

# Böbrek tümörlerinde neoadjuvan hedefe yönelik tedavi

## Neoadjuvant targeted therapy in renal cell carcinoma

Dr. Sertaç Yazıcı, Dr. Halil Kızılöz, Dr. Haluk Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Son 10 yıl içinde sitotoksik tedaviye alternatif olarak ortaya çıkan hedefe yönelik tedaviler, kanser tedavisine yeni bir boyut kazandırmıştır. Yedi yıl gibi kısa bir sürede renal hücreli kanserde (RHK) kullanımı onaylanmış hedefe yönelik 7 ilaç kullanıma girmiştir. Hedefe yönelik ilaçların ilk kullanım alanı lokal ileri evre ve metastatik RHK'da nefrektomi sonrası sağkalımı ve iyilik halini uzatmak olmuştur. İmmünoterapi ve konvansiyonel kemoterapiye üstünlüğü gösterilen bu ilaçlar için araştırılması gereken yeni konu, erken evre hastalıkta cerrahi ile nasıl bütünleştirileceği ve ileri evre hastalıkta cerrahi öncesi uygulanabilirliği olacaktır. Günümüzde sınırlı bilgimizin olduğu bu konu yakın gelecekte en önemli çalışma alanlarından birisi olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Renal hücreli kanser, neoadjuvan tedavi, hedefe yönelik tedavi

İletişim (✉): hozen@hacettepe.edu.tr

### ABSTRACT

Targeted therapies as an alternative to conventional cytotoxic therapies leads to a new approach to cancer therapy in the last decade. Seven new drugs were approved in treatment of metastatic renal cell carcinoma in such a short period of seven years. Initial utilization of the targeted therapies was encouraged to improve the survival and well being of the patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. The new subject of research on these drugs which are shown to be superior to immunotherapy and conventional chemotherapy, is how to integrate them to surgery at early stage disease and how to utilize them before surgery at locally advanced disease. This research of field is going to be popular in the near future, although we have limited experience and knowledge about this subject at the moment.

**Key words:** Renal cell cancer, neoadjuvant therapy, targeted therapy

Her anlamda çok boyutlu bir tedavi sistemi gerektiren renal hücreli kanser (RHK), Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserler içerisinde en sık görülen 8. kanserdir (1). Yaşlı erkek popülasyonunda daha sık izlenen RHK, kanser ölümlerinin %2-2.5'unun sebebidir (1). Daha tanı anında, okült ya da manifest, hastaların 1/3'ünden fazlası metastatiktir (2). Literatürdeki geniş tabanlı longitudinal çalışmalarda hastaların %40'ının nihayetinde metastatik oldukları bildirilmiştir (3). Lokalize RHK tedavisinde cerrahi rezeksiyon günümüzde halen altın standarttır. Diğer taraftan gelişen ve yaygınlaşan görüntüleme yöntemleri ile RHK'da belirgin bir evre kayması yaşanmıştır (4). Bundan 50 yıl önce RHK'ların hemen hepsi tanı anında ileri evrede iken günümüzde tarama programları ve rastlantısal yakalanma ile RHK'ların %60-70'i tanı anında lokal evrede bulunmaktadır. Lokalize RHK (T1-T2 N0M0) için radikal veya parsiyel rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım 89-95% gibi yüksek bir orandadır. Her ne kadar lokalize hastalıkta uzun bir yaşam süresi sağlayan etkin bir tedavi sistemi oluşturulmuşsa da RHK'ların üçte birini oluşturan lokal ileri ve uzak yayılımı olan hastalıkta tedavi sonuçları bu kadar parlak değildir.

### Metastatik RHK tedavisinde uygulanan tedavilerin tarihçesi

Metastatik RHK tedavisinde 2006 yılından itibaren yeni bir dönem başlamıştır. Bunun öncesinde lokal ileri ve ileri evre RHK için cerrahi sonrası etkin bir adjuvan veya kurtarma tedavisi mümkün değildi. Lokal

nüksler veya soliter akciğer metastazları için yapılan birincil veya ikincil rezeksiyonların sağkalım avantajı sağladığını destekleyen çalışmalar olsa da (5, 6) nükslerin çoğunlukla birden fazla yerde olduğu düşünülürse ileri evre hastalık için hala yapılabilecek etkin bir cerrahi tedavi yoktur. Deneysel olmaktan öteye geçememiş aşı ve hormon tedavileri dışında (7, 8) interferon (IFN) ve interlökin-2 (IL-2) ile yapılan immünoterapi, bir dönem lokal ileri ve metastatik RHK'da tek tedavi yöntemi olmuştur. Standart kemoterapi ile kısmi cevap alınan çalışmalar olsa da genel olarak standart kemoterapi ve radyoterapi palyasyon dışında etkisizdir (9,10,11). İleri evre RHK'da radikal cerrahi ve sitoreduksiyon sonrası yapılan yüksek doz IL-2 tedavisi ile cevap oranları %15-20 ve tam cevap oranları %5-7 olarak bildirilmektedir (12,13). IFN'nin ise düşük doz IL-2 ile karşılaştırmalarında kısmen etkin olabileceği ancak yüksek doz IL-2'den daha etkisiz olduğu bilinmektedir (14,15,16). Günümüzde sitoreduksiyon sonrası adjuvan olarak uygulanan immünoterapi büyük oranda terkedilmiştir. Oluşturulan tedavi şemalarında IFN tedavisi (kombinasyonlar dışında) artık yer almazken, yüksek doz IL-2, daha önce sistemik tedavi almamış düşük-orta riskli metastatik RHK'da hedefe yönelik tedaviye alternatif olarak sunulmaktadır (17).

### RHK'nın moleküler biyolojisi

RHK insan tümörleri içinde kendine has özellikleri ile en fazla araştırılan tümörlerden biri olmuştur. Güçlü immünojenik özelliği, yoğun

**Tablo 1.** Renal Hücreli Karsinomda kullanılan, etkinliği FDA tarafından onaylanmış hedef yönelik tedavi ajanları.

Ajan	Hedef	Hasta populasyonu	Karşılaştırma	Progresyonsuz sağkalım	Genel sağkalım	FDA onayı	Referans
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF-1	ŞHRHK; Sistemik tedavi sonrası progresyon	Plasebo	5.5 aya karşılık 2.8 ay *	17.8 aya karşılık 15.2 ay	Aralık 2005	20,21
Sunitinib	VEGFR,PDGFR, c-KİT, FLT-3	ŞHRHK; Önceden sistemik tedavi almamış	IFN-α	11 aya karşılık 5.1 ay *	26.4 aya karşılık 21.8 ay	Şubat 2007	22
Temsirolimus	mTOR	Kötü prognozlu RHK; Önceden sistemik tedavi almamış	IFN-α	T, 3.8 aya karşılık 1.9 ay*; T+IFN, 3.7 aya karşılık 1.9 ay	T, 10.9 aya karşılık 7.3 ay*; T+IFN, 8.4 aya karşılık 7.3 ay	Mayıs 2007	23, 24
Everolimus	mTOR	ŞHRHK; Önceden TKİ tedavisi almış	Plasebo	4.9 aya karşılık 1.9 ay*	14.8 aya karşılık 14.4 ay	Mart 2009	25, 26
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-KİT	İleri evre/metastatik RHK;Önceden sistemik tedavi almış veya almamış	Plasebo	9.2 aya karşılık 4.2 ay*	22.9 aya karşılık 20.5 ay	Ekim 2009	27
Bevacizumab + IFN-α	VEGF	ŞHRHK; Önceden sistemik tedavi almamış	AVOREN (A): IFN-α+Plasebo CALGB (C): IFN-α	A, 10.2 aya karşılık 5.4 ay*; C, 8.5 aya karşılık 5.2 ay *	A, 23.3 aya karşılık 21.3 ay; C, 18.3 aya karşılık 17.4 ay	Ağustos 2009	28-31
Axitinib	VEGFR, PDGFR, c-KİT	ŞHRHK; Önceden sistemik tedavi almış	Sorafenib	6.7 aya karşılık 4.7 ay *	-	Ocak 2012	32

**AVOREN:** Avastin and Roferon in Renal Cell Carcinoma, **CALGB:** Cancer and Leukemia Group B, **IFN-α:** interferon-alfa, **ŞHRHK:** şeffaf hücreli renal hücreli karsinom, **T:** temsirolimus, **TKİ:** tirozin kinaz inhibitörü, **VEGFR:** vascular endothelial growth factor receptor, **PDGFR:** platelet-derived growth factor receptor, **mTOR:** mammalian target of rapamycin, \*:istatistiksel olarak anlamlı.

**Tablo 2.** Renal Hücreli Karsinomda cerrahi öncesi hedefe yönelik tedavilerin potansiyel uygulama alanları.

Primer lokal ileri evre hastalık  
- Tümör trombusu (renal ven ve/veya vena kavaya uzanan)  
- T4 hastalık  
- Soliter böbrekte büyük tümör  
- Bilateral büyük tümörler

Lokal nüks (renal fossa ve/veya rejyoner lenf nodu)

Metastatik hastalık

Sitoredüktif nefrektomi öncesi

Metastazektomi öncesi (cerrahi konsolidasyon)

Cerrahi reddeden hastalar

vasküleritesi, biyolojik olarak hızlı bir metabolik yapısının olması, kemoterapi ve radyasyona dirençli oluşu araştırmalar için RHK'yi ilgi çekici kılmıştır. RHK'ların %60-70'inde bulunan von Hippel-Lindau (VHL) geni mutasyonları ve hücrel etkileri, üzerinde en çok durulan yolak olmuştur (18). Endotel stimülasyonu, neovaskularizasyon, hipoksiye hücrel adaptif cevap, hücre büyümesi ve apoptozis üzerinde etkili olan VHL ile birlikte RHK biyolojisi her geçen gün biraz daha aydınlatılmaktadır. VHL geninin regülasyonunda rol alan anjiyogenez ile ilişkili vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF – vascular endothelial growth factor) ve platelet kökenli büyüme faktörü

(PDGF – platelet derived growth factor) gibi sitokinler ve mTOR (mammalian target of rapamycin) gibi sinyal yolları tümör anjiyogenezinde ve hücre proliferasyonunda kritik role sahiptirler. Bu nedenle RHK tedavisinde bu hedeflerin inhibisyonuna yönelik tedaviler günümüzde öne çıkmaktadır (18,19). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration - FDA) 2005 Aralık ve 2006 Ocak aylarında, immunoterapötik olmayan iki yeni ilacı RHK tedavisinde onaylamıştır. Bu tarihten itibaren metastatik RHK tedavisine yaklaşım tamamen değişmiştir. RHK'da kullanılan, etkinliği FDA tarafından onaylanmış hedefe yönelik tedavi ajanları Tablo 1'de özetlenmiştir (20-32).

## RHK'da neoadjuvan hedefe yönelik tedavi

RHK tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedaviler, immunoterapiden edindiğimiz 'alışkanlık' ile, nefrektomi sonrası rezidüel hastalığı olanlarda veya metastatik hasta gruplarında denenmiştir. Anektodal bildiriler ve büyük serilerin küçük alt gruplarının analizinde, *in situ* hastalarda genel olarak sağkalım sonuçlarının nefrektomi yapılanlara göre kötü olduğu bilinmektedir. Günümüzde sadece küçük seriler ve vaka sunumlarına dayanarak hedefe yönelik neoadjuvan tedavinin primer tümörün küçülmesi, metastazların gerilemesi ve bazen yok olması, tümör trombusunun gerilemesi gibi etkilerinin olduğu farkedilmiştir. Devam eden ve sonuçları henüz yayınlanmayan "cerrahiden önce uygulanan" prospektif sistemik tedavi çalışmaları da mevcuttur. RHK'da cerrahi öncesi hedefe yönelik tedavilerin potansiyel uygulama alanları Tablo 2'de özetlenmiştir (33).

Literatürde lokal ileri evre ya da metastatik RHK'da cerrahi öncesi uygulanan sistemik tedaviler çoğunlukla "cerrahi mümkün olmayan" ya da teknik olarak zor olan vakalarda tümör veya trombusün küçültülmesi veya metastazların gerilemesi amacıyla "cerrahi öncesi" uygulanmıştır. Bazı yayınlarda bu tedavi yanlılıkla "neoadjuvan" tedavi olarak adlandırılmıştır. Neoadjuvan

*“... hedefe yönelik ajanlar ile sağlanan sağkalım avantajı ve düşük toksisite profilleri, lokal ileri veya yüksek volümlü RHK’lı hastalarda neoadjuvan tedavinin tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır.”*

tedavi tanım olarak, cerrahi olarak tedavi edilebilir tümörlerde cerrahi öncesinde verilen sistemik tedavidir. Amaç cerrahi sonuçları ve sağkalım parametrelerini iyileştirmektir. Günümüzde RHK’da henüz anektodal olarak uygulanan hedefe yönelik tedavinin, cerrahi sonuçlara ve sağkalıma etki edip etmediği henüz bilinmemektedir. Ancak bugün için cerrahi öncesi uygulanan tüm tedavilere kısaca neoadjuvan tedavi demek büyük bir hata olmaz.

RHK’lı hastalarda neoadjuvan terapi çalışmaları, sitokin döneminde primer tümörün yetersiz cevabı ve belirgin toksisite nedeniyle sınırlı sayıda kalmıştır (34). Bununla birlikte hedefe yönelik ajanlar ile sağlanan sağkalım avantajı ve düşük toksisite profilleri, lokal ileri veya yüksek volümlü RHK’lı hastalarda neoadjuvan tedavinin tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır. Neoadjuvan tedavinin lokal ileri tümörlerde evre gerilemesi, tümörün küçülmesi ve devaskularizasyon ile cerrahi rezeksiyon sınırlarını daraltarak morbiditeyi azaltması, okült metastazların tedavisi, cerrahi sonrası nüks riskini azaltması ve olası adjuvan tedaviye cevap için bir öngörü sağlaması gibi potansiyel faydaları yanında; sistemik tedaviye yanıtız tümörlerde definitif cerrahi tedavinin gecikmesi, cerrahi strese sistemik ve lokal yanıtın bozulması, cerrahi sonrası komplikasyon riskinin artması gibi potansiyel zararları da mevcuttur.

*“Lokal ileri böbrek tümörlerinde neoadjuvan tedavinin potansiyel kullanım alanlarından biri de vena kava trombüsü olan hasta grubu olmuştur. “*

Neoadjuvan tedavinin lokal ileri evre hastalıkta tümör evresine ve cerrahi komplikasyonlara etkilerini irdeleyen geniş çaplı randomize prospektif bir çalışma yoktur. Genellikle faz 2 çalışmalarda lokal ileri, rezekte edilemeyen böbrek tümörlerinde neoadjuvan hedefe yönelik tedavinin etkinliği analiz edilmiştir. Neoadjuvan tedavi ile ilgili olarak tedavi süresi ve tedaviye cevabın klinik olarak değerlendirilmesi sorularına da cevap aranmaktadır. Tedavinin değerlendirilmesinde günümüzde standart olarak kullanılan RECIST kriterleri tümör boyutundaki küçülmeyi temel almaktadır. Hedefe yönelik ajanlar ise tümör boyutunu küçültmekten çok tümör nekrozuna neden olurlar. Bu nedenle neoadjuvan tedavinin değerlendirilmesinde tek başına RECIST kriterlerinin uygulanması yeterli değildir ve tümör nekrozunu gösterebilen yeni görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

RHK’lı hastalarda neoadjuvan tedavinin ilk kullanım alanı sitoredüksiyon amaçlı olmuştur. Kuzey Carolina Üniversitesi’nden Amin ve ark.’nın yaptığı faz 2 çalışmada lokal ileri, yüksek volümlü, rezekte edilemeyen RHK’lı hastalarda (n=9) nefrektomi öncesi en az 4 hafta sorafenib veya sunitinib verilmiş ve tedavinin sonlandırılmasından en az 2 gün sonra cerrahi rezeksiyon (açık veya laparoskopik radikal nefrektomi) yapılmıştır (35). Tedavinin kan kaybı, operasyon süresi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre neoadjuvan tedavi sonucu tümör boyutunda ortalama %12.9’luk (%0.8 - %54 arasında) bir küçülme olmuştur ve bütün hastalara komplet rezeksiyon yapılabilmıştır.

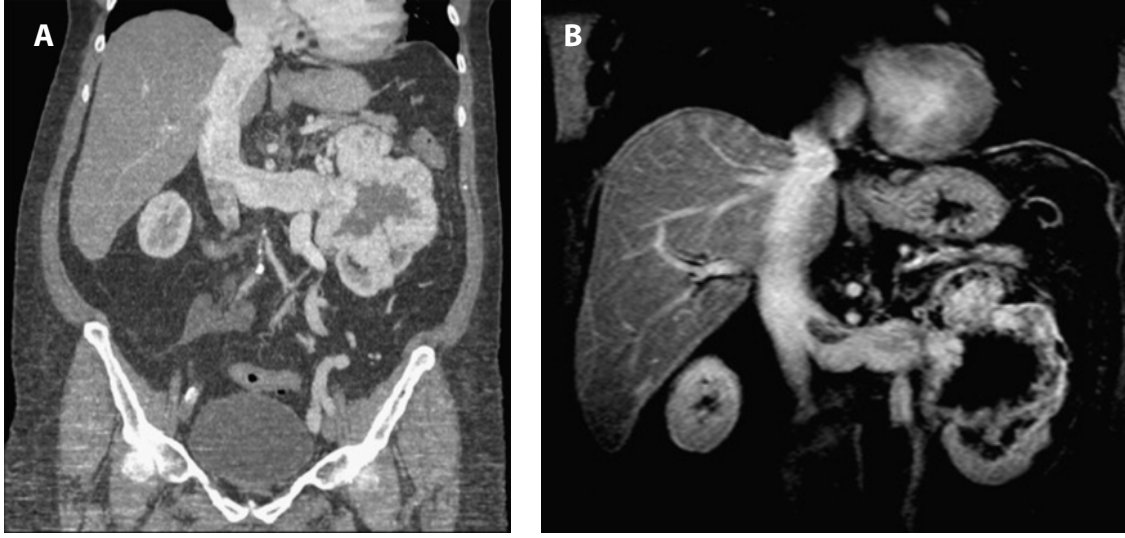
Tektaş Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezi’nde yapılan başka bir faz 2 çalışmada yeni tanı almış şeffaf hücreli RHK’lı 50 hastaya (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kriterlerine göre %82’si orta prognostik, %18’i kötü prognostik grupta) operasyon öncesi 8 hafta bevacizumab (n=27) veya bevacizumab + erlotinib (n=23) tedavisi uygulanmıştır (36). Regresyon veya stabilizasyon görülen hastalara postoperatif dönemde de tedaviye devam edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım 11 ay, median genel sağkalım 25.4 ay olarak bulunmuştur. Tedaviden bağımsız olarak 2 hasta perioperatif dönemde kaybedilmiş, 3 hasta da yara iyileşmesindeki gecikme nedeniyle postoperatif dönemde tedavi kesilmiştir. Aynı merkezden Margulis ve ark. sitoredüktif cerrahi öncesi neoadjuvan hedefe yönelik tedavi (bevacizumab, sorafenib veya

*“Teorik olarak lokal ileri hastalıkta nefrektomi ve trombektomi öncesi uygulanan neoadjuvan tedavi, trombüs seviyesini geriletebilir ve dolayısıyla cerrahi işlemi kolaylaştırabilir.”*

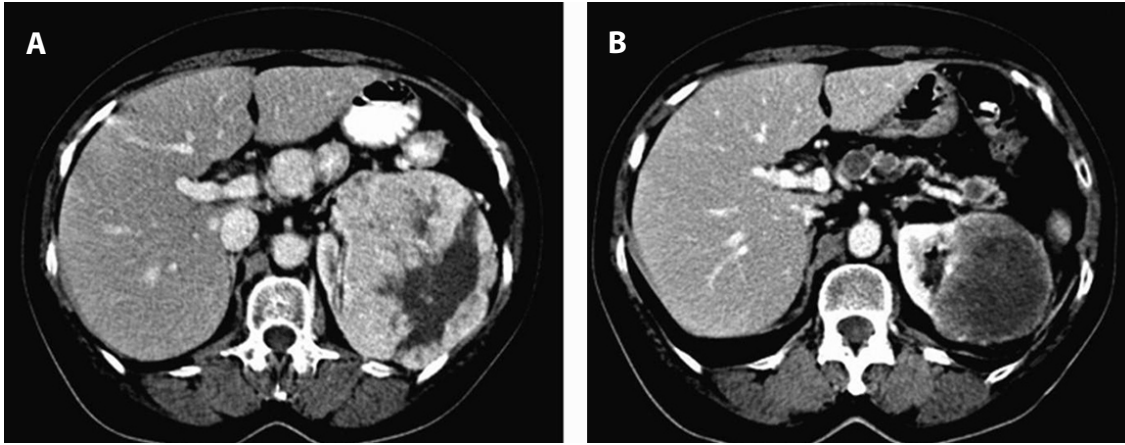
sunitinib) verilen 44 RHK’lı hasta ile tedavi verilmeden opere edilen 58 RHK’lı hastayı karşılaştırmışlar ve perioperatif mortalite, cerrahi sonuçlar, komplikasyon ve sağkalım oranları açısından iki grup arasında belirgin fark bildirmemişlerdir (37).

Lokal ileri böbrek tümörlerinde neoadjuvan tedavinin potansiyel kullanım alanlarından biri de vena kava trombüsü olan hasta grubu olmuştur. Trombüs seviyesinin prognoz üstüne etkisi yoktur fakat cerrahi teknik trombüs seviyesine göre değişir (38). Özellikle intrahepatik, suprahepatik ve intraatrial trombüslerde uzun operasyon süresi ve ciddi kan kaybı nedeniyle perioperatif morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Teorik olarak lokal ileri hastalıkta nefrektomi ve trombektomi öncesi uygulanan neoadjuvan tedavi, trombüs seviyesini geriletebilir ve dolayısıyla cerrahi işlemi kolaylaştırabilir. Diğer yandan adjuvan tedaviye cevap verecek hastaların önceden belirlenmesine yardımcı olur. Tümör trombüsünün cerrahi öncesi tedavi ile gerileyebileceğini gösteren vaka sunumları olsa da bunun tam tersi ilerleyebileceğini bildiren yazılar da vardır. Karakiewicz ve ark. T4 evresinde seviye 4 trombüslü bir vakada 12 hafta sunitinib tedavisi sonrası %30’a yakın tümör küçülmesi (11cm’den 8 cm’e gerileme) ve seviye 1’e gerileyen trombüs bildirmiştir (39) (Şekil 1). Cost ve ark. seviye 2 ve üstünde trombüsü

*“Primer lokalize büyük tümörü olan özellikle soliter böbrekli veya renal yetmezlikli hastalarda neoadjuvan tedavi, evrede küçülmeye ve dolayısıyla zorunlu parsiyel nefrektomiye olanak sağlayabilir. “*



**Şekil 1. A.** Tedavi öncesi çekilen bilgisayarlı tomografide sol tarafta ortası nekrotik primer tümör ve sağ atriya kadar uzanan inferior vena kava trombüsü izlenmektedir. **B.** İki siklus sunitinib sonrası çekilen manyetik rezonans görüntüleme, trombüs renal venin ostiumuna kadar gerilemiştir.



**Şekil 2.** Neoadjuvan sunitinib öncesi (A) ve sonrası (B) çekilen bilgisayarlı tomografide tedavi sonrası tümör boyutunda azalma ve nekrozda artış gözlenmiştir.

olan, biyopsi ile konfirme edilmiş RHK'lı 25 hastayı neoadjuvan hedefe yönelik tedavi sonrası [sunitinib (n=12), sorafenib (n=1), temsirolimus n=3), bevacizumab (n=9)] retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (40). Tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerde 1 hastada (%4) trombüs seviyesi artarken,

21 hastada (%84) stabil seyretmiş, 3 hastada ise (%12) seviye azalmıştır. Trombüsün tedaviye cevabını belirleyen anlamlı bir faktör rapor edilmemiştir. Bu çalışma, hedefe yönelik tedavilerin trombüs sitoreduksiyonunda yeterince etkin olmadığını ortaya koymuştur.

Primer lokalize büyük tümörü olan özellikle soliter böbrekli veya renal yetmezlikli hastalarda neoadjuvan tedavi, evrede küçülmeye ve dolayısıyla zorunlu parsiyel nefrektomiye olanak sağlayabilir. Silberstein ve ark. 14 hastalık serilerinde T2 lokalize hastalara neoadjuvant sunitinib uygulamışlar,

**Tablo 3.** Hedefe yönelik ajanlara bağlı sık görülen yan etkiler.

Yan etki	Bevacizumab	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Temsirolimus	Everolimus
Halsizlik	+	+	+	+	+	+
Döküntü					+	
El-ayak sendromu		+	+			
Hipertansiyon	+	+	+	+		
Diyare		+	+	+	+	
Stomatit		+			+	
Miyelosupresyon		+			+	
Metabolik sendrom				+	+	+
Kanama	+		+	+		
Proteinüri	+					
Pneumonitis					+	+

**Tablo 4.** Devam etmekte olan neoadjuvan hedefe yönelik faz 2 çalışmaları.

Çalışma adı	Hasta popülasyonu	Neoadjuvan tedavi ve süresi	Birincil amaç	Çalışma numarası
Nefrektomi yapılacak hastalarda neoadjuvan sorafenibin etkinliği	Evre 2, 3, 4 ŞHRHK	Sorafenib 4 – 8 hafta	Primer tümör cevabı	NCT00405366
Lokal ileri veya metastatik RHK'lı hastalarda neoadjuvan sorafenibin etkinliği	Nefrektomi, sitoredüktif nefrektomi veya metastazektomiye uygun ŞHRHK	Sorafenib 4 hafta	Primer tümör cevabı (difüzyon MRG ile değerlendirme)	NCT00727532
Metastatik RHK'lı hastalarda nefrektomi öncesi sorafenibin etkinliği	Sitoredüktif nefrektomiye uygun metastatik ŞHRHK	Sorafenib 12 hafta	Primer tümör cevabı	NCT00480389
Metastatik RHK'lı hastalarda nefrektomi öncesi ve sonrasında sunitinibin etkinliği	Sitoredüktif nefrektomiye uygun metastatik ŞHRHK	Sunitinib 8 hafta	Primer tümör cevabı	NCT00747305
Lokal ileri veya metastatik RHK'lı hastalarda neoadjuvan bevacizumabın etkinliği	Sitoredüktif nefrektomiye uygun lokal ileri veya metastatik ŞHRHK	Bevacizumab 2 hafta	Primer tümör cevabı	NCT00113217
Lokalize RHK'lı hastalarda neoadjuvan pazopanibin etkinliği	Evre cT2-T3b, N0, M0 ŞHRHK	Pazopanib 12 hafta	Primer tümör cevabı	NCT01361113
Lokalize RHK'lı hastalarda neoadjuvan axitinibin etkinliği	Evre cT2-T3b, N0, M0 ŞHRHK	Axitinib 12 hafta	Primer tümör cevabı	NCT01263769

**RHK:** renal hücreli karsinom, **ŞHRHK:** şeffaf hücreli renal hücreli karsinom

10 stabil hastalık ve 4 kısmi yanıt bildirmişlerdir (41). Tüm hastalara nefron koruyucu cerrahi uygulanmış, 3 idrar kaçağı dışında cerrahi komplikasyon olmamıştır. Başka bir seride 17 hastaya uygulanan neoadjuvan sunitinib sonrası ortalama tümör hacminde %31 azalma, nekroz hacminde ise %39 artış bildirilmiş, 3 hastaya uygulanan nefrektomide cerrahi komplikasyona rastlanmamıştır (42) (Şekil 2).

Neoadjuvan tedavinin bir başka potansiyel faydası cerrahi için bir stres testi ve tümör biyolojik davranışı için bir turnusol kağıdı olmasıdır. Hedefe yönelik tedaviler, konvansiyonel sitotoksik tedavilere göre daha iyi tolere edilen ilaçlardır. Birçoğu oral uygulanmakta, çalışmaların çoğunda sınırlı oranda derece 3-4 toksisite bildirilmektedir (Tablo 3). Yan etkiler çoğunlukla ilacın kesilmesi ile düzelmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi yara iyileşmesi ve yüksek riskli hastalarda cerrahinin gecikmesi neoadjuvan tedavinin olası zararlarıdır. Toksisitenin cerrahi için bir risk oluşturup oluşturmadığı ise tam olarak bilinmemektedir. M.D. Anderson serisinde sitoredüktif cerrahi öncesi 70 hastaya neoadjuvan hedefe yönelik tedavi uygulanmış ve perioperatif morbidite ve postoperatif komplikasyonlar açısından sadece sitoredüktif nefrektomi yapılan 103 hasta ile karşılaştırma yapılmıştır (43). Toplam 232 postoperatif komplikasyon bildirilmiş, iki grup arasında komplikasyon oranları açısından fark bulunmamıştır (%65.7 vs %51.4;  $p = 0.085$ ). Bununla birlikte multipl komplikasyonlar,

*“cerrahi rezeksiyon öncesi verilen hedefe yönelik ajanlar genelde iyi tolere edilmiş ve cerrahi morbiditede anlamlı bir artışa neden olmamışlardır. Tümör evresinde ve boyutunda küçülme, intraoperatif ve perioperatif cerrahi morbiditede azalma potansiyeli ve cerrahi rezeksiyon kolaylığı sağlama potansiyeli lokal ileri evre RHK'lı hastalarda neoadjuvan hedefe yönelik tedavinin olası avantajlarıdır.”*

geç komplikasyonlar (>90 gün sonra) ve spesifik olarak yara açılması ve yara enfeksiyonu tedavi alan grupta anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. Önceden bahsedilen faz 2 M.D. Anderson serisinde ise ilaca bağlı intraoperatif veya perioperatif komplikasyon olmamış fakat postoperatif 9 hastada (%21) yara iyileşmesinde gecikme,

1 hastada yara açılması ve re-operasyon bildirilmiş, 2 hastada yara iyileşmesi geciktiği için adjuvan tedaviye (sunitinib) geç başlanmıştır (36). Bu çalışmada özellikle uzun yarılama ömrü nedeniyle (20 gün), bevacizumab grubunda yara iyileşmesinin anlamlı derecede bozulabileceği ve adjuvan tedavinin gecikmesine sebep olabileceği bildirilmiştir. Powles ve ark. ise metastatik RHK'lı 52 hastada neoadjuvan 2 siklus sunitinib (n=19) ile 3 siklus sunitinib (n=33) tedavisini karşılaştırmışlardır (44). Etkinlik, yan etki profili ve komplikasyonlar açısından 2 grup arasında belirgin fark bulunmamıştır. RECIST kriterlerine göre hastaların %73'ü klinik yarar görmüş, 37 hastaya (%70) radikal nefrektomi yapılmıştır. Hiçbir hastada sunitinib yan etkisine bağlı olarak cerrahide gecikme olmamıştır. Radikal nefrektomiden ortalama 21 gün sonra adjuvan sunitinib tedavisi başlanmıştır. İlginç olarak tedavisiz dönemde hastaların %25'inde metastazlarda progresyon gözlenirken sunitinib başlandıktan sonra %71'i stabilize olmuştur.

Hedefe yönelik tedavilerin orta-uzun dönemde cerrahi sonrası nüksü engellemede etkilerini ortaya koyan bir veri henüz yoktur. Daha önce de belirtildiği gibi bu tedaviler çoğunlukla ileri evre hastalıkta adjuvan olarak kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedavinin lokalize erken evre hastalıkta mikrometastazlar ve uzun dönemde nüks üzerine etkisini değerlendirmek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Sonuç

Literatürde RHK'lı hastalarda cerrahi öncesi uygulanacak tedavinin etkinliğini değerlendirmek için sınırlı bilgi mevcuttur. Hasta seçim kriterlerinin net olmaması ve tedavinin uygulanabileceği hasta popülasyonunun sınırlı olması önemli sorunlardır. Her ne kadar bu ilaçların yan etki profilleri iyi bilinse de, ürologlar arasında cerrahi morbidite ve mortalite riski ile ilgili ciddi endişeler vardır. İlaçların ne kadar süre hangi dozda kullanılacağı, nefrektomiden ne kadar süre önce kesileceği, nefrektomiden sonra adjuvan tedaviye ne

zaman başlanacağı gibi sorular hala net olarak yanıtlanmamıştır. Ancak, mevcut bilgiler tümörün genellikle ilk 2-4 döngüde en fazla yanıtı verdiği ve sonra direnç kazandığı yönündedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki cerrahi rezeksiyon öncesi verilen hedefe yönelik ajanlar genelde iyi tolere edilmiş ve cerrahi morbiditede anlamlı bir artışa neden olmamışlardır. Tümör evresinde ve boyutunda küçülme, intraoperatif ve perioperatif cerrahi morbiditede azalma potansiyeli ve cerrahi rezeksiyon kolaylığı sağlama potansiyeli lokal ileri evre RHK'lı hastalarda neoadjuvan hedefe yönelik tedavinin olası

avantajlarıdır. Günümüzde neoadjuvan tedavi ile ilgili klinik pratikte kullanıma yönelik herhangi bir kanıt veya kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Özellikle zorlu parsiyel nefrektomi endikasyonu olan tümörlerde, cerrahi olarak rezeksiyonu zor, lokal ileri yüksek volümlü tümörlerde neoadjuvan tedavinin etkinliğini araştırarak randomize faz 3 çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Neoadjuvan tedavinin sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı ve tedavi alan hastalarda moleküler, genetik ve histopatolojik belirteçlerin belirlenmesi ilerde yapılacak çalışmaların temel konuları olacaktır.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
2. Kroog GS, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35(4):687-701; ix
3. Sun M, Thuret R, Abdollah F, et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol.* 2011;59(1):135-41.
4. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008 Jul 1;113(1):78-83.
5. Schrodter S, Hakenberg OW, Manseck A, et al. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1630-3.
6. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):873-8.
7. Pizzocaro G, Piva L, Di FG, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5 year results of prospective randomized study. *J Urol* 1987; 138:1379-81.
8. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:594-9.
9. Jonasch et al. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *Renal cell carcinoma.* MD Anderson Manual of Medical Oncology. New York, NY: McGraw-Hill; 2006
10. Linehan MW, Berton Z, Bates S. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer of kidney and ureter. Principles and Practice of Oncology.* 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1362-96.
11. Simon JW, Marshall FF. In: Abeloff MD, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, eds. *Kidney and ureter. Clinical Oncology.* 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:1784-99.
12. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl 1):S55-7.
13. 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;21:1214-22.
14. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med.* 1998 Apr 30;338(18):1272-8.
15. Ratain MJ, Priest ER, Janisch L, et al. A phase I study of subcutaneous recombinant interleukin-2 and interferon alfa-2a. *Cancer.* 1993 Apr 1;71(7):2371-6.
16. Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and interleukin-2 plus interferon-alpha in renal cell carcinoma. A randomized phase II trial. *Tumori.* 1998 Sep-Oct;84(5):534-9.
17. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol.* 2009 Dec;56(6):959-71.
18. Rini B. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1098-106.
19. Blancher C, Moore JW, Robertson N, et al. Effects of ras and von Hippel-Lindau (VHL) gene mutations on hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha, HIF-2alpha, and vascular endothelial growth factor expression and their regulation by the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling pathway. *Cancer Res.* 2001;61(19):7349-55.
20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3312-18.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
23. Hudes GR, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
24. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9.
25. 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;116:4256-65.
26. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449-56.
27. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-68.
28. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-11.
29. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010;28:2144-50.
30. 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;28:2137-43.
31. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422-28.
32. 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 Dec 3;378(9807):1931-9.
33. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer.* 2009 May 15;115(10 Suppl):2355-60.
34. Shuch B, Riggs SB, La Rochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int.* 2008;102(6):692-6.
35. Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology.* 2008;72(4):864-8.
36. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4076-81.
37. Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol.* 2008; 180: 94-8.
38. Yazici S, Inci K, Bilen CY, et al. Renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus: the Hacettepe experience. *Urol Oncol.* 2010 Nov-Dec;28(6):603-9.
39. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant Suture Induction Therapy May Effectively Down-Stage Renal Cell Carcinoma Atrial Thrombi. *Eur Urol.* 2008 Apr;53(4):845-8.
40. 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 Jun;59(6):912-8.
41. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int.* 2010 Nov;106(9):1270-6.
42. van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 2431-6.
43. Chapin BF, Delacroix SE Jr, Culp SH, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):964-71.
44. Powles T, Kayani I, Blank C, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol.* 2011 May;22(5):1041-7.