

# RENAL HÜCRELİ KARSİNOM METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ

Prof. Dr. Levent Türkeri  
Üroloji Anabilim Dalı  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi





© 2000 (Dr. Mustafa Özkaya)







## Nefrektominin Yeri

- **Sistemik tedavi öncesi Nefrektomi**
  - **Tümör hücrelerinin yayılımını durdurabilir**
  - **Tümör kitlesini ufaltır**
  - **İmmün modülasyonu güçlendirebilir**
  - **Bazı çalışmalara göre immünoterapinin etkinliğini artırmaktadır.**

Baeuerle PA et al., 1998

Saito S., et al., 1997

Sakakibara N., et al., 1991

Uzzo RG., et al., 1999



## Nefrektominin Yeri

- RCC Hücreleri ganglioside üretimi
- Ganglioside: Yapısal olarak farklı asidik glikosfingolipidler-hücre membranı dış yüzeyinde
- RCC hücreleri yüzeyinde aberran ve artmış ganglioside ekspresyonu
- Eriyebilir ürünler olarak ortama salınabilir
- Anti-tümör immün cevap baskılanması
- Azalmış T-hücre fonksiyonu
- **NF-kB**

Baeuerle PA et al., 1998

Saito S., et al., 1997

Sakakibara N., et al., 1991

Uzzo RG., et al., 1999



## Nefrektomi + IFN- $\alpha$

### SWOG Çalışması (8949)

- 246 hasta, 21 tanesi değerlendirme dışı
- Nefrektomi ve IFN tedavis alan grupta ortalama yaşam süresi %50 daha uzun (12.5 vs 8.1 ay)
- Cerrahi morbidite minimal
- Operatif ve peri-operatif mortalite %1
- Tüm hastalar ameliyat sonrası immünoterapi alacak duruma gelmiş





## Nefrektomi + IFN- $\alpha$

### SWOG Çalışması (8949)

- İyi PS en çok fayda gören grup
- Ort. Yaşam süresi: Nef ve IFN 17.4 ay, IFN 12.8 ay

2000

Flanigan RC., et al. J Urol.,



## Nefrektomi + IFN- $\alpha$

### EORTC Çalışması (30947)

- 84 hasta

	<u>CR oranı</u>	<u>Ort yaşam</u>
• Nef + IFN	% 12.5	17 ay
• IFN	% 2	7 ay

2000

Mickisch GH., et al. J Urol.,

# Sistemik İmmünoterapi ve Adjuvan Nefrektomi

- **İmmünoterapiye genel cevap oranı % 6 (NCI çalışması)**

Wagner JR., et al. J urol., 1999

- **Primer tümörde genellikle cevap yok**
- **Sitoredüktif cerrahi ve immünoterapiye göre başarı daha düşük**



## Sistemik İmmünoterapi ve Adjuvan Nefrektomi

- Ancak immünoterapiye cevap varsa başarı yüksek
- 14 çalışma, 399 hasta
- IL-2 ± LAK hücre tedavisi
- CR: 18 (% 4.5), PR: 44 (% 11)
- 11/44 rezidüel kitle eksizyonu
- Ort. 21 aylık izlemde 11 hastanın tamamı hayatta

Surg., 1992

Kim B., et al. Arch



# İmmünoterapi

- **Metastatik RCC de tedavinin temeli**
- **IFN**
- **IL-2**
- **Kombinasyon tedavileri**
- **Otolenfosit tedavisi**
- **LAK tedavisi**
- **TIL tedavisi**



# IFN- $\alpha$

TABLE 2. Randomized trials of interferon- $\alpha$  in patients with metastatic renal cell carcinoma

References	No. Pts.	% Response	Median Survival (mos.)	Survival Benefit for Interferon (p value)
Steineck et al. <sup>113</sup>				
Interferon	30	6	7	No (not given)
Medroxyprogesterone	30	4	7	
Kriegsmaier et al. <sup>114</sup>				
Interferon + vinblastine	41	9	16	No (0.19)
Medroxyprogesterone	35	0	10	
Pyhonen et al. <sup>116</sup>				
Interferon + vinblastine	79	16	17	Yes (0.0049)
Vinblastine	41	2	10	
Medical Research Council Collaborators <sup>115</sup>				
Interferon	107	16	8.5	Yes (0.011)
Medroxyprogesterone	108	2	0	

## IFN- $\alpha$

- **Objektif cevap oranı: %16-20**
- **Ortalama cevap süresi: 8-10 ay**

Sarna G., et al. Cancer, 1987  
Muss HB., et al. J Clin Oncol,

1987



## IFN- $\alpha$

- İyi seçilmiş hasta grubu
- Cevap oranı: %30
- Cevap süresi: 27 ay
  - Önceden nefrektomi yapılmış hastalar
  - Önceden kemo- veya radoterapi almamış hastalar
  - İyi PS
  - Yalnızca akciğer metastazları olan hastalar

Neidhart JA. Cancer,

1986





# Yüksek Doz IL-2- Bolus İnfüzyon

## Kierney et al.

- 41 hasta
- % 64'ünde tek metastaz var
- % 88'inde metastazlar tümüyle rezeke edilebilmiş
- 3 yıllık yaşam: %59
- 5 yıllık yaşam: %31
- \* Dikkatli hasta seçimi ile uzun süreli başarı

Onc, 1994

Kierney PC., et al. Ann Surg



# Yüksek Doz IL-2- Bolus İnfüzyon

## Tolia et al.

- Benzeri hasta grubu
- 5 yıllık yaşam: % 35

Urol, 1975

Tolia BM., et al. J

## deKernion et al.

- 12 hasta
- 3 yıllık yaşam: % 42
- 5 yıllık yaşam: % 25

deKernion JB et al., First International Symp. on Renal Tumors, 1982



# Yüksek Doz IL-2- Bolus İnfüzyon

## Kavoulius et al.

- 94 hasta
- Tek metastaz
- Sadece akciğer metastazı : en iyi prognoz
- 5 yıllık yaşam
  - Akciğer met: % 54
  - Tüm grup: % 44
  - CNS: % 18

Kierney PC., et al. Ann Surg

Onc, 1994



## Yüksek Doz IL-2- Bolus İnfüzyon

### Fisher et al.

- 255 hasta (21 merkez)
- Yüksek doz bolus IL-2 tedavisi
- (600-720k IU/kg/8h)
- CR: % 7
- PR: % 8 **Toplam % 15**
- Medyan cevap süresi: 54 ay
  - PR: 20 ay (3-97+ ay)
  - CR: Henüz ulaşılmamış (7-107 + ay)
  - CR hastalarının %75'i 2-7 yıl hastalıksız

Fisher RI et al. Cancer J Sci

Am, 1997



# Yüksek Doz IL-2- Bolus İnfüzyon

## Rosenberg et al.

- 227 hasta
- Yüksek doz bolus IL-2 tedavisi (720k iu/kg/8h)
- CR: % 9.3
- PR: % 9.7 **Toplam % 19**
- CR hastaları % 80'i 3 yıldan daha uzun süre hastalıksız

Rosenberg SA et al. Ann Surg,

1998



# Yüksek Doz IL-2- Bolus İnfüzyon

## Sonuç

- Metastatik RCC hastalarının % 7-9 unda yüksek doz bolus IL-2 tedavisi ile CR sağlanır
- Bu hastaların % 75-80'i 10 yıla kadar varabilen uzun dönem hastalıksız yaşam şansına sahiptir



# Yüksek Doz IL-2- Devamlı İnfüzyon

## Geersten et al.

- 31 hasta
- $18 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>/gün
- Toplam cevap oranı % 20
  - CR: % 6
  - PR: % 14

1992

Geersten PF et al. J Clin Oncol,



# Yüksek Doz IL-2 - Devamlı İnfüzyon

## French Immunotherapy Group

- 138 hasta
- Toplam cevap oranı % 2.9

1998

Negrier S. et al. N Engl J Med,

- 16 Klinik çalışma
- Toplam 922 hasta
- 3-36 milyon IU/m<sup>2</sup>/gün
- CR: % 2.7
- PR: % 10.6





# Yüksek Doz IL-2 - Devamlı İnfüzyon

## Sonuç

- IL-2 devamlı infüzyonu sınırlı etkinliğe sahip
- Toksikite bolus IL-2 tedavisi ile aynı
- Tek başına IFN- $\alpha$  tedavisinden daha etkili değil



## Yüksek Doz IL-2 - LAK Hücreleri

- Ex-vivo lenfosit aktivasyonu (IL-2 ile)
- LAK hücre infüzyonu + yüksek doz IL-2
- 4 klinik araştırma
- Toplam hasta sayısı 257
- CR: % 3
- PR: % 4.8
- Genel cevap oranı: % 18



## Yüksek Doz IL-2 - LAK Hücreleri

- Yüksek doz IL-2 + LAK hücre infüzyonu
- Bolus ve devamlı infüzyon tedavileri arasında fark yok

### Sonuç

- Tedaviye LAK hücreleri eklenmesi başarı oranını değiştirmemektedir



## s.c. IL-2

- Yang et al.
- sc IL-2 vs yüksek doz bolus IL-2 vs düşük doz IL-2
- Toplam 164 hasta
- RR
  - yüksek doz: % 16
  - düşük doz: % 4
  - s.c.: % 11

Am., 1997

Yang JC. et al. Cancer J Sci



## s.c. IL-2

- Toplam 13 klinik araştırma
- 290 hasta
- CR: % 3
- PR: % 13.8
  
- Daha az grade 3 toksisite
- Yorgunluk, halsizlik ve ateş
- Cilt altı nodülleri
- Hipotansiyon ve “capillary leak sendrom”u nadir



## IL-2 – Yan Etkiler-Araştırma Konuları

- Yan etkiler
  - Hipotansiyon
  - Pulomner ödem
  - Renal yetmezlik
  - Sıvı retansiyonu
- PEG(polietilen glikol) IL-2
- İnhalasyon IL-2



## IFN- $\alpha$ -Yan Etkiler

- Ateş
- Titreme
- Miyalji
- Anoreksi
- Bař ağrısı



## IL-2 ve IFN- $\alpha$

- Toplam 243 hasta/5 çalışma
- IL-2: bolus, ci, sc
- CR: % 2.2
- PR: % 13.7
- 1 yıllık hastaliksız yaşam oranı: %15.5
- Ortalama yaşam süresi: 15.4 ay





## IL-2 ve IFN- $\alpha$

<u>IL-2</u>	<u>Hasta sayısı</u>	<u>CR</u>
<u>PR</u>		
sc	920	% 5.1
% 13.8		
c iv	556	% 3.6
% 16.4		
iv bolus	194	% 5.1
% 14.4		

**Toplam** 1670 **% 4.6**



**TABLE 3. Results of interferon- $\alpha$ , IL-2 and 5-fluorouracil combinations**

References	No. Evaluable	No. Complete + No. Partial Response (%)	Median Duration Response (mos.)
Kirchner et al <sup>126</sup>	246	26 + 54 (33)	Not stated
Hofmoeckel et al <sup>127</sup>	34	9 + 10 (38)	12
Ellerhorst et al <sup>128</sup>	52	4 + 12 (31)	17
Joffe et al <sup>129</sup>	38 <sup>b</sup>	0 + 9 (24)	Not stated
Dutcher et al <sup>130</sup>	50	1 + 7 (16)	9
Gitlitz et al <sup>131</sup>	23	0 + 6 (26)	7+
Olencki et al <sup>132</sup>	18	0	Not stated
Tourani et al <sup>133</sup>	62	1 + 11 (19)	13+
Ravaud et al <sup>134</sup>	111	0 + 5 (2)	4

<sup>a</sup> Of 54 treated patients 16 were excluded from response evaluation based on rapid progression or treatment related toxicity.



## IL-2 ve IFN- $\alpha$

- Kombinasyon belirli bir grup hastada etkili
- Toplam cevap oranları % 18-23
- IL-2 verilif biçimi fark yaratmıyor
- Faz II açlışmalar: Cevap oranı biraz daha yüksek (tek başına tedaviye göre)
- Genel yaşam süresi üzerine belirgin etki yok
- Toksisite doza bağı ve biraz daha yüksek



## IL-2 ve IFN- $\beta$

- Toplam 86 hasta/ 5 çalışma
- IL-2: bolus, ci, sc
- CR: % 1
- PR: % 10.5
- IL-2 ve IFN- $\alpha$  a herhangi bir üstünlüğü yok
- Benzer şekilde IFN- $\gamma$ 'nın da herhangi bir üstünlüğü yok



## IL-2 ve IFN- $\alpha$ ve cis-Retinoik Asit

- Etkinliđi artırma çalışmaları
- 13-cis-retinoik asit
- Faz II alıřma
- Cevap oranı: % 30
- Motzer et al., J Clin Oncol, 1995
- sc IL-2-IFN- $\alpha$ -CRA
- 47 hasta
- Cevap oranı: %17 (1 CR, 7 PR)
- Toksisite benzer ancak hiperlipidemi problem

Stadler et al., J Clin Oncol.,

1998



## IL-2 ve IFN- $\alpha$ ile Kombine Kemoterapi

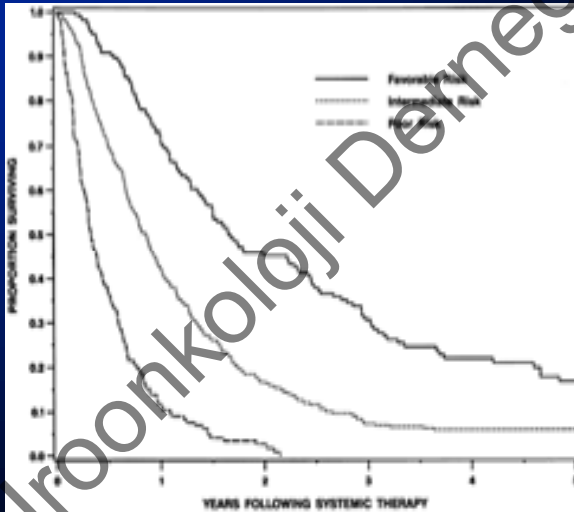
- Toplam 836 hasta / 11 çalışma
- **5 F-U**: 200-1000mg/m<sup>2</sup>
- IL-2: sc
- CR: % 6.8
- PR: % 18.5
- Ortalama yaşam süresi: 19.4 ay
- Toksikite belirgin
- % 50 hastada doz azaltılması ya da ertelenmesi

Bukowski RM., et al. GU

Oncology, 2000

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI, MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İSTANBUL





# Metastatik RCC'de Prognostik Faktörler

- **Kötü prognostik faktörler**
  - **Düşük PS**
  - **Yüksek LDH (1.5x NÜS)**
  - **Yüksek düzeltilmiş Ca seviyesi**  
**total Ca- 0.707(albumin-3.4)**
  - **Nefrektomi yapılmamış olması**

1999

Motzer RJ. Et al., J Clin Oncol.,





## Metastatik RCC'de Prognostik Faktörler

- Hiç kötü prognostik faktör yok (iyi risk grubu): % 25
- 1-2 kötü prognostik faktör (orta risk grubu): %53
- ≥ 3 kötü prognostik faktör (kötü risk grubu): %22

Motzer RJ. Et al., J Clin Oncol., 1999



# Metastatik RCC'de Prognostik Faktörler

## Ort yaşam süresi

- İyi risk grubu 20 ay
- Orta risk grubu 10 ay
- Kötü risk grubu 4 ay

1999

Motzer RJ. Et al., J Clin Oncol.,



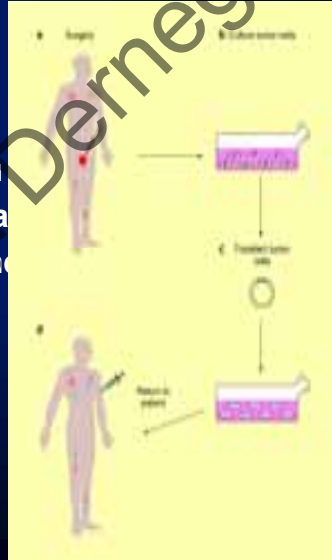
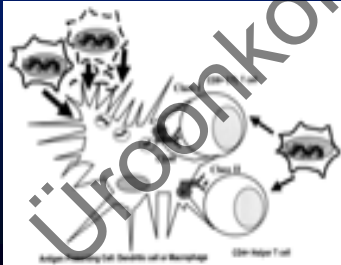
## “Deneysel” Tedaviler

- Gen tedavisi
  - IL-2, IL-12, GM-CSF gen transfekte tümör hücreleri
- Dendritic hücreler
  - Tümör Ag “pulsed”
  - Tümör hücresi “pulsed”
- VHL gen tedavisi
- P53 gen tedavisi
- Anti-g250 mAb (RCC spesifik Ag, özellikle “clear cell”)



# Otolog Tumor Aşıları

- Tumor hücreleri
  - Cerrahi
  - Tumor doku kültürü
  - GM-CSF transfeksiyonu
  - Radyoterapi ile çoğalma yeteneğinin yok edilmesi



# Onkolitik Virüs Tedavisi

- ONYX-015 virüsü ( Modifiye Adenovirüs)
- E1B (55 kD) gen delesyonu
  - normal p53 ü inaktive eder
  - vahşi virüs her hücrede çoğalır
  - normal p53 ONYX-015 in çoğalmasını inhibe eder (E1B omadığı için)
- ONYX-015 Selektif olarak anormal p53 taşıyan hücrelerde çoğalır
- Tümör hücrelerini aşırı çoğalma ile patlatır

Viol., 1998

Rothmann T., et al., J

