



İyi Huylu Böbrek Tümörlerinde Medikal Tedavi

Çağdaş Şenel¹, Ahmet Asfuroğlu², Altuğ Tuncel²

¹Kahta Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adıyaman

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği, Ankara

Özet

Anjiyomiyolipoma en sık görülen iyi huylu böbrek tümörlerinden biridir. Anjiyomiyolipoma'ların yaklaşık %20'si genetik bir hastalık olan tuberoskleroz ile birlikte görülmektedir. Tuberoskleroz'un genetik ve moleküler yollarının anlaşılması mammalian target of rapamycin inhibitörlerinin tuberoskleroz ilişkili anjiyomiyolipoma tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Mammalian target of rapamycin inhibitörlerinin anjiyomiyolipoma tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Bu derlemede iyi huylu böbrek tümörlerinde medikal tedavinin kullanımı uluslararası güncel literatür ışığında okuyucular ile paylaşılacaktır.

Anahtar Kelimeler: anjiyomiyolipoma, everolimus, sirolimus, tedavi

Giriş

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile böbrek kitlelerinin saptanma oranı artmıştır (1,2). Böbrek kitlelerinin yaklaşık %20'si iyi huylu böbrek tümörleridir (3). İyi huylu böbrek tümörlerinin ise %37'sini anjiyomiyolipoma (AML) oluşturmaktadır (4). AML sıklıkla sporadik olarak görülmekte olup AML olgularının %20'si tuberoskleroz kompleksi (TSK) ve lenfanjiyomiyomatozis (LAM) ile birlikte bulunmaktadır (5). TSK ve LAM'ın patogeneğinde; mammaliantarget of rapamycin (mTOR) yolağının düzenlenmesinde görevli olan TSK genlerindeki heterozigosite kaybı bulunmaktadır (6,7). Son yıllarda medikal tedavi, artan genetik ve moleküler temelli çalışmaların da yardımı ile cerrahi ve minimal invaziv girişimler ile birlikte iyi huylu böbrek tümörlerinin tedavisinde kabul görmeye başlamıştır. Günümüzde medikal tedavi iyi huylu böbrek tümörleri içerisinde AML tedavisinde kendisine yer bulmuş olup bu amaç ile mTOR inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu derlemede iyi huylu böbrek tümörlerinde medikal tedavinin kullanımı uluslararası güncel literatür ışığında okuyucular ile paylaşılacaktır.

AML

AML; patolojik olarak iyi huylu, vasküler, düz kas ve yağ dokuları içeren nadir görülen mezankimal bir böbrek tümördür (8). AML olgularının büyük çoğunluğu sporadik iken yaklaşık %23'ü TSK ile ilişkilidir (9).

Renal AML, TSK ve LAM'ın en önemli klinik özelliklerindedir. TSK olgularının %80'inde renal AML görülmektedir. TSK varlığında renal AML daha genç yaşlarda bilateral, çok sayıda ve daha büyük boyutlarda ortaya çıkmaktadır. Sporadik vakalarda ise unilateral, tek odaklı ve daha küçük boyutlu renal AML tespit edilmektedir (7).

TSK sistemik bir hastalık olup ve otozomal dominant geçişlidir. Tüm dünyada insidansı 1/6.000-10.000 arasında değişmekle birlikte dünya çapında 2.000.000 kişiyi etkilediği öngörülmektedir (6). AML'nin dışında santral sinir sisteminde, ciltte ve diğer organlarda görülen hamartomlar TSK'nın klinik özelliklerindedir (10).

TSK'nın oluşumunda; otozomal dominant geçiş gösteren mTOR yolağının düzenlenmesinde görevli tümör baskılayıcı genler olan TSK-1 ve TSK-2 genlerindeki heterozigosite kaybı rol oynamaktadır. Bu durum AML, LAM, subependimal dev hücreli astrositom, kardiyak sarkom gibi farklı organlarda tümör gelişimine yol açmaktadır (6,7). LAM, ilerleyici ve mortalite oranları yüksek bir interstisyel akciğer hastalığı olup çoğunlukla düz kasların anormal diffüz proliferasyonu ile karakterizedir. LAM, sıklıkla TSK içerisinde karşılaşılmamasına rağmen sporadikolarak da görülebilmektedir (11). AML, sporadik LAM olgularının %32'sinde görülür iken bu oran TSK ilişkili LAM'da %93'e çıkmaktadır (12). LAM tanılı hastaların genetik incelemelerinde ise sıklıkla TSK-2 geninde heterozigosite kaybı karşımıza çıkmaktadır (13).

AML yavaş seyirli bir büyüme hızına sahip olup sıklıkla asemptomatiktir (14,15). Semptomatik AML olgularında ise en önemli başvuru semptomları kanama ve tümör rüptürüne bağlı gelişen ağrı ile hipovolemik şoktur. AML'nin en ciddi semptomu olan kanamanın riski, kitle çapı > 4cm ve anevrizma çapı > 5 mm olan lezyonlarda artmaktadır (16). AML'de kanama riskinin nedeni normal olmayan, elastinden fakir vasküler yapıların varlığıdır (17).

AML olgularında hastanın kesin tedavi şansını kaybetmemesi koşulu ile aktif izlem günümüzde en çok tercih edilen seçenektir. Tedavi seçenekleri ise selektif arteriyel embolizasyon, radyofrekans ablasyon, parsiyel veya radikal nefrektomi ile medikal tedavidir (18). Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun 2017 yılı basımında; büyük tümöre sahip hastaların, gebelik çağındaki kadınların, takip edilmesi veya acil

İYİ HUYLU BÖBREK TÜMÖRLERİNDE MEDİKAL TEDAVİ

durumlarda sağlık kurumlarına ulaşımı zor olan hastaların selektif arteriyel embolizasyon ya da nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilmesi önerilmektedir (19).

Medikal Tedavi

Tuberoskleroz'da TSK-1 ve TSK-2 genlerinin kaybı hücre büyümesi, anjiyogenezis ve proliferasyonunun düzenlenmesinde görev alan bir kinaz olan mTOR'un aşırı aktivasyonuna neden olarak iyi huylu tümörlerin gelişimi- ne yol açar (20).

Günümüzde genetik yolakların ve ilişkilerin daha iyi anlaşılması TSK ya da LAM ile ilişkili renal AML'nin tedavisinde mTOR inhibitörlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Medikal tedavinin amacı; tümör hücrelerinin progresyonunu engellemek ve tümör boyutunu azaltmaktır. Renal AML'nin medical tedavisinde ilk kullanılan mTOR inhibitörü sirolimus olup halen AML tedavisinde onaylanmış tek mTOR inhibitörü everolimus'tur.

Bissler ve ark. 2008 yılında sirolimus'un TSK veya LAM ile ilişkili AML'deki etkinliğini incelemiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 25 hasta, 12 aylık sirolimus tedavisinden sonra görüntüleme yöntemleri ile takibe alınmışlardır. Çalışmanın sonucunda sirolimus tedavisi süresince AML boyutunda anlamlı azalma görülür iken ($p < 0.001$) tedavi bitiminden sonraki takip döneminde tümör boyutunda artış eğilimi saptanmıştır. Ayrıca 5 hastada diyare, piyelonefrit, stomatit ve solunum yolu enfeksiyonu gibi ciddi yan etkiler gelişmiştir. Yazarlar mTOR yolağının baskılanması ile TSK veya sporadik LAM tedavisinde başarı sağlanabileceği sonucuna varmışlardır (21).

Davies ve ark. tarafından yayınlanan çok merkezli faz 2 çalışmada 16 TSK ve/veya sporadik LAM tanılı hastaya sirolimus tedavisi başlanmış ve hastalar takibe alınmıştır. Tedaviye genel yanıt oranı Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST)'ne göre %50 (8/16) olarak bulunmuştur. Toplam 48 AML lezyonunun 41'inde tedavi başlangıcına göre tümör boyutunda azalma, 5'inde artma saptanır iken 2 lezyonun boyutunda değişme gözlenmemiştir. Tümör boyutundaki ortalama küçülme ilk 12 ay için 7.3 mm saptanır iken sonraki 12 ayda bu küçülme 0.7 mm olarak bulunmuştur. Çalışma boyunca en sık görülen yan etkiler oral mukozit ($n=6$), solunum yolu enfeksiyonları ($n=5$) ve proteinüri ($n=5$) olarak belirtilmiştir (22).

Sirolimus (rapamisin) tedavisinin incelendiği bir başka çalışmaya TS tanılı 17 hasta dahil edilmiştir. On iki aylık tedavinin sonrasında AML boyutlarındaki ortalama azalma %66.3 olarak bulunur iken 14 hastanın (%82.4) tümör boyutunda en az %50 oranında azalma saptanmıştır. En sık görülen yan etki 5 hastada görülen aftöz oral ülser olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda yazarlar sirolimus'un TS tedavisinde etkili bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır (23). Aynı hasta grubunun 24 aylık takip sonuçlarının bildirildiği çalışmada ise hastaların 24. ay takiplerinde 10 hastanın (%58.8) tümör boyutunda en az %50 oranında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada tümör boyutundaki azalmanın ilk 12 ay daha belirgin olduğu belirtilir iken tümör boyutundaki azalmanın 12. ve 24. aylar arasında farklı olmadığı bulunmuştur (24).

Bissler ve ark. nun, 2013 yılında yayınladıkları 118 hasta- yı içeren çok merkezli faz 3 çalışmada everolimus tedavisi ($n=79$) plasebo ($n=39$) ile karşılaştırılmıştır. Everolimus grubu-

bunda ortalama yanıt oranı %42 olarak bulunur iken plasebo grubunda bu oran %0 olarak bildirilmiştir. Everolimus tedavisine ortalama yanıt süresi 2.9 ay bulunmuştur. Hastaların 24. hafta takiplerinin sonucunda; AML hacminde en az %50 azalma ise %80'inde ($n=57$) sağlanmıştır. Everolimus tedavisi alan 4, plasebo alan 8 hastada AML hacminde progresyon saptanmıştır. Everolimus grubunda en sık görülen yan etkiler stomatit (%48), nazofarenjit (%24) ve akne benzeri cilt lezyonları (%22) olarak bildirilmiştir. Çalışmanın yazarları everolimus'un AML hacmini kabul edilebilir güvenlik sınırlarında azalttığı ve TSK ile ilişkili AML'nin tedavisi olabileceği sonucuna varmışlardır (25).

Robles ve ark. 19 hastada TSK ilişkili AML tedavisinde everolimus'un güvenlik ve etkinliğini incelemiştir. Bu çalışmada 9 hastanın (%47.4) tümör boyutu >50 azalırken 11 hastanın (%57.9) tümör boyutu >30 oranında azalma göstermiştir. Sadece 1 hastada ciddi yan etki (pnömoni) görülür iken yan etki nedeni ile 8 hastanın tedavi dozu değiştirilmiş ya da tedaviye geçici olarak ara verilmiştir. Yazarlar çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin renal AML'de everolimus tedavisinin faydalı olduğunu desteklediğini bildirmişlerdir (26).

Hatano ve ark. renal AML'de everolimus'un etkinliğini inceledikleri çalışmasında 47 olgunun 46'sında tümör boyutunda azalma saptandığını ve 12 ay sonunda ortalama azalmanın %60 olduğunu rapor etmiştir. Çalışmada en sık görülen yan etkilerin stomatit (%91) ve düzensiz menstruasyon (%65) olduğu ve ilk 6 aylık sürede tüm hastalarda yan etki görüldüğü bildirilmiştir (27).

Everolimus ile yapılan başka bir çalışmada ise 2.5 mg/gün ve 5 mg/gün dozları karşılaştırılmıştır. Tümör boyutundaki azalma 5 mg/gün everolimus tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (28). (%40.7-73.1 vs %10.5-45.3, $p < 0.05$)

Coombs tarafından 2013 yılında yayınlanan derlemede mTOR inhibitörlerinin (sirolimus ve everolimus) renal AML tedavisindeki rolü incelenmiştir. Bu derlemede TSK ilişkili AML'de lezyonların bilateral ve çok sayıda olması nedeni ile cerrahi ve invaziv girişimsel işlemlerin uygun olmadığı ve mTOR inhibitörlerinin AML boyutunu azaltarak hastalara büyük fayda sağladığı sonucuna varılmıştır (29).

Güncel başka bir derlemede ise mTOR inhibitörlerinin TSK ilişkili renal AML tedavisinde etkili olduğu ancak yapılacak çalışmalar ile optimal tedavi dozu ve süresinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (30).

Flum ve ark. tarafından yayınlanan renal AML'nin tanı ve tedavisinin incelendiği derlemenin sonuç kısmında tedavi gereksinimi olan hastalarda nefron koruyucu cerrahi ve selektif arteriyel embolizasyonun tercih edilen seçenekler olduğu, mTOR inhibitörlerinin ise TSK ilişkili AML tedavisinde renal parankimi korunurken tümör kontrolünü sağlaması nedeni ile uygun bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (15).

Uluslararası Tuberoskleroz Kompleksi Konsensüsü (ITSCC)'nin 2012 yılındaki toplantısında; asemptomatik, 3 cm'den büyük çaptaki TSK ilişkili renal AML'nin 1. basamak tedavisinde mTOR inhibitörleri önerilmektedir (31).

Avrupa Üroloji Kılavuzu incelendiği zaman, cerrahi girişim gerektirmeyen 3 cm'nin üzerindeki AML olgularında everolimus ile medikal tedavinin düşünülebileceği belirtilmiştir (19).

Sonuç

Güncel literatür verileri incelendiğinde TSK ilişkili AML hastalarında mTOR inhibitörlerinin kullanımı; invaziv bir girişim olmaması ve tümör hacminde anlamlı azalma sağlanması nedeni ile umut vermektedir. Ancak bu tedavinin yan etki sıklığı, tedavi bitiminde tümör boyutlarında artış görülebilmesi tedavi ile ilgili dikkate alınması gereken konulardır. AML'nin medikal tedavisinde mTOR inhibitörlerinin rutin klinik uygulamada yer alabilmesi için geniş serili, uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Murphy AM, Buck AM, Benson MC, McKiernan JM. Increasing detection rate of benign renal tumors: evaluation of factors predicting for benign tumor histologic features during past two decades. *Urology* 73:1293-1297,2009.
- Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*62:118-128,2012.
- Sriram R, Van Criekinge M, DeLosSantos J, Keshari KR, Wilson DM, Peehl D, et al. Non-invasive differentiation of benign renal tumors from clear cell renal cell carcinomas using clinically translatable hyperpolarized ¹³C pyruvate magnetic resonance. *Tomography* 2: 35-42,2016.
- Mauermann J, de Martino M, Waldert M, Haitel A, Klingler HC, Remzi M, et al. Gender differences in benign renal masses. *World J Urol*31:1051-1057,2013.
- Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 66:924-934,2004.
- Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype—phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 13:731-741,2005.
- Liang S, Cuevas G, Tizani S, Salas T, Liu H, Li B, et al. Novel mechanism of regulation of fibrosis in kidney tumor with tuberous sclerosis. *Mol Cancer* 12:49,2013.
- Giannikou K, Malinowska IA, Pugh TJ, Yan R, Tseng YY, Oh C, et al. Whole exome sequencing identifies TSC1/TSC2 biallelic loss as the primary and sufficient driver event for renal angiomyolipoma development. *PLoS Genet* 12:e1006242,2016.
- Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 72:1077-1082,2008.
- Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol* 149:1201-1208,1996.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 35:14-26,2010.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 372:657-668,2008.
- Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:6085-6090,2000.
- Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K, Gupta M, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 24:1883-1886,2010.
- Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 195:834-846,2016.
- Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*225:78-82,2002.
- Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 15:21-40,1998.
- Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, Herts BR, McLennan G, Remer EM, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int* 114:412-417,2014.
- Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2017. Available at: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study. *PLoS One* 11:e0158476,2016.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 358:140-151,2008.
- Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 17:4071-4081,2011.
- Cabrera López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, BallarínCastán J, et al. Effects of rapamycin on angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Nefrologia* 31:292-298,2011.
- Cabrera-López C, Martí T, Catalá V, Torres F, Mateu S, Ballarín J, et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis* 7:87,2012.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 381:817-824,2013.
- Robles NR, Peces R, Gómez-Ferrer Á, Villacampa F, Álvarez-Ossorio JL, Pérez-Segura P, et al. Everolimus safety and efficacy for renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex: a Spanish expanded access trial. *Orphanet J Rare Dis* 11:128,2016.
- Hatano T, Chikaraishi K, Inaba H, Endo K, Egawa S. Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: A single institution experience in Japan. *Int J Urol* 23:833-838,2016.

İYİ HUYLU BÖBREK TÜMÖRLERİNDE MEDİKAL TEDAVİ

28. Tsai JD, Wei CC, Yang SH, Fan HC, Hsu CC, Tung MC, et al. The effects of everolimus on tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a preliminary report. *Nephrology (Carlton)* 22: 1017-1022, 2017.
29. Coombs EJ. Role of mTOR inhibition in the treatment of patients with renal angiomyolipomas. *J Am Assoc Nurse Pract* 25:588-596,2013.
30. Curatolo P, Bjørnvold M, Dill PE, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, et al. The role of mTOR inhibitors in the treatment of patients with tuberous sclerosis complex: Evidence-based and expert opinions. *Drugs* 76:551-565,2016.
31. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 49:255-265,2013.

Yazışma Adresi:

*Altuğ Tuncel,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, 06120, Sıhhiye, Ankara
Tel: +90 312 508 50 55
e-mail: tuncelaltug@yahoo.com*