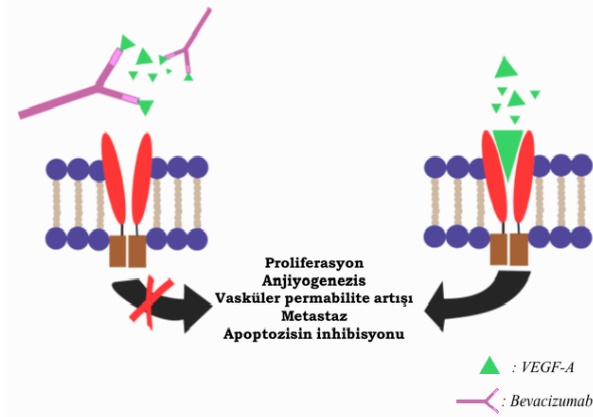


Figür 1: VEGF ve VEGF reseptörleri

### Bevacizumab (Avastin®)

VEGF'yi hedefleyen anjiyogenez inhibitörü olan bevacizumab, 2004'te Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan ilk monoklonal antikordur. Bu antikör; anjiyogenezi, tümör büyümesini ve proliferasyonunu inhibe etmek için VEGF-A'nın tüm izoformlarını bağlayan ve inaktive eden bir ajandır<sup>(7)</sup>. Bevacizumab, VEGF-A'ya bağlanarak VEGF-A'nın VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile etkileşimini önler ve böylece neovaskülarizasyonu sağlayan VEGF sinyal yollarını inhibe eder. Bu inhibisyon, tümör kan damarlarının neovaskülarizasyonunda azalmaya yol açar ve böylece tümör dokularına kan akışını sınırlar<sup>(8,9)</sup>. Bu etkiler ayrıca doku interstisyel basıncını düşürür, kan damarlarının geçirgenliği artırır. Bu sayede kemoterapötik ajanların dağılımını artırır ve beraberinde tümör endotel hücrelerinin apoptozunu destekler.

İlk kullanım alanı metastatik kolorektal karsinom olan bevacizumab, artık günümüzde birçok kanser tedavisinde kemoterapötiklerle kombine olarak parenteral yolla kullanılmaktadır<sup>(8,9)</sup>. Bevacizumabın kombine tedavilerde kullanımı 2-3 haftada bir intravenöz 10-15mg/kg'dır<sup>(10,11,12)</sup>.



**Figür 2: Bevacizumabın etki mekanizması**

**Tablo 1. Bevacizumabın endikasyonları**

Bevacizumab Endikasyonları	
ΦMetastatik Kolorektal Karsinom	⌘ΦPiloitik Astrositom
ΦKüçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinomu	⌘ΦOsteosarkom
ΦMetastatik Meme Karsinomu	⌘Nöroblastom
ΦGlioblastoma Multifforme	⌘Retinoblastom
ΦOver Karsinomu	⌘Hepatoblastom
ΦServiks Karsinomu	⌘Wilms' Tümörü
ΦRenal Hücreli Karsinom	⌘Rabdomiyosarkom
⌘ΦMedulloblastom	⌘Ewing Sarkom

⌘: Çocukluk Çağı Kanser; Φ: Yetişkinlerde Görülen Kanser

Bevacizumab ile tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler; hipertansiyon, yorgunluk, diyare ve abdominal ağrıdır. Bu gibi yan etkilerde hastanın izlemine göre tedavi devamlılığına karar verilir. Bevacizumab tedavisi sırasında doza bağımlı gelişen hipertansiyon ise; yakın kan basıncı takibi gerektirir ve genellikle standart antihipertansiflerle kontrol altına alınabilir. Bevacizumabın en ciddi yan etkileri ise; gastrointestinal perforasyon, hemoraji ve tromboembolizm olarak karşımıza çıkmaktadır. Bevacizumab; hamilelik sırasında embriyogenez için gerekli olan anjiyogenezin inhibe ettiği için kullanımı kontrendikedir<sup>(12)</sup>.

### KLİNİK ve ARAŞTIRMA ETKİLERİ

VEGF'nin çocukluk çağındaki birçok tümörde anjiyogenezde önemli bir rol oynadığını biliyoruz. Bu tümörlerin birçoğu kötü prognozlu ve bunlar tedavi edilmedikleri takdirde hastanın ölümüne yol açabilmektedirler. Bunu engellemek için tümörün progresyonunda önemli bir molekül olan VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engellemek, tedavi yöntemlerinden biridir. Bu yüzden Anti-VEGF tedavi bu tümörlerin tedavi protokollerinde önemli bir yer tutmaktadır.

Retinoblastom genellikle lökokeri, strabismus ve orbital kitleyle gelebilen bir çocukluk çağı kanseridir. Areân ve ark.'nın<sup>(13)</sup> retrospektif çalışmasında VEGF'nin artmış ekspresyonunun progresyonu hızlandırdığı ve mitotik-apoptotik indeksle pozitif

korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmaya üniversite hastanesi oftalmoloji kliniğinde, 2000-2007 yılları arasında tedavi edilen ortalama tanı yaşları 29 ay olan 129 hastadan 47'si dahil edilmiştir. Patolojik piyeslerde VEGF ekspresyonu, tümör büyümesi ve invazyonu değerlendirilmiş, kontrol grubu olarak da renal doku kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 47 kişiden 43'ünde VEGF yüksek oranda pozitif ekspresyon olurken, 4 örnek nekroz nedeni ile incelenememiştir. Sonuç olarak VEGF'nin yüksek seviyede ekspresyonunun; progresyonu arttırarak enükleasyona olan gidişi hızlandırdığı kanıtlanmıştır.

Hepatoblastom, çocukluk çağında karında kitleyle gelen ve nadir görülen bir kanserdir. Wen ve ark.<sup>(14)</sup> VEGF'nin artmış ekspresyonunun hepatoblastomun prognozuna olan etkisini retrospektif kohort çalışma ile araştırmışlardır. Çalışmaya 2013-2016 yılları arasında Capital Medical Üniversitesinde (Pekin) tedavi edilmiş ve ortalama tanı yaşları 34 aylık olan 31 çocuk dahil edilmiştir. Çocuklarda yapılan karaciğer biyopsilerinde immünohistokimyasal boyama ile VEGF ekspresyonu araştırılmış ve 31 çocuktan 14'ünde yüksek, 17'sinde ise düşük oranda ekspresyon saptanmıştır. Bu iki grubu karşılaştırdıklarında ise; VEGF'yi düşük ekspresyon edenlerin 2 yıllık remisyon oranları ve sağkalımlarının daha iyi olduğu bulunmuştur.

Wilms' tümörü çocukluk çağında görülen en sık böbrek tümörüdür. Rowe ve ark.<sup>(15)</sup> Wilms' tümöründe VEGF'nin tümör boyutu üzerine olan etkisini araştırmak üzere 28 fare üzerinde bir kohort çalışması gerçekleştirmişlerdir. Farelere önce tümör enjekte edilmiş, inkübasyon sonrasında da fareler kontrol ve anti-VEGF tedavi grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubunda tümör boyutu ile birlikte anjiyogenezin ve nekroz oranının da arttığı gözlemlenmiştir. Üç hafta anti-VEGF tedavi alan grupta ise tümör boyutunun %95 oranda küçüldüğü, neoanjiyogenezin ve uzak metastazların olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak Wilms' tümöründe VEGF'nin anjiyogenezde ve uzak metastazda önemli rol oynadığı saptanmıştır.

Nöroblastom; çocukluk çağında görülen en sık ekstrakraniyal solid tümördür. 2014 yılında nöroblastomda VEGF'nin prognoza olan etkisini araştırmak için Gheyanchi ve ark.<sup>(16)</sup> Ali-Asghar Çocuk Hastanesinde (Tahran) 2001-2010 yılları arasında opere olmuş nöroblastom tanılı, ortalama yaşları 34 ay olan 20 çocuktan retrospektif bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Yirmi çocuğun her birinin patolojik piyesinde Ki67 ve VEGF immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Yirmi çocuğun 14'ünde VEGF yüksek düzeyde ekspresyon edilmiştir. Sonuç olarak VEGF'nin, nöroblastomun prognozunda ve progresyonunda önemli rol oynadığı ve tıpkı Ki67 gibi nöroblastomda prognostik bir belirteç olabileceği kanıtlanmıştır.

Medulloblastom en sık görülen çocukluk çağı malign beyin tümörüdür, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur. Medulloblastomlar hastanın tanı yaşı, tanıda metastaz durumu ve rezidüel tümör volümüne göre klinik risk gruplarına ayrılmaktadır. Medulloblastomun 4 grubu arasından en agresif olanı grup 3'tür. Tümör gelişiminde anjiyogenezin rolü ve önemi ise hala bilinmemektedir. 2017 yılında Thompson ve ark.<sup>(17)</sup> medulloblastomlarda angiogenezin önemini araştırdığı

prospektif kohort çalışmada; Grup 3 medulloblastom ksenogreftleri, sıçanlara intrakraniyal olarak implante edilip belirli aralıklarla vasküler yoğunlukları ve VEGF-A ekspresyonları takip edilmiştir. Sonuç olarak VEGF-A seviyeleri yüksek olan, özellikle de Grup 3 medulloblastom vakalarında sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Malign gliomalar; özellikle glioblastoma multiforme (GBM), vaskülarize tümörlerdir ve yüksek oranlarda VEGF ekspresyonu ederler. GBM'lerde anti-VEGF tedavinin yararı kanıtlanmış olsa da tedavideki uygun doz aralığı hala tartışmalıdır. 2020 yılında Yulei Chen ve ark. (18) PubMed, EMBASE ve Cochrane Library kaynaklarından taradıkları 2020 öncesi makalelerden derledikleri meta-analizde, nüks GBM'li hastalarda standart dozda bevacizumab (5 mg/kg/hafta) kullanımının vasküler geçirgenlikte bir azalmaya neden olduğu ve bunun da eşzamanlı kemoterapi verilmesini sınırlandırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle daha düşük doz bevacizumab kullanımı, hipoksiyi geciktirerek oksijenizasyonun ve ilaç dağılımının daha iyi olmasını sağlar. Bu meta-analizde, iki doz grubu arasında genel sağkalım (overall survival, OS) ve hastalıksız sağkalım (progression-free survival, PFS) açısından anlamlı bir fark olmadığı, bu nedenle nüks yüksek dereceli gliomalı hastalarda düşük doz bevacizumab protokolünün standart doz bevacizumab kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Pilositik astrositomlar çocuklarda en sık görülen beyin tümörleridir. Anti-VEGF tedavinin glioblastom üzerindeki etkisi daha önce yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır. M. Sie ve ark. (19) tarafından 2010 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmasında 59 pilositik astrositumlu pediatrik hasta, 62 glioblastom tanılı erişkin hasta ile karşılaştırılmıştır. Tümör dokularındaki vaskülarizasyon ve ayrıca VEGF ekspresyon derecesi immünohistokimyasal boyama yöntemiyle incelenmiştir. Sonuç olarak VEGF-A'nın yüksek ekspresyonunun anjiyogenezi arttırdığı gösterilmiştir.

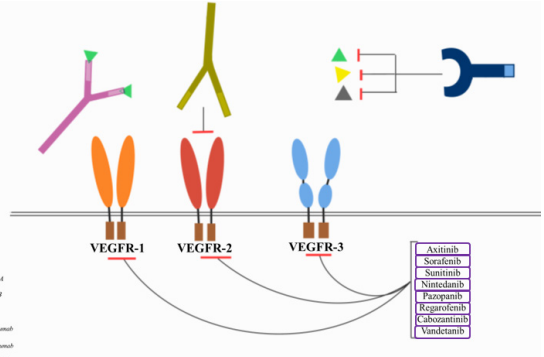
Rabdomiyosarkom (RMS), çocuklarda tüm solid tümörlerin %10-15'ini ve tüm yumuşak doku sarkomlarının %50'sini oluşturur. Çocuklarda rastlanan kanserlerin ise %6'sı rabdomiyosarkomdur. Myers ve ark.'nın (20) prospektif kohort çalışması, alveolar rabdomiyosarkom (ARMS) tedavisinde bevacizumab ile iyonize radyasyon tedavisinin birlikte kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmada farelere insan alveolar tip rabdomiyosarkom hücreleri enjekte edilmiş, iyonize radyasyon (IR) ve bevacizumab kombine tedavisinin ARB üzerine etkisini değerlendirmek için fareler altı farklı gruba ayrılmıştır. Tedavi grupları; kontrol, tekli bevacizumab, tekli IR, IR'den 2 gün önce verilen bevacizumab, IR'den 5 gün önce verilen bevacizumab ve IR'den 10 gün önce verilen bevacizumab tedavi grupları şeklindedir. Tümörler daha sonra vaskülarizasyonun yoğunluğu, matürasyonu, geçirgenliği, tümör içi oksijenizasyon ve büyümedeki değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. Bevacizumab tedavisinden 2 veya 5 gün sonra IR ile tedavi seçeneği en iyi yanıt gösteren antitümör aktiviteye sahipti. Bevacizumab hem RMS ksenogreftlerinde tümörün oksijenizasyonu üzerinden hem de adjuvan IR'ye olan tümör duyarlılığını arttırarak önemli bir etki göstermektedir. Bu çalışma kombinasyon tedavisinin etkinliğini optimize

etmek için IR'ye adjuvan olarak bevacizumab eklenmesinin zamanlamasının önemini vurgulamakta ve dikkatli bir şekilde yapılması gerektiğini belirtmektedir.

Primer malign kemik tümörü olan osteosarkom, en sık çocuklarda ve adolesanlarda (<20 yaş) görülür. (21) Osteosarkomun özellikle akciğerlere uzak metastaz yapma eğilimi yüksektir. Sisteinden zengin Anjiyojenik İndükleyici 61 (Cyr61) ve VEGF, tümör anjiyogenezinin ve ilerlemesinin düzenlenmesinde yer alan sinyal proteinleridir. Yanming Liu ve ark. (22) osteosarkomda Cyr61 ve VEGF ekspresyonlarının klinikopatolojik ve prognostik önemini göstermek için 84 osteosarkom hastasından alınan doku örnekleri üzerinde çalışmıştır. Cyr61 ve VEGF, osteokondrom dokularına kıyasla osteosarkom dokularında daha yüksek oranda ekspresyon edilmiştir. Her iki proteinin artmış ekspresyonu; hastalarda azalmış genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

### Geçmişten Günümüze Yeni Tedaviler

Bazen tümör anjiyogenezi sadece VEGF üzerinden olmamaktadır. Böyle durumlarda anti-VEGF tedaviye dirençle karşılaşılabilir ve alternatif tedavilere başvurmak gerekebilir. Alternatif tedavi olarak; tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, pazopanib, cabozantinib vs.), ramucirumab, aflibersept, immünoterapiler vs. kullanılabilir. (23)



Figür 3: Alternatif tedaviler

### \*Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Normal bir hücrede tirozin kinaz reseptörleri büyüme sinyalinin hücre nükleusuna iletilmesinden sorumludur. Eğer bu reseptörler herhangi bir nedenle mutasyona uğrarsa; tümör gelişimine, tümörün progresyonuna ve hatta metastaz yapmasına yol açabilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI); reseptörün fosforilasyonunu önleyerek reseptörü bloke eder.

İlk onay alan TKI, 2001 yılında kronik miyeloid lösemide kullanılmak için geliştirilen imatinibdir. Diğerleri BRAF, Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2), Kit, Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü (Platelet-derived Growth Factor Receptor, PDGFR), Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi



(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR), Hepatosit Büyüme Faktörü (Hepatocyte Growth Factor, HGF)/c-mesenchymal epithelial transition factor (c-Met), Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü, (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) şeklinde sıralanabilir. TKI'lerin yan etkileri; diyare, deri reaksiyonları, yorgunluk, bulantı, kusma, hipertansiyondur.<sup>(24,25)</sup>

#### →Sorafenib

Sorafenib, anjiyogenezi VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 üzerinden inhibe eden ilk oral bir multipl kinaz inhibitörüdür. İleri evre renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom, akut miyeloid lösemi ve tiroid karsinomunun tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Ymera ve ark.'nın preklinik çalışmasında<sup>(26)</sup> sorafenibin osteosarkom hücrelerinde proliferasyonu doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca apoptozu indükleyerek yeni damar oluşumunu da engellediği kanıtlanmıştır. Mei ve ark.<sup>(27)</sup> sorafenibin VEGFR-2, transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenen kinaz (Rearranged During Transfection, RET) ve mitojenle aktive edilen kinaz/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (Mitogen-Activated ERK Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase, MEK/ERK) sinyal yolları üzerinden osteosarkom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir. Sorafenib yeni bir ilaç olmasına rağmen, günümüzde artık ileri evre hepatosellüler karsinom ve renal hücreli karsinom için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak son çalışmalarda tedavide sorafenibin tek başına kullanılmasının, osteosarkomda geçici bir tümör stabilizasyonu yaptığı, bu nedenle kalıcı remisyon elde etmek için daha etkili kombinasyon tedavi rejimlerine ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Özellikle metastatik ve refrakter osteosarkom hastalarında sorafenibin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır.

#### →Pazopanib

Pazopanib; VEGFR, PDGFR, KIT ve FGFR'ye karşı yüksek afinitesi olan oral olarak kullanılan çok hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür. Pazopanibin metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) tedavisinde onay almasının ardından yumuşak doku sarkomları üzerine olan etkisi de araştırılmıştır. Pazopanib ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada ise progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>(28)</sup>.

Metastatik kemik sarkomlarında kemoterapinin etkisi zayıftır ve hastalık çoğu zaman ölümlü sonuçlanmaktadır. Bu nedenle yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Pazopanibin anti-kanser etkisini osteosarkom fare modellerinde hem anjiyojenik hem de onkojenik sinyal yollarını inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir. Pazopanibin antianjiyogenik etkileri, topotekan ile kombine edildiğinde önemli ölçüde artmaktadır. Danimarkalı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada, pazopanib tedavisini takiben ileri osteojenik sarkomlu 3 hastada parsiyel remisyon (PR) bildirilmiştir. Umeda ve arkadaşları, pazopanib tedavisinden sonra 21 aydan uzun süre hayatta kalan, refrakter seyirli 3 olgu tanımladılar. Bu raporlar, pazopanibin güçlü anti-tümör aktivitesine sahip olduğunu, diğer TKI'lere kıyasla daha olumlu sonuçlar alındığını ve toksisite profilinin de tedavi için kabul edilebilir olduğunu göstermiştir<sup>(29)</sup>.

#### →Cabozantinib

2019 yıllarının başında, öncesinde sorafenib kullanmış hepatosellüler karsinom hastalarında kullanılması için onaylanan cabozantinib; VEGFR1-3'ün yanı sıra MET (Mitogen-Activated ERK Kinase) ve TAM (Tyro3, Axl, MerTK) tirozin kinaz reseptörlerinin de inhibitörüdür. Bu reseptörlerin fosforilasyonunu önleyerek aktivitelerini engeller. Cabozantinibin tirozin kinaz inhibitör aktivitesinin yanında immün modülatör etkisi de bulunmaktadır. Bu özelliği cabozantinibin immün kontrol noktası inhibitörleriyle birlikte kombine kullanımına yol açmıştır. Antianjiyogeniklere direnç geliştiren cabozantinibin çoklu yolak inhibitör özelliği bu noktada faydalı olmaktadır<sup>(30)</sup>.

2018'de yapılan çift-kör randomize çalışmaya, hepatosellüler karsinomu (HCC) olan ve daha öncesinde sorafenib ile tedavi edilen 707 hasta dahil edilmiş, 707 hastanın 470'i cabozantinib grubuna 237'si ise plasebo grubuna alınmıştır<sup>(31)</sup>. Cabozantinib alan grubun genel sağkalım ve PFS'si plasebo grubuna göre daha iyi bulunmuştur. Yine cabozantinibin etkisinin tümör yüküyle ve alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliğiyle doğru orantılı olarak arttığı bulunmuştur. Yan etki oranları cabozantinib alan grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Bu yan etkiler; palmar-plantar eritrodizestezi, hipertansiyon, AST düzeyinde artış, yorgunluk, diyare şeklindedir.

#### \*Aflibersept

Afliberseptin mekanizması, VEGFR yapısını taklit ederek gerçek VEGFR'den önce VEGF molekülüne bağlanıp esas reseptörün bağlanmasını önlemektir. Farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan bevacizumabdan sonra en umut vaat eden ilaçlar arasındadır. 2015 yılına kadar yapılan in vivo deneylerde; rabdomiyosarkom, gliom ve melanomlarda hücre bölünmesini kayda değer biçimde inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Yan etkiler olarak; disfoni, hipertansiyon ve proteinüri görülebilmektedir<sup>(32)</sup>.

#### \*Ramucirumab

Ramucirumab, VEGFR-2'nin ekstraselüler subünitini hedefleyen IgG1 tipinde bir monoklonal antikordur. Ramucirumabın kullanımı 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde refrakter, ileri evre mide ve metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde onaylanmıştır. İleri evre kolorektal, mide ve akciğer kanserlerinde anti-VEGF tedaviye alternatif olarak kullanılan bir antianjiyogenik ajandır. Çeşitli ileri evre karsinomlarda, özellikle ileri evre kolorektal karsinomda ikinci basamak tedavi olarak bevacizumaba eklenen ramucirumabın plasebo kullanan gruba göre progresyonsuz ve genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Ramucirumabın sık görülen yan etkileri; ishal, yorgunluk, anoreksi, hipertansiyon, nötropeni ve stomatitir<sup>(33,34,35)</sup>.

#### \*PD-1/PD-L1 İnhibitorleri

Son yıllarda kanser tedavisinde çığır açan bir gelişme olan PD-1/PD-L1(Programlanmış Ölüm Proteini-1/Programlanmış Ölüm Protein Ligandı-1) inhibitörleri, düşük toksisite ve uzun vadeli etkileriyle birçok kanser tedavisinde umut verici başarı göstermiştir.

İmmünoterapilerin mekanizması kısaca şöyledir: Tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen PD-L1'in; aktive olmuş T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar üzerinde bulunan PD-1'e bağlanmasıyla immün sisteminin anti-tümör yanıtı baskılanır ve bu sayede tümör hücreleri immün sistemden kaçabilir. PD-1 veya PD-L1 blokajı, tümör antijenine özgü T hücrelerinin anti-tümör aktivite yeteneklerini geri kazanabilmeyi sağlar<sup>(36)</sup>.

Bir grup kanser hastasında yapılan klinik çalışmada, tümör dokularında TIL'lerin (Tümör Mikroçevresini İnfiltrate Eden Lenfositler) bulunmadığı ve bunun PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, lenfositlerin tümör dokularına infiltrasyonunun artması, PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin etkinliğinin artmasına yardımcı olacaktır<sup>(37)</sup>.

Anti-VEGF/VEGFR antikorlarından; bevacizumab ve ramucirumabın lenfositlerin tümör dokularına infiltrasyonunu artırma yeteneğine sahip olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin etkinliğini arttırmak için anti-VEGF tedaviler kanser tedavisinde immünoterapi ile kombine olarak kullanılmaya başlanmıştır.

## SONUÇ

Tümörlerin progresyonunu azaltmak hatta durdurmak için, anjiyogenezde kullanılan sinyal yolları keşfedilmekte ve bu yolları inhibe etmek için çeşitli moleküler yapıda ajanlar üretilmektedir. Bu çalışmanın ana konusu olan bevacizumab, 2004'te FDA tarafından onaylanan ilk monoklonal antikordur. Antianjiyojenik tedavi, yukarıda incelediğimiz birçok tümör türünde sağkalımı artırarak fayda sağlamaktadır. Doz aralığını, yan etkileri ve diğer tedavilerle kombinasyonlarının olası sonuçlarını saptamak açısından önümüzde daha uzun bir yol olduğu kesin. Gerçek başarıya ulaşmak, tümörü eradike etmek için bevacizumab ve benzeri tedavilerin tek başına yeterli olmadığı, günümüze kadar yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu yolda anti-VEGF ile birlikte anti-VEGFR, VEGF-Trap, ve Tirozin kinaz inhibitörleri gibi diğer yolların da etki mekanizmaları keşfedildikçe çok daha geniş çapta hasta popülasyonuna uygun tedaviler ulaştırmış olacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- G.T., A.K., M.E., S.S.; Veri Toplama- G.T., A.K., M.E., S.S.; Veri Analizi/Yorumlama- G.T., A.K., M.E., S.S.; Yazı Taslağı- A.K., M.E., S.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.T.; Son Onay ve Sorumluluk- G.T., A.K., M.E., S.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- G.T., A.K., M.E., S.S.; Data Acquisition- G.T., A.K., M.E., S.S.; Data Analysis/Interpretation- G.T., A.K., M.E., S.S.; Drafting Manuscript- A.K., M.E., S.S.; Critical Revision of Manuscript- G.T.; Final Approval and Accountability- G.T., A.K., M.E., S.S.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol 2018;59(2):455-467.
2. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J of Clin Oncol 005 Feb 10;23(5):1011-17.
3. Ollauri-Ibáñez C, Astigarraga I. Use of antiangiogenic therapies in pediatric solid tumors. Cancers (Basel) 2021 Jan 12;13(2):253.
4. Bae ON, Noh M, Chun YJ, Jeong TC. Keratinocytic vascular endothelial growth factor as a novel biomarker for pathological skin condition. Biomol Ther (Seoul) 2015 Jan;23(1):12-8.
5. Madu CO, Wang S, Madu CO, Lu Y. Angiogenesis in breast cancer progression, diagnosis, and treatment. J Cancer 2020 May 18;11(15):4474-4494.
6. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. Oncologist 2000;5 Suppl 1:3-10.
7. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. Cancer Treat Rev 2020 Jun;86:102017.
8. Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: Moving beyond vascular endothelial growth factor. Oncologist 2015 Jun;20(6):660-73.
9. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. Pharmacol Ther 2018 Feb;182:152-160.
10. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. Clin Ther 2006 Nov;28(11):1779-802.
11. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. Oncologist 2010;15(8):819-25.
12. Mukherji SK. Bevacizumab (Avastin). AJNR Am J Neuroradiol 2010 Feb;31(2):235-6.
13. Areán C, Orellana ME, Abourbih D, Abreu C, Pifano I, Burnier MN Jr. Expression of vascular endothelial growth factor in retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2010 Feb;128(2):223-9.
14. Wen Y, Zhang W, Zhang Y, Hu H, Li J, Huang D. Short-term prognosis of childhood hepatoblastoma in relation to ERCC1 C118T single nucleotide polymorphism and VEGF expression. Pol J Pathol 2019;70(4):304-310.
15. Rowe DH, Huang J, Kayton ML, Thompson R, Troxel A, O'Toole KM et al. Anti-VEGF antibody suppresses primary tumor growth and metastasis in an experimental model of Wilms' tumor. J Pediatr Surg 2000 Jan;35(1):30-2; discussion 32-3.
16. Gheyntan E, Mehrzama M, Madjd Z. Expression of Ki-67, p53 and VEGF in pediatric neuroblastoma. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(7):3065-70.
17. Thompson EM, Keir ST, Venkatraman T, Lascola C, Yeom KW, Nixon AB et al. The role of angiogenesis in Group 3 medulloblastoma pathogenesis and survival. Neuro Oncol 2017 Sep 1;19(9):1217-1227.

18. Chen Y, Guo L, Li X, Liu R, Ren C, Du S. Reduced-dose bevacizumab vs. standard-dose bevacizumab in recurrent high-grade glioma: Which one is better? A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020 Nov;198:106239.
19. Sie M, de Bont ES, Scherpen FJ, Hoving EW, den Dunnen WF. Tumour vasculature and angiogenic profile of paediatric pilocytic astrocytoma; is it much different from glioblastoma? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010 Dec;36(7):636-47.
20. Myers AL, Williams RF, Ng CY, Hartwich JE, Davidoff AM. Bevacizumab induced tumor vessel remodeling in rhabdomyosarcoma xenografts increases the effectiveness of adjuvant ionizing radiation. *J Pediatr Surg* 2010 Jun;45(6):1080-5.
21. Turner DC, Navid F, Daw NC, Mao S, Wu J, Santana VM, et al. Population pharmacokinetics of bevacizumab in children with osteosarcoma: implications for dosing. *Clin Cancer Res* 2014 May 15;20(10):2783-92.
22. Liu Y, Zhang F, Zhang Z, Wang D, Cui B, Zeng F et al. High expression levels of Cyr61 and VEGF are associated with poor prognosis in osteosarcoma. *Pathol Res Pract* 2017 Aug;213(8):895-899.
23. Federico SM, Caldwell KJ, McCarville MB, Daryani VM, Stewart CF, Mao S et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. *Eur J Cancer* 2020 Jun;132:35-42.
24. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *J Hematol Oncol* 2020 Oct 27;13(1):143.
25. da Fonseca LG, Reig M, Bruix J. Tyrosine kinase inhibitors and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2020 Nov;24(4):719-737.
26. Pignochino Y, Grignani G, Cavalloni G, Motta M, Tapparo M, Bruno S, et al. Sorafenib blocks tumour growth, angiogenesis and metastatic potential in preclinical models of osteosarcoma through a mechanism potentially involving the inhibition of ERK1/2, MCL-1 and ezrin pathways. *Mol Cancer* 2009 Dec 10;8:118.
27. Mei J, Zhu X, Wang Z, Wang Z. VEGFR, RET, and RAF/MEK/ERK pathway take part in the inhibition of osteosarcoma MG63 cells with sorafenib treatment. *Cell Biochem Biophys* 2014 May;69(1):151-6.
28. Lee ATJ, Jones RL, Huang PH. Pazopanib in advanced soft tissue sarcomas. *Signal Transduct Target Ther* 2019 May 17;4:16.
29. Liu Y, Huang N, Liao S, Rothzerg E, Yao F, Li Y et al. Current research progress in targeted anti-angiogenesis therapy for osteosarcoma. *Cell Prolif* 2021 Sep;54(9):e13102.
30. El-Khoueiry AB, Hanna DL, Llovet J, Kelley RK. Cabozantinib: An evolving therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2021 Jul;98:102221.
31. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018 Jul 5;379(1):54-63.
32. Sanz-Garcia E, Saurí T, Tabernero J, Macarulla T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of aflibercept for the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 Jun;11(6):995-1004.
33. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ramucirumab. 2017 May 29. PMID: 31643324.
34. Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, Sakai Y. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway. *Int J Mol Sci* 2018 Apr 18;19(4):1232.
35. Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, et al. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol* 2018 Mar 1;29(3):602-609.
36. Gao F, Yang C. Anti-VEGF/VEGFR2 Monoclonal antibodies and their combinations with PD-1/PD-L1 inhibitors in clinic. *Curr Cancer Drug Targets* 2020;20(1):3-18.
37. McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier BJ, Fong L. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2017;35:6\_suppl, 431-431

