




Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedavi Yöntemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Current Treatment Methods in Metastatic Renal Tumor: Review of the Literature

 Elçin ERDOĞAN YÜCEL,^a
 Sibel DEMİRAL SEZER,^a
 Cem YÜCEL^b

^aİç Hastalıkları Kliniği,
^bÜroloji Kliniği,
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Received: 03.11.2017
Received in revised form: 16.01.2018
Accepted: 17.01.2018
Available online: 29.03.2018

Correspondence:
Elçin ERDOĞAN YÜCEL
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.eerdogan@yahoo.com

ÖZET Renal hücreli karsinomun (RHK) patogeneğinde rol oynayan biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla, yeni immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bu ajanlar Faz III çalışmalar ile desteklenmekte, dolayısıyla sürekli olarak uluslararası RHK tedavi kılavuzlarında değişiklikler olmaktadır. Yüksek doz interlökin-2, immün kontrol noktası inhibitörleri “anti-programmed cell death-1 (PD-1) antibody (nivolumab)”, vasküler endotelial büyüme faktörü ve rapamisinin memeli hedefi yolak inhibitörlerinin seçimi hastanın prognostik durumu ve daha önce almış olduğu tedaviler göz önüne alınarak, en son yayımlanan çalışmalar ışığında değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, metastatik RHK tedavisinde güncel tedavi seçeneklerinin ve klinik uygulamalarının literatür gözden geçirilerek ortaya konulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom; immünoterapi; moleküler hedefe yönelik tedavi

ABSTRACT Understanding the biological mechanisms of renal cell carcinoma (RCC) has led to the development of newly immunotherapy, anti-angiogenic and molecularly targeted agents and effective combinations of these agents. Internationally accepted clinical practice guidelines for metastatic RCC have undergone several revisions because these treatment regimens are supported by Phase III trials. The choice of the treatment regimens (high-dose interleukin-2, checkpoint inhibitors “anti-programmed cell death-1 antibody (nivolumab)”, inhibitors of the vascular endothelial growth factor ve mammalian target of Rapamycin pathways should be assessed in the light of the latest published studies, the treatments previously received and the prognostic status of the patient. In this review, the data supporting the roles of novel therapeutic agents and current treatment options of metastatic RCC, are presented in accordance with the literature.

Keywords: Renal cell carcinoma; immunotherapy; molecular targeted therapy

Renal hücreli karsinom (RHK)'lar; erişkin malignitelerinin %2-3'ünden, malign böbrek tümörlerinin ise %90'undan sorumludur.¹ Bu tümörler yavaş ve sessiz bir seyir izlediğinden, tanı anında hastaların %25'i metastatiktir.² Lokalize hastalıkta ise cerrahi sonrası hastaların 1/3'ünde rekürrens gelişmektedir.² Metastatik RHK'ler 10 yıl öncesine kadar interferon-alfa (IFN- α) veya interlökin-2 (IL-2) içeren protokoller ile tedavi edilmekte idi. Günümüzde ise RHK oluşumunda rol oynayan moleküler yolakların daha iyi anlaşılmasıyla, geliştirilen hedefe yönelik ajanlar ile tedavi şemaları devamlı yenilenmektedir. Nitekim yaklaşık bir yıl olan genel sağkalım süresi 29 aya ulaşabilmiştir.³

Bu çalışmada, metastatik RHK tedavisinde güncel tedavi seçenekleri ve klinik uygulamalarının literatür gözden geçirilerek sunulması amaçlanmıştır.

SİSTEMİK TEDAVİ

Metastatik RHK'de kullanılan sistemik tedavi ajanları:

1. İmmünoterapi: Yüksek doz IL-2, immün kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab), IFN- α ,

2. Vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)] yolak inhibitörleri: Tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksitinib, kabozantinib, lenvatinib, tivozanib), VEGF monoklonal antikoru (bevacizumab)

3. Rapamisininin memeli hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] yolak inhibitörleri: Temsirolimus, everolimus.

İNTERFERON ALFA

Moleküler hedefli tedavilerin geliştirilmesiyle pek çok ülkede IFN- α kullanımı geri planda kalmıştır. Ülkemizde ise IFN- α , Sosyal Güvenlik Kurumu'nun yayımladığı Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre birinci sırada ödemesi yapılan ajandır. Metastatik RHK'de IFN monoterapisinin etkinliğini

araştıran geniş çalışmalar yayımlanmıştır. Altı yüz kırk dört hastadan oluşan bir meta-analizde, günde 5-10 milyon ünite IFN- α tedavisinin kontrol grubuna üstünlüğü gösterilmiş; ancak genel sağkalımda 3,8 ay iyileşme gösterilebilmiştir.⁴

IFN- α 'nın diğer ajanlarla kombinasyonun (IL-2, bevacizumab) klinik olarak belirgin fark yaratmadığı gösterilmiştir. Bu yaklaşımların tek başına IFN tedavisine göre genel sağkalımda üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir.⁵

IFN- α tedavisi ile %59 hâlsizlik, %38 ağız kuruluğu, %12 titreme, %8 mide yanması görüldüğü rapor edilmiştir.⁴

IFN- α kullanımına bağlı parestezi, konfüzyon, afazi, deliryum, ataksi ve akatizi gibi ekstrapiramidal sistemle ilişkili nörolojik yan etkiler bildirilmiştir (Tablo 1).⁶

YÜKSEK DOZ İNTERLÖKİN-2

Sınırlı sayıda hastada uzun süreli yanıt elde edilebilmiş bir ajan olduğundan, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından 1992'de metastatik RHK tedavisinde kullanımına onay verilmiştir. Ulusal Kansere Enstitüsü

TABLO 1: Metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde sık kullanılan ajanlar ve yan etkileri.

Etki mekanizması	Kemoterapötik ajanlar	Yan etkiler
İmmünoterapi	Yüksek doz IL-2 IFN- α Nivolumab Pembrolizumab İpilimumab atezolizumab	Bulantı, kusma, ateş, dispne, ödem, böbrek yetmezliği Hipotansiyon, aritmi, metabolik asidoz, anksiyete, depresyon, proteinüri, hipertiroidi, hipotiroidi, pansitopeni, aritmi, deliryum,
Tirozin kinaz inhibitörleri	Sorafenib sunitinib Pazopanib	GİS: İshal, bulantı, kusma, dispepsi, anoreksiya transaminazlarda yükselme, gastrointestinal perforasyon, KVS: Kalp yetersizliği, doz bağımlı QT artışı, hipertansiyon Cilt bulguları: Saç dökülmesi, el-ayak sendromu, oral aft, akne, ciltte renk değişikliği, Hematolojik: Nötropeni, trombositopeni, anemi, hemoraji, venöz-arteriyel tromboemboli, Endokrinolojik: Hipotiroidi
VEGF reseptörü monoklonal antikoru	Bevacizumab	GİS: İshal, konstipasyon, bulantı, kusma, anoreksiya, gastrointestinal perforasyon, Cilt bulguları: Oral aft, kuru cilt, ciltte renk değişikliği, Hematolojik: Nötropeni, trombositopeni, lökopeni, anemi yara iyileşmesinde gecikme.
mTOR inhibitörleri	Temsirolimus Everolimus	GİS: İshal, konstipasyon, bulantı, kusma, anoreksiya, oral aft, transaminazlarda yükselme Cilt bulguları: Akne, tırnak bozukluğu, kaşıntı, döküntü, SSS: Öksürük, dispne, pnömoni, plevral-perikardiyal effüzyon, endokrinolojik: Diabetes mellitus, hiperlipidemi, Hematolojik: Lökopeni, trombositopeni, anemi, venöz tromboemboli Renal: Kreatininde yükselme, hipokalemi

IL-2: İnterlökin-2; IFN- α : İnterferon alfa; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü; mTOR: Rapamisininin memeli hedefi; GİS: Gastrointestinal sistem; KVS: Kardiyovasküler sistem; SSS: Santral sinir sistemi.

[National Cancer Institute (NCI)] ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)] rehberlerinde ilk tedavi yöntemi olarak önerilmekte iken; NCCN 2017 kılavuzunda, yüksek toksisitesi nedeni ile kullanımı sınırlandırılmaktadır.^{7,8} Tedavi sırasında hipotansiyon, kardiyak aritmiler, metabolik asidoz, ateş, bulantı, kusma, dispne, ödem, böbrek yetmezliği, nörotoksisite ve dermatolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir (Tablo 1).⁹ Dolayısıyla yüksek doz IL-2 tedavisi Karnofsky Performans durumu \geq 80 ve organ fonksiyonları normal olan, nüks ya da ileri evre berrak hücreli böbrek kanserleri ile sınırlandırılmıştır.⁷

Toksitesine rağmen yüksek doz IL-2 uygulamanın gerekliliği NCI tarafından yürütülen büyük ölçekli, randomize bir Faz III çalışmada gösterilmiştir. Yüksek doz intravenöz (IV) bolus IL-2, düşük doz (standart dozun %10'u) IV IL-2 ve subkütan IL-2 tedavisinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, yüksek doz tedavi ile yanıt oranlarında anlamlı fark bulunmuş (%23 ve %13), ancak üç grup arasında genel sağkalımda anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁰

Sitokin Çalışma Grubu 193 hastadan oluşan bir Faz III çalışmada, yüksek doz IL-2 ile ayaktan tedavi protokolu olan subkütan IL-2 ve IFN- α tedavilerini karşılaştırmıştır.¹¹ Yüksek doz IL-2 tedavisi ile daha yüksek yanıt oranı (%23'e karşı %10) saptanmış, sekiz hastada kalıcı tam yanıt, 10 hastada ise üç yıllık hastalıksız sağkalım elde edilmiştir.¹¹

Yüksek doz IL-2 tedavisi ağır yan etkileri olan pahalı bir tedavidir. Birden fazla metastatik odağı, karaciğer veya mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalım altı ay saptanmıştır.¹² Bu hastalarda geniş tümör yükü ve hızlı progresyon nedeni ile tedaviye yanıt düşük oranlarda beklenmektedir.

Hastanın performans durumunun iyi olması ve kemik metastazlarının olmaması ise iyi prognostik faktörlerdir.¹³ Retrospektif çalışmalarda, yüksek seviyelerde karbonik anhidraz 9 ekspresyonunun daha iyi prognozla sonuçlandığı ve immünoterapiye yanıtı olumlu etkilediği gösterilmiştir.^{14,15}

Yüz yirmi hastanın yüksek doz IL-2 ile tedavi edildiği prospektif SELECT (metastatik RHK hastalarında yüksek doz IL-2 tedavisine yanıt tahmin modellerinin doğrulanması) çalışmasında 115 RHK hastasının 34 (%30)'ünde tedaviye yanıt alınabilmiş iken, berrak hücreli olmayan beş hastadan hiç yanıt alınmamıştır.¹⁶ Dolayısıyla berrak hücreli olmayan RHK hastalarında IL-2 tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir.

■ İMMÜN KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ “ANTİ-PROGRAMMED CELL DEATH-1 (PD-1) ANTİBODY” (NİVOLUMAB)

Nivolumab, aktif T-hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-1 reseptörüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. İleri evre melanom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde hastalıksız sağkalım avantajı sağlamaktadır. Nivolumab ile metastatik RHK hastalarında yapılan ilk çalışmalar, sağkalımda umut verici sonuçlar ve tolere edilebilen yan etkiler ile sonuçlanmıştır.^{17,18} Faz III Check-Mate 025 çalışmasında, daha önce bir ya da iki ajanla hedefe yönelik tedavi (sunitinib, pazopanib, aksitinib) alan 821 ileri evre RHK hastası randomize gruplandırılarak, bu hasta gruplarına nivolumab (3 mg/kg, iki haftada bir) ya da everolimus (10 mg/gün) tedavisi verilmiştir.^{19,20} On üç aylık izlem sonucunda, nivolumab alan hasta grubunda genel sağkalımda anlamlı artış (25 aya karşı 19,6 ay) saptanmıştır. Hastalıksız sağkalımda ise anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarda en sık görülen yan etki hâlsizlik olup; nivolumab alan grubun %33'ünde, everolimus alan grubun %88'inde saptanmıştır. Evre 3-4 toksisite ise nivolumab ile daha az hastada rapor edilmiştir (%19'a karşı %37).²⁰

2016 Amerikan Klinik Onkoloji Derneği Konferansı'nda, Faz I ve Faz II çalışmaların analizi sunulmuş ve nivolumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde en az dört yıllık izlemde uzamış sağkalım rapor edilmiştir.²¹

Kasım 2015 tarihinde, nivolumabın RHK tedavisinde kullanılmasına FDA tarafından onay verilmiştir. FDA iki haftada bir 240 mg IV (3 mg/kg) nivolumab önermektedir.

ANJİYOGENEZ İNHİBİSYONU

Yüksek doz IL-2 tedavisine uygun olmayan metastatik RHK hastaları için, anjiyogenez inhibisyonu yapan ajanlar ilk basamak tedavide yer almaktadır. Ülkemizde ise IFN- α 'dan sonra ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar. VEGF yolu iki şekilde inhibe edilebilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, pazopanib, kabozantinib, aksitinib, sorafenib) VEGF reseptörünün hücre içindeki kısmının aktivitesini engellemektedir. Bu ajanlar, tirozin kinaz enzimini kullanarak trombosit türevi büyüme faktörü [platelet-derived growth factor (PDGF)] ve Kit reseptörlerinin de aktivitesini inhibe etmektedirler. Monoklonal anti-kor olan bevacizumab ise dolaşımdaki VEGF'ye bağlanarak, reseptör aktivasyonunu engellemektedir.

Sorafenib: VEGF reseptör 2, FLT-3, PDGFR, FGFR-1, C-raf, B-raf inhibisyonu yapan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Zenograft modellerde damarlanmayı inhibe ettiği ve tümör hücrelerinin çoğalmasını durdurduğu gösterilmiştir.²² El-ayak sendromu, döküntü, hipertansiyon gibi geri dönüşümlü yan etkileri rapor edilmiştir (Tablo 1).²³

Faz III çok-merkezli "Treatment Approaches in Renal Cell Cancer Global Evaluation" çalışmasında; daha önce almış olduğu sistemik tedaviden fayda görmemiş, metastatik/ileri evre 903 RHK hastası, sorafenib (2x400 mg/gün oral) veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir.^{24,25} Medyan hastalıklı sağkalım, sorafenib grubunda 5,9 ay, plasebo grubunda ise 2,8 ay olarak rapor edilmiştir ($p<0,001$). Genel sağkalım açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır (sorafenib 17,8 ay, plasebo 15,2 ay).

Daha önce tedavi almamış hastalarda ilk basamak tedavide anlamlı etkinliği gösterilememiştir.²⁶ Sistemik tedavi sonrası progresyon gösteren RHK hastalarının bir ve ikinci basamak tedavilerinde kullanımına Aralık 2005 tarihinde FDA tarafından onay verilmiştir.

Sunitinib: VEGF, PDGF, c-KİT, Fms ile ilişkili tirozin kinaz 3 (FLT3) inhibisyonu yapan seçici bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür.²⁷

Daha önce tedavi almamış 750 ileri evre RHK hastasından oluşan çok-merkezli bir Faz III çalış-

mada, hastalara altı haftalık sikluslar şeklinde sunitinib (dört hafta 50 mg/gün oral, iki hafta ilaçsız izlem) veya IFN- α (haftada üç kez 9 MU sc) verilmiştir.²⁸ Medyan hastalıklı sağkalım sunitinib grubunda daha uzun bulunmuştur (sunitinib 11 ay, IFN- α beş ay). Genel sağkalım sunitinib grubunda 26,4 ay iken, IFN- α grubunda 20 ay saptanmıştır.²⁸

VEGF, vazodilatatör nitrik oksit üretiminde ve yeni damar oluşumunda rol alarak damar içi basıncı düzenleyen bir moleküldür. Dolayısıyla tirozin kinaz inhibitörleri ile VEGF inhibisyonu hipertansiyona sebep olabilmektedir. RHK ve diğer maligniteler için sunitinib tedavisi alan 4.999 hastadan oluşan bir meta-analizde, hastaların %22'sinde hipertansiyon gelişmiştir.²⁹ Dolayısıyla VEGF yolak inhibitörü kullanılacak olan hastalar; tedavi öncesi hipertansiyon yönünden değerlendirilmeli, tedavi süresinde kan basıncı 130/80 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Tedavi sırasında hipertansiyon gelişen hastalara (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ya da diyastolik kan basıncında 20 mmHg artış) antihipertansif tedavi eklenmelidir.³⁰

Sunitinibin nadir ama hayatı tehdit eden bir yan etkisi de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventrikül disfonksiyonu gelişmesidir.³¹ Dolayısıyla sunitinib alan hastaların izlemlerinde periyodik elektrokardiyografi ve tercihen günlük tansiyon izlemleri yapılmalıdır.

Sunitinib alan hastalarda tiroid bezi fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. İleri evre gastrointestinal stromal tümör tanısı olan 42 ötiroid hastanın 15'inde sunitinib tedavisi sonrası hipotiroidi gelişmiştir.³² Metastatik RHK tanısı olan ve sunitinib alan hastalarda ise geçici tirotoksikoz bildirilmiştir.^{33,34} Tiroid bezi fonksiyon bozukluğu sorafenib alan hastalarda da rapor edilmiş olmakla birlikte, sunitinibe göre daha nadirdir.³⁵

Tirozin kinaz inhibitörü alan hastaların, tedavi öncesi ve tedavi süresince her 4-12 haftada tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sunitinibin ileri evre RHK hastalarının ilk basamak tedavisinde kullanımına Şubat 2007 tarihinde FDA tarafından onay verilmiştir.

Pazopanib: VEGF, PDGF ve Kit reseptörleri ile ilişkili tirozin kinazı inhibe eden oral bir ajandır.

Dört yüz otuz beş hastadan oluşan bir Faz III çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında hastalısız sağkalımın 4,2 aya karşılık 9,2 aya uzadığı saptanmıştır.³⁶

Pazopanib ve sunitinibin RHK hastalarında hastalısız sağkalımı artırdığı gösterilmiş olmakla beraber, iki ajanla da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2013 yılında yayımlanmış olan Faz III "COMPARZ" çalışmasında, 1.100 metastatik RHK hastası 2 gruba randomize edilmiş, bu hasta gruplarına 800 mg/gün pazopanib sürekli ya da 50 mg/gün sunitinib altı haftalık döngüler ile verilmiştir. Her iki grupta 28-29 aya varan ortalama sağkalım elde edilmiştir.³⁷ Bununla beraber sunitinib ile hâlsizlik, el-ayak sendromu, trombositopeni daha sık saptanmıştır.³⁷ Her iki tedavi kolunda da transaminazlarda yükselme, nötropeni, lökopeni, ishal, bulantı ve kusma tolere edilebilir düzeyde görülmüştür. Pazopanib ile yaşam kalitesinin daha iyi olduğu, daha az hâlsizlik ve disfaji görüldüğü rapor edilmiştir.^{37,38}

Ekim 2009 tarihinde, ileri evre RHK'li hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.

Aksitinib: VEGF 1,2 ve 3 reseptörlerinin oral inhibitörüdür. Ülkemizde ikinci basamak tedavide önerilmektedir ve 5-10 mg/gün dozunda uygulanmaktadır.

Sorafenib ile karşılaştırıldığı çalışmalarda daha yüksek yanıt oranları, ancak daha fazla yan etki (diyare, hipertansiyon, kilo kaybı, hâlsizlik) rapor edilmiştir.^{39,40} Ocak 2012 tarihinde daha önce tedavi almış olan ileri evre RHK hastalarında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.

Kabozantinib: VEGF reseptörünü ve kötü prognoz ile ilişkili *MET* ve *AXL* genlerini hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür.

Bir ya da daha fazla TKI kullanmış olan 658 nüks, metastatik ileri evre berrak hücreli kanser hastasının dâhil edildiği "METEOR" çalışmasında, hastalar kabozantinib (60 mg/gün) veya everolimus (10 mg/gün) gruplarına randomize edilmiştir.⁴¹ Hastalısız sağkalım (kabozantinib 7,4 ay, everolimus 3,9 ay), medyan genel sağkalım (kabozantinib

21,4 ay, everolimus 16,5 ay), objektif yanıt oranları (kabozantinib ile %17, everolimus ile %3) kabozantinib grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Bununla beraber, kabozantinib alan hastaların %68'inde evre 3 ve 4 toksisite rapor edilmiştir.⁴¹ Kanama bozuklukları, gastrointestinal perforasyon, fistül oluşumu, pulmoner emboli, hipertansiyon, diyare, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu kabozantinib grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kabozantinib ile reversibl posterior lökoensefalopati sendromu rapor edilmiştir.

FDA tarafından Nisan 2016 tarihinde daha önce anjiyogenez inhibisyon tedavisi almış olan ileri evre RHK hastalarında, kabozantinib kullanımına onay verilmiştir.

Lenvatinib: VEGF, PDGF, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri, RET ve KİT sinyal yollarına etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Standart tedaviye dirençli tiroid kanserinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Yüz elli üç metastatik/ileri evre RHK hastası randomize gruplandırılarak; lenvatinib (18 mg/gün) + everolimus (5 mg/gün), tek ajan lenvatinib (24 mg/gün) ve tek ajan everolimus (10 mg/gün) tedavileri verilmiştir.⁴²

Hastalısız sağkalım lenvatinib+everolimus grubunda diğer iki hasta grubuna göre anlamlı uzun saptanmıştır (lenvatinib+everolimus: 14,6 ay, everolimus: 5,5 ay, lenvatinib: 7,4 ay).⁴²

Lenvatinib+everolimus tedavisi, FDA tarafından, daha önce anjiyogenez inhibitörü ile tedavi almış RHK hastaları için Mayıs 2016 tarihinde onay almıştır.

Bevacizumab: Dolaşımdaki VEGF'ye bağlanarak, reseptör ile etkileşimini engelleyen, IV uygulanan bir monoklonal antikordur.

AVOREN (Avastin® and Roferon®in Renal Cell Carcinoma) çalışmasında, daha önce tedavi almamış 649 hasta randomize gruplandırılarak, bu hasta gruplarına IFN-α + bevacizumab kombinasyonu ya da plasebo + IFN-α kombinasyonu verilmiştir.⁴³⁻⁴⁶ Bevacizumab ile kombinasyonda hastalısız sağkalımda anlamlı artış saptanmıştır (IFNα + bevacizumab: 10,2 ay, plasebo+IFN-α 5,5 ay).

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 90206 çalışmasında ise daha önce tedavi almamış 732 hasta, IFN- α + bevacizumab kombinasyonu ya da plasebo + IFN- α kombinasyonu için randomize edilmiştir. Hastaliksız sağkalımda bevacizumab kolunda uzama raporlanmıştır (IFN α + bevacizumab: 8,2 ay, plasebo + IFN- α : 5,2 ay).^{47,48}

BEST çalışmasında (E2804), daha önce anjiyogenez inhibisyon tedavisi almamış 331 hastaya; tek ilaç bevacizumab, bevacizumab + temsirolimus, bevacizumab + sorafenib veya sorafenib+temsirolimus tedavisi verilmiştir.⁴⁹ Hastaliksız sağkalımda tek başına bevacizumab tedavisi ile diğer tedavi şemaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Evre 3-4 yan etkiler ise tek ilaç bevacizumab alan hasta grubunda daha az görülmüştür (%44'e karşı %77-84).

AVOREN ve CALGB çalışmalarında bevacizumab alan hasta gruplarında üç ve dördüncü derece hipertansiyon, proteinüri, arteriyel tromboemboli, gastrointestinal perforasyon sıklığı artmıştır. Bevacizumab alan hastalarının iki-üç haftada bir hipertansiyon ve proteinüri gelişimi yönünden izlenmesi gerekmektedir (Tablo 1). Ciddi yan etkiler oluştuğunda ise tedavi kesilmelidir.⁵⁰

Bevacizumab+IFN- α kombinasyonunun metastatik RHK hastalarında ilk basamak tedavide kullanımı, Ağustos 2009 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır.

MTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN) YOLAK İNHİBİSYONU

Bu ajanlar *PTEN* tümör baskılayıcı gen tarafından aktivitesi düzenlenen fosfoinozitol 3 kinaz (PI3K) ve AKT yolağı üzerinden sinyal oluşturan mTOR yolağını inhibe etmektedirler.

Temsirolimus: Temsirolimus mTOR'yi inhibe eden bir rapamisin analogudur. Randomize çalışmalarla, temsirolimusun ileri evre/metastatik RHK'de faydalı bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Çok merkezli bir Faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış berrak hücreli ve berrak hücre dışı 626 metastatik RHK hastası tek ajan temsiro-

limus, temsirolimus+IFN- α kombinasyonu ve tek ajan IFN- α tedavi gruplarına randomize edilmiştir.⁵¹ Medyan sağkalım tek ajan temsirolimus grubunda tek ajan IFN- α grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (temsirolimus: 10,9 ay, IFN- α : 7,3 ay).

Temsirolimusu IFN- α ile kombine etmenin ise ek bir yararı saptanmamıştır.⁵¹ Bu çalışmada, berrak hücre dışı RHK (n=37) hastalarında, hastaliksız sağkalım (temsirolimus 7 ay, IFN- α 1,8 ay) ve genel sağkalım (temsirolimus 11,6 ay, IFN- α : 4,3 ay) temsirolimus grubunda IFN- α grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.⁵²

Temsirolimusun kötü prognozlu ileri evre RHK hastalarında ilk basamak tedavide kullanımı Mayıs 2007'de FDA tarafından onaylanmıştır.

Everolimus: Oral mTOR inhibitörüdür.

Faz II RECORD-3 çalışmasında, daha önce tedavi almamış 471 hastaya everolimus ya da sunitinib verilmiştir.⁵³ Everolimus ile hastaliksız sağkalım sunitinibe göre daha düşük saptanmıştır (everolimus: 7,9 ay, sunitinib: 10,7 ay).

İki geniş randomize çalışmada, everolimusun kabozantinib ya da nivolumaba göre daha az etkin olduğu gösterilmiştir.^{19,41}

Everolimusun, sorafenib veya sunitinib tedavisine dirençli ileri evre RHK hastalarında kullanımına, Mart 2009 tarihinde FDA tarafından onay verilmiştir.

BERRAK HÜCRELİ OLMAYAN RENAL KARSİNOMDA TEDAVİ

Evre I-III berrak hücreli olmayan RHK'de ilk seçenek cerrahi rezeksiyondur. İleri evre berrak hücreli olmayan RHK'de ise VEGF yolak inhibitörleri, özellikle sunitinib tercih edilmektedir.^{54,55} Toplayıcı tübül ya da renal medulladan kaynaklanan karsinomlarda sitotoksik kemoterapi, VEGF yolak inhibitörlerine tercih edilmektedir.^{56,57}

SİTOREDÜKTİF NEFREKTOMİ

Randomize klinik çalışmalar IFN- α ile sistemik tedavi öncesi, sitoredüktif cerrahinin sağkalımda artışla sonuçlandığını göstermiştir.^{58,59}

METASTATİK/LOKAL-İLERİ EVRE RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA KULLANILAN SİSTEMİK TEDAVİ ALGORİTMASI

Metastatik RHK hastalarında tedaviye karar verirken, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)] risk skorlaması kullanılmaktadır.^{60,61} Bu prognostik risk belirleme sisteminde, Karnofsky performans skoru <80, nefrektomi yapılmamış olması, hemoglobün seviyesinin alt sınırın altında olması, laktat dehidrogenaz seviyesinin üst sınırın 1,5 katından fazla olması, düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesinin 10 mg/dL'den fazla olması kısa sağkalm ile ilişkilendirilmiştir. Bu skorlama sistemi ile hastalar iyi, orta ve kötü prognozlu olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde MSKCC risk skorlama sistemi, geliştirilen yeni hedefe yönelik ajanlar nedeni ile metastatik RHK hastalarında tedavi rejiminin seçimi için yararlı, ancak yeterli değildir. Hastanın daha önce almış olduğu tedaviler de göz önüne alınmalıdır (Tablo 2).

TABLO 2: Metastatik renal hücreli karsinomda tedavi seçenekleri.

Klinik durum	Tedavi seçenekleri
Daha önce sistemik tedavi almamış İyi prognozlu	Yüksek doz IL-2*
Daha önce sistemik tedavi almamış	Pazopanib*
Yüksek doz IL-2 için uygun olmayan	Sunitinib*
İyi veya orta prognozlu hastalar	Kabozantinib Aksitinib Bevacizumab + IFN- α
Daha önce sistemik tedavi almamış Kötü prognozlu hastalar	Temsirrolimus*
Daha önce immünoterapi almış, hedefe yönelik tedavi almamış hastalar	Pazopanib* Sunitinib* Aksitinib* Sorafenib
Daha önce hedefe yönelik tedavi almış, immünoterapi almamış hastalar	Nivolumab* Kabozantinib Aksitinib Everolimus
Daha önce hedefe yönelik tedavi ve PD-1 inhibitörü (nivolumab) almış hastalar	Kabozantinib* Aksitinib

* Tercih edilen tedavi ajanları.

IL-2: İnterlökin-2.

İyi prognoz kriterlerine sahip hastalarda, yüksek doz IL-2 ile birinci basamak tedaviye başlanması önerilir iken; iyi/orta prognoz gösteren, yüksek doz IL-2 tedavisini tolere edemeyecek hastalarda sunitinib, pazopanib ya da bevacizumab + IFN- α birinci basamak tedavide önerilmektedir.

Önceden immünoterapi almış, ileri evre RHK hastalarına sorafenib, sunitinib tedavisi, önceden tirozin kinaz tedavisi almış hastalara ise everolimus önerilmektedir.

Daha önce hedefe yönelik tedavi alıp, immünoterapi almamış hastalarda nivolumab tercih edilir iken, nivolumaba ulaşamadığı durumlarda kabozantinib verilebilmektedir.

Kötü prognoz gösteren RHK ve berrak hücre dışı RHK'de etkinliği gösterilen tek ajan temsirolimustur.

SONUÇ

Sessiz bir klinik izlemesi ve standart kemoterapilere dirençli olması nedeni ile sıklıkla metastatik hastalık olarak karşımıza çıkan, kötü prognoz gösteren RHK tedavisi sürekli gelişme göstermektedir. Tedaviyi planlarken hastanın performans skoru, komorbid hastalıklar, daha önce almış olduğu tedaviler, verilecek ajanların olası yan etkileri arasındaki denge iyi kurulmalıdır. Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapide kombinasyon tedavileri, yeni ajanların tedavi etkinliği ve tolere edilebilirliği ile ilgili olarak devam eden çalışmalar yakından takip edilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Elçin Erdoğan Yücel, Sibel Demiral Sezer;
Tasarım: Elçin Erdoğan Yücel, Sibel Demiral Sezer;
Denetleme/Danışmanlık: Elçin Erdoğan Yücel, Cem Yücel; **Veri toplama ve/veya İşleme:** Elçin Erdoğan Yücel, Sibel Demiral

Sezer; Analiz ve/veya Yorum: Elçin Erdoğan Yücel, Sibel Demiral Sezer; **Kaynak Taraması:** Elçin Erdoğan Yücel, Sibel Demiral Sezer; **Makalenin Yazımı:** Elçin Erdoğan Yücel, **Eleştirel İnceleme:** Cem Yücel; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Elçin Erdoğan Yücel, Sibel Demiral Sezer; **Malzemeler:** Elçin Erdoğan Yücel.

KAYNAKLAR

- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(5):913-24.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843-52.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii49-56.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25(1):CD001425.
- Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. 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. *Lancet* 2010;375(9715):641-8.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho BS. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):867-76.
- Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(6):804-34.
- Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113(2):293-301.
- Schwartz RN, Stover L, Dutcher JP. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(11 Suppl 13):11-20.
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3127-32.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-41.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med* 1998;338(18):1272-8.
- Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, Weiss GR, Margolin KA, Fink KI, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11(4):661-70.
- Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3714-21.
- Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):802-11.
- McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S, Margolin KA, Clark JI, Sosman JA, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):561-8.
- McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2013-20.
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430-7.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
- Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994-1003.
- McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, Plimack ER, Sznol M, George S. Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. Abstract 4507. Annual Meeting. American Society of Clinical Oncology; 2016.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(19):7099-109.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505-12.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
- Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(20):1454-63.

26. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1280-9.
27. Rini BI. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist* 2005;10(3):191-7.
28. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
29. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
30. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, Moshier K, Sit L, Black HR, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6250-7.
31. Sandhu H, Cooper S, Hussain A, Mee C, Maddock H. Attenuation of sunitinib-induced cardiotoxicity through the A3 adenosine receptor activation. *Eur J Pharmacol* 2017;814:95-105.
32. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145(9):660-4.
33. Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):669-72.
34. Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007;17(11):1147-9.
35. Feldt S, Schüssel K, Quinzler R, Franzmann A, Czeche S, Ludwig WD, et al. Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: a cohort study. *Eur J Cancer* 2012;48(7):974-81.
36. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-8.
37. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.
38. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1412-8.
39. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1287-94.
40. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931-9.
41. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
42. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.
43. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
44. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(8):1470-6.
45. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144-50.
46. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- α 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int* 2011;107(2):214-9.
47. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-8.
48. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137-43.
49. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, McDermott DF, Atkins MB, Dutcher JJ, et al. BEST: a randomized phase II study of vascular endothelial growth factor, RAF kinase, and mammalian target of rapamycin combination targeted therapy with bevacizumab, sorafenib, and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma--a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol* 2015;33(21):2384-91.
50. Harshman LC, Srinivas S. The bevacizumab experience in advanced renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2010;3:179-89.
51. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
52. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202-9.
53. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2765-72.
54. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2376-81.
55. Ronnen EA, Kondagunta GV, Ishill N, Spodek L, Russo P, Reuter V, et al. Treatment outcome for metastatic papillary renal cell carcinoma patients. *Cancer* 2006;107(11):2617-21.
56. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Medioni J, Banu A, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007;177(5):1698-702.
57. Walsh A, Kelly DR, Vaid YN, Hilliard LM, Friedman GK. Complete response to carboplatin, gemcitabine, and paclitaxel in a patient with advanced metastatic renal medullary carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(6):1217-20.

58. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-9.
59. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; Group EOfRaToCEG. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-70.
60. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530-40.
61. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6302S-3S.