ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Batı Karadeniz Tıp Dergisi
Medical Journal of Western Black Sea

Med J West Black Sea 2022;6(2): 165-171
DOI: 10.29058/mjwbs.1084889

Metastatik Renal Hücreli Kanser Hastalarında Genel Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin İncelenmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği Örneği

Examination of Factors Affecting General Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer: A Case of Dokuz Eylül University Medical Oncology Clinic

Mehmet UZUN[1], Eda ÇALIŞKAN YILDIRIM[1], Ferhat EKİNCİ[2], Bilgin DEMİR[3], Atike Pınar ERDOĞAN[2], Aziz KARAOĞLU[1], Hüseyin Salih SEMİZ[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
[3]Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Aydın, Türkiye

ORCID ID: Mehmet Uzun 0000-0002-8596-4233, Eda Çalışkan Yıldırım 0000-0003-0785-0238, Ferhat Ekinci 0000-0002-9317-942X, Bilgin Demir 0000-0003-4380-9419, Atike Pınar Erdoğan 0000-000-4859-7574, Aziz Karaoğlu 0000-0001-5500-156X, Hüseyin Salih Semiz 0000-0002-7083-8517

Bu makaleye yapılacak atıf: Uzun M ve ark. Metastatik renal hücreli kanser hastalarında genel sağkalım üzerine etkili faktörlerin incelenmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği örneği. Med J West Black Sea. 2022;6(2):165-171.

Sorumlu Yazar
Mehmet Uzun

E-posta
memed.uzun3846@gmail.com

Geliş Tarihi
10.03.2021

Revizyon Tarihi
05.06.2022

Kabul Tarihi
21.06.2022

Bu eser "Creative Commons Alıntı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ÖZ

Amaç: Yeni nesil pek çok tedaviye rağmen oldukça kötü prognoza sahip metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tanılı hastalarda günümüze kadar kullanılan prognostik belirteçlerin her hastada prognozu doğru tayin edemediği bilinmektedir. Bu nedenle prognostik biyobelirteç arayışı sürmektedir. Bu çalışmada mRHK hastalarında tedavi öncesi biyokimyasal parametrelerin onkolojik sonuçlara etkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2007-2020 tarihleri arasında tanı anında metastatik (Evre 4) veya lokal evrede (Evre 1-3) olup radikal nefrektomi yapılmış ve takipte nüks gelişen 90 mRHK hastasının klinik, patolojik, sağ kalım özellikleri ve sağ kalım üzerinde etkili olan faktörleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinikopatolojik ve tedavi özellikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Hastaların %21,2'i kadın, %78,8'si erkekti. Kadınlarla erkekler arasında medyan GS (genel sağkalım) açısından fark yoktu. Tanı anında metastazı olan hastalarda medyan GS süresi istatistiksel olarak anlamlı farkla daha düşüktü(p=0,001). Tanı anında metastatik hastalarda medyan GS 36,2 ay iken, takipte nüks olan hastalarda medyan GS 90,4 ay idi. Alkalenfosfataz/Albümin (ALP/ALB) oranı arttıkça sağkalım azalmaktaydı (p=0,038). CRP/ALB oranı <0.072 olanların median GS'si 91 ay iken, >0.072 olanlarda bu süre 51 ay ile kısıtlıydı (AUC.630 p=0.046 cut off:0.072).

Sonuç: CRP/ALB oranının prognozu belirleyen bir biyobelirteç olduğu saptanmıştır. Birinci sıra hedef tedavi sonrası progrese olan hastalarda immünoterapi önermekteyiz. Günümüzde özellikle mRHK'nin tedavi kararında prognoz önemli hâle gelmiştir ve yeni prognostik belirteçlerin araştırılmasına çalışmamızın ışık tutacağını düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Renal hücreli kanser, Albümin, C-reaktif protein, Alkalenfosfataz, Prognoz

ABSTRACT

Aim: Despite many new generation treatments, it is known that the prognostic markers used to date in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC), who have a very poor prognosis, can not

© 2022 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Her hakkı saklıdır.

accurately determine the prognosis in every patient. Therefore, the search for prognostic biomarkers continues. In this study, it was aimed to investigate the effect of pre-treatment biochemical parameters on oncological outcomes in mRHC patients.

Material and Methods: We retrospectively evaluated the clinical, pathological, survival characteristics and factors affecting survival of 90 mRCC patients who were metastatic (stage 4) or local (stage 1-3) at the time of diagnosis in our clinic, who underwent radical nephrectomy and relapsed during follow-up. Descriptive statistical analyzes of patients' demographic, clinicopathological and treatment characteristics were performed.

Results: 21.2% of the patients were female and 78.8 % were male. There was no difference in median OS (overall survival) between women and men. The median OS duration was statistically significantly lower in patients with metastasis at the time of diagnosis (p=0.001). While the median OS was 36.2 months in metastatic patients at the time of diagnosis, the median OS was 90.4 months in patients with recurrence at follow-up. As the ratio of alkaline phosphatase/Albumin (ALP/ALB) increased, survival decreased (p=0.038). While the median OS of those with a CRP/ALB ratio of <0.072 was 91 months, this period was limited to 51 months in those with a CRP/ALB ratio of >0.072 (AUC.630 p=0.046 cut off:0.072).

Conclusion: It has been determined that the CRP/ALB ratio is a biomarker that determines the prognosis. We recommend immunotherapy in patients who progress after first-linetargettherapy. Today, prognosis has become important especially in the treatment decision of mRCC, and we think that our study will shedlight on the search for new prognostic markers.

Keywords: Kidney cancer, Albumin, C-reactive protein, Alkaline Phosphatase, Prognosis

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm yetişkin malignitelerinin yaklaşık %3' ünü oluşturmakta olup hastaların % 20-25'i tanı anında metastatik evrededir. Lokalize veya lokal ileri evre hastalarda, radikal nefrektomi sonrası takipte metastaz gelişme oranı ise yaklaşık % 30-35' tir (1). Elde edilen verilere bakıldığında, RHK sıklığının endüstrileşmiş toplumlarda daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durum daha çok raslantısal olarak tespit edilmeyle ilişkilendirilebilir. ABD verilerine göre medyan tanı yaşı 64 olup, erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan iki kat daha fazladır (2). RHK ağırlıklı olarak yaşlıların tümörüdür (median yaş 65) fakat genç bireylerde yeni RHK vakalarının da sayısı artmaktadır (3). Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi yaşam tarzı faktörleri etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır (4-7). RHK genelikle erken dönemde belirgin semptom ve klinik bulgusu olmayan bir tümör olup, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olması en önemli özelliğidir. RHK'lu hastalarda prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (TNM evresi, histopatoloji, klinik faktörler, patolojik tür, lenf düğümü metastazı, ileri yaş, CRP, LDH sayılabilir). Son yıllarda birçok kanserde kullanımı kolay ve daha ucuz prognostik faktörler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan birisi de periferik kan değerleridir. Birçok çalışmada biyokimyasa lparametrelerin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Hangi hastanın daha uzun yaşayacağını öngörmek üzere biyobelirteç arayışı sürmektedir. Özellikle enflamatuar parametreler başta olmak üzere çeşitli biyokimyasal parametrelerin malign tümörlerde tedavi öncesi düzeylerinin prognoz ile olan ilişkisi birçok kanserde araştırılmıştır. Yeni nesil pek çok tedaviye rağmen oldukça kötü prognoza sahip mRHK tanılı hastalarda günümüze kadar kullanılan prognostik belirteçlerin her hastada prognozu doğru tayin edemediği bilinmektedir. Bu nedenle prognostik biyobelirteç arayışı sürmektedir. Araştırmamızda renal hücreli kanser patolojik tiplerinin sıklığı, hastaların tanı anındaki evreleri, evrelere ve histolojik tipe göre hastalık seyri arasındaki ilişki, sağ kalım, sağ kalımı etkileyen faktörler belirlenmiştir. Bu çalışmada mRHK hastalarında tedavi öncesi biyokimyasal parametrelerin onkolojik sonuçlara etkisini araştırmak, hastalık progresyonu gelişen ve tedavi değişimi gerektiğinde en etkin ajan seçiminde yol gösterecek biyobelirteçleri, bulguları litaratüre kazandırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma yazım aşamasında Strobe kontrol listesi kullanılarak kontrol edildi (8). Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 12.01.2022 tarih, 2022/02-17 karar numaralı etik onay alınarak tamamlanmıştır. Çalışmanın evrenini Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2007-2020 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 255 (n=255) renal hücreli karsinom hastaları oluşturdu. Bu hastalardan 122'sinin mRHK nedeniyle tedavi aldığı görüldü. Takip süresi 12 aydan daha az olan (n=15), patolojisi toplayıcı kanal karsinomu ile uyumlu olan (n=2), 6 aydan kısa süre ile sistemik tedavi almış olan (n=5) ve yetersiz verilere sahip olan (n=10) hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda 90 mRHK hastası çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü olmak, renal hücreli kanser tanısı almış olmak, medikal onkoloji polikliniğinde tanı, tedavi ve takibi yapılmış olmaktır. Çalışmadan çıkarılma kriterleri; hastanemize herhangi bir nedenle başvurup dosyasında renal hücreli kanser tanısı olan ancak takip ve tedavisi hastanemizde yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait bilgiler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, çevresel maruziyet öyküsü, ek hastalıkları, şikayetlerinin başladığı tarih, başvuru tarihi, başvuru anındaki laboratuvar bulguları, tanı tarihi, renal hücreli kanserinin patolojik tipi, tanı anındaki evresi, tedavi başlama tarihi, sağ kalım bilgileri kaydedildi. Hayatında en az 100 adet sigara içmiş veya hâlen içiyor ya da sigarayı bırakmış ancak sigarayı bırakmasının üzerinden 12 aydan daha kısa bir süre

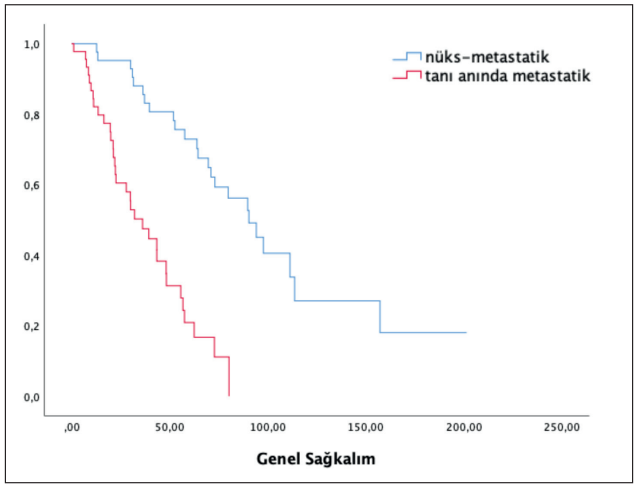
geçmiş olanlar *Halen sigara içen* grubuna; Sigarayı en az 12 ay önce veya daha önceden bırakmış olanlar bırakmış grubuna; Hayatında hiç sigara içmemiş ya da hayatında 100 taneden daha az sigara içmiş olanlar da *Hiç içmemiş grubuna alındı.* Eşlik eden hastalıklar hastaların başvuru sırasındaki öykülerinden öğrenildi. Performans durumunun değerlendirilmesinde Karnofsky performans skalası kullanıldı. Hastaların başvuru sırasındaki hemoglobin, alkalenfosfataz (ALP), kalsiyum, albümin, C-reaktif protein(CRP), laktatdehidrogenaz (LDH) değerleri kaydedildi. Evrelendirme hastaların tanı aldıkları dönemde tüm dünyada geçerli olan Renal Hücreli Kanser Uluslararası Evrelemesi (TNM sınıflaması) esas alınarak yapıldı. Sağ kalım tanı anından ölüme ya da hastanın yaşadığı bilinen son tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

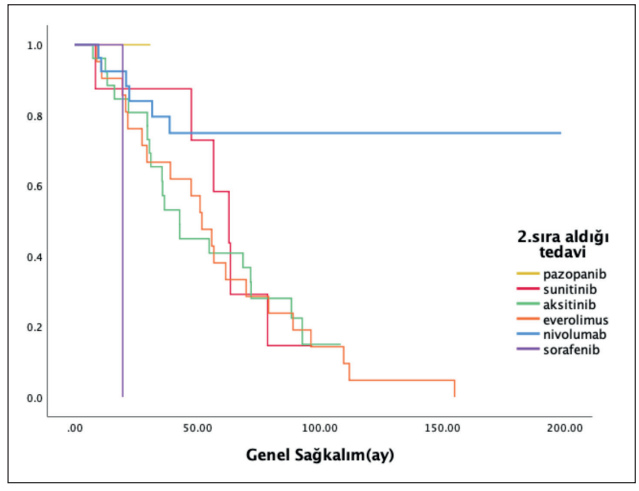
Hastaların demografik, klinikopatolojik ve tedavi özellikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 24.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile, sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Genel sağ kalım tahmini için CRP/ALB değişkeninin optimal eşik değerini belirlemek amacıyla receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Sağ kalım analizi yapıldı ve değişkenlere göre yaşam eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenler arasındaki farklılıklar Log-rank kullanılarak test edildi. Çok değişkenli analiz Cox-Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Renal hücreli kanser tanılı hastaların %21,2'i kadın, %78,8'si erkekti. Hastaların %77,8'i berrak hücreli histolojideydi. Hastaların sosyodemografik ve bazı tıbbi özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 55±10 yıl olarak hesaplandı. GS açısından 65 yaş üzeri hasta grubuyla 65 yaş ve altı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaşayan ve renal hücreli kanser nedenli eksitus olan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 2'de gösterilmiştir. Kadınlarla erkekler arasında medyan GS açısından fark yoktu. Tanı anında metastatik olgularda medyan GS süresi istatistiksel olarak anlamlı farkla daha düşüktü (p=0,001) (Şekil 1). Tanı anında metastatik hastalarda medyan GS 36,2 ay iken, takipte nüks olan hastalarda medyan GS 90,4 ay idi. Hastalar birinci sıra tedavide %56,6 oranında sunitinib,ikinci sıra tedavide %33,3 oranında nivolumab, üçüncü sıratedavide %26,4 ile axitinib almıştı. Hastaların sadece %11,1 i üçüncü sıra tedavisi sonrası basamağa geçebildi. İkinci sıra tedavide tedavi türü değiştirilen ve immünoterapi seçilen grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun GS'ye sahip olduğunu belirlendi (Şekil 2). Yine ikinci sırada verildiğinde belirgin GS katkısı sağlayan nivolumabın üçüncü sırada verildiğinde bu etkiyi gösteremediği bulundu. ALP/ALB oranı arttıkça sağkalım azalmaktaydı (p=0,038). CRP/ALB oranı için yapılan ROC analizinde elde edilen verilere göre bu oran yüksek olanlarda GS daha kısa bulunmuştur (p =0.046). CRP/ALB oranı <0.072 olanların median GS'si 91 ay iken, >0.072 olanlarda bu süre 51 ay ile kısıtlıydı (AUC.630 p=0.046 cut off:0.072). Cox regresyon analizine göre değişkenlerin sağ kalıma etkisi Tablo 3'te gösterilmiştir. Berrak hücreli ve berrak hücre dışı mRHK hastalarının klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırmalı analizinde 2. sırada nivolumab tedavisi alanlar hem tüm grupta hem de ayrı ayrı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi GS verisine sahipti. Birinci basamak tedaviyle progresyon gelişen ve ikinci basamakta immünoterapi verilen hastaların GS'si ikinci basamakta trozin kinaz inhibitörü verilen hastaların GS'sinden istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzundu (p<0.05).



Şekil 1: Tanı anında metastatik ve takipte nüks eden mRHK sağkalım verileri.



Şekil 2. İkinci sıra tedavide immünoterapi ile genel sağkalım farkı.

Tablo 1: Metastatik renal hücreli kanser hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.

Değişken		Yaşıyor	Exitus	Toplam	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
Histolojik alt tip	Clear Cell	23 (70)	46 (70)	69 (77.5)	0.760
	Kromofob	3 (0)	0 (0)	3 (3.3)	
	Sarkomatoid	0 (0)	3 (0)	3 (3.3)	
	Papiller	4 (10)	3 (0)	7 (7.8)	
	Undiferansiye	1 (0)	4 (0)	5 (5.6)	
	Translokasyonel	0 (0)	1 (0)	1 (1.1)	
	Medüller	0 (0)	1 (0)	1 (1.1)	
Cinsiyet	Kadın	4 (10)	15 (20)	19 (21.1)	0.167
	Erkek	27 (80)	44 (70)	71 (78.8)	
Sigara	Sigara İçiyor	16 (50)	29 (40)	45 (50)	0.455
	İçmiş, bırakmış	3 (0)	17 (20)	20 (22.2)	
	İçmiyor	12 (30)	13 (20)	25 (27.7)	
Karnofsky Skoru	<%70	7 (20)	12 (20)	19 (21.1)	0.805
	≥%70	24 (70)	47 (70)	71 (78.8)	
Diyabetes Mellitus	Yok	27 (80)	49 (80)	76 (84.4)	0.764
	Var	4 (10)	10 (10)	14 (15.5)	
Hipertansiyon	Yok	20 (60)	31 (50)	51 (56.6)	0.371
	Var	11 (30)	28 (40)	39 (43.3)	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Yok	22 (70)	46 (70)	68 (75.5)	0.606
	Var	9 (20)	13 (20)	22 (24.4)	
KAH	Yok	26 (80)	47 (70)	73 (81.1)	0.779
	Var	5 (10)	12 (20)	17 (18.8)	
Nüks veya Tanı Anında Metastatik Hastalık	Nüks	18 (60)	24 (40)	42 (47.1)	0.084
	Tanı Anında Metastatik	12 (40)	35 (50)	47 (52.8)	
Karaciğer metastazı	Yok	26 (80)	45 (70)	71 (78.8)	0.588
	Var	5 (10)	14 (20)	19 (21.1)	
Akciğer Metastazı	Yok	11 (30)	18 (30)	29 (32.2)	0.643
	Var	20 (60)	41 (60)	61 (67.7)	
Kemik Metastazı	Yok	23 (70)	38 (60)	61 (67.7)	0.359
	Var	8 (20)	21 (30)	29 (32.2)	
Beyin Metastazı	Yok	29 (90)	53 (80)	82 (91.1)	0.710
	Var	2 (0)	6 (10)	8 (8.8)	
Lenf nodu Metastazı	Yok	8 (20)	5 (0)	13 (14.4)	0.054
	Var	23 (70)	54 (90)	77 (85.5)	
Diğer Metastazlar	Yok	20 (60)	25 (40)	45 (50)	0.075
	Var	11 (30)	34 (50)	45 (50)	

Fisherexact test (Monte Carlo), ki-kare testi, Linear-by-Linearassociation, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **n:** sayı, **%:** yüzde

TARTIŞMA

Metastatik renal hücreli kanser olgularında immünoterapi ve birinci basamak hedefe yönelik tedavi planlaması için geliştirilmiş ve geçerliliği kanıtlanmış çeşitli prognostik risk modelleri bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın olarak kullanılanlar, "International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) modeli" ve "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) risk modelidir". Gelişen zaman içinde hastaların prognozlarının en doğru şekilde tespiti ve

Tablo 2: Yaşayan ve renal hücreli kanser nedenli exitus olan hastaların labaratuar verilerinin karşılaştırmalı analizi.

Değişken	Yaşıyor	Exitus	Toplam	
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	p
Tanı Anında Yaş (yıl)	58 (53-66)	54 (50-65)	55.5 (51-66)	0.513
GFR (ml/dk)	71 (60-85)	71 (48-90)	71 (56-87)	0.762
Kreatinin (mg/dL)	1.2 (1-1.5)	1.1 (0.8-1.3)	1.1 (0.9-1.3)	0.329
Kalsiyum (mg/dL)	9.4 (8.9-9.6)	9.4 (9-9.6)	9.4 (8.9-9.6)	0.321
Albumin (mg/dL)	4 (3.7-4.3)	3.9 (3.5-4.2)	4 (3.6-4.2)	0.223
LDH (IU/L)	212 (171-254)	195 (176-241)	199.5 (176-242)	0.947
ALP (IU/L)	99 (56-110)	91 (63-109)	92 (63-109)	0.349
CRP (mg/dL)	2.8 (1-13.6)	9.3 (2.3-23)	5.4 (2-20)	0.112
Nötrofil	5230 (3400-7000)	4400 (3300-5700)	4400 (3300-6400)	0.318
Lenfosit	1500 (1100-2000)	1500 (1100-2200)	1500 (1100-2000)	0.666
Monosit	470 (400-610)	500 (400-700)	500 (400-690)	0.711
Hemoglobin (g/dL)	12.4 (11.1-13.6)	12.4 (10.8-14.2)	12.4 (10.9-14.1)	0.381
Trombosit	236 (197-328)	206 (167-256)	212.5 (181-300)	0.321
MPV	8.7 (7.9-9.4)	8.2 (7.7-9.3)	8.5 (7.7-9.4)	0.137

Fisherexact test (Monte Carlo), ki-kare testi, **GFR:** Glomerülerfiltrasyon hızı, **LDH:** Laktatdehidrojenaz, **ALP:** Alkalenfosfataz, **CRP:** C-Reaktif protein, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **IQR:** Çeyrekler arası aralık

Tablo 3: Cox regresyon analizine göre değişkenlerin sağ kalıma etkisi.

Hasta özellikleri	Faktör	P-değeri	HR	95% CI
Karnofsky PS	≥80	0.386	1.75	0.49-6.22
Metastaz	Tanı Anı	**0.001**	4.9	2.6-9.1
yaş	≥65	0.512	1.44	0.48-4.35
CRP/ALB	≥ 0.072	**0.046**	2.75	1.01-7.44
ALP/ALB	Oran	**0.038**	1.015	1.001-1.003

PS: Performans Statü,**CRP**: C-reaktif protein,**ALP**:AlkalenFosfataz, **ALB**:Albümin

buradan yola çıkarak etkin tedavi türünün seçimi için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların biyokimyasal parametreleri, yaş, cinsiyet, metastaz durumu gibi parametrelerin prognoz ile olan ilişkisini inceledik. Bazı biyokimyasal parametrelerin birbirine oranlarının istatistiksel analizi ve hastaların klinik özelliklerinden prognoz tayini yapabilme hedefinde olan araştırmamızda pozitif sonuçlar elde edinilmiştir. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalar neticesinde bazı prognostik risk modellemeleri oluşturulmuştur. Heng ve ark. IMDC risk skorunu tahmin etmek için kullandığı prognostik faktörler; Karnofsky performans skoru, tanıdan tedaviye kadar geçen süre, hemoglobin ve kalsiyum seviyeleri, trombosit ve nötrofil sayılarıdır (9).

Motzer ve ark. MSKCC risk skorunu hesaplamak için ise, trombosit ve nötrofil sayısı yerine laktatdehidrojenaz düzeyi kullanmaktadır (10). Bu prognostik model daha sonra Mekhail ve ark. tarafından valide edilmiştir (11). Her iki model de hastalara ait kötü prognostik faktörlerin sayısına göre, hastaları iyi, orta ve kötü prognoz olarak üç risk grubuna ayırmaktadır (12). Daha önce yapılmış çalışmalard a mRHK hastalarında CRP ve CRP kinetiklerinin sağkalım üzerine etkili prognostik faktör oldukları rapor edilmiştir (13,14). Bizde yaptığımız çalışmada; yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak CRP/ALB oranının sağkalım üzerinde prognostik bir belirteç olduğunu gösterdik. Fukudo ve ark. sitoredüktif nefrektomi uygulanmış mRHK hastalarında yaptığı Glaskow Prognostik Skorlama (GPS) sistemine dayalı yaptıkları bir araştırmada CRP ve albümin değerlerinin prognozu belirlemede etkin rol oynadıklarını göstermişlerdir (15). GPS birçok kanserde prognostik belirteç olarak geçerliliği kanıtlanmış, immün yanıtla ilişkili bir skorlama sistemidir. Lamb ve ark. küratif nefrektomi yapılmış 169 berrak hücreli renal hücreli kanser hastalarında yaptıkları prospektif bir araştırmada modifiye GPS sisteminin diğer geçerliliği kanıtlanmış puanlama sistemleri ile eşdeğer olduklarını bildirmişlerdir (16).

Önceki çalışmalarda çeşitli sistemik enflamasyon parametreleri çalışılmıştır. Örneğin bazı çalışmalarda nötrofil/

lenfosit (NLR) oranının kullanışlı prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17,18). 2017'de Ishihara ve ark. CRP, NLR ve platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi enflamatuar parametrelerin rolünü ikinci seri moleküler hedefli tedavi alan 63 mRHK hastasında araştırmışlardır. Kestirim değerleri sırasıyla CRP, NLR ve PLR için 0.48, 2.53 ve183 olarak tespit edilmiş. PFS (Progresyonsuz sağkalım) ve GS değerleri CRP, NLR ve PLR yüksek olanlarda düşük olanlara göre belirgin olarak düşük saptanmış. Bu çalışmada tedavi öncesi yüksek sistemik enflamatuar belirteçlere sahip hastaların birinci hat tedavi ile progresyon göstermiş olanların, ikinci hat tedavide daha kısa PFS ve GS ile seyredebileceği gösterilmiştir (19). Bu noktadan yola çıkarak risk modellemelerine göre yüksek riskli sınıfta yer alan hastalarda ilk hat tedavinin güçlü ve etkin ilaç veya ilaç kombinasyonlarından oluşması gerektiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda ikinci sıra tedaviye geldiğimizde tedavi türü değiştirilen ve immünoterapi seçilen grubun diğer tedavilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun GS'ye sahip olduğunu belirledik. Bizim çalışmamızda da saptadığımız gibi birinci hat hedefli tedavi sonrası progrese olan hastalardaki ikinci hat başlanan immünoterapinin gösterdiği başarı mRHK hastaların farklı mekanizmalarla etki eden tedavi türleriyle karşılaşmaları gerektiği gerçeğini ortaya koymuştur. Bu savımızı destekleyen yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, ilk hat tedavide pembrolizumab+aksitinib kombinasyonunun sunitinib ile karşılaştırıldığında sağkalım yararı sağladığı bildirilmiştir (20).

Literatür verilerine göre RHK erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada kadınların sağkalım açısından erkeklere oranla avantajlı olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde yapılan çeşitli çalışmalarla sağkalımla olan ilişkisi gösterilmiştir. Thompson ve ark. 1720 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada cinsiyet, tümör boyutu, TNM evresi ve multifokalite açısından sağkalım ıinceliklerinde; istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gösterdiler. Yaşa göre kansere özgü sağkalımda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadıklarını bildirdiler (21). Biz de klinik araştırmamızda 65 yaş altı ve üstündeki hastalarımızın verilerinin analizi neticesinde; Thompson ve ark. çalışmasıyla uyumlu olarak yaşın sağkalım üzerine etkisinin olmadığını gösterdik. Aron ve ark. SEER veri tabanından faydalanarak yaptığı 35.336 hastayı inceledikleri çalışmada; tanıdan sonra median GS'yi kadın cinsiyette 130 ay, erkek cinsiyette 110 ay (p<0.0001) olduğunu, 5-yıllık kanser spesifik sağkalım oranlarının erkeklerde %78 kadınlarda %81, 5-yıllık GS oranlarının ise erkeklerde %65 kadınlarda %69 olduğunu bildirmişlerdir.

Çok değişkenli analizlerde ise kanser spesifik sağkalım oranları her iki cinsiyette benzer iken GS kadınlarda anlamlı olarak daha fazla olarak bildirildi (22). Biz çalışmamızda cinsiyetle sağkalım arasında anlamlı fark saptamadık. Toyoda ve ark. tanı anında metastaz varlığında, sonradan metastaz gelişen olgulara göre genel sağkalımın (25 ay vs. 63 ay) daha kötü olduğunu göstermiştir (23). Bizim çalışmamızda tanı anında metastatik hastalarda medyan GS takipte nüks olan hastalardaki medyan GS'den daha kısaydı. Ortalama sağkalım süresi 10-12 ay, iki yıllık sağkalım oranı %18-20 olan metastatik hastalıkta özellikle kemik ve beyin metastazlarında daha kötü prognoz gözlenmektedir. Hasbek ve ark.yaptığı bir çalışmada metastatik kemik lezyonu olmayanlarda ve tek metastaz izlenen hastalarda ALP seviyeleri normal değerler arasında, iki lezyon bulunanlarda normalin üst seviyesinde iken; üç lezyon ve üzerindekilerde anlamlı yükseklik mevcuttu (24). Biz de çalışmamızda kemik metastazlarının sayısını ve lokalizasyonlarını bilmemekle beraber yüksek ALP/ALB oranının sağkalımı öngördüğünü tespit ettik. Çalışmamızın retrospektif dizaynı, düşük hasta sayısı içermesi başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sonuçta, günümüzde özellikle mRHK'nin tedavi kararında prognoz önemli hâle gelmiştir ve yeni prognostik belirteçlerin araştırılması çalışmamızın önemini artırmaktadır. Hastaların çok az bir kısmının çoklu hat tedavi alma şansını yakalayabildiği mRHK'de ilk hat tedavide etkin ve güçlü bir ajanla başlamanın çok önemli olduğunu düşünüyoruz. Bu kararı vermede ve etkin, akılcı sıralı tedavi seçiminde prognozu öngören belirteçlerin önemli bir role sahip olduğu aşikârdır. Çalışmamızda mRHK hastalarında prognozu öngörebilecek biyokimyasal parametreler araştırılmıştır. Gelecekte çalışmamızdaki prognostik parametreler gibi belirteçleri araştıran başkaca büyük ölçekli, prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Covid-19 pandemisini yaşadığımız dönemde yaşamını kaybedenleri anarak sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir/Kavram: **Mehmet Uzun, Eda Çalışkan Yıldırım,** Tasarım: **Eda Çalışkan Yıldırım**, Denetleme/Danışmanlık: **Hüseyin Salih Semiz, Aziz Karaoğlu,** Veri Toplama ve/ veya İşleme: **Mehmet Uzun,** Analiz ve/veya Yorum: **Atike Pınar Erdoğan, Bilgin Demir, Ferhat Ekinci,** Kaynak Taraması: **Mehmet Uzun,** Makalenin Yazımı: **Mehmet Uzun, Eda Çalışkan Yıldırım,** Eleştirel İnceleme: **Hüseyin Salih Semiz, Aziz Karaoğlu, Atike Pınar Erdoğan.**

Çıkar Çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışmalarının olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 12.01.2022 tarih, 2022/02-17 karar numaralı etik onay alınarak tamamlanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonucunda yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30.
2. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer Stat Facts: KidneyandRenalPelvisCancer.SEER 22 2015-2019:https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html (01.02.2022)
3. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinicalstaging, andpresentation of renalcellcarcinoma. Urol Clin North Am 2008;35:581-592.
4. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176:2353-2358.
5. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. Br J Cancer 2001;85:984-990.
6. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2006;118(3):728-738.
7. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren WM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, González CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008;167(4):438-446.
8. Babaoğlu AB, Tekindal M, Büyükuysal MÇ, Tözün M, Elmalı F, Bayraktaroğlu T, Tekindal MA. Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması. Med J West Black Sea 2021;5:86-93.
9. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. Lancet Oncol 2013;14:141-148.
10. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289-296.
11. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:832-841.
12. Kim JK, Kim SH, Song MK, Joo J, Seo SI, Kwak C, Jeong CW, Song C, Hwang EC, Seo IY, Lee H, Hong SH, Park JY, Chung J. Application of the international metastatic renal cell carcinoma database consortium and memorial Sloan Kettering Cancer Center risk models in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A multi-institutional retrospective study using the Korean Metastatic renal cell carcinoma registry. Cancer Res Treat 2019;51:758-768.
13. Saito K, Tatokoro M, Fujii Y, Iimura Y, Koga F, Kawakami S, Kihara K. Impact of c-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;55:1145-1153.
14. Ito H, Shioi K, Murakami T, Takizawa A, Sano F, Kawahara T, Mizuno N, Makiyama K, Nakaigawa N, Kishida T, Miura T, Kubota Y, Yao M. C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: Usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy. BMC Cancer 2012;12:337.
15. Fukuda H, Takagi T, Kondo T, Yoshida K, Shimizu S, Nagashima Y, Tanabe K. Prognostic value of the Glasgow Prognostic Score for patients with metastatic renal cell carcinoma treated by cytoreductive nephrectomy. Int J Clin Oncol 2018;23(3):539-546.
16. Lamb GW, Aitchison M, Ramsey S, Housley SL, McMillan DC. Clinical utility of the Glasgow Prognostic Score in patients undergoing curative nephrectomy for renal clear cell cancer: Basis of new prognostic scoring systems. Br J Cancer 2012;106:279-283.
17. Day D, Kanjanapan Y, Kwan E, Yip D, Lawrentschuk N, Davis ID, Azad AA, Wong S, Rosenthal M, Gibbs P, Tran B. Benefit from cytoreductive nephrectomy and the prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma. Intern Med J 2016;46:1291-1297.
18. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, Carducci MA. 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;48:202-208.
19. Ishihara H, Kondo T, Yoshida K, Omae K, Takagi T, Iizuka J, Tanabe K. Effect of systemic inflammation on survival in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving second-line molecular-targeted therapy. Clin Genitourin Cancer 2017;15(4):495-501.
20. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-1127.
21. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, Touijer K. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? J Urol 2008;180:1262-1266.
22. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: An analysis of the SEER database. Eur Urol 2008;54:133-140.
23. Toyoda Y, Shinohara N, Harabayashi T, Abe T, Akino T, Sazawa A, Nonomura K. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cell carcinoma of bone. Eur Urol 2007;52(1):163-168.
24. Hasbek Z, Gül SS, Turgut B. Kanserli hastalarda alkalen fosfataz düzeyi ile kemik sintigrafisinde tespit edilen lezyon sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Çağdaş Tıp Dergisi 2014;4:128-132.