

DERLEME

Metastatik Renal Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik İlaçları Nasıl Kullanalım?

Nilüfer AVCI, Osman MANAVOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Renal hücreli kanser (RCC) biyolojisinde vasküler endotelial growth faktör ve mammalian target of rapamycin B yolağının tanımlanması ile tedavide yeni seçenekler geliştirilmiştir. Bu yeni seçenekler (hedefe yönelik ilaçlar) ile birlikte, bir zamanlar sınırlı tedavi seçeneği olan RCC tedavisinde artık yeni bir dönem başlamıştır. Başlangıçta sunitinib ve sorafenib ile başlayan çalışmalara daha sonra bevasizumab, temsirolimus, everolimus ve pazopanib eklenmiştir. Hedefe yönelik ilaçların antitümoral etkileri benzer olsada klinik etki ve toksisitede farklılıklar vardır. Bu nedenle tedavi ile ilişkili yan etkilerin erken saptanması ve tedavinin yönlendirilmesi hastanın yaşam kalitesini arttıracak, gereksiz doz reduksiyonları olmayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hedefe Yönelik İlaçlar, Renal Hücreli Karsinom.

How To Use Targeted Drugs in Metastatic Renal Cell Cancer

ABSTRACT

In Renal cell cancer biology (RCC), with vascular endothelial growth factor and diagnosing of mammalian target of rapamycin B pathway, new options (targeted drugs) are developed in therapy. With Targeted Drugs, new period started now in the RCC treatment which has limited treatment option at one time. Then bevasizumab, temsirolimus, everolimus and pazopanib were added to workings that initially started with sunitinib and sorafenib. Although antitumoral effects of drugs are similar in these treatment options, differences are seen in clinical effects and toxicity. Therefore, early determination of adverse effects that are associated with treatment and direction of treatment will improve patient's quality of life and unnecessary dose reduction won't occur.

Key Words: Targeted Therapy, Metastasis, Renal Cell Carcinoma.

Renal hücreli kanser (RCC), renal korteksten köken alan bir neoplazm olup; tüm primer renal kanserlerin %80-85'ini, tüm adult kanserlerin ise %2-3'ünü oluşturur. En sık 60-70 yaşlarında görülürken 40 yaş altında nadirdir.

RCC'nin en sık görülen histolojik tipi clear cell tip olup papiller, kromofob ve kolektör tüp tümörleri daha az sıklıkla görülür¹.

Hedef Yolaklar

RCC patogeneğinde iki önemli yolak tanımlanmıştır. Mammalian target of rapamycin B (mTOR) yolağı, hipoksi inducible faktörün (HIF) ekspresyonunu içeren bir çok tümör başlatıcı intraselüler sinyal yolağı etkiler. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ise tümör angiogeneğinde en önemli büyüme faktörüdür; RCC ve bir çok kanser tipinin gelişmesi ve progresyonunda önemli rol oynar^{2,3}.

RCC tedavisinde VEGF reseptörlerini inhibe eden küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörlerinin (sunitinib, sorafenib, pazopanib) ve dolaşımdaki VEGF'i nötralize eden monoklonal antikorların (bevasizumab), ayrıca mTOR yolağı inhibitörlerinin (temsirolimus, everolimus) kullanılması bu alandaki gelişmelerin belki de yeni bir başlangıcı olmuştur.

Geliş Tarihi: 15.08.2011
Kabul Tarihi: 02.11.2011

Dr. Nilüfer AVCI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 2951360
e-posta: nilavci@uludag.edu.tr

Tedavi

Metastatik RCC’de tedavide sitoredüktif nefrektominin rolü açık değildir. İnterferon alfa ile yapılan çalışmalarda, tedaviden önce sitoredüktif nefrektomi yapılması overall survivi (OS) iyileştirmiş, ancak objektif cevap oranında anlamlı iyileşme yapmamıştır. (2,2 nin 22,13) Hedefe yönelik ilaçlar ile tedavi edilecek hastalarda ise sitoredüktif nefrektominin rolü açık değildir. Metastatik RCC’li hastalarda sunitinib ve nefrektominin rolünü araştıran iki faz 3 çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları açıklandığında, mRCC ‘in hedefe yönelik tedavilerinde nefrektominin rolü daha iyi anlaşılacaktır⁴.

Primer tümöre bağlı kanama, ağrı gibi semptomların ve medikal tedaviyle kontrol edilemeyen paraneoplastik sendromların tedavisinde palyatif nefrektomi veya embolizasyon önerilir.

Metastatik RCC tedavisinde hedefe yönelik ilaçların kullanımında iki önemli faktör bulunmaktadır; ilaç ile ilişkili faktörler (etkinlik- tolerabilite) ve hasta ile ilişkili faktörler. Hasta ile ilişkili risk gruplarının belirlenmesinde en çok kullanılan model Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) kriterleridir;

-Karnofsky performansı <%70

-Serum LDH düzeyi yüksek (1.5xN)

-Serum hemoglobini düşük

-Düzeltilmiş kalsiyum 10 mg/dl üzerinde

-Tanı ile tedaviye başlangıç arasındaki sürenin bir yıldan az olması

Hastada hiç risk faktörü yok ise düşük risk grubu, bir ile iki risk faktörü varsa orta risk grubu, üç ve daha fazla risk grubu varsa kötü risk grubu olarak tanımlanır¹.

Sunitinib

VEGFR, PDGFR, FLT3, cKIT ve RET tirozin kinazı inhibe eden küçük moleküllu bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sitokin refrakter ileri RCC’li hastalarda oral sunitinib ile parsiyel cevap oranı %34-40 ve ortalama tümör progresyon zamanı 8.3 aydır. Sunitinib ile IFNa’ya göre PFS’da anlamlı uzama (11 ay X 5 ay, P<0.001) görülmüştür⁵⁻⁶.

mRCC’de önerilen sunitinib dozu 50mg/gün-4/2hafta’dır. Sunitinib primer olarak sitokrom P450 CYP3A4 ile metabolize olur. Bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile verildiğinde doz 37.5 mg/gün, indükleyicilerle verildiğinde doz maximum 87.5mg/gün olacak şekilde düzenlenmelidir⁵⁻⁷.

Yan etkiler:

a-Çalışmalarda %30 oranında hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir. Şiddetli hipertansiyonda sunitinib geçici olarak kesilmelidir. Sunitinib kullanan hasta-

larda HT tedavisinde CYP3A4 inhibitörleri oldukları için non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri kullanılmamalıdır. Diüretikler ise dikkatli kullanılmalıdır⁸.

- b- Reversibl posterior lökoensefalopati, klinik olarak hipertansiyon, başağrısı, dikkatte azalma, mental fonksiyonlarda değişiklik ile karakterizedir. Semptomlar düzelinceye kadar sunitinib kesilmelidir.
- c- Sunitinib ile sol ventrikül disfonksiyonu gelişebilir. Tedavi öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçülmelidir. QT intervalini doz bağımlı olarak uzatıp aritmilere neden olabilir(%1).
- d- Sunitinib ile hipotroidi insidansı %11 olarak bildirilirken³, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik insidansı %85’dir. Hipotroidi, tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra gelişir.
- e- Cilt diskolorasyonu, rash, kuru cilt ve saç renginde değişiklik gözlenebilir⁵⁻⁶⁻⁷.

Sorafenib

Raf serine/threonin kinaz, VEGFR, PDGFR, FLT3, cKIT ve RET tirozin kinazı inhibe eder⁵. Sorafenib ile sitokin refrakter RCC’li hastalarda plaseboya göre PFS’da anlamlı uzama (p<0.1; 5.5 ay X 2.8 ay) olmuştur. Metastatik RCC’de sunitinib ve sorafenibi direk karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ancak her birini interferon ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda sunitinibden farklı olarak, sorafenib ile IFN alfa’ya göre PFS’da fark olmadığı görülmüştür (5.7 ay X 5.6 ay). Bunun nedeni açık olmayıp, literatürde VEGF’in sorafenib ile sunitinibe göre inhibisyonunun zayıf olmasına bağlanmıştır.

Sorafenib 400mg, günde 2 defa, yemekten 1 saat önce veya 2 saat sonra verilir. Sorafenib primer olarak CYP3A4 ile karaciğerde metabo ize edilir. Bu nedenle CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte verildiğinde sorafenib plazma konsantrasyonu %37 azalır²⁻⁹.

Yan etkiler

- 1- Hipertansiyon, insidansı %6.1’dir. Tedavi sırasında düzenli tansiyon takibi yapılmalıdır.
- 2- Dermatolojik semptomlar çoğunlukla ilk 6 haftada ortaya çıkar.
- 3- El-ayak sendromunda, el ve ayak tabanında erken dönemde his kaybı, hafif kırmızılık ve hiperkeratoz, ilerleyen dönemde simetrik ağrılı, kırmızı ve şiş alanlar olarak görülür. Grade 3 yan etkiler oluştuğunda, semptomlar grade 0-1 oluncaya kadar birkaç hafta tedavi kesilir. Tedaviye doz modifikasyonu yapılarak yeniden başlanır⁵⁻⁷⁻⁸⁻¹⁰.

Bevasizumab Ve İnterferon Alfa Kombinasyonu

Bevasizumab (BV), VEGF’nin monoklonal antikordur. Metastatik RCC tedavisinde BV monoterapisi ile cevap oranı düşüktür¹¹. Ancak BV’ın IFNa ile kombi-

Metastatik Renal Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik İlaçları Nasıl Kullanalım

nasyonunun yapıldığı bir faz 3 çalışmada cevap oranı daha yüksek (%31) bulunmuştur. Bu nedenle mRCC'nin firstline tedavisinde BV monoterapisi uygun değildir¹².

Çalışmalarda BV ile ilişkili gözlenen başlıca toksisite proteinüri, HT ve kanamadır. BV ve interferon kombinasyonu ile yapılan çalışmada, yan etki nedeniyle IFN dozu azaltıldığında kombinasyonun daha iyi tolere edildiği ve PFS'in de değişmediği görülmüştür. Bu nedenle BV+IFNa alan hastalarda yan etki nedeniyle doz azaltılması gerektiğinde öncelikle IFN dozu azaltılmalıdır¹³.

Orta ve kötü prognozlu mRCC'li hastalarda ilk seçimde BV+IFNa kombinasyonu ağustos 2009 tarihinde FDA onayı almıştır¹².

Temsirolimus

İntrasellüler sinyal ileti sisteminin hücre yaşamı ve çoğalmasında anahtar komponenti olan mTOR kinaz'ın spesifik inhibitörüdür.

Temsirolimus ile yapılan çalışmanın en önemli özelliği, MSKCC kriterlerine göre, en az 3 poor prognostik özellik taşıyan daha önceden tedavi almamış ileri RCC'li hastalarda yapılmış olmasıdır. Bu çalışmada(GLOBAL ARCC-Global Advanced Renal Cell Cancer Trial) hastalar üç kola randomize edilmiştir (Tablo I). Temsirolimus ile tekli IFNa'ya göre ortalama OS ve PFS 'da anlamlı uzama olmuştur.

Tablo I: GLOBAL ARCC-Global Advanced Renal Cell Cancer Trial

	Temsirolimus 25mg haftada bir n:209	INFa haftada üç kez sc<18mu n:207	Temsirolimus (15mg haftada bir)+ INFa(6muhaftada 3 kez n:210
OS	10.9 ay	7.3 ay	8.4 ay
PFS	3.8 ay	1.9 ay	3.7 ay

İleri RCC 'li hastalarda yapılmış çalışmalarda, survivde istatistiksel olarak anlamlı fayda gösterilmiş tek ilaç temsirolimustur. Temsirolimus, kötü prognozlu mRCC'li hastaların firstline tedavisinde önerilir

Monoterapide optimal doz 25 mg olup haftada bir/30-60dk iv infüzyon ile verilir. Hipersensitivite reaksiyonları nedeniyle tedaviden önce ve infüzyondan 30 dk sonra 25-50 mg difenhidramin verilmelidir¹⁴.

Temsirolimusun aktif komponenti sirolimus, CYP3A4'ün substratıdır. Bu nedenle CYP3A4 inhibitörleri ile doz 12.5 mg azaltılmalı, CYP3A4 indükleyicileriyle doz 50 mg artırılmalıdır.

En sık görülen yan etkiler hiperglisemi, hiperlipidemi, stomatit ve pnömonitis/interstisyel akciğer hastalığıdır. Hiperlipidemide pravastatin tercih edilmelidir. HMG-COA redüktaz inhibitörleri CYP4503A4 substratı oldukları için temsirolimus metabolizması ile etkileşirler. Yan etkiler nedeniyle Temsirolimus kesildiğin-

de, haftada 15mg'dan düşük olmamak üzere doz 5mg/haftada artırılarak yeniden başlanabilir⁵⁻¹⁴.

Everolimus

RCC'li hastalarda aktivitesi gösterilmiş ikinci mTOR inhibitörüdür. Sunitinib veya sorafenib ile progresyon gelişen hastalarda Everolimus ile plaseboya göre PFS'da anlamlı iyileşme saptanmıştır. (4ay x 1ay, p<0.0001). Bu nedenle, VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörleri sonrası progrese olan hastalarda ikincil seçim olarak everolimus önerilir¹⁵⁻¹⁶.

Everolimus 10mg/gün/oral kullanılır. Everolimus ile gelişen yan etkiler; hiperglisemi, hiperlipidemi, stomatit, diyare , raş ve pnömonitis⁵.

Pazopanib

VEGF, PDGF, cKIT reseptörlerinin küçük molekülü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Pazopanib ile daha önceden hiç tedavi almamış veya sitokin tedavisi almış hastalarda, plaseboya göre ortalama PFS'da anlamlı iyileşme olurken (9.2 ay X 4.2 ay; p<0.0000001), objektif cevap oranı %30 olarak saptanmıştır.

Pazopanib çalışmalarda 800mg/gün oral olarak kullanılmıştır. En sık görülen yan etkiler diyare, HT, saç renginde değişiklik, bulantı-kusma, abdominal ve baş ağrısıdır. Çalışmalarda hepatotoksistide bildirilmiştir. Bu nedenle pazopanib alan hastalarda tedaviden önce ve sonra karaciğer fonksiyonları ölçülmelidir. Pazopanib, aritmilere neden olabilir¹³.

Sonuç

RCC tedavisinde hedefe yönelik tedaviler yeni umutlar geliştirmiştir. İyi ve orta prognozlu hastaların birincil tedavisinde sunitinib, soafenib, BV+INFa, pazopanib tercih edilir. Kötü prognozlu hastaların birincil tedavisinde ise temsirolimus önerilir. Tirozin kinaz inhibitörleri sonrası progresyonda ikincil seçimde everolimus önerilir¹⁶⁻¹⁷ (Tablo II). Gelecekteki çalışmalar hedefe yönelik ilaçların tek başına veya kombine bir şekilde nasıl daha başarılı kullanacağını aydınlatacaktır.

Tablo II: Metastatik RCC'de hedefe yönelik ilaçların NCCN kılavuzuna göre kullanım endikasyonları

	Birincil seçim	İkincil seçim
Sunitinib	Kategori 1	
Sorafenib	Kategori 2A	
BV+INFa	Kategori 1	
Pazopanib	Kategori 1	
Temsirolimus	Kategori 1 yüksek riskli grupta	
Everolimus		Kategori 1

Literatür

1. B. escudier, V. Kataja. Renal cell carcinoma:ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and folow-up. *Ann Oncol* 2009;20:81-2.
2. Brian I Rini, Steven C Campbell, Bernard Escudier. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119-29.
3. Brian I. Rini. Metastatic renal Cell Carcinoma: Many Treatment Options, One Patient. *JCO* 2009;1-10.
4. J. Belmunt. Future developments in renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:13-7.
5. Thomas E.Hutson, Robert A.Figlin, John G. Kuhn, Robert J. Motzer. Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Overview of Toxicity and Dosing Strategies. *The Oncologist* 2008:1084-96.
6. S.Oudard, D. George, J. Medioni, R. Motzer. Treatment options in renal cell carcinoma:past, present and future. *Ann Oncol* 2007;18:25-31.
7. A. Ravaud. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Ann Oncol* 2009;20:7-12.
8. Camillo Porta, Cezary Szczylik. Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:297-307.
9. Szczylij C, Demkow T, Staehler M et al. Randomized phase 2 trial of first line treatment with sorafenib versus interferon in patients with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma:final results. *Proc Am Soc clin Oncol* 2007;25:5025.
10. Escudier B, Eisen T, stadler WM et al.Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
11. Ronald M. Bukowski, Fairouz F. Kabbinavar, Robert A. Figlin, Keith Flaherty, Sandy Srinavas.Randomized Phase 2 Study of Erlotinib Combined With Bevacizumab Compared With bevacizumab alone in Metastatic Renal Cell Cancer. *JCO* 2007:4536-41.
12. Theo M. De reijke, Joaquim Bellmunt, Hein van Poppel, Sandrine Marreud, Matti Aapro. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *EJC* 2009;45:765-73.
13. Sergio Bracarda, Alain Ravaud. Current and future treatments options for metastatic renal cell carcinoma. 2009;8:799-808.
14. Virginia E. Kwitkowski, tatiana M. Prowell, Amna Ibrahim, Ann T.Farrell, Robert justice, Shan Sun Mitchell. FDA Approval Summary: Temsirolimus as Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist* 2010;15:428-35.
15. Sanjiv S. Agarwala, Scott Case. Everolimus (RAD001) in the Treatment of advanced Renal Cell Carcinoma: A Review. *The Oncologist* 2010;15:235-45.
16. Kidney Cancer. *NCCN* 2010;1-14.
17. Sertaç Yazıcı, Haluk Özen. Böbrek tümörlerinde hedefe yönelik tedavi. *Uroonkoloji bülteni* 2007;3:3-10.