

# Kvalitetssikring av medikamentell behandling av metastasert nyrecellekarsinom ved UNN.

---

*Har målrettet behandling gitt bedre resultater  
enn interferonbehandling?*

MED-3950 5.-årsoppgave–Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø  
Studenter: Eidissen, Silje-Irén. Myrflott, Christian. MK-08  
Veiledere: Hjelle, Line Veronika. Haugnes, Hege Sagstuen

## Innhold

|  |    |
|--|----|
| Sammendrag .....                               | 2  |
| Bakgrunn .....                                 | 4  |
| Epidemiologi.....                              | 4  |
| Gradering.....                                 | 4  |
| Klinikk .....                                  | 5  |
| Genetikk .....                                 | 5  |
| Behandling.....                                | 6  |
| Kirurgi .....                                  | 6  |
| Medikamentell behandling/adjuvant terapi ..... | 6  |
| Problemstilling.....                           | 8  |
| Metode.....                                    | 9  |
| Pasientseleksjon .....                         | 9  |
| Registrering av variabler.....                 | 10 |
| Design .....                                   | 11 |
| Inklusjonskriterier.....                       | 11 |
| Eksklusjonskriterier .....                     | 11 |
| Behandling av datamateriale .....              | 12 |
| Etikk.....                                     | 13 |
| Resultat.....                                  | 13 |
| Pasientinkludasjon.....                        | 13 |
| Pasientkarakteristika .....                    | 13 |
| Oppfølgingstid og varighet av behandling.....  | 14 |
| Bivirkninger og avslutning av behandling.....  | 15 |
| Diskusjon .....                                | 16 |
| Pasientinkludasjon.....                        | 16 |
| Pasientkarakteristika .....                    | 17 |
| Oppfølgingstid og varighet av behandling.....  | 18 |
| Bivirkninger og avslutning av behandling.....  | 19 |
| Konklusjon .....                               | 20 |
| Figurer .....                                  | 21 |
| Tabeller.....                                  | 25 |
| Referanser .....                               | 27 |

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Tradisjonelt sett har tumorrettet behandling vært lite virksom hos pasienter med metastasert nyrekreft. Noen av disse pasientene har fått tilbud om immunmodulerende behandling som interferon, men responsraten har vært lav (ca. 10 % av selekterte pasienter). I tillegg har behandlingen vært lite tolererbar med tanke på bivirkninger. Resultater fra fase III-studier førte til at man rundt 2005 etablerte førstelinjebehandling som bestod av målrettet behandling (sunitinib og sorafenib). Vi ønsket å gjøre en sammenligningsstudie der vi så på effekten og bivirkninger av behandling gitt før 2005 (i hovedsak interferon) og behandling gitt etter 2005 (i hovedsak sunitinib).

**Metode:** Vi gikk gjennom 564 pasienter som i perioden 1.1.2000-15.12.2010 hadde diagnosekode C64, nyrekreft, dette resulterte i 34 pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene våre om å ha mottatt medikamentell behandling mot metastasert nyrekreft. Pasienter med manglende data ble ikke inkludert i studien. Studien er et kvalitetssikringsprosjekt ved kreftavdelingen på UNN. Endepunkt er definert som død eller studiens sluttdato.

**Resultat:** Av inkluderte 34 pasienter var det 11 (32 %) pasienter som mottok interferon som førstelinjebehandling (heretter kalt interferongruppen), mens 23 (68 %) pasienter mottok sunitinib eller sorafenib som førstelinjebehandling (heretter kalt nib-gruppen). Median varighet av første behandling blant de som mottok interferonbehandling var 2 måneder (0-6 måneder). For sunitinib/sorafenib var tilsvarende tid 3,5 måneder (0-51). Median total overlevelse (tid A) for interferongruppen var 31 måneder (12-82), versus 19 måneder (2-80)

for nib-gruppen ( $p=0,07$ ). Tiden fra første behandling startet til endepunkt var 31 måneder (5-51) for interferongruppen mens den for nib-gruppen var 11 måneder (0-55).

I interferongruppen hadde 55 % av pasientene metastaser ved diagnostidspunkt, mens det i nib-gruppen var hele 87 % som hadde metastasert sykdom. ( $p=0,04$ ) Alle som var med i studien utviklet metastaser etter hvert. Dette var et av inklusjonskriteriene.

Alle pasientene i interferongruppen var nefrektomerte mot bare litt over halvparten i nib-gruppen. I interferongruppen var bivirkninger viktigste årsak til avsluttet behandling, mens det for nib-gruppen var progresjon. ( $p=0,02$ )

**Konklusjon:** Våre data kan tyde på at pasientene i interferongruppen i utgangspunktet besto av pasienter med mindre avansert sykdom enn i nib-gruppen. Det kan virke som interferon gir mindre tolererbare bivirkninger enn sunitinib, dette gjenspeiles av årsak til avsluttet behandling. Vanligste bivirkning i interferongruppen er fatigue, mens det i nib-gruppen er hudbivirkninger som er vanligst.

## Bakgrunn

### Epidemiologi

Insidensen av nyrekreft i Norge er cirka 700 nye tilfeller pr år, og mann/kvinne-ratioen er 2:1. (1) Forekomsten av nyrekreft er høyest i aldersgruppen 50-70 år (2), og har vært økende siden kreftregistret startet og fram til i dag. Økningen for menn har vært større enn for kvinner. Denne økningen virker å være reell, da tallene viser det samme når det korrigeres for bedre diagnostiske verktøy. Prevalensen av nyrekreft har økt fra cirka 3000 ved utgangen av 2000 til cirka 4800 ved utgangen av 2010. (1)

Totalt relativ 5-årsoverlevelse for menn med nyrekreft har økt fra 34 % mellom 1971-1975 til 65 % mellom 2006-2010, og for menn med fjernmetastaser har overlevelsen økt fra 4,5 % til 10,5 % i samme tidsperiode. Tilsvarende tall for kvinner er 42 % mellom 1971-1975 og 71 % mellom 2006-2010. For kvinner med fjernmetastaser har 5. års relativ overlevelse økt fra 4,5 % til 11 %. Den største økningen i overlevelse ved metastasert sykdom ses etter 2000, dette gjelder både for kvinner og menn. (3)

Signifikante risikofaktorer for utvikling av nyrecancer er røyking, overvekt og hypertensjon. Andre risikofaktorer som nevnes er polycystisk nyresykdom og kronisk nyresykdom. (4)

### Gradering

Nyrecellekarsinomer utgår fra epitelet i nyrene, oftest i proksimale tubuli. Det finnes flere typer, men klarcellet nyrecellekarcinom er den vanligste typen, og utgjør rundt 75 %, deretter følger papillære nyrecellekarsinomer (kromofile nyrecellekarsinomer) som utgjør rundt 15 %. (5) I tillegg finnes kromofobe, oncocyttære og samlerørssvulster, som alle har ulik prognose. Prognostiske faktorer kan være kliniske, som god eller dårlig allmenntilstand,

histologisk type etter Fuhrmann-systemet og stadium etter TNM-systemet, med sistnevnte som viktigste punkt. Når en tumor graderes etter TNM-systemet vurderes tumorens diameter, beliggenhet og spredning. (4)

### Klinikk

Symptomene ved nyrecancer er sparsomme og uspesifikke, og cancer oppdages derfor ofte tilfeldig. Hematuri, flankesmerter, magesmerter, vekttap, slapphet, feber, hoste og skjelettsmerter kan forekomme. De fleste av disse symptomene ses ikke før sykdommen er metastasert. Den «klassiske» triaden med flankesmerter, hematuri, og palpabel oppfylling ses kun hos 10-15 %. (6) Ved laboratoriediagnostikk og kliniske undersøkelser kan man finne anemi, kraftig forhøyet SR (>100), polycytemi, palpabel tumor, og hypertensjon. Ofte er den kliniske undersøkelse normal. CT, MR og ultralyd har bedret diagnostikken av tumor i nyre. Skjelettscintigrafi kan benyttes for å avdekke skjelettmetastaser.

### Genetikk

Klarcellet nyrekarsinom utgjør den største undergruppen av maligne tumores utgått fra nyreepitel. Cytogenetiske undersøkelser har avdekket flere kromosomavvik, og i over halvparten av tilfellene har man påvist en defekt i et spesifikt gen, von Hippel-Lindau-genet (VHL). (7) VHL-genet er et tumorsuppressorgen lokalisert på kromosom 3, og ved en defekt i genet tapes kontrollen over regulering av cellyklus som så bidrar til kreftutvikling. Når et tumorsuppressorgen undertrykkes forskyves den naturlige balansen mellom positiv og negativ kontroll av cellyklus, mellom tumorsuppressorgener, og en annen type gener kalt protoonkogen. Dette kan føre til økt celledeling. Inaktivering av VHL-genet fører til at nivåene av hypoksiinduserende faktor  $\alpha$  øker, og påfølgende aktivering av flere hypoxiregulerte gener. Blant annet overtrykkes VEGFR (vaskulær endotelial vekstfaktor-

reseptor) som VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) binder til, samt PDGFR (platederivert vekstfaktor-reseptor), som fører til tumorvekst og tumor angiogenese, og kan føre til metastaser. (8, 9) Måltrettet terapi mot disse vekstfaktorreseptorene søker å hindre tumorangiogenese, og dermed bremse tumorvekst ved å begrense tilførsel av næringsstoffer, og redusere gassutveksling.

## Behandling

### Kirurgi

Nyrecellekarsinom er en av de mest behandlingsresistente krefttypene, og den eneste behandling med kurativt siktemål er kirurgi. Ved lokalisert sykdom er radikal nefrektomi førstebehandling, og ved en slik prosedyre fjernes hele nyren, binyren, Gerotas fascie, samt regionale lymfeknuter. Ved spesielle tilfeller anvendes nyresparende kirurgi, nyrereseksjon, der kun tumor fjernes. Dette gjøres når man vurderer restkapasiteten til å være for dårlig til at hele nyren kan fjernes, som ved solitær nyre, bilaterale forandringer, nyresvikt eller svulster under fire centimeter i diameter. Komplikasjonsfaren er imidlertid noe høyere enn ved radikal nefrektomi. (10) Ved god allmenntilstand hos pasienter med metastasert sykdom kan det være aktuelt med tumorvolumreducerende kirurgi, men her er behandlingsmålet ikke kurativt.

Både nefrektomi og nyrereseksjon kan gjøres som åpen kirurgi eller laparoskopisk, dette avgjøres av tumors plassering og størrelse, samt kirurgens erfaring.

### Medikamentell behandling/adjuvant terapi

Nyrekreft er lite sensitiv for kjemoterapi, og er i tillegg ofte stråleresistent. Stråleterapi benyttes imidlertid palliativt ved metastaser i skjelett og hjerne. (11) På grunn av tumors resistens mot kjemoterapi og stråling har immunmodulerende behandling som

interleukin-2 og interferon-alfa vært behandlingsalternativer ved metastatisk sykdom, men responsratene er lave, og kun 5-20 % har effekt av behandling, med en median overlevelse på 12 mnd. (8)

*Interferon alfa-2a, Roceron:* Har antiviral, antiproliferativ og immunmodulerende effekt ved å aktivere flere av cellens funksjoner ved påvirkning av spesifikke alfa- og betareseptorer. Antiproliferativ effekt er ikke klarlagt, men er vist ved flere humane tumores. De vanligste bivirkningene er fatigue, feber, redusert appetitt, muskelsmerter, leddsmerter, diaphorese, muskelsmerter, stivhet. (12)

Måltrettet behandling mot spesifikke molekyllære mål har de senere år vært gjenstand for utbredt forskning. Tidligere nevnte mutasjon i VHL-genet fører til tumorvekst og tumorangiogenese, og måltrettet terapi søker å angripe disse prosessene på ulike nivå. Studier har vist at denne typen terapi som inkluderer sunitinib og sorafenib begrenser sykdommens utvikling, og forlenger progresjonsfri overlevelse sammenlignet med placebo eller interferon (13). Studier viser også at behandlingen tolereres bedre i form av at pasienter rapporterer en høyere livskvalitet under behandling med sunitinib sammenlignet med interferon. Sunitinib har vist å ha bedre effekt sammenlignet med interferon uavhengig av om de prognostiske faktorer er gode, moderate eller dårlige. (8) Slike studier danner grunnlaget for at man i 2005 gikk over til denne typen behandling som førstevalg for adjuvant terapi mot metastasert nyrecellekarsinom på UNN.

Det finnes i hovedsak én hovedtype av måltrettet terapi mot nyrecellekarsinom; tyrosinkinaseinhibitorene. Tyrosinkinaseinhibitorer er små molekyler som derfor egner seg til oral administrasjon, og har intracellulære målseter.

*Sunitinib, Sutent<sup>®</sup>, tyrosinkinaseinhibitor:* Inhiberer blant annet proteintyrosinkinasene VEGFR og PDGFR, som overuttrykkes ved mutasjon i VHL-genet.



VEGF er sannsynligvis den viktigste faktoren involvert i tumorangiogenese. Sunitinib binder seg til VEGF og hindrer dermed denne i å binde seg til VEGF-reseptor

De vanligste bivirkningene som er rapportert ved sunitinibbehandling er redusert appetitt, smaksforstyrrelser, hypertensjon, tretthet, GI-forstyrrelser, hand-fotsyndrom og hudmisfarging. De alvorligste bivirkningene er nyresvikt, hjertesvikt, lungeemboli, intestinal perforasjon og blødninger (14)

*Sorafenib, Nexavar®*, tyrosinkinaseinhibitor: Inhiberer, i likhet med sunitinib, flere proteintyrosinkinaser, i tillegg til serin-threoninkinasen RAF.

De hyppigste bivirkninger som oppstår ved Nexavar-behandling er diaré, hudutslett, alopeci og hånd-fotsyndrom. De mest alvorlige er hjerteinfarkt, GI-perforasjon, legemiddelindusert hepatitt, hypertensjon (hypertensiv krise) (15).

## Problemstilling

I 2005 ble ny målrettet terapi ved metastatisk nyrecancer i form av tyrosinkinaseinhibitorer tilgjengelig i Norge, og dette har gradvis erstattet interferon som behandling til denne gruppen. Oppgaven er et kvalitetssikringsprosjekt av behandling av nyrekreftpasienter ved kreftavdelingen på UNN.

Vi ønsket å sammenligne ny behandling, hovedsakelig tyrosinkinasehemmere, med den tidligere interferonbehandlingen og se hvorvidt den nye behandlingen ga mindre bivirkninger og eventuelt forskjell i bivirkningsprofil. Vi ønsket også å sammenligne varigheten av behandlingsperiodene samt se på årsakene til at behandlingene ble avsluttet. Et annet sentralt aspekt i studien var å se på om det var forskjell mellom gruppene med tanke på aggressivitet av sykdommen ved tidspunkt for diagnose. Dette ble viktig å se på da vårt pasientmateriale er uselektert og det kan være forskjeller mellom gruppene.

## Metode

### Pasientseleksjon

Vi ønsket å inkludere pasienter som var registrert med diagnosekode C64 i tidsrommet 1.1.2000-15.12.2010, og som i løpet av forløpet (enten ved diagnose eller senere) fikk påvist metastatisk nyrecancer og som fikk tumorrettet medikamentell behandling. For å komme frem til vårt pasientutvalg foretok vi et søk i DIPS med diagnosekode C64, ondartet svulst i nyre utenom nyrebekken, over aktuelle tiårsperiode. Dette søket resulterte i totalt 564 pasienter. Vi gikk så gjennom journalene til disse pasientene for å finne de pasientene som var aktuelle for vår studie.

Av disse 564 pasientene ønsket vi å inkludere de pasientene, som i løpet av perioden mellom 1.1.2000 til 14.8.2012, i hovedsak hadde blitt behandlet ved kreftavdelingen på UNN, og hadde mottatt behandling av metastasert nyrekreft i form av interferon eller nyre målrettet terapi som sunitinib eller sorafenib (nib-gruppen). Derfor ekskluderte vi de pasientene som hadde lokalisert kreft og kun hadde fått behandling i form av kirurgi. Pasienter som fikk residiv etter tidligere kirurgisk behandling kunne bli inkludert dersom de senere mottok medikamentell behandling mot sin kreftsykdom.

Noen pasienter med metastasert nyrekreft hadde metastaser i skjelett og hjerne. Disse ble i hovedsak behandlet med stråling og ble ikke inkludert i studien dersom de ikke fikk medikamentell behandling i tillegg. Pasienter som kun hadde mottatt palliativ behandling er heller ikke inkludert i studien. En del pasienter med den aktuelle diagnosekoden hadde andre diagnoser enn den vi var ute etter, som for eksempel Wilms tumor, og ble av den grunn ekskludert fra vår studie. En stor del av pasientutvalget fra det aktuelle tidsrommet ble ikke behandlet ved kreftavdelingen på UNN. Disse pasientene kunne ha mottatt kirurgisk behandling og blitt behandlet videre på lokalsykehus dersom det var

nødvendig. Vi hadde av den grunn ikke nok data på de av disse som eventuelt hadde mottatt ytterligere tumorrettet behandling dersom de senere fikk metastaser.

For en liten gruppe pasienter fantes det ikke nok data i journalene til å kunne inkludere disse i studien. Noen få pasienter ble behandlet utenfor det aktuelle tidsrommet slik at de ikke kunne inkluderes i vår studie.

Etter endelig pasientinkludering ble pasientene inndelt i to grupper; de pasientene som hadde fått interferon som første medikamentelle behandling i den ene gruppen og de som fikk sunitinib eller sorafenib som første behandling i den andre gruppen. På denne måten kunne vi sammenligne de to gruppene med tanke på kjønn, alder, risikofaktorer, bivirkninger, overlevelse, oppfølgingstid og eventuelt andre aktuelle faktorer.

### **Registrering av variabler**

Vi ønsket å undersøke hvorfor utredningen med tanke på nyrekreft ble startet, hvor langtkommen sykdom pasientene hadde ved debut, samt hvorvidt pasientene var nefrektomert.

Pasientkarakteristika som kjønn, alder og kjente risikofaktorer som røyk, hypertensjon og overvekt er registrert. Hypertensjon ble definert som bruk av blodtrykkssenkende medikamenter. For å vurdere overvekt som er en risikofaktor med tanke på nyrekreft hadde vi i utgangspunktet planlagt å vurdere dette ut fra BMI, med grenseverdien for overvektig med BMI >25 (16), men på grunn av manglende data på dette området ble vi ofte nødt til å vurdere overvekt i forhold til beskrivelsen i status presens. Vi definerte derfor pasienter som ble beskrevet som å være i «over normalt hold» eller lignende til å være overvektig. Vi brukte BMI i tilfellene der dette var mulig.

Dato for diagnose, behandlingsstart og behandlingsslutt, samt dødsdato eller sluttdato for studien er registrert.

Vi registrerte blodverdier som Hb, kreatinin, leukocytter, og trombocytter ved debut, ved oppstart av behandling, og ved avslutning av behandling. Anemi er definert som Hb <11,5 for kvinner og Hb <13 for menn, leukocytopeni som leukocytter <4,0, trombocytopeni som trombocytter <150 og forhøyet kreatinin dersom kreatinin >90 for kvinner og kreatinin >105 for menn. (17) Dersom pasientene hadde avvik fra referanseverdier før oppstart av behandling er dette ikke registrert som en bivirkning av behandlingen. Subjektive bivirkninger som kløe, kvalme og fatigue er registrert dersom det er beskrevet i journalen.

Vurdering av bivirkninger har blitt registrert uavhengig av om behandlingen er gitt som førstelinjebehandling eller senere behandling.

### **Design**

Da materialet vårt ble mindre enn det vi hadde forventet på forhånd ble dette i hovedsak en deskriptiv studie. Vi har derfor valgt å beskrive de to gruppene pasienter delt inn etter behandling og sammenlignet dem ut fra ulike karakteristika.

### **Inklusjonskriterier**

Alle pasienter som var registrert med diagnosekoden C64 i perioden 1.1.2000 til og med 15.12.2010 og har mottatt medikamentell behandling av metastasert nyrekreft frem til 14.8.2012. Pasientene som ble inkludert ble i hovedsak ble fulgt opp av kreftavdelingen på UNN.

### **Eksklusjonskriterier**

Pasienter som kun mottok annen behandling som kirurgi og stråling.  
Pasienter som mottok medikamentell behandling, men som i hovedsak ble fulgt opp av andre sykehus og som derfor ga oss for lite informasjon til å ta dem med i det endelige materialet.

## Behandling av datamateriale

For å behandle pasientdata i materialet vårt har vi brukt IBM SPSS versjon 19. Ved gjennomgang av journalene plottet vi data direkte inn i SPSS.

Oppfølgingstid er definert som tiden fra diagnosedato til sluttdato (Tid A, figur 1) for journalgjennomgang eller dødsdato. Sluttdato er for de aller fleste pasientene også dødsdato. Tid B er definert som tiden fra diagnosedato til første dag av behandling én (figur 1). Vi har også beregnet varighet av de ulike behandlingene (Tid D og E, figur 1) og sammenlignet disse ved å beregne medianer ved hjelp av IBM SPSS versjon 19. Et annet aspekt som var interessant å sammenligne var hvor lang tid det gikk fra første behandling til sluttdato for oppfølging (Tid C, figur 1).

Etter at vi hadde registrert data for begge gruppene har vi brukt SPSS til å sammenligne dataene og ut fra dette laget tabeller og grafer i Microsoft Excel og Microsoft Word for å visualisere likheter og forskjeller blant de som fikk interferon og de som fikk sunitinib eller sorafenib.

Kategoriske variabler er presentert med antall (%), mens kontinuerlige variabler er presentert med median (range).

For å sammenligne interferon- og nib-gruppen har vi brukt Fishers exact test på kategoriske variabler grunnet lave forventede verdier i krysstabell. Sammenligning av bivirkninger i de tre gruppene var ikke mulig grunnet for små tall til at kji-kvadrattest er gyldig, og Fishers exact test er kun gyldig for 2x2-krysstabell. For kontinuerlige variabler har vi brukt Mann-Whitney U-test. P-verdi på  $<0,05$  indikerer en statistisk signifikant forskjell. Grunnet et lavt antall inkluderte pasienter i studien vil det være tallmessige, og sannsynligvis kliniske forskjeller på mange variabler, men ikke statistisk signifikant forskjell.

## Etikk

Studien er godkjent av personvernombudet på UNN, ved Per Bruvold.

## Resultat

### Pasientinkludering

Av 564 pasienter med diagnosekode C64 fikk vi et utvalg på 34 pasienter som oppfylte inkluderkriteriene (figur 2).

Ved å gruppere pasientene etter hvilken medikamentell behandling de mottok som førstelinjebehandling ser vi et tidsskille som går ved 2005. Vi endte da opp med én gruppe på 11 pasienter (32,4 %) som mottok interferon som første behandling. Disse har i all hovedsak startet med første behandling i 2005 eller tidligere. Den andre gruppen bestod av 23 pasienter (67,6 %) som mottok tyrosinkinasehemmerne sunitinib eller sorafenib som første behandling (figur 3) hovedsakelig etter 2005.

### Pasientkarakteristika

Vårt pasientutvalg bestod av 61,8 % menn og 38,2 % kvinner (tabell 1). Median alder ved diagnose er 62 år (40-77 år)

I interferongruppen hadde 54,5 % metastasert sykdom ved diagnosetidspunkt mot 87 % i nib-gruppen ( $p=0,04$ ). Andelen som har mottatt strålebehandling var relativt lik i begge gruppene med 54,5 % i interferongruppen og 56,5 % i nib-gruppen. Andelen nefrektomerte var forskjellige i de to gruppene, hele 100 % av pasientene som har fått interferonbehandling i vårt datasett var nefrektomert, mens tilsvarende tall for nib-gruppen var 52,6 % (tabell 1).

Det var en relativt jevn fordeling mellom røykere og ikke-røykere, med en liten overvekt av røykere på 55,9 %. Totalt 20,6 % av pasientene hadde hypertensjon ved

diagnosetidspunkt. Blant våre pasienter var 35,0 % anslått til å være overvektige. Det mangler imidlertid data for en fjerdedel av pasientmaterialet. Når vi sammenligner gruppene ser vi at hva risikofaktorer angår, er det ingen statistisk signifikant forskjell i andel av pasienter som anslås som overvektige ( $p=0,67$ ), men data mangler for 36,4 % av interferonpasientene og 21,7 % av sunitinib/sorafenibpasientene. I interferongruppen røyker 45,5 % mens tilsvarende tall for nib-gruppen er 60,9 % ( $p=0,48$ ). I interferongruppen er 9,1 % behandlet med antihypertensiva mot 26,1 % i nib-gruppen ( $p=0,39$ ). (Tabell 1) I vårt datasett hadde totalt 25 pasienter fått sunitinib, 7 hadde fått sorafenib, og 12 hadde fått interferon. Flere av de 34 pasientene hadde mottatt mer enn én type behandling. Vi ser at etter 2005 hadde de fleste pasientene mottatt sunitinib eller sorafenib. Etter 2006 hadde ingen pasienter mottatt interferon som første behandling. (Figur 3)

### **Oppfølgingstid og varighet av behandling**

Median tid fra diagnose til endepunkt (tid A) er 25 måneder (2-82). For interferongruppen er tiden 31 måneder (12-82) versus 19 måneder (2-80) i nib-gruppen. ( $p=0,065$ ) For interferongruppen er endepunktet død for samtlige, mens i nib-gruppen var 5 pasienter fortsatt i live da datainnsamlingen ble avsluttet i august 2012. (tabell 2).

Median tid fra diagnosedato til oppstart av medikamentell behandling (tid B) i gruppen som har mottatt interferonbehandling er 8 måneder (0-31), versus 5 måneder (0-69) for nib-gruppen. ( $p=0,42$ )

Median tid fra første behandling til endepunkt (tid C) er totalt 15 måneder (0-55). For pasientene i interferongruppen er median oppfølgingstid fra oppstart av første behandling til endepunkt 31 måneder (5-51) versus 11 måneder (0-55) for nib-gruppen. ( $p=0,032$ ) (Tabell 2).

Totalt 68 % av pasientene hadde blitt behandlet kirurgisk for sin nyrecancer, og i denne gruppen var median tid B 9 måneder (0-69), mens tilsvarende tall for gruppen som ikke er nefrektomerte er 1 måned (0-26) ( $p=0,02$ ) (tabell 2).

Median varighet av første behandling (tid D), uavhengig av type behandling, var 2 måneder (0-51) for pasientene i vårt datasett. Median varighet av interferonbehandling der denne ble gitt som førstebehandling var 2 måneder (0-6), mens det for nib-gruppen var 3,5 måneder (0-51) ( $p=0,118$ ). Median varighet av andrelinjebehandlingen uavhengig av type behandling var 5,5 måneder (1-24). (Tabell 2).

### **Bivirkninger og avslutning av behandling**

Blant pasientene i interferongruppen ble det oftest rapportert om fatigue, kvalme/oppkast og ved kontrollene var anemi og/eller leukopeni relativt vanlig (figur 5 og figur 6). I gruppen som fikk sorafenib var de hyppigst rapporterte bivirkningene hudutslett, fatigue og GI-plager (kvalme, oppkast, diaré). Her var det også noen som fikk leukopeni (figur 5 og figur 6). Av de pasientene som mottok sunitinib ble det også hos disse rapportert om hudutslett, fatigue og GI-plager. Hypertensjon, trombocytopeni og økte kreatinverdier som følge av behandlingen ble kun registrert hos pasienter behandlet med sunitinib (figur 5 og figur 6).

Tallmessig var det store forskjeller mellom gruppene, og det foreligger en klinisk signifikant forskjell. Vanligste bivirkning for interferongruppen er fatigue, mens de vanligste bivirkningene for sunitinib og sorafenib er hudplager. Dette kan ikke påvises statistisk grunnet små grupper.

Bivirkninger og progresjon var de to vanligste årsakene til avsluttet behandling. Som vist i figur 4 var den viktigste årsaken til avsluttet behandling i nib-gruppen progresjon av kreftsykdommen, mens det for interferongruppen som oftest skyldes bivirkninger av



behandlingen. Av de som mottok sunitinib som førstebehandling var det også et lite antall hvor det ikke fremgikk av journalen hvorfor de måtte avbryte behandlingen.

## Diskusjon

Våre data peker i retning av at interferonbehandling er en behandling som tolereres dårligere enn behandling med tyrosinkinasehemmere. Dette støttes av at bivirkninger i større grad var årsak til avslutning av behandling i interferongruppen enn i nib-gruppen ( $p=0,02$ ). I gruppen som mottok interferonbehandling var median oppfølgingstid (tid A) tallmessig lengre enn i gruppen som mottok behandling med tyrosinkinasehemmere ( $P=0,065$ ).

Sammenlignet med andre studier kan det se ut som om at vi har seleksjonsbias i vårt pasientutvalg. Pasienter i interferongruppen hadde i utgangspunktet mindre avansert sykdom enn nib-gruppen og dette skaper en skeivhet i datamaterialet. Siden vi har så få pasienter har vi ingen mulighet for å gjøre ytterligere inndeling av gruppene. En svakhet med studien er et lite pasientutvalg, og små grupper. Studiens styrke er at datasettet består av en uselektert pasientgruppe, som gjenspeiler det en ser i klinikken.

Kartlegging av subjektive bivirkninger er basert på beskrivelser i journalen, og det er ikke anvendt måleskalaer på dette. Dersom slike bivirkninger hadde vært registrert i pasientjournaler etter CTC-AE-skalaen (common terminology criteria -adverse effects) ville data blitt mer standardisert.(18)

## Pasientinkludering

Overraskende få pasienter oppfylte inkluderkriteriene til studien. Med et så lite pasientutvalg ble dette hovedsakelig en deskriptiv studie. Som illustrert i figur 1 er det 233 pasienter som ikke er behandlet ved kreftavdelingen på UNN, og en del av disse har

sannsynligvis mottatt medikamentell behandling i regi av sine respektive lokalsykehus. For å gjøre en større studie kan pasienter behandlet ved lokalsykehus også inkluderes.

### Pasientkarakteristika

Både når det gjelder kjønnsfordeling og alder ved diagnose er vårt pasientmateriale i overensstemmelse med det man ser på landsbasis, og synes derfor å være et representativt utvalg. Kjønnsfordelingen i vårt materiale er menn:kvinner 1,6:1, statistikken fra Kreftregisteret for 2010 viser også at nyrekreft rammer anslagsvis dobbelt så mange menn som kvinner. (19)

I interferongruppen var alle nefrektomt, noe som kan tyde på bedre prognose grunnet mer lokalisert sykdom ved diagnosetidspunkt enn for nib-gruppen. Vi ser også forskjell på antall som hadde metastasert sykdom på diagnosepunktet (55 % for interferongruppen, versus 87 % for nib-gruppen). Man kan derfor spekulere i hvorvidt de som mottok interferon som førstelinjebehandling utgjør en gruppe av pasienter som har mindre avansert sykdom enn de som nå får tyrosinkinasehemmere som førstelinjebehandling. Dette vil i så fall kunne forklare hvorfor disse pasientene har hatt lengre levetid og lengre tid fra oppstart av medikamentell behandling til endepunkt. Nye medikamenter kan gi mer optimisme med tanke på behandlingseffekt, og dermed startes behandling der man tradisjonelt sett har vært tilbakeholden grunnet pasientens sykdomsbilde.

Median totaloverlevelse (tid A) var 12 måneder lengre i interferongruppa sammenlignet med nib-gruppen, samt at median tid C var 20 måneder lengre i interferongruppen sammenlignet med nib-gruppen. Våre data er ikke i tråd med resultater presentert i en stor review-artikkel, som har vist tendens til at median totaloverlevelse er økt for pasienter i nib-gruppen sammenlignet med placebo og interferon. (20) Denne forskjellen

kan forklares ved at vår interferongruppe består av en selektert gruppe pasienter med mindre aggressiv sykdom enn den gruppen som har fått førstelinjebehandling i form av tyrosinkinasehemmere,

Et annet viktig poeng er at ved studiens slutt var det fortsatt 5 pasienter som var i live og alle disse var å finne i nib-gruppen, men disse ble inkludert i siste halvdel av inklusjonsperioden. Disse 5 pasientene utgjør 22 % av pasientene i denne gruppen. Dette betyr at disse pasientene ikke får bidratt med hele sitt behandlingsforløp.

### **Oppfølgingstid og varighet av behandling**

Tiden til oppstart av første behandling er tallmessig tre måneder kortere i nib-gruppen, hvilket antyder at man nå starter medikamentell behandling raskere enn tidligere. Dette kan være et uttrykk for optimisme rundt den nye behandlingen som håp om gevinst i form av levetid og færre bivirkninger. Dette kan også være et uttrykk for at pasientene i nib-gruppen har mer avansert sykdom enn pasientene i interferongruppen.

Forskjellen i tid fra diagnose til oppstart av medikamentell behandling er tallmessig 8 måneder lengre for de nefrektomerte kontra de som ikke er nefrektomert. Hele interferongruppen var nefrektomert i motsetning til cirka halvparten av nib-gruppen. Dette kan være en medvirkende årsak til at det tar lengre tid før interferongruppen startes på medikamentell behandling.

Det faktum at det har tatt lengre tid å starte medikamentell behandling for nefrektomerte kontra ikke-nefrektomerte kan muligens forklares med at de pasientene som er nefrektomerte var friskere/hadde mer lokalisert sykdom i utgangspunktet. Dette kan bety at disse pasientene utviklet metastaser på et senere tidspunkt og ikke hadde indikasjon for oppstart av tumorrettet medikamentell behandling før på et senere tidspunkt. Indikasjonen er gjerne symptomgivende metastaser.(21)

Varigheten av andre behandling overstiger varigheten av første behandling med 3 måneder. Antall pasienter som mottok andre behandling var kun 9 pasienter, for én av disse mangler data for dato for avsluttet behandling. Pasientene som mottok mer enn én type behandling kan ha vært pasienter som ville hatt en lengre overlevelse uavhengig av behandling og dermed står lengre på behandling totalt.

### **Bivirkninger og avslutning av behandling**

Interferonbehandlingen hadde erfaringsmessig betydelige bivirkninger og lav responsrate, noe som gjorde at man var tilbakeholden med oppstart av denne typen behandling. Alvorlig fatigue er en av de hyppigste rapporterte bivirkningene. (8) Hos pasienter med dårlig allmenntilstand og lav toleransegrense ville ikke oppstart av interferonbehandling vært hensiktsmessig. Men med de nye medikamentene blir muligens flere pasienter kandidat for å motta behandling, da forskning viser at selv dårlige pasienter med GFR under 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> har effekt av sunitinib (22).

I vårt datamateriale var hypertensjon en bivirkning som ble registrert kun hos pasienter som var behandlet med sunitinib. Det er påvist at pasienter som utvikler hypertensjon på grunn av sunitinibbehandling har bedre effekt av behandlingen i form av lengre overlevelse sammenlignet med de som ikke utviklet hypertensjon, og hypertensjon er således en viktig prediktiv faktor for respons. (23) Andre studier har vist at både sunitinib og interferonbehandling gir en del bivirkninger, men at pasientene som mottar sunitinib rapporterer bedre livskvalitet enn de som får interferonbehandling.(8)

Vi registrerte at de interferonbehandlede i større grad har bivirkninger som anemi og leukopeni. Dette er bivirkninger som større grad fører til at behandlingen må avsluttes enn andre bivirkninger som for eksempel økt kreatinin. Vurdering av årsak til avsluttet

behandling viser at bivirkninger er en hyppigere årsak til avslutning av behandling i interferongruppen sammenlignet med nib-gruppen ( $p=0,02$ ).

Ut ifra våre data kan det virke som om sunitinib-/sorafenibbehandling tolereres bedre enn interferonbehandling. Dette støttes også av at flere pasienter avsluttet behandling med interferon grunnet bivirkninger enn det som var tilfellet for de to andre behandlingalternativene

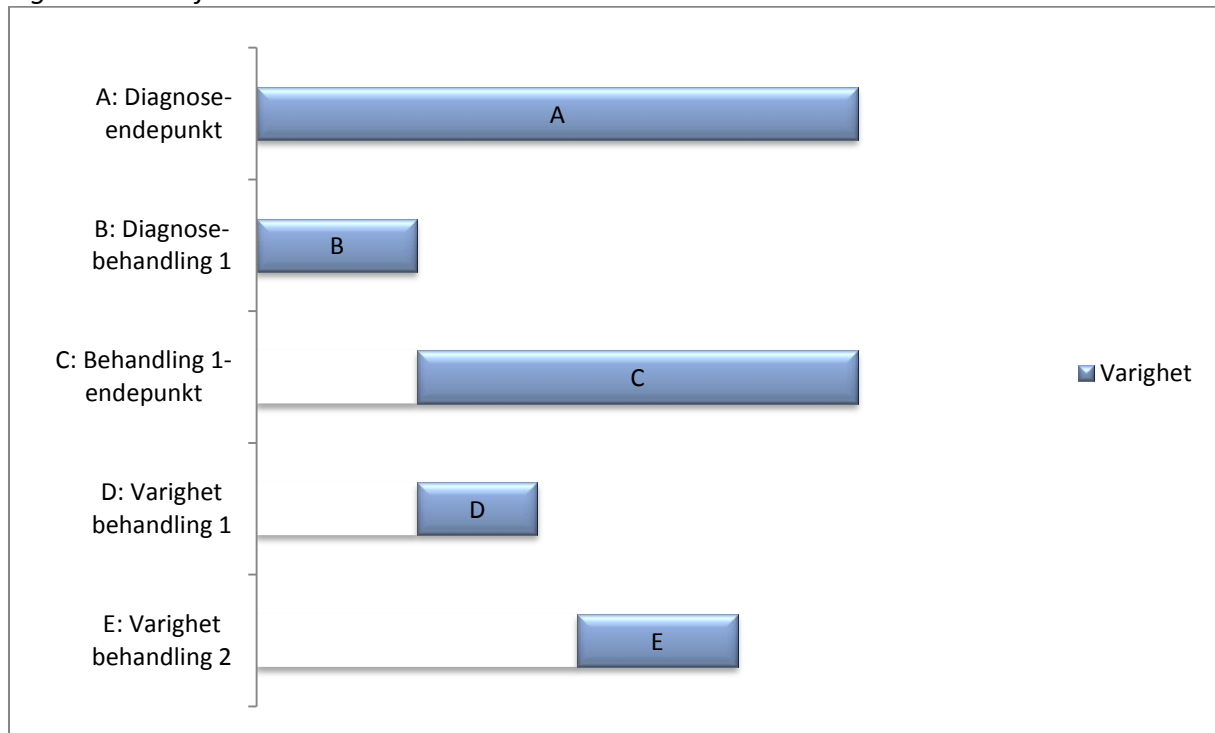
## Konklusjon

Ettersom vi endte opp med å sammenligne to små utvalg fant vi svært få signifikante forskjeller mellom gruppene. Vanligste årsak til avslutning av behandling i interferongruppen var bivirkninger, mens nib-gruppen hyppigst avsluttet behandling grunnet progresjon ( $p=0,02$ ). Tallmessig sto pasientene lengre på behandling med sunitinib eller sorafenib enn interferon.

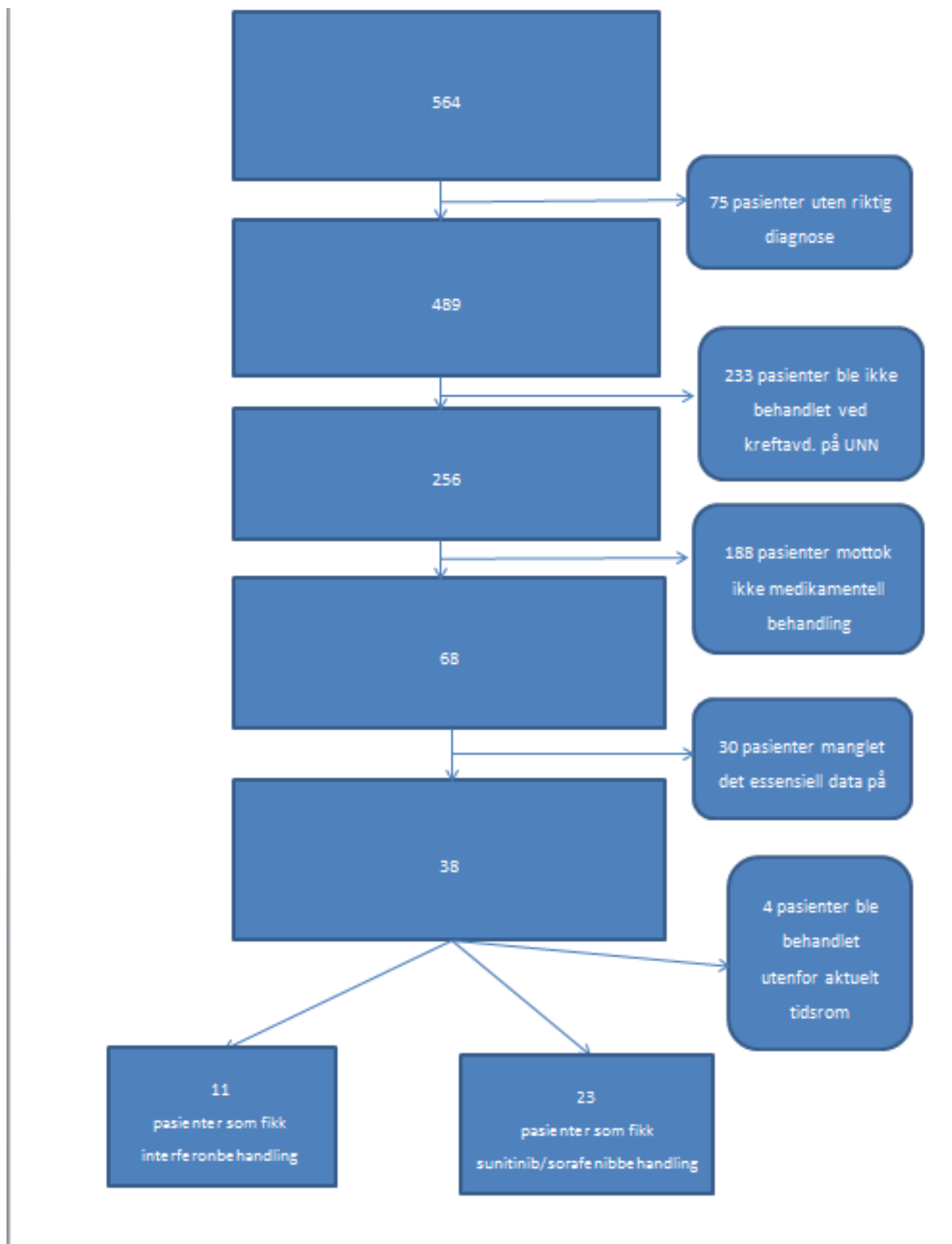
Vi kan tenke oss at interferongruppen bestod av et utvalg med mindre avansert sykdom enn pasientene i nib-gruppen ettersom flere pasienter i nib-gruppen hadde metastaser ved diagnosetidspunktet enn i pasientene i interferongruppen ( $p=0,04$ ). I interferongruppen var alle pasientene nefrektomerte, mens bare ca. halvparten var nefrektomerte i nib-gruppen. Våre tall viser også at tiden fra diagnose til første behandling (Tid B) var signifikant lengre for de nefrektomerte enn for de som ikke var nefrektomert ( $p=0,02$ ). Dette peker også i retning av at interferongruppen bestod av et friskere utvalg enn nib-gruppen.

## Figurer

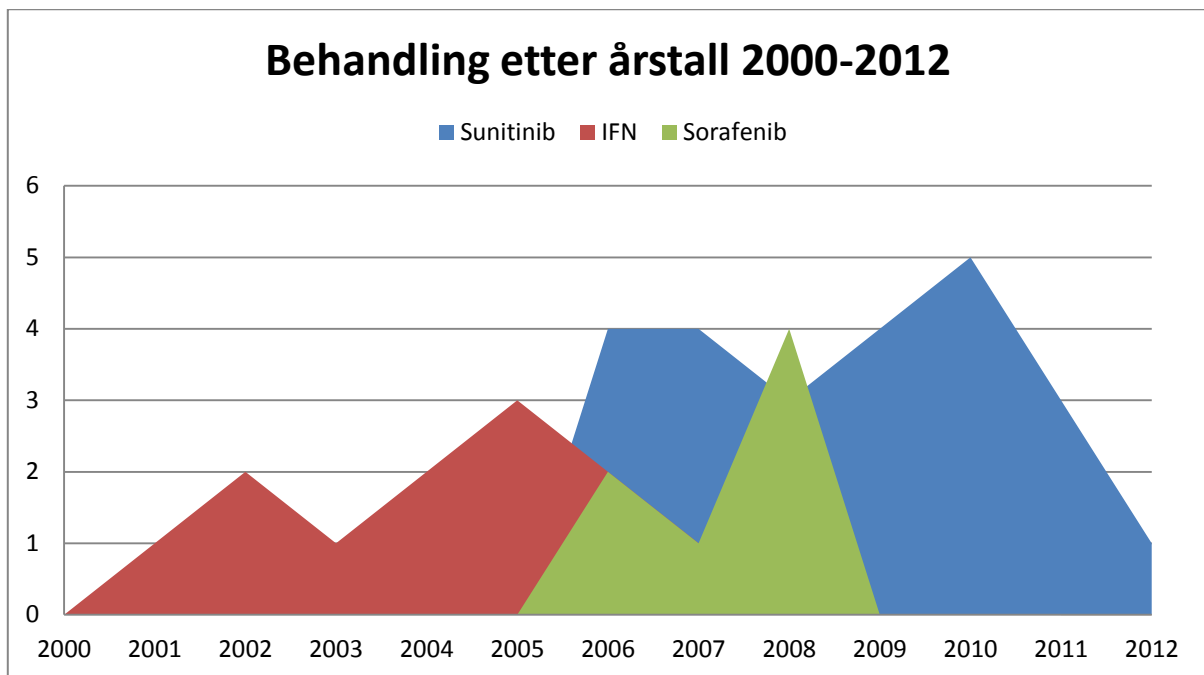
Figur 1: Tidslinje



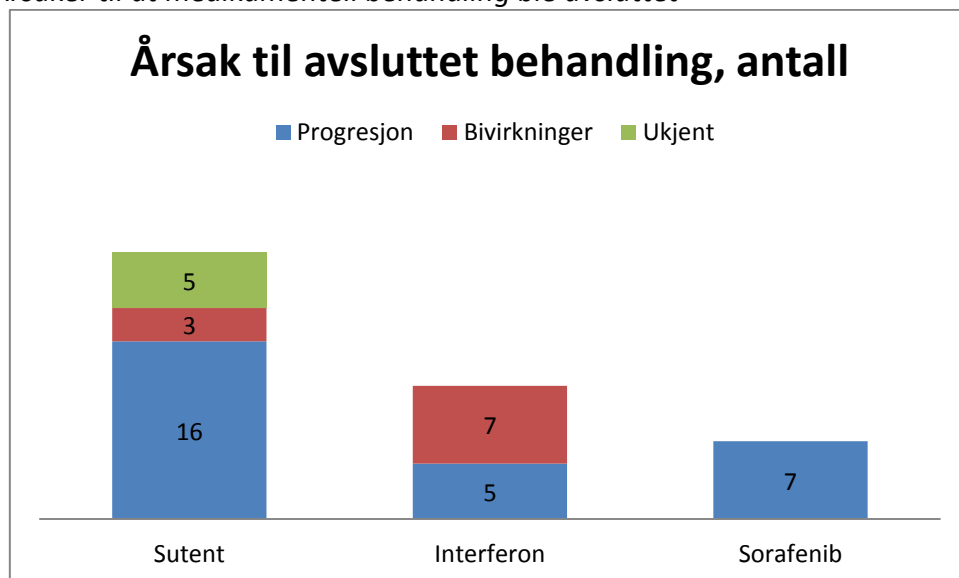
Figur 2: Flytskjema



Figur 3: Viser hvilken behandling pasientene har fått som første medikamentelle behandling, basert på årstall.

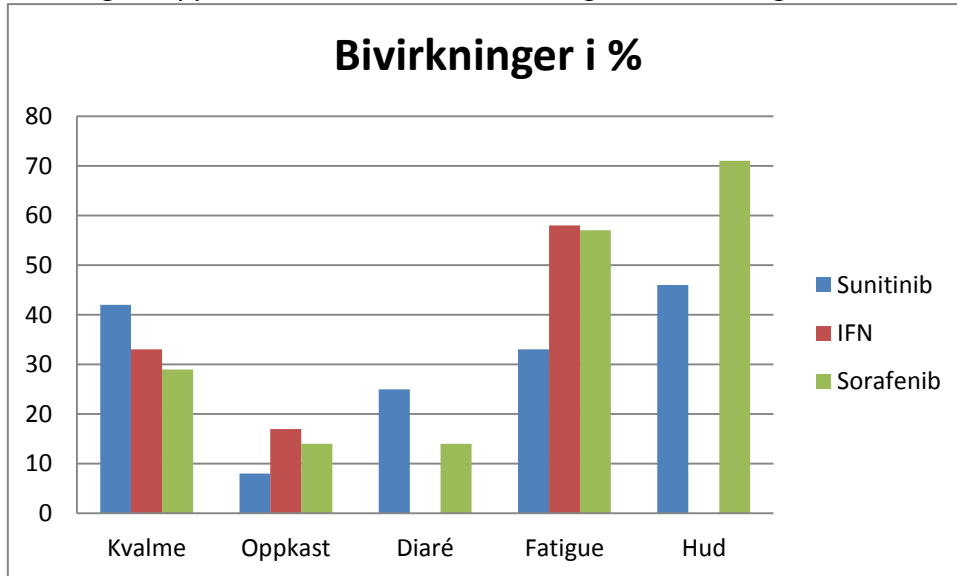


Figur 4: Årsaker til at medikamentell behandling ble avsluttet

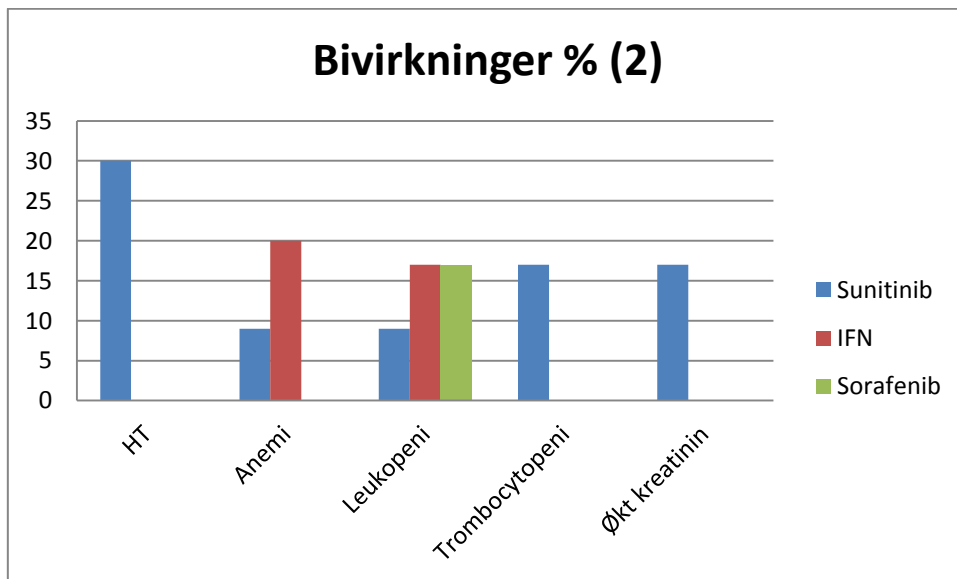




Figur 5: Bivirkninger rapportert ved de ulike behandlingene i vårt utvalg.



Figur 6: Objektive bivirkninger funnet ved hjelp av laboratorieverdier og måleutstyr ved kontroller.



## Tabeller

Tabell 1: Pasientkarakteristika

|   | INTERFERON   |                | SUNITINIB/SORAFENIB |                |
|---|--------------|----------------|---------------------|----------------|
| Antall  | 11           | <i>missing</i> | 23                  | <i>Missing</i> |
| <b>Kjønn</b>                                      |              |                |                     |                |
| - Menn, n (%)                                     | 5 (45,5)     |                | 16 (69,6)           |                |
| - Kvinner, n (%)                                  | 6 (54,5)     |                | 7 (30,4)            |                |
| Alder ved diagnose, median (min-max)              | 61 (43 – 73) |                | 65 (41 – 77)        |                |
| Metastasert sykdom ved diagnosedato               | 6 (54,5)     | 5              | 20 (87,0)           |                |
| <b>Risikofaktorer</b>                             |              |                |                     |                |
| - Hypertensjon, n (%)                             | 1 (9,1)      | 1              | 6 (26,1)            | 1              |
| - Røyk, n (%)                                     | 5 (45,5)     |                | 14 (60,9)           |                |
| - Overvekt, n (%)                                 | 4 (36,4)     | 4              | 8 (34,8)            | 5              |
| <b>Annen behandling</b>                           |              |                |                     |                |
| - Nefrektomert, n (%)                             | 11 (100)     |                | 12 (52,2)           |                |
| - Strålebehandlet, n (%)                          | 6 (54,5)     |                | 13 (56,5)           |                |
| <b>Grunnlag for utredning/påvisning av sykdom</b> |              |                |                     |                |
| - Tilfeldig oppdaget, n (%)                       | 2 (18,2)     | 2              | 5 (21,7)            |                |
| - Hematuri, n (%)                                 | 2 (18,2)     | 2              | 6 (26,1)            | 1              |
| - Magesmerter, n (%)                              | 4 (36,4)     | 2              | 5 (21,7)            | 1              |
| - Slapphet, n (%)                                 | 1 (9,1)      | 2              | 4 (17,4)            | 1              |
| - Symptomer fra metastaser, n (%)                 | 1 (9,1)      | 6              | 7 (30,4)            | 3              |

Tabell 2: Tidsaspekt i forhold til de ulike behandlingene, målt i måneder

|   | Median (min – max) |           | Missing |
|---|--------------------|-----------|---------|
| Varighet første behandling              | 2                  | (0 – 51)  | 3       |
| -interferon                             | 2                  | (0 – 6)   |         |
| -sunitinib/sorafenib                    | 3,5                | (0 – 51)  | 3       |
| Varighet andre behandling               | 5,5                | (1 – 24)  | 1       |
| Tid fra diagnose til endepunkt          | 25                 | (2 – 82)  |         |
| -interferon                             | 31                 | (12 – 82) |         |
| -sunitinib/sorafenib                    | 19                 | (2 – 80)  |         |
| Tid fra første behandling til endepunkt | 15                 | (0 – 55)  | 1       |
| -interferon                             | 31                 | (5 – 51)  |         |
| -sunitinib/sorafenib                    | 11                 | (0 – 55)  | 1       |
| Tid fra diagnose til første behandling  |                    |           |         |
| -interferon                             | 8                  | (0 – 31)  |         |
| -sunitinib/sorafenib                    | 5                  | (0 – 69)  | 1       |
| -nefrektomert                           | 9                  | (0 – 69)  |         |
| -ikke nefrektomert                      | 1                  | (0 – 26)  | 2       |

## Referanser

1. Krefregisteret. Forekomst. 2010 [cited 2013 02.05.13]; Available from: <http://krefregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>.
2. Krefregisteret. Alder. 2010; Available from: [krefregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/](http://krefregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/).
3. Krefregisteret. Overlevelse. 2010; Available from: <http://krefregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>.
4. Brennhovd B. Nyrekreft, årsaker. Oncolex: Oncolex; 2013 [updated 05.02.2013; cited 2013 29.05.2013]; Available from: <http://oncolex.no/no/Nyre/Bakgrunn/Arsaker>.
5. Lie AK. Histologi. [Nettside] Oncolex -Nyre2013 [updated 05.02.2013; cited 2013 29.05.13]; Available from: <http://oncolex.no/no/Nyre/Bakgrunn/Histologi>.
6. Karlsen SJ. Nyrecellekreft (RCC), sammendrag. 2012 [updated 09.05.2012]; Available from: <http://legehandboka.no/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/nyrecellekreft-rcc-2629.html>.
7. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma--molecular pathways and therapies. The New England journal of medicine. 2007;356(2):185-7. Epub 2007/01/12.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):115-24. Epub 2007/01/12.
9. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer. 2007;110(3):543-50. Epub 2007/06/20.
10. Karlsen SJ. Nyrecellekreft (RCC), terapi. 2012; Available from: <http://legehandboka.no/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/nyrecellekreft-rcc-2629.html#ID0EECA>.
11. Porta C, Paglino C, Imarisio I, Ganini C, Pedrazzoli P. Immunological effects of multikinase inhibitors for kidney cancer: a clue for integration with cellular therapies? Journal of Cancer. 2011;2:333-8. Epub 2011/07/01.
12. Felleskatalogen. Felleskatalogen, Roceron. 2013 [updated 20.01.2011; cited 2013 09.05.2013]; Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/roceron-roche-563590>.
13. Négrier S. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa an bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. THE LANCET oncology. 2011;Volume 12(Issue 7):673-80.
14. Felleskatalogen. Felleskatalogen, sutent. 2013 [updated 04.05.2012; cited 2013 09.05.2012]; Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/sutent-pfizer-564281>.
15. Felleskatalogen. Felleskatalogen, nexavar. 2013 [cited 2013 09.05.2013]; Available from: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/nexavar-bayer-pharma-ag-569268>.
16. Løge I. Overvekt. legehandboka.no2011 [updated 26.02.2013; cited 2013 29.05.2013]; Available from: <http://legehandboka.no/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/overvekt/overvekt-1185.html>.
17. UNN L. REFERANSEOMRÅDER for utvalgte analyser som utføres ved Laboratoriemedisin UNN. 2012 [updated September 2012; cited 2013 29.05.2013]; Available from: <http://www.unn.no/getfile.php/UNN-Internett/Fagfolk/Labhandbok/Dokumenter/Folder%20sept%202012.pdf>.
18. SERVICES USDOHAH. COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EFFECTS. 2010.
19. Krefregisteret. Kjønnforhold (mann:kvinne) for aldersjusterte rater (WS) fordelt på primær lokalisasjon, 1978-82 og 2006-2010, sortert synkende etter siste periode. Krefregisteret.no2012 [updated 11.09.2012; cited 2013 29.05.2013]; Available from: <http://krefregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>.

20. Coppin K, Le, Porzolt, Wilt. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomized trials. BJUI. 2011(108):1556-63.
21. Radiumhospitalet. Medikamentell behandling Oncolex; 2012 [cited 2013 30.05.13]; Available from:  
<http://oncolex.no/no/Nyre/Prosedyre katalog/BEHANDLING/Medikamentell%20behandling?lg=procedureGroup>.
22. Josephs D. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. BJUI. 2011.
23. Rini BI. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. JNCI. 2011:763-73. Epub 28.04.2011.