



Lokal İleri Evre Böbrek Tümörlerinde Adjuvan ve Neoadjuvan Hedefe Yönelik Tedaviler

Adjuvant and Neoadjuvant Targeted Therapies in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma

Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Ömer Demir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Hedefe yönelik tedavilerin metastatik böbrek tümörlerinde immunoterapiye göre belirgin sağkalım avantajı sağlaması bu ajanların metastatik olmayan ve özellikle nüks açısından yüksek riskli lokal ileri evre böbrek tümörlerinde adjuvan ve neoadjuvan kullanımını gündeme getirmiştir. Bu derlemede metastatik olmayan böbrek tümörlerinde adjuvan ve neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerle ilgili çalışmalar gözden geçirilecektir. Bugün için metastatik olmayan böbrek tümörlerinde adjuvan veya neoadjuvan hedefe yönelik tedavinin genel ya da nüksüz sağkalımı arttırdığına dair bir bulgu yoktur. Devam etmekte olan ve nüks riski açısından standardize skorlama sistemleri kullanan adjuvan tedavi çalışmaları hedefe yönelik tedavilerin bu alanda kullanımı ile ilgili daha net bilgiler sağlayacak ve hangi hasta gruplarında adjuvan tedavi gerektiğini belirlememize yardımcı olacaktır. Neoadjuvan hedefe yönelik tedaviler opere edilemeyeceği düşünülen, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip hastalarda veya mutlak parsiyel nefrektomi gereksinimi olan hastalarda kısıtlı olsa fayda gösterebilmektedir. Bugün için metastatik olmayan böbrek tümörlerinde adjuvan ve neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerin deneysel olduğu kabul edilmektedir. Lokalize ve lokal ileri evre RCC'de devam etmekte olan adjuvan ve neoadjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmalarının sonuçları bize hem etkinlik hem de tedavi güvenliği açısından daha net bilgiler sağlayacaktır. (Üroonkoloji Bülteni 2014;13:139-145)

Anahtar Kelimeler: Böbrek tümörü, hedefe yönelik tedavi, adjuvan, neoadjuvan

Summary

More successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with targeted therapies compared to immunotherapy brought the idea of adjuvant and neoadjuvant use of these agents especially in locally advanced kidney tumors with high risk of recurrence. Clinical trials regarding adjuvant and neoadjuvant targeted therapies for non-metastatic renal cell carcinoma will be discussed in this review. Today, there is no data demonstrating overall or disease-free survival advantages of adjuvant or neoadjuvant targeted therapies in non-metastatic renal cell carcinoma. Ongoing clinical adjuvant trials which mostly use standardized scoring systems for relapse risk stratification will both provide more clear information for us and also help us for establishing which patients groups need adjuvant therapy. Neoadjuvant targeted therapies for nonmetastatic renal cell carcinoma may have some limited value for tumors that are considered to be unresectable, for tumors with high morbidity and mortality rates if operated and also for tumors with absolute indication for partial nephrectomy. Targeted therapies in the adjuvant and neoadjuvant settings for patients with non-metastatic renal cell carcinoma is still experimental. Results of the ongoing adjuvant and neoadjuvant clinical trials with localised and locally advanced renal cell carcinoma will better inform us about the efficacy and safety of targeted therapies. (Bulletin of Urooncology 2014;13:139-145)

Key Words: Kidney cancer, targeted therapy, adjuvant, neoadjuvant

Giriş

Böbrek tümörlerinin (Renal cell carcinoma-RCC) insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Global kanser istatistiklerine göre 2008 yılında tüm dünyada tahmini RCC insidansı yıllık 271,000 olgu olarak rapor edilmiştir (1). Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi

görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması RCC'nin rastlantısal olarak saptanmasındaki artışı beraberinde getirmiş; bunun sonucu olarak birçok hasta erken evrede tanı almaya başlamıştır (2). Tanı anında hastaların %50,6'sı evre I, %26,7'si evre II ve III ve %22,7'si evre IV (metastatik) RCC'dir (3). Açık ya da laparoskopik cerrahi rezeksiyonun (parsiyel veya radikal nefrektomi) RCC tanısı alan ve metastazı olmayan hastaların önemli bir kısmında

kür sağladığı bilinmektedir. Cerrahi sonrasında evre I RCC hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir; bunun yanında evre II veya III RCC hastalarında cerrahi ekizyon sonrası 5 yıllık nüks oranları %30-%40 aralığındadır (4). Adjuvan tedavi ile özellikle nüks açısından riskli olgularda nüks oranlarının azaltılması ve sağkalımın uzatılması bugün diğer tüm solid tümörlerde olduğu gibi RCC tedavisinde de önemli hedeflerden birisidir. Neoadjuvan tedavinin amacı ise sağkalımın uzatılması, hastalığın metastatik yayılımını önlemek ve cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmak için tümör boyutlarında küçülme sağlamaktır. Hedefe yönelik tedavilerin metastatik hastalıkta kullanıma girmesinden önce metastatik RCC'de standart tedavi interferon-alfa (IFN- α) ve interlökin-2'den (IL-2) oluşan sitokin bazlı immunoterapiydi. İmmunoterapi ile metastatik RCC'de hastaların %15 ile %31'inde objektif yanıt elde edilmektedir (5,6,7,8). Bu bulgular adjuvan immunoterapinin metastatik olmayan hastalarda da belli oranda yararlı olabileceğini düşündürdü ve RCC hastalarında birçok adjuvan immunoterapi çalışmasına ön ayak oldu. Fakat bu çalışmaların hiçbirinde adjuvan immunoterapi hastalıktan bağımsız ve genel sağkalımda anlamlı iyileşme saptayamadı (9,10,11,12,13,14,15,16). Metastatik RCC tedavisinde immunoterapiye kıyasla belirgin sağkalım avantajı sağlayan hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesi bu ajanların metastatik olmayan RCC'de adjuvan ve neoadjuvan olarak kullanımının sorgulanmasını sağlamıştır. Bu derlemede metastatik olmayan lokalize ve lokal ileri evre RCC'de adjuvan ve neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerle ilgili sonuçlanan ve devam etmekte olan çalışmalar gözden geçirilecektir.

Adjuvan Tedavinin Mantiği

Giriş kısmında değinildiği üzere geçmiş yıllara nazaran daha çok hastanın evre I-III RCC olarak karşımıza çıkmasıyla beraber erken evrede yakalanan tümörlerin onkolojik tedavilerinin optimizasyonu ürolojik onkoloji ile ilgilenenler için öncelik kazanmaya başlamıştır. Özellikle orta-yüksek nüks riskine sahip hastalarda nüks oranlarını azaltarak sağkalımı uzatmak önemli bir hedeftir. Hastalık nüksü ve sağkalımı öngörebilen ve yaygın olarak kabul edilmiş bazı parametreler mevcuttur. Tanı anındaki T evresi prognoz için önemli göstergelerden biridir; nitekim pT4 evresindeki hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %12'ye kadar düşmektedir ve eşlik eden lenf nodu tutulumunda nüks olasılığını belirgin şekilde arttırmaktadır (17). Evrenin yanında bazı histopatolojik özelliklerde kötü prognozla ilişkilidir. Berrak hücreli RCC tipi diğerlerine göre daha kötü kanser spesifik sağkalımla ilişkilidir; papiller ve kromofob tiplere kıyasla 3 kat mortalite riskine sahiptir (18). Nükleer derece artışı yine kötü prognozla ilişkili olup, 5 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranları geniş bir seride derece I, II, III ve IV için sırasıyla %87,3, %70,5, %45,9 ve %14,9 olarak saptanmıştır (19). Tümörde nekroz varlığı ve sarkomatoid farklılaşma kötü prognozla ilişkilidir (20,21). Tümör özelliklerinin dışında hastaların performans durumunun da sağkalımla ilişkili olduğu; kötü performans skoru olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (22). Hedefe yönelik tedavilerin metastatik hastalıkta gösterdiği başarı göz önüne alındığında yukarıda bahsedilen nüks riski yüksek olan veya kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavinin faydalı olabileceği düşünülebilir, fakat bugün için kanıta dayalı tıp gözüyle baktığımızda kesin kanıt bulunmamaktadır. Devam eden çalışmalarda ise standardizasyonu sağlamak için kullanılan çeşitli risk sınıflamaları mevcut olup bunlar yazının ilerleyen kısmında gözden geçirilecektir.

Adjuvan Tedavi için Risk Sınıflaması

Adjuvan tedavi için doğru hasta seçimi büyük önem taşımaktadır. Nüks riski yüksek olan hastaların başarılı adjuvan tedavi seçeneklerinden fayda görebileceği düşünülebilir, bunun yanında gereksiz tedaviler de hastaları tedavinin riskleri ve istenmeyen yan etkileri ile karşı karşıya bırakabilir. RCC'de cerrahi rezeksiyon sonrası nüksü öngörmek için yukarıda bahsedilen özellikleri de içeren çok çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir ve tamamlanmış ve devam etmekte olan adjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmalarında kullanılmaktadır (Tablo 1) (23,24,25,26,27,28,29). Bu nomogramlar genel olarak metastatik olmayan hastalıkta uzun dönemde hastalığın nüks riskini düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırarak adjuvan tedavi ihtiyacı olan grubu belirlemeyi amaçlamaktadır. Metastatik olmayan RCC'de adjuvan tedavi çalışmaları genel olarak nüks açısından orta ve yüksek risk grubundaki hastaları çalışmalarına dahil etmektedir.

Adjuvan Tedavi Çalışmaları

Böbrek tümörlerinin moleküler biyolojisi ve patolojisinin daha iyi anlaşılması hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Tümör hücrelerinde bir tümör baskılayıcı gen olan Von Hippel Lindau (VHL) gen fonksiyonunda kayıpla birlikte başlayan ve devam eden kaskada meydana gelen anormallikler berrak hücreli RCC ile ilişkilendirilmiştir (30). VHL kaybı hypoxia-induced factor (HIF) transkripsiyon faktöründe aktivite artışına, bu da sonuç olarak vascular endothelial growth factor (VEGF) ekspresyonunda artışa yol açmaktadır (31). HIF aktivitesi mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağı aracılığıyla da artabilmektedir (32). Bu da sonuçta VEGF'ye endotelial yanıtla bağlı olarak artmış tümör vaskülaritesine yol açar. Bu moleküler yollarla temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri, bevacizumab gibi VEGF monoklonal antikorları veya sorafenib, sunitinib, pazopanib gibi VEGF'nin endotelial hücre içi sinyallerini inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile etkili şekilde devre dışı bırakılır (33). Bu küçük molekülü hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin oral biyoyararlanımı iyidir ve bu özellikleri geniş, çok merkezli adjuvan tedavi çalışmaları için kolaylık sağlayabilmektedir. Halihazırda metastatik olmayan RCC için devam etmekte olan yedi adet çok merkezli, plasebo kontrollü, çift-kör, randomize adjuvan tedavi çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmaların detayları Tablo 2'de görülebilir.

ARISER (NCT00087022)

Bu çalışma bir karbonik anhidraz IX monoklonal antikor olan girentuximabın RCC'de adjuvan etkinliğini araştırmaktaydı. Hasta alımı tamamlandı fakat çalışma primer sonlanım noktasına ulaşamadı. Tedavinin hastalıktan bağımsız sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi (34).

ASSURE (NCT 00326898)

Sorafenib ve sunitinibin etkinliğini karşılaştıran iki deneysel kollu bir çalışmadır. Primer sonlanım noktası hastalıktan bağımsız sağkalımdır. Çalışma devam etmekte ve 2016 yılı içerisinde tamamlanması beklenmektedir.

ATLAS (NCT01599754)

Bu çalışmada deneysel koldaki hastalara günde iki kez axitinib 5 mg verilmektedir. Primer sonlanım noktası hastalıktan bağımsız sağkalımdır. Nisan 2012'de hasta alımı başlamış olup 2017'de sonlanması beklenmektedir.

PROTECT (NCT01235962)

Bu çalışmanın deneysel kolundaki hastalar günlük 800 mg pazopanib almaktadır. Primer sonlanım noktası 4,5 yıllık takip sonrası hastalıktan bağımsız sağkalımdır. 2017 yılı içerisinde sonlanması beklenmektedir.

SORCE (NCT00492258)

İki deneysel kolu olan bir çalışmadır. Hastalar cerrahi sonrası 1 veya 3 yıl sorafenib almaktadır. Çalışma öncesi nüks riski SSIGN skoru ile hesaplanmaktadır. Primer sonlanım noktası hastalıktan bağımsız sağkalımdır. Hasta alımı sonlanmış ve sonuçları beklenmektedir.

S-TRAC (NCT00375674)

Sunitinibin etkinliğini değerlendiren bir çalışmadır. Nüks riskinin belirlenmesinde UISS skoru kullanılmıştır. Primer olarak hastalıktan bağımsız sağkalımı araştırmaktadır. İlk sonuçlar 2017 yılında beklenmektedir.

SWOG-S0931 (EVEREST; NCT01120249)

mTOR inhibitörü everolimusun adjuvan etkinliğini değerlendirmektedir. Tedavi kolu 12 ay boyunca everolimus almaktadır. Primer sonlanım noktası hastalıktan bağımsız sağkalımdır. Çalışma 2011 yılında başlamış olup 2021'den önce sonlanması beklenmemektedir.

Bu iyi planlanmış çalışmaların dışında metastatik olmayan RCC'de adjuvan hedefe yönelik tedavilerin değerlendirildiği tek merkezli bir çalışmada SSIGN skoruna göre nüks için yüksek riskli hastalarda adjuvan sorafenib ve sunitinib tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır (35). Hastalar sorafenib (n=20), sunitinib (n=23) ve kontrol grubu (n=388) olarak üç grupta değerlendirmeye alınmış ve sonuç olarak nüks oranlarının tedavi alan grupta daha düşük (%15, %17,4 vs %38,7) ve hastalıktan bağımsız

sağkalım süresinin tedavi gruplarında kontrol grubuna göre daha uzun (18,9±5,9, 16,9±6,1 vs 13,3±7,2 ay) olduğu rapor edilmiş. Fakat çalışmanın retrospektif özelliği, kontrol grubunda çok daha fazla sayıda hasta olması, tedavi ve kontrol gruplarının aynı zaman diliminde olmayışı bu sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Neoadjuvan Tedavinin Mantiği

Onkolojik açıdan bakıldığında solid tümörlerde neoadjuvan tedavinin amacı genel sağkalım ve hastalıktan bağımsız sağkalımı uzatmaktır. Bu durum RCC içinde geçerlidir. Hedefe yönelik tedavilerin metastatik RCC'de gösterdiği başarı bu ajanların metastatik olmayan RCC'de de neoadjuvan olarak kullanımını gündeme getirmiştir. Cerrahi açıdan bakıldığında ise beklenen faydalar; tümör boyutlarında küçülme sağlayarak cerrahi olarak eksize edilemeyeceği düşünülen tümörleri eksize için uygun hale getirmek, cerrahinin morbiditesini azaltmak ve organ koruyucu cerrahiye olanak sağlamak olarak sıralanabilir.

Neoadjuvan Tedavi Çalışmaları

Metastatik olmayan RCC'de neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerin bugün için genel sağkalım veya hastalıktan bağımsız sağkalım üzerine olan etkisini değerlendiren bir sonuç bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda daha çok tümör boyutlarındaki küçülme, operasyona elverişli olmayan tümörlerin neoadjuvan tedavi sonrası opere edilebilirliği ve neoadjuvan tedavinin güvenliği değerlendirilmiştir. Operasyona elverişli olma tanımı tartışmalı bir konudur, çünkü cerrahin bireysel tecrübesine, teknik ekipman yeterliliğine ve gerektiğinde konsülte edilebilecek uzmanlık alanlarının (örneğin vena kava replasmanı veya geçici kardiyopulmoner by-pass için kardiyovasküler cerrahi konsültasyonu) varlığına bağlı olarak farklı merkezlerde

Tablo 1. Renal hücreli karsinomda cerrahi rezeksiyon sonrası nüksü öngörmek için geliştirilmiş olan nomogramlar ve skorlama sistemleri

Prognostik Sistem	İçerik	Değerlendirdiği Parametre	Kaynak
Kattan ve ark. (2001)	Semptomlar Histoloji Tümör boyutu (1997)	5 yıl nüks bağımsız sağkalım	23
Sorbellini ve ark. (2005) (Berrak hücreli)	Boyut Nükleer derece Nekroz Vasküler invazyon Semptomlar	5 yıl nüks bağımsız sağkalım	24
Mayo Clinic SSIGN	TNM evresi (1997) Nükleer derece Nekroz	10 yıl kanser spesifik sağkalım	25
UISS	TNM evresi (1997) Fuhrmann derecesi ECOG PS	5 yıllık sağkalım	26, 27
Leibovich ve ark. (2003) (Berrak hücreli)	TNM evresi (2002) Nükleer derece Nekroz	10 yıl metastaz bağımsız sağkalım	28
Karakiewicz ve ark. (2007)	Semptomlar Fuhrmann derecesi Tümör boyutu TNM evresi (2002)	10 yıl hastalıktan bağımsız sağkalım	29

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: Performans skoru, SSIGN: Stage, Size, Grade and Necrosis, TNM: Tumor-node-metastasis, UISS: University of California Los Angeles integrated staging system

değişkenlik gösterebilmektedir. Neoadjuvan tedavi ile operasyona elverişli hale gelme konusunda günümüzdeki bilgiler genellikle metastatik hastalığı değerlendiren çalışmalardan gelmektedir. Bex ve ark. operasyona elverişli olmadığını düşündükleri metastatik RCC'li 10 hastadan 4 haftalık neoadjuvan sunitinib tedavisi sonrası 6 hastada primer tümörde Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) kriterlerine göre ortalama %14 boyut azalması olduğunu tespit ettiler, hastaların yalnızca üçünde sitoredüktif nefrektomi kararı alındığı bildirildi (36). Lokal ileri evre veya metastatik 19 RCC'li hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada 4 haftalık sunitinib tedavisi ile hastaların

yalnızca üçünde (%16) kısmi yanıt alınırken, yedi hastada (%37) primer tümör stabil kalmış ve dokuz hastada (%47) tümörde progresyon saptanmıştır (37). Hastaların %37'sinde sunitinib tedavisi ilişkili derece 3-4 toksisite geliştiği, altı aylık ortalama takipte bu hastaların dördüne sitoredüktif nefrektomi yapıldığı ve beş hastanın hastalık nedeniyle kaybedildiği raporlanmıştır. Rini ve ark. operasyona elverişli olmayan 30 hastayı (19'u metastatik) neoadjuvan 12 hafta, günlük 50 mg sunitinib sonrası değerlendirmiş ve hastaların %45'inin tedavi sonrası opere edilebildiğini bildirmişlerdir (38). Bu çalışmanın bize verdiği farklı bir bilgide, berrak hücreli RCC (22/30) histolojisindeki

Tablo 2. Clinical Trials Database (<http://clinicaltrials.gov>) kayıtlı Renal hücreli karsinom için çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, çift kör adjuvan tedavi çalışmaları

	Çalışma No	Statü	Tedavi	Dizayn	Başlangıç/ Tahmini Bitiş Tarihi	Hasta Alım Kriterleri	Tahmini Hasta Sayısı	Sonuç Ölçütleri
ARISER	NCT00087022	Negatif olarak sonuçlandı	Girentuximab	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	07/2004 10/2012	TN evresi veya Fuhrmann derecesine göre yüksek riskli hastalar, ECOG PS=0 veya 1	864	DFS
ASSURE	NCT00326898	Aktif, hasta alımı yok	Sorafenib veya sunitinib	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	05/2006 04/2016	Orta-yüksek risk UISS, ECOG PS=0 veya 1, berrak hücreli olan ve olmayan	1923	DFS, OS, Toksikite, QoL
ATLAS	NCT01599754	Hasta alımı devam ediyor	Axitinib	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	04/2012 05/2019	Yüksek risk UISS, ECOG PS=0 veya 1, berrak hücreli	592	DFS, OS, Toksikite
PROTECT	NCT01235962	Hasta alımı devam ediyor	Pazopanib	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	11/2010 04/2017	Modifiye UISS, Karnofsky performans skoru≥80, berrak hücreli	1500	OS, DFS, Toksikite, QoL
SORCE	NCT00492258	Hasta alımı devam ediyor	Sorafenib	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	05/2007 05/2013	Orta-yüksek risk SSIGN, ECOG PS=0 veya 1, berrak hücreli olan ve olmayan	1656	OS, DFS, Toksikite
S-TRAC	NCT00375674	Aktif, hasta alımı yok	Sunitinib	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	07/2007 06/2017	Yüksek risk UISS, ECOG PS=0-2, berrak hücreli	720	DFS, OS, Toksikite
SWOG-S0931	NCT01120249	Hasta alımı devam ediyor	Everolimus	Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü	04/2011	Patolojik yüksek veya çok yüksek risk, ECOG PS=0 veya 1	1218	OS, DFS, Toksikite

ARISER: Adjuvant Rencares Immunotherapy phase III trial to Study Efficacy in non-metastatic Renal hücreli karsinom, ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma, ATLAS: Adjuvant Axitinib Treatment of Renal Cancer: a Randomized Double-Blind Phase 3 Study of Adjuvant Axitinib v Placebo in Subjects at High Risk of Recurrent RCC, PROTECT-a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib as Adjuvant Therapy for Subjects with Localized or Locally Advanced RCC Following Nephrectomy, SORCE-a Phase III Randomized Double-Blind Study Comparing Sorafenib With Placebo in Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse, S-TRAC: Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer: a Randomized Double Blind Phase 3 Study of Adjuvant Sunitinib v Placebo in Subjects at High Risk of Recurrent RCC, SWOG-S0931-EVEREST-EVerolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy, a Phase III Study, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, DFS: Hastalıktan bağımsız sağkalm, PS: Performans skoru, OS: Genel sağkalm, QoL: Yaşam kalitesi, SWOG: Southwest Oncology Group, TN: Tumor, node, UISS: UCLA Integrated Staging System

Tablo 3. Clinical Trials Database (<http://clinicaltrials.gov>) kayıtlı metastatik olmayan Renal hücreli karsinomda neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerle ilgili devam etmekte olan klinik çalışmalar

Çalışma	Hasta popülasyonu	Tedavi	Hasta sayısı (n)	Primer sonlanım noktası	Çalışma No
A study of neoadjuvant sunitinib for patients with RCC	Berrak hücreli, < 7 cm	Sunitinib	30	1 kür neoadjuvan sunitinib ile ilişkili radyolojik yanıt oranı	NCT00480935
Neoadjuvant pazopanib in RCC	Berrak hücreli, >7 cm, Nx, M0	Pazopanib	40	Lokal ileri evre RCC hastalarında 12 haftalık neoadjuvan pazopanib tedavisi sonrası RECIST kriterlerine göre objektif yanıt oranı	NCT01361113
Neoadjuvant axitinib in locally advanced RCC	Berrak hücreli, T2,T3N0M0	Axitinib	24	Tedavi sonrası 12. haftada BT ile değerlendirilecek olan objektif yanıt oranı	NCT01263769
Study of sunitinib in subjects with high risk RCC	T1b, T2, T3, T4 and/or N1M0	Sunitinib	30	Yüksek riskli lokalize RCC'de cerrahi sonrası nükse kadar geçen süre	NCT01070186

RCC: Renal hücreli karsinom, RECIST: Response evaluation criteria in solid tumours, BT: Bilgisayarlı tomografi

tümörlerde neoadjuvan tedavi ile primer tümör boyutunda ortalama %28 azalma olurken, diğer histolojik tiplerde boyutta ortalama %1,4'lük bir artış söz konusudur. Metastatik olmayan lokal ileri evre berrak hücreli RCC'de RECIST kriterlerine göre primer tümör yanıtının, yan etkilerin ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok yeni bir çalışmada neoadjuvan 12 haftalık axitinib tedavisi değerlendirilmiştir (39). Çalışmaya dahil edilen 24 hastadan 22'si 12 haftalık tedaviyi tamamlamış, bir hasta 11 haftalık tedavi sonrası opere edilmiş, bir hasta ise 7 hafta sonra yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmış. Primer böbrek tümöründe ortalama %28,3 boyutsal azalma tespit edilmiş. On bir hastada RECIST kriterlerine göre kısmi yanıt elde edilirken, 13 hastada tümör stabildi. En sık gözlenen yan etkiler hipertansiyon, halsizlik, mukozit, hipotiroidizm ve el-ayak sendromu idi. Bütün hastalara tedavi sonrası cerrahın tercihinine bağlı olarak açık veya laparoskopik radikal nefrektomi uygulandı. Clavien-Dindo sınıflamasına göre postoperatif dönemde 2 hastada 3. derece ve 13 hastada 2. derece komplikasyonla karşılaşıldı, 4. ve 5. derece komplikasyon gözlenmedi. Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Specific Index-15 (FKSI-15) ile değerlendirilen yaşam kalitesinde tedavi sırasında 7. haftada belirginleşen bir azalma olsada bu durumun daha sonra düzeldiği bildirilmiş. RCC'de neoadjuvan tedavi ile ilgili diğer bir durum yüksek morbidite ve mortalite riski olan T3b ve T3c hastalardır. Vena kava trombüsünün varlığı ile birlikte yukarı doğru uzanımında perioperatif morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli faktörlerden birisidir (40). Trombüs atriuma ulaştığında perioperatif mortalite riski %20 düzeyine kadar çıkabilmektedir (41). Bu durumda trombüs yükünün azaltılmasını sağlayacak bir tedavinin bununla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülebilir. Kaval trombüsü olan hastalarda neoadjuvan hedefe yönelik tedavi ile ilgili birkaç olgu sunumunun (42,43,44,45,46,47) yanında çok merkezli bir retrospektif vaka serisi analizi bugün için bize kısıtlı olsa bazı bilgiler sağlamaktadır (48). Bu analizde evre II veya daha yüksek kaval trombüsü olan 25 hasta neoadjuvan tedavi sonrası tekrar değerlendirilmiş. Hastaların %28'inde trombüs yüksekliğinde gözlenebilir artış saptanırken %28'inde yükseklik stabil kalmış ve %44'ünde azalma saptanmış. Trombüs derecelendirmesi açısından bakıldığında bir hastanın (%4) derecesi yükselmiş (Evre

II'den Evre III'e), 21 hastanın derecesi değişmemiş (%84) ve 3 hastanın derecesinde azalma (Evre IV iken Evre III; Evre III iken Evre II ve bir hastada da Evre II trombüs varken tedavi sonrası kaybolmuş) görülmüş (%12). Aynı çalışmada primer tümör boyutunda 12 hastada küçülme (%48) ve 10 hastada büyüme (%40) saptanırken 3 hastada (%12) değişiklik olmamış (48). Bu verilerden anlaşılacağı gibi bugün için vena kava trombüsü olan olgularda neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerin yararı kısıtlıdır. Geniş hasta serilerinin değerlendirildiği prospektif kontrollü çalışmalar bu konuda daha net fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır. Lokalize RCC'de neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerle ilgili bir diğer merak edilen konu parsiyel nefrektomi için uygun olmadığı düşünülen olguların neoadjuvan tedavi ile uygun hale gelip gelmeyeceğidir. Bugün yaygın kabul görmüş bir gerçek vardır ki radikal nefrektomi kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk oluşturmakta ve buna bağlı olarakta genel sağkalımda bir azalma söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle özellikle son dekatta parsiyel nefrektomi T1a RCC için altın standart yöntem olmuştur, T1b tümörlerde de mümkün olan her durumda organ koruyucu cerrahi önerilmektedir (49). Fakat özellikle mutlak organ koruyucu cerrahi ihtiyacı olan soliter böbrekli veya bilateral RCC olgularında ayrı bir öneme sahiptir. Bu durumdaki hastalarda neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerle ilgili olgu sunumları bize bu konuda az da olsa fikir vermektedir. Shuch ve ark. sol soliter böbrekli bir olguda 8,5 cm boyutunda bir RCC olgusunda 4 kür sunitinib ve 3 aylık sorafenib tedavisi sonrasında %50'ye yakın bir tümör küçülmesi sonrası başarılı bir parsiyel nefrektomi olanağı bulduklarını ve hastanın böbrek fonksiyonları normal olarak taburcu edildiğini bildirmişlerdir (42). Thomas ve ark. lokal ileri evre RCC'li iki hastada neoadjuvan sunitinib tedavisi sonrası bir hastada bilateral parsiyel nefrektominin ve diğerinde kontralateral radikal nefrektomi ile birlikte unilateral parsiyel nefrektominin mümkün olduğunu bildirmişlerdir (50). Burada hatırlanması gereken; olgular yalnızca işler yolunda gittiğinde yazıya dökülür ve bu bilgilere dikkatle yaklaşmamız gerekmektedir. Bunun dışında bir cerrah için farklı nedenlerle (tecrübe, ekipman vb.) zor olan bir parsiyel nefrektomi bir diğer cerrah için çokta zor olmayabilir; bu da kafa karıştırıcı bir diğer neden olabilir.

Silberstein ve ark. 12 hastalık bir seride (14 renal ünite) mutlak parsiyel nefrektomi öncesi neoadjuvan sunitinib tedavisinin etkisini değerlendirmişlerdir (51). Tedavi sonrası tümör boyutu ortalama 7,1 cm'den 5,6 cm'e düşmüş (%21,1'lik küçülme) ve tüm hastalara başarılı şekilde parsiyel nefrektomi uygulanabilmiş (tüm hastalarda cerrahi sınırlar salim). Ortalama 23,9 aylık takipte bir hasta metastatik RCC nedeniyle kaybedilmiş, diğer hastaların hiçbirinde dializ gerekliliği olmamış. Yine de acaba bu hastalar neoadjuvan tedavi almamış olsalardı da aynı sonuçlara ulaşılabilir miydi sorusunun yanıtı ne yazık ki bu çalışmanın sonuçları açısından kafa kurcalamaktadır. En azından ciddi bir yan etki veya komplikasyonla karşılaşmamış olması hedefe yönelik tedavilerin bu hasta grubunda uygulanabilirliği açısından ümit vericidir. Bu kısıtlı bilgilerin dışında şu an devam etmekte olan prospektif kontrollü çalışmalar metastatik olmayan RCC'de neoadjuvan tedavinin kullanımını ve genel sağkalıma etkisi ile ilgili bizlere kanıt düzeyi daha yüksek bilgiler sağlayacaktır (Tablo 3).

Sonuç

Bugün için metastatik olmayan lokal ileri evre RCC'de adjuvan ya da neoadjuvan hedefe yönelik tedavilerin deneysel aşamada olduğu söylenebilir. Büyük tümörlerde ve mutlak organ koruyucu cerrahi gereken durumlarda neoadjuvan hedefe yönelik tedavi ile tümör boyutlarında küçülme sağlanarak hastaların operasyon için daha elverişli hale gelmesi nadiren de olsa mümkün olabilmektedir. Operasyon için uygun olmadığı düşünülen veya yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle operasyonu kabul etmeyen bir hastanın bugün için bakıldığında zaten hedefe yönelik tedaviler dışında çok fazla bir seçeneği olmadığından, bu gibi durumlarda neoadjuvan tedavi ile tümör yanıtına bakılarak sonrasında hastanın operasyon açısından tekrar değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Lokalize ve lokal ileri evre RCC'de devam etmekte olan adjuvan ve neoadjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmalarının sonuçları bize hem sağkalım hem de tedavi güvenliği açısından daha net bilgiler sağlayacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, ShinH-R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-1631.
3. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78-83.
4. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:65-71.
5. Quesada JR, Swanson DA, Gutterman JU. Phase II study of interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma: a progress report. *J Clin Oncol* 1985;3:1086-1092.
6. Horoszewicz JS, Murphy GP. An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J Urol* 1989;142:1173-1180.
7. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-913.
8. Sleijfer DT, Janssen RA, Buter J, et al. Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *J Clin Oncol* 1992;10:1119-1123.
9. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001;19:425-431.
10. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-1222.
11. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a Cytokine Working Group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133-3140.
12. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferon-alpha (IFN) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007;25:18.
13. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85:1130-1136.
14. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22:1188-1194.
15. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a- based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005;92:843-846.
16. Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, et al. Preliminary results from a randomized phase III trial of adjuvant interleukin-2, interferon alpha and 5-fluorouracil in patients with a high risk of relapse after nephrectomy for renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2008;26:5040 abstr.
17. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011;185:2035-2039.
18. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183:1309-1316.
19. Gudbjartson T, Hardarson S, Petursdottir V, et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* 2005;48:593-600.
20. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-624.
21. de Peralta-Venturina M, Amin M, Tamboli P, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:275-284.
22. Flanigan RC, Polcari AJ, Hugen CM. Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2011;18:20-31.
23. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63-67.
24. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:48-51.

25. Frank I, Blute ML, Chevillie JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2001;168:2395-2400.
26. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649-1657.
27. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4559-4566.
28. Leibovich BC, Blute ML, Chevillie JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;97:1663-1671.
29. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25:1316-1322.
30. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-1320.
31. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271-275.
32. Zhong H, Chiles K, Feldser D, et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000;60:1541-1545.
33. Welsh S, Eisen T, Janowitz T. Focus on renal cancer. *Antiangiogenesis in Cancer Therapy*. 2013.
34. Pyrhoenen S, Board MA. Press release. WILEX AG announces results of phase III ARISER study with RENCAREX in clear cell renal cell carcinoma. 2012:1-3 October.
35. Zhao J, Zhu Y, Zhang C, et al. Sorafenib or sunitinib as postoperative adjuvant therapy for Chinese patients with locally advanced clear cell renal cell carcinoma at high risk for disease recurrence. *Urol Oncol* 2013;31:1800-1805.
36. Bex A, van der Veldt AA, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol* 2009;27:533-539.
37. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518-523.
38. Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol* 2012;187:1548-1554.
39. Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 Trial of Neoadjuvant Axitinib in Patients with Locally Advanced Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.035> [Epub ahead of print]
40. Karnes RJ, Blute ML. Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:329-339.
41. Shuch B, Crispen PL, Leibovich BC, et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU Int* 2011;107:724-728.
42. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102:692-696.
43. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008;53:845-848.
44. Di Silverio F, Sciarra A, Parente U, et al. Neoadjuvant therapy with sorafenib in advanced renal cell carcinoma with vena cava extension submitted to radical nephrectomy. *Urol Int* 2008;80:451-453.
45. Harshman LC, Srinivas S, Kamaya A, et al. Laparoscopic radical nephrectomy after shrinkage of a caval tumor thrombus with sunitinib. *Nat Rev Urol* 2009;6:338-343.
46. Robert G, Gabbay G, Bram R, et al. Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:1477-1480.
47. Bex A, Van der Veldt AA, Blank C, et al. Progression of a caval vein thrombus in two patients with primary renal cell carcinoma on pretreatment with sunitinib. *Acta Oncol* 2010;49:520-523.
48. Cost NG, Delacroix SE Jr, Sleeper JP, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912-918.
49. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398-406.
50. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 2009;182:881-886.
51. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270-1276.