



İleri Evre Renal Hücreli Karsinomda Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Yaşam Kalitesi Tartışmaları

Quality of Life of Patients with Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma During the Treatment Period with Targeted Drugs

Dr. Sinharib Çitgez

Silivri Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda hedefe yönelik ajanların özellikle progresyonsuz survide iyileştirme ve yaşam kalitesinde artışla tedaviye dahil olmasıyla, ileri evre/metastatik renal hücreli karsinom (RHK) hastalarının tedavisinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri önemli bir konu haline gelmiştir. Yaşam kalitesi hedefe yönelik tedavide ilk seçenek ajanı belirlemeyi tercih etmeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri haline gelmiştir. İlk seçilen ajanla tedavide saptanan yaşam kalitesi deneyimi, ikinci basamak tedavideki ajanı seçmeyi de etkileyebilmektedir. Yaşam kalitesinin sadece tedaviye bağlı ortaya çıkan etkilerden değil hastalığın kendisinde görülen semptomlar ve ona bağlı olarak görülen klinik komplikasyonlardan da etkilenmesi beklenebilir. Bu derlemede ileri evre/metastatik RHK'da hedefe yönelik tedavi çağında hastaların yaşam kalitesi ile ilgili yapılmış çalışmaları değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, yaşam kalitesi, hedefe yönelik tedavi

Summary

The assessment of quality of life (QoL) has an important role in the management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the era of targeted therapies which brought significant improvements in progression-free survival and QoL in recent years. Moreover, QoL is becoming one of the main factors influencing the choice of targeted agent, and QoL experienced during first-line treatment may affect the choice of the second-line therapy. QoL may not be affected only by treatment-related effects, but also mRCC symptoms and its clinical complications can alter QoL. It was aimed to review the studies performed to assess the QoL of the patients with mRCC receiving targeted therapy.

Keywords: Renal cell cancer, quality of life, targeted therapy

Giriş

Böbrek tümörlerinin renal hücreli karsinom (RHK) insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Tüm malignitelerin %3'ünü RHK oluşturur (1). Yeni tanıların yaklaşık %60'ı rastlantısal olmasına rağmen tanı anında hastaların %25'i metastatiktir (2). Metastatik RHK tedavide en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da antitümöral etkisi minimaldir (3). Interferon-alfa (IFN- α) veya interlokin-2 (IL-2) bazlı sitokin tedavisi ile objektif cevap oranları ise sadece %15-30 arasındadır ve ciddi yan etkiler oluşmaktadır (4). RHK'nın moleküler biyolojisinin günümüzde daha iyi anlaşılması ile ileri evre/metastatik RHK'lı hastaların tedavisinde hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. Bununla beraber RHK tedavisi son yıllarda dramatik olarak değişmiş ve hızla değişmeye devam etmektedir (5).

Günümüzde hedefe yönelik ajanların özellikle progresyonsuz survi ve prognozda iyileştirme, yaşam kalitesinde artışla tedaviye dahil olmasıyla, ileri evre/metastatik RHK hastalarının tedavisinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri önemli bir konu haline gelmiştir. Yukarıda bahsedilen IFN- α ve IL-2 gibi klasik tedaviler

yaşam kalitesine negatif etki oluşturan yüksek seviyede toksisite oluşmasına neden olmaktadır. Hedefe yönelik ajanların ise yüksek etkinlik ve daha iyi tolere edilebilmeleri ile sitokinlere kıyasla yaşam kalitesine daha olumlu etkileri vardır (6). Ancak yine de bazı ajanların tedavi süresince hastanın yaşam kalitesine etki edecek yan etkileri görülebilir. Bu nedenle, ajanların tedavide semptomları rahatlatma ve iyileştirme süreci, tedaviye bağlı yan etkilerin tolere edilebilme süreci ve yan etkilere müdahale edebilme ve düzeltme sürecinin tümü hastaların bu ajanlara bağlı oluşan yaşam kalitesini etkileyecektir. Daha da önemlisi, ilk basamak tedavide seçilen ajanın hastada görülen yaşam kalitesine olan etkisi, ikinci basamak tedavide seçilecek olan ajanı belirlemede önemli hale gelecektir. Burada önemli olan diğer bir husus hastalığın seyrinde görülen iştahsızlık, kaşeksi, halsizlik, güçsüzlük, ağrı, anemi ve tromboembolik hadiseler gibi sık görülebilen semptom ve komplikasyonları değerlendirip müdahale edebilme yaşam kalitesi için önemlidir. Tüm bu bilgiler ışığında, sunulan derlemede literatürde yer alan ve hedefe yönelik ajanların kullanıldığı RHK hastalarında yaşam kalitesini değerlendirip sonuçlarını veren çalışmalar incelendi.

Renal Hücreli Karsinom Hastalarında Yaşam Kalitesini Ölçen Sorgulama Formları

-The Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)

Bu skala, 1987'den beri kullanılan ve şu anda dördüncü versiyonu bulunan (FACT, FACT-G) 27 maddeden oluşan sorgulama formudur (7). Fiziksel, sosyal/aile, duygusal ve işlevsel olmak üzere mutluluk durumunu ölçen 4 ana kategoriden meydana gelir.

-European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) tarafından 1986'da geliştirilmeye başlanan ve güncel olarak 3.0 versiyon tipi kullanılan 30 sorudan oluşan yaşam kalitesini değerlendiren skaladır (EORTC-QLQ-C30) (8). En önemli özelliklerinden biri hastalığa özgü ek skalalarının oluşturulmasıdır ancak metastatik RHK için böyle bir ek oluşturulmamıştır (9).

-Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 item (FKSI-15)

Belirti ve semptomlar, solunumsal yakınmalar, yaşam kalitesi ve duygusal alanlar olmak üzere 4 durumu sorgulayan ve 15 maddeden oluşan bu skala doğu ülkeleri onkoloji grubu 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG) tarafından geliştirilmiştir (10). Böbrek kanserlerinde görülen 34 semptomun klinisyenler ve hastalar tarafından değerlendirilip oranlanarak 15 maddeye indirgenmesiyle oluşturulmuştur.

-Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms (FKSI)

FKSI-15 skalasından sonra geliştirilmiştir (11). Metastatik RHK'nin semptomlarını içeren ve 9 maddeden oluşan daha sade bir skaladır.

-EuroQoL-5D (EQ-5D)

EQ-5D ve EQ-Visual analog scale (VAS) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bu skala birçok sağlık sorunu ve tedavilerde kullanılmaktadır. EQ-5D, beş sağlık alanını içerir (mobilite, kendine bakabilme, genel aktiviteler, ağrı/konforsuzluk ve anksiyete/depresyon). Bu skalaları tek başlarına değil, iki bölümü beraber kullanmak uygundur (12).

-Progresyon veya Toksikite Semptomlarının Olmadığı Kaliteli Zaman

Semptom veya toksisitenin olmadığı zaman 'The Time Without Symptoms or Toxicity' (TWiST) kanser semptomlarının veya tedaviye bağlı toksisitenin olmadığı dönemdir. Q-TWiST sorgulama formu, hayat kalitesini ölçerken tedavinin hastanın hayatına etkisini değerlendirir (13,14).

Sorgulama formlarının kullanımıyla hedefe yönelik ajanların çağında ileri evre RHK hastalarının yaşam kalite değerlendirmeleri önemli hal almıştır. Literatürde yer alan çalışmalara bakacak olursak herhangi bir sorgulama formunun diğerlerine üstünlüğünü gösterecek kanıt yoktur. Seçilen skalaya göre yaşam kalite değerlendirmeleri arasında herhangi bir ajanın diğerine göre anlamlı olarak farkı ortaya çıkabilir. Bu konu hakkında yaptıkları değerlendirmede Lambea ve ark., (15) yaşam kalitesini Karnofsky performans statü (KPS) skalası veya ECOG performans statü (PS) skalası ile ölçümün yeterli olmayacağını bildirmişlerdir. Dahası, FKSI ve FKSI-DRS skalalarının RHK için daha uygun içerikte olduğunu ve bu hastaları değerlendirmede

daha yaygın olarak kullanılmasını önermişlerdir. Yapılmış olan çalışmalarda yaşam kalitelerinde bozulmaya rastlamadıklarını belirtmişlerdir (15).

Cella ve ark. (16) sunitinib veya IFN- α ile tedavi edilen metastatik RHK hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmişler ve sunitinib ile daha üstün yaşam kalitesi sağlandığını bildirmişlerdir. Buna göre, FKSI-DRS ve FKSI-15 sorgulama formlarında ara dönem sonuçlarında sunitinib ile daha yüksek skorlar sağlanmış olup tedavinin ilk siklusu sonrasında FKSI-15 ile her iki grupta da skala sınırının altına düşmüştür. FKSI-DRS ile de IFN- α grubu sınırın altına düşerken, sunitinib grubu sınırın hemen üzerinde kalmıştır. FACT-G ile sunitinib grubunda daha iyi skorlar elde edilirken EQ-5D ve EQ-VAS ile her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir. Patil ve ark.'nın (17) yapmış olduğu bir çalışmada da sunitinib ile IFN- α kıyaslanmış ve TWiST sorgulama formu ile sunitinib alan grupta yaşam kalitesi IFN- α alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar hedefe yönelik ajanların sitokin bazlı tedavilerden yaşam kalitesi açısından da üstün olduğunu göstermiştir.

Cella ve ark.'nın (18) pazopanib ile plaseboyu ileri evre RHK hastalarında kıyasladıkları bir başka faz 3 çalışmada yaşam kalitesinin plaseboya göre pazopanib alanlarda daha az bozulduğunu saptamışlardır. Yazarlar, pazopanib ile daha önceki çalışmalarda elde edilen progresyonsuz survide artışın yanında bu çalışmada da EQ-5D VAS ile istatistiksel olarak anlamlı saptadıkları skorlara göre yaşam kalitesinin de bozulmadığını bildirmişlerdir (18). Sternberg ve ark.'nın (19) pazopanib ile plaseboyu kıyasladıkları çalışmada da EORTC-QLQ-C30, EuroQoL (EQ-5D ve EQ-5D-VAS) ile değerlendirilen hastalarda yaşam kaliteleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Pazopanibin yaşam kalitesini bozmadığı bildirilmiştir.

Bukowski ve ark.'nın (20) sorafenib ile plaseboyu kıyasladıkları önemli bir çalışmada ileri evre RHK olan hastaların yaşam kaliteleri FACT, FKSI ve FACT-G ile değerlendirilmiştir. Buna göre sorafenib ve plasebo grubunda skor anlamında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. FKSI ile yapılan tekli analizlerde semptomlar ve endişe (örn; öksürük, ateş, solunum yetmezliği, hayattan zevk alabilme, durumun daha kötü olacağı endişesi gibi) sorafenib ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha düşük saptanmıştır. Sadece tedaviye bağlı yan etki endişesi plasebo grubunda daha avantajlı bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen diğer önemli bir bulgu da FKSI skorunun survi için prediktif faktör olarak saptanması olmuştur.

Miyake ve ark.'nın (21) Japon hastalarda yapmış olduğu 85 hastalık prospektif bir çalışmada metastatik RHK olan hastalara sorafenib tedavisi verilirken yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirilmiş ve sorafenib sonrası 3. ayda mental sağlık skorunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Sonuç olarak sorafenibin yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmayacağı vurgulanmıştır. Ancak, çalışmanın randomize edilmemiş olması ve dar hasta grubunu içermesi zayıf tarafları olmuştur.

mTOR inhibitörleri ile ilgili çalışmaları inceleyecek olursak Motzer ve ark.'nın (22,23) 2008 ve 2010'da yayınlanan faz 3 çalışmalarında everolimus ile plasebo karşılaştırılmıştır. EORTC-QLQ-C30 ve FKSI-DRS ile yapılan ilk çalışmanın sonuçlarında her iki kol arasında anlamlı fark saptanmazken everolimusun plaseboya göre yaşam kalite seviyesini koruduğu bildirilmiştir (22). İkinci çalışmada KPS ve FKSI-DRS kullanılarak saptanan ve

yayınlanan nihai sonuçlara göre everolimus ile plaseboya kıyasla kötüye gidişte anlamlı olarak daha uzun süre geçtiği bildirilmiştir (23).

Parasuraman ve ark.'nın (24) temsirolimus ile IFN- α ve de temsirolimus + IFN- α alan 3 grubu EQ-5D ve TWiST ile değerlendirmişlerdir. Temsirolimus ile yaşam kalitesinde ve survide artış saptanmıştır. Sadece temsirolimusun sadece IFN- α 'ya göre daha yüksek yaşam kalitesi sağladığı vurgulanmıştır. Yang ve ark.'nın (25) temsirolimus ile IFN- α 'yı EQ-5D kullanarak kıyasladıkları bir başka çalışmada da temsirolimus ile yaşam kalitesinde artışın saptandığı bildirilmiştir.

İleri evre RHK olan hastaların yaşam kalitesinde önemli olan diğer semptom ve komplikasyonlar, diğer malign hastalıklarda da rastlanan kaşeksi, halsizlik, ağrı, anemi, venöz tromboembolizm ve kemik metastazi sonrası ortaya çıkan durumlardır. Bu durumlara yönelik destek tedavisi hastanın konforu ve yaşam kalitesi için önemlidir. Yapılan destek tedavisinin hastalığın kendisini düzeltmediği sadece semptomlara yönelik tedavi olduğu akıld tutulmalıdır.

Sonuç olarak ileri evre RHK hastalarında yapılan çalışmalarda yaşam kalitesi için kullanılan sorgulama formlarının kullanımı homojenlik göstermemektedir. Herhangi bir skalanın diğerinden daha kullanılabilir olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak kullanılan skalaya göre tedavide kullanılan ilaçların yaşam kalitesine etkilerinde farklı sonuçlar ortaya çıkabilir ve bu ilaç seçimini etkileyebilir. Bütün bunların yanında yapılmış olan çalışmaların hiçbirinde yaşam kalitesinde bozulmaya rastlanılmadığı hatırlanmalıdır. Artık günümüzde ileri evre RHK tedavisinde ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçenekleri vardır ve tedavinin erken döneminde elde edilen yaşam kalitesi sonuçları sonraki tedaviyi belirlemede etkili olmaktadır. Her ilacın kendine özgü yan etki profili olduğundan bunların yaşam kalitesine etkisini ölçen çalışmalara ihtiyaç vardır. Yakın gelecekte hedefe yönelik ajanların seçiminde yaşam kalitesi çalışma sonuçlarının en önemli kriterlerden birisi olacağı muhakkaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmam için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Sigel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
2. 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;30:843-852.
3. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000;163:408-417.
4. Bukowski RM. Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 2001;19:148-154.
5. Yazıcı S, Kızılöz H, Özen H. Metastatik böbrek tümöründe hedefe yönelik tedavide son gelişmeler. Üroonkoloji Bülteni 2011;3:41-51.
6. Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. Oncologist 2011;16(Suppl 2):23-31.
7. Cella D, Tulskey DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11:570-579.

8. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res 2002;11:207-221.
9. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. Eur Urol 2011;60:1273-1279.
10. Cella D, Yount S, Du H, et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI). J Support Oncol 2006;4:191-199.
11. Cella D, Yount S, Brucker PS, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health 2007;10:285-293.
12. Rini, BI, Flaherty K. Clinical effect and future considerations for molecularly- targeted therapy in renal cell carcinoma. Urol Oncol 2008;26:543-549.
13. Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF. Evaluation of effectiveness: Q-TWiST. The international breast cancer study group. Cancer Treat Rev 1993;19(Suppl A):73-84.
14. Glasziou PP, Simes RJ, Gelber RD. Quality adjusted survival analysis. Stat Med 1990;9:1259-1276.
15. Lamba J, Hinojo C, Lainez N, et al. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev 2012;31(Suppl 1):33-39.
16. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2008;26:3763-3769.
17. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . Br J Cancer 2012;106:1587-1590.
18. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. Eur J Cancer 2012;48:311-323.
19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-1068.
20. Bukowski R, Cella D, Gondek K, et al. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. Am J Clin Oncol 2007;30:220-227.
21. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al. Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. BJU Int 2010;106:1643-1647.
22. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449-456.
23. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265.
24. Parasuraman S, Hudes G, Levy D, et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon-(alpha) (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. ASCO Meeting Abstracts, 2007;25(18 Suppl):5049.
25. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. Br J Cancer 2010;102:1456-1460.