

# RENAL HÜCRELİ KARSİNOM KILAVUZU

*(Metin güncelleme Nisan 2010)*

B. Ljungberg (Başkan), N. Cowan, D.C. Hanbury, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu

Eur Urol 2001 Sep;40(3):252-5  
Eur Urol 2007 Jun;51(6):1502-10

## Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur ve en yüksek insidans batılı ülkelerde görülmektedir. Ancak, günümüzde bazı ülkelerde RHK insidans oranları sabitlenmiş ya da düşmüştür (İsveç, Danimarka), öte yandan bazı Avrupa ülkelerinde RHK insidansında hala artış yönünde bir eğilim sürmektedir.

Ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile asemptomatik RHK saptanma oranı artmıştır. Ayrıca, son 10 yılda, mortalite oranları genellikle sabitlenmiş ve bazı Avrupa ülkelerinde belirgin şekilde azalmıştır. RHK tepe insidansı 60 ve 70 yaşlar arasındadır ve erkek: kadın oranı 1.5:1'dir. Etiyolojik faktörler arasında yaşam tarzı faktörleri örneğin sigara, obezite ve hipertansiyon yer almaktadır. En etkin korunma sigara alışkanlığından ve obeziteden kaçınmaktır.

## Tanı ve sınıflandırma

RHK'ların %50'den fazlasının tanısı tesadüfen konulur. Asemptomatik RHK'lar genellikle küçüktür ve semptomatik RHK'lara göre daha düşük evrededir. Doğal klinik seyirlerinde, RHK'lar geç zamana kadar asemptomatik kalırlar ve palpe edilemezler. Klasik triad olan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve palpe edilebilir abdominal kitle nadiren bulunur (%6-10). Klinik semptomlar arasında makroskopik hematüri, varikosel veya bilateral alt ekstremitte ödemi yer almaktadır; bu semptomların varlığında radyolojik muayeneler başlatılmalıdır.

Paraneoplastik semptomlar (örn. hipertansiyon, kilo kaybı, pireksi, nöromiyopati, anemi, polisitemi, amiloidoz, eritrosit sedimentasyon hızı artışı ve karaciğer fonksiyonu anormalliği) RHK hastalarının %20-30'unda görülür. Semptomatik hastaların yaklaşık %20-30'u metastatik hastalık neticesinde başvurur.

Total böbrek fonksiyonu daima değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu bulgusu olan hastalarda tedavinin uyarlanması için böbrek sintigrafisi ve total böbrek fonksiyonu değerlendirmesi yapılmalıdır.

## Evreleme sistemi

RHK evrelendirmesi için güncel UICC 2009 TNM (Tümör Nod Metastaz) sınıflandırması önerilmektedir.

## Tablo 1: 2009 TNM evreleme sınıflandırma sistemi

### T Primer tümör

- TX Primer tümör değerlendirilememektedir
- T0 Primer tümör lehine kanıt yok
- T1 Tümör en büyük boyutu  $\leq 7$  cm, böbrekle sınırlı
- T1a Tümör en büyük boyutu  $\leq 4$  cm, böbrekle sınırlı
- T1b Tümör  $> 4$  cm fakat en büyük boyutu  $\leq 7$  cm
- T2 Tümör en büyük boyutu  $> 7$  cm, böbrekle sınırlı
- T2a Tümör en büyük boyutu  $> 7$  cm ama  $\leq 10$ cm
- T2b Tümörler  $> 10$  cm böbrekle sınırlı
- T3 Tümör majör venlere veya perinefrik dokulara uzanmaktadır, ama ipsilateral adrenal beze veya Gerota fasyasının ötesine uzanmamaktadır
- T3a Tümör renal ven veya venin (kas içeren) segmental kısımlarına makroskopik olarak uzanır veya tümör perirenal ve/veya renal sinusa (peripelvik) invaze olur, ama Gerota fasyasının ötesine geçmez.
- T3b Tümör makroskopik olarak diyafram altında vena cava'ya uzanır
- T3c Tümör vena cava'ya veya onun diyafram üzerindeki duvarına makroskopik olarak uzanır veya vena cava duvarına invaze olur
- T4 Tümör Gerota fasyasının ötesine invaze olur (ipsilateral adrenal bez içine komşuluk yoluyla uzanma dahil)

## N Bölgesel lenf nodları

- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
- N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1 Tek bir bölgesel lenf nodunda metastaz
- N2 Birden fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

## M Uzak metastazlar

- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

<http://www.uicc.org/tnm> adresinde TNM sınıflandırması hakkında özgül sorular için bir yardım masası vardır.

## Histopatolojik sınıflandırma

Fuhrman çekirdek derecelendirmesi en sık kullanılan derecelendirme sistemidir. Gözlenen en agresif pattern Fuhrman derecesini tanımlamaktadır. RHK genetik ve histolojik farklılıkları olan dört ayrı alt tipten oluşmaktadır: berrak hücreli RHK (bRHK, %80-90), papiller RHK (pRHK, %10-15), kromofob RHK (kRHK, %4-5) ve toplayıcı kanal karsinomu (%1). Genellikle RHK tiplerinin klinik seyirleri ve tedaviye yanıtları farklıdır.

Fuhrman derecelendirmesi ve RHK alt tipi sınıflandırması önerilmektedir. Prognostik faktörleri kombine eden, böylece sağkalımı öngörmeye ve izlemi ayırt etmekte yararlı olan birkaç entegre prognostik sistem ve nomogram vardır. Sağkalımı öngördürmede moleküler belirteçler ve gen ekspresyon profilleri umutlandırıcıdır ama henüz rutin uygulamada önerilmemektedir.

## Diğer renal tümörler

Sık görülen RHK tipleri tüm renal tümörlerin %85-90'ını

oluşturmaktadır. Geriye kalan %10-15 renal tümörler arasında çeşitli ender karsinomalar, bir grup sınıflandırılmamış karsinomlar ve birkaç benign böbrek tümörü vardır.

- Anjiyomiyolipomlar dışında, bu daha ender renal tümörlerin çoğu radyolojik görüntüleme ile RHK'den ayırt edilemez ve böylece RHK ile aynı yoldan tedavi edilmelidir.
- Bosniak sınıflandırması  $\geq$  III olan böbrek kistleri cerrahi olarak tedavi edilmelidir.
- Biyopside doğrulanan onkositomalarda, takip bir seçenek olabilir.
- Anjiyomiyolipomlarda, tümör  $> 4$  cm olduğunda tedavi (cerrahi, termal ablasyon ve selektif arteriyel embolizasyon) düşünülebilir. Mümkünse, nefron koruyucu işlem yapılmalıdır.
- İlerlemiş ender renal tümör tipleri için standardize bir onkolojik program mevcut değildir.

## Radyolojik RHK İncelemeleri

RHK radyolojik tetkikleri arasında intravenöz kontrast madde öncesi ve sonrası BT görüntüleme yer almalıdır. Böylece tanıyı teyid etmek kontralateral böbreğin fonksiyon ve morfolojisi hakkında bilgi sağlamak, ekstrarenal yayılım -venöz tutulum- lenf nodları ve adrenal yayılımı hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Abdominal US ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesi BT'ye alternatiftir. Özgül olgularda kontrastlı US yararlı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme venöz tutulumun olası bulunduğu hastalarda veya intravenöz kontrast madde alerjisi olanlarda tercih edilebilir. En doğru göğüs evrelemesi toraks BT ile mümkündür; en azından rutin bir AC grafisi çekilmelidir. Böbrek kitleleri, görüntüleme kriterlerine göre solid veya kistik olarak sınıflandırılabilir. Solid böbrek kitlelerini değerlendirmede malign lezyonların ayırt

edilmesi için kontrast madde artışı en önemli kriterdir. Böbrek kistik kitlelerini değerlendirmek için Bosniak sınıflandırması kullanılabilir.

Diğer tanısal işlemler (kemik sintigrafisi, MRG, beyin BT), klinik semptomlar veya laboratuvar bulguları gerektirdikçe yalnızca seçilmiş olgularda uygulanmalıdır. Renal arteriyografi ve inferior vena cavografinin yalnızca, seçilmiş böbrek tümürlü hastalarda sınırlı bir rolü vardır. RHK tanı ve takibinde pozitron emisyon tomografisinin (PET) gerçek değeri henüz belirlenmemiştir ve halen standart değildir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunun koruma gereksinimini değerlendirmek için izotop renogram ve total böbrek fonksiyonu incelenmesi düşünülmelidir.

### **Böbrek biyopsisi**

Ablatif tedavi ve histopatoloji olmaksızın takip veya sistematik tedavi ile tedavi edilen hastalarda olduğu üzere renal tümörlerde biyopsi endikasyonu artmaktadır. Core biyopsi nihai maligniteyi saptamada yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermiştir; fakat biyopsilerin %20'si kesin sonuca vardırıcı değildir. Nefrektomi planlanan büyük renal kitlelerde, tedavi planını değiştirmeyeceği için perkütan biyopsi ender olarak gereklidir. Renal kitleleri olan hastalarda klinik incelemede ince iğne biyopsinin rolü sınırlıdır.

### **RHK primer tedavi kılavuzu**

Yakın zamana kadar, RHK'nın standart küratif tedavisi radikal nefrektomi idi. Bu uygulamada tümürlü böbrek perirenal yağ ve Gerota fasyası ile birlikte tamamen çıkarılmaktaydı.

Lokalize RHK'lar için, nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir. Lokal ileri tümör büyümesi nedeniyle nefron koruyucu cerrahiye uygun olmayan lokalize RHK bulunan hastalarda, tümörün olumsuz lokalizasyonundan dolayı parsiyel rezeksiyonun teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda veya hastanın genel sağlık durumunun anlamlı derecede kötüleştiği durumlarda radikal nefrektomi önerilir. Açık veya laparoskopik cerrahi ile primer RHK'nın tam rezeksiyonu şifa için makul bir olanak sağlar.

Preoperatif görüntüleme normalse, rutin adrenalektomi endike değildir. Genişletilmiş lenfadenopati sağkalımı iyileştirmede için, lenfadenektomi evreleme ile sınırlı kalmalıdır. Tümör trombüslü RHK'sı bulunan ve metastatik yayılımı olmayan hastalarda, nefektomi ve tam trombektomiden sonra prognoz daha iyileşir.

Makroskobik hematürisi veya lokal semptomları (örn., ağrı) bulunan, genel durumu cerrahi girişim için uygun olmayan ve geniş iskelet metastazlarının cerrahi rezeksiyonu planlanan hastalarda primer tümörün embolizasyonu endikedir. Rutin radikal nefrektomiden önce tümör embolizasyonunun herhangi bir yararı yoktur.

### **Nefron koruyucu cerrahi**

Parsiyel nefrektomi için mutlak endikasyonlar anatomik veya fonksiyonel soliter böbrek veya bilateral RHK varlığıdır. Rölatif endikasyonlar karşı böbrek fonksiyonunu bozabilecek bir patolojinin varlığı ve kontralateral böbrekte tümör gelişme riski yüksek olan kalıtsal RHK formlarının varlığıdır.

Sağlıklı kontralateral böbrek varlığında, lokalize unilateral RHK elektif cerrahi endikasyonudur.

Yinelemesiz ve uzun dönemli sağkalım oranları radikal nefrektomi ile aynı olduğundan, lokalize RHK bulunan hastalarda nefron koruyucu cerrahi önerilir. Tümör çapı 7 cm'ye kadar olan seçilmiş hastalarda bile, nefron koruyucu cerrahi ile radikal yaklaşıma denk sonuçlar elde edilmiştir. Tümör tamamen rezeke edilirse, cerrahi sınırın kalınlığı (> 1 mm) lokal yineleme olasılığı ile bağıntılı olmaz. Daha büyük boyutlu RHK'lar nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilirse, izlemler yoğunlaştırılmalıdır; çünkü bu olgularda intrarenal yineleme riski artmıştır.

### Laparoskopik, radikal ve parsiyel nefrektomi

Laparoskopik radikal nefrektominin morbiditesi açık cerrahiye nazaran daha düşüktür. Bu RHK için yerleşik bir cerrahi işlem haline gelmiştir. Retro- veya trans-peritoneal yapılmasından bağımsız olarak laparoskopik yaklaşımda, açık cerrahi ilkeleri ve onkolojik ilkeler mutlaka birebir uygulanmalıdır. Uzun dönemli prognoz verileri kansersiz sağkalım oranlarının açık radikal nefrektomi ile denk olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilemeyen T1 ve T2 RHK bulunan hastalarda laparoskopik radikal nefrektomi artık hizmet standardı olarak kabul edilmektedir. Parsiyel rezeksiyonun endike olduğu T1 tümörlü hastalarda laparoskopik radikal nefrektomi uygulanmamalıdır. Laparoskopik nefrektominin giderek daha yaygın bir tedavi seçeneği olması beklenmektedir ve RHK'nın tedavi edildiği merkezlerde teşvik edilmelidir.

Deneyimli ellerde, laparoskopik parsiyel nefrektomi seçilmiş hastalarda açık nefron koruyucu cerrahiye alternatif olabilir. Laparoskopik nefron koruyucu cerrahi için en uygun endikasyon tümörün nispeten küçük ve periferik ol-



masıdır. Laparoskopik parsiyel rezeksiyonun intra-operatif iskemi zamanı açık parsiyel nefrektomiden daha uzundur ve bu nedenle uzun dönemli böbrek fonksiyonu azalması riski daha yüksektir. Cerrahi komplikasyon oranı da açık cerrahiden daha yüksektir. Ancak onkolojik prognoz eldeki serilerde benzer görülmektedir. Robot-yardımlı parsiyel nefrektomi de ileri sürülen bir tekniktir; fakat kesin önerride bulunabilmek için daha fazla değerlendirme yapılması ve daha olgun veriler elde edilmesi gereklidir.

Sonuç: Nefron koruyucu cerrahiye uygun olmayan lokalize RHK'li hastalarda tercihen laparoskopik olmak üzere radikal nefrektomi önerilmektedir. Açık parsiyel nefron koruyucu cerrahi standart tedavi olmayı sürdürmektedir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi deneyimli merkezler ile sınırlı kalmalıdır.

**Tablo 2: T evresine göre RHK primer cerrahi tedavi 2010 önerileri**

Evre	Cerrahi	
T1	Nefron koruyucu cerrahi	Açık
		Laparoskopik
	Radikal nefrektomi	Laparoskopik
		Açık
T2	Radikal nefrektomi	Laparoskopik
		Açık
	Nefron koruyucu cerrahi	
T3,T4	Radikal nefrektomi	Açık
		Laparoskopik

### Minimal invaziv alternatif tedavi

Perkütan radyo-frekans ablasyon, kriyoterapi, mikrodalga ve yüksek yoğunluklu odaklanmış US (HIFU) gibi minimal invaziv teknikler cerrahiye alternatif olarak sunulmuştur. Bu tekniklerin olası avantajları arasında daha az morbidite, tedavinin poliklinik koşullarında tedavi yapılabilmesi ve konvansiyonel cerrahiye uygun olmayan yüksek riskli hastaların tedavi edilebilir oluşu yer almaktadır. Bu deneysel tedaviler tesadüfen saptanan küçük, renal kortikal lezyonları olan, yaşlı, çoğul tümörlere genetik yatkınlığı bulunan ve soliter böbrekli veya bilateral tümörü bulunan gibi seçilmiş hastalar için önerilmelidir. En sık kullanılan minimal invaziv teknikler olan kriyoterapi ve RFA'nın her ikisinin de onkolojik etkinliği henüz saptanmamıştır. Güncel veriler kriyoablasyonun laparoskopik olarak yapıldığında, RFA'ya nazaran daha az yeniden tedavi ile sonuçlandığını ve lokal tümör kontrolünde iyileşme sağladığını göstermektedir. Her

<b>Öneriler</b>
Önerilen standart
Deneyimli merkezlerde opsiyonel
Nefron koruyucu cerrahi için uygun olmayan hastalarda
Nefron koruyucu cerrahi için uygun olmayan hastalarda opsiyonel
Önerilen standart
Yeterli ve önerilmektedir, ancak daha yüksek morbidite vardır
Deneyimli merkezlerde belli hastalarda mümkündür
Önerilen standart
Belli hastalarda mümkündür

iki tedavide de, tümör yineleme oranları nefron koruyucu cerrahiye göre daha yüksektir. Onkolojik başarı oranını belirlemek ve bu işlemlerle ilgili komplikasyonları saptamak için daha ileri araştırma gereklidir.

## Adjuvan tedavi

Adjuvan tümör aşısı özellikle metastaz riski yüksek olan hastalarda, örn., T3 RHK hastalarında önemli olan ilerlemesiz sağkalım (PSK) süresini iyileştirebilir. Sitokin tedavisi, nefrektomiden sonra sağkalımı iyileştirmez. Hedefe yönelik ajanlar ile adjuvan tedaviyi destekleyecek güncel veri bulunmamasına karşın, dünya çapında faz III randomize 3 adet çalışma sürmektedir. Kontrollü klinik çalışmalar dışında cerrahi sonrası adjuvan tedavi endikasyonu yoktur.

## Metastatik RHK (mRHK) cerrahi tedavisi

Primer tümör nefrektomisinin küratif olması için cerrahi işlem ile tüm tümör parçalarının çıkarılması gerekmektedir. mRHK hastalarının çoğunda, nefrektomi yalnızca palyatiftir. Nefrektomi + immünoterapiyi tek başına immünoterapi ile karşılaştıran iki randomize çalışmanın meta-analizinde daha önce nefrektomi geçirmiş hastalarda uzun süreli sağkalımın arttığı saptanmıştır. Performans durumu (PD) iyi olan hastalarda tümör nefrektomisi+interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) önerilebilir. Hedefe yönelik ajanlar için, sitoredüksiyon cerrahisinin başarılı medikal tedaviden önce veya sonra destekleyecek güncel bilgi yoktur. Ancak, elde herhangi bir kanıt mevcut olmadığı için, mümkün olan durumlarda sitoredüksiyon nefrektomisi önerilebilir.

Metastazların tam olarak çıkarılması klinik prognozunu iyileşmesine katkıda bulunur. Rezeke edilebilir hastalığı ve iyi PD bulunan hastalarda metastazektomi uygulanabilir. Metasta-

zektomi rezidüel ve kayda değer metastatik lezyonu bulunan ve daha önce sistemik tedaviye yanıt vermiş hastalarda da düşünülebilir.

### Metastazlar için radyoterapi

Radyoterapi, rezeke edilemeyen beyin veya kemik lezyonları bulunan seçilmiş hastalarda semptomların önemli derecede rahatlatılmasını sağlayabilir.

## mRHK için sistemik tedavi

### Kemoterapi

RHK hastalarında kemoterapinin etkin olmadığı kabul edilmektedir.

### İmmünoterapi

Eldeki veriler IFN- $\alpha$  ile immünoterapinin sınırlı bir hasta grubunda yararlı olduğunu göstermektedir. Bu hastalar PD iyi olan, ilk tanıdan sonra > 1 yıl PSK bulunan ve tercihen tek metastatik bölgesi akciğer olan hastalardır. Birinci basamak ortamında IFN- $\alpha$  monoterapisi ile hedefe yönelik ajanların karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda sunitinib, bevacizumab+IFN- $\alpha$  veya temsirolimus tedavilerinin üstünlüğü gösterilmiştir. IFN- $\alpha$  monoterapisi mRHK birinci basamak tedavisinde yalnızca seçilmiş hastalarda bir seçenek oluşturmaktadır. Yüksek dozda bolus interlökin-2 (IL-2) sınırlı sayıda hastada kalıcı tam yanıt sağlayabilir; ancak IL-2 ile ilişkili toksisite IFN- $\alpha$  fadan çok daha yüksektir. Bugüne kadar, mRHK hastalarında IFN- $\alpha$  veya IL-2 tedavisinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Yalnızca BRHK hastaları immünoterapiden klinik yarar sağlar.

Kemoterapili veya kemoterapisiz sitokin kombinasyonları genel sağkalımı monoterapiden daha fazla iyileştirememiştir.

Risk sınıflandırması için aşağıdakileri içeren MSKCC (Motzer) prognostik kriterleri kullanılabilir: Karnowsky performans durumu (<80), tanıdan IFN- $\alpha$  ile tedaviye kadar geçen zaman (<12 ay), hemoglobini (< normal), laktat dehidrojenaz (> 1.5 normalin üst sınırı) ve düzeltilmiş serum kalsiyumu (> normal). Düşük risk, 0 risk faktörü; orta risk, 1-2 risk faktörü; yüksek risk  $\geq$  3 risk faktörü.

### Anjiyogenez inhibitör ilaçları

Moleküler biyolojideki son ilerlemeler mRHK tedavisi için yeni ajanlar geliştirilmesine yol açmıştır. Sporadik ve VHL (von Hippel Lindau) bRHK'de defektif VHL proteini vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombositlerden türeyen büyüme faktörü (PDGF) aşırı ekspresyonuna yol açtığı için, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) birikimi söz konusu olur ve bu da neo-anjiyogenez destekler. Bu süreç RHK gelişme ve ilerlemesine oldukça fazla katkıda bulunur. Halen, ABD ve Avrupa'da mRHK için dört hedefe yönelik ilaç ruhsat almıştır; öte yandan diğer ajanların da anlamlı etkinliği olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar): mRHK birinci ve ikinci basamak tedavilerinde birkaç TKI'nın etkinliği gösterilmiştir ve bu tedavi PSK'yı arttırmıştır.

- Sistemik immünoterapinin başarısızlığından sonra ikinci basamak tedavi olarak kullanılan oral multikinaz inhibitörü olan sorafenibin etkinliği kanıtlanmıştır ve PSK'yı arttırmıştır.
- Sunitinib bir oral TKI'dır. IFN- $\alpha$ 'nın sunitinib ile karşılaştırıldığı birinci basamak faz III çalışmada, düşük- ve orta-riskli hastalarda sunitinib ile daha uzun PSK zamanı sağlanmıştır (11 ay ve 5 ay). Çalışma sonrası herhangi bir tedavi almayan hastalarda, genel sağkalım yalnızca suniti-

nib ile tedavi edilen grupta yalnızca IFN- $\alpha$  ile tedavi edilenlerden daha uzun olmuştur (28.1 ay ve 14.1 ay).

- Pazopanib VEGF ve PDGF reseptörleri ve c- Kit'i hedefleyen bir oral TKI'dır. Hiç tedavi görmemiş mRHK hastalarında ve sitokin ile tedavi edilen hastalarda plaseboya karşı pazopanibin değerlendirildiği prospektif randomize bir çalışmada, PSK'da 4.2 aydan 9.2 aya uzayan iyileşme olmuş ve tümör yanıtı gözlenmiştir.

#### VEGF antikorları

- Bevacizumab VEGF'yi bağlayan bir hümanize monoklonal antikordur. Bir çift kör faz III çalışmasında IFN- $\alpha$  monoterapisi ile %13 olan medyan genel sağkalımın bevacizumab+ IFN- $\alpha$  ile %31 olduğu gösterilmiştir. Bevacizumab+ IFN- $\alpha$  ile medyan PSK, IFN- $\alpha$  ile gerçekleşen 5.4 aya nazaran 10.2 ay ile anlamlı derecede artmıştır; fakat bu artış düşük- ve orta- riskli hastalar ile sınırlı kalmıştır.

mTOR yolağını etkileyen, memeli hedefi rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin mRHK'da, bRHK dışındaki diğer RHK tiplerinde ve ayrıca yüksek riskli hastalarda anlamlı etkinliği gösterilmiştir.

- Temsirolimus özgül bir rapamisin memeli hedefi inhibitörüdür. Bir faz III çalışmada IFN- $\alpha$ 'ya nazaran temsirolimus monoterapisi verilen düşük riskli mRHK hastalarında genel sağkalımın arttığı gösterilmiştir.
- Everolimus bir oral mTOR inhibitörüdür. Daha önceki anti-VEGF-R tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kısa süre önce yapılan bir faz III çalışmada PSK plasebo ile 1.9 ay olurken everolimus ile 4 ay olmuştur.

mRHK primer ve sekonder tedavisinde bu ve birkaç diğer yeni ajanın monoterapi olarak veya birbirleri ve sitokinler ile

kombinasyon şeklinde veya adjuvan ortamda kullanılmasına ilişkin klinik araştırmalar sürmektedir. Bu yeni ajanlara ilişkin genel sağkalım verileri çok sınırlıdır ve rolleri hala geliştirilmektedir. Sunitinib, randomize çalışmasında hastalar IFN- $\alpha$ 'dan sunitinibe (n = 25) geçmişlerdir ve medyan sağkalım sırasıyla 20.0 ay ve 26.4 ay olmuştur (p = 0.03). Çalışma sonrası sunitinib almayan hastalarda medyan genel sağkalım 14.1 ay iken sunitinib grubunda 28.1 ay olmuştur. Bugüne kadar, yeni ajanların küratif etkisine ilişkin bir veri yoktur. Bu ajanların mRHK'yı uzun süre stabilize etme yönünde umut verici olduğu görülmektedir. Ancak, klinik kullanım için toksisite profilleri ve hastanın yaşam kalitesi arasındaki denge dikkate alınmalıdır.

**Tablo 3: mRHK'da birinci ve ikinci basamak sistemik tedavi için kanıta dayalı 2010 EAU önerileri**

Tedavi	Risk veya önceki tedavi	Önerilen ajan
• Birinci basamak	Düşük veya orta riskli mRHK	Sunitinib Bevacizumab + IFN- $\alpha$ Pazopanib
	Yüksek riskli mRHK	Temsirolimus
• İkinci basamak	Daha önce sitokin tedavisi	Sorafenib Pazopanib
	Daha önce VEGFR tedavisi Daha önce mTOR tedavisi	Everolimus Klinik çalışmalar

## Sistemik tedavi için öneriler

Tablo 3'de gösterildiği üzere, mRHK hastalarının birinci veya ikinci basamak tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri düşünlümelidir. İnterferon- $\alpha$  monoterapisi ancak seçilmiş hastalarda mRHK için birinci basamak tedavi seçeneği olabilir.

## RHK cerrahi sonrası takip

RHK için cerrahi sonrası takibin yapılması üroloji uzmanının post-operatif komplikasyonları, böbrek fonksiyonunu, parsiyel nefrektomi veya ablatif tedaviden sonra lokal yinelemeyi, kontralateral böbrekteki yinelemeyi ve metastaz gelişimini monitorize etmesine olanak sağlar.

İnceleme yöntem ve zamanlaması pek çok yayına konu olmuştur. Farklı skorlama sistemleri ve algoritma kullanılarak, hastalar metastaz geliştirme bakımından düşük-, orta- veya yüksek-riskli olarak sınıflandırılabilir. Yoğun araştırmalara karşın, takip incelemelerinin yöntemi ve zamanlaması konusunda genel bir öneri yoktur. Gerçekte, yineleme tanısının erken veya geç konmasının sağkalımı iyileştirip iyileştirmediği hakkında da kanıt yoktur. Ancak, hastalığa yönelik bilgiyi artırma açısından izlem önemlidir ve yineleme veya metastaz gelişmesine kadar geçen zaman üroloji uzmanı tarafından kaydedilmelidir. İzlem ayrıca metastazların erken tanınmasına da olanak tanır.

Metastazların tümör yükünün az olduğu erken dönemde tanınması, cerrahi rezeksiyon olasılığını ve sistemik tedavinin etkinliğini artırır. Lokal yinelemelerin konvansiyonel cerrahiden daha fazla olduğu kriyoterapi ve RFA gibi ablatif tedavilerde bu özellikle önemlidir ve hasta ablatif tedavi yinelenmesi veya radikal nefrektomi ile yine de şifa bulabilir. Metastatik



hastalıkta, standart tedavisi cerrahi rezeksiyon olarak düşünölen rezeke edilebilir ve tercihen soliter lezyonlarda tümör büyümesinin genişlemesi, cerrahi rezeksiyon olasılığını azaltabilir. Ayrıca, klinik çalışmalar içinde, tümör yinelemesinin erken tanınması, tümör yükü düşükse sistemik tedavinin etkinliğini arttırabilir.

Böylece, üroloji uzmanı görüntöleme kullanımı ve yoğun takip konusunda seçici olabilir. RHK hastalarını takip için kanıta dayalı bir standart bulunmamasına karşın, tümör yinelemesini ve metastazları öngördürücü birkaç skorlama sistemi ve nomogram vardır. Bu nomogramlar kullanılarak, evrelemeye dayalı birkaç takip rejimi önerilmiştir. Ancak, hiçbiri ablatif tedavileri içermemektedir. Bu nedenle RHK tedavisinden sonra hastaları monitorize ederken hastanın risk profilini saptamanın yanı sıra tedavi etkinliğini de belirleyen bir takip algoritmasına gereksinim vardır. Tablo 4’de bir örnek verilmiştir; lütfen bunun bir EAU önerisi olmadığını kaydediniz.

Metastatik hastalığı bulunan hastalarda kişisel bir takip planı zorunludur.

## Tablo 4: Risk profili ve tedavi etkinliği sürveyansı için RHK tedavisinden sonra takip algoritması için önerilen rnek

(Bu bir takip planı örneğidir;  
neri derecesi C)

Tedavi ve plan	Risk profili		
	Düşük	Orta	Yüksek
Tedavi	Yalnızca RN/PN	RN/PN/kriyo/RFA	RN/PN/kriyo/RFA
6 ay	CXR ve US	BT	BT
1 yıl	CXR ve US	CXR ve US	BT
2 yıl	CXR ve US	BT	BT
3 yıl	CXR ve US	CXR ve US	BT
4 yıl	CXR ve US	CXR ve US	BT
5 yıl	CXR ve US	BT	BT
> 5 yıl	Taburculuk	Yıllık CXR ve US	Her yıl değişimli olarak CXR/BT

BT = akciğer ve batın BT; cryo = kriyoterapi; CXR = akciğer grafisi; PN = parsiyel nefrektomi; RFA = radyo frekans ablasyonu. RN = radikal nefrektomi; US = böbrek ve böbrek yatağı ultrasonu

Bu kısa kitapçıkta daha kapsamlı EAU kılavuzu (ISBN 978-90-79754-70-0) temel alınmıştır ve Avrupa roloji Derneėi yeleri websitelerinde - <http://www.uroweb.org> bu kılavuza erişebilir.