



Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Sitoredüktif Nefrektomi

Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Treatment Era

Dr. Özgür Yayıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amacımız metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tedavisinde sitoredüktif nefrektominin (SRN) hedefe yönelik tedavi çağında yerini mevcut literatür bilgileri ışığında değerlendirmektir. Güncel retrospektif çalışmalarda hedefe yönelik tedavi çağında SRN oranlarının azalmasına rağmen SRN'nin sağkalımda artış ile ilişkili olduğu görülmektedir. SRN için uygun hasta seçimi amacıyla bazı objektif kriterler ortaya konulmuştur. Devam eden prospektif randomize çalışmaların sonuçları hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin yerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin yararını gösteren birinci derece kanıt bulunmamakta ancak mevcut veriler SRN'nin mRHK'nin multidisipliner tedavisi içinde önemli bir yer tutmaya devam ettiğini göstermektedir. Tüm hastaların SRN'den fayda görmemesi nedeniyle tedavinin kişiselleştirilmesi ve uygun hasta seçimi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Karsinom, renal hücreli, nefrektomi, sitoredüksiyon, hedefe yönelik moleküler tedavi

Summary

To evaluate the role of cytoreductive nephrectomy (CRN) in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era in the light of contemporary data reported in the literature. Recent findings reported in retrospective studies indicate that although the CRN rates are lower than before, the procedure is related with improved survival. Several objective criteria have been proposed for proper patient selection. Results of ongoing prospective studies will help to clarify the role of CRN in the targeted therapy era. Level one evidence is lacking for the role of CRN in the targeted treatment era. However, current data show that the procedure has an essential part in the multidisciplinary treatment of metastatic renal cell carcinoma. Individualization of the treatment decisions is important since not all patients benefit from the operation.

Key Words: Carcinoma, renal cell, nephrectomy, cytoreduction, targeted molecular therapy

Giriş

Metastatik böbrek hücreli karsinomda (mRHK) nefrektomi sitoredüktif nefrektomi (SRN) olarak adlandırılmaktadır. SRN'nin uygun hastalarda sistemik tedavinin etkinliğini arttırdığı immünoterapi çağında yapılan çalışmalarla kabul edilmiştir. Son on yıl içinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve "mammalian target of rapamycin" (mTOR) kinaz inhibitörleri kullanılarak uygulanan hedefe yönelik tedaviler sitokinlere göre önemli regresyon ve sağkalım avantajı sağlanmıştır. Bu dönemde SRN'nin sistemik tedavinin etkinliği üzerine etkisi ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmaların olmaması SRN'nin rolü ile ilgili soru işaretleri doğmasına neden olmuştur. Bu yazıda mevcut veriler ışığında mRHK'da SRN'nin güncel rolü incelenecektir.

mRHK hastalarında SRN değişik amaçlarla uygulanabilir. Bunlar arasında sağaltım, metastazlarda regresyon sağlanması, palyasyon ve sistemik tedavinin etkinliğinin artırılması olarak sayılabilir. SRN radikal nefrektomiye (RN) göre morbidite ve mortalitesi daha yüksek bir ameliyattır. Örneğin SRN ile RN retrospektif olarak karşılaştırıldığında erken mortalite, komplikasyon ve trasfüzyon oranları SRN için sırasıyla %2,4,

%26,5 ve %24,3, RN için ise sırasıyla %0,9, %18,9 ve %11,1 olarak belirlenmiş, SRN hastaları için erken mortalite ve komplikasyon riski RN'ye göre sırasıyla 2 kat ve 1,3 kat daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (1). İleri yaş, komorbidite ve ikincil cerrahi girişimler bu riskleri daha da arttırmaktadır. Bu nedenle ancak sağkalıma faydası olması veya hayat kalitesinde iyileşmeye yol açması durumunda SRN yapılmalıdır. SRN'nin metastatik odaklarda regresyona yol açabildiği uzun zamandır bilinmekle beraber oldukça nadir görülen bir durumdur. SRN sonrası spontan regresyon %1'den düşük sıklıkta görülmekte diğer yandan SRN mortalitesinin %1 ile 5 arasında değişmektedir (2,3). Bu nedenle metastatik odaklarda regresyon sağlanması amacıyla SRN yapmak çok anlamlı görülmemektedir. mRHK'da etkin küratif sistemik tedavinin olmaması nedeniyle tek veya oligo-metastazları olan olgularda SRN ve metastatektomi ile sağaltım sağlanabilme olasılığı önemlidir. Bu tedaviden en çok izole akciğer metastazı olan hastalar fayda görmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları izole akciğer metastazı için yaklaşık %40, kemik metastazı için ise yaklaşık %15 olarak bildirilmektedir. Viseral metastazı olan hastalarda ise bu oranlar daha da

düşmektedir (4). Palyatif amaçlı SRN ise özellikle ağrı, hematüri ve hematom gibi bulgu ve semptomları olan hastalarda önemli bir tedavi yöntemi olarak yerini korumaktadır.

SRN'nin en çok üzerinde durulan amacı ise sistemik tedavinin etkinliğin arttırılmasıdır. SRN'nin sistemik tedavinin etkinliğini nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel mekanizmalar arasında lenfosit kapanının ortadan kaldırılması, primer tümöre bağlı immunosüpresyonun azaltılması, toplam tümörlü hücre yükünü azaltması, VEGF ve benzer büyüme faktörlerinde azalma ve SRN sonrası vücutta oluşan azotemi ve asidozun metastatik hücreler üzerine olumsuz etkisi düşünülmektedir (5). SRN kanserli hücre sayısını azaltarak ve ilerde metastazlara yol açacak odağı ortadan kaldırarak da faydalı olabilir. SRN primer tümöre bağlı ağrı, kanama, kitle etkisi gibi komplikasyonların oluşmasını da engelleyerek ve performans statüsü üzerine olumlu etki yapmaktadır.

İmmünoterapi çağında SRN'nin metastatik RHK (mRHK) tedavisindeki yeri 2001 yılında SWOG ve EORTC tarafından yayınlanan iki çalışma ile belirlenmiştir (6,7). SWOG çalışmasında 80 merkezden 241 olgu SRN ve takiben interferon alfa-2b veya sadece interferon alfa-2b kollarına randomize edilmiştir (6). Çalışmaya alınan hastalar bölgesel lenf düğümleri dışında en az bir metastazı olan hastalardır. Hastaların performans durumu 0 veya 1 olarak belirlenmiştir (1: aktivitede azalma). SRN ve interferon grubundaki 120 hastanın 17'sine çeşitli nedenlerle nefrektomi yapılamamıştır. SRN ve interferon grubunda medyan sağkalım 11,1 ay, sadece interferon grubunda ise 8,1 ay (p=0,05) bulunmuştur. EORTC çalışmasına ise 84 hasta aynı tedavi kollarına randomize edilmiştir (7). Performans statüsü 1 olan hastaların oranı SRN uygulanan grupta %52, SRN uygulanmayan grupta ise %60'dır. Medyan sağkalım SRN uygulanan grupta 17 ay, SRN uygulanmayan grupta ise 7 ay (p=0,03) olarak belirlenmiştir. Bu iki çalışmanın ortak analizinde medyan sağkalım SRN ve interferon grubunda 13,6 ay, sadece interferon grubunda ise 7,8 ay olduğu ve SRN yapılan olgularda ölüm riskinde %31 azalma olduğu bildirilmiştir (p=0,002) (8). Bu iki çalışma dikkatle incelendiğinde bazı zayıf yönleri olduğu görülmektedir (9). Merkezlerin yıllık hasta sayılarının çok az olması, EORTC çalışmasında toplam hasta sayısının istatistiksel anlamlılık için yetersiz olması, SRN yapılan grupta performans statüsünün diğer gruba göre daha iyi olması gibi birçok metodolojik soruna rağmen bu iki çalışma sonucu mRHK'da uygun hastalarda SRN standart tedavi haline gelmiştir. Bu çalışmaların yayınlanmasını takip eden yıllarda mRHK tedavisinde SRN oranları giderek artmış hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanıma girmesiyle beraber ise giderek azalmıştır. ABD'de Ulusal Kanser Veritabanı verilerine göre 2000 ile 2005 yılları arasında SRN prevalansının yılda %3 oranında arttığı, 2005 yılından itibaren ise yılda %3 oranında azaldığı bildirilmiştir (10). Bir diğer çalışmada mRHK hastalarında SRN oranının 2005 yılında %31,3 ile en yüksek seviyeye ulaştığı, takip eden yıllarda ise gittikçe azalarak 2010 yılında %14,8'e düştüğü bildirilmiştir (11).

SRN tekniği ile ilgili az sayıda yapılmış retrospektif çalışmalara dayanarak bazı yorumlar yapılabilir. SRN'de lenfadenektominin yeri ile ilgili mevcut veriler klinik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda sağkalıma katkısı olmadığı, klinik lenf nodu olan hastalarda ise hem sağkalıma hem de immünoterapiye cevaba olumlu etkisinin olabileceği yönündedir (12). Laparoskopik

SRN'nin seçilmiş olgularda ve tecrübeli merkezlerde uygulanabilir olduğu ve açık SRN'ye göre sağkalım üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmekle beraber tümör boyutu, çevre dokulara invazyon, bölgesel lenf nodları, vena kavaya uzana trombus varlığı, hastanın genel durumu ve cerrahin tecrübesi, dikkate alınması gereken faktörlerdir (13,14). Sitoredüktif parsiyel nefrektomi (SRPN) sonuçlarını bildiren çalışmaların sonuçları uygun hastalarda SRPN'nin uygulanabilir ve böbrek fonksiyonlarını koruma açısından faydalı bir alternatif olduğu yönündedir (15,16,17).

Berrak hücre dışı tümörler SRN'den sağkalım açısından berrak hücreli tümörler kadar olmasa da fayda görebilmektedir (18,19). Öte yandan SRN yapılan olgularda yaklaşık %15 ile %20 arasında sarkomatoid özellikler saptanmaktadır. Sarkomatoid özelliklere sahip tümörler için prognoz genellikle kötüdür. Shuch ve ark. (20) 1989 ile 2006 yılları arasında SRN yaptıkları 417 hastanın 62'sinde (%14,9) histolojide sarkomatoid özellikler saptamıştır. Medyan sağkalım sarkomatoid özellikler olan ve olmayan grupta sırasıyla 4,6 ay ve 17,7 ay (p<0,001) olarak belirlenmiştir. Sarkomatoid özellikleri olmayan hastaların %61,3'ü SRN sonrası sistemik tedavi alabilirken, bu oran sarkomatoid özellikleri olan hastalar için %41,9 olarak belirlenmiştir (p=0,004). Bu veriler sarkomatoid özellikler taşıyan olguların SRN açısından uygun adaylar olmadığı yönündedir. Ancak sarkomatoid özelliklerin heterojen yapısı nedeniyle SRN öncesi biyopsilerde belirlenmesi her zaman mümkün olmayabilir. Abel ve ark. (21) SRN spesimenlerinde %20,5 oranında sarkomatoid özellikler saptamış ancak bunlardan sadece %11,5'i ameliyat öncesi perkütan biyopsilerde tanınabilmiştir.

SRN için uygun hasta seçimi amacıyla hastaların primer tümör yükü ile metastatik odaklardaki tümör yükü arasındaki oran, metastazların yeri, semptomatik olup olmamaları, hastaların performans statüsü (PS), yaş ve cerrahinin uygulandığı merkezin tecrübesi gibi özellikler araştırılmıştır. Üzerinde durulan bir kavram SRN ile çıkarılan tümör hacminin toplam (primer ve metastazlar) tümör yüküne oranıdır. SRN ile toplam tümör yükünün >%90'ından fazlasının çıkarıldığı hastalar ile %90'nından azının çıkarıldığı hastalarda medyan hastalığa özgü sağkalımın sırasıyla 11,6 ay ile 2,9 ay olarak bildirilmiştir (22). Aynı yönde bulgular SRN sonrası tirozin kinaz inhibitörleri ile sistemik tedavi alan hastalar için de bildirilmiştir (23). PS ve semptomatik metastazların varlığı ile ilgili Shuch ve ark. (24) 1989 ve 2006 yılları arasında SRN uyguladıkları 418 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS hastaların 117'sinde 0, 274'ünde 1 ve 27'sinde 2/3 kategorisindedir. ECOG PS 2/3 olan hastaların sadece %37,5'inde SRN sonrası PS'de iyileşme olmuş, hastaların sadece %57,5'i SRN sonrası sistemik tedavi alabilmiş ve hiçbirinde sistemik tedaviye objektif cevap alınamamıştır. Tüm grupta hastalığa özgü sağkalım 15,6 ay iken bu süre ECOG PS 0, 1 ve 2/3 olgularda sırasıyla 26,7 ay, 13,8 ay ve 6,6 ay olarak belirlenmiştir (p<0,001). ECOG PS 2/3 olgular arasından semptomatik viseral metastazı olanlar için hastalığa özgü sağkalım 2,1 ay iken, semptomatik kemik metastazı olanlarda bu süre 17,7 ay olarak belirlenmiştir (p=0,006). Bu nedenle semptomatik viseral metastazı olan ECOG PS 2/3 olguların palyatif yöntemlerle tedavi edilmesi ve klinik çalışmalara dahil edilmesinin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır. SRN'nin yaş ile ilişkisi incelendiğinde

75 yaş altı ve üstü gruplarda medyan sağkalım açısından fark saptanmasa da (sırasıyla 13,7 ve 16,6 ay) peripoperatif ölüm oranı yine sırasıyla %1,1'e karşılık %21 ($p<0,01$) olarak belirlenmiştir (25). Bir diğer çalışmada perioperatif mortalite 75 yaş ve üzeri hastalarda ve 75 yaş altı hastalarda sırasıyla %4,5 ile %1,9 ($p<0,001$) olarak belirlenmiştir (26). Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda perioperatif mortalite, kan transfüzyonu ve uzamış (8 gün veya daha fazla) hastanede yatış riski 75 yaş altı hastalara göre sırasıyla 2,2 kat, 1,5 kat ve 1,6 kat yüksek bulunmuştur. SRN sonrası enfeksiyöz, kardiyak, respiratuar, veya vasküler komplikasyonların ölümle sonuçlanma açısından riskli olduğu ve merkezin yatak sayısı ve hasta hacmi yüksek merkezlerde komplikasyonların ölümle sonuçlanma oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (27). Uygun hasta seçimi, SRN sonrası sistemik tedavinin uygun sürede başlatılabilmesi açısından önemlidir. SRN morbiditesine bağlı olarak sistemik tedavinin gecikmesi veya hiç verilememesi önemli bir sorundur. Bir çalışmada SRN uygulanan 65 hastanın %28'inde SRN sonrası sistemik tedaviye 2 ay içinde başlanamadığı, bu duruma hastaların %33'ünde cerrahiye bağlı, %56'sında hastalık progresyonu ve %11'inde her iki nedenle sistemik tedaviye başlanmadığı belirlenmiştir (28). Bu konuda özellikle lokal tümör evresi T4 olan ve sarkomatoid özellikler olan hastaların riskli gruplar olduğu ve bu grup hastalarda tedaviye sistemik tedavi ile başlanarak, tedaviden cevap alınması durumunda SRN açısından değerlendirilmelerinin uygun olabileceğini belirtmiştir. Benzer bir çalışmada SRN uygulanan 141 olgunun %70'inin ameliyattan medyan 2,5 ay sonra sistemik tedavi aldığı, sistemik tedavi alamayan 43 hastanın ise %30'unda hastalık progresyonu, %21'inde izlem kararı verilmesi, %23'ünde hastanın tedaviyi kabul etmemesi, %19'unda perioperatif ölüm ve %7 bilinmeyen nedenler sistemik tedaviyi alamamasında etkili olmuştur (29). Metastatik odak sayısı, metastazlara bağlı semptomların varlığı, tanı anındaki performans statüsü, yüksek tümör derecesi ve sarkomatoid özelliklerin varlığı SRN sonrası ölüm ile ilişkili değişkenler olarak belirlenirken, sistemik tedavi alamama ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olan tek değişken ECOG performans statüsü olarak bulunmuştur.

Hangi hastalar için SRN'nin uygun olduğunu belirlemek için oluşturulan bir konsensus panelinde SRN önerilen gruplar düşük cerrahi riski olan, primer tümöre bağlı semptomları olan, metastatik tümör yükü az ve akciğer ve kemikte sınırlı olan, veya metastatik tümör yükü fazla olmasına rağmen cerrahi riski düşük olan ve sistemik tedavi planlanan hastalar olarak sıralanmıştır (30). Yüksek cerrahi riski olan çok yaygın metastazları olup primer tümöre bağlı semptomları olmayan hastalarda ise SRN önerilmemiştir. Son yıllarda bazı yazarlar SRN için uygun hasta seçimi amacıyla bazı objektif kriterlerin ortaya konulmasını amaçlamıştır. Culp ve ark. (31) tarafından yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi, düşük albümin düzeyi, tanı anında metastatik lezyonlara bağlı semptomların varlığı, karaciğer metastazi, retroperitoneal lenf nodları, supradiafragmatik lenf nodları ve T3 veya daha ileri tümör evresi genel sağkalımı olumsuz etkileyen 7 preoperatif değişken olarak saptanmış ve bu değişkenlerin 4'üne sahip olan hastaların SRN'den fayda görmeyeceği belirtilmiştir. Yine Culp ve ark. (32) SEER veritabanında hedefe yönelik tedavi çağında SRN yapılan 2478 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiştir. Toplum tabanlı bu çalışmada medyan hastalığa özgü sağkalım 21 ay

olarak belirlenmiş, RHK'na özgü ölüm riskin arttıran bağımsız faktörler olarak tanı anında 60 yaş ve üstünde olmak, siyahi ırk, T3 ve üzeri lokal evre, Fuhrman derece 3 veya 4, primer tümör boyutunun 7 cm ve üzerinde olması, bölgesel lenf düğümleri, uzak lenf düğümleri ve sarkomatoid histoloji olarak belirlenmiştir. Bu faktörler hasta seçiminde faydalı olabilmekle beraber histopatolojik özelliklerin ameliyat öncesi doğru olarak belirlenebilmesindeki zorluklar ve veritabanında PS ile ilgili bilgi olmaması bu çalışmanın zayıf yönleridir. Heng ve arkadaşları da hedefe yönelik tedavi çağında SRN'den fayda görecektir hastaların belirlenmesi amacıyla "International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database (IMDC)" veritabanında hedefe yönelik tedavi alan 1658 mRHK hastasının verilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (33). Hastaların 982'sine SRN uygulanmış, 676'sına ise uygulanmamıştır. Hemogloblin düşüklüğü, kalsiyum yüksekliği, nötrofil sayısında artış, trombositoz, PS ve tanı ile tedavi arasında 1 yıldan kısa zaman olması prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Hastalar bu prognostik faktörler temel alınarak iyi, orta ve kötü prognozlu gruplara ayrılmışlar. Ortalama genel sağkalım SRN yapılan ve yapılmayan olgularda sırasıyla 20,6 ay ve 9,5 ay olarak belirlenmiştir ($p<0,0001$). Bu çalışmada yaşam beklentisi 12 aydan kısa olan ve 4 veya daha fazla kötü prognostik faktörü olan hastaların SRN'den fayda görmediği sonucuna varılmıştır.

Son yıllarda hedefe yönelik tedavi uygulanan mRHK hastalarında SRN ile gittikçe artan sayıda retrospektif araştırma sonuçları yayınlanmaktadır. Kuzey Amerika'da birden fazla merkezde 2004 ile 2008 yılları arasında sunitinib, sorafenib veya bevacizumab ile tedavi edilmiş 314 mRHK verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir (34). Bu hastaların 201'ine SRN uygulanmış, 113'üne ise uygulanmamıştır. Genel olarak SRN yapılan hastaların daha genç, daha iyi performans statüsüne sahip ve daha fazla sayıda metastatik lezyona sahip olduğu görülmüştür. SRN sonrası sistemik tedaviye başlama süresi medyan 5 ay olarak belirlenmiştir. Medyan genel sağkalım SRN yapılan ve yapılmayan olgularda sırasıyla 19,8 ay ve 9,4 ay ($p<0,01$) olarak belirlenmiş. Hastalar Karnofsky PS ≥ 80 ve < 80 olarak alt gruplara ayrıldığında iyi PS olan grupta medyan genel sağkalım SRN yapılan ve yapılmayan olgularda sırasıyla 23,9 ay ile 14,5 ay ($p<0,01$), kötü PS olan grupta ise yine sırasıyla 10,1 ay ile 6 ay ($p=0,08$). Bu çalışmada SRN'nin genel sağkalımda artışla bağımsız ilişkili olduğu ancak kötü risk grubu ve kötü PS olan olgularda yararının sınırlı olduğu görülmüştür. SEER veritabanı retrospektif olarak incelendiğinde SRN yapılan hastaların medyan genel sağkalım sürelerinin hedefe yönelik tedavi çağı öncesinde 13 ay iken hedefe yönelik tedavi çağında 19 aya yükseldiğini, SRN yapılmayan hastalarda ise bu sürelerin 3 ay ve 4 ay olduğunu saptamıştır (35). Avrupa'dan bildirilen çok merkezli retrospektif bir çalışmada sunitinib ile tedavi edilen 186 mRHK hastasının verileri değerlendirilmiştir (36). Hastalardan 36'sında SRN yapılmamıştır. Bu çalışmada SRN bağımsız iyi prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hedefe yönelik tedavi çağında SRN oranlarının azalmasına rağmen SRN'nin sağkalımda artış ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak retrospektif çalışmalarda rastlantısal olmayan hasta seçiminin sağkalım üzerine etkisi göz ardı edilmemelidir.

Günümüzde mRHK'da SRN ve sistemik tedavinin sıralaması önemli bir tartışma konusudur. Önce SRN uygulanması metastatik lezyonların tedavisini geciktirebilmekte, bazı olgularda cerrahi

morbidite nedeniyle sistemik tedavi verilemeyebilmektedir. Hedefe yönelik tedavi ajanlarının sitokinlerden farklı olarak primer tümörde de boyut küçülmesini sağlayabilmektedir. Bu özellik tanı anında rezeksiyona uygun olmayan tümörün sistemik tedavi ile küçültülerek SRN'ye uygun hale getirilmesini gündeme getirmiştir. Sistemik tedavinin önce verilmesinin diğer avantajları metastatik lezyonların erkenden tedavisinin mümkün olması ve sadece sistemik tedaviye yanıt veren olgulara SRN uygulanmasıyla tedaviye yanıt vermeyecek hastaların gereksiz cerrahi morbiditeden kurtarılması olarak sayılabilir. Sistemik tedavinin önce verilmesinin dezavantajları olarak artmış cerrahi komplikasyonlar, yara iyileşmesi sorunları ve sistemik tedavi sırasında progresyon olan hastaların cerrahi şansını kaybetmeleri sayılabilir. Sistemik tedavi öncesi biyopsi spesimenleri ile sistemik tedavi sonrası SRN spesimenlerinin karşılaştırılabilmesi ise sistemik tedavinin histopatolojik etkilerinin araştırılabilmesine de fırsat vermektedir.

Primer tümörün sistemik tedavi ile küçültülmesi konusunda ilk zamanlar yayınlanan olgu sunumlarındaki etkileyici bulguların, daha sonra yayınlanan çalışmalarla, tüm hastalar için geçerli olmadığı anlaşılmıştır. Bex ve ark. (37) primer tümörü rezektabl olmadığı düşünülen 10 mRHK hastasında sunitinib tedavisi sonucu 6 hastada tümör boyutunun küçüldüğü, ve RECIST kriterlerine göre küçülme oranının medyan %14 olduğunu ve küçülmenin en belirgin olarak 2 ile 4 ay arasında gerçekleştiğini bildirmiştir. Bir başka retrospektif çalışmada medyan tümör boyutu 9,6 cm olan hastalarda tedavi sonrası medyan 62. günde tümör boyutunda değişiklik medyan -%7,1 ve -6,6 mm olarak belirlenmiş ve tümör boyutunda %30 veya daha büyük oranda küçülmenin çok nadir olduğu belirtilmiştir (38). Bu çalışmalar hedefe yönelik tedavi ile primer tümörde küçülme sağlanarak cerrahiye daha uygun hale getirilmesinin kural olmadığını göstermektedir. Hedefe yönelik tedavi gören hastalarda cerrahi teknik ve morbidite ile ilgili kaygılar vardır. Sunitinib tedavisi sonrası fibroz, cerrahi planların kaybolması, anormal damarsal oluşumların ortaya çıkması ve böbrek çevresinde yapışıklıklar gibi sebeplerle cerrahi teknikte güçlüklerle karşılaşılabilmesi bildirilmiştir (39,40). Ayrıca sunitinib sonrası SRN yapılan hastalarda uzamış idrar kaçağı görülebilmektedir (41). Diğer yandan MD Anderson Cancer Center'da SRN öncesi hedefe yönelik tedavi alan 70 hasta ile önce SRN yapılan 103 hasta cerrahi komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında genel komplikasyon ve Clavien sınıflamasına göre 3 ve üzeri derecede komplikasyon görülme oranları arasında anlamlı bir fark saptanmış (sırasıyla $p=0,237$ ve $p=0,625$), ancak SRN öncesi hedefe yönelik tedavi alan hastaların komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (42). Sistemik tedavi alan hastalarda SRN sırasında artmış komplikasyonların önlenmesi için bevacizumabın cerrahiden 4 hafta, diğer ajanların ise 1 gün önce kesilmesinin yeterli olduğu bildirilmiştir (43). SRN öncesi hedefe yönelik tedavi alan hastalarda gerek primer tümörün gerekse de metastatik odakların tedaviye yanıt vermesi iyi prognostik faktör gibi görülmektedir. Örneğin berrak hücreli mRHK olan ve SRN öncesi sunitinib alan hastalarda primer tümör boyutunda %10'dan daha fazla küçülme olan ve %10'dan az küçülme olan hastalarda 2 yıllık sağkalım olasılığı sırasıyla %78,8 ile %27,3 olarak belirlenmiştir ($p=0,01$) (44). MSKCC kriterlerine göre orta veya kötü risk grubu hastalarda hedefe yönelik tedavi sırasında metastatik odaklarda progresyon görülmesinin kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (45).

Yine aynı çalışmada SRN için sistemik tedaviye ara verildiği dönemde hastaların %36'sında progresyon görüldüğü ve cerrahi sonrası sistemik tedavinin tekrar başlanmasıyla bu hastaların %76'sında hastalıkta stabilizasyon veya gerileme sağlandığı bildirilmiştir. SRN öncesi hedefe yönelik tedaviye hastanın cevabı SRN için hasta seçiminde kullanılabilecek de henüz sistemik tedaviye ara verilerek SRN'nin yapılması için en uygun zamanın ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur (46). Hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin faydası ve sistemik tedavi ile sıralamasının nasıl olması gerektiği konuları faz 3 randomize CARMENA ve SURTIME çalışmaları ile araştırılmaktadır. EORTC tarafından yürütülen SURTIME çalışmasında hastalar önce SRN ve daha sonra sunitinib alan kol ile önce sunitinib ve daha sonra SRN yapılan kola randomize edilmektedir. Fransa'da yürütülen CARMENA çalışmasında ise hastalar SRN ve daha sonra sunitinib tedavisi verilen kol ile sadece sunitinib verilen kola randomize edilmektedir (46).

Avrupa Üroloji Derneği RHK kılavuzunda SRN iyi performans statüsü olan, primer tümörü büyük ve metastaz yükü düşük hastalarda önerilmekte, kötü performans statüsü olan veya yüksek risk grubunda olan, küçük primer tümörü ve yüksek metastatik yükü olan ve/veya sarkomatoid tümörü olan hastalarda önerilmemektedir (47). Ayrıca SRN'nin interferon-alfa ile birlikte uygulanmasının iyi PS olan hastalarda sağkalımı iyileştirdiği belirtilmiştir. Az sayıda metastazı olan hastalarda eş zamanlı SRN ve metastatektomi ile sağkalımın iyileştirilebileceği veya sistemik tedavinin geciktirilebileceği belirtilmektedir. Bu konuda varılan sonuç ve yapılan önerilerin kanıt dereceleri düşüktür.

Sonuç olarak; hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin yararını gösteren birinci derece kanıt bulunmamaktadır. Bununla beraber mevcut veriler SRN'nin mRHK'nin multidisipliner tedavisi içinde hedefe yönelik tedavi çağında da önemli bir yer tutmaya devam ettiğini göstermektedir. Ancak tüm hastalar SRN'den fayda görmemektedir. Bu nedenle tedavinin kişiselleştirilmesi ve uygun hasta seçimi önemlidir. Uygun hasta seçimi ile yol gösterici ilgili bazı kriterler öne sürülmüştür. Bunlar arasında PS, cerrahi risk, metastatik yük, metastazların yeri, sayısı ve semptomları, histopatolojide sarkomatoid özellikler olması, hastane ve cerrahin tecrübesi ve hasta tercihi dikkate alınması gerekli etmenler arasında sayılabilir. Öncelikle SRN için uygun olmayan hastaların sistemik tedavi sonrası SRN açısından tekrar değerlendirilebilir. Diğer yandan ülkemizde mRHK sistemik tedavisinde ilk basamağın halen immünoterapi olduğu gerçeği SRN kararı verilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2988-2996.
2. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80:1198-1220.

3. Neill MG, Jewett MA. The once and future role of cytoreductive nephrectomy. *Urol Oncol* 2008;26:346-352.
4. Bigot P, Lebdaï S, Ravaud A, et al. The role of surgery for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2013;31:1383-1388.
5. Polcari AJ, Gorbunov A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009;16:227-233.
6. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Eng J Med* 2001;345:1655-1659.
7. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-970.
8. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-1076.
9. Venner P. Cytoreductive nephrectomy: a treatment of the past. *Can Urol Assoc J* 2010;4:68-69.
10. Tsao CK, Small AC, Moshier EL, et al. Trends in the use of cytoreductive nephrectomy in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10:159-163.
11. Psutka SP, Kim SP, Gross CP, et al. The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization. *Urology* 2015;85:442-450.
12. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076-2083.
13. Rabest JC, Kaouk J, Fergany A, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2005;64:930-934.
14. Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urology* 2006;68:528-532.
15. Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:1990-1995.
16. Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, et al. Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;110:2428-2433.
17. Capitano U, Zini L, Perotte P, et al. Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population based study. *Urology* 2008;72:1090-1095.
18. Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol* 2007;178:1896-1900.
19. Aizer AA, Arun Y, McKay RR, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;113:67-74.
20. Shuch B, Said J, La Rochelle JC, et al. Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology – is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable? *J Urol* 2009;182:2164-2171.
21. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol* 2010;184:1877-1881.
22. Pierorazio PM, McKiernan JM, McCann TR, et al. Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumor volume removed. *BJU Int* 2007;100:755-759.
23. Spiess PE, Fishman MN. Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Control* 2010;17:269-278.
24. Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, et al. Performance status and cytoreductive nephrectomy redefining management in patients with poor performance. *Cancer* 2008;113:1324-1331.
25. Kader AK, Tamboli P, Luongo T, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly patient: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2007;177:855-861.
26. Sun M, Abdollah F, Schmitges J, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly; a population-based cohort from the USA. *BJU Int* 2011;109:1807-1812.
27. Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, et al. In-hospital mortality and failure to rescue after cytoreductive nephrectomy. *Eur Urol* 2013;63:1107-1114.
28. O'Malley RL, Brewer KA, Hayn MH, et al. Impact of cytoreductive nephrectomy on eligibility for systemic treatment and effects on survival: are surgical complications or disease related factors responsible? *Urology* 2011;78:595-600.
29. Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2009;106:218-223.
30. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, et al. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer: a RAND appropriateness panel. *Cancer* 2006;107:2375-2383.
31. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-3388.
32. Culp SH, Karam JA, Wood CG. Population-based analysis of factors associated with survival in patients undergoing cytoreductive nephrectomy in targeted therapy era. *Urol Oncol* 2014;32:561-568.
33. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2014;66:704-710.
34. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60-66.
35. Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *IJC* 2014;134:2245-2252.
36. Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A, et al. Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a European multi-institutional study. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:373-383.
37. Bex A, van der Velt AA, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol* 2009;27:533-539.
38. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;185:10-15.
39. Shaw GL, Hussain M, Nair R, et al. Performing cytoreductive nephrectomy following targeted sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: a surgical perspective. *Urol Int* 2012;89:83-88.
40. Harshman LC, Yu RC, Allen GI, et al. Surgical outcomes and complications associated with presurgical tyrosine kinase inhibition for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Urol Oncol* 2013;31:379-385.
41. Stroup SP, Raheem OA, Palazzi KL, et al. Does timing of cytoreductive nephrectomy impact patient survival with metastatic renal cell carcinoma in the tyrosine kinase inhibitor era? A multi-institutional study. *Urology* 2013;81:805-811.
42. 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;60:964-971.
43. 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;180:94-98.
44. Bex A, Blank C, Meinhardt W, et al. A phase II study of presurgical sunitinib in patients with metastatic clear-cell renal carcinoma and the primary tumor in situ. *Urology* 2011;78:832-837.
45. Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:448-454.
46. Krabbe LM, Haddad AQ, Westerman ME, Margulis V. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2014;32:615-622.
47. uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (26 Haziran 2015)