

Renal hücreli böbrekkanseri hastalarında preoperatif sunitinib ile ilgili prospektif klinik çalışma

Dr. Ali İhsan Arık

S.B. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: Sunitinib, metastatik renal hücreli kanserli hastalarda kullanımı onaylanmış bir ajandır. Lokalize veya metastatik şeffah hücreli böbrek kanserli olgularda nefrektomi öncesi sunitinib kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini, prospektif klinik bir çalışmayla araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Biyopsi sonucu şeffah hücreli böbrek tümörü olduğu anlaşılan hastalar bu çalışmaya alınarak nefrektomi öncesi 3 ay boyunca günde 37.5 mg sunitinib verildi.

Bulgular: On sekiz ay süresince toplam 20 hasta çalışmaya dahil edildi. En sık görülen yan etkinin gastrointestinal ve hematolojik sistemle ilişkili olduğu gözlemlendi. Grade 3 toksisite toplam 6 hastada (%30) gelişti. Sunitinib tedavisine bağlanabilecek herhangi bir cerrahi komplikasyon oluşmadı. Yirmi hastanın 17'sinde (%85) tümör çapında (ortalama değişiklik %11.8) ve yüzey alanında (ortalama değişiklik %27.9) küçülme saptandı. On beş hastanın bilgisayarlı tomografisinde, kitlenin kontrast madde tutulumunda azalma (ortalama %27.9) olduğu görüldü. cT1b olduğu düşünülen 8 hastada tümör boyutundaki küçülme nedeniyle laparoskopik parsiyel nefrektomi yapıldı. Operasyon süresi, komplikasyonları, transfüzyon oranı, kan kaybı gibi cerrahi parametrelerin, çalışmaya alınmayan hastalarla benzer düzeyde olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Operasyondan önce sunitinib kullanımı güvenlidir. Primer böbrek tümöründe 20 hastanın 17'sinde tümör boyutunda küçülme sağlamıştır. Gelecek çalışmalar neoadjuvan sunitinib kullanımının nefron koruyucu cerrahinin artmasını sağlayabileceği, yüksek riskli lokalize böbrek tümürlü hastalarda rekürrens riskinin azaltılabileceği ile ilgili olacağı düşünülmektedir.

ABSTRACT

Purpose: Sunitinib is an approved treatment for metastatic renal cell carcinoma.

We performed a prospective clinical trial to evaluate the safety and clinical response to sunitinib administered before nephrectomy in patients with localized or metastatic clear cell renal cell carcinoma.

Materials and Methods: Patients with biopsy proven clear cell renal cell carcinoma were enrolled in the study and treated with 37.5 mg sunitinib daily for 3 months before nephrectomy. The primary end point was safety.

Results: In an 18-month period 20 patients were enrolled. The most common toxicities were gastrointestinal symptoms and hematological effects. Grade 3 toxicity developed in 6 patients (30%). No surgical complications were attributable to sunitinib treatment. Of the 20 patients 17 (85%) experienced reduced tumor diameter (mean change 11.8%, range -27% to 11%) and cross-sectional area (mean change 27.9%, range -43% to 23%). Enhancement on contrast enhanced computerized tomography decreased in 15 patients (mean HU change 22%, range 74% to 29%). After tumor reduction 8 patients with cT1b disease underwent laparoscopic partial nephrectomy. Surgical parameters, such as blood loss, transfusion rate, operative time and complications, were similar to those in patients who underwent surgery during the study period and were not enrolled in the trial. **Conclusions:** Preoperative treatment with sunitinib is safe. Sunitinib decreased the size of primary renal cell carcinoma in 17 of 20 patients. Future trials can be considered to evaluate neoadjuvant sunitinib to maximize nephron sparing and decrease the recurrence of high risk, localized renal cell carcinoma.

Giriş

ABD'de her yıl 58 bin yeni böbrek tümürlü hasta bildirilmekte ve 13 bini bu hastalıktan dolayı ölmektedir. Abdominal görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması böbrek tümürlü hastaların insidansında artış sağlamış, bununla paralel olarak cerrahi işlemlerde fazlaşmıştır. Ancak büyük böbrek tümürlü hastalarda mortalite de büyük bir değişiklik olmamıştır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda cerrahi rezeksiyon, kür için tek başına yeterli olmayabilmektedir. Klinik olarak lokalize böbrek tümörlerinde metastaz riski tümör boyutu ile doğrudan ilişkilidir ve bu tür hastalarda %25-50 oranında rekürrens gelişebilmektedir. Metastatik rekürrens oranını azaltacak herhangi etkin bir tedaviyi ise bugün için bilmiyoruz.

FDA, daha önce sitokinle tedavi edilmiş ileri evre böbrek tümürlü hastalarda sunitinib kullanılmasına 2 klinik çalışma sonucuna göre 2006 yılında izin vermiştir. İnterlökin ve interferon gibi sitokinlerin aksine sunitinib çoğu hastada metastatik kitlelerde küçülme sağlamıştır. Bu gözlem sonucunda özellikle nefrektomi sonrasında yüksek riskli hastalarda adjuvan olarak sunitinib kullanımının etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar planlanmış ve yürütülmektedir.

Neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye oranla birçok avantajı mevcuttur. Sunitinibin preoperatif kullanılması, mikroskobik metastatik odakların varlığında erken tedaviyi sağlayabilir. Ayrıca büyük volümlü tümörlerde, tümör boyutunda küçülme yaparak cerrahi rezeksiyonu

kolaylaştırılabilir, hatta nefron koruyucu cerrahi yapabilmeyi mümkün kılabilir. Son sözü geçen amaç, özellikle yapılan renal cerrahi operasyonlarda maksimum böbrek fonksiyonlarının korunmasını sağladığından günümüzde çok daha önemlidir. Bilindiği kadarıyla bu çalışma, cerrahi olarak rezeke edilebilecek böbrek tümörlerinde operasyon öncesi sunitinib kullanımını ile ilgili ilk prospektif çalışmadır.

Hastalar ve yöntemler

Eylül 2007, Nisan 2009 arasında biyopsi sonucu şeffaf hücreli böbrek tümörü tanısı konulan hastalar bu çalışmaya alındı. On sekiz yaş üstü, nefrektomi yapılması planlanan ve performans düzeyi iyi olan hastalar seçildi. Hastaların N ve M evreleri, gruba dahil edilme açısından dikkate alınmadı. Bütün hastaların karaciğer fonksiyonları, hematolojik parametreleri, böbrek fonksiyonları ölçüldü. Hastalar tek bir cerrah tarafından ameliyat edildi (HLK). Aynı dönemde bu çalışma grubuna alınmayan hastalar da aynı cerrah tarafından opere edilerek cerrahi parametreleri karşılaştırıldı.

Yirmi hasta tek bacaklı, açık uçlu bu çalışmaya alınarak cerrahi öncesi günde 37.5 mg oral sunitinib malate (Sutent) verildi. İlk 5 hastanın cerrahiden 5 gün önce ilacı kesilirken, diğer 15 hasta operasyondan bir gün öncesine kadar ilaçlarına devam etti. Tedavi öncesi hastalara opak madde verilerek bilgisayarlı tomografileri (BT) çekildi, tedaviden en az 2 ay sonra veya cerrahiden hemen önce bu tetkik tekrarlandı. Tümör boyutundaki değişiklik: 1) en uzun tümör çapının ölçümü, 2) iki boyutun ölçümünden elde edilen tümör volümü ile değerlendirildi. Radyopak maddenin tutulum düzeyi HÜ ölçülerek tespit edildi. En son çekilen tomografiye göre de tümör yeri ve boyutu dikkate alınarak radikal ya da parsiyel nefrektomi yapılmasına karar verildi. Patolojik veri, genitouriner patolojiler tarafından 2004 TNM evreleme sistemine göre değerlendirildi. İstatistiksel parametreler student T testi ve Fisher'in doğrulama testi ile araştırıldı.

Bulgular

Başlangıçta 4 hastanın (%20) metastazı mevcuttu. Sunitinib kullanan hastalardan parsiyel nefrektomi yapılanların (8/20 hasta) tümör çapının (5.3 cm), kontrol grubunun parsiyel nefrektomi (97/152 hasta) yapılanlarına göre (2.6 cm) daha büyük olduğu dikkat çekmekteydi. En sık yan etki, GIS ile ilgili olarak (bulantı, karın ağrısı, dispepsi, hazımsızlık, kusma, gaz, daire, kabızlık) 13/20 hastada (%65) görülmüştür. Ayrıca hematolojik toksisite (lökopeni ve trombositopeni) 11/20 (%55) hastada gözlemlenmiştir.

Diğer görülen yan etkiler ise halsizlik (%45), el ve ayak sendromu (%15) ve hipertansiyondur (%25). Grade 3 toksisite olarak kabul edilecek nötropeni (%10), el ve ayak sendromu (%10) ve pankreatit (%15) nadir saptanmıştır. Ciddi hiponatremik atakla kendini gösteren grade 4 toksisite, 1 hastada oluşmuş; sıvı kısıtlaması ile kendiliğinden düzelmiştir. Hastaların çoğu (12/20 hasta, %60) 90 gün boyunca, oral sunitinib tedavisinin tam dozunu tamamlayabilmişlerdir. İlaç tedavisine bir süre ara verilmesi 5 hastada (%25), doz azaltılmasına gidilmesi ise 2 hastada (%10) gereksinim duyulmuştur. Hiçbir hastada toksisiteye bağlı operasyon gecikmesi olmamıştır.

Operasyon sırasındaki komplikasyonların benzer oranda olduğu görülmektedir. Çalışma grubundaki 1 hastada, soliter böbrekte 5.5 cm çaplı santral yerleşimli tümöre laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılırken, açığa geçilmesi gerekmiştir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan başka bir hasta operasyon sırasındaki frozen negatif gelmesine rağmen, en son patoloji sonucunda sınırdaki fokal pozitiflik bildirilmiştir. Bunda tümör boyutunun kontrol grubuna göre (ortalama 2.6 cm), sunitinib grubunda (ortalama 5.3 cm; 4.4-7.2 cm arası) daha büyük olması etken olabilir. Benzer şekilde parsiyel nefrektomi yapılanlarda sıcak iskemiyü süresinin sunitinib grubunda (35 dakika), kontrol grubuna göre (20 dakika) daha uzun olmasının tümör boyutuna bağlı olabileceği düşünülebilir (p<0.01).

Laparoskopik nefrektomi yapılan hastalarda görülen komplikasyonlar: pnömotoraks, idrar retansiyonu, safra kaçağı ve derin venöz trombozdu. Bunlar konservatif izlem ve ilaç tedavisi ile düzelmiştir. Laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılanlarda ise arteriovenöz fistül gelişim üzerine embolizasyon yapılması ve ventral herni oluşumu birer hastada görülen komplikasyonlardı.

Bütün hastalara radikal nefrektomi sırasında standart retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Klinik olarak büyümüş (cN2) lenf nodu olan 1 hastanın sonuç patolojisi de lenf nodu metastazı olarak (cN2) rapor edilmiştir. Diğer bir hastada normal lenf nodu olmasına rağmen, sonuç patolojisi benzer şekilde nodal metastaz (cN2) olarak gelmiştir. Cerrahi sonrasında 1 hastada 9 ay sonra akciğerde rekürrens gelişirken, diğer 1 hastada 12 ay sonra psoas kasında lokal nüks gözlemlenmiştir.

Sunitinib alan hastaların 17/20'sinde (%85), tümör boyutunda küçülme görüldü. Ortalama tümör boyutunda küçülme %11.8 (%11-27 arası)'dir. Bu yanıt sadece 1 hastada parsiyel olmuş, RECIST kriterleri dikkate alındığında da stabil hastalık olarak kabul

edilmiştir. Tümör volümündeki azalma ise %27.9 (%23-43 arası)'dur. İki hastadaki bu yanıt WHO kriterlerine göre parsiyel kabul edilmiştir. Sadece 2 hastada (%10) tedavi sırasında tümör boyutunda artış görülmüştür. Toplam 15 hastada BT'deki HÜ dansitesinde %22 düzeyinde azalma olmuştur.

Tartışma

Renal hücreli kanserin tedavisinde sunitinib oldukça etkilidir. Bizim izlenimlerimiz sunitinibin parsiyel veya radikal nefrektomi öncesi güvenle kullanılabileceği yönündedir. Bu tedavi sırasında operasyon sırasında ve sonrasında herhangi bir olumsuzluğa rastlanılmamıştır. Kan kaybı, operasyon süresi, transfüzyon oranı ve operasyon sonrası hastanede kalım süresi gibi cerrahi parametrelerde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yalnızca laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda sıcak iskemiyü süresi biraz daha uzundur. Ancak sunitinib tedavisi alan hastalarda tümör boyutunun büyük olması ve daha çok santral yerleşimli olması, operasyon sırasındaki tekniğin daha zorlu olmasını gerektirmektedir. Laparoskopik nefrektomi yapılan hastalarda renal fonksiyonlar, beklenildiği gibi radikal nefrektomi yapılanlara göre daha iyidir.

Hedefe yönelik tedavilerin preoperatif kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar retrospektif olarak yayımlanmıştır. Margulis ve ark. sunitinib, sorafenib, bevacizumab'ı operasyon öncesi hastalara kullanmıştır (1). Perioperatif morbiditede, bu tedavi verilmeyenlerle farklılık saptanmamıştır. Ayrıca hastaneye giriş, tekrar operasyon, tromboemboli, medikal komplikasyonlar, enfeksiyon, insizyona bağlı komplikasyonlarda farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmada da hastaların çoğunda (%60) doz ayarlamasına gerek duyulmadan ilaç iyi tolere edilmiştir. En sık görülen yan etkiler GIS (%65) ve hematolojik (%55) toksisite, halsizlik (%45) daha büyük ve çok merkezli çalışmalarla benzer düzeydedir.

İki ay tedavi sonrasında hastaların %85'inde tümör boyutlarında küçülme görüldü. Van der Veldt ve ark. benzer şekilde 16/17 hastada tümör boyutunda küçülme saptamıştır (2). Bu gözlemler özellikle rezeke edilemeyecek büyük volümlü tümörlerin, hedefe yönelik tedavi sayesinde rezeksiyonunun mümkün olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca büyük tümörlerin, bu tedavi ile boyutunda küçülme sağlanarak parsiyel nefrektomi yapılır hale gelmesi de mümkündür. Metastatik tümörlerde sitoredüktif nefrektominin, hastalığın hızlı progresyonunu geciktirdiğini gösteren yayınların varlığında, nefrektominin yapılmasını özellikle büyük tümörlerde sağlayabilmesi de hedefe yönelik tedavilerin önemini artırmaktadır (3).

Antineoplastik ajanların, tümör boyutundaki etkisi ile ilgili değerlendirme farklılıklar göstermektedir. RECIST tümör çapını, WHO ise tümör volümünü dikkate almaktadır. Her ikisi birlikte değerlendirildiğinde, tümör boyutundaki küçülme oldukça doğru bir şekilde yapılabilmektedir. Tümördeki büzülmenin diğer bir göstergesi, tümör perfüzyonundaki azalmanın değerlendirilmesidir. Bu çalışmada sunitinib tedavisi ile kontrast madde tutulumunun %75 hastada azalmış olduğu gösterilmiştir. Tümör boyutu ile BT dansitesindeki değişiklik arasında orta düzeyde bir ilişkinin saptanması, tümör perfüzyonundaki değişikliğin tedaviye yanıt değerlendirmesinde ek bir kriter olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Operasyon öncesi sunitinib kullanımı ile ilgili bu pilot çalışma, bu ilacın güvenli olduğunu göstermiştir. Klinik yanıtta etkinlik değerlendirme kriterleri de, oldukça ümit vericidir. Bu çalışma gelecekteki konu ile ilgili çalışmalarda, başlangıçtaki kaldırım taşı özelliğini göstereceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Preoperatif Sunitinib kullanımı, operasyon sırası ve sonrasında cerrahi komplikasyonları artırmamaktadır. Sunitinib böbrek

tümöründe 17/20 hastada (%85) küçülme sağlamaktadır. Gelecek sunitinibin nefron koruyucu cerrahiye kolaylaştırabileceği, yüksek riskli lokalize böbrek tümörlü hastalarda progresyonsuz sağ kalımı artırabileceği ile ilgili çalışmaları beklemektedir.

YORUM

Böbrek tümörlerinde cerrahi, günümüzde halen en önemli tedavi yaklaşımıdır. Tümör metastatik dahi olsa, tüm evrelerde kitlenin total ya da parsiyel nefrektomi ile çıkartılması gerekebilmektedir. Ancak kitlenin büyüklüğü nedeniyle bu her zaman mümkün olmayabilmektedir. Günümüzde metastatik böbrek tümöründe sitokinlere yanıt vermeyen hastalarda kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanlarının, yeni bir kullanım şekli burada gündeme gelmektedir. Kitlenin küçültülmesi amaçlı neoadjuvan olarak kullanılarak, hastanın tek yaşam şansı olan cerrahinin mümkün hale gelmesini sağlayabilmektedir. Bu prospektif çalışma sunitinib kullanımının, hastaların büyük çoğunluğunda kitlenin küçülmesini sağladığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak çalışma ajanının etik sorunlardan dolayı plasebo ya da başka bir ajanla randomize edilememesi, değerinin düşmesine neden olmaktadır.

Diğer önemli bir konu da sunitinib sayesinde kitle boyutundaki küçülme ile daha fazla sayıda parsiyel nefrektomi yapılabilmektedir. Böylece maksimal böbrek fonksiyonunun korunması mümkün olabilmektedir. Bu çalışma ile ilacın çok ciddi düzeyde yan etkisinin olmaması, 3 ay gibi kısa süreli kullanımında herhangi bir gecikmenin oluşmadığının saptanması önemlidir. Böylece ilacın neoadjuvan olarak kullanılabilirliği ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmaların cesaretle yapılabileceğini düşünmekteyim.

Kaynaklar

1. Margulis V, Matin SF, Tannir N et al: Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008; 180: 94
2. Van der Veldt AA, Meijerink MR, Van den Eertwegh AJ et al: Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. Clin Cancer Res 2008; 14: 2431
3. Jonash E, Wood CG, Matin SF et al: Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 4076