

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TİROZİN
KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİYE
YANITIN VE PROGNOZUN LAKTAT
DEHİDROGENAZ ALBÜMİN ORANI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nigar ASKARLI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TİROZİN
KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİYE
YANITIN VE PROGNOZUN LAKTAT
DEHİDROGENAZ ALBÜMİN ORANI İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Nigar ASKARLI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aziz KARAOĞLU

İZMİR-2021

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nün tüm öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri ile aşağıda adı geçen kişi ve kurumlara içtenlikle teşekkür eder.

Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımcı olmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Öğr. Gör. Uzm. Dr. Özlem Gürsoy ÇALAN biyokimyasal verilerin toplanması ve tasnifinde katkı sunmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlık öğrencisi Uzm. Dr. Merve KESKİNKILIÇ tüm verilerin toplanması ve tasnifinde katkı sunmuştur.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3. Histopatolojik Sınıflandırma	5
2.4. Klinik Bulgular	6
2.5. Tanı Yöntemleri	7
2.6. Evreleme	9
2.7. Derecelendirme	11
2.8. Prognostik faktörler	12
2.8.1. Anatomik yayılım	12
2.8.2. Tümör Histopatolojisi	12
2.8.3. Klinik Faktörler	13
2.8.4. Genetik Faktörler	14
2.8.5. Evre IV RHK Hastalarında Prognostik Faktörler	15
2.8.6. Renal Hücreli Karsinomda LDH ve Albüminin Prognostik Değeri	16
2.9. Renal Hücreli Kanser tedavisi	18
2.9.1. Lokal RHK tedavisi	18
2.9.2. İleri Evre RHK Tedavisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri	30
4.3. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin progresyon ile ilişkisi	34
4.4. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin mortalite ile ilişkisi	36
4.5. Demografik ve klinikopatolojik özellikler ile LAO ilişkisi	40
4.6. LAO kesim noktası ile progresyon arasındaki ilişki	44
4.7. Kaplan Meier sağkalım analizi	45

5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	71
8.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı	71



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Renal hücreli kanserlerin histopatolojik sınıflandırması

Tablo 2. Küçük böbrek kitlelerinin teşhisinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Tablo 3. TNM evreleme

Tablo 4. Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi

Tablo 5. UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz

Tablo 6. Metastatik RHK'lı Hastalarda Risk Skorlama Sistemleri

Tablo 7. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri

Tablo 8. Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Tablo 9. Yaş, tümör boyutu ve laboratuvar parametrelerinin progresyon ile ilişkisi.

Tablo 10. Progresyon varlığına göre verilerin gruplar arası dağılımları

Tablo 11. Mortaliteye göre değişkenlerin ortanca değerleri karşılaştırması

Tablo 12. Mortaliteye göre verilerin gruplar arası dağılımları

Tablo 13. LAO'ya göre değişkenlerin ortalamalar arası farkı

Tablo 14. LAO'ya göre verilerin gruplar arası dağılımları

Tablo 15. LAO kesim noktasına göre gruplarda progresyon görülme sıklıkları

Tablo 16. LAO ROC analizi

Tablo 17. Tek değişkenli Cox regresyon analizi ile hastaların sağ kalım sonuçları

Tablo 18. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile hastaların sağkalım sonuçları

SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma akış şeması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Grafik 2. Tedavi öncesi LAO $<47,53$ (n=27) ile tedavi öncesi LAO $\geq 47,53$ (n=37) olan hastalar arasında genel sağkalım karşılaştırması; Kaplan-Meier sağkalım analizi

Grafik 3. Tedavi öncesi LAO $<47,53$ (n=27) ile tedavi öncesi LAO $\geq 47,53$ (n=37) olan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım karşılaştırması; Kaplan-Meier sağ kalım analizi.

Grafik 4. Genel mortalite ROC eğrisi

KISALTMALAR

RHK	Renal hücreli karsinom
LAO	Laktat dehidrogenaz/Albümin oranı
GS	Genel sağkalım
PS	Progresyonsuz sağkalım
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut kitle indeksi
DM	Diyabetes mellitus
bhRHK	Berrak hücreli renal hücreli karsinom
PTHrP	Parathormon benzeri peptid
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
F18-FDG	Flor18-florodeoksiglukoz
PET	Pozitron emisyon tomografi
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
UICC	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C-reaktif protein

NLO	Nötrofil lenfosit oranı
PLO	Platelet lenfosit oranı
ECOG	Eastern cooperative oncology group
VHL	Von Hippel-Lindau
HPRC	Hereditör Papiller Renal Karsinom
BHD	Birt-Hogg-Dub Sendromu
HLRCC	Ailesel Leyomiyomatozis Renal Hücreli Kanseri
SDH	Süksinat Dehidrojenaz
TSC	Tüberoskleroz Kompleksi
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
İMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
SA	Serum albümini
HT	Hipertansiyon
RFA	Radyofrekans ablasyon
TA	Termal ablasyon
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
SC	Sitoreduktif cerrahi
RT	Radyoterapi
5-FU	5-Fluorourasil
PD-1	Programlı hücre ölümü 1
PD-L1	Programlı hücre ölümü ligandı 1
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4

mTOR	Mammalian target of rapamisin
IFN- α	İnterferon-alfa
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
TGF- α	Transforme edici büyüme faktörü- α
HIF	Hipoksi ile indüklenen faktör
FGFR-1	Fibroblast büyüme faktörü reseptör-1
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

ÖZET

Renal Hücreli Karsinomlarda Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Tedaviye Yanıtın ve Prognozun Laktat Dehidrogenaz Albümin Oranı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Nigar ASKARLI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 35340 Inciraltı/İZMİR

dr.eskerli2@gmail.com

Giriş ve Amaç: Bu çalışma LDH/albümin oranının (LAO) progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalımla (GS) ilişkisinin değerlendirilmesi, aynı zamanda tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası yanıt ile LAO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 18 yaş üzeri, renal hücreli kanser tanısı ile takip edilen tirozin kinaz kullanan ve kullanmayan tüm kadın ve erkek hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlama kriterleri uygulanarak çalışmaya 64 hasta dahil edildi. Veriler IBM SPSS 25.0 versiyonu istatistiksel analiz programı ile değerlendirildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizi için PS ve GS tanımlandı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edilmiş, bağımsız prognostik risk faktörlerini analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanıldı. LAO değeri için optimal kesim değeri Roc analizi kullanılarak 47,53 olarak hesaplandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortancası 62,5 olup 51'i (%79,7) erkekti. Ortalama genel sağkalım 45,94±6.28 (1,84-103.49) ay; progresyonsuz sağkalım ortalama 39.28±5.22 (1,84-105.24) ay bulundu. LAO 47,53'ün altında olan hastalarda progresyon %72,7 oranında görülürken, 47,53 ve üzerinde olan hastalarda progresyon %97,2 oranında görüldü (p=0,010). LAO mortalite görülenlerde 65,3 (25,8-220,28), sağ kalanlarda 48,2 (23,5-75,17) bulundu, ölenlerde LAO sağ kalanlara göre anlamlı yüksekti (p=0,005). LAO<47,53 olan hastaların GS oranı %51,9 iken, LAO≥47,53 olan hastaların GS oranı %16,2 idi. PS oranı LAO<47,53 olan hastalarda %40,7;

LAO $\geq$ 47,53 olan hastalarda %5,4'tü. Kaplan-Meier sağkalım analizinde LAO $\geq$ 47,53 olmasının kötü GS ve PS ile ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla p=0,010 ve p=0,005). Tek değişkenli COX regresyon analizinde LAO $\geq$ 47,53 olması mortaliteyi 2,24 kat arttırdığı görüldü de (p=0,015), çok değişkenli analizde bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,619). TNM Evre 4'ün mortaliteyi anlamlı şekilde arttırarak bağımsız prediktif faktör olduğu görüldü (EAA=11,254; %95 GA: 3,22-39,327; p<0.001).

Sonuç: Çalışma ileri evrede tanı alan hastaların mortalitesinin yüksek olması nedeniyle hastalığın erken evrede tespit edilmesinin önemini göstermektedir. Yüksek LAO değerleri azalmış sağkalımla ilişkili görüldü de çok değişkenli analizde bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anahtar Sözcükler: LAO, mortalite, renal hücreli karsinom

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Lactate Albumin Dehydrogenase and Response to Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors and Prognosis in Renal Cell Carcinomas

Dr. Nigar ASKARLI

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Department of Medical Oncology 35340 İnciralti/İZMİR

dr.eskerli2@gmail.com

Introduction and Aim: This study was planned to evaluate the relationship of LDH/albumin ratio (LAR) with progression-free survival (PS) and overall survival (OS), as well as the relationship between post-treatment response and LAR in patients receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy.

Materials and Methods: In the study, all male and female patients over the age of 18, followed up with the diagnosis of renal cell cancer, with and without tyrosine kinase, were evaluated retrospectively. Using exclusion criteria, 64 patients were included in the study. The data were evaluated with the IBM SPSS version 25.0 statistical analysis program. The Mann-Whitney U test was used to compare independent groups. PS and OS were defined for survival analysis. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and the Cox regression model was utilized to analyze independent prognostic risk factors. The optimal cut-off value for the LAR value was calculated as 47.53 using Roc analysis.

Results: The median age of the patients was 62.5 and 51 (79.7%) were male. Mean overall survival was 45.94 ± 6.28 (1.84-103.49) months; mean progression-free survival was 39.28 ± 5.22 (1.84-105.24) months. The rate of progression was 72.7% in patients with LAR below 47.53, while it was 97.2% in patients with a LAR of 47.53 and above ($p=0.010$). LAR was 65.3 (25.8-220.28) in patients with mortality and 4.82 (23.5- 75.17) in survivors, significantly higher in patients with mortality than in survivors ($p=0.005$). The OS ratio of patients with $LAR < 47.53$ was 51.9%, while it was 16.2% in patients with $LAR \geq 47.53$. PS ratio was 40.7% in patients with $LAR < 47.53$ and 5.4% in patients with $LAR \geq 47.53$. In the Kaplan-Meier survival analysis,

LAR $\geq$ 47.53 was associated with poor OS and PS (p=0.010 and p=0.005, respectively). Although in univariate COX regression analysis LAR $\geq$ 47.53 was seen to increase mortality 2.24 times (p=0.015), this was not statistically significant in multivariate analysis (p=0.619). TNM Stage 4 was found to be an independent predictive factor, significantly increasing mortality (OR=11.254; 95% CI: 3.22-39.327; p<0.001).

Conclusion: The study shows the importance of detecting the disease at an early stage due to the high mortality of patients diagnosed at an advanced stage. Although high LAR values were associated with reduced survival, this was not statistically significant in multivariate analysis.

Keywords: LAR, mortality, renal cell carcinoma



1. GİRİŞ VE AMAC

Böbrek kanserleri ürogenital kanserler arasında prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır. ABD verilerine göre erkeklerde 6. en sık, kadınlarda ise 10. en sık görülen kanser tipi renal hücreli kanserlerdir. Renal hücreli karsinom (RHK), tüm kanserlerin %2'sini, malign böbrek tümörlerinin ise %80-85'ini oluşturmaktadır. RHK için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği, uzun süre hemodiyaliz tedavisine bağlı olarak gelişen renal kistik hastalık, tuberoskleroz benzeri bazı genetik hastalıkların RHK gelişme riskini arttırdığı kanıtlanmıştır. Böbrek kanserlerinin hem sporadik hem de ailesel formları bulunmaktadır (1,2).

Böbrek hücreli kanserin histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflaması güncel olarak kullanılmaktadır. RHK'lerin %70-90'nı berrak hücreli, %10-15'ini papiller ve %4-5'ini kromofob hücreli tip olmak üzere üç ana tip ve daha az oranda diğer tipler oluşturmaktadır (3).

TNM evreleme günlük pratikte RHK hastalarının sağkalımını tahmin etmeye yardımcı olur. Evrelemeye dayanarak kişiselleştirilmiş tedaviler önerilebilmektedir. Bununla birlikte aynı evrede RHK'lı hastalar farklı sonuçlardan etkilenebilir, bu da bizi RHK'nın prognozunu değerlendirmek için yeni ve daha kesin biyobelirteçler bulmaya sevk etmektedir.

Bu çalışmada RHK'da laktat dehidrogenaz ve serum albümin oranının tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile tedaviye yanıt, genel sağkalım ve prognoz üzerine etkisi araştırılacaktır.

Laktat dehidrogenaz (LDH) çeşitli hücre tiplerinde enerji üretiminde önemli rolü olan bir enzimdir. Son çalışmalar serum LDH'nin renal hücreli karsinom, meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, pankreas kanseri, nazofarengeal karsinom ve benzeri gibi çeşitli malignitelerde prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Serum albümininin normal olmayan değerleri birçok hastalığın ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalar RHK, özofagus, mide, pankreas kanseri ve kolorektal karsinomu (KRK) olan hastalarda düşük serum albümin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Daha önce farklı kanser türlerinde LDH/albümin oranının (LAO) kötü prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmış olup RHK'da bu oran araştırılmamıştır.

Bu çalışmada 2005–2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde renal hücreli kanser tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada LAO'nun progresyonsuz sağkalım

(PS) ve genel sağkalımla (GS) ilişkisinin değerlendirilmesi, aynı zamanda TKİ tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası yanıt ile LAO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinomlar (RHK) böbrek maligniteleri arasında %90 oranında görülmektedir. Erkekler ve kadınlarda karşılaştırıldığında erkeklerde altıncı, kadınlarda ise onuncu en sık görülen kanserdir ve yeni tanı kanser hastalarının sırasıyla %5 ve %3'ünü içerir. Son dönemlerde görüntüleme yöntemlerinin artması ve sık kullanılması nedeniyle RHK insidansı artmıştır (1,2). ABD'de her yıl yaklaşık 74.000 hastaya yeni tanı konulmaktadır ve 15.000 hastada ölüm meydana gelmektedir (4). RHK 60-70 yaş aralığında daha fazla ortaya çıkmakla birlikte erkeklerde kadınlara oranla %50 daha fazla görülmektedir (5).

2008-2014 yıllarını kapsayan ABD'ne ait verilerde RHK'lı hastaların %65'i böbreğe lokalize, %16'sı bölgesel lenf nodlarına sınırlı, %16'sı metastatik olup, %3'ünün ise evresinin bilinmediği bildirilmiştir (6).

Yeni gelişen tedaviler ve tümörün daha küçük boyutta olduğu dönemde saptanmasıyla birlikte sağkalım süresi artmaktadır ve günümüzde ortalama sağkalım süresi 2 yıldan fazladır (7). RHK hastalarının bilgilerinin toplandığı SEER veri tabanındaki hastaların tanı anındaki tümör boyutlarının yıllar içinde küçüldüğü anlaşılmıştır. Bu boyut küçülmesinin nedeninin son yıllarda çekilen abdominal görüntülemelerdeki artış olduğu düşünülmektedir. National Cancer Databases verilerine göre evre 1 RHK'da tümör çapı 1993 'te 4,1 cm iken, 2003'te 3,6 cm'e gerilemiştir (6).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Renal hücreli kanser gelişiminde çeşitli faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlar yaşam tarzı, komorbiditeler, ilaçlar, çevresel faktörler gibi nedenleri içermektedir (2).

Sigara kullanımı RHK gelişme olasılığını arttıran önemli risk faktörlerinden biridir (8). Birçok çalışmada RHK gelişim riskinin sigara kullanıma süresi ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Bunlardan birinde hiç sigara içmeyenlerle 20 paket/yıl veya daha fazla sigara kullanımı olan RHK' lı hastalar karşılaştırılmış ve 2. grupta %30'luk bir artış görülmüştür (9). Başka bir çalışmada ise sigarayı aktif içenlere kıyasla 10 yıl ve daha uzun süre önce bırakanlarda RHK riskinde %30 oranında azalma görülmüştür (10).

Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) RHK riski ile ilişkilidir. Endometrium ve özofagus tümör gelişiminde önemli risk faktörü olan obezitenin bu kanserlerden sonra 3. sırada RHK

gelişiminde etkili bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. VKİ'deki her 5 kg/m² artışın % 4 daha fazla RHK gelişmesine yol açması VKİ ile RHK arasındaki doğrudan ilişkiyi göstermektedir (11).

Daha önce yapılan çalışmaları destekleyen 2014 yılında yapılan bir prospektif kohort çalışmasında alkol kullanımının düşük RHK riski ile ilişkili olduğu ve bunun ön planda alkolün insulin duyarlılığını arttırması, oksidatif stresi azaltması, orta derecede alımında kan basıncı seviyesini düşürebilmesi gibi etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (12).

Hipertansiyonun RHK için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (13). Erkek RHK'lı hastaların olduğu bir çalışmada diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya üzerinde, sistolik kan basıncı 150 mmHg veya üzerinde olanlarda belirgin artmış risk gözlemlenmiş olup takipte zamanla kan basıncındaki yükselmenin riski de arttırdığı izlenmiştir (14). Hipertansiyonun RHK gelişiminde anti-hipertansif ilaçlardan veya cinsiyetten bağımsız bir predispozan faktör olduğu gösterilmiştir (15).

Edinilmiş kistik böbrek hastalığı olan erkeklerde genel popülasyonla karşılaştırıldığında RHK görülmesi 20 yıl kadar erken olmakta ve genelde bilateral, multisentrik, asemptomatik (%86) ,bazen de klinik semptomlarla ortaya çıkmaktadır (16). Kalıtsal polikistik böbrek hastalığında RHK riski değerlendirmesi için Çin'de yapılan kohort çalışmasında kronik diyaliz öyküsü ya da son dönem böbrek hastalığı olmayan kalıtsal polikistik böbrek hastalığı olan 20 yaş üzeri hastalarla hiçbir renal hastalığı olmayanlar karşılaştırıldığında birinci grupta RHK riskinin arttığı görülmüştür (17).

Farklı çalışmalarda HCV ve RHK arasındaki ilişkinin HCV'li hastalarda böbrek hastalığı insidansının artması ile bağlantılı olduğu bildirilmiş olup, başka bir grup çalışmada bu bağlantının NY-REN-54 proteini aracılıklı olduğu düşünülmektedir (13).

24 çalışmadan oluşan bir meta-analizde diyabetes mellitus (DM) ile RHK riski arasında pozitif korelasyon gösterilmiş olup özellikle kadınlarda daha fazla görülmesi DM'nin kadın ve erkeklerde farklı mekanizmalarla etkisine bağlanmıştır (18).

Analjeziklerin RHK riskini arttırdığına dair veriler farklılık göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda aspirin dışındaki steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kronik kullanımının RHK gelişme riskini arttırdığı düşünülmekteydi. Ancak günümüzde asetamenofen kullanımının artmış RHK riskiyle ilişkili olduğu, aspirin veya diğer NSAİİ kullanımlarının ise ilişkili olmadığı görülmüştür (19,20).

Kadmiyum, asbest, petrol bazlı ürünlere mesleki maruziyet RHK gelişme riskini artırmaktadır (21).

2.3. Histopatolojik Sınıflandırma

Renal hücreli kanserlerin histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yapmış olduğu sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma morfolojik, moleküler ve genetik özelliklere dayalı olarak düzenlenmiştir (Tablo 1). Berrak hücreli karsinom (bhRHK) tüm RHK'ların %70-%90'ını oluşturarak en sık görülen tip olarak bilinmektedir. Berrak hücreli RHK'da tipik olarak kromozom 3p delesyonu bulunur. Sık venöz tutulum gösteren bu kanser hücreleri genelde kistik yapıda olup hemoraji ve nekroz içeren katı sarı alanlar içermektedir. Multiloküler kistik böbrek neoplazmı nadir görülen RHK'lardan olup tümör boyutundan bağımsız olarak iyi prognoza sahiptir. Herediter leiomyomatozis ilişkili böbrek hücreli karsinom OD kalıtım gösteren eozinofilik hücrelerden oluşan yüksek dereceli tümördür. Tüm RHK'ların %10-%15'ini oluşturan papiller kanserin histopatolojik olarak iki alt tipi mevcuttur. Tip 1 papiller RHK'nın prognozu tip 2'ye göre daha iyidir. Bunun nedeni Tip 1 papiller RHK'nın genellikle evre 1-2 esnasında tanı almasıdır. Edinilmiş kistik böbrek hastalığı olanlarda daha fazla görülen papiller RHK multisentrik ve bilateral tutulum gösterir. %3-%5 sıklıkta görülen kromofob RHK iyi sınırlı ve genelde iyi prognozludur. Bellininin toplayıcı kanal karsinomu medüller toplayıcı tübülden kaynaklanan kötü prognozlu nadir görülen tip olarak bilinmektedir. Renal medüller karsinom daha çok genç popülasyonda görülüyor. MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinom patolojik olarak bhRHK'a benzer olup çocuk ve genç erişkinlerde görülmesi ve anti-VEGF tedavilere yanıt vermemesi ile karakterizedir. Eozinofilik hücrelerden oluşan bazı tümör hücreleri ayırt edici özellik göstermediği için kategorize edilememesi nedeniyle sınıflandırılmayan RHK grubuna ait edilmiştir. Tubülokistik böbrek hücreli karsinom esasen erkeklerde görülür. Tanı anında ağrı görülmez. Kazanılmış kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom multifokal ve bilateral yerleşimli olup edinilmiş kistik böbrek hastalığı ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Aynı zamanda edinilmiş kistik böbrek hastalığı ile ilişkili başka bir tip berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom olup RHK'lar içinde görülme sıklığına 4. sırada yer almaktadır. Küçük boyutlu, tip 1 papiller RHK histolojisinde olan papiller adenomlar iyi prognoza sahiptirler. İyi huylu onkositomlar kromofob RHK ile benzerlik göstermektedir. CK-7 immünohistokimyasal boyanmada farlılık göstermesi ile ayırt edilebilir (3,22).

Tablo 1. Renal hücreli kanserlerin histopatolojik sınıflandırması

Renal Hücreli Kanserler	
1	Berrak hücreli renal hücreli karsinom
2	Multiloküler kistik böbrek neoplazmı
3	Papiller renal hücreli karsinom
4	Hereditör leiomyomatozis ilişkili renal hücreli karsinom
5	Kromofob renal hücreli karsinom
6	Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
7	Renal medüller karsinom
8	MiT ailesi translokasyon renal hücreli karsinom
9	Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom
10	Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
11	Tübulokistik renal hücreli karsinom
12	Kazanılmış kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom
13	Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom
14	Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan
15	Papiller adenom
16	Onkositom

2.4. Klinik Bulgular

RHK günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemleri ile başlangıç evrelerde tanı alması nedeniyle genelde asemptomatik olarak saptanmaktadır. %25-%35 hastada kitle insidental olarak saptanmaktadır (23). Klasik triadı olan ağrı, hematüri ve ele gelen kitle hastaların %10'unda olup genelde ileri evre hastalıkta görülmektedir (24).

Toplayıcı sistem invazyonunda hematüri görülmektedir. Bir çalışmada hematüri görülen hasta %40 oranda saptanmıştır. Alt pol tümörleri ile ilişkili bir abdominal veya lomber kitle zayıf yetişkinlerde daha sık palpe edilir. Skrotal varikosel çoğunlukla sol tarafta ve RHK hastalarının %11'inde görülür (25). Varikoseller tipik olarak hasta yattığında boşalmaz ve bu bulgu gonadal veni invaze eden bir tümörü işaret eder. Metastatik hastalarda akciğere %75,

yumuşak dokulara %36, kemiklere %20, karaciğere %18, cilde ve beyine %8 oranında metastaz gelişmektedir (26). Nefes darlığı, öksürük, sırt veya bel ağrısı, sarılık, baş ağrısı, nöbet geçirme, ekstremitelerde güçsüzlük gibi şikayetler ile hasta doktora başvurabilir.

Klasik triad dışında kilo kaybı, yüksek kan basıncı, gece terlemesi, yorgunluk gibi semptomlar da görülmektedir (23). Bazı hastalar paraneoplastik semptomlarla tanı alabilir. Eritropoetin, parathormon benzeri peptid (PTHrP), gonadotropin, adrenokortikotropik hormon benzeri madde, insan koryonik somatomammotropin, renin, insülin, glukagon gibi hormonların ektojik üretimine bağlı paraneoplastik semptomlar görülebilir (27).

Anemi hastalarda %44 görülüp genel sağkalım (GS) üzerine etkilidir. Anemik hastalar arasında da hemoglobin değeri düştükçe GS üzerindeki negatif etki artmaktadır (28). Ayrıca hastaların %5’de artmış eritropoetin seviyesi nedeniyle eritrositoz görülebilmektedir (29).

Maurice H. Stauffer tarafından 1961 yılında tanımlanan Stauffer sendromu karaciğer metastazı olmadan artmış karaciğer enzim yüksekliğini tanımlamaktadır. Vakaların %90’da alkalin fosfataz yükseliği, %21’de transaminaz yüksekliği, %15’de hiperbilirubinemi görülmüştür. Bu sendromun RHK hastalarında tümörden direk salınarak karaciğer hücrelerinde lizozomal enzim aktivitesini arttıran maddelerin salınımı ile ilişkili olmasını destekleyen hipotezlerin yanısıra bildirilen vakaların çoğunda yüksek IL-6 düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Nefrektomi sonrası sendrom düzelebilmektedir (30).

Hastalık seyri sırasında yaklaşık %17 hastada hiperkalsemi görülmektedir. Tümörden salgılanan humoral faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Litik kemik metastazları, paratiroid benzeri peptid salınımı, artmış IL-6 düzeyi, artmış prostaglandin düzeyi, ektojik PTH salınımı hiperkalsemi nedenleri arasındadır. Artmış IL-6 düzeyine bağlı hiperkalsemide NSAİİ’in etkili olduğu görülmüştür. Ateş, kilo kaybı hastaların %20’sinde olmaktadır (31).

AA amiloidoz da RHK’ın paraneoplastik semptomlarından biridir. Çalışmalardan birinde RHK’dan ölen hastaların % 2,1-% 3,2’de amiloid birikintileri görülmüştür (32). Trombositoz daha az görülüp kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (33).

2.5. Tanı Yöntemleri

Açıklanamayan hematüri veya RHK düşündürülen bulguları olan hastalarda renal kitle ekartasyonu için görüntüleme yapılmalıdır. Ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanı yöntemleri olarak kullanılmaktadır (34) (Tablo 2). USG düşük maliyeti ve rahat kullanılabilirliği nedeniyle en yaygın kullanılan yöntem olsa da

BT en duyarlı yöntem olarak klinisyenlerin ilk seçeneği olarak kullanılmaktadır. 0-5mm çapında kitlelerin ultrasonda görülmesi zordur. Ultrason daha az sensitif olsa da basit bir benign kisti daha karmaşık bir kist veya katı bir tümörden ayırt etmekte yararlı olabilmektedir (35).

Tablo 2. Küçük böbrek kitlelerinin teşhisinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

ULTRASONOGRAFİ	Kullanıcı önemlidir Küçük renal lezyon için duyarlılık düşüktür Doppler kitlenin çevresinde onkositomayı düşündüren vaskularite gösterebilir Radyasyon yok, bu nedenle tekrarlayan tarama ve takip için ideal Toplayıcı sistemi yeterince değerlendiremiyor.
KONTRASTLI BT	Altın standart görüntüleme, ama solid kitleler, yağdan fakir AML ve onkositom arasında zayıf diferansiasyon İki temel tanı özelliği olan kontrast artırma ve yağ varlığının değerlendirilmesini sağlar Santral stellat skar ve segmental kontrastlanma inversiyonunun varlığı onkositomayı düşündürür Cerrahi eksizyon düşünülen hastalarda kontralateral böbreğin morfolojisi ve cerrahi özelliklerle ilgili ek bilgi edinebilir
MRG	Yumuşak doku kontrast çözünürlüğü BT'ye oranla yüksek Küçük kistlerde Boşnak sınıflamasını derecelendirebilir ve hemorajik kistlerin daha iyi görüntülenmesini sağlar Katı renal kitlelerin karakterizasyonunu sağlar Radyasyon yükü yok Hareket artefaklarına yatkın MR kontraendikasyonları, tarayıcı kullanılabilirliği ve maliyeti ile sınırlıdır Hamilelikte, hastalarda iyotlu kontrast alerjisi varlığında veya böbrek yetmezliğinde kullanılabilir

Bilgisayarlı tomografi böbrek kitlelerinin %90'ını saptar ve primer tümörlerin patolojik özelliklerini tanımlar. Lenfadenopati, ilişkili bir trombus, çevre anatomi BT ile değerlendirilebilir. Ayrıca toraks BT, akciğer veya mediastinal lenf nodu tulumunu göstermede faydalıdır (36,37).

Kontrast alerjisi olan veya kanaması olan hastalarda, USG ve BT'de karakterize edilemeyen lezyonlarda, damar tutulumunu göstermede MRG yararlıdır. Kontrastlı MRG

papiller veya berrak hücreli renal hücreli karsinomu diğer benign ve malign renal neoplazmlardan ayırmada yararlı olabilir (35).

Tanıda Flor18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (F18-FDG PET) kullanımı ise işlemde kullanılan maddenin böbreklerden atıldığı ve bu nedenle kontrast farkını azaltarak altta yatan olası RHK'yı maskeleyebileceğinden kısıtlıdır. Buna karşın metastatik RHK'lı hastalarda ekstrarenal tutulumlarda duyarlılığı ve özgüllüğü %79 ve %90 olarak artmaktadır. Renal hücreli kanserin tanı ve takibinde rutin kullanılmamaktadır (35).

Kemik ağrısı veya serum alkalen fosfataz yüksekliğinde sintigrafi önerilmektedir. Sintigrafi %94 oranında sensitiftir. Sintigrafi ile kemik taraması yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir, çünkü kemik metastazları blastik olmaktan ziyade sıklıkla litik karakterdedir (34).

Renal kitle saptanan hastalarda cerrahi hem tanı hem de tedavi olanağını sağlamaktadır. Günümüzde böbrek kitlelerinin insidental ve daha küçük boyutlarda saptanması, organ koruyucu cerrahi ve diğer alternatif tedavilerin ortaya çıkması eksizyon yapmadan biyopsi ile tanı ihtiyacını arttırmıştır. Biyopsi görüntüleme yöntemleriyle saptanan, malignite düşündüren kitleleri olup başlangıçta yaygın metastatik hastalığı olanlarda, yaşlı veya cerrahi tedaviye uygun olmayanlarda, tek böbrek, böbreğe metastaz şüphesi, bilateral tümör şüphesi olan hastalarda doku tanısı elde etmek için kullanılır. Genelde böbrek iğne kor biyopsilerinin (BİB) özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Tümör nekrozu, tümörün heterojenliği, iğneye bağlı teknik sorunlar yanlış sonuçlara neden olabiliyor (38,39).

2.6. Evreleme

RHK evrelendirmesinde TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (Tablo3). Bu sistem hem Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) hem de Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tarafından desteklenmektedir. RHK'da lokal ve bölgesel yayılımı tespit etmede abdominal BT kullanılır. Uzak metastazlar ise kemik sintigrafisi, BT, MRG, PET ile değerlendirilebilir (40).

Tablo 3. TNM evreleme

T	Primer Tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümöre ait kanıt yoktur
T1	Tümörün en büyük çapı 7 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T1a	Tümörün en büyük çapı 4 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T1b	Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük, 7 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T2	Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük ve böbreğe sınırlıdır
T2a	Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük, 10 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T2b	Tümörün en büyük çapı 10 cm'den büyük ve böbreğe sınırlıdır
T3	Tümörün büyük venlere veya perirenal dokulara yayılımı vardır, fakat ipsilateral adrenal beze yayılımı yoktur ve Gerota Fasyasını aşmamıştır
T3a	Tümörün renal ven veya segmental dallarına yayılımı vardır veya pelvikaliksiyel sistem veya perirenal ve veya renal sinüs yağlı doku invazyonu vardır, fakat Gerota Fasyasını aşmamıştır
T3b	Tümörün diyafragma altında Vena Cava yayılımı vardır
T3c	Tümörün diyafragma üstünde Vena Cava yayılımı veya Vena Cava duvarına invazyonu vardır
T4	Tümörün Gerota Fasyası dışına invazyonu vardır

N	Bölgesel Lenf Nodları
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodu invazyonu yoktur
N1	Bölgesel lenf nodu invazyonu vardır

M	Uzak Metastaz
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

Tablo 3 (Devam). TNM evreleme

TNM Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 veya T2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7. Derecelendirme

Derecelendirme RHK hücrelerinin nükleer özelliklerine dayalı olarak düzenlenmiştir. Yıllarca farklı sistemler yapılmış olup günümüzde Fuhrman derecelendirme sistemi geniş kullanılmaktadır (Tablo 4). Daha ileri derecelerde 5 yıllık sağ kalımda azalma ve metastaz sayısında artış görüldüğü bildirilmiştir (41).

Tablo 4. Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi

Derece	Çekirdek özellikleri
Derece 1	Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 µm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür.
Derece 2	Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15 µm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir.
Derece 3	Çekirdek belirgin derecede düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 20 µm çapındadır. 100 büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir.
Derece 4	Çekirdek derece 3'e benzer. Ancak çok lobludur ya da garip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir.

2.8. Prognostik faktörler

Patolojik evre, lenf nodu tutulumunun olması, histolojik derecelendirmenin yanı sıra hasta ve tümörün bir sıra farklı özellikleri RHK prognozunu etkilemektedir (42).

2.8.1. Anatomik yayılım

Anatomik yayılım RHK’da en önemli prognostik faktördür. Anatomik özelliklerin yer aldığı TNM evreleme sistemi bunun için kullanılmaktadır. İleri evrede tanı alan hastalarda RHK’lar daha kötü prognozludur (42). Primer tümörün boyutu, aynı zamanda özelliklerine bağlı olarak risk değerlendirmesi değişmektedir. 4 cm ve daha küçük ölçüde olan küçük renal kitleler aynı zamanda 7 cm’e kadar olan kitlelerin etkin cerrahi tedavi ile prognozları iyi olmasına karşın renal ven ve dallarına invazyonu, perinefrik yağ invazyonu veya renal sinüs yağ invazyonu olan kitlelerde boyuttan bağımsız olarak prognozun kötü olduğu, rekürrens riskinin 4 kat arttığı bildirilmektedir. pT3a tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranı, 7 cm’den büyüklerde %46 iken 7 cm’in altındaki kitlelerde %70 olarak görülmüştür. Perirenal ve renal sinüs yağlı doku invazyonu bağımsız olarak prognozu kötü etkilemekle birlikte renal sinüs yağlı doku invazyonunda bu etki daha fazladır. Evre 4 hastalarda ortalama sağkalım 13 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %10’un altındadır (43,44).

2.8.2. Tümör Histopatolojisi

Yapılan araştırmalarda RHK’da tümör histopatolojik tiplerinin prognoz üzerinde etkili olduğu görülmüştür (22). Berrak hücreli karsinomun diğer alt tiplere göre daha kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur. Kötü prognoz lokalize hastalık için değişken olsa da ileri evrede 5 yıllık sağkalımda berrak RHK ile papiller RHK arasında anlamlı fark yoktur. Tip 2 papiller RHK tip 1’e göre metastatik olma olasılığı yüksek olup tip 1’de prognoz daha iyidir. Toplayıcı kanal karsinomları, sarkomatooid histoloji, tümörde nekroz olması daha agresif seyirlidir ve daha kısa bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (42,44). Kromofob hücreli karsinom bazen tanı anında büyük ölçüde renal kitle görülmesine rağmen genelde böbreğe sınırlı olup prognozu iyidir (22).

Tümör derecesi RHK’in histopatolojik tipinden bağımsız bir prognostik faktördür. Yapılmış olan bir çalışmada beş yıllık sağkalım derece 1’de % 89, derece 2’de % 65 ve derece 3-4’te %46 olarak saptanmıştır (45).

2.8.3. Klinik Faktörler

Anatomik yayılım, histopatoloji kadar klinik faktörler de prognozu etkilemektedir. Anemi, trombositoz ve diğer paraneoplastik sendromların varlığı prognozu olumsuz etkilemektedir (28,33). Hiperkalsemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif proteinin (CRP) kötü prognozla ilişkisi saptanmıştır (46). Obezite kansere bağlı ölüm oranlarının artması ile ilişkilendirilmiştir (11). Sistemik inflamatuvar belirteçlerden nötrofil lenfosit oranı (NLO) genel sağkalımın prediktörlerinden biri olup tedavi öncesi yüksek NLO düzeyinin genel sağkalım azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (47). Platelet lenfosit oranı (PLO) metastatik RHK'larda genel sağkalım üzerinde etkilidir. Bir çalışmada PLO yüksek olan metastatik RHK'lı hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımı düşük olanlara karşılık 5,3 aya karşı 13,9 ay olarak görülmüştür (48).

Hastaları prognostik faktörler kullanılarak sınıflandırmak için farklı modeller oluşturulmuştur. Bunların içinde en yaygın çalışılan prognostik modeller UCLA (University of California) Integrated Staging System (UISS) ve Mayo Clinic Stage Size Grade Necrosis'dir (SSIGN). UISS modelinde Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu, TNM evrelemesi ve Fuhrman histolojik derecelendirme sistemi kullanılarak hastalar değerlendirilir ve nefrektomi sonrası prognoz öngörülebilmektedir (Tablo 5). SSIGN'de ise evre, boyut, derece ve nekroz gibi faktörler üzerinden berrak RHK'lar değerlendirmeye alınmıştır (49).

Tablo 5. UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz

UISS evresi	TNM	Fuhrman	ECOG	2 yıllık Sağkalım	5 yıllık Sağkalım
I	I	1,2	0	96	94
II	I	1,2	1 veya üstü	89	67
	I	3,4	Herhangi		
	II	Herhangi	Herhangi		
	III	Herhangi	0		
	III	1	1 veya üstü		
III	III	2-4	1 veya üstü	66	39
	IV	1,2	0		
IV	IV	3,4	0	42	23
		1-3	1 veya üstü		
V	IV	4	1 veya üstü	9	0

2.8.4. Genetik Faktörler

Ailesinde RHK öyküsü olan bireylerde RHK riskinin 2.8 kat arttığı gösterilmiştir (50).Tüm RHK'ın %4'nün herediter olduğu düşünülmektedir. Kalıtsal RHK ile ilişkili 7 sendrom tanımlanmıştır: Von Hippel-Lindau (VHL), Herediter Papiller Renal Karsinom (HPRC), Birt-Hogg-Dub Sendromu (BHD), Ailesel Leyomiyomatozis Renal Hücreli Kanseri (HLRCC), Süksinat Dehidrojenaz (SDH) ile ilişkili ailesel kanser, Tüberoskleroz Kompleksi (TSC) ve Cowden sendromu. Bu sendromlarla ilişkili genler VHL (3p25-26), c- MET (7q31), Folliculin (17p11), FH (1q42-43), SDH (SDHB:1p36.1-35 veya SDHD:11q23), TSC1(9q34), TSC2(16p13), PTEN (10q23)'dir. Ailesel RHK eğilimi olan hastalarda tümörler iki taraflı, çok odaklı olup genelde hastalık erken yaşlarda ortaya çıkar (51).

2.8.5. Evre IV RHK Hastalarında Prognostik Faktörler

Metastatik hastalarda genelde prognoz kötüdür. Her metastatik hastanın da prognozu aynı değildir. Bazı çalışmalarda uzak organ metastazının sağkalım üzerine negatif etkisinin olduğu söylenilse de farklı çalışmalarda herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Metastaz bölge sayısının daha etkili bir faktör olması vücutta tümör yükünün artmasına bağlıdır. Aynı zamanda tanı ve metastaz arasında geçen süre de prognozu etkilemektedir. Bakılan laboratuvar parametreler arasında ESH, CRP bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Hemoglobinin düşüklüğü ölüm riskini 2 kat, düzeltilmiş kalsiyumun >10 mg/dl olması 3 kat, LDH değerinin 1,5 kattan fazla yüksek olması ise 3 kat arttırmaktadır (51).

Metastatik hastalarda prognostik faktörlerden oluşan modeller kullanılmaktadır (Tablo 6). En çok kullanılanlar Motzer ve arkadaşları tarafından düzenlenen Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) sistemi olup 5 risk faktörü içermektedir. Bu prognostik sistem bilimsel araştırmalar için faydalıdır fakat günümüzde çeşitli VEGF hedefli ajanlarla tedavi edilen hastaların temel özelliklerini karşılaştırarak birçok farklı seride prognostik faktörleri tanımlamak için yapılan analizler sonucunda Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) düzenlenmiştir (51–53).

Tablo 6. Metastatik RHK'lı Hastalarda Risk Skorlama Sistemleri

ŞEMA	Faktörler
MSKCC	1) Karnofsky performans skoru <%80 olması 2) Laktat dehidrogenazın normal üst sınırın 1,5 katından yüksek olması 3) Düzeltilmiş serum kalsiyum> 10,2 mg/dL (2,5 mmol /L) 4) Hemoglobinin konsantrasyonu normal alt limitin altında 5) Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması
IMDC	1) Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması 2) Düzeltilmiş serum kalsiyum> 10 mg/dL (2,5 mmol /L) 3) Hemoglobinin konsantrasyonu normal alt limitin altında 4) Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması 5) Nötrofil değerinin üst sınırdan yüksek olması 6)Platelet değerinin üst sınırdan yüksek olması

Hastalar risk faktörü sayısına göre üç gruba ayrılmıştır.

İyi risk grubu: 0

Orta risk grubu: 1-2

Yüksek risk grubu: ≥ 3

Üç ve daha fazla risk faktörüne sahip olanlar kötü risk grubundadır. Yüksek risk grubunda olan hastaların ortanca sağkalımları MSKCC'e göre 5 ay, İMDC'e göre 8,8 ay olarak değerlendirilmiştir. (52,53).

2.8.6. Renal Hücreli Karsinomda LDH ve Albüminin Prognostik Değeri

2.8.6.1. Laktat dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz (LDH) LDH A ve LDH B şeklinde iki ayrı gen tarafından kodlanan M ve H olarak adlandırılan subünitelerin bir araya gelmesinden oluşan tetramerik yapıda bir sitoplazma enzimidir. Beş izoenzimi vardır. Oksireduktaz olarak bilinen LDH anaerobik koşullar altında NADH'ı kullanarak NAD⁺ oluşturur ve piruvatın laktata dönüştürülmesinde anahtar rolü oynar (54,55).

Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelere göre farklı olup yeniden düzenlenir. Hücrelerin hızla bölünüp çoğalması nedeniyle gerekli ATP oksijen varlığında bile glikozun laktata dönüşümü ile sağlanır. Tümör hücrelerindeki mitokondri üzerinden gerçekleşen, aerobik glikoliz ile ilişkili bu laktat birikimi 'Warburg Etkisi' olarak bilinmektedir (56). Tümör metabolizmasında özellikle LDH A'nın önemli rol aldığı düşünülmektedir (57). Prostat, kolorektal, meme, akciğer, melanom gibi solid kanserlerde yapılan çalışmalar sonucunda LDH'nin anlamlı prognostik değerinin olduğu görülmüştür (58).

Yapılan çalışmalarda LDH değerinin yükseldiği durumlarda tümör hücrelerinde proliferasyonda artış görülmüş olup, özellikle kötü diferansiasyon ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (59). LDH aktivitesinin inhibisyonu mitokondriyal solunumu artırır ve mitokondriyal membran potansiyelini azaltır, bu da hem tümör hücrelerinin hipoksi altında çoğalma yeteneğini tehlikeye atar hem de apoptoza yol açar (60).

White ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde özellikle metastatik RHK'da LDH da dahil olmak üzere tanımlanan bazı protein düzensizliklerinin tümör progresyonu ve metastaz ile

ilişkili yollarda rol oynadıkları gösterilmiştir (61,62). Yüksek LDH ekspresyonunun, bñRHK'li hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olarak kabul edilebileceğini gösteren çalışma yapılmıştır (57). Önceki çalışmalar normal böbrek dokusu ile RHK olan böbrek dokusunu karşılaştırarak 2. grupta anlamlı derecede daha yüksek LDH ekspresyonunu doğrulamıştır (63,64).

2.8.6.2. Albümin

Serum albümini (SA) plazmada en fazla bulunan proteindir. SA karaciğerde ilk olarak preproalbümininden proalbümine sentezlenir. Hepatositlerin Golgi cisimciğı proalbüminin peptit zincirinin 6-amino asit sekansını ortadan kaldırarak albümini sentezlemiş oluyor. Moleküler ağırlığı 66500Da olup normal plazma konsantrasyonu 3,5-5 g/dl aralığındadır ve fizyolojik pH'da negatif yüklüdür. Diğer plazma proteinlerine göre daha esnek olup ligandların bağlanması ile kolayca şekil değiştirebilir. Bu özelliğı 17 disülfid köprüleri ile ilişkilendirilmiştir (65).

Albüminin yarı ömrü yaklaşık olarak 14-21 gündür. SA'nın birçok fonksiyonu bilinmektedir. Kolloid osmotik basınca katkıda bulunması, antioksidan etkisinin olması, uzun zincirli yağ asitleri, bilirubin, hematin, bazı katyonlar ve ilaçların bağlanması ve taşınması gibi önemli görevleri taşıyan bir plazma proteindir (66).

Hipoalbüminemi SA <3,5 g/dl olarak tanımlanmaktadır. Albümin beslenme durumu, sistemik inflamatuvar yanıt ile yakından ilişkili olup, malnütrisyon ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kolon, akciğer, tiroid ve birçok başka organ kanserleri üzerine yapılan çalışmalarda hipotalbüminemi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (67,68). Malign süreçte görülen SA düzeyindeki azalmanın hem iştah azalması nedeniyle beslenme yetersizliğı, hem TNF, İL-1, İL-6 gibi sitokinlerin karaciğerde albümin sentezi üzerine negatif etkisi, hem de inflamasyona bağılı damar duvar geçirgenliğinin artmasıyla birlikte serum albümininin damar dışına çıkışının artması sonucu oluştuğı öngörülmektedir (68). Hedefe yönelik tedavi uygulanan evre 4 RHK hastalarında azalmış serum albümin değeri kısa GS ve kısa PS ile ilişkili olup bağımsız bir prognostik faktör olduğı düşünülmektedir (69).

2.9. Renal Hücreli Kanser tedavisi

2.9.1. Lokal RHK tedavisi

2.9.1.1. Cerrahi tedavi

Lokal RHK’da standart tedavi cerrahidir. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinin çok kullanılması RHK insidansının artmasına ve sonuç olarak T1 ve T2 tümörlerin daha fazla saptanmasına neden olmaktadır. Radikal nefrektomi veya uygun seçilmiş hastalarda renal parankimi korumak için parsiyel nefrektomi tercih edilmektedir. Radikal nefrektomi aynı taraf adrenal bez ve komşu hiler lenf nodlarını içeren Gerota fasyası ve içindekilerin çıkarılmasından oluşur. Nefrektomi işlemi açık olarak uygulanmakta iken teknolojiye gelişmeler ile laparoskopik veya robotik olarak da yapılabilmektedir. Cerrahi kararını etkileyen hastanın yaşı, komorbiditesi, performans durumu, COVID-19 riski, antikoagulan veya antiagregan kullanımı, karşı böbreğin işlevselliği, glomerüler filtrasyon hızı, proteinüri düzeyi, tümörün anatomik yeri, bilateral veya multifokal olması, tümör boyutu gibi faktörler vardır. Parsiyel nefrektomi bilateral tümörleri olan hastalarda bir tarafa radikal nefrektomi uygulanırken karşı tarafa uygulanır veya tek böbrekli hastalarda cerrahi tedavi seçeneği olabilir. Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarını etkileyecek komorbiditelerin varlığında (DM, HT, obezite gibi), küçük tümörlerde (özellikle T1a, T1b), sestamibi görüntülemelerinde benign karakterde olan kitlelerde de parsiyel nefrektomi tercih edilebilir (70,71).

Lenf nodu diseksiyonunun küratif etkisi yoktur. EORTC çalışmasında radikal nefrektomiye lenf nodu diseksiyonunun eklenmesinin progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir (72).

2.9.1.2. Diğer tedavi seçenekleri

Cerrahi tedavi dışında diğer ablatif prosedürler (kriyoterapi, radyofrekans ablasyon [RFA]) önemli bir alternatif olabilir. 3 cm’den küçük T1 tümörlerde, cerrahi tedavi kontrendike olan durumlarda daha fazla tercih edilir. Öncesinde renal kitle biyopsisi önerilir. Termal ablasyon (TA) tedavi kararı verilirken tümör persistanlığı veya nüksü, tekrar TA gerekliliği gibi durumlar dikkate alınmalıdır (71,73).

2.9.1.3. Aktif gözlem

Bazı hastalar belli aralıklarla rutin kotroller yapılarak herhangi tedavi uygulanmadan takip edilebiliyorlar. Aktif gözlem uygulamasında hasta ve tümör ilişkili faktörlere bakılmalıdır. Hastanın yaşlı olması, yaşam beklentisinin 5 yıldan daha kısa olması, çok fazla ve ilerlemiş ek hastalığının olması, cerrahi tedavinin uygun olmaması, genel durumunu düşkün olması, ileri evre böbrek hastalığının olması veya hastanın tercih etmesi aktif gözlem kararını etkilemektedir. Aynı zamanda 2 cm'den küçük tümörlerde, tümör büyüme hızının yıllık 5 mm'den daha az olduğu tümörlerde, infiltratif ve komplike olmayan tümörlerde ve benign karakterde olan histolojik tiplerde de aktif gözlem tercih edilebilir (73).

2.9.1.4. Cerrahi sonrası takip

Cerrahi tedavi sonrası kür olan hastaların yaklaşık %20-%30'unda nüks gelişir. Nüks ortanca ilk 1-2 yılda gelişmekle birlikte nükslerin çoğu ilk 3 yılda gelişir. Akciğer metastazı en sık gelişen uzak metastazdır ve nüks olan hastaların %50-%60'ında görülür. Hastalara genel takip kılavuzları uygulanırken her hastada hastalığın izleminin farklı olması nedeniyle klinisyen tarafından tedavi ve takip kararının bireysel değerlendirilmesi önerilmektedir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) radikal nefrektomi sonrası T1a ve T1b izlemini ilk 2 yıl altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yıllık kontrol şeklinde önermektedir. Genelde nefrektomiden sonraki 5 yıl boyunca önerilmekte olup devamında takip kararı klinisyen tarafından verilebilir. Her kontrolde öykü, fizik muayene, serum biyokimya bakılması önerilmektedir. Abdomen görüntüleme nefrektominin 3. ayında yapılır ve negatif olduğu halde bir sonraki kontrol 12.ayda önerilir. İlk 3 yıl boyunca yıllık akciğer görüntülemesi önerilir. Pelvik, beyin ve kemik görüntülemesi rutin önerilmeyip klinik ve laboratuvar değerlendirmede endikasyon olması halinde önerilmektedir (74). Yapılan çalışmalarda cerrahi tedavi sonrası adjuvan tedavi olarak sunitinib, pazopanib, sorafenib ve aksitinibin sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır (75–80). Güncel bir faz III çalışmada nefrektomi uygulanan lokal berrak hücreli RHK hastalarında adjuvan tedavi olarak kullanılan pembrolizumabın hastalıksız sağkalımı anlamlı arttırdığı görüldü. Bu sonuç umut verici olup güncel kılavuzlara eklenmesi beklenmektedir (81).

Evre 2 ve 3'te lokal rekürrens ve metastaz riski daha yüksek olduğu için hasta daha sık aralıklarla değerlendirilmesi önerilir. Öykü ve fizik müayene ilk 3 yıl 3-6 ayda bir,

nefrektomiden sonraki 5 yıl boyunca yıllık ve gerektiğinde 5 yıl sonrasında da yapılması önerilir. Biyokimyasal değerlendirme ilk 2 yıl 6 aylık ara ile, sonraki 3 yılda yıllık ve klinik endikasyon olması halinde devamında da uygulanabilir. Görüntüleme sıklığını ise nefrektomi sonrası 3.-6. ayda başlayacak şekilde ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonraki 2 yıl ise yılda bir toraks ve abdomen görüntülenmesi şeklinde önermektedir. USG düşük riskli hastada bir görüntüleme seçeneği olsa da yüksek riskli hasta grubunda BT tercih edilir. Evre 3 hastalarda USG ile izlem konusunda fikirler çelişkili olsa da evre 2 hastalarda USG ile abdomen değerlendirme öneri düzeyi 2B olarak geçmektedir. Kemik ya da kraniyal görüntülemenin ise rutin değil klinik şüphe ve semptom durumunda yapılması önerilir (74).

2.9.2. İleri Evre RHK Tedavisi

2.9.2.1. Cerrahi tedavi

Evre 4 hastalar cerrahi tedaviden fayda görmektedir. Rezektabl olan hastalarda adjuvan tedavi öncesi sitoreduktif cerrahi (SC) önerilir. Dikkatle seçilmiş ileri evre RHK'larda sitoreduktif cerrahi yaşamı uzatmaktadır (70,74). Evre 4 hastalarda nefrektomi sonrası IFN- α tedavisi ve cerrahi yapılmaksızın tek başına IFN- α tedavisi karşılaştırıldığında ortalama sağkalımın cerrahi yapılan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Tek akciğer metastazının olması, hastanın genel durumunun iyi olması ve kötü prognostik faktörlerin olmaması SC sonuçlarının başarılı olmasını etkiliyor. Aynı zamanda sitoreduktif cerrahi dışında primer tümöre bağlı klinik semptomlar varlığında palyatif cerrahi yapılabilir (74).

2.9.2.2. Radyoterapi, Kemoterapi ve Hormonoterapi

Radyoterapinin (RT) hastalık prognozuna, genel sağkalım üzerine etkisi olmayıp genelde lokal etkileri olup palyatif tedavi amaçlı kullanılmaktadır. RHK'ın kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olduğu düşünülmektedir. RT ağırlı kemik metastazına, ağırlı renal yatak nükslerine ve beyin metastazlarına faydalı olduğu için kullanılmaktadır (82,83).

Kemoteröpatik ajanlar RHK tedavisinde etkili değildir. Gemsitabin ve 5-fluorourasil (5-FU) ile yapılan çalışmalarda en efektif ajanın 5-FU olduğu saptanmıştır ve yanıt oranı %10-%15 olarak görülmüştür. Sarkomatoid histolojide doksorubicin ve gemsitabin ile tedavide %28 yanıt elde edilmiştir.

Günümüzde hormonal tedavi renal hücreli kanseri tedavi etmede etkin olmayıp semptom palyasyonunda kullanılabilir (51,82) .

2.9.2.3. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanserde Sistemik Tedavi

İleri evre hastalıkta genellikle tedavi programlı hücre ölümü (PD-1) inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab), programlı hücre ölümü ligandı (PD-L1) inhibitörleri (avelumab, atezolizumab), Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4) antikor (ipilimumab), TKİ'ler (aksitinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, kabozantinib, lenvatinib, bevacizumab), mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin (everolimus) kombinasyonu olarak düzenlenmektedir (84). Berrak hücreli RHK ve berrak hücreli olmayan RHK tedavi bakımından farklı yönetilmektedir. Tedavi düzenlenmesinde öncelikli olarak hastalar İMDC skorlamasına göre sınıflandırılır.

İyi risk grubunda olan ileri evre RHK'da tedavi hastalığın klinik seyrine bakılarak düzenlenmektedir. Sınırlı hastalık yükü olan grupta hastalık genellikle asemptomatik seyreder. Bu hasta grubunda aktif izlem, anti-VEGF tedavi, pembrolizumab veya nivolumab tedavileri tercih edilir. Hastalığın hızlı ilerlediği klinik semptomların daha belirgin olduğu hastalar ise önemli hastalık yükü grubu olarak değerlendirilir ve immünoterapi bazlı kombinasyonlar tercih edilir (aksitinib + pembrolizumab; kabozantinib + nivolumab; lenvatinib + pembrolizumab).

Orta ve kötü riskli hastalığı olanlarda tedavi semptomatik veya hayatı tehdit eden hastalığın varlığına göre düzenlenir. Hayatı tehdit eden hastalık var ise lenvatinib + pembrolizumab veya kabozantinib + nivolumab kombinasyonları tedavi seçenekleri olarak önerilmektedir. Asemptomatik hasta grubunda ise lenvatinib + pembrolizumab, kabozantinib + nivolumab, pembrolizumab + aksitinib, nivolumab + ipilimumab kombinasyonları tercih edilmektedir (85).

2.9.2.3.1 İmmunoterapi

IL-2 T lenfositlerinin ve natural killer hücrelerinin aktivitesini artıran bir büyüme faktörü olup periferik dolaşımdaki T lenfositlerinde, tümör hücrelerinde lizise yol açan por oluşturu protein sentezini uyarır. Yüksek doz bolus IL-2 tedavisi alan hastaların %5-%7'inde remisyon görülmesi üzerine FDA onayı almış olmasına rağmen ciddi toksisitesi olup, bu toksisite riskinin göze alınabileceği seçilmiş hastalara bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde verilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük ya da orta doz IL-2'nin, yüksek doz IL-2 kadar

efektif olmadığı görülmüştür. NCCN'e göre cerrahi tedavi uygulanamayan veya nüks berrak hücreli RHK'da yüksek doz IL-2 ile ilk basamak tedavi 2A olarak öneri kategorisindedir (51,74). Yüksek doz IL-2 tedavisinin multiorgan yetmezliği, hipotansiyon, sıvı, azotemi, oliguri, kardiyak aritmiler, metabolik asidoz, nefes darlığı, deride reaksiyonlar, otoimmün tiroidit gibi yan etkileri görülmektedir (86).

İnterferon-alfa (IFN- α) makrofajlardan ve lenfositlerden salgılanan immünmodülatör, anti-anjiogenik ve anti-proliferatif etkileri olan bir glikoproteindir. RHK'da %15 oranında yanıt olup tam yanıt nadir görülmüştür. Toksik etkilerinin fazla olması nedeniyle monoterapi olarak kullanımı azdır. Yapılan bir araştırmada sağkalım üzerinde 2,6 aylık artış sağladığı gösterilmiştir (87). En sık yan etkiler halsizlik, yorgunluk, miyalji, ateş, iştahsızlık gibi grip benzeri semptomlar olup anemi, karaciğer enzimlerinde artış, pnömonitis, tiroid bozuklukları, alopesi, eritem, deliryum, depresyon gibi etkileri de biliniyor (88).

İmmünolojik yanıtın oluşmasında sistemi kontrol eden iki kontrol noktası olup, ilki CTLA-4 molekülü, ikincisi ise PD-1 molekülü ile sağlanmaktadır. Check point inhibitörleri (PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 inhibitörleri) son zamanlarda RHK tedavisinde önemli rol almaktadırlar. PD-1 molekülüne karşı geliştirilmiş IgG4 tipi bir monoklonal antikor olan nivolumab metastatik RHK'da kullanılmaya başlanmıştır. Nivolumabın tek başına ve ipilimumablı (CTLA-4 inhibitörü) kombinasyonu tedavide kullanılmış olup sağkalım üzerine olumlu etkileri vardır. Daha önce tirozin kinaz inhibitörü ile yapılan başlangıç tedavisi sonrasında progrese olmuş hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılan nivolumabın everolimusla kıyasla genel sağkalımı artırdığı tespit edilmiş olmakla birlikte yan etkilerinin daha az görülmesi (%2 oranla en yaygın görülen yan etki yorgunluk) üzerine nivolumab ikinci sıra tedavide FDA onayı almıştır (51,74).

İpilimumab T lenfosit üzerindeki Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4) antikoru olup nivolumab ile kombinasyonu ileri evre RHK'da birinci sıra tedavide kullanılmaktadır. Nivolumab ve ipilimumab kombinasyon tedavisi ile sunitinib tedavisinin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmasının 4 yıllık uzun süreli takip değerlendirmesinde kombine tedavinin sunitinibe göre GS ve PS'ı artırdığı ve tedaviye yanıt oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (89).

Diğer IgG4 tipi monoklonal antikor olan PD-1 inhibitörü pembrolizumabın da renal hücreli karsinom tedavisinde önemli yeri vardır. KEYNOTE-427 çalışmasında ileri evre berrak hücreli renal karsinomda ilk sıra tedavide pembrolizumab kullanımı değerlendirildi. 110

olgunun dahil edildiği bu çalışmada hastaların %36,4'te objektif yanıt, %3,6'da ise tam yanıt görüldü. Diğer bir faz 3 çalışmada ise pembrolizumab ve aksitinib kombine tedavisinin sunitinib tedavisine göre hem GS ve PS üzerine etkisi, hem de tedaviye yanıt oranlarında daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yaygın yan etkilerikasıntı, yorgunluk, ishal, hipotiroidi, hipertiroidi olarak bilinmektedir (90,91).

Avelumab programlı hücre ölümü ligandı (PD-L1) inhibitörü olup IgG1 tipi bir monoklonal antikordur. Daha önce tedavi edilmemiş ileri evre renal hücreli karsinomlu hastalarda avelumab + aksitinib tedavisi alan hasta grubu ile sunitinib tedavisi alan hasta gruplarının karşılaştırıldığı JAVELİN Renal 101 çalışmasında ilk gruba verilen kombine tedavinin PS'ı anlamlı şekilde iyileştirdiği görüldü (92).

Atezolizumab PD-L1 inhibitörüdür. RHK için araştırma aşamasında olan bir tedavidir. 915 hastanın dahil edildiği bir faz üç çalışmasında atezolizumab + bevacizumab kombinasyon tedavisi ile sunitinib tedavisi karşılaştırılmıştır. Atezolizumab içeren kombinasyon tedavisi alan grupta GS sayısal olarak daha uzun görölse de bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (93).

2.9.2.3.2 Hedefe yönelik tedaviler

Renal hücreli kanser moleküler patogenezinin araştırılması sonucunda hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiş olup tedavide önemli yer kapsamaktadır. Berrak hücreli RHK hastalarının %80'inde kromozom 3p üzerinde yer alan Von Hippel-Lindau (VHL) geninin somatik DNA mutasyonuna uğrayarak inaktif hale geldiği görülmüştür. Bu gen hipoksiye karşı hücrel yanıtı kontrol eden hipoksi ile indüklenen faktörü (HIF) regüle eder. VHL'deki mutasyonlar HIF'e bağlanmayı engelleyerek onun miktarını arttırmaktır. HIF birikimi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α) gibi berrak hücreli RHK gelişiminde ve metastazların oluşumunda rol oynayan proanjiogenetik ve büyüme faktörlerinin upregülasyonuna neden olmaktadır. VEGF yolağının inhibisyonu iki şekilde olup, dolaşımdaki VEGF'i bağlayan monoklonal antikor olan bevacizumab ve VEGF reseptörünün hücre içi parçası olan tirozin kinazların inhibisyonunu sağlayarak etki eden sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib gibi ajanlarla sağlanmaktadır. Aynı zamanda günümüzde çok hedefli kinaz inhibitörleri de 2.sıra tedavide kullanılmaktadır. Bunlar kabozantinib (AXL, MET, VEGF inhibitörü) ve lenvanitinib (FGFR1, PDGFR α , KIT, RET, VEGF inhibitörü) olarak biliniyor (51,87,94).

Bevacizumab dolaşımdaki VEGF'leri bağlayan monoklonal antikordur. Metastatik RHK için 2 prospektif faz III çalışması vardır. Bu çalışmalarda IFN- α + bevacizumab ile IFN- α kullanımını karşılaştırılmış olup PS üzerinde anlamlı etkilerin olduğu görülmüştür. 649 hastanın katıldığı AVOREN çalışmasında IFN- α + bevacizumab grubunda PS 4,8 ay daha fazla oldu (10,2 aya karşı 5,4 ay). 732 hastadan oluşan CALBG çalışmasında ise bevacizumab + IFN α kolunda ortalama PS 8,5 ay iken yalnız IFN- α alanlarda 5,2 ay bulunmuştur. Bevacizumab + IFN α kombinasyonunda yorgunluk, anoreksiya, hipertansiyon, proteinüri gibi toksik etkiler daha fazla görülmesi nedeniyle hasta için kar-zarar oranı hesaplanarak ve doğru hastalar seçilerek kapsamlı merkezlerde verilmesi önerilir (51,74).

Sunitinib metastatik berrak hücreli RHK'nın birinci basamak tedavisinde en sık kullanılan oral multikinaz inhibitörlerinden biridir. VEGF reseptör-1, -2, -3, PDGF reseptör alfa ve beta, FMS ilişkili tirozin kinaz (FLT-3), c-KIT, koloni stimulan faktör (CSF-1R) gibi tirozin kinazları inhibe eden selektif çok hedefli bir ajandır. Sunitinib hem anjiogenezi hem de hücre proliferasyonunu inhibe ederek etkisini gösterir. Bu tedavi sırasında nötropeni, trombositopeni, hiperamilazemi, yorgunluk, diyare, mukozit, el-ayak sendromu ve hipertansiyon gibi yan etkiler gelişebiliyor (51,74).

750 metastatik RHK'lı hastanın katıldığı faz 3 çalışmada hastalar önceden tedavi almamış olup IFN- α ve sunitinib tedavisi alan gruplar olarak karşılaştırılmıştır. PS sunitinib grubunda 11 ay, IFN- α grubunda 5 ay, objektif cevap oranları sunitinib grubunda %31, IFN- α grubunda %6, ortalama sağkalım istatistiksel olarak sınırda olmakla birlikte sunitinib grubunda 26,4 ay, IFN- α grubunda 21,8 ay olarak rapor edilmiştir (95).

Ayrıca retrospektif başka bir çalışmada ilk basamak tedavi olarak pazopanib ve sunitinib alan hastaların incelenmesinde GS 22,3 aya karşılık 22,6 ay olup iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (96).

Nüks eden veya tıbbi olarak rezeke edilemeyen evre 4 berrak hücreli RHK'larda NCCN sunitinibi birinci basamak tedavide kategori 1 düzeyinde önermektedir (74).

Sorafenib oral bir multikinaz inhibitörü olup VEGFR2, PDGFR- α ve β , RAF-1, FLT-3, RET, fibroblast büyüme faktörü reseptör-1 (FGFR1) ve c-KIT inhibisyonu yapmaktadır (51). Birinci basamak tedavide kullanım için yapılmış olan 190 bhRHK hastasının dahil olduğu faz II çalışmada IFN- α ve sorafenib karşılaştırılmıştır. Her ikisinde de benzer progresyonsuz sağkalım görülmüştür (97). Daha önce sistemik immünoterapi alan hastalarda sorafenibi

plaseboyla karşılaştıran bir faz 3 çalışmada PS'da sorafenibin plaseboya göre yaklaşık üç ay üstün olduğu bildirilmiştir (98).

Nüks eden veya tıbbi olarak rezeke edilemeyen evre 4 berrak hücreli RHK'larda NCCN sorafenibi birinci basamak tedavide kategori 2A olarak önermektedir (74).

Pazopanib VEGF reseptör 1-2-3, PDGF reseptör, c-KIT gibi tirozin kinazı inhibe eden multikinaz inhibitörüdür (74). Ekim 2009'da FDA daha önce hiç tedavi almayan veya sadece sitokin tedavisi alan metastatik RHK tanılı hastalarda pazopanib ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonucunda pazopanibin metastatik RHK tedavisinde kullanılmasına onay vermiştir (51). Bu çalışmada pazopanibin tüm populyasyonda PS'ı yaklaşık beş ay arttırdığı belirtilmiştir. Daha önce tedavi almamış olan hastalarda PS pazopanib kolu ile plasebo kolu karşılaştırıldığında 11,1 aya karşı 2,8 ay olarak, daha önce sitokin tedavisi almış hastalarda ise sırasıyla 7,4 aya karşı 4,2 ay olarak rapor edilmiştir (99). Pazopanible tedavi sırasında ciddi karaciğer enzim bozukluğu görülmesi nedeniyle karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) izlenmesi önerilir. Bunun yanı sıra yaygın görülen yan etkiler ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı, saç renginde değişiklikler olarak bilinmektedir (74).

Sunitinib ve pazopanibin karşılaştırıldığı COMPARZ çalışmasında PS her iki kolda benzer olup, pazopanib kolunda 8,4 ay, sunitinib kolunda ise 9,5 ay olarak bildirilmiştir. Pazopanib sunitinibe göre daha fazla KCFT'de artış yapsa da diğer yan etkilerin daha az görülmesi ve hayat kalitesinin daha az etkilenmesi nedeniyle iyi tolere edilebilmiştir. 2014'de yapılan küçük çaplı faz 3 çalışması olan PISCES çalışmasında da hastaların %70'i yan etkilerinin daha az olması nedeniyle pazopanibi tercih ederek COMPARZ çalışmasının sonuçlarını desteklemiştir (100,101).

Nüks eden veya tıbbi olarak rezeke edilemeyen evre 4 berrak hücreli RHK'larda NCCN pazopanibi birinci basamak tedavide kategori 1 olarak önermektedir (74).

Aksitinib birinci nesil VEGFR inhibitörlerine karşı oluşan direnci kırmak için geliştirilen VEGFR-1, -2 ve -3 inhibitörü olan oral bir ajandır. Aksitinibin ilk basamak tedavide kullanılmasını araştıran bir çalışmada sorafenibe göre PS'da daha iyi sonuçlar olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve sorafenibe göre yan etkilerin daha fazla olması üzerine NCCN tedavide kategori 2A olarak önermektedir (74,102). Daha önce tedavi almış metastatik RHK'lı hastalarda yapılan AXIS çalışmasında ise aksitinible sorafenib gruplarında PS sırasıyla 6,7 ay ve 4,7 ay olarak rapor edilmiştir. Aynı zamanda aksitinibe yanıt oranı da anlamlı yüksek olmuş bu çalışma sonrasında aksitinib ikinci basamak tedavide FDA onayı

almıştır (51,103). Diyare, hipertansiyon, kilo kaybı, bulantı, yorgunluk, hipotiroidi gibi yan etkiler bildirilmiştir (74).

Kabozantinib VEGFR, MET ve AXL'i hedefleyen tirozin kinaz inhibitörüdür (51). Faz 3 METEOR çalışmasında öncesinde başka TKİ tedavisi alıp hastalık ilerlemesi olan kişilerde kabozantinib ve everolimus alan (sırasıyla 60mg/gün ve 10mg/gün) gruplar karşılaştırılmıştır. PS'nin kabozantinib kolunda 3,6 ay daha fazla, objektif yanıt oranının ise %16 daha fazla olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmanın son değerlendirmesinde ise GS'nin kabozantinib ve everolimus kolu karşılaştırıldığında 21,4 aya karşın 16,5 ay olduğu bildirilmiştir (104,105). Hipertansiyon, ishal, yorgunluk, anemi, hiperglisemi ve hipomagnezemi gibi yan etkileri görülebiliyor (51).

Lenvatinib ise VEGFR 1-2-3, PDGFR alfa, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri 1-2-3-4, RET ve KİT etkili birçok hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür (106). 153 metastatik RHK hastasından oluşan bir faz 2 çalışmada tek lenvatinib, tek everolimus ve lenvatinib+everolimus olacak şekilde 3 grup randomize edilmiştir. En fazla PS lenvatinib+everolimus grubunda 14,6 ay olarak bildirilmiştir. Lenvatinib grubunda ise 7,4 ay, everolimus grubunda 5,5 ay olarak raporlanmıştır (106). Bu anlamlı fark sonrasında 2016 yılında lenvatinib+everolimus ileri evre RHK'da bir sonraki basamak tedavisi için FDA onayı almıştır (51).

2.9.2.5. mTOR inhibitörleri

RHK patogenezindeki diğer yol fosfataz ve tensin homolog (PTEN) tümör süpresör geni ile düzenlenen fosfoinositol-3-kinaz/Akt yolağıdır. Bu yolda bulunan mammalian target of rapamisin (mTOR) yolu HIF gibi transkripsiyon faktörleri üzerinden VEGF ve PDGF ekspresyonunu etkileyerek anjiyogenez ve tümör hücresi proliferasyonuna neden olmaktadır. Bu yolun inhibisyonu sağlanarak etki gösteren temsirolimus ve everolimus klinik kullanımdaki iki mTOR inhibitörüdür (94).

Temsirolimus intravenöz uygulanan mTOR inhibitörüdür. Önceden tedavi almayan 626 metastatik RHK hastasından oluşan bir çalışmada temsirolimus + IFN, temsirolimus ve IFN kullanan hastalar olarak 3 grup karşılaştırıldığında tekli temsirolimus grubunda PS ve GS'nin IFN grubundan anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Aynı zamanda kombine tedavide döküntü, stomatit, ağrı, periferik ödem, trombositopeni, nötropeni, hiperlipidemi gibi yan etkiler daha fazla görüldü (107).

Everolimus oral bir mTOR inhibitörüdür. TKİ tedavisi sonrası progresyon görülen 410 hastadan oluşan RECORD 1 çalışmasında everolimus alan ve plasebo grubu olarak hastalar

randomize edilmiştir. 10 mg/gün everolimus alan hasta grubunda PS'in daha uzun olduğu bildirilmiştir (4,9 aya karşın 1,9ay). Stomatit, raş, yorgunluk, diyare gibi yan etkileri vardır (108). Bu çalışma sonucunda sunitinib ve/veya sorafenibe dirençli mRHK tedavisinde everolimus önerilmiştir (51).

İkinci basamak tedavi olarak everolimusun nivolumab ve kabozantinibden daha az etkili olduğunu destekleyen çalışmalar sonucunda NCCN sonraki basamak tedavide everolimustan önce nivolumab veya kabozantinib tedavisinin uygulanmasını öneriyor (74).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2005–2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde renal hücreli kanser tanısı ile takip edilen 18 yaş üstü tirozin kinaz kullanan ve kullanmayan tüm kadın ve erkek hastalar dahil edildi. 64 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 22.02.2021 tarihli ve 2021/06-25 karar nolu etik kurul onayı sonrası başlatıldı. Hasta bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane veri kayıt programı ‘Probel’ sisteminden ulaşıldı. Polikliniğe başvuru anları izlemin başlangıç tarihi olarak kabul edildi. Mortalite görülmeyen hastalarda son ziyaret tarihi, mortalite olan hastalarda ölüm tarihi izlemin son günü olarak belirlendi.

Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tümörün yerleştiği taraf, tümörün boyutu, kaç sıra tedavi alındığı, kullanılan TKİ’lar, böbrek kanserinin patolojik tipi, evresi ve metastaz lokalizasyonu, tanı anındaki tam kan sayımı ve biyokimya parametereleri, ek hastalıkları, kötü alışkanlıkları ve sağkalım verileri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

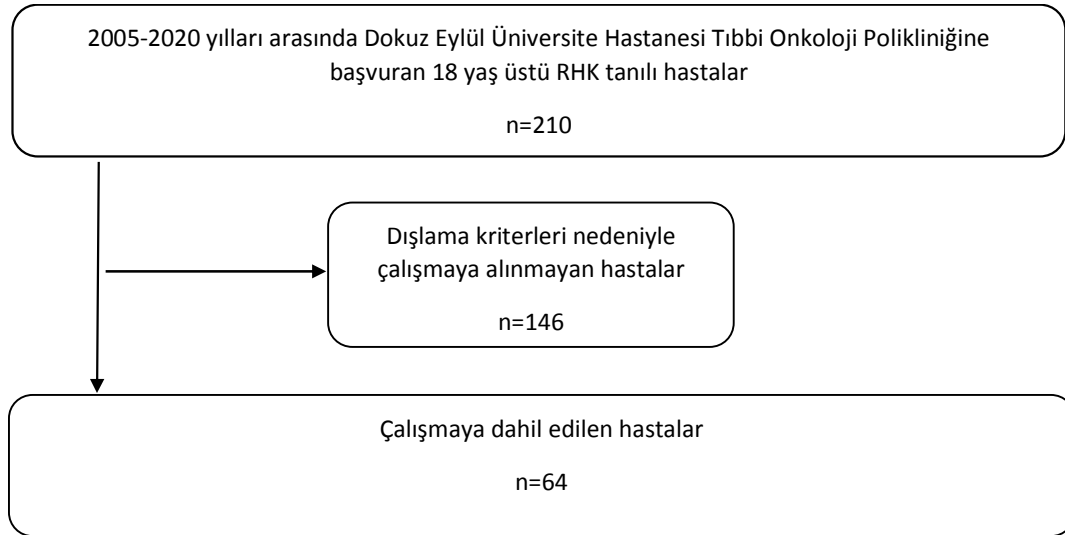
1. Renal hücreli kanser tanısı almış olmak,
2. İkinci kanser öyküsü bulunmaması,
3. Hasta tanı ve takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilmiş olması,
4. Tanı sırasında LDH ve albumin bakılmış olması,
5. Hastaların >18 yaş olması.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Böbrek dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı,
2. Hastanın herhangi bir biçimde akut veya kronik enflamatuvar hastalığı veya enfeksiyonu olması,
3. Hemoliz varlığı,
4. Hastada kronik karaciğer hastalığı olması,
5. Hastada son dönem kronik böbrek hastalığı olması (GFR<15),
6. Hastanın dış merkez takibinde olması olarak belirlendi.

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM SPSS 25.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Katılımcılara ilişkin tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde ve sayı (n) olarak, sürekli veriler için ortalama±SS olarak gösterilmiştir. Ölçek puanlarının ortalama ve standart sapma değerleri belirlenerek anlamlılık testleri gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher's-exact testi kullanılmıştır. Hipotez testleri gerçekleştirilmeden önce verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım analizi için PS ve GS tanımlandı. PS tedavi başlangıç tarihinden progresyon/nüks veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. GS ise tanı tarihinden ve metastaz tarihinden (tanı anında metastatik olan hasta için) son kontrol veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. Hastalığın rezidü böbrekte veya karşı böbrekte nüksetmesi, yeni gelişen metastazın olması progresyon olarak kabul edildi. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir ve sonuçlar log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bağımsız prognostik risk faktörlerini analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanılmıştır. LAR değeri için optimal kesim değeri Youden Index(sensitivite-spesifite-1) kullanılarak hesaplanmıştır. Youden Index Roc eğrisinde sıklıkla kullanılan bir ölçüm olup bir markerın maksimum potansiyel etkinliğini gösterir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Şekil.1 Çalışma akış şeması



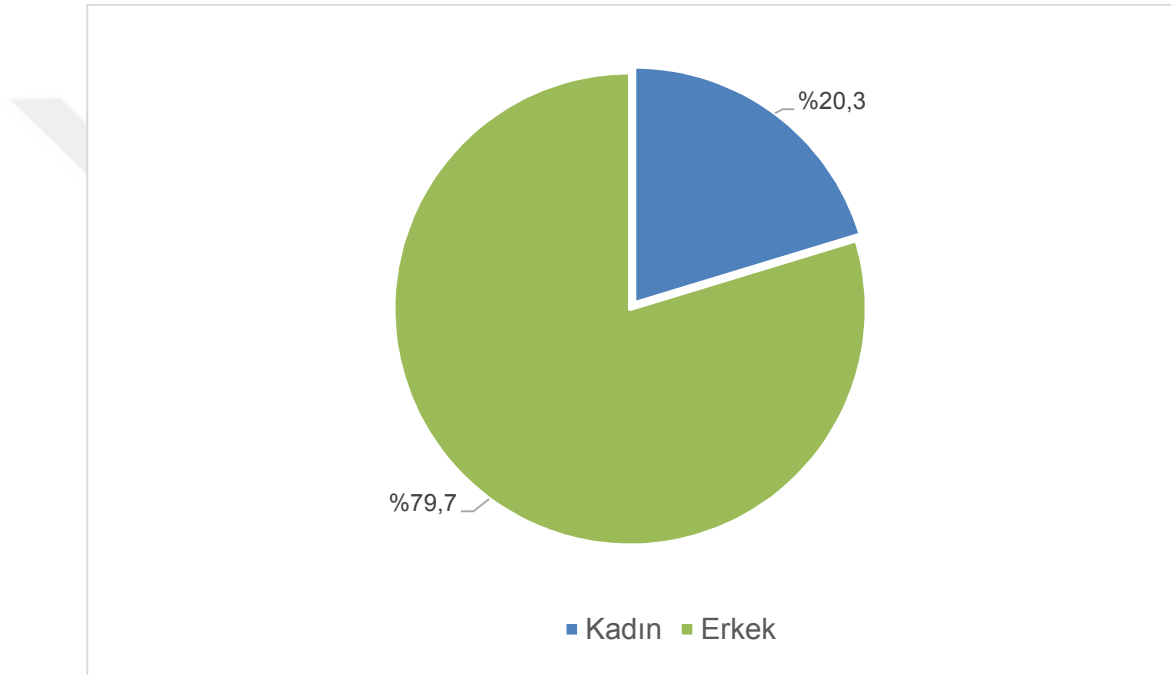
4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri

Bu çalışmaya 2005-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalına başvuran RHK tanılı toplam 64 hasta alındı.

Hastaların 13'ü (%20,3) kadın, 51'i (%79,7) erkekti (Grafik 1). Hastaların yaş ortancası 62,5 (27-87) olarak bulundu.

Grafik 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Hastaların öz geçmişleri incelendiğinde, 27'si (%42,2) sigara kullanıyor, 37'si (%57,8) sigara kullanmıyordu. 64 hastanın 10'u (%15,6) alkol kullanıyordu. RHK tanı sırasında 38 hastanın (%59,4) hipertansiyonu mevcuttu. 51 hastanın (%79,7) genetik hastalık varlığı bilinmiyordu, 13 hastanın (%20,3) ise genetik hastalık öyküsü yoktu. Ailesinde RHK tanısı olan 1 hasta (%1,6) vardı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri

Değişkenler (Birimi)	Sayı (n)	Oran (%)	Değişkenler (Birimi)	Sayı (n)	Oran (%)
Cinsiyet			Genetik Hastalık Öyküsü		
Erkek	51	79,7	Bilinmiyor	51	79,7
Kadın	13	20,3	Yok	13	20,3
Sigara			Hipertansiyon		
Var	27	42,2	Var	38	59,4
Yok	37	57,8	Yok	26	40,6
Alkol			Ailede RHK öyküsü		
Var	10	15,6	Var	1	1,6
Yok	54	84,4	Yok	64	98,4
Tümör Histolojik Alt Tipi			Metastaz bölge sayısı		
Berrak hücreli	39	60,9	Tek anatomik bölge	12	18,8
Sınıflandırılmayan	19	29,7	Çoklu anatomik bölge	39	60,9
Papiller	2	3,1	MSKCC skoru		
Kromofob	2	3,1	Düşük-Orta	35	54,7
Papiller adenom	1	1,6	Yüksek	17	26,6
Onkositom	1	1,6	IMDC skoru		
TNM Evrelemesi			Düşük-Orta	36	56,3
Evre 1-2-3	17	26,6	Yüksek	16	25
Evre 4	47	73,4	Performans durumu		
Tümör Yerleşimi			ECOG 2 ve altı	61	95,3
Unilateral	61	95,3	ECOG 2 üstü	3	4,7
Bilateral	3	4,7			

Tablo 7(Devam). Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri

Değişkenler (Birimi)	Sayı (n)	Oran (%)	Değişkenler (Birimi)	Sayı (n)	Oran (%)
Tedavi rejimi			İlk Sırada Kullanılan TKİ		
Tedavi almamış	20	31,3	Sunitib	23	35,9
1.ve 2. sıra	26	40,6	Pazopanib	14	21,9
3.sıra ve üstü	17	26,6	Sorafenib	2	3,1
Tirozin Kinaz İnhibitörü			İkinci Sırada Kullanılan TKİ		
Var	38	59,4	Aksitinib	12	18,8
Yok	26	40,6	Pazopanib	2	3,1
Metastaz durumu			Sorafenib	1	1,6
Tanı anında metastaz var	47	73,4	Progresyon durumu		
Tanı anında metastaz yok	17	26,6	Var	51	79,7
Operasyon Öyküsü			Yok	7	10,9
Var	40	62,5	Değerlendirilemedi	6	9,4
Yok	24	37,5			

RHK tanılı hastaların 40'ı (%62,5) opere edilmişti. Hastaların tanı anında performans durumları incelendiğinde 61 hasta (%95,3) ECOG 2 ve altı, 3 hasta ise (%4,7) ECOG 2 üstü olarak değerlendirildi.

17 hastanın (%26,6) MSKCC risk grup skoru yüksek, 35 hastanın (%54,7) skoru düşük-ortaydı. IMDC skoru yüksek olan 16 hasta (%25) mevcuttu. 36 hastanın ise (%56,3) IMDC skoru düşük-ortaydı.

Tümör yerleşimi unilateral olan 61 hasta (%95,3), bilateral olan ise 3 hasta (%4,7) vardı. Hastaların 47'sinde (%73,4) tanı anında metastaz olup 17'sinde (%26,6) metastaz yoktu. Tek anatomik bölge metastazı olan 12 hasta (%18,8), çoklu anatomik bölge metastazı olan 39 hasta (%60,9) bulundu.

Tümör histolojik alt tiplerine bakıldığında %60,9 berrak hücreli, %3,1 papiller, %3,1 kromofob hücreli, %1,6 papiller adenom, %1,6 onkositom alt tipi vardı. TNM evrelemesine göre hastaların %73,4'ü (n=47) Evre 4, %26,6'sı (n=17) erken evrede saptandı. Toplam 51 kişide (%79,7) progresyon görülmüş olup, 6 hasta (%9,4) progresyon açısından değerlendirilememiştir. Tedavide TKİ kullanan hastaların oranı %59,4 (n=38) idi. Kullanılan tedavi rejimleri değerlendirildiğinde ilk sırada kullanılan TKİ olarak 23 hastada (%35,9) sunitinib, 14 hastada (%21,9) pazopanib, 2 hastada (%3,1) sorafenib bulundu. İkinci sırada kullanılan TKİ olarak ise 12 hastada (%18,8) aksitinib, 2 hastada (%3,1) pazopanib, 1 hastada (%1,6) sorafenib görüldü. Hastaların %31,3'ü tedavi almadı, %40,6'sı 1.ve 2.sıra, %26,6'sı ise 3.sıra tedavi aldı (Tablo 7).

Tablo 8. Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler (Birimi)	Ortalama değer ± SS	Ortanca değer	(Minimum-Maksimum değer)
Demografik Veriler			
Yaş (yıl)	61,93±11,68	62,5	27-87
Laboratuvar Verileri			
Kreatinin (mg/dL)	1,08±0,55	0,93	0,36-3,98
BUN (mg/dL)	18,93±7,96	1,7	6-45
LDH (U/L)	243,82±141,73	195	82-760
Albumin (g/dl)	3,70±0,74	3,8	1,89-4,9
LAO	68,97±42,25	52,53	23,5-220,28
Magnezyum (mmol/)	0,77±0,14	0,79	0,53-1,05
Kalsiyum (mg/dL)	9,48±0,82	9,41	7,5-11,6
Sodyum (mmol/L)	137,82±3,23	138,	129-144
Potasyum (mmol/L)	4,41±0,56	4,4	3,33-6
Klorür (mmol/L)	100,94±12,3	102,5	9,7-113
CRP (mg/L)	56,95±66,78	30,7	0,8-244
Hemoglobin (g/dL)	12,07±1,97	11,75	8,8-16,5

Tablo 8 (Devam). Sürekli türdeki verilerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler (Birimi)	Ortalama değer $\pm$ SS	Ortanca değer	(Minimum- Maksimum değer)
Hematokrit (birim)	36,56 $\pm$ 5,88	36,6	26,9-48,5
Mutlak nötrofil(10^3 /uL)	6,028 $\pm$ 2,00	5,75	2,2-11,6
Mutlak lenfosit(10^3 /uL)	1,764 $\pm$ 0,69	1,60	3-3,7
Platelet (10^3 /uL)	307,468 $\pm$ 129,118	287	61-805
NLO	4,44 $\pm$ 4,85	3,19	1,37-38,66
PLO	209,3 $\pm$ 146,52	174,72	38,1-1016,66
Patoloji Verileri			
Tümör boyutu(mm)	80,78 $\pm$ 46,86	75	10-320
Toplam sağ kalım süresi(ay)	45,94 $\pm$ 6,28	29,63	1,84-103,49

BUN: *Blood Urine Nitrogen*, LDH: Laktat Dehidrogenaz, LAO: LDH/Albümin oranı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı.

4.3. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin progresyon ile ilişkisi

Prognoz açısından hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedaviye göre ortanca değerler ve gruplar karşılaştırıldı. Progresyon olan hastalarda LAO progresyon görülmeyen hastalara göre anlamlı yüksekti ($p=0,031$). LAO ortanca skoru progresyon olan hastalarda 63,17 (25,8-220,28), progresyon olmayan grupta 45,7 (35,9-57,7) idi. Mutlak nötrofil sayısı ortancası progresyon gelişenlerde 6,1 (2,4-116) 10^3 /uL, progresyon gelişmeyenlerde 5,0 (2,2-7,3) 10^3 /uL bulundu, ortanca değerler arasında anlamlı fark vardı ($p=0,041$). Yaşa göre prognoz açısından anlamlı fark yoktu. Platelet ortanca değeri progresyon olan hastalarda 305 (61-805) 10^3 /uL, olmayan hastalarda 208 (147-410) 10^3 /uL idi ve gruplar arasında fark vardı ($p=0,023$). NLO arasında prognoz açısından fark saptandı ($p=0,039$). Progresyon olan grupta 186 (38,1-1016,66), progresyon olmayan grupta 2,28 (1,37-4,63) NLO ortanca değerleri vardı. Diğer laboratuvar değerleri incelendiğinde kreatinin, BUN, LDH, albümin, elektrolit değerleri, lenfosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit ortancaları arasında prognoz açısından anlamlı fark saptanmadı. Tümör boyutu ortanca değerleri arasında progresyon varlığı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. Yaş, tümör boyutu ve laboratuvar parametrelerinin progresyon ile ilişkisi.

Değişkenler	Progresyon		p değeri*
	Var Ortanca değer (Min- Max)	Yok Ortanca değer (Min-Max)	
Yaş (yıl)	62 (27-87)	61 (40-73)	0,237
Kreatinin (mg/dL)	0,93 (0,36-3,98)	1,24 (0,82-1,97)	0,092
BUN (mg/dL)	17,5 (6-45)	24 (11-28)	0,237
LDH (U/L)	223 (116-760)	192 (153-213)	0,262
Albumin (g/dL)	3,73 (1,89-4,9)	4,14 (3,6-4,66)	0,086
LAO	63,17 (25,8-220,28)	45,7 (35,9-57,7)	0,031
Magnezyum (mmol/L)	0,79 (0,53-1,05)	0,8 (0,72-0,85)	0,726
Kalsiyum (mg/dL)	9,41 (7,5-11,6)	9,32 (8,8-10,34)	0,933
Sodyum (mmol/L)	138 (129-144)	139 (136-142)	0,464
Potasyum (mmol/L)	4,43 (3,33-6)	3,95 (3,59-5,7)	0,206
Klorür (mmol/L)	102 (88-113)	104 (101-107)	0,517
CRP (mg/L)	39,68 (1-244)	3,3 (0,8-35)	0,079
Hemoglobin (g/dL)	11,7 (8,8-15,5)	13,6 (10,5-15,6)	0,136
Hematokrit (birim)	36,3 (26,9-47,4)	42 (28,8-46,6)	0,156
Mutlak nötrofil (10 ³ /uL)	6,1 (2,4-116)	5 (2,2-7,3)	0,041
Mutlak lenfosit (10 ³ /uL)	1,6 (0,3-3,7)	1,8 (1,1-3,2)	0,765
Platelet (10 ³ /uL)	305 (61-805)	208 (147-410)	0,023
NLO	3,38 (1,46-38,66)	2,28 (1,37-4,63)	0,039
PLO	186 (38,1-1016,66)	105,58 (63,9-372,72)	0,102
Tümör boyutu (mm)	77 (22-320)	75 (10-320)	0,064
*Mann-Whitney U testi			

BUN: *Blood Urine Nitrogen*, LDH: Laktat Dehidrogenaz, LAO: LDH/Albümin oranı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı.

Cinsiyetler arasında progresyon varlığı açısından fark görülmedi. Aynı zamanda alkol kullanımına göre gruplar arasında fark yoktu. TNM evre 4 olan hastalarda %97,8 oranında progresyon görüldü, TNM evrelemesine göre gruplar arasında progresyon açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Tanı anındaki metastaz durumu ile progresyon gelişimi anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Tanı anında metastaz olan hastaların %97,8'inde progresyon görüldü.

Hastalarda genetik hastalık öyküsüne göre prognoz açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Progresyon varlığına göre verilerin gruplar arası dağılımları

Değişkenler	Progresyon		p değeri*
	Var n (%)	Yok n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	11 (100)	0 (0)	0,327
Erkek	40 (85,1)	7 (14,9)	
Alkol			
Var	6 (75)	2 (25)	0,245
Yok	45(90)	5 (10)	
Klinik- Laboratuvar -Patoloji			
TNM Evrelemesi			
Evre 1-2-3	6 (50)	6 (50)	<0.001
Evre 4	45 (97,8)	1 (2,2)	
Metastaz durumu			
Tanı anında metastaz var	45 (97,8)	1 (2,2)	<0.001
Tanı anında metastaz yok	6 (50)	6 (50)	
Genetik Hastalık Öyküsü			
Bilinmiyor	40 (87)	6 (13)	1
Yok	11 (91,7)	1 (8,3)	
*Fisher's-exact test			

4.4. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin mortalite ile ilişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavilerin mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Mortalite gelişenlerin kreatinin değeri ortancası 0,91 (0,36-3,98) mg/dL, mortalite gelişmeyenlerin ortancası 1,14 (0,64-1,97) mg/dL olup aradaki fark

anlamlıydı (p=0,040). Ölen hastaların kreatinin değerlerinin ortancası daha düşüktü. LDH değerlerinin mortalite gelişenler ile gelişmeyenler için ortanca değerleri sırasıyla 228,5 (116-760) U/L ve 166,5 (82-241) U/L idi, gruplar arası fark anlamlıydı (p=0,002). LAO ölenlerde 65,3 (25,8-220,28), sağ kalanlarda 48,2 (23,5-75,17) bulundu, ölenlerde LAO sağ kalanlara göre anlamlı yüksekti (p=0,005).

Laboratuvar değerleri incelendiğinde mutlak nötrofil sayısı ortanca değeri mortalite gelişenlerde 6,45 (2,8-11,6) $10^3/uL$, mortalite gelişmeyenlerde 5,35 (2,2-7,3) $10^3/uL$ bulundu. Platelet sayısı ortancaları sırası ile 314 (61-805) $10^3/uL$ ve 229 (106-693) $10^3/uL$ idi. Mutlak nötrofil sayısı ve platelet sayısı ortalamaları mortalite gelişenlerde anlamlı yüksekti (p=0,032, p=0,003). BUN, albümin, magnezyum, kalsiyum, potasyum, klorür, CRP, hemoglobin, hematokrit, NLO, PLO, tümörün boyutu ve mutlak lenfosit sayıları ortalamaları arasında mortalite gelişme durumuna göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Mortaliteye göre değişkenlerin ortanca değerleri karşılaştırması

Değişkenler	Mortalite		p değeri*
	Var Ortanca değer (Min-Max)	Yok Ortanca değer (Min-Max)	
Yaş (yıl)	62,5 (27-87)	62,5 (40-76)	0,811
Kreatinin (mg/dL)	0,91 (0,36-3,98)	1,14 (0,64-1,97)	0,040
BUN (mg/dL)	17 (6-45)	18,75 (11-28)	0,417
LDH (U/L)	228,5 (116-760)	166,5 (82-241)	0,002
Albumin (g/dL)	3,76 (1,89-4,9)	3,88 (2-4,66)	0,960
LAO	65,3 (25,8-220,28)	48,2 (23,5-75,17)	0,005
Magnezyum(mmol/L)	0,69 (0,53-1,05)	0,8 (0,59-0,98)	0,552
Kalsiyum (mg/dL)	9,49 (7,5-11,6)	9,2 (7,85-11,3)	0,444
*Mann-Whitney U testi			

Tablo 11(Devam). Mortaliteye göre değişkenlerin ortanca değerleri karşılaştırması

Değişkenler	Mortalite		p değeri*
	Var Ortanca değer (Min-Max)	Yok Ortanca değer (Min-Max)	
Sodyum(mmol/L)	138 (129-144)	139 (134-142)	0,132
Potasyum(mmol/L)	4,39 (3,33-6)	4,52 (3,59-5,7)	0,834
Klorür(mmol/L)	102 (88-113)	103,5 (99-109)	0,103
CRP (mg/L)	47,5 (1-244)	7,3 (0,8-170)	0,106
Hemoglobin (g/dL)	11,65 (8,8-15,5)	13,15 (8,8-16,5)	0,304
Hematokrit (birim)	34,85 (26,9-47,4)	39,55 (27,2-48,5)	0,224
Mutlak nötrofil($10^3/uL$)	6,45 (2,8-11,6)	5,35 (2,2-7,3)	0,032
Mutlak lenfosit($10^3/uL$)	1,6 (0,3-3,7)	1,7 (0,8-3,4)	0,907
Platelet($10^3/uL$)	314 (61-805)	229 (106-693)	0,003
NLO	3,45 (1,46-38,66)	2,78 (1,37-8,87)	0,171
PLO	203,02 (38,1-1016,66)	121,78 (55,7-462)	0,072
Tümör boyutu (mm)	72,5 (22-320)	76 (10-154)	0,648
*Mann-Whitney U testi			

BUN: *Blood Urine Nitrogen*, LDH: Laktat Dehidrogenaz, LAO: LDH/Albümin oranı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı.

Cinsiyetler arasında mortalite açısından fark görülmedi. Sigaraya göre gruplarda mortalite gelişimi açısından fark bulundu ($p=0,013$), sigara içenlerde %51,9 oranla daha fazla mortalite görüldü. MSKCC ve IMDC skoruna göre gruplar arasında mortalite gelişimi açısından anlamlı fark yoktu. TNM evre 4 olan hastalarda %87,2 oranında mortalite gelişti, ileri evrede mortalite daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Tanı anında metastazı olanlarda mortalite gelişimi %87,2 oranla anlamlı yüksek olarak görüldü ($p<0.001$). Birden fazla yere metastazı olanlarda mortalite daha fazla vardı ($p=0,044$). Hastaların operasyon durumu ile mortalite arasında bir ilişki bulunamadı. Hipertansiyonu olanlarda mortalite oranı yüksekti (%57,9) ve anlamlı fark vardı ($p=0,024$). TKİ kullananlarda %81,6 oranında mortalite gelişirken

kullanmayan hastalarda bu oran %50'di ($p=0,007$). 3.sıra ve üzerinde tedavi alan grupta mortalite anlamlı yüksek görüldü ($p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Mortaliteye göre verilerin gruplar arası dağılımları

Değişkenler	Mortalite		p değeri
	Var n (%)	Yok n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	11 (84,6)	2 (15,4)	0,201**
Erkek	33 (64,7)	18 (35,3)	
Sigara			
Var	14 (51,9)	13 (48,1)	0,013*
Yok	30 (81,1)	7 (18,9)	
Alkol			
Var	5 (50)	5 (50)	0,263**
Yok	39(72,2)	15 (27,8)	
TNM Evrelemesi			
Evre 1-2-3	3(17,6)	14 (82,4)	<0.001*
Evre 4	41 (87,2)	6 (12,8)	
Metastaz durumu			
Tanı anında metastaz var	41 (87,2)	6 (12,8)	<0.001*
Tanı anında metastaz yok	3 (17,6)	14 (82,4)	
Metastaz bölge sayısı			
Tek anatomik bölge	8 (66,7)	4 (33,3)	0,044**
Çoklu anatomik bölge	36 (92,3)	3 (7,7)	
MSKCC skoru			
Düşük-Orta	29(82,9)	6 (17,1)	1,000**
Yüksek	15 (88,2)	2 (11,8)	
*Pearson Ki-Kare, **Fisher's-exact test			

Tablo 12(Devam). Mortaliteye göre verilerin gruplar arası dağılımları

Değişkenler	Mortalite		p değeri
	Var n (%)	Yok n (%)	
IMDC skoru			
Düşük-Orta	30 (83,3)	6 (16,7)	1,000**
Yüksek	14 (87,5)	2 (12,5)	
Operasyon Öyküsü			
Var	24 (60)	16 (40)	0,051*
Yok	20 (83,3)	4 (16,7)	
Genetik Hastalık Öyküsü			
Bilinmiyor	36 (70,6)	15 (29,4)	0,523**
Yok	8 (61,5)	5 (38,5)	
Hipertansiyon			
Var	22 (57,9)	16 (42,1)	0,024*
Yok	22 (84,6)	4 (15,4)	
Alınan tedavi			
Tedavi almamış	7 (35)	13 (65)	<0.001*
1.ve 2.sıra	19 (73,1)	7 (26,9)	
3.sıra ve üstü	17 (100)	0 (0)	
Tirozin Kinaz İnhibitörü			
Var	31 (81,6)	7 (18,4)	0,007*
Yok	13 (50)	13 (50)	
*Pearson Ki-Kare, **Fisher's-exact test			

4.5. Demografik ve klinikopatolojik özellikler ile LAO ilişkisi

LAO <47,53 ve LAO ≥47,53 gruplarındaki LDH ortalanca değerleri sırasıyla 160 (82-213) U/L ve 241 (121-760) U/L, albümin ortalanca değerleri 4,09 (2,94-4,66) g/dL ve 3,6 (1,89-4,9) g/dL idi ve gruplar arası fark anlamlıydı (p<0,001, p=0,019). LAO <47,53 ve LAO ≥47,53

olan grupların ortalama LAO değeri sırasıyla 39,55 (23,5-47,24) ve 74,3 (47,83-220,28) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Kalsiyum ($p=0,014$), hemoglobin ($p=0,029$) ve hematokrit ($p=0,035$) ortalama değerleri LAO düşük olan grupta anlamlı yüksek bulundu. LAO düşük olan grupta ortalama CRP değeri 4,5 (0,8-244) mg/L, LAO yüksek olan grupta ortalama CRP değeri 67 (1,2-181) mg/L idi ve anlamlıydı ($p=0,009$). Mutlak nötrofil sayıları sırasıyla 5,3 (2,2-9,6) $10^3/uL$ ve 6,6 (2,8-11,6) $10^3/uL$ idi. Mutlak nötrofil sayısı, LAO düşük olan grupta anlamlı düşük bulundu ($p=0,025$). NLO, PLO, tümör boyutu ve genel sağ kalım ortalamaları LAO açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (Tablo 13).

Tablo 13. LAO'ya göre değişkenlerin ortalamalar arası farkı.

Değişkenler	LAO		p değeri*
	< 47,53 Ortanca değer (Min-Max)	≥ 47,53 Ortanca değer (Min-Max)	
Yaş (yıl)	63 (40-84)	62 (27-87)	0,967
Kreatinin (mg/dL)	0,93 (0,55-1,97)	0,99 (0,36-3,98)	0,708
BUN (mg/dL)	19 (12,1-36)	17 (6-45)	0,355
LDH (U/L)	160 (82-213)	241 (121-760)	<0,001
Albumin (g/dL)	4,09 (2,94-4,66)	3,6 (1,89-4,9)	0,019
LAO	39,55 (23,5-47,24)	74,3 (47,83-220,28)	<0,001
Magnezyum(mmol/L)	0,79 (0,65-1,05)	0,79 (0,53-1,01)	0,316
Kalsiyum(mg/dL)	9,59 (8,8-11,6)	9,32 (7,5-11,14)	0,014
Sodyum (mmol/L)	138 (132-144)	138 (129-143)	0,632
Potasyum(mmol/L)	4,55 (3,59-5,7)	4,3 (3,33-6)	0,362
Klorür(mmol/L)	103 (96-109)	102 (88-113)	0,720
CRP (mg/L)	4,5 (0,8-244)	67 (1,2-181)	0,009
Hemoglobin (g/dL)	13,1 (8,8-16,5)	11,2 (8,8-15,5)	0,029
Hematokrit(birim)	39 (27,8-48,5)	33,8 (26,9-47,4)	0,035
Mutlak nötrofil($10^3/uL$)	5,3 (2,2-9,6)	6,6 (2,8-11,6)	0,025
Mutlak lenfosit($10^3/uL$)	1,6 (0,8-2,9)	1,6 (0,3-3,7)	0,780
Platelet($10^3/uL$)	260 (106-805)	313 (61-553)	0,051
NLO	3,06 (1,37-12)	3,34 (1,46-38,66)	0,242
PLO	127,22 (55,7-462)	198,75 (38,0-1016,66)	0,280
Tümör boyutu(mm)	65 (10-154)	78 (22-320)	0,708
*Mann-Whitney U testi, *			

BUN: *Blood Urine Nitrogen*, LDH: Laktat Dehidrogenaz, LAO: LDH/Albümin oranı, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı.

LDH/albümin oranının kesim noktasına göre diğer klinik ve patolojik özelliklerin gruplar arası karşılaştırması Tablo 14'da gösterildi. LAO cinsiyetler arası farklılık gösterdi ($p=0,028$). Kadınların %84,6'sında, erkeklerin ise %51'inde LAO 47,53'ün üzerindeydi. Sigara ve alkol kullanım durumuna göre gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,018$; $p=0,013$). TNM evresi ($p=0,006$) ve tanı anındaki metastaz durumu ($p=0,006$) ile LAO arasında anlamlı fark bulundu. TNM Evre 4 olan hastalarda %68,1 ($n=32$) LAO $\geq 47,53$ idi. Tanı anında metastazı olan hastaların %68,1'i ($n=32$) LAO yüksek olan grupta, tanı anında metastazı olmayan hastaların %70,6'ı ($n=12$) LAO düşük olan gruptaydı. LAO grupları arasında metastaz bölge sayısı, operasyon öyküsü, genetik hastalık öyküsü, hipertansiyon komorbidite, aldığı tedavi sayısı, TKİ kullanım durumu açısından anlamlı fark yoktu. MSKCC ve IMDC skorunun yüksek olması gruplar arasında farklılık göstermedi.

Tablo 14. LAO'ya göre verilerin gruplar arası dağılımları

Değişkenler	LAO		p değeri
	<47,53 n (%)	≥47,53 n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	2 (15,4)	11 (84,6)	0,028*
Erkek	25 (49)	26 (51)	
Sigara			
Var	16 (59,3)	11 (29,7)	0,018**
Yok	11 (29,7)	26 (70,3)	
Alkol			
Var	8 (80)	2 (20)	0,013**
Yok	19 (35,2)	35 (64,8)	
*Pearson Ki-Kare, **Fisher’s-exact test			

Tablo 14(Devamı). LAO’ya göre verilerin gruplar arası dağılımları

Değişkenler	LAO		p değeri
	<47,53 n (%)	≥47,53 n (%)	
Metastaz durumu			
Tanı anında metastaz var	15 (31,9)	32 (68,1)	0,006*
Tanı anında metastaz yok	12 (70,6)	5 (29,4)	
Metastaz bölge sayısı			
Tek anatomik bölge	4 (33,3)	8 (66,7)	1,000**
Çoklu anatomik bölge	12 (30,8)	27 (60,2)	
MSKCC skoru			
Düşük-Orta	12 (34,3)	23 (65,7)	0,725*
Yüksek	5 (29,4)	12 (70,6)	
IMDC skoru			
Düşük-Orta	12 (33,3)	24 (66,7)	0,882*
Yüksek	5 (31,3)	11 (68,8)	
Operasyon Öyküsü			
Var	17 (42,5)	23 (57,5)	0,948*
Yok	10 (41,7)	14 (58,3)	
Genetik Hastalık Öyküsü			
Bilinmiyor	20 (39,2)	31 (60,8)	0,340*
Yok	7 (53,8)	6 (46,2)	
Hipertansiyon			
Var	16 (42,1)	22 (57,9)	0,987*
Yok	11 (42,3)	15 (57,7)	
*Pearson Ki-Kare, **Fisher's-exact test			

Tablo 14(Devamı). LAO'ya göre verilerin gruplar arası dağılımları

Değişkenler	LAO		p değeri
	<47,53 n (%)	≥47,53 n (%)	
Alınan tedavi			
Tedavi almamış	11 (55)	9 (45)	0,141*
1.ve 2. sıra	12 (46,2)	14 (53,8)	
3.sıra ve üzeri	4 (23,5)	13 (76,3)	
Tirozin Kinaz İnhibitörü			
Var	14 (51,9)	24 (64,9)	0,295*
Yok	13 (48,1)	13 (35,1)	
TNM Evrelemesi			
Evre 1-2-3	12 (70,6)	5 (29,4)	0,006*
Evre 4	15 (31,9)	32 (68,1)	
*Pearson Ki-Kare, **Fisher's-exact test			

4.6. LAO kesim noktası ile progresyon arasındaki ilişki

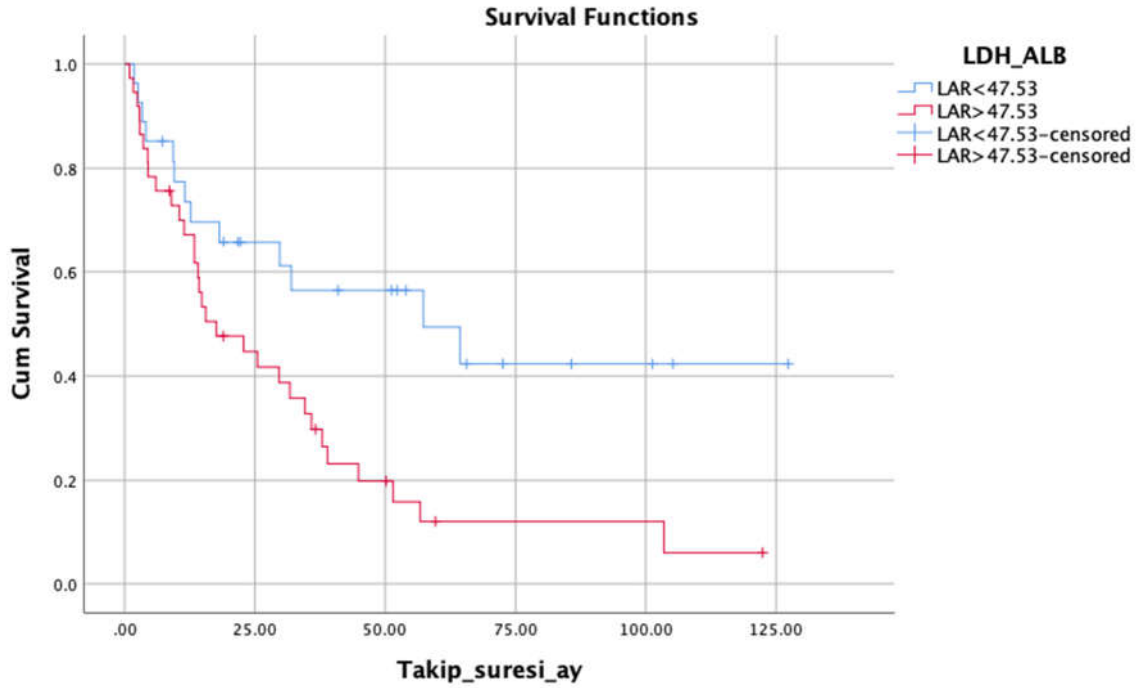
LAO 47,53'ün altında olan hastalarda progresyon %72,7 oranında görülürken, LAO 47,53'ün üstünde olan hastalarda progresyon %97,2 oranında görüldü, gruplar arası fark anlamlı bulundu (p=0,010) (Tablo 15).

Tablo 15. LAO kesim noktasına göre gruplarda progresyon görülme sıklıkları

Değişkenler	Progresyon		p değeri*
	Var n (%)	Yok n (%)	
LAO <47,53	16 (72,7)	6 (27,3)	0,010
LAO ≥47,53	35 (97,2)	1 (2,8)	
* Fisher's exact test			

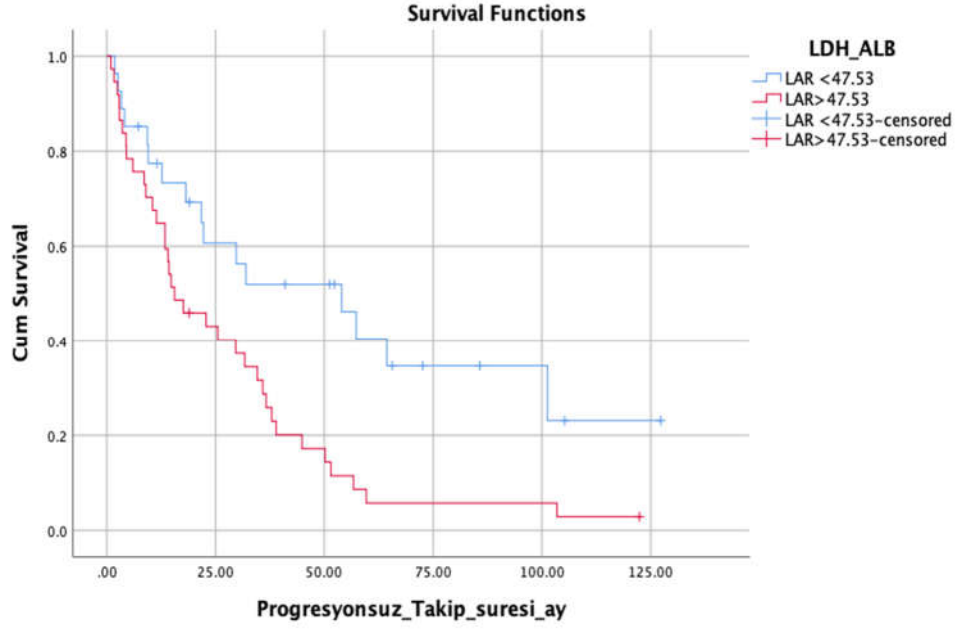
4.7. Kaplan Meier sağkalım analizi

Grafik 2. Tedavi öncesi LAO <47,53 (n=27) ile tedavi öncesi LAO $\geq$ 47,53 (n=37) olan hastalar arasında genel sağkalım karşılaştırması; Kaplan-Meier sağkalım analizi



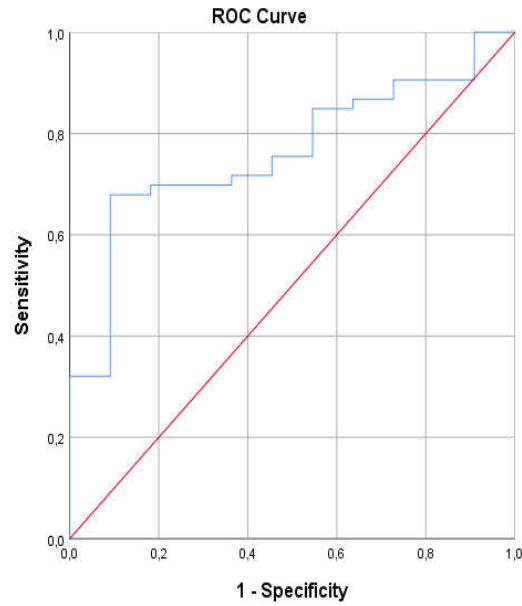
Ortalama GS $45,94 \pm 6,28$ (1,84-103,49) ay (ortanca $29,63 \pm 8,02$ ay); PS ortalama $39,28 \pm 5,22$ (1,84-105,24) ay (ortanca $9,46 \pm 1,41$ ay) bulundu. Ortalama takip süresi $32,12 \pm 30,31$ (0,95-122,34) aydı (ortanca 20,36 ay). Son takipte 44 hasta (%68,8) kansere bağlı nedenlerden öldü. 51 hastada (%79,7) progresyon gelişti. LAO <47,53 olan hastaların GS oranı %51,9 iken ($68,18 \pm 11,34$ ay), LAO $\geq$ 47,53 olan hastaların GS oranı %16,2 ($31,69 \pm 5,93$ ay) idi. LAO <47,53 olan hastalar LAO $\geq$ 47,53 olan hastalara göre anlamlı şekilde daha iyi GS oranına sahipti ($p=0,010$). PS oranı LAO <47,53 olan hastalarda %40,7 ($58,25 \pm 10,16$ ay); LAO $\geq$ 47,53 olan hastalarda %5,4'tü ($27,11 \pm 4,53$ ay) ($p=0,005$).

Grafik 3. Tedavi öncesi LAO $<47,53$ (n=27) ile tedavi öncesi LAO $\geq 47,53$ (n=37) olan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım karşılaştırması; Kaplan-Meier sağ kalım analizi.



4.8. Mortalite belirleyicileri-ROC Analizi ve Cox Regresyon analizi

Grafik 4. Genel mortalite ROC eğrisi



Medyan sağ kalımdan önce ölen hastaları tahmin etmek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi ve analiz LAO için kesim noktasının 47,53 olduğunu ortaya koydu (Grafik 3). LAO değerinin 47,53 IU/dl olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %67, özgüllüğü %90 saptandı (p=0,006) (Tablo 16). LAO değeri için optimal kesim değeri Youden Index kullanılarak hesaplandı.

Tablo 16. LAO ROC analizi

Değişken	EAA (%95 GA)	Kestirim	p değeri	Duyarlılık	Özgüllük
LAO	0,763 (0,631-0,895)	47,53	0,006	0,679	0,909

Genel sağ kalımı belirleyen faktörler tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde LAO, tümör histolojik alt tipi, tanı anında metastaz varlığı, TNM evrelemesi, platelet sayısı ve nötrofil sayısı anlamlı saptandı (p=0,015, p=0,023, p=0,005, p=0,00, p=0,004, p=0,008). Mortalite riskini LAO değerinin 47,53 ve üzeri olması 2,24 kat, bhRHK 2,05 kat, tanı anında metastaz varlığı 47,04 kat ve TNM Evre 4 ise 13,07 kat arttırmaktadır (Tablo 17). Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan risk faktörlerinden LAO, tümör histolojik alt tipi ve TNM evrelemesi çok değişkenli Cox regresyon modeline alındı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde TNM Evre 4 olmanın mortalitede anlamlı olduğu bulundu (p<0.001). LAO ve bhRHK'da sağ kalımda anlamlı fark görülmedi (Tablo 18).

Tablo 17. Tek değişkenli Cox regresyon analizi ile hastaların sağ kalım sonuçları

Değişkenler	EAA	%95 GA EAA		p değeri
		Minimum	Maksimum	
LAO ($\geq 47,53$)	2,247	1,17	4,316	0,015
Yaş	1,011	0,984	1,038	0,428
Cinsiyet (Erkek)	0,539	0,269	1,08	0,810
Histoloji (bhRHK)	2,054	1,106	3,813	0,023
Sigara (var)	0,645	0,296	1,406	0,270
Tanı anında metastaz (var)	47,046	3,115	710,63	0,005
TNM (4)	13,076	3,91	43,727	<0.001
ECOG PS (2 üstü)	2,164	0,897	5,22	0,086
Platelet	1,00	1,00	1,00	0,004
Nötrofil	1,00	1,00	1,00	0,008
NLO	1,015	0,971	1,062	0,500
PLO	1,001	1,00	1,003	0,132

Tablo 18. Çok değişkenli Cox regresyon analizi ile hastaların sağkalım sonuçları

Değişkenler	EAA	%95 GA EAA		p değeri
		Minimum	Maksimum	
LAO ($\geq 47,53$)	1,186	0,606	2,319	0,619
Histoloji (bhRHK)	1,447	0,779	2,689	0,243
TNM (4)	11,254	3,22	39,327	<0.001

5. TARTIŞMA

RHK tüm yeni tanı kanserler içinde %2-%5 aralığında, böbrek kökenli maligniteler arasında ise %90 görülmektedir (2). Genel olarak 60'lı yaşlarda daha fazla saptanmakla birlikte kadınlarda erkeklerden daha az olması bu çalışmada da dikkat çekiyor (5). Çalışmaya katılan hastaların 13'ü (%20,3) kadın, 51'i (%7) erkek olup, yaş ortancası da 62,5 olarak literatür ile uyumlu bulundu.

Yapılan çalışmalarda en sık görülen tip olarak bhRHK gösterilmiş olup, 2. ve 3.sıralarda genelde kromofob ve papiller histolojik alt tipler olduğu bildirilmiştir (3,22). 64 hastanın katıldığı 2005-2020 yıllarını kapsayan bu çalışmada da bu bilgilere paralel olarak %60,9 (n=39) oranla bhRHK en fazla görülen histolojik alt tipdi. 2 hasta papiller RHK, 2 hasta kromofob RHK ile takipli olup, 2. sırada ise %29,7 (n=19) oranla sınıflandırılmayan RHK görüldü. Çalışmamızın sonuçları genel olarak literatürle uyumluydu.

Hastalığın evresi önemli prognostik belirteçlerden biridir. İleri evrede tanı alan hastalarda prognoz daha kötü olduğunu gösteren çalışmalara uyumlu olarak yapılan bu çalışmada TNM evre 4 olan hastalarda %97,8 oranında progresyon görüldü (42). Aynı zamanda bu grupta mortalite %87,2 oranında gelişti. TNM evrelemesine göre gruplar arasında progresyon ve mortalite açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

Tümör boyutu ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır. İngimarsson ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada RHK hastalarında tümör boyutunun mortalite üzerine etkisi olduğu gösterilse de metastaz gelişmesini etkilemediği bildirilmiştir (109). Başka bir çalışmada pT3a 7cm'den büyük tümörlerde nüks gelişme oranında anlamlı fark olup daha fazla nüks görüldüğü bildirilmiştir (110). 232 vakadan oluşan bir çalışmada ise T3a ve T1-T2 evreleri arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (111). Bu çalışmada progresyon olan grupta tümör çapı 77 mm, olmayan grupta ise 75 mm olarak görüldü. Aynı zamanda mortalite açısından değerlendirildiğinde de gruplar arasında tümör boyutu bakımından anlamlı fark yoktu.

Tanı anında metastazı olan hasta grubunda %97,8 oranında progresyon, %87,2 oranında mortalite gelişimi görüldü. Bu oran progresyon olmayan ve mortalite görülmeyen gruba göre anlamlı yüksekti. Metastazın olması ileri evre hastalığı ifade etmesi nedeniyle bu sonuçlar literatürle uyumluydu.

Grassi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada metastaz bölgesine göre prognoz değişmekte olup özellikle karaciğer, kemik ve lenf nodu metastazlarının sağkalımı daha kötü etkilediği gösterildi. İki veya daha fazla metastazı olanlarda genel sağkalım daha kısa rapor edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (112). Bu çalışmada da benzer sonuçlar görülmüş olup tek anatomik bölge metastazı olan ve çoklu anatomik bölge metastazı olan hasta grupları arasında mortalite gelişimi açısından anlamlı fark vardı ($p=0,044$). Çoklu anatomik bölge metastazı olan hasta grubunun %92,3'de mortalite görüldü.

Sigaranın RHK'da önemli risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra mortalite gelişimini arttırdığı da bildirilmiştir. Sigara içenlerde nüks daha yüksek, sağkalım daha düşüktü. Aynı zamanda bu grupta hastalığın tanı sırasında daha ileri evrede olduğu gösterilmiştir (113). Bu çalışmada sigara içenlerde anlamlı şekilde mortalite yüksek görüldü.

Alkol kullanımının RHK insidansındaki artış veya mortalite üzerindeki etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlanan çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda düşük doz alkol kullanımının düşük RHK riski ile ilgili olduğu, bazılarında tek başına alkol kullanımının mortaliteyi etkilemediği bildirilse de Huang ve arkadaşları tarafından GLOBOCAN 2018 veri tabanı ve Beş Kıtadaki Kanser İnsidansından (Cİ5) 2012 yılına kadar olan güncel verilerle yapılan bir küresel eğilim analizinde alkol kullanımının hem RHK insidansında hem de RHK'ya bağlı mortalite oranında artışla anlamlı ilişkili olduğu gösterildi (12,114,115). Bu çalışmada hastaların tanı sırasında alkol kullanma durumu dikkate alınmış olup miktar bilinmemektedir. Alkol kullanımı ile mortalite arasından anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Bu çalışmada hipertansiyonu olan 38 hastadan oluşan grubun %57,9'da mortalite izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,024$). Güncel veriler kullanılarak yakın zamanda yapılan bir analizde erkekler arasında hipertansiyonun mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (114). Bu çalışmada da erkek hastaların sayısı olarak daha fazla olması (%79,7) dikkat çekmektedir.

Motzer ve arkadaşları tarafından 1999 yılında ilk defa yayınlanan ve 2002 yılında güncellenen MSKCC prognostik modeline göre hiçbir risk faktörü taşımayan hastaların medyan sağkalım süresi 30 ay iken, 3 ve daha fazla risk faktörüne sahip olan grupta bu süreç 5 ay olarak bildirildi (52,116). Heng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise çeşitli VEGF hedefli ajanlarla tedavi edilen hastaların temel özelliklerini karşılaştırarak düzenlenen İMDC modeline göre iyi risk grubunun 2 yıllık genel sağkalımı %75,3 veya daha fazla risk faktörüne sahip olan kötü risk grubunun 2 yıllık genel sağkalımı ise %7 olarak değerlendirildi (53). 64

hastadan oluşan bu çalışmada MSKCC ve İMDC modellerine göre iyi-orta ve kötü risk grupları oluşturuldu. MSKCC'e göre iyi-orta risk grubunda %82,9, kötü risk grubunda ise %88,2 mortalite görülerek iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. İMDC modeline göre de %83,3 ve %87,5 mortalite oranlarıyla gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Hasta sayısının az olması nedeniyle iyi-orta risk gruplarının birlikte değerlendirmeye alınmasının farklı sonuçlara neden olduğu düşünüldü.

Tümörün olduğu böbreğe nefrektomi uygulanması lokal RHK'da standart tedavidir. Rezektabl olan dikkatle seçilmiş ileri evre RHK'larda sitoreduktif cerrahi yaşamı uzatmaktadır (70,74). Evre 4 hastalarda nefrektomi sonrası IFN- α tedavisi ve cerrahi yapılmaksızın tek başına IFN- α tedavisi karşılaştırıldığında 7,8 aya karşı 13,6 ay olarak ortalama sağkalımın cerrahi yapılan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (117). Bu çalışmada nefrektomi oranı %62,5'di. Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hasta grupları mortalite açısından değerlendirildi. Operasyon uygulanan grupta %60, uygulanmayan grupta ise %83,3 oranında mortalite görülse de bu literatürde olan genel bilgilerin aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,051$).

204 hastanın incelendiği bir çalışmada hastalar hemoglobin değerine göre 3 gruba bölündü. Hemoglobini 10 g/dl'in altında olan kadınlar ve 11 g/dl'in altında olan erkeklerin olduğu grupta 3 yıllık genel sağkalım %33,3 olarak görüldü. Anemisi olmayan kadın ve erkeklerin olduğu grupta ise 3 yıllık genel sağkalım %81,6 olarak raporlandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (28). Bu çalışmada mortalite ve progresyon gelişmesi açısından gruplar karşılaştırıldığında hemoglobin ortancaları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Trombositoz birçok malignitede araştırılmış olup RHK'da sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Hem lokalize hem de metastatik hastalıkta prognozu etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 804 hastadan oluşan çalışmada yüksek trombosit değerlerinde 5 yıllık sağkalım oranı daha düşüktü (46). Trombositlerin prognoza olan negatif etkisinin öncelikle büyüme faktörlerinin salınımını arttırması, özellikle VEGF sekresyonunu arttırması ile ilişkili olduğu düşünülüyor (118). Hastalarımızın tanı sırasında bakılan trombosit değerlerine baktığımızda progresyon ve mortalite görülen grupta trombosit sayısı literatürde olduğu gibi daha yüksek görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda RHK'da PLO'nun prognostik değerine bakılmış olup yüksek PLO daha kısa GS ve PS ile ilişkilendirilmiştir (48,119). Başka bir çalışmada ise PLO değerinin erken evre RHK'da prognozu etkilediği görülse de ileri evrede anlamlı

bulunmadı (120). Bu çalışmada mortalite gelişen veya progrese olan hastalarda PLO ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sistemik inflamatuvar yanıt ile kanserin ilerlemesi ve prognozu arasında ilişki birçok çalışmada araştırılmış olup farklı biyobelirteçler bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda nötrofili ve lenfopeninin ve buna bağlı olarak artmış NLO değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (121,122). Shao ve arkadaşları tarafından düzenlenen 24 retrospektif çalışma ve 1 prospektif çalışmadan oluşan 6461 RHK hastasının dahil edildiği bir meta-analizde erken evre ve ileri evre hastalıkta yüksek NLO değerinin daha kötü GS ve PS ile ilişkili olduğu doğrulandı (121). Bu çalışmada yüksek nötrofil sayısı hem mortalitede hem de progresyonda artışla ilişkili olarak görülse de ($p=0,032$ ve $p=0,041$), NLO değerinin sadece progresyonu olumsuz etkilediği, mortalite üzerine ise etkisinin olmadığı bulundu.

Kreatinin değeri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma olduğu görüldü. Nitipir ve arkadaşlarının yaptığı nivolumab ile tedavi edilen metastatik melanom, küçük hücreli dış akciğer kanseri (KHDAK) ve RHK olan hastaları içeren retrospektif, çok merkezli bir çalışmada kreatinin değeri 0,9 mg/dL'nin üzerinde olan grubun daha iyi PS'a sahip oldukları raporlanmıştır. Bu sonuç sarkopeniye bağlı olarak kreatinin değerlerinin normale göre daha düşük bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada da mortalite görülen grubun kreatinin değerleri görülmeyen gruba göre anlamlı düşüktü ($p=0,040$). Sonucun önceki çalışmada olduğu gibi sarkopeni ve kreatinin ilişkisine bağlı olabileceği ve ileri evre KBH veya ABH olan hastaların çalışmaya alınmaması nedeniyle bu değer dolaylı olarak ilerlemiş kanserin yüksek katabolik etkisini göstermekte güvenilir olduğu düşünülmektedir (123).

Literatürde TKİ kullanımının hastalarda PS veya GS üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bunların çoğunluğu farklı TKİ tedavisi alan grupların karşılaştırması, IFN- α ile TKİ veya mTOR inhibitörleri tedavisi alan grupların karşılaştırması şeklinde yapılmıştır. Bazı çalışmalarda IFN- α ile hedefe yönelik tedaviler arasında sağkalım açısından anlamlı üstünlük görülme de, TKİ'ların kendi arasında veya diğer ilaçlarla karşılaştırmasında PS veya GS'ı uzatan tedaviler de raporlanmıştır (51). Bu çalışmada TKİ kullanan hastalarda mortalite daha fazla görülmüştür. Bunun TKİ kullanmayan grubun genelde tanı anında lokal hastalıkla sınırlı olması, TKİ kullanımının ise metastatik ileri evre hastalarda olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda 3.sıra ve daha üzeri tedavi alan grupta %100 olarak mortalite görülmüştür. Bu da hastalığın ilerlemesi nedeniyle bir sonraki basamak tedaviye geçilmesine bağlanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada albüminin RHK hastalarında önemli bir prognostik faktör olduğu raporlanmıştır. Hipoalbüminemisi olan hastalarda daha kısa GS ve PS görülmüştür (68,69). Farklı görüşler olsa da genel olarak bu etkinin albüminin hem beslenme hem de kronik inflamatuvar durumu yansıtan bir belirteç olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (68). Bu çalışmada 64 hastada tanı öncesi bakılan albümin değerinin ortalaması 3,8 g/dl olup progresyon ve mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır. Çalışmaya katılan hastaların %95,3’de ECOG PS’u 2 ve altında olarak değerlendirilmiştir. Performans durumu iyi olan hastalarda beslenme bozukluğunun olmama ihtimalinin yüksek olması mevcut sonucu açıklayabilir.

Birçok kanserde olduğu gibi RHK’da da yüksek LDH düzeyi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (57,61–64). 6754 hastayı kapsayan bir meta-analizde LDH düzeyi yüksek olanlarda GS ve PS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa görüldü (124). Oksijen yetersizliğinde piruvatı laktata dönüştürerek anaerobik glikolizde yer alan bir enzim olan LDH tümör hücrelerinin metabolik ve proliferatif aktivitesinde önemli rol oynar (125). LDH’ın aynı zamanda tümör kaynaklı immünsupresyonda etkili olup tümör mikroçevresinde immün sistemi baskılayarak hastalığın yayılmasında ve tedaviye direncin oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir (126). Bu çalışmada LDH değeri yüksek olan grupta literatürle uyumlu olarak mortalite daha fazla görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatüre baktığımızda LDH ve albümin incelenen çalışmalarda ön planda yüksek LDH ve düşük albümin değerinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülüyor. Bu sonuçlara dayanarak biz de bu çalışmada LAO değerinin RHK prognozu üzerindeki etkisini araştırdık. Bildiğimiz kadarıyla RHK’da LAO daha önce bakılmamıştır.

LDH/Albümin oranının prognostik etkisini gösteren çalışma sayısı az olup son yıllarda GİS kanserlerinde bakılmıştır. Bu çalışmaların hepsi retrospektifti. Gan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada küratif rezeksiyon uygulanan Child-Pugh I hepatosellüler karsinomları hastalar değerlendirilmiş olup LAO’nun sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktör olduğu raporlanmıştır. LDH ve albümin değerinin sadece tümörden değil kronik karaciğer hastalığından da etkileniyor olması çalışmanın dezavantajı olmuştur (125). Başka bir çalışmada ise Feng ve arkadaşları LAO için kesim noktasının 5,5 olarak belirlemiş olup LAO, TNM evresi ve kilo kaybının sağkalım için etkili faktörler olduğu bildirilmiştir. LDH ve albüminin tekbaşına hastalığın prognozu üzerine etkisi olmamasına rağmen LAO istatistiksel anlamlı olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (127). Yakın zamanda yayınlanan Aday ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kolorektal karsinomlu (KRK) 295 hasta

değerlendirildi. Sonuçlar LAO ve karaciğer metastazı varlığının sağkalım için bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koydu (128). Aday ve arkadaşlarının başka bir çalışmada LAO<5,5 mide kanseri olan hastalarda GS 34,8 aya karşı 45 ay olarak daha uzun görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,278$). Ama bu çalışmada hastaların preoperatif değil tanı sırasında olan değerlerine bakılmıştır (129).

Bu çalışmada LAO ortancasına baktığımızda progrese olan ve mortalite görülen grupta anlamlı yükseklik vardı. LAO için kesim noktasını 47,53 olarak belirledik. LAO 47,53'ün altında olan hastalarda progresyon %72,7 oranında görülürken, LAO 47,53 ve üstünde olan hastalarda progresyon %97,2 oranında gördük ve gruplar arası fark anlamlıydı ($p=0,010$). LAO $\geq 47,53$ olan hasta grubunda GS ve PS'in daha kısa olduğunu bulduk. GS %51,9'a karşı %16,2, PS ise %40,7'e karşı %5,4 olarak sonuçlandı ($p=0,010$; $p=0,005$).

Çalışmaya başlarken TKİ tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt ile LAO ilişkisinin araştırılması da amaçlarımızdan biriydi. Örneklem küçük olması, istatistiksel olarak geçerli bir analiz yapılamaması nedeniyle bu hipotezle ilgili bir sonuca varılamamıştır.

Sağ kalımı belirleyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri sonucunda sadece TNM evre 4 olmanın prognoz için bağımsız risk faktörü olduğunu gördük. Tek değişkenli analizde LAO'un 47,53 ve üzeri olması mortalite riskini istatistiksel anlamlı olarak 2,24 kat arttırırsa da çok değişkenli analizde bu anlamlı değildi.

Bu çalışmayla ilgili dikkat edilmesi gereken sınırlamalar vardı. Çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi ve hasta sayısının az olması kısıtlayıcı taraflar idi. Bu kısıtlamalara rağmen LAO değerinin RHK'da prognoz üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmaydı. Bu değer önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RHK az görülen kanser olmasına rağmen mortalite ve morbiditesi yüksektir. Hastaların erken evrede tanı alması sağkalım ve mortaliteyi etkilemesi nedeniyle risk faktörü taşıyan hastaların erken farkedilmesi ve tetkik edilmesi önemlidir. Prognostik risk faktörlerinin belirlenmesi hastalığın izlemi, tedaviye yaklaşım açısından önemlidir.

Bu çalışmada ileri evrede tanı alan hastaların mortalitesinin yüksek olması hastalığın erken evrede tespit edilmesinin önemini göstermektedir. LAO bakılması pratik ve ucuz olması nedeniyle klinik uygulamada geniş kullanılabilir. Bu çalışmada LAO değerinin RHK prognozu üzerinde olan etkisi çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamasının öncelikli olarak örneklem sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Daha geniş hasta serilerinden oluşan ve prospektif düzenlenen çalışmalar ile hem RHK hem de birçok başka kanser türlerinde LAO değerinin prognostik belirteç olarak incelenmesi gerektiğine inanıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Vol. 60, European Urology. Eur Urol; 2011. p. 615–621.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Vol. 75, European Urology. Elsevier B.V.; 2019. p. 74–84.
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93–105.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7–34.
5. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. In: The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 894–906.
6. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: Analysis of the National Cancer Data Base. Cancer. 2008 Jul 1;113(1):78–83.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584–3590.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr 1;49(6):1374–1403.
9. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: A population-based case-control study. BMC Cancer. 2008 Dec 24;8(1):1–11.
10. Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. Cancer Epidemiol Prev Biomarkers. 1998;7(5).

11. Gati A, Kouidhi S, Marrakchi R, Gaaied A El, Kourda N, Derouiche A, et al. Obesity and renal cancer: Role of adipokines in the tumor-immune system conflict. Vol. 3, *OncoImmunology*. Landes Bioscience; 2014.
12. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *Int J Cancer*. 2015 Jul 1;137(1):238–242.
13. MacLeod LC, Hotelling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013;190(5):1657–1661.
14. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2000 Nov 2;343(18):1305–1311.
15. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb;167(4):438–446.
16. Truong LD, Krishnan B, Cao JTH, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. Vol. 26, *American Journal of Kidney Diseases*. Am J Kidney Dis; 1995. p. 1–12.
17. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2016 Oct 1;17(10):1419–1425.
18. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Olszewski R, Gluba-Brzózka A. The role of metabolic factors in renal cancers. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–20.
19. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 12;171(16):1487–1493.
20. Karami S, Daugherty SE, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Wacholder S, et al. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: A case-control, cohort and meta-analytic assessment. *Int J Cancer*. 2016 Aug 1;139(3):584–592.

21. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller A, Helmer U, Lindblad P, et al. International renal cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995;61(5):601–605.
22. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol*. 2018 Dec 1;36(12):1913–1926.
23. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. Vol. 94, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2018. p. 471–483.
24. Mahasin SZ, Aloudah N, Al-Surimi K, Alkhateeb S. Epidemiology profile of renal cell carcinoma: A 10-year patients' experience at King Abdulaziz Medical City, National Guard Health Affairs, Saudi Arabia. *Urol Ann*. 2018 Jan 1;10(1):59–64.
25. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. Vol. 38, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 1962. p. 507–519.
26. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson G V. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: Results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1186–1191.
27. Gold P J, Fefer A, Thompson J A. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma - PubMed. *Semin Urol Oncol*. 1996. p. 216–222.
28. Mozayen M, Tesfaye A, Katato K. Prognostic significance of degree of anemia in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5_suppl):469–469.
29. Westenfelder C, Baranowski RL. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int*. 2000;58(2):647–657.
30. Tanous B, Alsaud A, Mahmoud KE, Yassin MA. A Rare Presentation of Stauffer's Syndrome Associated with Renal Cell Carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2020;13(2):742–746.
31. Pepper K, Jaowattana U, Starsiak MD, Halkar R, Hornaman K, Wang W, et al. Renal

- cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: A case report and review of the literature. Vol. 22, *Journal of General Internal Medicine*. Springer; 2007. p. 1042–1046.
32. Babu A, Lachmann H, Pickett T, Boddana P, Ludeman L. Renal cell carcinoma presenting as AA amyloidosis: a case report and review of the literature. *CEN Case Reports*. 2014 May;3(1):68–74.
 33. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2000;86(3):203–207.
 34. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. Vol. 36, *World Journal of Urology*. Springer Verlag; 2018. p. 1927–1942.
 35. Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. Vol. 34, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier Inc.; 2016. p. 147–155.
 36. Miles KA, London NJM, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*. 1991;13(1):37–42.
 37. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. Vol. 99, *American Family Physician*. 2019 Feb.
 38. Leão RRN, Richard PO, Jewett MAS. The role of biopsy for small renal masses. Vol. 36, *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd; 2016. p. 513–517.
 39. Şen S, Sarsik B, Şimşir A, Kismali E, Gökmen E. Böbrekte kitle nedeniyle yapılan iğne kor biyopsileri ve tanı zorlukları. *Turk Patoloji Derg*. 2009; 25(1):5–18.
 40. Gallardo E, Méndez-Vidal MJ, Pérez-Gracia JL, Sepúlveda-Sánchez JM, Campayo M, Chirivella-González I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan 1; 20(1):47–56.

41. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading Systems in Renal Cell Carcinoma. Vol. 177, Journal of Urology. J Urol; 2007. p. 430–436.
42. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. World J Urol. 2010 Jun;28(3):319–327.
43. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, Winer A, Mano R, Jakubowski C, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. J Urol. 2015;194(2):310–315.
44. Cairns P. Renal cell carcinoma. Cancer Biomarkers. 2011;9(1–6):461–473.
45. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, Dekernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol. 2000;163(4):1090–1095.
46. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol. 2006 Mar;175(3):859–863.
47. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2012 Jan;48(2):202–208.
48. Gunduz S, Mutlu H, Tural D, Yildiz Ö, Uysal M, Coskun HS, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2015 Dec 1;11(4):288–292.
49. Hu X, Yang ZQ, Dou WC, Shao YX, Wang YH, Lia T, et al. Validation of the prognostic value of preoperative albumin-to-alkaline phosphatase ratio in patients with surgically treated non-metastatic renal cell carcinoma. Onco Targets Ther. 2020 Aug 20;13:8287–8297.
50. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: Results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Mar;18(3):801–807.

51. DeVita Vincent T., Lawrence Theodore S., Rosenberg Steven A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: 11th edition —. DeVita Vincent T., Lawrence Theodore S., Rosenberg Steven A., editors. Vol. 11th. 2018. 1835 p.
52. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-Alpha as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1; 20(1):289–296.
53. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–5799.
54. Jurisic V, Radankovic S, Konjevic G. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:115–224.
55. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med*. 2018 Dec 1;7(12):6124.
56. Zhang J, Yao Y-H, Li B-G, Yang Q, Zhang P-Y, Wang H-T. Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Apr 22;5.
57. Girgis H, Masui O, White NMA, Scorilas A, Rotondo F, Seivwright A, et al. Lactate Dehydrogenase A is a potential prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer*. 2014 May 5;13(1):101.
58. Liu R, Cao J, Gao X, Zhang J, Wang L, Wang B, et al. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumour Biol*. 2016 Oct 1;37(10):14083.
59. Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, Agaimy A, Marienhagen J, Weiss TS, et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. *Am J Pathol*. 2009;174(4):1544–1552.

60. Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, Maitra A, Deck LM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 2;107(5):2037–2042.
61. Masui O, White NMA, DeSouza L V., Krakovska O, Matta A, Metias S, et al. Quantitative proteomic analysis in metastatic renal cell carcinoma reveals a unique set of proteins with potential prognostic significance. *Mol Cell Proteomics*. 2013 Jan;12(1):132–144.
62. White NMA, Newsted DW, Masui O, Romaschin AD, Siu KWM, Yousef GM. Identification and validation of dysregulated metabolic pathways in metastatic renal cell carcinoma. *Tumor Biol*. 2014 Mar 1;35(3):1833–1846.
63. Linehan WM, Rouault TA. Molecular pathways: Fumarate Hydratase-deficient kidney cancer - Targeting the warburg effect in cancer. Vol. 19, *Clinical Cancer Research*. Clin Cancer Res; 2013. p. 3345–3352.
64. Serganova I, Rizwan A, Ni X, Thakur SB, Vider J, Russell J, et al. Metabolic imaging: A link between lactate dehydrogenase A, lactate, and tumor phenotype. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6250–6261.
65. Rabbani G, Ahn SN. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int J Biol Macromol*. 2019 Feb 15;123:979–990.
66. Merdez DL, Jensen RA, McElroy LA, Pena JM, Esquerra RM. The effect of non-enzymatic glycation on the unfolding of human serum albumin. *Arch Biochem Biophys*. 2005 Dec 15;444(2):92–99.
67. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients with Weight Loss. *Nutr Cancer*. 2001; 39(2):210–213.
68. Chen Z, Shao Y, Wang K, Cao W, Xiong Y, Wu R, et al. Prognostic role of pretreatment serum albumin in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-

- analysis. *Onco Targets Ther.* 2016 Oct 28;9:6701.
69. Stenman M, Laurell A, Lindskog M. Prognostic significance of serum albumin in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol.* 2014 Mar 1;31(3).
 70. Fauci Anthony S., Braunwald Eugene. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. Vol. 17th. 2008.
 71. Chandrasekar T, Boorjian SA, Capitanio U, Gershman B, Mir MC, Kutikov A. Collaborative Review: Factors Influencing Treatment Decisions for Patients with a Localized Solid Renal Mass. Vol. 0, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2021.
 72. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol.* 2009 Jan; 55(1):28–34.
 73. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017 Sep 1;198(3):520–529.
 74. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017: Clinical practice guidelines in oncology. Vol. 15, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press; 2017. p. 804–834.
 75. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2246–2254.
 76. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2016 May 14;387(10032):2008–2016.
 77. Mamtani R, Wang XV, Gyawali B, DiPaola RS, Epperson CN, Haas NB, et al. Association between age and sex and mortality after adjuvant therapy for renal cancer. *Cancer.* 2019 May 15;125(10):1637–1644.

78. Mother RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3916–3923.
79. Gross-Goupil M, Kwan TG, Ye D, Miyake H, Seo SI, Byun S-S, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Dec 1;29(12):2371–2378.
80. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1; 38(34):4064–4075.
81. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y-H, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. https://doi.org/10.1200/JCO20213915_supplLBA5. 2021 Jun 16;39(18_suppl):LBA5–LBA5.
82. Ren Z, Niu Y, Fan B, Wei S, Ma Y, Zhang X, et al. Clinical analysis of everolimus in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Palliat Med*. 2021;10(1):584–589.
83. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2010 Feb 5;21(9):1839–1845.
84. Hofmann F, Hwang EC, Lam TB, Bex A, Yuan Y, Marconi LS, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane database Syst Rev*. 2020 Oct 14;10(10).
85. Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, Carlo MI, Manley B, Agarwal N, et al. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020 Sep 1;18(9):1160–1170.
86. Curti B, Daniels GA, McDermott DF, Clark JI, Kaufman HL, Logan TF, et al.

- Improved survival and tumor control with Interleukin-2 is associated with the development of immune-related adverse events: Data from the PROCLAIMSM registry. *J Immunother Cancer*. 2017 Dec 19;5(1).
87. Brown LC, Desai K, Zhang T, Ornstein MC. The Immunotherapy Landscape in Renal Cell Carcinoma. Vol. 34, *BioDrugs*. Adis; 2020. p. 733–748.
 88. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side effects of interferon- α therapy. Vol. 27, *Pharmacy World and Science*. Pharm World Sci; 2005. p. 423–431.
 89. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov 27;5(6).
 90. McDermott DF, Lee JL, Bjarnason GA, Larkin JMG, Gafanov RA, Kochenderfer MD, et al. Open-Label, Single-Arm Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 20; 39(9):1020–1028.
 91. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <https://doi.org/101056/NEJMoa1816714>. 2019 Feb 16;380(12):1116–1127.
 92. Choueiri TK, Mother RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Aug 1;31(8):1030–1039.
 93. Rini BI, Powlers T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019 Jun 15; 393(10189):2404–2415.
 94. Furge KA, MacKeigan JP, Teh BT. Kinase targets in renal-cell carcinomas:

Reassessing the old and discovering the new. Vol. 11, The Lancet Oncology. Lancet Oncol; 2010. p. 571–578.

95. 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 Jan 11;356(2):115–124.
96. 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. *Eur J Cancer*. 2016 Sep 1;65:102–108.
97. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280–1289.
98. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356(2):125–134.
99. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061–1068.
100. Motzer R, Hutson TE, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Trial Of Pazopanib Versus Sunitinib In First-Line Treatment Of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (MRCC): Results of the Comparz Trial. *Ann Oncol*. 2012 Sep 1;23:ixe13.
101. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412–1418.
102. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib

- versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287–1294.
103. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):552–562.
104. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1814–1823.
105. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul 1;17(7):917–927.
106. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1473–1482.
107. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271–2281.
108. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449–456.
109. Ingimarsson JP, Sigurdsson MI, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson E, Einarsson G V, et al. The impact of tumour size on the probability of synchronous metastasis and survival in renal cell carcinoma patients: a population-based study. *BMC Urol.* 2014 Aug 31;14(1):72.
110. Yoo C, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Prognostic significance of perinephric fat

- infiltration and tumor size in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Aug;180(2):486–491.
111. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, Goluboff ET, Sawczuk IS, Olsson CA, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology*. 2006 Aug;68(2):287–291.
 112. Grassi P, Verzoni E, Porcu L, Testa I, Iacovelli R, Torri V, et al. Targeted therapies in advanced renal cell carcinoma: the role of metastatic sites as a prognostic factor. *Future Oncol*. 2014;10(8):1361–1372.
 113. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016 Sep 1; 70(3):458–466.
 114. Huang J, Leung DKW, Chan EOT, Lok V, Leung S, Wong I, et al. A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consumption, and Metabolic Syndrome. *Eur Urol Focus*. 2021 Jan 23;
 115. Oh WK, Manola J, Renshaw AA, Brodtkin D, Loughlin KR, Richie JP, et al. Smoking and alcohol use may be risk factors for poorer outcome in patients with clear cell renal carcinoma. *Urology*. 2000 Jan 1; 55(1):31–35.
 116. Mother RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrata J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530–2540.
 117. Flanigan RC, Mickisch G, Syluester R, Tanger C, Poppel HV, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071–1076.
 118. Suzuki K, Aiura K, Ueda M, Kitajima M. The influence of platelets on the promotion of invasion by tumor cells and inhibition by antiplatelet agents. *Pancreas*. 2004 Aug;29(2):132–140.
 119. Huszno J, Kolosza Z, Mrochem-Kwarciak J, Rutkowski T, Sladowski K. The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, and Platelets in the

- Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncology*. 2019 Jul 1;97(1):7–17.
120. Hu H, Yao X, Xie X, Wu X, Zheng C, Xia W, et al. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients. *World J Urol* 2016 352. 2016 Jun 2; 35(2):261–270.
 121. Shao Y, Wu B, Jia W, Zhang Z, Chen Q, Wang D. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2020 Jul 6;20(1).
 122. Sun J, Ning H, Sun J, Qu X. Effect of hypertension on preoperative neutrophil-lymphocyte ratio evaluation of prognosis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2016 May 1;34(5):239.e9-239.e15.
 123. Nitipir C, Orlov-Slavu C, Alecu L, Slavu I, Pantea-Stoian A, Celmare ID, et al. Possible Influence of Weight Gain and Creatinine Levels in Predicting Response to Nivolumab: A Multicenter Analysis. *Metabolites*. 2020 Dec 1;10(12):1–8.
 124. Zhang N, Zhang H, Zhu D, Gala JR, Yu D, Wang C, et al. Prognostic role of pretreatment lactate dehydrogenase in patients with metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Jul 1;79:66–73.
 125. Gan W, Zhang M-X, Wang J-X, Fu Y-P, Huang J-L, Yi Y, et al. Prognostic impact of lactic dehydrogenase to albumin ratio in hepatocellular carcinoma patients with Child–Pugh I who underwent curative resection: a prognostic nomogram study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5383.
 126. Ding J, Karp JE, Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomark*. 2017;19(4):353–363.
 127. Feng J-F, Wang L, Yang X, Jiang Y-H. Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7243.
 128. Aday U, Böyük A, Akkoç H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2020 Sep

1;99(3):161–170.

129. Aday U, Tatlı F, Akpulat F V., İnan M, Kafadar MT, Bilge H, et al. Prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in gastric cancer. *Wspolczesna Onkol.* 2020; 24(3):145–149.



8. EKLER

8.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/06-25	Tarih:22.02.2021			
Prof.Dr. Aziz Karaoğlu'nun sorumlusu olduğu "Renal Hücreli Karsinomlarda Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile tedaviye Yanıtın ve Prognozun Laktat Dehidrogenaz Albumin Oranı ile ilişkisinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu