



METASTATİK BÖBREK TÜMÖRÜNDE GÜNCEL TEDAVİLER

Faruk ÖZGÖR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Orhan KOCA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler” derlemesini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Üretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Nöroürolojide “Pratik Ürodinami El Kitabı”, Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, TÜAK / Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Çocuk Ürolojisi Güncelleme”, “Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, 2016 EAU Güncelleme Kılavuzu ve 2017 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme”, “Üroonkoloji El Kitabı” eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler” derlemesi, Doç. Dr. Orhan Koca ve Uzm. Dr. Faruk Özgör editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder Yaman

Türk Üroloji Derneği Başkanı

METASTATİK BÖBREK TÜMÖRÜNDE GÜNCEL TEDAVİLER

Op. Dr. Faruk ÖZGÖR¹, Doç. Dr. Orhan KOCA²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Böbrek hücreli kanserler (RCC) tüm kanserlerin %2-3' ünü oluştururken, yeni saptanan RCC vaka sayısı yılda 10-31.4/100000'dir. Yeni tanı alan böbrek tümürlü hastaların %15-17'sinde metastatik hastalık saptanırken, ulusal kanser araştırmaları göstermiştir ki, lokalize hastalık nedeniyle radikal nefrektomi yapılan hastaların %30'unda, 5 yıllık takiplerinde RCC metastazı saptanması beklenmektedir (1).

1) Metastatik RCC' de Lokal Tedaviler

a) Sitoredüktif Nefrektomi

Metastatik böbrek hücreli kanserde (mRCC) sitoredüktif nefrektomi (SN) yalnızca primer tümör ile beraber tek ya da çoklu metastazların çıkarımı halinde küratif ve sistemik tedavinin ötelenmesini sağlar (Kanıt düzey-KD:3). Çoğu zaman SN metastatik hastalık için palyatif olarak kabul edilir ve sonrasında sistemik tedavi gerekmektedir. Günümüzde SN sadece performans skoru iyi, primer tümörü büyük ve metastaz yükü az olan hastalarda önerilmektedir. Performans skoru ya da mRCC veritabanı konsorsiyum (IMDC) skoru düşük, primer tümörü küçük, metastaz yükü fazla ve sarkomatid varyant RCC'ye sahip olan hastalarda önerilmez. Ayrıca iyi performans düzeyi olan hastalarda SN ile beraber interferon alfa (IFN- α) tedavisi hasta yaşam süresini artırır (KD:1a) (2).

b) Primer Tümörün Embolizasyonu

Cerrahiye uygun olmayan ve cerrahi çıkarımı mümkün olmayan hastalarda, embolizasyon, hematüri ve yan ağrısı gibi semptomların kontrol edilmesinde kullanılabilir (3).

c) Metastazların Lokal Tedavisi

- **Komplet Metastazektomi / İnkomplet Metastazektomi /Metastazektomisiz Tedavi**

Metastazektomi yapılan ve metastazektomi yapılmayan/yapılamayan mRCC hastalarını inceleyen 8 çalışmadan 6 tanesi metastazektomi sonrası yaşam süresi ve

kansersiz yaşam süresinin anlamlı olarak uzadığını tespit etmiştir (40,75 ay vs 14,8 ay). Yine akciğer metastazlarında, metastazların cerrahi olarak çıkarımı medikal tedaviye (hedef tedavisi ve immunoterapi) göre üstün olarak bulunmuştur (4).

- **RCC Kemik Metastazlarına Lokal Tedavi**

Hipofraksiyone tek doz image-guided radyoterapi (IGRT) ile 24 Gray ve üzeri tedavi uygulanması 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarını artırmıştır. Yine kemik metastazlarının cerrahi olarak çıkarılması veya kürete edilmesi, cerrahi yapılmayan hastalara göre kansere özgü sağ kalım oranını arttırmıştır (5). Ayrıca tek doz stereotaktik vücut radyoterapisi veya konvansiyonel terapinin omurga metastazlarında ağrının azalması ve ağrısız süresinin uzamasına olumlu etkileri vardır (KD: 3).

- **RCC Beyin Metastazlarında Lokal Tedavi**

Beyin metastazlarına uygulanan radyoterapinin metastaza bağlı lokal semptomları azalttığı görülmüştür (KD:3). Stereotaktik radiocerrahi (STS), tüm beyin radyoterapi (WBRT) ve ikisinin kombinasyonunun uygulandığı hasta gruplarında, kombinasyon tedavisi ve sadece STS yapılan grup, WBRT tedavisi alan gruba göre daha başarılı bulunmuştur (6). Fransiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) ile metastazektomi yapılan ve kranial radyoterapi (CRT) alan ve sadece CRT alan hastaları karşılaştıran bir çalışmada, FSRT+CRT sonrası yaşam süreleri yüksek bulunmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

- **RCC Metastazlarına Embolizasyon**

Hipervasküler kemik ve spinal metastazlarının rezeksiyonu öncesi operasyon sırasında kanamayı azaltmak için embolizasyon yapılabilir. Seçilmiş hastalarda ise kemik ağrılarını azaltmak için kullanılır (8).

2) mRCC 'de Sistemik Tedavi

a) Kemoterapi

Metastatik hastalıkta, kemoterapi tek başına birinci basamak tedavi olarak önerilmez ve kemoterapotiklerden 5-fluorourosilin (5-FU) ancak immunoterapotik ajanlarla kullanımı belirgin olumlu etki gösterir. Buna rağmen yapılan bir çalışmada interferon alfa (IFN- α) ile IFN- α + IL-2 + 5-FU kombinasyonun aynı oranda etkili olduğunu göstermiştir (KD:1b) (9). Gemstabin ve doxorubicin kombinasyonu ise sarkomatoid ve hızlı ilerleyen RCC' de kullanılabilir (KD:3) (10).

b) İmmunoterapi

IFN- α Monoterapi Ve Bevacizumab Kombinasyonu

IFN- α 'nın pleseboya göre 6-15% cevap oranı ile tümör progresyon riskini %25 azalttığı görülmüştür. Bununla beraber IFN- α 'nın Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) kriterlerine göre uygun kriterleri olan ve akciğer metastazı olan hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bevacizumabın, IFN- α tedavisine eklenmesi, düşük ve orta riskli hasta grubunda TNF- α monoterapisine göre etkinliği artırır (KD:1b) (11). Yapılan tüm çalışmalar Sunitinib, bevacizumab ve temsirolimus tedavilerinin, IFN- α monoterapisine üstünlüğünü ortaya koymuştur (KD:1b).

Interlökin -2 (IL-2)

Tedaviye cevap oranı %7-27 oranıyla beraber, günümüzde RCC hastalarının küçük bir bölümünde kür sağlayabilmektedir (performans skoru iyi, berrak hücreli RCC, sadece akciğer metastazı olan hastalar). IL-2 nin toksisite oranı IFN- α 'ya oranı daha fazladır (KD:2) (12).

Aşı ve Hedef İmmunoterapi

Günümüzde tümör antijeni 5T4 + birinci basamak tedavi (sunitinib, IL-2, TNF- α) ile yapılan tedavi, plesebo ve sadece birincil basamak tedavilerle karşılaştırıldığında sağ kalım avantajı sağlayamamıştır (KD:1b) (13). Programmed death (PD-1) ve onun ligandına (PD-1L) karşı monoklonal antikorların etkinliğini araştıran faz 3 çalışmaları ise devam etmektedir.

Metastatik Böbrek Kanseri Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modeli

| Risk Faktörleri** | Kullanılan sınır değer |
|------------------------------------|---------------------------------------------|
| Karnofsky performans durumu | < 80% |
| Tanıdan tedaviye kadar geçen süre | < 12 ay |
| Hemoglobin | <Laboratuvar referans aralığının alt limiti |
| Düzeltilmiş serum kalsiyum | > 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L) |
| Mutlak nötrofil sayısı (nötrofili) | > normal sınırın üst sınırı |
| Trombosit (trombositoz) | > normal sınırın üst sınırı |

**Olumlu (düşük) risk, risk faktörü yok; orta risk, bir veya iki risk faktörü; kötü (yüksek) risk, üç ila altı risk faktörü.

Bağışıklık Kontrol Noktası Blokajı

Monoklonal antikorlarla immun kontrol noktasının hedef alınması ve inhibitör T-hücre reseptörü PD-1 ve sitotoksik T-lenfosit bağlantılı antijen 4 (CTLA-4) sinyalinin bloke edilerek tümöre özel T hücre bağışıklığının yeniden kazanılması hedeflenmektedir. Randomize faz 2 çalışmasında, nivolumabın daha önce tedavi edilmiş hastalarda hızlı ve etkin cevap verdiği gözlenmiştir [14]. Daha önce VEGF tedavisi alan hastalarda nivolumab ve everolimusun karşılaştırıldığı çalışmada, nivolumab ile daha uzun yaşam süresi, daha iyi hayat kalitesi ve daha az yan etki elde edilmiştir (KD:1b) [15].

Hedefe Yönelik Tedaviler

Ailesel olmayan RCC' de VHL geni inaktivasyonuna bağlı olarak hipoksi indükleyen faktör akümüasyonu meydana gelir ve bu durum anjiogenezisi uyararak VEGF ve PDGF uyarımına yol açar. Bu durum RCC gelişiminde önemli rol oynar.

c) Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Sorefenib

Oral multikinaz inhibitörüdür. Sistemik immunoterapi alan ya da immunoterapi almaya uygun olmayan hastalar için sorefenib progresyonsuz sağ kalımı artırır. Öncesinde tedavi almamış mRCC' li hastalar için ise IFN- α' ya üstünlüğü yoktur. Birçok çalışmada ise sunitinibe dirençli hastalıkta sorefenib ve axitinib, dovitinib ve temsirolimus karşılaştırılmış ve birbirlerine üstün olmadıkları gösterilmiştir [17].

Sunitinib

Anti tümör ve anti anjiogenik aktiviteye sahip oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib ikinci basamak monoterapi olarak mRCC' li hastalarda %34-40 parsiyel cevap gösterir ve %27-29 hastada hastalığı 3 aydan fazla süre ile ilerlemesini durdurur. Sunitinib ilk basamak tedavi IFN- α' ya göre daha uzun progresyonsuz sağ kalım sağlar (KD:1b) [18]. EFFECT çalışmasına göre hastalığın ilerlemesini engellemek için 50 mg gün (4 hafta kullanım-2 hafta ara), sürekli 37,5 mg kullanımına göre avantaj sağlamaktadır [19].

Pazopanib

Oral anjiogenez inhibitörüdür. Öncesinde tedavi almamış hastalarda pleseboya göre progresyonsuz sağ kalımı artırır (KD:1b). Sunitinib ile karşılaştırıldığı (COMPARZ çalış-

ması) çalışmada, pazopanib kullanan hastalarda benzer sağ kalım oranları ve progresyonsuz sağ kalım oranları sağlanırken daha iyi hayat kalitesi elde edilmiştir [20]. Başka bir çalışmada ise hastalar yan etkilerden dolayı sunitinibe göre pazopanibi tercih etmişlerdir (PISCES çalışması) [21].

Axitinib

Oral olarak kullanılan selektif ikinci kuşak VEGFR-1, -2, -3 inhibitörüdür. Öncesinde sitokin ya da sunitinib tedavisi alan hastalarda sunitinibe göre axitinib ile daha yüksek progresyon sağ kalım oranları elde edilmiştir (KD:1b). Birincil basamak tedavi olarak kullanıldığı çalışmada ise axitinib ve sunitinib arasında progresyonsuz sağ kalım açısından fark saptanmamıştır, bu yüzden birinci basamak tedavi olarak önerilmez [22].

Cabozantinib

Oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Faz 1 çalışmalarında VEGFR vs mTOR inhibitörlerine dirençli hastalarda hastalık kontrolü elde etmiştir. Bu bulgular ışığında, öncesinde VEGF inhibitörlerinin başarısız olduğu hastalarda everolimus ile karşılaştırılmış (METEOR çalışması), cabozantinib everolimusa göre benzer yan etki oranlarıyla beraber (%74 vs %65) daha iyi progresyonsuz sağ kalım (7.4 ay vs 3.8 ay) ve yaşam süresi (21,5 ay vs 16,5 ay) sağlamıştır [23].

Dolaşan VEGF Karşı Monoklonal Antikorlar

Bevacizumab Ve Bevacizumab+ IFN- α

Bevacizumab insan monoklonal antikorudur. AVOREN çalışmasına göre bevacizumab ve IFN- α kombinasyonu yalnız IFN- α tedavisine göre daha iyi cevap oranlarına sahiptir (KD:1b). Bu yarar MSKCC sınıflamasına göre kötü hasta grubunda görülmez. Yine CALBG 90206 çalışmasına göre yan etki görülme sıklığı fazla olmakla beraber kombinasyon tedavisinin progresyonsuz sağ kalıma olumlu etkisi daha fazladır [24].

d) mTOR İnhibitörle

Temsirolimus

Specific mTOR inhibitörüdür. Yüksek riskli hastalarda temsirolimus, IFN- α , ve kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığında yalnız temsirolimus kullanan hastalarda yaşam süresi en uzun görülmüştür (KD:1b) [25]. INTORSECT çalışmasında öncesinde suniti-

nib alan hastalarda sorafenib ve temsirolimus karşılaştırılmış, çalışmanın sorafenib kolunda yaşam süresi daha uzun bulunmuştur, bu yüzden VEGF ve TK inhibitörlerine dirençli hastalıkta temsirolimus önerilmez [26].

Everolimus

VEGF dirençli hastalıkta kullanılan bir oral mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 çalışmasında destekleyici tedavi ile beraber everolimus kullanımı hastalıksız sağ kalımı uzattığı görülmüştür (4,9 ay vs 1,9 ay) (KD:1b) [27].

3) Tedavi stratejileri

Hiç Tedavi Almamış mRCC'li Hastalarda

İyi ve orta risk grubunda sunitinib, pazopanib ve bevacizumab+IFN- α ilk tedavi seçeneğidir (KD:1b).

Bir Ya Da Birden Fazla VEGF İnhibitörü Kullanımı Sonrasında Progresyon Gösteren Hastalıkta Tedavi

RECORD-1 çalışmasına göre VEGF inhibitörlerinin başarısızlığından sonra everolimus önerilirken, benzer çalışmalar nivolumab ve cabozantinibide alternatif ilaçlar olarak göstermiştir [28].

Sunitinib dirençli hastalıkta ise axitinibin, sorafenibe üstünlüğü gösterilmiştir. Direkt olarak nivolumab ve cabozantinibin axitinibe üstünlüğü gösterilmemiştir ama bu ilaçların everolimusa üstünlükleri, bu ilaçları axitinibe karşı daha tercih edilebilir hale getirmiştir [29].

mTOR İnhibitörlerinden Sonra Progresyonun Tedavisi

Yeterli sayıda yazı olmamasına rağmen VEGF hedefli tedavi önerilir.

Sitokin Tedavisinden Sonra Progresyonun Tedavisi

Sorafenib, axitinib ve pazopanib kullanılabilir. Axitinibin, sorafenibe üstünlüğü çalışmalarda gösterilmiştir (KD:4).

İkinci Basamak Hedefe Yönelik Tedavi Sonrası Tedavi

- 2 defa VEGF inhibitörlerinin başarısızlığı halinde nivolumab ve cabozantinib üçüncü basamak tedavi olarak önerilmekte (KD:1b) [30].

- VEGF ve mTOR inhibitörlerinin başarısızlığı halinde sarefenib üçüncü basamak tedavi olarak verilebilir
- Hedefe yönelik ajanlarda kombinasyon tedavisi önerilmez. Bununla beraber lenvatinib, everolimus, ve bu ilaçların kombinasyonlarının kullanıldığı çalışmada, kombinasyon tedavisinin progresyonsuz sağ kalımı artırdığı saptanmıştır (Faz 2 çalışması) (KD:1a).

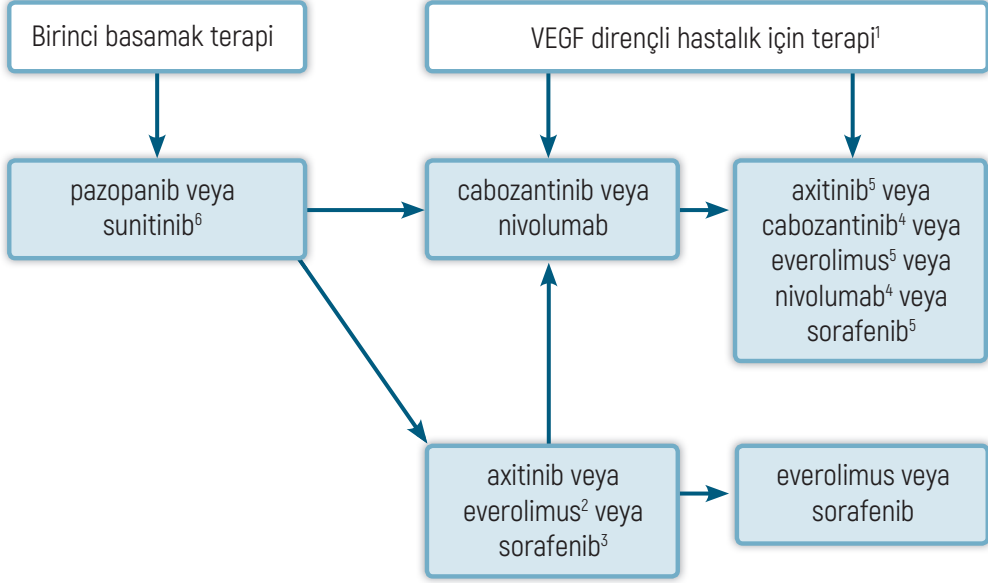
Berrak hücreli olmayan RCC'de tedavi

Henüz faz 3 çalışması yok. Temsirolimus, everolimus, sarefenib ve sunitinib üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Metastatik Böbrek tümöründe Ağrı Tedavisi

Birçok kanser hastası, hastalığın ilerlemesine bağlı olarak artan ağrıdan muzdariptir (31). Böbrek tümörüne bağlı lokal ve sistemik belirtilerde cerrahi tedavi uygulanacağı gibi palyatif nefrektomi yerine daha konservatif yaklaşımlar da önerilmektedir. Ağrı analjezik tedaviyle, kanamaya bağlı üreterin pıhtı ile tıkanması sonucu gelişen kolik atakları ise kateterizasyon ve hidrasyon ile giderilebilir. Ağrı kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü, opioid olmayan analjeziklerden hafif oral opioidlere, daha sonra da güçlü oral opioidlere kadar ilerleyen 3 basamaklı tedavi yaklaşımını önermektedir (32). Orta ile şiddetli ve tıbbi olarak tedavi edilemeyen kanser ağrısı olan hastalar için intratekal (IT) hedefli ilaç sunumu ve nörocerrahi ablasyonu güvenlik ve etkililiği gösterilmiş tedavi stratejileridir (33). İntratekal opioidlerin ve omurilik stimülasyonu gibi diğer nöromodülatör tedavilerin başarısı ile ablatif prosedürler artık daha az kullanılır hale gelmiştir (34). Kansere karşı ablatif tedaviler arasında kordotomi, miyelotomi, sempatektomi, periferik nevrektomi, dorsal rizotomi ve ganglionektomi, dorsal kök giriş bölgesi lezyonu ve diğerleri bulunur.

Bir Veya Daha Fazla Basamak VEGF Hedefli Tedavi Alıp Başarı Sağlanamayan Metastatik ccRCC'li Hastalar İçin Öneriler



¹Daha önce verilmeyen terapilere geçin.

²Nivolumab ve cabozantinib, everolimustan sonra verilmez ve bu nedenle diğer ajanlar üzerine önerilemez.

³Sorafenib, axitinibe göre daha düşük progresyonsuz bir sağ kalıma sahiptir.

⁴Bu ilaçlar, VEGFye dirençli hastalıkta hayatta kalma avantajı sağlamıştır ancak bu özel ortamda değildir.

⁵Bu ilaçlar, pivotal cabozantinib veya nivolumab çalışmalarında progresyon sonrası verildi.

⁶Sunitinib ve pazopanib tüm MSKCC risk gruplarında önerilebilir. Pivotal VEGF dirençli çalışmalarda ilk seçenek olarak Bevacizumab / IFN-α (uygun ve orta riskli hastalık) ve temsirolimus (kötü/yüksek riskli hastalık) yaygın şekilde kullanılmamıştır ve bu nedenle öneriler mümkün değildir.

| RCC tipi | MSKCC risk grup | Birinci basamak | KS [^] | VEGF tedavisinden sonra ikinci basamak* | KS [^] | Üçüncü basamak* | KS [^] | Sonraki basamaklar | KS [^] |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------|
| Berrak hücreli* | Uygun, orta düzey ve kötü | sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN-α (sadece uygun ve orta düzey) | 1b 1b 1b | genel sağkalıma dayalı: nivolumab cabozantinib progresyonsuz sağkalıma dayalı: axitinib sorafenib [#] everolimus ^{&} | 2b 2b 2b 2b 2b | VEGF tedavisi sonrası: nivolumab cabozantinib everolimus ^{&} VEGF ve mTOR tedavisinden sonra: sorafenib VEGF ve nivolumab sonrası: cabozantinib axitinib everolimus | 2b 2b 2b 1b | Herhangi hedefe yönelik ajan | 4 |
| Berrak hücreli* | Kötü [†] | temsirelimus sunitinib pazopanib | 1b 2b 2b | Herhangi hedefe yönelik ajan | | | | | |
| Berrak hücreli olmayan [§] | herhangi | sunitinib | 1b ^{**} | Herhangi hedefe yönelik ajan | 4 | | | | |

IFN-α = interferon alfa; KS = Kanıt seviyesi; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = Rapamisin memeli hedefi; RCC = renal hücreli kanser; TKI= tirozin kinaz inhibitörü; VEGF = vasküler endotelial büyüme faktörü

[†]Dozlar: IFN-α - 9 MU haftada üç kez subkutan olarak, bevacizumab 10 mg / kg iki haftalık intravenöz; sunitinib günlük 50 mg dört hafta boyunca oral, ardından iki haftalık dinlenme [37.5 mg sürekli dozlama anlamlı farklılık göstermedi]; temsirelimus haftada 25 mg intravenöz olarak; pazopanib günlük 800 mg oral. Grade 2 toksisiteden daha büyük toksite, 150/90 mmHg'dan daha yüksek kan basıncı olmadığı sürece veya hasta antihipertansif ilaç alıyorsa, günde iki kez 5 mg Axitinib günde iki kez 7 mg'a yükseltilebilir. Everolimus, oral olarak günlük 10 mg.

[§] Standart bir tedavi mevcut değil. Hastalar klinik çalışmalar çerçevesinde tedavi edilmeli veya ccRCC'ye uygun tedavi yapmak için hastayla istişare edilerek bir karar alınmalıdır.

[†] NCT00065468 çalışmasında kötü risk kriteri, birden fazla organda MSKCC risk artı metastazlardan oluşmaktadır. Sonraki tedavilerin kanıtları belirsiz olmasından dolayı bu seçeneği daha az çekici hale getirir.

[#] Sorafenib, bir randomize kontrollü çalışmada progresyonsuz sağkalım açısından aksitinib'den daha düşüktü ancak genel sağkalım hakkında bilgi içermiyordu.

[^] Verilerin randomize kontrollü bir çalışmada alt grup analizinden elde edildiği durumlarda kanıt düzeyi düşürüldü.

[&] Nivolumaba göre genel sağkalım açısından ve cabozantinibe göre progresyonsuz sağkalım açısından everolimusun başarısı daha aşağıda idi ve diğer üstün ajanların bulunduğu yerlerde rutin olarak verilmemelidir.

^{**} Sistematik review a dayanarak.

Referanslar:

- 1) Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *The Journal of urology*. 2007;177:862-6.
- 2) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171:1071-6.
- 3) Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *The British journal of radiology*. 2007;80:96-102.
- 4) Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TB, Canfield SE, Staehler M, Powles T, Ljungberg B, Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e549-61.
- 5) Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clinical orthopaedics and related research*. 2005;431:187-92.
- 6) Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186:210-7.
- 7) Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Tanaka M, Oyama H, Shibui S, Nomura K. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000 ;48:1389-93.
- 8) Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, Triller J. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191:240-7.
- 9) Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2010;375:641-8.
- 10) Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, Nanus D, Heath E, Wilding G, Dutcher J. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Medical Oncology*. 2012;29:761-7.
- 11) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet*. 2007;370:2103-11.
- 12) Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2003;21:3127-32.
- 13) Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C, McDonald M, Eastty S, Shingler WH, De Belin J, Goonewardena M. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clinical cancer research*. 2010;1078-0432.
- 14) Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology*. 2014;33:1430-7.
- 15) Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2015. 2015.
- 16) Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:7215-20.
- 17) Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009 ;69:64-72.
- 18) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27:3584-90.

- 19) Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, Wilding G, Agarwal N, Thompson JA, Cella D, Bello A. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2012;30:1371-7.
- 20) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:722-31.
- 21) Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, Sevin E, Negrier S, Khan S, McCann L, Mehmud F. Patient preference between pazopanib [Paz] and sunitinib [Sun]: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012
- 22) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14:552-62.
- 23) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17:917-27.
- 24) Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of clinical oncology*. 2010;28:2137-43.
- 25) Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006;60:216-26.
- 26) Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;32:760-7.
- 27) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9637):449-56.
- 28) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116:4256-65.
- 29) Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European Journal of Cancer*. 2012;48:333-9.
- 30) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373:1803-13.
- 31) van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
- 32) World Health Organization. *Cancer Pain Relief*, 1st edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986.
- 33) Raslan AM, Cetas JS, McCartney S, Burchiel KJ. Destructive procedures for control of cancer pain: The case for cordotomy. *J Neurosurg* 2010;114:155-70.
- 34) Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-8.

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr