



Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler ve Tedavi Sonuçları: Kapsamlı Bir Analiz

Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Analysis

Ömer Faruk ELÇİÇEK, Mehmet KÜÇÜKÖNER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZ

Amaç: Renal hücreli karsinom (RCC) hastalarında prognostik faktörleri, sağkalımı etkileyen faktörleri ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk skorunun prognostik değerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca, tirozin kinaz inhibitörleri olarak sunitinib ve pazopanib sağkalım sonuçlarını ve yan etkilerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2006-2020 yılları arasında kliniğimizde takip edilen ≥ 18 yaş RCC tanılı hastalar dahil edilmiş olup, klinikopatolojik özellikler hastanenin elektronik veri sistemine kaydedilmiştir. Tüm hasta popülasyonunda sağkalım ve prognostik faktörler araştırılmış, ayrıca ileri evre hastalar için tedavi (pazopanib vs. sunitinib) açısından prognostik faktörler de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya 202 hasta dahil edildi. Hastaların 55'i kadın 147'si erkekti. En sık görülen histolojik tip berrak hücreli karsinomdu (%59). Başvuru sırasında hastaların %57'si erken evredeydi (evre 1,2,3). Dördüncü evre hastalarda ortalama genel sağkalım (mOS) 16,8 ay iken, erken evre hastalarda mOS 82,5 aydı. mOS, MSKCC iyi risk grubunda 69,1 ay iken, kötü risk grubunda 6,8 aydı. Sunitinib kolunda medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) 11,1 ay ve mOS 18,1 ay, pazopanib kolunda ise mPFS 12,2 ay ve mOS 17,4 aydı. İki ilaç arasında yanıt oranı, mPFS ve mOS açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Bu çalışmada, halen ucuz ve kolay erişilebilir olan bazı laboratuvar ile klinik değerlendirmelerle birlikte yapılan risk ve performans skorlamalarının RCC hastalarında prognozu göstermede değerli ve kullanılabilir olduğunu gösterdik. Hastalık evresi, MSKCC risk skoru, Eastern Cooperative Oncology Group ve Karnofsky performans skorları RCC'de prognostik özellik gösterdi. Berrak hücreli ve diğer histolojik alt tipleri arasında sağkalım farkı bulunmadı. Metastatik hastalıkta birinci basamak tedavide sunitinib ve pazopanib tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliği benzer bulundu, ancak pazopanib yan etki açısından daha üstündü.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, RCC, MSKCC skoru, sunitinib, pazopanib

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the prognostic factors, factors affecting survival and the prognostic value of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) risk score in renal cell carcinoma (RCC) patients. In addition, we assessed the survival and potential adverse effects of sunitinib and pazopanib tyrosine kinase inhibitors.

Materials and Methods: The study included patients diagnosed with RCC aged ≥ 18 years, who were followed up in our clinic between 2006 and 2020. The clinicopathological characteristics were recorded in the hospital's electronic data system. In the entire patient population, survival and prognostic factors were investigated. Furthermore, prognostic factors in terms of treatment (pazopanib vs. sunitinib) for advanced stage patients were evaluated as well.

Results: Two hundred and two patients were included in this study. Fifty-five of the patients were female, 147 patients were male. Most common histological type was clear cell carcinoma (59%). At the time of presentation, 57% of the patients were in the early stage (stage 1,2,3). The median overall survival (mOS) was 16.8 months in stage 4 patients and 82.5 months in early stage patients. mOS was 69.1 months in the favorable MSKCC risk group while it was 6.8 months in the poor risk group. In the sunitinib arm, the median progression-free survival (mPFS) was 11.1 months, and mOS was 18.1 months. In the pazopanib arm, mPFS was 12.2 months, and mOS was 17.4 months. There was no significant difference in response rate, mPFS, and mOS between the two drugs.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ömer Faruk ELÇİÇEK, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 532 486 30 21 **E-posta:** omerfarukelcicek@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2919-8132

Geliş tarihi/Received: 22.05.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.07.2024



©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Conclusion: In this study, we have shown that risk and performance scorings with some laboratory and clinical evaluations, which are still cheap and easily accessible, are valuable and usable in showing prognosis in RCC patients. Disease stage, MSKCC risk score, Eastern Cooperative Oncology Group, and Karnofsky performance scores showed prognostic characteristics in RCC. There was no survival difference between histological subtypes. The efficacy of sunitinib and pazopanib in metastatic first-line treatment was similar, but pazopanib was superior in terms of any grade adverse events.

Keywords: Renal cell carcinoma, RCC, MSKCC score, sunitinib, pazopanib

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RCC), yetişkinlerde en sık görülen böbrek kanseridir ve adenokarsinom hücre tipinde renal parankim kanseridir. Erişkin malignitelerin yaklaşık %4'ünü, böbreklerden kaynaklanan neoplazmların ise %90'dan fazlasını oluşturur¹. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünya çapında her yıl yaklaşık 435.000 yeni olgu ve 156.000 ölüm rapor edilmektedir¹. Görülme sıklığı artsa da mortalite yeni tedaviler sayesinde azalmaktadır².

RCC, farklı genetik ve moleküler profillere sahip çeşitli alt tiplerle karakterizedir. Berrak hücreli (~%70), papiller (~%15), kromofob (~%5), onkositik (~%5) ve toplayıcı kanal (Bellini) kökenli (<%1) alt tipleri mevcuttur³. Sarkomatoid diferansiyasyon ayrı bir histolojik alt tip olmayıp diğer RCC alt tipleri ile birlikte görülebilmektedir⁴. Bu tümörler daha agresif prognoza sahiptir ve hastaların yaklaşık %75'i tanı anında metastatiktir⁵. Birçok RCC tanısı, lokal invazyon veya metastaz meydana geldiğinde konmaktadır. Ayrıca başlangıçta rezeke edilebilen ve cerrahi uygulanan hastalarda nüks gelişebilir ve sistemik tedavi (hedefe yönelik ajanlar, immünoterapi, radyoterapi) gerekebilir. Metastatik veya lokal ileri hastalıkta sistemik tedaviye hemen başlanır. Lokalize hastalıkta cerrahi rezeksiyon en etkili ve küratif tedavi yöntemidir. RCC, proksimal tübülden köken alan çoklu ilaç direnci proteini P-glikoproteinin ekspresyonu nedeniyle kemoterapötik ajanların çoğuna dirençlidir. Son yıllarda RCC'de moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmıştır⁶.

Genel olarak, RCC'nin yönetimi, hedefe yönelik tedavilerin ve immünoterapilerin kullanıma sunulmasıyla önemli ölçüde gelişmiştir. Devam eden araştırmalarla, kişiselleştirilmiş ve kombinasyon tedavileri yoluyla hasta sonuçlarını iyileştirmeyi hedefleyerek RCC'nin karmaşık biyolojisini çözmeye devam edilmektedir⁷⁻⁹.

Bu çalışmada RCC hastalarında nüksü ve sağkalımı öngören faktörleri araştırmayı ve tirozin kinaz ajanlarının etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREK VE YÖNTEM

Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan

05.03.2020 tarih 25 karar numarası ile izin alındı. Çalışmaya 2006-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde böbrek hücreli karsinom tanısı konularak takip edilen 18 yaş üstü 202 hasta dahil edildi. Ürotelyal epitelyal kökenli tümörler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dosyaları, demografik ve klinik özellikleri incelendi. Olgu ve tedaviye ilişkin prognostik faktörler araştırıldı ve sağkalım analizleri yapıldı. Tümörün histopatolojik tipi ve evresi, uygulanan cerrahi tipi, nüks ve metastaz zamanı ve yerleri incelendi. Hastalar Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk skorlarına göre gruplandırıldı. Hastaların performans durumlarını değerlendirmek için Karnofsky performans durumu (KPS) ve Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG PS) kullanıldı. Ayrıca iki tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan sunitinib ve pazopanib alan hastalarda tedavi etkileri, yan etkiler ve sağkalım analizleri değerlendirildi.

Genel sağkalım (OS), hastalık tanısı tarihinden ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre ve hastalısız sağkalım (DFS) ise erken evrede tedaviden itibaren nükse kadar geçen süre (evre 1, 2, 3) olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS), tedavinin başlangıcından hastalığın progresyonuna kadar geçen süre veya tedaviyle alınan yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesi gerektiğine karar verildiği tarih olarak tanımlandı. Tedavi yanıtı, solid tümörlerde yeni yanıt değerlendirme kriterlerine (RECIST 1.1) göre tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR), progresif hastalık ve stabil hastalık (SD) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri IBM SPSS İstatistik versiyon 27 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler medyan değer, minimum ve maksimum değer, %95 güven aralığı, ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. OS, grup içi sağkalım, DFS ve PFS Kaplan-Meier testi ile analiz edildi. Bu testlerde 0,05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 55'i kadın (%27,2) ve 147'si erkek (%72,8) olmak üzere RCC tanısı alan toplam 202 hastanın verilerini analiz ettik. Hastaların ortanca yaşı 57 idi. En sık görülen histolojik alt tip 119 hastayla (%59) berrak hücreli karsinomdu. Kırk sekiz hasta (%23,8) evre 1, 33 hasta (%16,3) evre 2, 34 hasta (%16,8) evre 3 ve 86 hasta (%43) evre 4 idi. Yetmiş dokuz hasta (%39) metastatikti ve en sık metastaz bölgeleri lenf nodları (%62,2) ve akciğerlerdi (%58,7). Karnofsky skoruna göre 157 hastanın (%78,1) skoru %80'in üzerindeydi. ECOG 0 olan 80 (%39,6) hasta vardı. MSKCC kriterlerine göre 66 hasta (%32,8) iyi risk grubunda, 93 hasta (%46,3) orta risk grubunda, 42 hasta (%20,9) zayıf risk grubundaydı. Hastaların 155'ine (%77,1)

nefrektomi uygulandı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Hastaların sağkalım analizinde değerlendirme için erken evre hastaları ve evre 4 hastalarını iki ayrı gruba ayırdık.

Erken Evre Hastaların Bulguları

Yüz on beş hastadan oluşan bu grubun 37'si kadın, 78'i erkekti. Sağkalım 114 hasta için analiz edildi. Hastaların 47'si (%41,2) evre 1, 32'si (%28,1) evre 2, 35'i (%30,7) evre 3 idi. Nüks/metastaz gelişen hasta sayısı ise 56 (%49,1) idi. Nüks oranında cinsiyet farkı yoktu. DFS ve OS analizleri yapıldı. Nüks ve/veya metastaza kadar geçen süreye göre medyan DFS (mDFS) 47,5 ay ve medyan OS (mOS) 82,5 aydı. DFS ve OS açısından

Tablo 1. Hasta özellikleri			
Yaş (yıl), medyan (aralık)	57 (21-83)		
Alt grup	n (%)	Subgroup	n (%)
Cinsiyet		MSKCC kriterleri	
Kadın	55 (27,2)	İyi	66 (32,8)
Erkek	147 (72,8)	Orta	93 (46,3)
		Kötü	42 (20,9)
Histolojik tip		ECOG PS	
Berrak hücre	119 (59)	0	80 (39,6)
Papiller	39 (19,3)	1	81 (40,1)
Kromofob	15 (0,4)	2	21 (10,4)
Sarkomatoid	8 (3,9)	3	20 (9,9)
Diğer	21 (10,4)		
Evre		Nefroktomi	
1	48 (23,8)	Evet	155 (76,7)
2	33 (16,3)	Hayır	47 (23,3)
3	34 (16,8)		
4	86 (43,1)		
T evre		Nefroktomi türü	
T1	56 (28)	Parsiyel	18 (11,6)
T2	48 (24)	Total	137 (88,4)
T3	56 (28)		
T4	40 (20)		
N kategori		Primer metastatik hastalık	
N0	129 (64)	Hayır	123 (61)
N1	70 (35)	Evet	79 (39)
Nx	3 (1)		
Karnofsky skoru		Metastaz alanı	
<%80	45 (22)	Lenf nodu	89 (62,2)
≥%80	157 (78)	Akciğer	84 (58,7)
		Kemik	62 (43,4)
		Adrenal	26 (18,2)
		Karaciğer	25 (17,5)
		CNS	13 (9,1)
		Lokal	11 (7,7)
		Tiroid	1 (0,7)

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre risk skorları, ECOG PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu skoru, CNS: Merkezi sinir sistemi

cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Evre 1 hastalarda mDFS 79,2 ay, mOS 131,3 ay, evre 3 hastalarda mDFS 29,6 ay, mOS 50,3 ay olarak belirlendi. Evre ilerledikçe mDFS ve mOS sürelerinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü (mDFS $p=0,001$, mOS $p=0,002$). ECOG 0 olan hastalarda mDFS 72,8 ay, mOS 105 ay, ECOG 2 olan hastalarda mDFS 13,3 ay, mOS 78,7 ay olarak belirlendi. ECOG performans puanı arttıkça mDFS ve mOS anlamlı derecede kısaliyordu (mDFS $p=0,001$, mOS $p=0,020$). Berrak hücre alt tipinde mDFS 47,5 ay, mOS ise 68,3 aydı. Berrak hücre dışı alt tipe sahip hastalarda mDFS 59,1 ay ve mOS 135,7 aydı. Berrak hücreli hastalarda mDFS ve mOS daha kısaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (mDFS $p=0,327$, mOS $p=0,147$). Erken evre hastaların sağkalım analizleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Evre 4 Hastaların Bulguları

On yedisi kadın, 69'u erkek olmak üzere evre 4 RCC'li 86 hastanın verileri analiz edildi. Evre 4 hastalarda mOS 16,8 aydı. Bu süre erkeklerde 17,7 ay, kadınlarda 9,9 ay olup kadınlarda daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049$). MOS süresi berrak hücreli alt tipte 17,4 ay, berrak hücre dışı alt tipte ise 16,8 ay olup istatistiksel fark yoktu ($p=0,564$) (Şekil 1).

MSKCC risk değerlendirme skoruna göre sağkalım incelendiğinde mOS iyi risk grubunda 69,1 ay, orta risk grubunda 11,1 ay ve kötü risk grubunda 6,8 ay olarak belirlendi. MSKCC risk skoruna göre risk durumu kötüleştikçe hayatta kalma süresi daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 2).

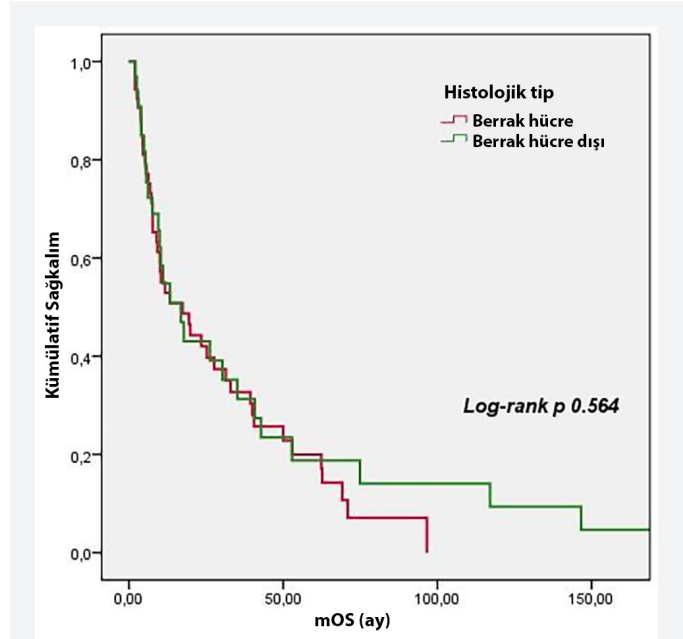
Karnofsky skoru >80 olan hastalarda mOS 32,9 ay, Karnofsky skoru <80 olan hastalarda 6,8 ay idi. Şekil 3'te görüldüğü gibi anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,001$). ECOG 0 olan hastalarda mOS 50 ay iken, ECOG 3 olan hastalarda 1,2 aya düştü.

Şekil 4'te görüldüğü gibi, ECOG performans skoru kötüleştikçe sağkalım anlamlı olarak kısaldı ($p<0,001$).

İleri evre hastaların sağkalım analizleri Tablo 3'te verilmektedir.

Sunitinib ve Pazopanib ile Tedavi Edilen Hastaların Sonuçları

TKİ (sunitinib, pazopanib) alan 114 hastanın genel özellikleri, medyan PFS (mPFS) ve mOS süreleri analiz edildi. Seksen



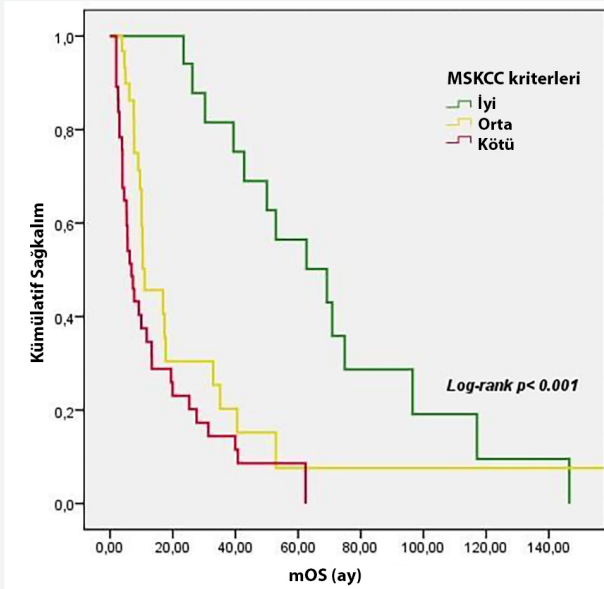
Şekil 1. Histolojik tipe göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri

Tablo 2. Erken evre hastaların sağkalım analizi

	mDFS (ay) (%95 GA)	p değeri	mOS (ay) (%95 GA)	p değeri
Genel	47,5 (22,6-72,3)		82,5 (55,4-109,5)	
Cinsiyet			(Ortalama)	
Kadın	66,8 (40,8-92,9)	0,069	191,8±31	0,029
Erkek	32,6 (22,3-42,9)		82,3±6	
Evre				
1	79,2 (55,6-102,7)	0,001	131,3 (116,2-146,4)	0,002
2	47,9 (22-73,9)		69 ay (36,9-101,1)	
3	29,6 (6,6-52,5)		50,3 ay (34,2-66,5)	
ECOG PS			(Ortalama)	
0	72,8 (56,9-88,8)	0,001	105±6,9	0,020
1	22,3 (15,5-29,1)		100,3±20	
2	13,3 (0-64,8)		78,7±16,3	
Histolojik tip				
Berrak hücre	47,5 (26-69)	0,327	68,3 (51,7-84,9)	0,147
Berrak hücre dışı	59,1 (17,5-100,8)		135,7 (118-153,4)	

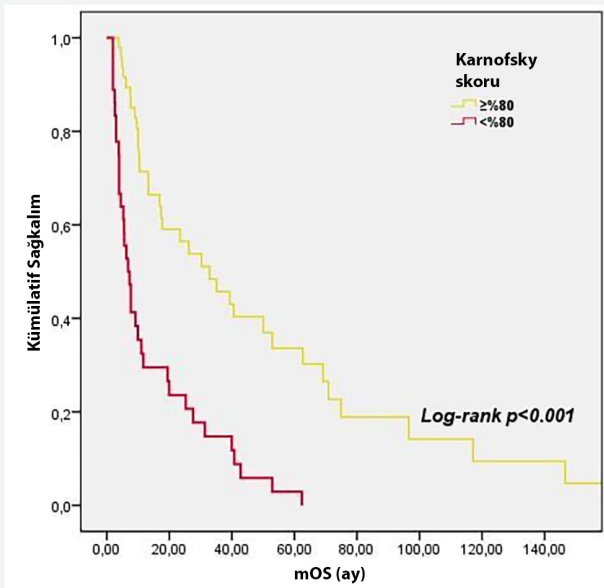
mDFS: Medyan hastalıksız sağkalım, mOS: Medyan genel sağkalım, GA: Güven Aralığı, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

hastaya sunitinib, 34 hastaya ise pazopanib verildi. İki hastada (%2,8) CR, 24 hastada (%33,8) PR, 15 hastada (%21,1) SD, 30 hastada (%42,3) ilerleyici hastalık gözlemlendi. Pazopanib alan hastaların 8'inde (%27,6) PR, 8'inde (%27,6) SD, 10'unda (%44,8) ilerleyici hastalık gözlemlendi. Sunitinib alan 23 (%30,3) hastada, pazopanib alan 3 hastada (%8,8) yan etki ve ilacı tolere edememe nedeniyle doz değişikliği yapıldı.

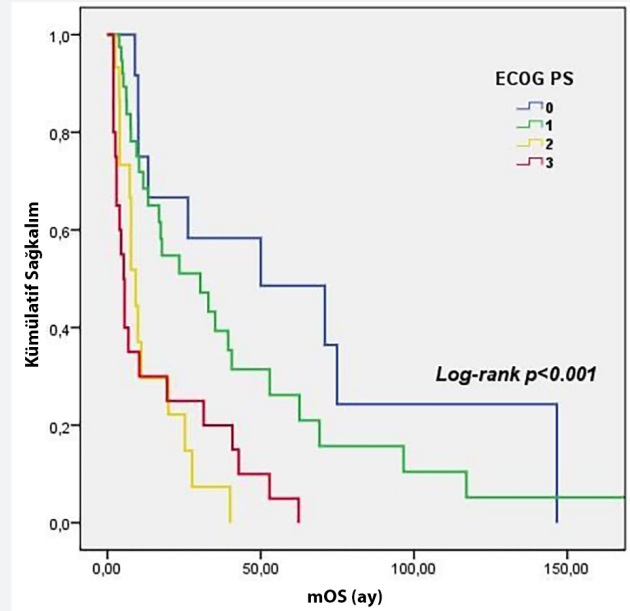


Şekil 2. MSKCC kriterlerine göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre risk skorları



Şekil 3. Karnofsky skoruna göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4. ECOG PS'ye göre medyan genel sağkalım (mOS) için Kaplan-Meier eğrileri

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

Tablo 3. Evre 4 hastaların sağkalım analizi

	mOS (ay) (%95 GA)	p değeri
Genel	16,8 (8,4-25,3)	
Cinsiyet		
Kadın	9,9 (1-24,4)	0,049
Erkek	17,7 (1,8-33,6)	
Histolojik tip		
Berrak hücreli	17,4 (5,1-29,6)	0,564
Berrak hücre dışı	16,8 (8-25,6)	
Karnofsky skoru		
≥%80	32,9 (14,7-51)	<0,001
<%80	6,8 (4,4-9,2)	
MSKCC kriterleri		
lyi	69,1 (39,3-99,1)	<0,001
Orta	11,1 (3,9-18,2)	
Kötü	6,8 (4,3-9,4)	
ECOG PS		
0	50 (1-109)	<0,001
1	30,0 (11,8-48,8)	
2	9,2 (6,9-11,4)	
3	5,3 (2,8-7,7)	
Nefrektomi		
Evet	35,1 (6,7-63,5)	0,001
Hayır	9,5 (4-15)	

mOS: Medyan genel sağkalım GA: Güven Aralığı, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre risk skorları, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale

Sunitinib kolunda herhangi bir derecede advers olay yaşayan hastaların sayısı anlamlı derecede yüksekti. Sunitinib kolunda en sık görülen advers olaylar yorgunluk, el-ayak deri reaksiyonu ve gastrointestinal yan etkilerdir. Pazopanib alan grupta en sık görülen yan etkiler gastrointestinal yan etkiler, hematolojik yan etkiler ve yüksek arteriyel kan basıncıydı. Sunitinib alan 26 (%32,5) hastada, pazopanib alan 5 (%14,7) hastada hipotiroidizm gelişti. TKİ hastalarının özellikleri, tedavi yanıtı ve advers olay durumu Tablo 4'te gösterilmektedir. Sunitinib alan hastalarda mPFS 11,1 ay, mOS ise 18,1 aydı. Pazopanib verilen hastalarda mPFS 12,2 ay, mOS ise 17,4 aydı. Sunitinib ve pazopanib alan hastaların mPFS ve mOS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (mPFS $p=0,278$, mOS $p=0,403$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda RCC tanısı alan 202 hastanın DFS, OS ve prognostik faktörleri retrospektif olarak incelendi. Ek olarak, metastaz için birinci basamak tedavide sunitinib ve pazopanib ile tedavi edilen hastalarda her iki ilacın etkinliği ve yan etkileri

analiz edildi. Çalışmaya hem erken evre (evre 1,2,3) hem de evre 4 hastalar dahil edildi ve analizler her iki grup için ayrı ayrı yapıldı. Yüz on beş erken evre hastadan 56'sında (%49) takip sırasında nüks/metastaz gelişti; mDFS 47,5 ay ve mOS 82,5 ay idi. Evre ilerledikçe ve ECOG performans puanı kötüleştikçe mDFS ve mOS önemli ölçüde azaldı. Cinsiyet ve histolojik alt tipler erken evre hastalarda sağkalımla ilişkili değildi. Evre 4 olan 86 hastada mOS 16,8 ay olup bu grupta mOS süresi kadınlarda, Karnofsky ve ECOG performans skorları kötü olanlarda, MSKCC risk skoru yüksek olanlarda ve nefrektomi ameliyatı olamayan hastalarda anlamlı olarak daha kısaydı.

Çalışmamızda sunitinib ve pazopanib alan hastalarda objektif yanıt oranları benzerdi. Sunitinib alan hastalarda mPFS 11,1 ay, mOS 18,1 ay, pazopanib alan hastalarda mPFS 12,2 ay ve mOS 17,4 ay olarak belirlendi. Sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Pazopanib ve sunitinib tedavilerinin etkinliğini araştıran birçok çalışma, her iki ilacın da metastatik RCC hastalarında PFS ve OS süreleri açısından benzer etkinliğe sahip olduğunu bulmuştur. Pazopanib, sunitinib ile karşılaştırıldığında eşit etkinlik göstermiştir¹⁰⁻¹³. Etkinliği benzer olsa da, büyük ölçekli çalışmalar pazopanibin sunitinibe göre daha az yorgunluk ve daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir^{14,15}. Motzer ve ark.¹³ pazopanib tedavisinin sunitinib ile karşılaştırıldığında yorgunluk ve el-ayak deri reaksiyonu gibi bazı yan etkilerin görülme sıklığının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda sunitinib alan hastaların %30'unda doz değişikliği yaşanırken, pazopanib alan hastalarda bu oran %8 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Yan etki profilleri incelendiğinde gastrointestinal ve hematolojik yan etkiler ve hipertansiyon her iki ajan için de benzerdi. Yorgunluk, el-ayak deri reaksiyonu ve hipotiroidizm sunitinib kolunda anlamlı derecede daha yaygındı.

RCC tanısı alan hastalarda prognozu tahmin etmek ve tedaviye karar vermek için çeşitli skorum sistemleri kullanılmış olmasına rağmen MSKCC skoru, RCC hastalarını prognostik gruplara ayırmak için en sık kullanılan sınıflandırmalardan biridir. MSKCC tanımlandıktan sonra prognozu öngörmedeki etkinliği çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır¹⁶. Ayrıca MSKCC skorunun berrak hücre dışı ve sarkomatoid tümörlerde de prognostik olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{17,18}. Çalışmamızda tanı sırasında metastatik olan ve MSKCC skoru ile takip sırasında metastaz gelişen hastaların analiz modelleriyle, prognostik özellikler ortaya çıkarıldı ve skor kötüleştikçe sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kıaldı.

Berrak hücreli ve berrak hücre dışı histolojik alt tiplerin RCC'de prognoza etkisi tartışmalıdır. de Velasco ve ark.¹⁹ dört binden fazla hastayı kapsayan bir çalışmada berrak hücre dışı hastaların prognozunun daha kötü olduğunu ancak

Tablo 4. Sunitinib ve pazopanib verilen hastaların özellikleri, tedaviye yanıtları ve advers olay durumları

	Sunitinib n (%)	Pazopanib n (%)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	14 (17,5)	7 (20,6)	0,69
Erkek	66 (82,5)	27 (79,4)	
Tanıda evre			
1	12 (15)	4 (11,8)	0,13
2	15 (18,8)	2 (5,9)	
2	12 (15)	3 (8,8)	
4	41 (51,3)	25 (73,5)	
Histolojik tip			
Berrak hücre	49 (61,2)	25 (73,5)	0,14
Berrak hücre dışı	31 (38,8)	9 (26,5)	
Yanıt			
CR	2 (2,8)	0	0,689
PR	24 (33,8)	8 (27,6)	
SD	15 (21,1)	8 (27,6)	
PD	30 (42,5)	13 (44,8)	
Advers olaylar (her hangi evre)			
Yorgunluk	32 (40)	2 (6)	0,019
El-ayak deri reaksiyonu	23 (28,7)	3 (9)	
Hipertansiyon	11 (13,7)	4 (11,7)	
Gastrointestinal	14 (17,5)	6 (17,6)	
Hematolojik	11 (13,7)	4 (11,7)	
Endokrinolojik	12 (15)	3 (9)	
Hipotiroid	26 (32,5)	5 (14,7)	

CR: Tam yanıt, PR: Kısmi yanıt, SD: Sabit hastalık PD: Progresif hastalık

sarkomatoid diferansiyasyon oranının berrak hücreli grupta %1,2, berrak hücre dışı grupta ise %26 olduğunu bildirmişlerdir. Başka çalışmalar da berrak hücreli alt tipte prognozun daha iyi olduğunu göstermektedir^{20,21}. Kromofob alt tip berrak hücre dışı karsinomlarda sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir²¹. Çalışmamızda erken evre berrak hücreli karsinomda mDFS 47,5 ay, mOS 68,3 ay, berrak hücre dışı grupta mDFS 59,1 ay, mOS 135,7 ay; OS berrak hücre dışı grupta sayısal olarak daha uzun olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Evre 4 hastalarımızda berrak hücreli ve berrak hücre dışı kollar arasında OS farkı yoktu. Literatürdeki bu farklılığın, berrak hücre dışı gruptaki hasta gruplarının heterojen olmasından, özellikle sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörler ve toplayıcı kanal kökenli tümörlerden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

KPS ve ECOG PS, kanser hastalarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için kullanılan yerleşik yöntemlerdir ve hasta sonuçlarını tahmin etmede önemlidir. Bu ölçekler hastaların klinik araştırmalara uygunluğunu belirlemek ve prognostik bilgi sağlamak için kullanılır. Karnofsky ve ECOG PS skorları güçlü bir korelasyona sahiptir ve iki ölçek arasında yüksek derecede bir uyum vardır, bu da bunların belirli bir dereceye kadar birbirlerinin yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir²². Hem Karnofsky performans puanı hem de ECOG PS için gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliğin çok düşük olması, klinik onkologların bu ölçekleri kullanarak yaptığı değerlendirmelerin, klinik araştırmalar için hasta seçiminde güvenilir olduğunu düşündürmektedir²³. Çalışmamızda hem erken evre hem de metastatik hastalarda her iki performans skorunun da prognostik değerini gösterdik ve performans skoru kötüleştikçe sağkalım sürelerinin anlamlı derecede kısalacağını ortaya koyduk. Performans durumunu göstermede her iki skorun da ilişkili olduğunu gözlemledik.

SONUÇ

Çalışmamızda RCC tanısı alan hastalarda prognostik faktörler araştırıldı ve sağkalım analizi yapıldı. Hastalık evresinin ve MSKCC risk skorunun prognostik olduğu ortaya konuldu. Ayrıca hastaların performans durumunu değerlendiren ECOG ve Karnofsky performans skorlarının prognostik değerleri gösterildi. Histolojik alt tipler arasında sağkalım farkı yoktu. Ayrıca metastatik birinci basamak tedavide sunitinib ve pazopanib TKİ tedavilerinin mPFS ve mOS açısından benzer olduğunu, ancak pazopanibin her türlü yan etki derecesi açısından üstün olduğunu gösterdik. Bu çalışma, bazı ucuz ve kolay erişilebilir laboratuvar ve klinik değerlendirmelerin yanı sıra risk ve performans puanlamasının RCC hastalarında prognozu belirlemede değerli ve kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.03.2020 tarih 25 karar numarası ile izin alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.F.E., Dizayn: Ö.F.E., Veri Toplama veya İşleme: Ö.F.E., Analiz veya Yorumlama: Ö.F.E., M.K., Literatür Arama: Ö.F.E., Yazan: Ö.F.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [12.05.2024].
2. Hanna KS. A review of checkpoint inhibitors in the management of renal cell carcinoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020;26:445-58.
3. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005;174:466-72.
4. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases *Am J Surg Pathol*. 2001;25:275-84.
5. Pichler R, Compérat E, Klatter T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, et al. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally, New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2019;11:422.
6. 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;356:115-24.
7. Wu J, Ren Y, Xie J, Li, D. Targeting CTLA-4 in Cancer: Biological Insights with a Focus on Renal Cell Carcinoma. *Annals of Urologic Oncology*. 2022;5:68-74.
8. Díaz-Montero CM, Rini BI, Finke JH. The immunology of renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:721-35.
9. Kase AM, George DJ, Ramalingam S. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: From Biology to Treatment. *Cancers (Basel)*. 2023;15:665.
10. Frampton JE. Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Target Oncol*. 2017;12:543-54.
11. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European journal of cancer*. 2016;65:102-8.
12. Beaumont, J., Salsman, J., Diaz, J., Deen, K., McCann, L., Powles, T., et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 122:1108-15.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 369;8:722-31.
14. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomised, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma:

- PISCES Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32:1417-8.
15. Frampton, JE. Pazopanib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Targeted Oncology*. 2017;12:543-54.
 16. Fiala O, Finek J, Poprach A, Melichar B, Kopecký J, Zemanova M, et al. Outcomes According to MSKCC Risk Score with Focus on the Intermediate-Risk Group in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with First-Line Sunitinib: A Retrospective Analysis of 2390 Patients. *Cancers*. 2020;12:808.
 17. Kim JK, Kim SH, Song MK, Joo J, Seo SI, Kwak C, et al. Application of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium and Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risk Models in Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Retrospective Study Using the Korean Metastatic Renal Cell Carcinoma Registry. *Cancer Res Treat*. 2019;51:758-68.
 18. Korenbaum C, Pierard L, Thiéry A, Story F, Lindner V, Lang H, et al. Treatments, Outcomes, and Validity of Prognostic Scores in Patients with Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 20-Year Single-Institution Experience. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2018;16:e577-86.
 19. de Velasco G, McKay RR, Lin X, Moreira RB, Simantov R, Choueiri TK. Comprehensive Analysis of Survival Outcomes in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients Treated in Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:652-60.
 20. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;67:740-9.
 21. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002;20:2376-81.
 22. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1135-41.
 23. Roila F, Lupattelli M, Sassi M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, et al. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. *Ann Oncol*. 1991;2:437-9.