

Böbrek Hücreli Karsinomlu Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Demographic Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Renal Cell Cancer: Single Center Experience

Arife Ulaş¹, Burak Bilgin², Didem Şener Dede², F. Tugba Köş¹, Muhammed Bülent Akıncı², Mehmet Ali Nahit Şendur², Bülent Yalçın²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, böbrek hücreli karsinomlu (BHK) hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: 2005- 2014 yılları arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde BHK tanısı ile takip edilen 100 hastaya ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %64'üne radikal nefrektomi, %7'sine parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Histopatolojik olarak berrak hücreli tip %84 oranındaydı. Çoğunluğunu evre IV hastalar oluşturmaktaydı (%55,00) ve en sık metastaz bölgesi akciğerdi (%34). Hastaların 62'sinin metastaz sonrası ilk basamakta interferon (IFN) tedavisi, 49 hastanın ise IFN sonrası tirozin kinaz inhibitörü (TKI) almış olduğu saptandı. Tüm hastaların ortalama takip süresi 24 ay ve ortalama genel sağkalım (GS) 36 ay idi. Sunitinib kullanan hastalarda ise ortalama GS 30 ay ve ortalama progresyonsuz sağkalım (PS) 15 ay bulundu. Grad 3-4 toksisiteler içinde en sık halsizlik (%34,90) ve anemi (%27,90) saptandı. Sunitinib kullanan hastalarda Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) kriterlerine göre iyi, orta, kötü riskli hastalarda ortalama PS'ler ise sırasıyla 45, 15 ve 6 ay idi ($p<0,05$). Çok değişkenli analizde yaşın 65'in üstünde olması ($p=0,04$), gradın 3-4 olması ($p=0,05$) ve MSKCC kriterlerine (sunitinib için) göre kötü riskli olmanın ($p=0,04$) GS'yi kısalttığı saptandı.

Sonuç: Hastalarımızın çoğu genç ve tanıda ileri evredeydi. Kliniğimizde takip ettiğimiz BHK'li nefrektomi geçiren hastalarda ve metastatik aşamada bir TKI olan sunitinib kullanan hastalarda sağkalım sürelerinde belirgin iyileşme olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Böbrek hücreli kanser, tirozin kinaz inhibitör, sunitinib

Abstract

Objectives: The aim of the study was to evaluate demographic characteristics and treatment outcomes of patients with renal cell cancer.

Materials and Methods: Data of 100 patients diagnosed with RCC at Atatürk Research and Education Hospital between the years 2005-2014 were analyzed retrospectively. Kaplan-Meier test was performed for survival analysis.

Results: Radical nephrectomy was performed 64 % of patients, also partial nephrectomy rate was 7%. Histopathologically, clear cell variant's rate was 84%. Most of the patients were stage 4 (55%) and the most common metastatic site was lung (34%). After the development of metastases, first line interferone (IFN) treatment was administered to 62 of patients and 49 of these took tyrosine kinase inhibitor after IFN treatment. For all patients, median follow-up time was 24 months and median overall survival (OS) was 36 months. We determined that OS was 30 months and progression free survival (PFS) was 15 months among patients having received sunitinib. Fatigue (34.90%) and anemia (27.90%) were the most common grade 3-4 toxicities. In patients who used sunitinib, median PFS in the good, intermediate and poor risk patients according to Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) criteria respectively were 45.15 and 6 months ($p<0.05$). In multivariate analysis, we found that age over 65 years ($p=0.04$), grade 3-4 tumors ($p=0.05$) and the poor risk according to MSKCC criteria ($p=0.04$) are associated with decreased overall survival.

Conclusion: The majority of our patients were young and had advanced disease at diagnosis. The significantly improvement in survival has been observed between the nephrectomized and metastatic RCC patients who used sunitinib at our clinic.

Key words: Renal cell cancer, tyrosine kinase inhibitor, sunitinib

Yazışma adresi / Correspondence:

Dr. Arife Ulaş

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, 06200, Bilkent / Ankara / Türkiye

e-posta: drarifeulas@hotmail.com

Geliş Tarihi: 11.01.2016

Kabul Tarihi: 15.03.2016

Giriş

Böbrek hücreli karsinom (BHK), renal korteksten köken alır ve primer böbrek tümörlerinin %80-85'ini oluşturur.¹ Yetişkinlerde görülen malignitelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık görülen kanserler arasında erkeklerde 7. sırada, kadınlarda 9. sırada yer almaktadır.² BHK, çok sayıda patolojik alt tiplerle (berrak hücreli, papiller tip 1, papiller tip 2, kromofob ve diğer nadir tipler) karakterize heterojen bir hastalıktır.³ Yaklaşık %75-80'ini berrak hücreli karsinom oluşturmaktadır.⁴ Metastazı olmayan lokalize hastalığı olanlar için cerrahi sıklıkla küratiftir. Ayrıca, rezektabl primer tümörle birlikte tek metastazı olan hastalarda radikal nefrektomiyle birlikte metastazektomi yapılması uygun seçilmiş hastalarda küratif olabilir. Lokalize hastalık için cerrahi küratif olmasına rağmen lokal ileri BHK'li hastaların %25'inden fazlasında uzak metastaz gelişir.^{5,6}

BHK, kemoterapiye oldukça dirençli olduğu için yüksek doz interlökin (IL-2) veya interferon alfa (IFN-alfa) tedavisi metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide yaygın olarak kullanıldı. Fakat bu tedavilerde ortanca genel sağkalım süreleri yaklaşık 12 ay olup, %20'den daha az yanıt sağladılar.⁷ Ancak, son yıllarda metastatik BHK'nin moleküler biyolojisi ve genetiğinin daha iyi anlaşılmasıyla vasculer endotelial growth factor (VEGF) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) gibi tedavide hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. Metastatik BHK tedavisinde VEGF reseptörlerini inhibe eden küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörlerinin (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) ve dolaşımdaki VEGF'i nötralize eden monoklonal antikorların (bevasizumab), ayrıca mTOR yolağı inhibitörlerinin (temsirolimus, everolimus) kullanılması bu alandaki gelişmelerin belki de yeni bir başlangıcı olmuştur.⁸⁻¹²

Bugüne kadar ilerlemiş BHK'de 6 moleküler hedef ajanlar (sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, interferon, temsirolimus, everolimus) FDA (Food and Drug Administration) onayı aldı. Bu ajanlar arasında en çok kullanılan sunitinib olup klinik pratikte kullanımı ile ilgili veriler artmıştır. Sunitinib, oral, aktif, çoklu hedefli, VEGFR, platelet derived growth factor receptors (PDGFR), Fms-like tyrosine kinase receptors (FLT3), stem cell factor receptor (cKIT) ve glial cell line-derived neurotropic factor receptor (RET)'e karşı geliştirilmiş bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib, hem tümör hücre proliferasyonunu hem de anjiogenezi inhibe eder.¹³ Sunitinibin etkinliği ve güvenilirliği birinci basamak ve sitokin refrakter metastatik BHK tedavisinde büyük çalışmalarla kanıtlanmıştır. Faz III randomize klinik çalışmada mBHK'de birinci basamak tedavide sunitinibin IFN-alfaya karşı üstün etkinliği gösterilmiş olup PS 11 aya karşı 5 ay, ortanca GS'nin 2 yıldan uzun olduğu bulundu.^{8,14}

Biz bu çalışmada, kliniğimizde takip ettiğimiz BHK'li hastaların demografik özellikleri, uygulanan tedavi yaklaşımları, sunitinib tedavisi ve sağkalım sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 2005-2014 yılları arasında BHK tanısı ile takip ve tedavi edilen 100 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın verileri hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki semptomları, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, sigara öyküsü, hastalıklar, tanı yöntemi, histopatolojik özellikleri (histolojik tipi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, nekroz varlığı, grad, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu) ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Uygulanan cerrahi tedavi, sitokin tedavileri (interferon alfa ve interlökin 2), tirozin kinazın inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, pazopanib) diğer tedavi modaliteleri ve sağkalım sonuçları değerlendirildi. Tedavi sırasında gelişen toksisiteler, doz değişimleri kaydedildi. Hastalar TNM kriterine göre evrelendirildi.¹⁵ Yanıt değerlendirmesi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine¹⁶ ve yan etkiler National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AEs) version 4.0 göre yapıldı.¹⁷ Kısa sağkalımla ilgili risk faktörleri, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk klasifikasyonuna göre değerlendirildi.¹⁸

Genel sağkalım (GS), tanıdan hastanın ölümüne veya hastanın klinikte son değerlendirme gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı ve hesaplandı. Hastaliksiz sağkalım süresi (HS), opere olduğu tarihten lokal nüks veya uzak metastaz gelişene kadar geçen süre (ay); progresyonsuz sağkalım süresi (PS) ise hastalığı olanlarda tedavinin başlangıcından hastalık ilerlemesi ya da uzak metastaz gelişene kadar geçen süre (ay) olarak esas alındı.

İstatistiksel analiz:

Veriler, SPSS 15.0 software paket program kullanılarak analiz edildi. Nominal değişkenler ve sayısal veriler için Fisher ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Sağkalım oranları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve karşılaştırmalar log-rank testi ile yapıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler, Cox regresyon modeliyle değerlendirildi. P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 62 (25,00-89,00) olup, %40'ı 65 yaş üstündeydi. Erkek/kadın hasta oranı 2,1 olarak saptandı. ECOG 0-1 olan hasta sayısı 87 idi. Tanıda en sık yakınmaları yan ağrısı (%31) ve hematürüdür (%16). Hastaların % 64,0'üne radikal nefrektomi, %7'sine parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Biyopsi ile tanı alan hasta sayısı 28'di. Histopatolojik olarak 84 hasta berrak hücreli ve 16 hastada berrak hücreli dışı histolojiye sahipti. Çoğunluğunu evre IV hasta oluşturmaktaydı (%55). En sık uzak metastaz bölgeleri, sırasıyla akciğer (%34), kemik (%28) ve karaciğer (%14) idi. 11 hastaya metastazektomi yapılmıştı. Akciğer metastazı olan 4 hastaya, beyin metastazı olan 3 hasta ve surrenal metastazı olan 3 hasta ve kemik metastazı olan 1 hastaya metastazektomi uygulanmıştı. Hastalar, MSKCC kriterlerine göre 33 hasta iyi grupta, 36 hasta orta ve 31 hasta kötü risk grubundaydı. Hastaların %62'si interferon tedavisi almıştı. IFN sonrası TKI alan hasta sayısı 49 idi. Bunlardan 43 hasta sunitinib, 5'i pazopanib 1 hasta da sorafenib almıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Özellikler	n (%)
Yaş (yıl) Ortanca yaş (aralık) ≤65 >65	62 (25,00-89,00) 60 (60,00) 40 (40,00)
Cinsiyet Kadın Erkek	32 (32,00) 68 (68,00)
ECOG performans durumu 0-1 ≥2	87 (87,00) 9 (9,00)
Sigara öyküsü Var Yok Bilinmeyen	35 (35,00) 26 (26,00) 39 (39,00)
Komorbidite Yok Var Bilinmeyen	37 (37,00) 47 (47,00) 16 (16,00)
Tanı Şekli Radikal Nefrektomi Parsiyel Nefrektomi Biyopsi	64 (64,00) 7 (7,00) 28 (28,00)
Tanı Evre 1 2 3 4	14 (14,00) 22 (22,00) 9 (9,00) 55 (55,00)
Histopatoloji Berrak hücreli Berrak hücreli dışı Papiller Kromofob Diğerleri	84 (84,00) 16 (16,00) 10 (10,00) 1 (1,00) 5(5,00)
Tümör boyutu T ₁ -T ₂ T ₃ -T ₄ Bilinmeyen	30 (30,00) 42 (42,00) 28(28,00)
Patolojik Lenf Nodu Yok Var Bilinmeyen	22 (22,00) 9 (9,00) 69 (69,00)
Grad 1-2 3-4 Bilinmeyen	25 (25,00) 33 (33,00) 42 (42,0)
Nekroz Yok Var Bilinmeyen	50 (50,00) 17 (17,00) 33 (33,00)
Lenfovasküler İnvazyon Yok	50 (50,00)

Var	17 (17,00)
Bilinmeyen	33 (33,00)
Sarkomatoid Differansiasyon	2 (2,00)
Kapsül İnvazyonu	
Yok	39 (39,00)
Var	27 (27,00)
Bilinmeyen	34 (34,00)
Tanıda Metastaz	
Yok	45 (45,00)
Var	55 (55,00)
Metastaz Yeri	
Lokal	8 (8,00)
Karaciğer	14 (14,00)
Akciğer	34 (34,00)
Kemik	28 (28,00)
Diğer*	15 (15,00)
Metastazektomi	
Yok	44 (44,00)
Var	11 (11,00)
MSKCC Risk Faktörü	
İyi	33 (33,00)
Orta	36 (36,00)
Kötü	31 (31,00)
Tanıdan Tedaviye Kadar Geçen Süre	
<1 yıl	53 (53,00)
≥1 yıl	40 (40,00)
İnterferon Kullanımı	
Yok	38 (38,00)
Var	62 (62,00)
TKI Kullanımı	
Yok	51 (51,00)
Var	49 (49,00)
TKI	
Sunitinib	43 (43,00)
Pazopanib	5 (5,00)
Sorafenib	1 (1,00)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group,
MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
Diğer; beyin, surrenal, pankreas ve periton

Hastaların, İnterferon tedavisi alma sürelerinin ortancası 3,00 ay (1,00-12,00) olarak bulundu. 12 hastada IFN tedavisine intolerans saptandı. 11 hasta ilk 1 ay içinde tedaviyi bıraktı. Hastaların % 37,09 (23)'ünde yanıt değerlendirmesi yapılamadı. İnterferon alanlarda parsiyel yanıt %8,06 (5), stabil hastalık %12,90 (8) ve progresif hastalık %41,93(26) olarak saptandı. IFN-alfa tedavisi sonrası sunitinib tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 63 (27-78) iken, % 67,40'ünü 65 yaş ve altındaki hastalar oluşturmaktaydı. ECOG PS %86'sında 0-1 idi. % 69,80'i radikal nefrektomi geçirmişti. Sunitinib tedavisi alan 43 hastanın 28'i tanıda metastatikti. En sık metastaz yerleri akciğer (%39,50) ve kemikti (%27,90). Tanı ile sunitinib tedavisinin başlaması arasındaki süre 1 yıldan kısa olan hasta oranı % 65,10 idi. Hastalar MSKCC (sunitinib için) kriterlerine göre 11 hasta iyi grupta, 17 hasta orta ve 15 hastada kötü risk grubundaydı.

Sunitinib kullanan hastalar ortanca 6,0 kür (1,00- 45,00) tedavi aldı. Sunitinib tedavisi sırasında hastaların %53,80'inde doz azaltılması yapıldı ve %36,60'sında tedaviye ara verildi. Yan etkiler arasında tedavi gerektiren hipotiroidi hastaların %30'unda görüldü. Grad 3-4 toksisiteler içinde halsizlik %34,90; anemi %27,90; ciltte döküntü %16,30; mukozit %18,80; el ve ayak sendromu % 13,60; nötropeni %7,00 ve hipertansiyon %4,60 oranında saptandı. Toplamda 16 kür sunitinib alan bir hastada kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 15,0 azaldı, tedaviye ara verildikten 1 ay sonra EF normale geldi. Sunitinib alan hastalarda genel cevap oranı %29,2 (kısmi yanıt) idi. % 20,80'inde stabil hastalık ve %29,20'sinde progresif hastalık saptandı. Hastaların %20,80'inde yanıt değerlendirilmesi yapılamadı.

IFN sonrası TKI olarak sunitinib dışında 5 hasta pazopanib ve 1 hasta da sorafenib aldı. Pazopanib alan hastalarda PS'ler sırasıyla 17, 11, 6, 5 ve 4 ay idi. Bir hasta Sorafenib kullandı ve PS'si 18 ay olarak tespit edildi. Sunitinib sonrası ikinci basamak TKI olarak 4 hasta mTOR inhibitör (everolimus) tedavisi aldı. Bu hastaların 1'inde kısmi yanıt, diğer 2 hastada progresyon saptandı. Bir hasta da intolerans nedeniyle tedavisi kesildi.

Yaşam Analizi:

Tüm hastaların ortanca takip süresi 24,00 ay (1,0-240,0) idi. Takip süresi içinde 68 (% 68,00) hasta ex oldu. Tüm hastaların ortanca GS 36,00 ay (%95 GA: 24,00-47,90) idi. Opere edilen hastalarda ilk nükse kadar geçen zaman ortalama 36,00 ay (10-120 ay) idi. Tanıda metastatik olmayan hastalarda ortanca GS 102,00 ay (%95 GA: 38,00-166,00) iken tanıda metastatik olan hastalarda 9,0 ay (%95 GA: 6,30-11,70) ay idi. Tanıda metastatik olmayan hastalarda ortanca hastaliksız sağkalım 72,00 ay (%95 GA: 57,50-86,50) idi. MSKCC kriterlerine göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca GS'ler sırasıyla 132,00, 24,00 ve 9,00 ay idi ($p < 0,0001$).

Tek değişkenli analizde; ileri yaş ($p=0,03$), ECOG>2 olması ($p < 0,0001$), evre 4 ($p < 0,0001$), patolojik lenf nodu olması ($p=0,01$), tümör gradının 3-4 olması ($p=0,01$), nekroz varlığı ($p=0,008$), nefrektomi olmaması ($p < 0,0001$) ve MSKCC kriterlerine göre kötü riskli olmak ($p < 0,0001$) GS'yi olumsuz etkileyen değişkenlerdi. Erkek cinsiyet ve lenfovasküler invazyon varlığı, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte GS'yi kısaltmaktaydı (Tablo 2). Erkek hastaların % 36,80'i kadın hastaların ise %18,80'i kötü risk grubundaydı. Tek değişkenli analizde GS üzerine anlamlı bulunan faktörler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; yaşın 65'in üstünde olması ($p=0,04$), gradının 3-4 olması ($p=0,05$) ve MSKCC kriterlerine (sunitinib için) göre kötü riskli olmanın ($p=0,04$) GS'yi kısalttığı saptandı.

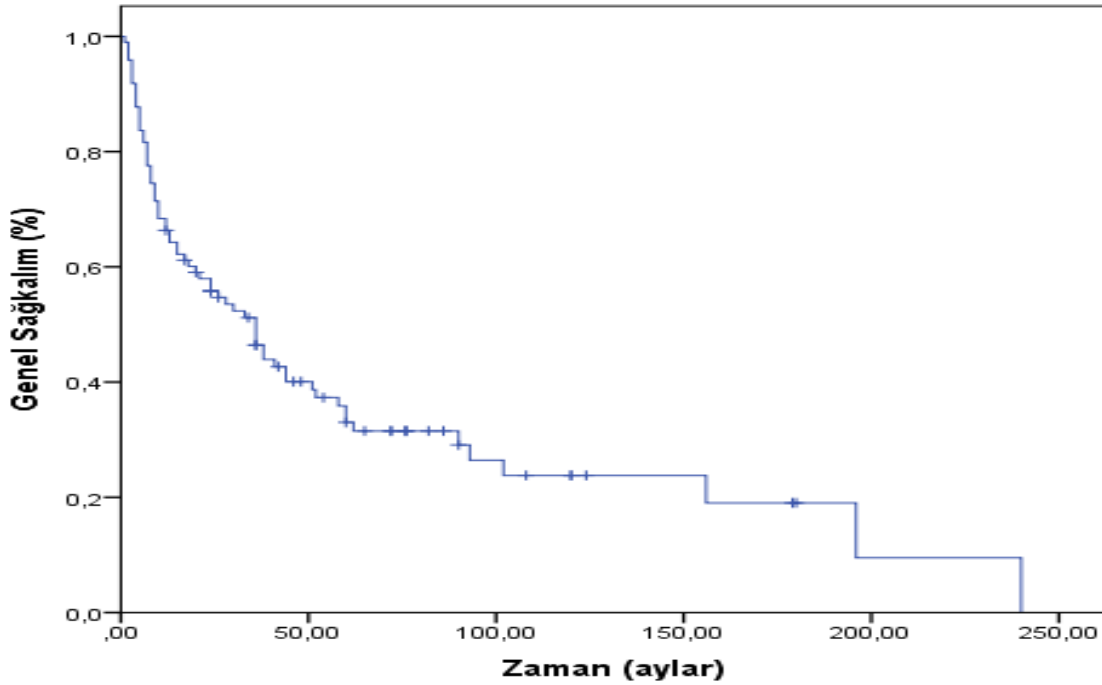
Sunitinib kullanan hastalarda ise ortanca GS 30,00 ay (%95 GA: 17,90-42,00) ve ortanca PS 15,00 ay (%95 GA: 3,4-26,60) Sunitinib kullanan hastalarda MSKCC (sunitinib için) kriterlerine göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca GS'ler sırasıyla 102,0, 36,00 ve 17,00 ay idi ($p < 0,0001$). Sunitinib kullanan hastalarda MSKCC (sunitinib için) kriterlerine göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca PS'ler ise sırasıyla 45,00 ay (%95 GA: 1-99,30), 15,00 ay (%95 GA: 1-33,90) ve 6,00 ay (%95 GA: 1,5-11,40) idi ($p=0,05$).

Tablo 2. Hastaların genel özelliklerine göre genel sağkalım analizleri

Özellikler	Genel Sağkalım%95 CI	P
Yaş (yıl) ≤65 >65	51,00 (20,70-81,30) 26,00 (6,10-45,90)	0,03
Cinsiyet Kadın Erkek	58,00 (16,10-99,9) 30,00 (17,30-42,70)	0,07
ECOG PS 0-1 ≥2	38,00 (27,50-48,50) 4,00 (2,60-5,40)	<0,0001
Sigara İçiyor İçmiyor-Bırakmış	38,00 (12,60-83,20) 30,00 (14,60-65,50)	0,93
Komorbidite Yok Var	26,00 (7,50-44,40) 38,00 (25,60-50,30)	0,95
Evre 1 2 3 4	NR 102,00 (45,80-158,20) 62,00 (30,60-93,40) 9,00 (6,30-11,60)	<0,0001
Histopatoloji Clear Cell Non-Clear	36,00 (21,40-50,60) 21,00 (2,20-55,70)	0,55
Patolojik lenf nodu Yok Var	41,0 (27,10-54,90) 17,0 (11,20-22,80)	0,01
Grad 1-2 3-4	93,00 (37,50-148,50) 38,00 (21,70-54,30)	0,01
Nekroz Yok Var	60,00 (28,40-91,60) 33,00 (1,9-65,10)	0,008
Lenfovasküler invazyon Yok Var	52,00 (34,70-69,20) 15,00 (1,80-28,10)	0,06
Kapsül invazyonu Yok Var	51,00 (25,60-76,40) 41,00 (21,40-60,50)	0,70
Nefrektomi Var Yok	52,00 (34,20-69,80) 8,00 (4,60-11,40)	<0,0001
Metastazektomi Yok Var	36,00 (22,80-49,20) 51,00 (23,70-78,30)	0,54
MSKCC risk faktörü İyi Orta Kötü	132,00 (22,70-184,20) 24,00 (6,00-41,90) 9,00 (6,20-11,70)	<0,0001
MSKCC risk faktörü (Sunitinib) İyi Orta Kötü	102,00 (22,70-181,20) 36,00 (1,00-74,30) 17,00 (6,90-27,10)	<0,0001

Tartışma

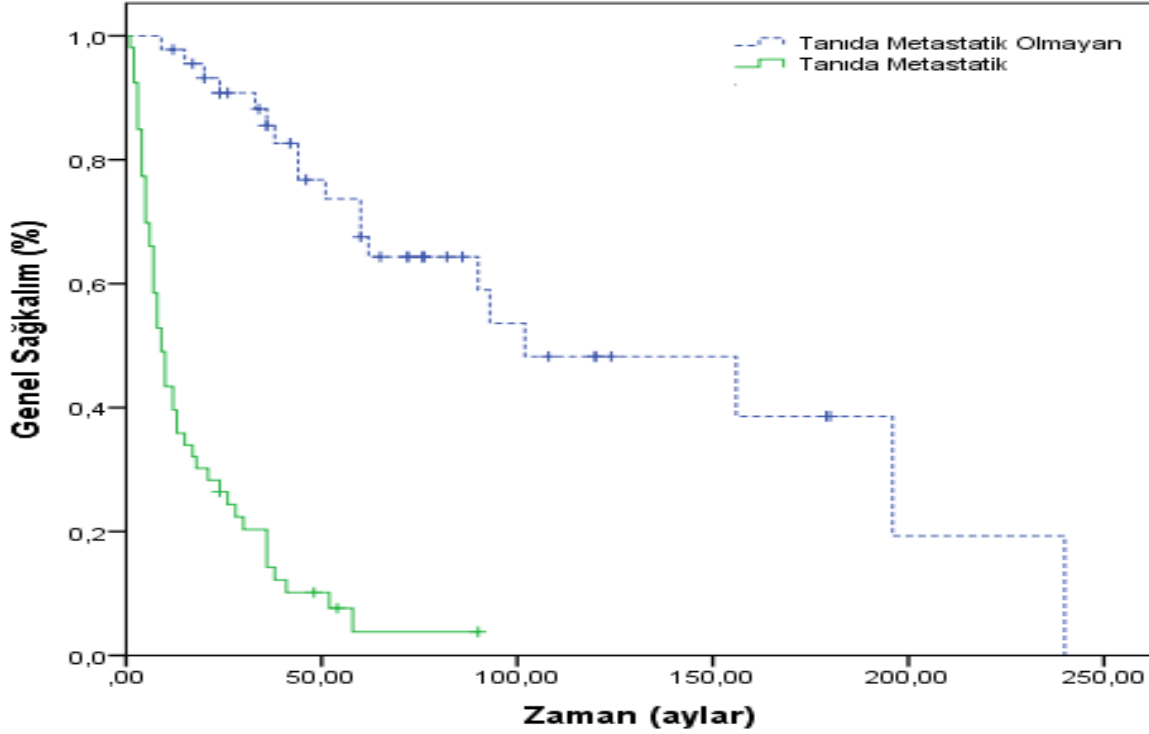
Son yıllarda BHK'nin moleküler biyolojisi, anjiyogenez ve ilgili sinyal yollarının anlaşılmasıyla hastalığın seyri değişmiş ve sağkalımı uzamıştır. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri ve tedavide yeni hedef ajanlarının kullanılmasıyla 10 yıllık yaşam %60'lara ulaşmıştır. Biz, bu geriye dönük çalışmada, son bir dekadı kapsayan, tek bir merkezde takip edilen 100 BHK'li hastada erken evrelerde cerrahinin ve metastatik aşamada ise sitokin tedavileri sonrasında TKI'lerinin uygulanmasıyla sağkalım sürelerinde iyileşme sağladığını saptadık. BHK'li hastalarımızda yaşın 65'in üstünde, tümör grad'ının 3-4 ve MSKCC kriterlerine (sunitinib için) göre kötü riskli olmanın GS'yi kısalttığını tespit ettik.



Şekil 1. Böbrek tümörlü hastalarda genel sağkalım eğrisi

Yaş ve cinsiyet, birçok kanserde, kanser riskinin önemli bir belirteçidir. BHK'de, yaklaşık olarak erkeklerde kadınlardan %50 daha yaygın olup, sıklıkla 6.ve 8. dekadlar arasında ortaya çıkar ve ortanca yaş 64 civarındadır.¹ BHK, bütün yaş gruplarına göre kategorize edildiğinde en büyük riskin 50-70 yaşlar arasında olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Bizim hasta popülasyonumuzda, BHK erkeklerde kadınlardan 2,1 kat daha fazla saptandı. Çalışmamızda, ortanca yaş 62 olup faz III klinik çalışmalara katılan hasta gruplarındaki yaş ortalaması ile benzerdi.⁸ Biz, yaşın 65'in üstünde olmasının (51,00 aya karşı 26,00 ay, p=0,04) sağkalımı predikte eden faktörlerden biri olduğunu saptadık. Yaşın yanısıra, erkek cinsiyette sağkalımı kadınlara göre daha kısa bulmamıza rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (58,00 aya karşı 30,00 ay, p=0,07). Bunun yanısıra, çalışmamızda, erkek hastaların kötü risk grubundaki oranı kadın hastalara göre daha yüksek saptandı. 1973-2004 yıllarını kapsayan SEER

verilerinde 35336 böbrek tümörlü olguların %63'ü erkek olup ileri yaş ve erkek cinsiyet, bağımsız prediktif faktörler olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, erkek hastalarda tümör boyutunun daha büyük olması, yüksek patolojik grad ve ileri evre olmaları, sağkalımlarının kadınlardan daha kısa olmasıyla ilişkilendirilmiştir (ortanca GS 130,00 aya karşı 110,00 ay, $p < 0,0001$).²⁰

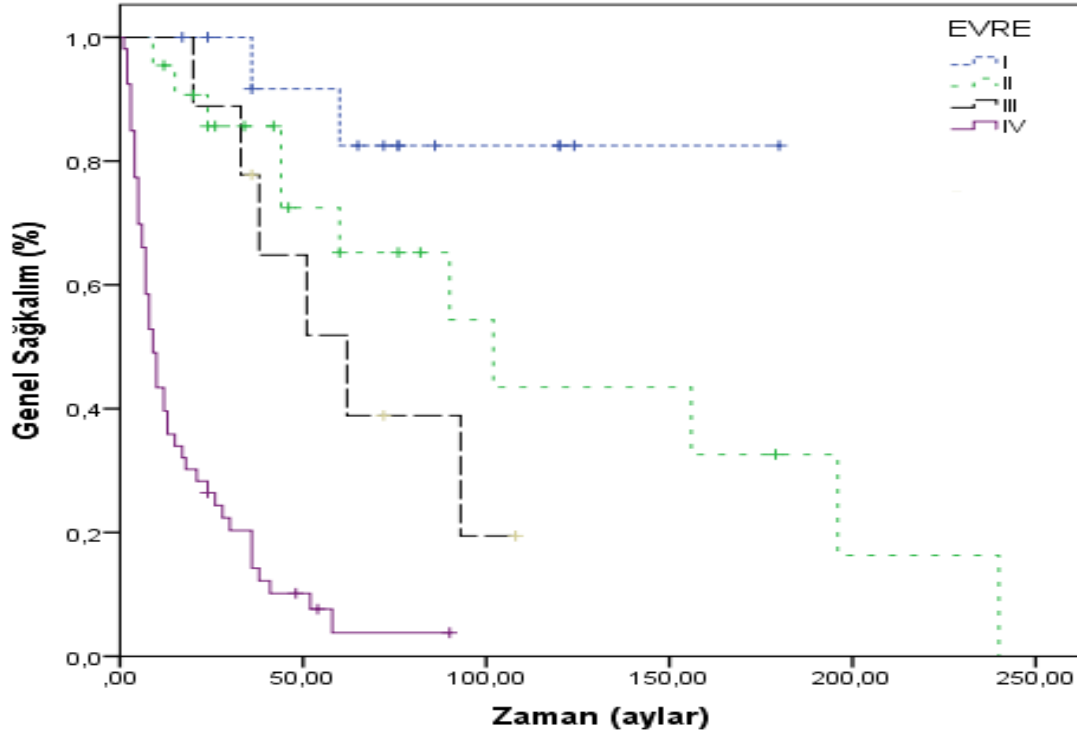


Şekil 2. Tanıda metastatik olan ve olmayan böbrek tümörlü hastalarda genel sağkalım

Uluslararası kanser araştırma ajansının raporuna göre esas histolojik alttipler olarak %75- 80'i berrak hücreli, %10-15'i papiller ve %5-10'unu kromofob tümörler oluşturur.⁴ Bizim çalışmamızda, %84'ü berrak hücreli, %10 papiller ve %1 ise kromofob idi. Sistematik bir derlemede, 11 çalışmada sunitinib kullanan berrak hücreli dışı histolojiye sahip hastalarda ortalama PS'yi 1,6 ile 8,9 ay ve 9 çalışmada ise ortalama GS 12-22 ay arasında bulunmuştu.²¹ Bu çalışmada berrak hücreli dışı olup sunitinib kullanan hasta sayısı yetersiz olduğundan analiz edilememiştir. BHK'de histolojik grad sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktördür. Bir çalışmaya göre 5 yıllık sağkalım oranları, sırasıyla grad I,II ve III-IV sırasıyla %89, %65 ve %46 idi.²² Çalışmamızda, tümörün patolojik olarak Fuhrman gradına göre III ve IV olması GS'yi belirgin kısalttığı saptandı (93 aya karşı 38 ay, $p=0,047$).

SEER verilerine göre 2002 -2008 yılları arasında BHK'la presente olan hastaların %62'si lokalize hastalık, %17'si bölgesel hastalık ve %17'si metastatik hastalık olarak bildirildi.¹ Bizim çalışmamızda ise bu verilerden farklı olarak tanıda metastatik hastalık oranını %55 gibi daha yüksek oranda saptadık. En sık uzak metastaz bölgeleri ise sırasıyla akciğer (%34), kemik (%28) ve karaciğer (%14) idi. Literatürde ise metastatik hastalıkla presente olan BHK'li hastaların yaklaşık %30'unda sıklıkla akciğer, yumuşak doku, kemik, karaciğer, deri ve beyin metastazı saptanmıştır.²³ 2007'de yayınlanan faz III klinik çalışmada ise akciğer ve karaciğer metastazı oranları çalışmamıza kıyasla daha yüksek olup kemik metastaz oranları benzerdi.⁸ Hastaların çoğu erken evrede

asemptomatik olmasına rağmen, BHK sıklıkla geç evrelerde tanı alır. En yaygın semptomlar, sırasıyla hematüri, yan ağrısı ve batında kitledir.²⁴ Bizim hastalarımız en sık başlangıç yakınmaları olarak yan ağrısı (%31) ve hematüri (%16) ile başvurmuşlardı.



Şekil 3. Evrelere göre genel sağkalım

Çalışmamızda nefrektomi oranı (%71), randomize çalışmalara göre daha düşüktü. Law ve arkadaşlarının 1995'te yaptığı çalışmada nefrektomi oranı %86 iken 2009 da yapılan bir diğer çalışmada bu oran %89 olarak bildirilmişti.^{7,14} Biz, tanıda metastazı olmayan, nefrektomi yapılan hastalarda ortanca GS'yi 52 ay, evre 4 hastalarda ortanca GS'yi 9 ay bulduk. Daha önceki çalışmalarda da evre 4 hastalarda ortanca GS 8-12 aydı.²⁵ Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda metastatik hastalıkta yeni hedef tedaviler ile ortanca sağkalımın 28-29 aylara kadar çıktığı görüldü.²⁶ Bizim çalışmamızda da sunitinib tedavisi verdiğimiz metastatik hastalıklarda ortanca sağkalım 30 aya ulaştı.

Motzer tarafından 4 veya 5 prognostik faktör, sağkalımı predikte eden bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmişti. İleri evre 670 hastayla yapılan çalışmada, Motzer'in tanımlamalarına göre, bu risk faktörlerine göre hastaların %25'i iyi riskli, %53'ü orta riskli grupta, %22'si kötü riskli grupta bulundu. Sırasıyla ortanca sağkalımlar ise 20 ay, 10 ay ve 4 ay idi.²⁷ Biz MSKCC modeline göre çalışmamızda sunitinib kullanan hastaları analiz ettik. Bu kriterlere göre 11 hasta iyi grupta, 17 hasta orta ve 15 hastada kötü risk grubundaydı. Bu kriterlere göre iyi, orta, yüksek riskli hastalarda ortanca sağkalımlar sırasıyla 102, 36 ve 17 ay idi (p <0,0001).

Sitokin tedavisi (interferon alfa ve interlökin-2) metastatik BHK'de esas tedavi olmasına rağmen bu ajanların etkinliği sınırlıdır ve önemli toksik etkilerle ilişkilidir. Günümüzde, hem sitotoksik hem de sitostatik etkiye sahip yeni hedef tedavilerle

etkinlik artmıştır.²⁸ Çalışmamızda, hastaların %62'si metastatik hastalıkta ilk basamakta IFN tedavisi almıştı. IFN tedavisine yanıt oranı %8,06 olup %41,93 hastada progresyon saptadık. Motzer ve arkadaşlarının, 750 hastayla yaptıkları faz III randomize çalışmada sunitinib tedavisinin IFN'ye karşı daha iyi yanıt sağladığı (%31'e karşı %6) ve PS'yi (11 aya karşı 5 ay, $P < 0,001$) iyileştirdiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmanın 2009'da açıklanan güncellenmiş sonuçlarında ise yanıt oranları (sunitinib %47 ve IFN %12, $p < 0,001$) ve ortanca sağkalımda 2 yıldan daha fazla uzamaya yol açtığı gösterildi (26,40 aya karşı 21,80 ay; $p = 0,05$).^{8,14} Çalışmamızda, sunitinib kullanan hastalarda ortanca OS ve PS sırasıyla 30 ay ve 15 ay idi. Klinik çalışmalarda sunitinible tedavi edilen hastalarda GS 18,40 ile 26,40 ay arasında iken, PS 9,90 ile 11 ay arasındaydı.^{8,14,29,30}

Biz bu çalışmada, ortanca GS ve PS'leri bu klinik çalışmalara göre daha yüksek bulduk. Bu sonuçlara, bizim çalışma grubumuzda hasta sayısının az olması ve bu hastaların çoğunluğunun iyi ve orta risk grubunda olmasının katkısının olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda, sunitinib tedavisinin ortanca 6 kür kullanıldığı ve toksiteye bağlı % 53,80'inde doz azaltılması yapıldığını saptadık. Klinik sonuçlar, klinik çalışmalarda bildirilenlere göre daha iyi idi. Ayrıca günlük uygulamada hastaya göre tedavi düzenlemelerinin yapılmış olması ve toksisitelerde tedaviyi hemen kesmek yerine doz ayarlamaları ve gerekirse tedaviye ara verilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Bu şekilde tedaviye daha uzun süre devam etmeye çalıştık. Yaptığımız doz redüksiyonu oranı (%53,80) yapılmış faz III randomize çalışmadan daha yüksekti. İlaça bağlı yan etkiler arasında tedavi gerektiren hipotiroidi oranı (%30), grad 3-4 anemi (%27,90) ve halsizlik (%34,90) klinik çalışmaya göre daha yüksek oranda saptandı.¹⁴ Yapılan çalışmalarda, ilk basamak sunitinib tedavisini uzun süre alan hastalarda daha uzun GS ve PS elde edildiği bildirilmiştir.³¹ Önceki çalışmalar, sunitinib tedavisinin yeterli doz yoğunluğunun sürdürülmesinin optimal klinik sonuçları elde etmede hastalar için önemli olduğunu destekledi. Sunitinib için bir doz yanıt ilişkisi belirlenmiştir. Preklinik faz I ve II çalışmalarda sunitinib doz bağımlı şekilde tirozin kinazı inhibe eder. Artan maruziyet ve doz arasındaki ilişki yanıtı destekler. Tedavi sırasında yeterli doz yoğunluğunu sürdürmek tedaviye yanıtta en önemli durumdur.^{32,33}

Günlük pratikte, sunitinibin tedavi optimizasyonunda toplum pratiğinde hala önemli zorluklar olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, sunitinib tedavi toksitelerinin iyi yönetilemediği için sürdürülmesi mümkün olmamış ve yan etkiler ortaya çıktığı zaman tedavi toksisitesini yönetmek yerine ilacın kesilip pazopanib gibi farklı bir ajana geçildiği görülmüştü.³¹ Tedavi yönetimindeki kompleks durumdan dolayı sunitinib tedavisi alan hastalarda 2/1 (iki hafta ilaç 1 hafta ara verilmesi gibi tedavi şemaları hastaların tedaviyi daha kolay tolere etmelerini, yeterli dozda ve sürede almalarını sağlamaktadır. Ancak bu gibi yaklaşımların prospektif çalışmalarla konfirme edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde hastalarda tedavi bireyselleştirilmeleri belki de sağkalımda belirgin değişikliğe yol açacaktır.^{34,35}

Çalışmamızın, geriye dönük ve heterojen bir grubu kapsamı (evre, yaş, PS, metastaz bölgesi) limitasyonları arasında yer almaktadır. Çalışmamızın tek bir kanser araştırma merkezinde takipli olan, tedavi yaklaşımlarının değişmediği ve laboratuvar verileri için belirli referans değerleri olan hastalardan oluşması kısmen bir avantaj olabilir. Yanıt değerlendirilmesinin aynı şekilde yapılmış olması ve yan etki yönetiminde benzer yaklaşımların uygulanmış olması da avantajlar arasında yer alır.

Biz, bu çalışmada, ortanca GS ve PS'leri klinik çalışmalara göre daha yüksek bulduk. Bu sonuçlara, bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması ve bu hastaların çoğunluğunun iyi ve orta risk grubunda olmasının katkısının olabileceğini düşünüyoruz. Klinik çalışmalardan daha farklı klinik sonuçlar elde etmemiz hasta seçimindeki farklılıklara ve sunitinib tedavisinin süresine ve doz yoğunluğuna bağlı olabilir. Ancak hasta sayımızın azlığı ve çalışmamız geriye dönük olduğu için doz yoğunluğu ve ayrıntılı ilaç etkileşimleri değerlendirilemedi.

Sonuç olarak, hastalarımızın çoğu erkek, 65 yaşından genç ve tanıda ileri evredeydi. Çalışmamızda tümör gradının yüksek olması, ileri yaş ve MSKCC kriterlerine göre kötü riskli olmak sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdir. Kliniğimizde takip ettiğimiz BHK'li nefrektomi geçiren hastalarda ve metastatik aşamada bir TKI olan sunitinib kullanan hastalarda sağkalım sürelerinde belirgin iyileşme olduğu gözlemlendi. Daha önceki verilere kıyasla doz değişikliği yapıma sıklığının daha yüksek oranda olmasına rağmen yan etkilerin iyi yönetilerek tedaviye devam edilmesi, sağkalım süresinde artışı devam ettirebilir. Daha büyük ve prospektif çalışmalar, antianjiojenik ajanlarının yan etki yönetimi ve bireyselleştirilmiş tedavi için doz değişimlerine açıklık getirebilir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
2. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;28;373(9669):1119-32.
3. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii49-56.
4. Ebele JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organisation classification of tumours International Agency for Research on Cancer. France: Lyon; 2004.
5. 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;30:843-52.
6. 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.
7. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(5):824-32.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
10. Escudier B, Bellmunt J, Négrier 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.
11. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
12. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256-65.
13. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.

14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-90.
15. Sobin LH, Gospodarowicz, Wittekind CH, eds. *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2009:193-5.
16. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, 2009, U.S Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute. Available from URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14. (Date of Access:25 Dec, 2015).
18. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454-63.
19. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *The Journal of Urology* 2006; 176(6 Pt 1):2397-400.
20. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *European Urology* 2008;54(1):133-40.
21. Abdel-Rahman O, Fouad M. Efficacy and toxicity of sunitinib for non clear cell renal cell carcinoma (RCC): a systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(2):238-50.
22. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090-5.
23. Garnick MB. Primary neoplasms of the kidney. In: Brady HR, Wilcox CS, editors. *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1998: pp. 337-41.
24. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28:1165-77.
25. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *Cancer J Clin* 2005;55:10.
26. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014;25(1): 149-54.
27. 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.
28. Van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, Boven E. Targeted therapies in renal cell cancer: recent developments in imaging. *Target Oncol* 2010; 5: 95-112.
29. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1371-7.
30. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757-63.
31. Schnadig ID, Hutson TE, Chung H, Dhanda R, Halm M, Forsyth M, et al. Dosing patterns, toxicity, and outcomes in patients treated with first line sunitinib for advanced renal cell carcinoma in community-based practices. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(6):413-21.
32. Ravaud A, Bello CL. Exposure-response relationships in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: maintaining optimum efficacy in clinical practice. *Anticancer Drugs* 2011;22:377-83.
33. Rini BI, Escudier BJ, Michaelson MD, et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30(5 Suppl):354.
34. Najjar YG, Mittal K, Elson P, Wood L, Garcia JA, Dreicer R, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1084-89.

35. Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, Williams R, Milot LM, Atri M, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014;32:480-7.