Derleme / *Review*

*Bulletin of Urooncology 2018;17:26-32'de yayımlanan İngilizce makalenin birebir Türkçe versiyonudur.*

# *Renal Kanserlerde Metastaza Yönelik Tedaviler*

## *Metastasis Targeted Therapies in Renal Cell Cancer*

Dr. K. Fehmi Narter[1], Dr. Bora Özveren[2]

[1]*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*
[2]*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Öz**

Metastatik renal hücreli kanser (mRCC) henüz kesin ve etkin bir tedavisi olmayan malign bir hastalıktır. Bu hastalar çoğu zaman semptomatiktir ve tam tedavileri zordur. Radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi bu hastalarda çoğu zaman etkisizdir. Çoklu tedavi yaklaşımları kapsamında sitoredüktif nefrektominin (CN), sistemik tedavilerin (immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler) ve metastazektominin sağkalımı uzatabildiği ve hayat kalitesini geliştirebildiği bir grup hastada gösterilebilmiştir. Özellikle oligometastatik ve iyi performans durumu olan hasta grubunda çoklu tedaviler kapsamında CN, adjuvan/neoadjuvan sistematik hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler, metastazektomiler değişik çalışmalara konu olmaktadır. Renal hücreli kanserin genetik temeli ve moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla orta düzeyde yan etkilere sahip immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi kapsamında çok sayıda alternatif tedaviler gündeme gelmiştir. Metastazektomi de özellikle akciğer ve kemik metastazları için bir grup hastada sağkalıma ve yaşam kalitesinin geliştirilmesine katkı verebilmektedir. Bu derlemede mRCC hastalarında uygulanabilecek tedavi alternatifleri özetlenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Sitoredüktif nefrektomi, immünoterapi, metastazektomi, metastatik renal kanser, hedefe yönelik moleküler tedavi

**Abstract**

Metastatic renal cell cancer is a malignant disease and its treatment has been not been described clearly yet. These patients are generally symptomatic and resistant to current treatment modalities. Radiotherapy, chemotherapy, and hormonal therapy are not curative in many of these patients. A multimodal approach consisting of cytoreductive nephrectomy, systemic therapy (immunotherapy or targeted molecules), and metastasectomy has been shown to be hopeful in prolonging the survival and improving the quality of life in some of these patients. Patients with oligometastatic disease and good performance status have better results following this multimodal approach. Cytoreductive nephrectomy and adjuvant/neoadjuvant systemic therapies (immunotherapy, targeted therapy) have been investigated for treatment options of metastatic renal cancer patients. After better understanding of the genetic basis and the molecular biology of the renal cell carcinoma, targeted molecular therapies and immunotherapies have emerged as more efficient alternative therapy options with moderate adverse effects. Metastasectomy in some of these patients improves survival and quality of life, especially in those with lung and bone metastases. In this review we will summarize treatment options for metastatic renal cancer patients.

**Keywords:** Cytoreductive nephrectomy, immunotherapy, metastasectomy, metastatic renal cancer, targeted molecular therapy

## Giriş

Renal hücreli kanser (RCC) tüm böbrek kitlelerinin yaklaşık %85'ini oluşturan, böbreğin korteksinde proksimal tubül kaynaklı, çok damarlanma gösteren, makroskopik hematüri, kitle ve yan ağrısından oluşan klasik klinik üçlemesine rağmen yaklaşık yarısı rastlantısal olarak görüntüleme metotları ile saptanan bir kanserdir. Erkeklerde daha sık olarak görülür ve tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Lokal ileri hastalık oranı %20-25'leri bulmakta, etiyolojisindeki moleküler mekanizmalarla [von Hippel-Lindau, hipoksi uyarılabilir faktör, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)] sağlanan aşırı damarsal yapısı sebebiyle sıklıkla metastatik olabilmektedir. Metastatik hastalığın kemoterapi ve radyoterapiye yeterli yanıt vermemesi sebebiyle genel sağkalım overall survival (OS) değerleri 5 aylık sürelerden, ancak güncel tedavilerin geliştirilip kullanılması ile ortalama 15 aylık sürelere ulaşabilmiştir. Metastaz yerleri sıklıkla akciğer, kemik, uzak lenf düğümleri, karaciğer, beyin başta olmak üzere çok çeşitlilik gösterebilmektedir. Yaklaşık %25-30 RCC'li hastada nefrektomide hastalık organa sınırlı bulunmasına rağmen hastalık metastaz yapmıştır (1). Metastatik RCC (mRCC) oldukça ölümcül bir hastalık olup ortalama iki yıllık genel sağkalım oranı sadece %10-20 ve ortalama 10 aydır (2). Metastatik böbrek kanserinin altında yatan moleküler mekanizmaların net anlaşılması ile geliştirilen hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi sağkalıma kısmen katkı sağlamıştır. Bu tedaviler klasikleşmiş ve kendini ispat etmiş cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavi alternatiflerine

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. K. Fehmi Narter, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
**Tel.:** +90 532 415 35 50 **E-posta:** fehminarter66@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2057-0142
**Geliş Tarihi/Received:** 02.01.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.01.2018
©Telif Hakkı 2018 Üroonkoloji Derneği / Üroonkoloji Bülteni Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır

göre daha ileri evre hatta metastazlı hastalarda denenme ve kullanılma olanağı bulmuş, bu da sağkalım sürelerindeki kısıtlı artış sürelerinin bu gözle de değerlendirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir. mRCC'de bu güncel tedavilere ilave olarak sitoredüktif nefrektomi (CN) ve metastazektominin yeri de yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu derlemede mRCC'li hastalarda hedefe yönelik tedavi/immünoterapi seçenekleri, CN'nin katkısı ve metastazektomi yöntemleri güncel literatür eşliğinde özetlenecektir.

## Hedefe Yönelik Tedaviler/İmmünoterapi

Yan etkileri fazla olan interferon (INF) ve interlökin-2 (IL-2) içeren immünoterapi yerine günümüzde daha az toksik VEGF ve rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) baskılayıcı tedavi ajanlarına yönelinmiştir. Günümüzde adjuvan/neoadjuvan hedefe yönelik tedavi/immünoterapi çalışmalarında kullanımındaki sıralama ve kombinasyonları önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. 2005'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) sorafenib/sunitinib'i ilk tercih ilaçlar olarak onaylaması öncesinde oldukça toksik yüksek doz IL-2 kısmi yanıt oranı biraz daha iyi bildirilse de, yaklaşık %10 hastada uzun süreli remisyonu sağlayabilmiştir. Üstelik hasta seçiminde ideal adaylar iyi performans durumu olan, kemik metastazı olmayan, düşük hacimli hastalığı olan ve öncesinde nefrektomi geçirenler olarak belirlenmiştir. Birincil sıra tedavide sunitinib ve pazopanib VEGF reseptörlerini, platelet-kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini ve diğer tirozin kinazlar gibi çoklu hedefleri olan, oral kullanılabilen ilaçlardır. Sunitinib ve pazopanib birincil kuşak moleküller olarak hem plasebodan hem de INF-alfa'dan daha yüksek yanıt oranına ve uzun progresyonsuz sağkalım progression-free survival (PFS) oranına sahip bulunmuştur ve genel sağkalım (OS) için de 30 ay olarak bildirilmiştir (3,4). Motzer ve ark. (3) mRCC için sunitinib, INF karşılaştırmasında yayınlamışlardır ortalama PFS sunitinib grubunda 11 aya karşılık 5 ay olarak, yanıt oranını ise %31'e karşı %6 olarak bildirmişlerdir. Escudier ve ark. (5) immünoterapi/radyoterapiye yanıt vermeyen hastalarda sorafenib ile plaseboyu kıyaslamışlar ve ortalama PFS'yi 5,5 aya karşı 2,8 ay olarak bildirmişlerdir (5). COMPARZ çalışmasında sunitinib ve pazopanib eşit derecede etkin bulunsa da, yaşam kalitesi ve yan etkiler açısından pazopanib daha avantajlı bulunmuştur (6). Hudes ve ark. (7) kötü prognozlu mRCC hastalarında haftalık verilen temsirolimus ile INF'yi karşılaştırmışlar, temsirolimus grubunda OS daha uzun zarar oranı (HR) 0,73 ve PFS ise 5,5'e karşı 3,1 ay bulunmuştur. Kombine tedavinin tek başına temsirolimusa üstünlüğü gösterilememiştir. Düşük riskli RCC için birinci sıra tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Metabolik toksik etkiler (hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi) bu sınıfın yan etkileridir. Axitinib ise oral kullanılan bir VEGF inhibitörüdür. Axitinib'i sorafenib ile birinci sıralama için karşılaştıran faz 3 çalışmada, yeterli güvenlik ve etkinlik gösterilmiş, axitinib'in ilk tercih ilaç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8). Yine birinci sıra tedavide Bevacizumab'ın INF-alfa ile beraber uygulanması sadece INF-alfa kullanılanlara nazaran daha yüksek yanıt oranına ve uzun PFS oranı sağladığı bildirilmiştir (9). VEGF reseptörü (VEGFR) hedefli bir ajan kullanılırken hastalığı ilerleyen hastalarda diğer bir VEGFR hedefli ajan veya mTOR inhibitörüne geçilebilir. Faz 3 çalışma sonuçlarına göre birincil sıra VEGF hedefli tedavi sonrası ikincil sırada everolimus ve axitinib kullanılabilir (10). Everolimus oral kullanılan mTOR baskılayıcıdır, birinci sıra tedavi için önerilmemektedir. Sunitinib/sorafenib kullanırken progresyon gösteren hastalarda plasebo kontrollü randomize çalışmalarda bunun PFS'yi uzattığı faz 3 çalışmalarda gösterilmiştir (11). Zamanla VEGF veya mTOR hedefli tedavilere karşı direnç gelişebilir. VEGF ve mTOR hedefli baskılayıcıların kombine kullanılması direnci geciktirebilir. Bevacizumab ile temsirolimus veya everolismus beraberliği randomize çalışmalarda bevacizumab ve INF-alfa ile karşılaştırılmış, etkinlik artışı görülmez iken, ilaçlara bağımlı toksik etkiler artmıştır (12,13). Randomize faz 2 çalışmasında everolismus ve lenvatinib [ikili VEGFR-fibroblast büyüme faktör reseptör (FGFR) inhibitörü] kombinasyonunun sadece everolismus'a nazaran PFS veya OS'da daha iyi olduğu bildirilmiştir (14). Kombinasyon tedavilerinde başlangıç dozunu her bir ajan için artan toksisite açısından daha düşük tutmak gerekir. Olası direnç mekanizması alternatif non-VEGF yolağında FGFR, MET ve AXL tirozin kinazları içerir (15). Faz 3 çalışmada ilk sıra VEGF hedeflenmiş tedavi sonrası direnç gelişen hastalarda bir VEGF reseptör, MET ve AXL inhibitörü olan cabozantinib alan hastalarda standart everolismus tedavisi alanlara nazaran PFS ve OS uzamıştır (16). İmmünoterapi kapsamında aşılar ve immün kontrol noktası aracılarının baskılayıcıları olarak sitotoksik T-lenfosit antijen 4'ün (CTLA-4), programmed cell death protein-1(PD-1), programmed cell death protein-1 ligandının (PD-L1) hedeflenmesi yeni ufuklar açmaktadır. Nivolumab PD-1'e özgün tam insan monoklonal immünoglobulin G4 antikorudur. Çalışmaların erken sonuçlarına göre bu kontrol noktası inhibitörü, VEGF hedeflenmiş ajanlarla progresyon gösteren hastalarda everolismus alanlara nazaran daha iyi yanıt alınabilmiş ve OS uzamıştır ve düşük yan etki ile hayat kalitesinin geliştirilebilmesi sağlanmıştır (17). Özetleyecek olursak sorafenib ve sunitinib sonrası 5 antianjiojenik ajan pazopanib, axitinib, bevacizumab, cabozantinib ve lenvatinib, ayrıca mTOR inhibitörleri temsirolimus ve everolimus, immün kontrol noktası baskılayıcısı nivolumab FDA onayı almıştır. Tedaviler kişisel faktörler, ilaçların yan etkileri ve eşlik eden diğer bozukluklara göre seçilmelidir (diabetes mellitus'ta mTOR inhibitörleri, otoimmün hastalıklarda ise nivolumab dikkatli kullanılmalıdır). Berrak hücreli olmayan histopatolojideki RCC'de, moleküler özellikleri farklı olsa da tedavileri RCC gibidir. National Comprehensive Cancer Network rehberine göre bunlar nadir olgular olup, sistemik tedavi ile başarı şansları düşüktür. Literatürde özellikle papiller tipte olmak üzere non-RCC'de sunitinib'in everolismusa nazaran PFS'yi daha iyi uzattığı bildirilmiştir (18). Kemoterapiyle sınırlı yanıt doksorubisin ve gemsitabin kombinasyonu şeklinde sarkomatoid tümörlerde, gemsitabin ve platin bazlı ilaçların kombinasyonu ise toplayıcı kanal karsinomlarında alınabilmiştir. Plazma, doku

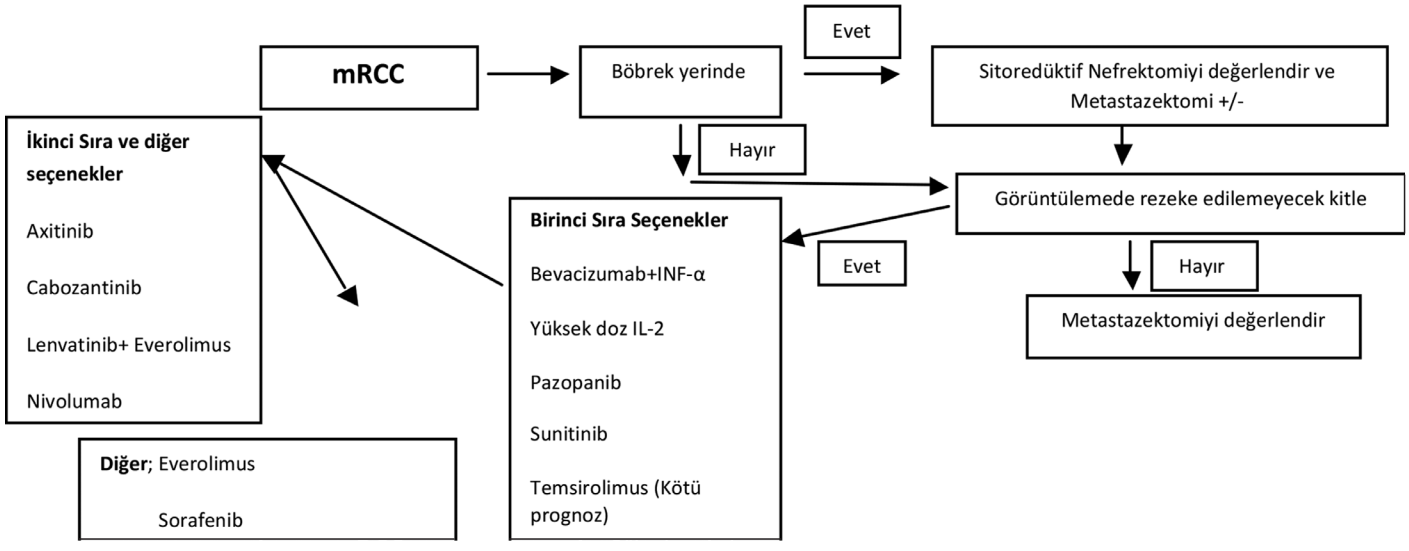
ve tümör kaynaklı çeşitli biyobelirteçler ile hedefe yönelik tedavilerde öngörü ve etkinliklerinin arttırılması üzerinde çalışılmaktadır. mTOR yolağına ait TSC1/2 ve mTOR genleri bu inhibitörlerin etkinliğini öngörmede, tedavi öncesi dönemde yüksek seviyelerde ki PD-L1 ekspresyonu nivolumab tedavisinde öngörüsel bir belirteç olabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. İntratümöral heterojenite bu tip belirteç tespitinde önemli bir sorundur. Randomize faz 2 bir çalışma orta ve zayıf riskli hastalarda cabozantinib standart birincil basamak sunitinib'e üstünlüğü gösterilmiştir (19). Cabozantinib'e dirençte lenvatinib ve everolimus veya nivolumab gibi kombine tedaviler düşünülebilir. Güncel olarak nivolumab ve düşük doz ipilimumab (bir kontrol noktası baskılayıcısı, CTLA-4'ü engeller) ile sunitinib karşılaştırılmaktadır. Şekil 1'de mRCC'de önerilen tedavi karar algoritması özetlenmiştir. RCC radyoterapiye dirençli tümörler olarak bilinse de semptomların palyasyonu için radyoterapi uygulanabilir, özellikle kemik veya beyin metastazında bazı olgularda fayda sağlayabilmektedir. Kötü ve semptomatik kemik lezyonlarında stereotaktik ablatif radyoterapi ve bifosfanat kullanımı ile metastatik lokal kontrolü sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Beyin metastazlarında sistemik tedavi öncesi cerrahi veya stereotaktik radyocerrahi veya tüm beyine radyoterapi diğer alternatif olarak tercih edilebilir. Risk belirleme yöntemleri olarak sıklıkla Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) modeli (LDH, düzeltilmiş kalsiyum, serum hemoglobini, Karnofsky performans durumu ve tanıdan tedaviye başlama anına kadar geçen süre) veya International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) modeli (Heng Criteria) (hemoglobinin düşük olması, kalsiyumun yüksek olması, Karnofsky skorunun ≤%80 olması, sistemik hale gelmesinin bir yıldan kısa olması, nötrofil sayısının yüksekliği ve trombosit sayısının yüksekliği) kullanılır. Hastalığın sistemik veya lokal progresyon zamanındaki farklılıklar medikal-cerrahi tedavinin uygulanmasında karasızlığa yola açar. Metastatik odakların agresif cerrahi rezeksiyonu sadece palyatif değil, uzun dönem remisyon veya kür de sağlayabilir. Bu kriterler metastazektomi ve birincil sıra tedavi seçiminde kullanılabilir. Tablo 1 ve 2'de mRCC'de süren kombinasyon çalışmaları ve bu ajanların etki mekanizmaları özetlenmiştir.

## Metastazektomi

Nefrektomi esnasında hastalıksızlığı sağlamak amacıyla, nefrektomi sonrası rekürrens esnasında veya nefrektomiyi takiben yapılan sistemik tedavi sonrası da yapılabilir. Genel performans değerlendirmeleri iyi olan, metastaz volümü veya sayısı az olan (en uygun soliter), tek organla sınırlı (adrenal, akciğer, kemik) metastazlı hastalarda kansere özgü sağkalıma (DSS) olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir. İmmünoterapiye olumlu yanıt tümör yükünün ve ilişkili metastatik hastalığı %20-30 azalttığı PFS veya OS'yi uzattığı bildirilmiştir. Beyin ve kemikte palyasyonu sağlar. Oligometastatik hastalıkta uzun hastalıksızlık dönemleri ve cerrahi tam rezeksiyon yapılabilenler en fazla yarar görenlerdir. Günümüzde metastazektomi ile medikal tedaviyi kıyaslayan randomize bir çalışma yoktur.

**Tablo 1. Metastatik renal hücreli kanserde ilk sıra tedavi için devam eden seçilmiş kombinasyon tedavileri (20)**

| Tedavi | Çalışma |
|---|---|
| Pembrolizumab-lenvatinib vs everolimus-lenvatinib vs sunitinib | CLEAR |
| Nivolumab-ipilimumab vs sunitinib | CheckMate 214 |
| Atezolizumab-bevacizumab vs sunitinib | IMmotion151 |
| Avelumab-axitinib vs sunitinib | JAVELIN Renal 101 |
| Pembrolizumab-axitinib vs sunitinib | KEYNOTE-426 |
| Otolog dendritik hücre immünoterapisi-sunitinib vs sunitinib | ADAPT |




Şekil 1. Metastatik renal hücreli kanserde önerilen tedavi karar algoritması
mRCC: Metastatik renal hücreli kanser IL-2: İnterlökin-2, INF: İnterferon

Kanıt seviyesinin eksikliğine rağmen metastazektominin seçilmiş olgularda tedaviye katkı sağlayabildiği bildirilmiştir. Geniş ölçekli bir çalışmada mRCC'li hastaların %28'ine metastazektomi yapılmış, yapılan ve yapılmayan hastalarda sağkalım (44,3'e karşı 16,4 ay) olmuştur (21). Kavolius ve ark. (22) 278 hastada ilk tekrarda küratif metastazektomi uyguladığı hastaları, nonküratif cerrahi ve cerrahi dışı tedavi uygulananlarla karşılaştırmışlardır. Beş yıllık OS %44, %14 ve %11 olarak bulunmuştur (22). En iyi sonuçlar tek akciğer (AC) metastazı olan hastalarda saptanmıştır. Olumlu öngörü faktörleri; ilk rekürrenste tek yerde (lokasyon) metastazın olması, metastaz sayısı (≤3 odak) ve küratif tam rezeksiyonunun yapılabilmesi, uzun hastalıksız dönemin olması ve rekürrensin metakron, hastanın performans durumunun iyi olmasıdır. Güncel bir sistematik derleme tam metastazektomi ile tam olmayan veya metastazektomi yapılmayan gruplar karşılaştırılmıştır. DSS ve OS'da belirgin artış raporlanmıştır (ortalama 40,8'e karşı 14,8 ay). HR çalışmada DSS ve OS için organ yerleşimine bağlı olmaksızın tam rezeksiyon ile geliştirilmiştir (23). Sistemik tedavi ve metastazektomi birlikteliği: Çok az bilgi hedefe yönelik tedavi ile metastazektomi birlikteliği konusunda mevcuttur. İmmünoterapi çağında ilaçların çeşitliliği ve başlanma zamanı konusundaki heterojenlik ciddi analiz sıkıntılarına yol açmaktadır. Karam ve ark. (24) 22 hastada metastazektomiyi değerlendirmişler, öncesinde en az bir seans yalancı neoadjuvan tedavi olarak hedefe yönelik tedavi uygulamışlardır. Görünür tüm kitleler çıkarılmış, %50 hasta hastalıksız, diğer 11 hastada (%50) postop hedeflenmiş tedavi ihtiyacı olmamadan sağ kalmıştır. Bu çalışmada hedefe yönelik ajanlar ve metastazektomi iyi seçilmiş hastalarda uzun dönem tümörsüz bir sağkalım sağladığı gösterilmiştir (24). Risk sınıflamasındaki sağkalım belirteçleri CN gibi metastaz cerrahisi öncesinde de kullanılabilir. İyi risk grubu hastalar metastazektomiye daha uygundur. Değişik çalışmalarda rezeksiyon yapılabilirliği, hastalıksız dönem, metastaz sayısı, plöral infiltrasyon, primer RCC ile pulmoner metastazın senkron mevcudiyetini, metastazın 3 cm'den büyük olması, histolojik olarak kanıtlanmış mediastinel ve/veya hiler lenf nodu önemli bulunmuştur. Seçilmiş olgularda AC'deki tek metastazda kama rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi uygulanabilir. Kemik metastazı daha kötü sağkalımla ilişkilidir. Kemik metastazları belirgin kemik ağrıları, nörolojik kayıplı spinal kord basıları, patolojik kırıklar ve/veya hiperkalsemi morbiditesi ile ilişkili bulunmuştur (hedefe yönelik tedavilerin kemiğe yetersiz etkisi). Bu olgularda küretaj ve sementleme ve/veya internal fiksasyon, tam rezeksiyon ve kapalı çivileme operasyonları yapılabilir. En sık kemik metastazları femur, humerus ve pelviste saptanmıştır. Bu hastalara operasyon sonrası metastaz yeriner radyoterapi de uygulanabilir. Palyatif ağrı rahatlamasına ek olarak patolojik kırıkların veya spinal kord basısının önlenmesi amacıyla tek kemik metastazlarında cerrahi önerilebilir. Yaygın hastalığın olumsuz bir göstergesi olarak literatürde karaciğer (KC) rezeksiyonuna daha az rastlanılmaktadır. Boyutu 0,5 cm altıda, soliter metastaz sağkalımı önemli oranda etkilemez. Senkron metastazlı hastalar cerrahiden daha az fayda görmüşlerdir. Retroperitoneal rekürrens patolojik olarak kanıtlanmış ipsilateral yumuşak doku/psoas, ipsilateral lenf nodu ve ipsilateral adrenal tutulumunu kapsar. DSS de RPR'nin lokasyonu (renal fossa/yumuşak doku, lenf nodu ve adrenal doku) arasında fark saptanmamıştır. Kanıt düzeyi yetersiz de olsa seçilmiş hastalarda RPR'nin agresif rezeksiyonu olası küratif olabilir. Beyin metastazı olanlarda prognoz kötü olup, ortalama sağkalım 4-11 ay olup, 5 yıllık sağkalım %12'dir. Yaklaşım genelde palyatifdir. Merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonları asemptomatik olabilmesine rağmen, zamanla fonksiyon kaybına, ödemle baş ağrısına, nöbete duysal veya motor kayıplara sebep olabilir. Tedavide tüm beyin/konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi (STRS) veya cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Seçilmiş hastalarda radyocerrahi veya cerrahi rezeksiyon sağkalımı geliştirir. Ikushima ve ark. (25) beyin metastazektomi ve takiben konvansiyonel radyoterapiyi STRS ve sadece konvansiyonel radyoterapi ile kıyaslamışlar ortalama sağkalımı sırasıyla 18, 25 ve 4 ay olarak bildirmişlerdir (25). Başlangıçtaki tümör sayısı MSS rekürrensinde bağımsız bir öngörü faktörü olarak belirlenmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin beyin metastazlarında progresyon veya remisyonu ile ilgili henüz kesin bir tanımlama yapılamamıştır. Sağkalımdaki bu düşük cevap oranları kısmen hedefe yönelik tedavi ajanlarının kan-beyin bariyerini geçme yeteneğinin yetersizliğine bağlıdır. Tiroid ve pankreatik metastazların %31 ile eş zamanlı insidansı yüksektir. Bu yüzden biri saptanınca diğer organa da metastaz olup olmadığı araştırılmalıdır. Tablo 3'te mRCC'de başlıca organ metastazları gösterilmiştir. Özetlersek kişileştirilmiş bir tedavinin parçası olarak iyi seçilmiş olgularda metastazektomi sağkalımı geliştirdiği gibi, tek başına medikal tedavi ile yanıt alınamayan olgularda da önerilebilir. İzole cerrahi olarak çıkarılabilecek olgularda hastalık tekrar aralıklarının uzun olduğu ve genel performans durumu iyi olan hastalar metastazektomiden en çok fayda gören grubu oluşturduğu bilinmelidir.

**Tablo 2. Metastatik renal hücreli kanserde kullanılan hedefe yönelik ajanlar ve etki mekanizmaları**

| Hedefe yönelik ajan | Etki yolağındaki inhibisyon |
|---|---|
| Bevacizumab | VEGF |
| Axitinib | VEGFR, PDGFR |
| Pazopanib | VEGFR, PDGFR |
| Sunitinib | VEGFR, PDGFR |
| Sorafenib | VEGFR, PDGFR |
| Cabozantinib | c-MET, AXL, VEGFR |
| Lenvatinib | FGFR, VEGFR |
| Everolimus | mTOR |
| Temsirolimus | mTOR |
| Nivolumab | PD-1 PD-L1 |

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü, VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü, PDGFR: Trombosit türevi büyüme faktörü reseptörleri, mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi, PD-1: Programmed cell death protein-1, PD-L1: Programmed cell death protein-1 ligand

| Tablo 3. Metastatik renal hücreli kanserde metastaz yerleşimleri ve sıklığı (26) | | | |
|---|---|---|---|
| **Organ** | **İnsidans (%)** | **5 yıl genel sağkalım (%)** | **İyi metastazektomi özellikleri** |
| Akciğer | 45-75 | 36-50 | Tam metastazektomi<br>AC metastazı (<7)<br>Negatif lenf nodu<br>RFS 23 aydan uzun<br>Negatif mediasten lenf nodu<br>Lenf nodları varsa rezeksiyonu |
| Kemik | 15-34 | 35 | Soliter metastaz<br>Eğer çoklu ise sadece kemik |
| Karaciğer | 20 | 18-43 | ECOG 0<br>Nefrektomide pN0<br>Nefrektomide Furhman 1, 2<br>Tanıda metakron metastaz<br>Soliter KC metastazı<br>Ekstrahepatik tutulumun olmaması |
| Retroperiton | 3 | 18-52 | Soliter rekürrens<br>Nefrektomide pN0<br>Rekürrensin boyutu (cm) |
| Beyin | 17 | 12 | ECOG 0<br>Yaş <60<br>Soliter lezyon |
| Pankreas | ≤1 | 72 | Soliter metastaz<br>Ekstrapankreatik yayılımın olmaması<br>Semptom olmaması |
| Tiroid | ≤1 | 51 | Soliter tiroid metastazı<br>Yaş <70<br>Karşı böbrekte metastaz olmaması |
| KC: Karaciğer, ECOG: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu, AC: Akciğer, RFS: Nükssüz sağkalım oranı | | | |

## Sitoredüktif Nefrektomi

mRCC'de cerrahinin önemli bir rolü vardır. mRCC'de primer renal tümörün alınması sitoredüktif cerrahidir. İki randomize (The Southwest Oncology Group; SWOG ve The European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC çalışmaları) faz 3 çalışmada CN'nin sağkalım avantajı önceden INF-alfa alan ve cerrahi yapılmayanlara göre istatiksel anlamlı olduğu gösterilmiştir (11,1 aya karşı 8,1 ay; 17,0 aya karşı 7,0 ay) (27,28). Geniş veri tabanı taramalı retrospektif verilere göre VEGF hedefli veya mTOR inhibitörü alanlarda CN'nin cerrahi yapılmayan gruba nazaran daha uzun sağkalım sağladığı bildirilmiştir (17,1 aya karşı 7,7 ay) (29). İyi performans durumundaki ve sistemik hastalık yükü düşük olan hastalar CN'ye ideal adaydır. Cerrahi sonrası INF başlama süresi 19 ortalama gündür. CN sonrası OS gelişmesindeki sebep henüz tam anlaşılamamıştır. Primer tümör immün hücreler ve antikorların tecridini sağlar. RCC'nin tedavisinde immün mekanizmaların önemi primer tümörün çıkarılması sonrası metastazların spontan regresyonu fikrine dayanır. Nefrektomi etkinliğini artırarak metastazlarda etkisine sebep olur. RCC, VEGF, platelet-kökenli büyüme faktörü, FGF ve transforme edici büyüme faktörü beta salınmasını sağlar. Primer tümörün çıkartılması bu büyüme hormonlarının dolaşımını engeller ve metastatik alanda anjiogenez inhibe olur. İmmünomodülasyonun mRCC'de ki etkisi konusundaki çalışmalarda INF alfa-2b'ye ve IL-2'ye toplam %15'i geçmeyen yanıtının olduğu bilinmektedir. CN gündeme gelmiş ve bu sayede total tümör yükü azaltıldığı gibi palyatif semptomatik bir katkısı da sağlanmıştır (hematüri, ağrı, paraneoplastik semptomlar-anemi, hiperkalsüri). Bu palyatif iyileşme sistemik tedavilere toleransı da arttırır. Ancak CN'nin zorlu olgularda perioperatif morbidite ve mortalitesini de göz önüne almak gerekir. CN'nin fayda sağladığını belirten yayınlar gibi aksini ileri süren yayınlarda mevcuttur. Primer nefrektomi yapılanların daha iyi sonuç verdiği fikri ve immünoterapi tedavilerine metastazların primer tümöre nazaran daha iyi yanıt verdiği görüşleri ileri sürülmüştür. SWOG ve EORTC çalışmaları CN'nin mRCC'de faydalı olduğunu gösterse de hangi hastanın fayda göreceği henüz net bilinmemektedir. CN'den fayda görecek hastaların bazı özellikleri tanımlamışlardır; tümör yükünün en az %75'inin çıkarılması, MSS kemik veya KC metastazının olmaması, yeterli pulmoner ve kardiyak fonksiyon, Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu performans durumunun 0/1 olması ve baskın berrak hücre histolojisidir. Bunun dışında literatürde kötü prognozun rejiyonel lenf nodu tutulumu, yaşamsal semptomlar, kemik ya da AC yerine metastazın çoklu veya tekli olması, sarkomatoid özelliğinin olması, tiroid uyarıcı hormon seviyesinin 2 mIU/L'den çok olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Başka çalışmalarda sağkalım için prognostik faktörler belirlemişlerdir; serum albumin seviyesinin düşük olması, serum LDH düzeyinin yüksek olması, klinik evre T3/T4 tümör, metastatik semptomların olması, KC metastazının varlığı, kan transfüzyonu, en az 1 cm'lik retroperitoneal veya supradiyafragmatik lenf nodu varlığı, ≥60 yaş, Afriko-Amerikan ırk, tümör derecesinin 3/4 olması, primer tümör boyutunun >7 cm olması, sarkomatoid

histopatoloji, viseral ve uzak nodu metastazının ikisinin de olması, nötrofilin lenfosite oranını (NLR) 4'ün altı ve üstü ve performans durumunun iyi olmasıdır. Sarkopeninin (beslenme durumu), vücut kitle indeksi düşüklüğü, preop albuminin düşüklüğü, hemoglobin preop düşüklüğü (3,5 g/dL altında) kötü prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. CN ve sonrası immünoterapi alan hastalarda immünoterapiye yanıt oranları sadece AC metastazında %44, kemikte %22, çoklu lokasyonlarda ise %14 bulunmuştur. Uzak metastaz sayı ve yeri kansere özgü sağkalımda önemli bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu sağkalımda lokalize hastalığa göre olumsuz bir prognostik faktördür. Lenf nodu pozitif hastalarda immünoterapinin sağkalıma katkısı saptanmamıştır. Trinh ve ark. (30) Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar data bankasından CN yapılan 1415 hastayı incelemişler 619 hastada lenf nodu pozitif bulmuşlardır. Ortanca kansere özgü sağkalım lenf nodu tutulumunda 7 ay, bir yıllık genel sağkalım ise lenf nodu tutulumunda %40,2'ye karşı olmayanlarda %65,8 olarak bildirilmiştir. Bu oran beş yıllık genel sağkalımda %11,5'e karşı %24,8 olarak saptanmış, her bir ilave lenf nodu tutulumunun kansere özgü mortaliteyi %5,1 ve genel mortaliteyi ise %5,6 oranında arttırdığı bildirilmiştir. CN açık veya laparoskopik yapılabilir genel eğilim laparoskopik olanların hastane kalış sürelerinin kısa olması ve immünoterapiye daha çabuk başlanabilmesidir. Asenkron bilateral böbrek tümörü sebebiyle metastatik hastalıkta parsiyel nefrektomi uygulanabilir. Tümör boyutlarına bağlı olarak komplikasyon oranları yüksek olabilir. Çok iyi seçilmiş olgularda nefron koruyucu cerrahi radikal nefrektomi ile karşılaştırıldığında CN kapsamında düşünülebilir. Komplikasyonlar sistemik tedaviye geçişi geciktirebilir. >75 yaş, düşük performans skalası ve yüksek komorbiditeler iki veya daha çok metastazı olanlarda artmış komplikasyon oranı bildirilmiştir. Mortalite oranı ve hastanenin tecrübesi ile komplikasyon oranı ilişkili bulunmuştur. CN komplikasyon oranları literatürde değişkendir ama mortalite ve morbidite oranları lokalize hastalıkta yapılan radikal nefrektomiye nazaran daha çoktur. Halen CN'nin sistemik tedavi ile kombinasyonu gündemde olup, immünoterapinin (INF, IL-2) yerini hedefe yönelik tedaviler almıştır. PFS avantajı sunitinib öncesi nefrektomi uygulanan grupta, nefrektomisiz gruba nazaran 11 aya karşı 6 ay olmuştur (3). IMDC cerrahi için seçilen iyi hasta seçimindeki yanlılığa rağmen, hedefe yönelik tedaviler çağında CN'nin genel sağkalım sonuçları açısından yararını belirtmiştir (31). Buna göre kötü prognozlu ve sağkalım beklentisi 12 aydan çok olmayan hastalar cerrahiden fayda sağlamamışlardır. Kombine tedavilerde CN sonrası immünoterapi çalışmaları daha eski olmasına rağmen, hedefe yönelik tedavi öncesi CN ile ilgili çalışmalar yeni gündeme gelmiştir. CN yeri halen kanıta dayalı tıp açısından yeri tartışmalıdır. You ve ark. (32) 45 hastaya CN sonrası sunitinib veya sorafenib, 33 hastaya ise sadece sistemik tedavi uygulamışlardır. CN olan veya olmayan grupta PFS ve OS açısından istatistiksel fark saptamamıştır. Gore ve ark. (33) ise sunitinib kullanımı öncesi CN uygulanan hastalarda PFS'yi 12 aya karşı 6,5 ay olarak anlamlı bildirilmiştir. Choueiri ve ark. (34) hedefe yönelik tedavi alan hastalarda CN etkisini değerlendirmişlerdir. Bir grup CN'yi takiben sunitinib, sorafenib, bevacizumab kullanırken, diğerleri sadece sistemik tedavi verilmiştir. CN grubunda HR OS için 0,68 (p=0,04) ve toplam yanıt oranı %26,3'e karşı %11,5 bulunmuştur. Heng ve ark. (35) hastalara sistemik tedavi öncesi CN uygulamışlar, bir kısmına ise hedefe yönelik tedavi vermişlerdir. CN uygulanan grubun OS değerleri 20,6 aya karşı 9,5 ay olarak anlamlı bulunmuştur. Hanna ve ark. (36) National Cancer Data Base'de ki 5374 hastada CN + hedefe yönelik tedavi, 10016 hastada ise sadece hedefe yönelik tedaviyi incelemişlerdir. CN grubunda ölüm riski daha düşük bulunmuştur (HR, 0,45). Genç yaş, tecrübeli merkezde tedavi, düşük tümör evresi, klinik olarak negatif lenf nodları CN ile iyi prognostik faktör olarak ilişkili bulunmuştur. Petrelli ve ark. (37) meta-analizde OS açısından CN veya hedefe yönelik tedavi sonuçlarını incelemişler ve ölüm riskini CN için (HR 0,46; p<0,01) bulmuşlardır. The Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA) çalışmasında mRCC hastaları randomize olarak sunitinib kullanılanlar ve CN sonrası sunitinib kullanılanlarla kıyaslanmıştır. CARMENA çalışması yetersiz olmama çalışması olup, CN faydalarını tahmin etmemize sonlanınca yarayacaktır. Bu çalışmanın sonucu bize hedefe yönelik tedaviler çağında CN'nin yerini gösterecektir. Diğer önemli bir araştırma EORTC'nin the çalışmasıdır Metastatik Böbrek Kanseri ile Tedavideki Sunitinib Malat Sonrası Acil Cerrahi veya Cerrahi (SURTIME) bunda nefrektomi + sunitinib, sunitinib + nefrektomi kolları kıyaslamaktadır. SURTIME çalışmasında ise CN'nin gerçek değerini analiz etmek daha zor olacaktır.

## Sonuç

mRCC kompleks bir hastalık olup, prognozuda oldukça kötüdür. CN, neoadjuvan/adjuvan sistemik immünoterapi/hedefe yönelik tedavi ve gerektiğinde metastazektomi bugün için birbirini tamamlayan hastanın sağkalımını kısmen uzatan yöntemlerdir. Bunların sıralaması, kombinasyonları gibi olasılıklar hakkında geniş ve randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sorular

1. Hangi hedefe yönelik tedavi ajanı birinci sırada önerilmemiştir?
Everolimus.
2. Metastazektomi için en uygun lokasyon neresidir?
Akciğerler.
3. Sitoredüktif nefrektominin hedefe yönelik ajanlarıyla kombine kullanımı ile ilgili iki önemli çalışma hangileridir?
CARMENA ve SURTIME çalışmaları.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.F.N., Konsept: K.F.N., Dizayn:

K.F.N., Veri Toplama veya İşleme: B.Ö., Analiz veya Yorumlama: B.Ö., Literatür Arama: B.Ö., Yazan: K.F.N.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 2003;30:843-852.
2. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratifcation of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530-2540.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-731.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134.
6. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370:1769-1770.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.
8. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1287-1294.
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137-2143.
10. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378:1931-1939.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265.
12. Ravaud A, Barrios CH, Alekseev B, et al. RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α-2a and bevacizumab as firstline therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2015;26:1378-1384.
13. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferonalfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol 2014;32:752-759.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients withmetastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2016;17:e4-e5.
15. Zhou L, Liu XD, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene 2016;35:2687-2697.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR):final results from a randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917-927.
17. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phaseII trial. J Clin Oncol 2015;33:1430-1437.
18. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cellcarcinoma (ASPEN): a multicentre, openlabel, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:378-388.
19. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol 2017;35:591-597.
20. Toni K, Choueiri MD, Robert J, Motzer MD. Systemic Therapy for Metastatic Renal Carcinoma. N Engl J Med 2017;376:354-366.
21. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. Eur Urol 2010;57:317-325.
22. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:2261-2266.
23. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol 2014;15:e549-e561.
24. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol 2011;185:439-444.
25. Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1389-1393.
26. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, et al. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2015;25:381-389.
27. 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 Engl J Med 2001;345:1655-1659.
28. 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 randomised trial. Lancet 2001;358:966-970.
29. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. J Clin Oncol 2016;34:3267-3275.
30. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect of nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. Ann Surg Oncol 2013;20:2096-2102.
31. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66:704-710.
32. You D, Jeong IG, Ahn JH, et al. Te value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. J Urol 2011;185:54-59.
33. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer 2015;113:12-19.
34. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. Te impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic

renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60-66.

35. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66:704-710.
36. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of metastatic renal cancer patients treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base Study. J Clin Oncol 2016;34:3267-3275.
37. Petrelli F, Coinu A, Vavassori I, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2016;14:465-447.