

# Sunitinib ile tedavi edilen metastatik böbrek hücreli karsinom hastalarının klinik olarak değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

Clinical evaluation of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Single center experience

Senem KARABULUT,<sup>1</sup> Meltem EKENEL,<sup>1</sup> Ayça İRİBAŞ,<sup>2</sup> Emin DARENDELİLER,<sup>2</sup> Mert BAŞARAN,<sup>1</sup> Sevil BEVBK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul*

<sup>3</sup>*Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul*

## AMAÇ

Çalışmamızda metastatik böbrek hücreli karsinomlu (mBHK) hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Merkezimizde 2006–2013 yılları arasında sunitinib ile tedavi edilen ve takipleri yapılan 105 mBHK'lı hastanın verileri geriye dönük incelendi.

## BULGULAR

Ortanca yaş 57 yıl idi ve hastaların %67'si erkekti. Berrak hücreli dışı histolojik alt tip %13 oranındaydı. Hastaların %71'i sunitinib tedavisini kesintisiz olarak aldı. Objektif cevap oranı %20 idi. En sık rastlanan grad 3–4 toksisite anemi (%15) idi. Ortanca progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) sırasıyla 9 ve 21 ay idi. Çok değişkenli analizde, sunitinib tedavi cevapsızlığı ( $p<0.001$ ) PS üzerine ve sunitinib tedavi cevapsızlığı ( $p<0.001$ ), cerrahi yapılmamış olması ( $p=0.05$ ) GS üzerine olumsuz etkili olduğu saptandı.

## SONUÇ

Çalışmamız nispeten kötü prognostik grup hasta içermesine ve toksisiteye bağlı daha fazla doz değişikliği yapılmış olmasına rağmen medyan PS ve GS literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

**Anahtar sözcükler:** Cevap oranı; kötü prognozlu gruplar; metastatik böbrek hücreli karsinom; sağkalım; sunitinib.

## OBJECTIVES

In our study, we aimed to evaluate the clinical characteristics and treatment outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

## METHODS

Data of 105 mRCC patients treated and monitored at our center between 2006–2013 was studied retrospectively.

## RESULTS

Median age was 57 years. Of the patients, 67% was male. The rate of non-clear cell subtype was 13%. Seventy-one percent of the patients received sunitinib without interruption where objective response rate was 20%. The most common grade 3–4 toxicity was anemia (15%). Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 9 and 21 months, respectively. In multivariate analysis, sunitinib treatment unresponsiveness ( $p<0.001$ ) had a negative impact on PFS whereas treatment unresponsiveness ( $p<0.001$ ) and absence of surgery ( $p=0.05$ ) were the factors that decreased OS.

## CONCLUSION

Median duration of PFS and OS was consistent with the literature despite the fact that relatively poor prognostic group of patients were included and more dose modifications were needed due to toxicity in our study.

**Key words:** Response rate; poor prognosis groups; metastatic renal cell carcinoma; survival; sunitinib.

Dünyada böbrek kanserleri tüm yetişkin kanserlerinin yaklaşık %3.9'unu oluşturmaktadır ve ortanca tanı yaşı 64'tür.<sup>[1]</sup> Böbrek hücreli kanser, böbrek tubulus epitelinden gelişmektedir. Tanıda kullanılan görüntüleme teknikleri ve tedavideki gelişmeler sayesinde, son yıllarda 10 yıllık yaşam oranı %65'e varan oranlara çıkmıştır. Hastaların %30'undan fazlası tanı sırasında hastalık ileri evredir ve tedavi edilmiş lokalize hastalık sonrası nüks oranları %40 civarındadır.<sup>[2,3]</sup> Metastatik böbrek hücreli kanser (mBHK), kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir ve geçmiş yıllarda tedavide interlökin-2 veya interferon alfa gibi sitokinler kullanılmıştır. Bu tedavilere cevap oranları (%5–20) ve ortanca genel sağkalım süreleri (12 ay) oldukça düşüktür.<sup>[4–6]</sup> Son yıllarda mBHK'da alt moleküler değişikliklerin anlaşılmasına başlanması ile tedavide vascular endothelial growth factor (VEGF) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağına etkili birçok yeni hedef moleküller geliştirilmiştir. Bu hedef tedavilerden sorafenib, sunitinib, bevacizumab ve temsirolimus klinik faz III çalışmalarla hızlıca birinci basamak tedavide yerini almıştır.<sup>[7–11]</sup>

Sunitinib, mBHK'da çok merkezli randomize faz III çalışmada interferon ile karşılaştırıldığında, çok etkileyici sonuçlar göstermiştir ve birinci seçimde standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Ancak, bu çalışmanın hasta seçim kriterlerine bakıldığında, genel hasta popülasyonunu temsil etmediği anlaşılmaktadır.<sup>[7]</sup>

Türkiye'de sunitinibin mBHK hastalarındaki etkinliği hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu nedenle, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde, ilk basamakta sunitinib ile tedavi edilen mBHK'lı hastaların sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2006–2013 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde mBHK nedeni ile tedavi görmüş 105 hasta alındı. Hasta dosyalarından hasta/hastalık karakteristikleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların performans durumunu belirlemede ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skalası kullanıldı. Kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, komor-

bid hastalık olarak kabul edildi. Hastalara BHK teşhisi, ultrason eşliğinde ince iğne biyopsi ve/veya nefrektomi materyalinin histolojik analizi ile kondu. Her hasta tedavi öncesi prognostik modelleme için Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ve International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kriterlerine göre değerlendirildi.<sup>[12,13]</sup>

Sunitinib tedavisi 37.5 mg/gün veya 50 mg/gün (dört hafta verilip iki hafta ara verme) olarak uygulandı. Üç aylık tedavi sonrası görüntüleme (bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme) ve klinik değerlendirmede yanıt oranları Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) versiyon 1.1'e göre; tüm hedef lezyonların yok olması tam yanıt, başlangıçtaki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %30 azalma olması parsiyel yanıt, parsiyel yanıt kadar küçülmemiş-progresif hastalık kadar büyümemiş (<%30 az küçülme, <%20 az büyüme) stabil hastalık, bazaldaki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %20 artış olması veyabir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşması progresif hastalık olarak tanımlandı.<sup>[14]</sup> Tam yanıt, parsiyel yanıt ve stabil hastalık yanıtı alınan hastalar sunitinib tedavisine cevaplı olarak kabul edildi.

Toksisite değerlendirilmesi Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 4.0'e göre değerlendirildi. Sunitinib tedavisi sırasında doz değişikliği, doz düşürme ve/veya doza ara verme şeklinde yapıldı. Doz düşüklüğü grad 3–4 toksisite varlığında ve doza ara verme progresyon ve/veya grad 3–4 toksisite varlığında yapıldı. Tiroid disfonksiyonu ve/veya hipertansiyon, doz düşüklüğü yapılmaksızın uygun medikasyon ile tedavi edildi.

Progresyonsuz sağkalım (PS); tedaviye başlangıç tarihinden hastalığın progrese olduğu tarihe, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak belirlendi. Genel sağkalım (GS) süresi; tedaviye başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (Chi-

çago, Illinois, U.S.A.) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin tek değişkenli sağkalım analizi, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım farkları log-rank testi ile analiz edildi. Çok değişkenli analiz, istatistiksel anlamlı tek değişkenli analiz parametreleri ve Cox'un oransal Hazards regresyon analizi ile değerlendirildi. Değişkenlere ait Hazard oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı. P değeri  $\leq 0.05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların ortanca yaşı 57 ve yaş aralığı 24–82 arasında değişmekteydi. Erkek hasta sayısı 70 (%67) idi ve komorbid hastalık hastaların %44'ünde mevcuttu. Hastaların %23'ünde ECOG performans durumu 2 idi. Tanı yöntemi olarak laparoskopik nefrektomi hastaların %10'unda (n=11), açık nefrektomi %73'ünde (n=77), biyopsi %16'sında (n=17) uygulandı. Lokal nüks hastaların %29'unda ve uzak metastaz %87'sinde mevcuttu. Sıklık sırasına göre uzak metastaz yerlerinin sırasıyla; akciğer (%59), kemik (%31), karaciğer (%20), mediastinal lenfadenopati (%20), retroperitoneal lenfadenopati (%13) ve beyin (%7) olduğu görüldü. Sunitinib tedavisi öncesi metastazektomi hastaların %16'sında (n=17) uygulandı; fakat sunitinib tedavisi sonrası cerrahi yapılabilen hasta mevcut değildi. Hastaların %13'ü berrak hücreli dışı histolojik alt tipe sahipti. Hastaların %40'ında T3-4 tümör ve %20'sinde nod pozitifliği mevcuttu. MSKCC kriterlerine göre, hastaların %60'ı orta ve %6'sı yüksek riske sahipti (Tablo 1).

Objektif cevap oranı %20 ve hastalık kontrol oranı %77 idi. Altmış beş yaş ve üstü, performans skoru 2, berrak hücre dışı histolojik alt tipe sahip ve beyin metastazı olan kötü prognozlu hastalar değerlendirildiğinde; genel hasta popülasyonuna göre bu hasta grubunda cevap oranlarının düşük olduğu görüldü. Ayrıca, PS ve GS süreleri 65 yaş ve üstü hastalar hariç genel hasta popülasyonuna göre anlamlı olarak kısaydı (Tablo 2). Sunitinib tedavisinin 50 mg/gün dört hafta verilip iki hafta ara

(aralıklı) verilmesinin 37.5 mg/gün (devamlı) verilmesine göre PS üzerine anlamlı katkısı olmadığı saptandı (p=0.53). Sunitinibin aralıklı verilmesinin, GS süresini uzattığı fakat bu durumun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.38) (Tablo 3).

Grad 3-4 hematolojik toksisite olarak en sık anemi (%15); non-hematolojik toksisite olarak ise sırasıyla; halsizlik (%13), el-ayak sendromu (%11) ve hipertansiyon (%8) idi (Tablo 4). Sunitinib tedavisi sırasında doz değişikliği hastaların %58'sinde (n=61), doz azaltma %48'inde (n=50) ve doz ara verme %31'inde (n=32) yapıldı. Tedavi yanıtının değerlendirildiği üçüncü ayda hastaların %39'unda doz değişikliği yapılırken, beşinci ayda %59'unda ve dokuzuncu ayda %71'inde doz değişikliği yapıldı.

İkinci seri tedavi olarak mTOR inhibitör tedavisi 34 hastaya verildi. İki hastada parsiyel yanıt, 12 hastada stabil hastalık ve 17 hastada progresif hastalık yanıtı alındı. Hastaların %24'ünde (n=8) toksisite nedeni ile doz değişikliği yapıldı. Üçüncü seri tedavi üç hastaya verildi.

Ortanca 20 aylık (aralık, 1–90) takip süresinin sonunda, hastaların %76'sı (n=80) hastalık nedeniyle hayatını kaybetti. Hastaların %80'inde (n=84) klinik ve/veya radyolojik olarak progresyon tespit edildi. PS analizinde ortanca sağkalım dokuz ay (%95 güven aralığı (GA): 7–11) ve bir-yıllık PS oranı %42 (%95 GA: 31–52) olarak belirlendi. GS için ortanca sağkalımın 21 ay (%95 GA: 11–31) ve üç-yıllık GS oranının %33 (%95 GA: 23–42) idi. Tek değişkenli analizde, erkek cinsiyet (p=0.04), performans skorunun 2 olması (p=0.03), MSKCC kriterlerine göre yüksek riskli hastalığa sahip olmak (p=0.004), cerrahi uygulanmaması (p=0.03), sunitinib tedavisi sırasında doz değişikliği yapılması (p=0.02) ve sunitinib tedavi cevapsızlığı (p<0.001) PS üzerine olumsuz etkili değişkenlerdi. Erkek cinsiyet (p=0.05), performans skorunun 2 olması (p=0.004), berrak hücreli dışı histolojik alt tip (p<0.001), MSKCC kriterlerine göre yüksek riskli hastalığı olmak (p<0.001), IMDC kriterlerine göre yüksek riskli hastalığı olmak (p=0.006), cerrahi uygulanmaması (p<0.001), sunitinib tedavi cevapsızlığı (p<0.001) ve ikinci seri tedavi verilmemiş olmasının (p=0.04) GS süresi üzerinde olumsuz

**Tablo 1**  
Hasta ve hastalık özellikleri

Özellikler	n	%
Hasta sayısı	105	100
Yaş		
Ortanca yaş, yıl: 57 (aralık, 24–82)		
Cinsiyet		
Erkek	70	67
Kadın	35	33
ECOG performans durumu		
0	38	36
1	40	38
2	24	23
Bilinmeyen	3	3
Komorbidite		
Var	46	44
Yok	56	53
Bilinmeyen	3	3
Tanı şekli		
Biyopsi	17	16
Parsiyel nefrektomi	4	4
Radikal nefrektomi	80	76
Bir böbrek parsiyel, diğeri radikal nefrektomi	4	4
Metastaz yeri		
Lokal nüks	30	29
Uzak metastaz	91	87
Akciğer	62	59
Kemik	32	31
Karaciğer	21	20
Mediastinal lenfadenopati	21	20
Retroperitoneal lenfadenopati	14	13
Beyin	7	7
Histoloji		
Berrak hücreli	87	83
Sarkomatöz/Non-sarkomatöz	22/65	21/62
Berrak hücreli dışı	14	13
Papiller/kromofob/translokasyon tip	8/5/1	
Sınıflanmayan	4	4
Grad		
1/2	3/10	3/10
3/4	37/33	35/31
Raporlanmayan	22	21
Patolojik tümör (pT)		
1/2	12/17	11/16
3/4	41/11	39/11
Bilinmeyen	24	23
Patolojik nod (pN)		
Pozitif	21	20
Negatif	19	18
MSKCC kriteri		
Düşük risk	15	14
Orta risk	63	60
Yüksek risk	6	6
Bilinmeyen	21	20
IMDC kriteri		
Düşük risk	9	9
Orta risk	49	47
Yüksek risk	9	9
Bilinmeyen	38	36

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium.

**Tablo 2**

Tedavi detaylarının değerlendirilmesi

Hastalık karakteristikleri	Hasta altgrupları				
	Tüm hastalar	Beyin metastazı	ECOG performans skoru 2	Berrak hücreli dışı	65 yaş üstü
Sunitinib tedavi cevabı, (n)	105	7	24	14	27
Tam yanıt	1	0	0	0	0
Parsiyel yanıt	20	0	3	1	4
Stabil hastalık	60	5	12	7	19
Progresif hastalık	24	2	9	6	4
Objektif cevap oranı, n (%)	21 (20)	0 (0)	3 (13)	1 (7)	4 (15)
Hastalık kontrol hızı, n (%)	81 (77)	5 (71)	15 (63)	8 (57)	23 (85)
Progresyonsuz sağkalım; ortanca (%95 GA) ay	9 (7–11)	5 (0–11)	5 (3–8)	8 (5–11)	9 (5–13)
Genel sağkalım; ortanca (%95 GA) ay	21 (11–31)	7 (1–13)	14 (11–18)	14 (1–27)	20 (1–39)

ECOG: Eastern cooperative oncology group; GA: Güven aralığı.

etkisi olduğu tespit edildi. Tek değişkenli analizde, PS ve GS üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olan değişkenler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde; sunitinib tedavi cevapsızlığının ( $p<0.001$ ) PS süresini ve cerrahi uygulanmaması ( $p=0.05$ ), sunitinib tedavi cevapsızlığının ( $p<0.001$ ) GS süresini kısalttığı tespit edildi (Tablo 5 ve 6).

### TARTIŞMA

Bu çalışmada bilim dalımızda takip edilen mBHK'li hastalar geriye dönük olarak incelenerek epidemiyolojik ve klinik özellikleri belirlenmeye

çalışılmıştır. Ayrıca, sunitinib tedavisinin başarısı, sağkalıma etkisi ve prognostik faktörler ortaya konmuştur.

Sunitinib malat, oral kullanılan ve stem cell factor receptor (Kit), Fms-like tyrosine kinase 3, colony-stimulating factor receptor type 1, glial cell line-derived neurotrophic factor receptor (RET), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), fetal liver tyrosine kinase reseptör 3 ve VEGF 1, 2 ve 3'e karşı geliştirilmiş tirozin kinaz inhibitörüdür. Motzer ve arkadaşlarının sunitinibin interferona karşı daha iyi yanıt oranı (%31 ve %6), PS avantajı

**Tablo 3**

Tedavi detaylarının değerlendirilmesi

Hastalık karakteristikleri	Sunitinib doz	
	37.5 mg/gün	50 mg/gün (4/2 hafta)
Hasta sayısı	74	27
Sunitinib tedavi cevabı (n)		
Tam yanıt	0	1
Parsiyel yanıt	14	6
Stabil hastalık	44	14
Progresif hastalık	16	6
Objektif cevap oranı, n (%)	14 (19)	7 (26)
Hastalık kontrol hızı, n (%)	58 (78)	21 (78)
Progresyonsuz sağkalım; ortanca (%95 GA) ay	9 (7–12)	9 (5–13)
Genel sağkalım; ortanca (%95 GA) ay	21 (12–30)	27 (6–48)

GA: Güven aralığı.

**Tablo 4**

Toksosite detaylarının değerlendirilmesi

Toksisiteler	Yüzde (%)	
	Tüm	Grad 3-4
Hematolojik		
Anemi	31	15
Nötropeni	11	0
Trombositopeni	12	8
Non-hematolojik		
Hipotiroidi	31	0
Hipertansiyon	41	8
Kardiyak toksisite	10	0
Cilt renk değişikliği	45	0
El-ayak sendromu	39	11
Oral mukozit/stomatit	48	5
Halsizlik/asteni	69	13
İştahsızlık	32	4
Bulantı	27	5
Kusma	15	3
Dispepsi	26	2
Diyare	36	3

Sık rastlanan toksisiteler koyu renkle gösterilmiştir.

(11 ve 5 ay) ve daha iyi yaşam kalitesi sağladığını faz III bir çalışmada göstermesini takiben, mBHK tedavisinde USA Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.<sup>[7]</sup> Çalışmanın sonraki üst analizinde, daha iyi yanıt oranı (%47 ve %11) ve PS süresi üzerine sağladığı avantaja (11 ve 5 ay) ek olarak, GS süresi üzerine de avantajı (26.4 ve 21.8 ay) (p=0.05) olduğu gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> Fakat bu

çalışmada, kötü prognostik grup olarak tanımlanan 65 yaş ve üstü, ECOG performans skoru düşük, beyin metastazlı ve berrak hücreli dışı alt tiplere sahip hastalar değerlendirilmemiştir. Bir diğer faz II çalışmada (EFFECT çalışması), sunitinibin 37.5 mg/gün (devamlı) veya 50 mg/gün dört hafta verip iki hafta ara (aralıklı) şeklinde verilmesinin onkolojik sonuçlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Aralıklı sunitinib tedavisinin, devamlı kullanıma göre PS süresi üzerine olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir ve böylece aralıklı sunitinib tedavisi standart olarak klinik kullanımda kabul görmüştür (9.9 ve 7.1 ay).<sup>[16]</sup> Gore ve ark. dünyadaki mBHK hasta sonuçlarını, expanded-access çalışmasında bildirmişlerdir. Klinik çalışmalarda mevcut iyi onkolojik sonuçlara ek olarak, kötü prognostik grupta da sunitinibin etkin bir tedavi olduğu bu çalışmayla gösterilmiştir.<sup>[17]</sup> Amerika'daki McKesson Specialty Health /US Oncology Network merkezlerinin sonuçlarının incelendiği bir diğer bir çalışmada ise, Schnadig ve ark. genel hasta sonuçları ve berrak hücreli dışı histolojik tiplerin sonuçlarını değerlendirmişlerdir.<sup>[18]</sup>

Bizim hasta popülasyonumuzdaki hasta ortanca yaşı, faz III klinik çalışmalara katılan hastalara göre biraz daha genç olduğu görüldü (57 ve 62 yaş). Metastaz yerleri olarak karaciğer ve kemik tutulum oranları benzerken, lenf nodu tutulum oranlarının daha az olduğu tespit edildi (%38 ve %58).<sup>[7]</sup> Çalışmamızdaki hastaların %23'ünde ECOG performans skoru 2, %6'sında beyin metastazı mevcuttu.

**Tablo 5**

Progresyonsuz sağkalım üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analizle değerlendirilmesi

Parametreler	Hazard oranı (%95 GA)	p
Cinsiyet		
Erkek /kadın	1.24 (0.68–2.26)	0.49
Performans skoru		
0-1/2	0.77 (0.39–1.53)	0.46
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kriteri		
Yüksek-orta/düşük risk	1.60 (0.83–3.01)	0.16
Cerrahi		
Var/yok	0.59 (0.28–1.27)	0.18
Sunitinib doz değişikliği		
Yok/var	0.93 (0.54–1.63)	0.80
Sunitinib tedavi cevabı		
Cevaplı/cevapsız	0.17 (0.08–0.35)	<0.001**

GA: Güven aralığı; Olumsuz etkisi olan değişken koyu renkle boyanmıştır; \*\*p≤0.05.

**Tablo 6**

Genel sağkalım üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analizle değerlendirilmesi

Parametreler	Hazard oranı (%95 GA)	p
Cinsiyet		
Erkek /kadın	1.18 (0.57–2.44)	0.67
Performans skoru		
0-1/2	0.48 (0.21-1.08)	0.08
Histoloji		
Berrak hücreli/berrak hücreli dışı	1.00 (0.40–2.52)	0.99
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kriteri		
Yüksek-orta/düşük risk	1.57 (0.62–3.96)	0.35
International Metastatic RCC Database Consortium kriteri		
Yüksek-orta/düşük risk	1.65 (0.74–4.02)	0.41
Cerrahi		
Var/yok	0.42 (0.18–0.98)	0.05**
Sunitinib tedavi cevabı		
Cevaplı/cevapsız	0.21 (0.09–0.46)	<0.001**
İkinci seri tedavi		
Yok/var	1.90 (0.89–4.09)	0.09

GA:Güven aralığı; Olumsuz etkisi olan değişken koyu renkle boyanmıştır; \*\*p&lt;0.05.

**Tablo 7**

Hasta ve hastalık karakteristiklerinin karşılaştırılması

	Klinik çalışmalar					
	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü n=105	Gore ve ark. n=4371	Schnadig ve ark. n=134	Motzer ve ark. n=750	Motzer ve ark. n=289	
					50 mg/gün	37.5 mg/gün
%	%	%	%	%	%	
Hasta özellikleri						
ECOG PS 0-1	74	85	85	100	–	–
MSKCC Kriterleri						
İyi	14	36	11	38	–	28
Orta	60	44	28	56	–	61
Kötü	6	9	8	6	–	11
Heng ve ark. kriterleri						
İyi	9	–	5	–	–	–
Orta	47	–	57	–	–	–
Kötü	9	–	23	–	–	–
Nefrektomi	84	89	65	91	–	–
Histoloji						
Berrak hücreli	83	86	82	100	100	100
Berrak hücreli dışı	13	13	18			

ECOG: Eastern cooperative oncology group; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Hastaların %13'ünün berrak hücreli dışı histolojik alt tipe sahip olduğu görüldü ve bu oran Gore, Schnadig ve ark.nın çalışmalarındaki ile benzerdi (sırasıyla; %13, %13 ve %18).<sup>[17,18]</sup> Berrak hücreli dışı histolojik alt tipe sahip mBHK'lı hasta sayılarının 23–63 arası olduğu faz II ve geriye dönük on klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede, objektif cevap oranları %0–36, ortalama PS 3–8 ay ve GS 11–22 ay olarak bildirilmiştir ve bu sonuçlar çalışmamızdaki hasta sonuçları ile uyumludur.<sup>[19]</sup> Kötü prognostik hasta gruplarında beklendiği gibi, cevap oranları genel popülasyona göre düşüktü. Progresyonsuz sağkalım ve OS süreleri, 65 yaş üstü hasta grubunda genel popülasyona benzer fakat diğer alt gruplarda daha düşüktü (Tablo 2).

Nefrektomi oranları çalışmamızda klinik çalışmalara göre daha az iken (%83 ve %91),<sup>[7]</sup> Schnadig ve ark.nın hasta sonuçlarına göre daha fazla olduğu saptandı (%84 ve %65).<sup>[18]</sup> Değerlendirilebilen prognostik modeller, MSKCC ve IMDC (Heng ve ark.) kriterleri idi ve klinik çalışmalarla uyumlu olarak orta risk grubuna ait hastalar bu çalışmada da yüksek orandaydı (sırasıyla; %60 ve %47). MSKCC kriterlerine göre, düşük riskli gruptaki hastalarımızın oranının, klinik çalışmalara ve Gore ve ark.'nın çalışmalarına göre daha az olduğu görüldü (sırasıyla; %14, %38 ve %36).<sup>[7,16,17]</sup> Fakat Schnadig ve ark.nın çalışmaları ile uyumlu idi (%14 ve %11).<sup>[18]</sup> Benzer sonuçlar, IMDC kriterlerine göre değerlendirildiğinde de mevcuttu ve düşük riskli gruptaki hasta oranı, bu çalışmada Schnadig ve ark.nın verilerine göre düşüktü (%9 ve %5) (Tablo 7).<sup>[18]</sup>

Cevap oranlarımız değerlendirildiğinde, objektif yanıt oranlarımızın klinik çalışmaya göre daha az olduğu görülürken (%20 ve %31), Dünya ve Amerikan hasta verilerinin değerlendirildiği çalışmalara göre ise daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla; %20, %17 ve %16.4).<sup>[7,17,18]</sup> Progresyonsuz sağkalım süresi bizim çalışmamızda diğer klinik çalışma ve dünya verileri ile uyumlu (sırasıyla; 9, 11 ve 10.9 ay), Amerikan hasta verilerine göre daha iyiydi (9 ve 7.5 ay).<sup>[7,16–18]</sup> Genel sağkalım sonuçlarımız klinik çalışma ile uyumlu (21 ve 26.4 ay), Dünya ve Amerikan verilerine göre daha iyiydi (sırasıyla; 21, 18.4 ve 15.5 ay) (Tablo 8).<sup>[7,17,18]</sup> Motzer ve ark.nın faz II çalışmasında, aralıklı sunitinib tedavisinin gösterdiği PS avantajı, bizim çalışmamızda gösterilemedi. Ancak çalışmamızda aralıklı sunitinib kullanımının istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan GS avantajı olduğu gösterildi (27 ve 23.5 ay) (Tablo 3 ve 8).<sup>[16]</sup>

Gad 3-4 hematolojik toksisite olarak klinik çalışmaya göre daha fazla anemi (%31 ve %4), non-hematolojik toksisite olarak ise daha fazla halsizlik (%13 ve %7) ve el-ayak sendromu (%10 ve %5) tespit edildi. Bu nedenle daha fazla ilaç değişikliği yapıldı (%61 ve %8) (Tablo 4).<sup>[7]</sup> Çalışmamızda bu durumun, çok değişkenli analizde hem PS hem de GS süreleri üzerine olumsuz bir etki oluşturmadığı gösterildi (Tablo 5 ve 6).

İyi düzenlenmiş klinik çalışmalar, yeni tedavilerin geliştirilmesinde birer dönüm noktasıdır. Kanser hastalarının sadece %5'i klinik çalışmalara katılabilmektedir ve bu hasta grubu tüm hastaların tedavi kararlarında belirleyici olmaktadır. İyi

Tablo 8

Cevap oranı ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Klinik çalışmalar					
	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü n=105	Gore ve ark. n=4371	Schnadig ve ark. n=134	Motzer ve ark. n=750	Motzer ve ark. n=289	
					50 mg/gün	37.5 mg/gün
Sağkalım ve tedavi cevabı						
Ortanca OS (ay)	21	18.4	15.5	26.4	23.1	23.5
Ortanca PS (ay)	9	10.9	7.5	11	9.9	7.1
Genel cevap oranı (%)	20	17	16.4	31	32.2	28.1



dizayn edilmiş klinik çalışmalar bile, her zaman gerçek hastaları yansıtamamaktadır. Klinik çalışmalarının bir kısmının çalışma tasarımında, hasta alım kriterlerinin belirlenmediği ve bu durumun onkolojik sonuçlar üzerine olumsuz etki oluşturduğu bildirilmiştir. VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitör ile tedavi edilen 2210 mBHK hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada, IMDC kriterlerine göre (Karnofsky performans durumu <70%, berrak hücreli dışı histolojik alt tip, beyin metastazı, hemoglobin  $\leq 9$  g/dl, kreatinin düzeyi normalin üst sınırının iki katı üstünde, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi  $\geq 12$  mg/dl, trombosit sayısı  $< 100 \times 10^3/uL$  veya nötrofil sayısı  $< 1500/mm^3$ ) hasta alımının, çalışmaların %65'inde dikkate alındığı gösterilmiştir. Bu grup hastaların, kriterleri karşılamayan hastalara göre, birinci basamak hedef tedaviye cevap oranlarının, ortanca PS ve GS sürelerinin daha iyi olduğu görülmüştür (sırasıyla; %22 ve %29 [ $p=0.0005$ ], 5.2 ve 8.6 ay ve 12.5 ve 28.4 ay [her ikisinde de  $p<0.0001$ ]). İkinci seri hedef tedavi alan hastalarda da çalışmalarda hasta alımı sırasında bu kriterlerin göz önüne alınmasının, PS üzerine olumlu etkisi olduğu ortaya konmuştur (4.3 ve 2.8 ay, [ $p=0.004$ ]). Çalışmaya başlama sırasında alınma kriterleri göz önüne alınmayan hastaların, alınan hastalara göre ölüm riski üzerine hazard oranını 1.6 (%95 GA 1.4–1.8,  $p<0.0001$ ) kat artırdığı bildirilmiştir.<sup>[20]</sup>

Sonuç olarak, çalışmamız geriye dönük olarak dizayn edildi; nispeten daha kötü prognostik gruba kapsayan hastaları içermekteydi ve yan etkiler nedeniyle çok fazla doz değişikliği yapıldı. Fakat iki durum da sağkalım sonuçları üzerine olumsuz bir etki göstermedi ve bu durum umut vaat etmektedir. Çalışmamızın gücü ve değeri, alınma/dışlanma kriterlerinin göz önüne alındığı, yüksek hasta sayılı, çok merkezli, ileriye yönelik çalışmalarla artırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kidney cancer, National Cancer Comprehensive Network (NCCN) version 1.2015, available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
2. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865–75.
3. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for local-

- ized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52.
4. 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.
5. 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.
6. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:55–7.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):832–41.
13. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9.
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, 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.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, 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(22):3584–90.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.