

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK BÖBREK HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA
SARKOPENİNİN TEDAVİ YANITI VE TOLERANSINA ETKİSİ**

Dr. Bahargül MİROĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK BÖBREK HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA
SARKOPENİNİN TEDAVİ YANITI VE TOLERANSINA ETKİSİ**

Dr. Bahargül MİROĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Bahargül Miroğlu	Sınav tarihi: 13/ 03 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yüksel Ürün	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Metastatik Böbrek Hücreli Kansere Hastalarında Sarkopeninin Tedavi Yanıtı ve Toleransına Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Hakan AKBULUT
Jüri Başkanı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sadettin KILIÇKAP
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN
Tez Danışmanı
Jüri Üyesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet Demirkazık olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi, hoşgörüsü ve deneyimiyle bana yol gösteren ve her daim destek olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Yüksel Ürün'e ve çok değerli Uzm. Dr. Emre Yekedüz'e,

Radyolojik görüntülerin değerlendirilmesinde ve analizinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Uzm. Dr. Başak Gülpınar'a,

Bugün buralarda olmamda en büyük emeğe sahip olan başta değerli annem ve babama, gösterdikleri sabır, sevgi ve destek için eşim Yusuf Miroğlu'na ve canım kardeşlerime, biricik oğullarım Oğuzhan ve Alpaslan'a,

Asistanlık eğitimine birlikte başlayıp, her daim maddi ve manevi destekleriyle tüm zorlu dönemleri mutlu ve özel kılan değerli dostlarım Dr. Zehra Karaman'a, Dr. Merve Aydoğan'a, Dr. Merve Yüksel'e, Dr. Ayşe Bağcı Akçeşme'ye, Dr. Melek Gonca Karakaya'ya ve Dr. Fatma Özdemir'e,

Asistanlık sürecini güzel kılan tüm çalışma arkadaşlarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Dr. Bahargül MİROĞLU

ÖZET

Metastatik Böbrek Hücreli Kanseri Hastalarında Sarkopeninin Tedavi Yanıtı ve Toleransına Etkisi

Giriş ve Amaç: Hedefe yönelik tedavi veya immunoterapötik ajan kullanımı öncesinde sarkopeni varlığının hastalarda tedavi yanıtı ve toleransına olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Metot: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümüne Ocak 2011 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran mBHK tanımlı hastaların demografik bilgileri ile tetkikleri retrospektif olarak tarandı ve gerekli verileri tam olan 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Uzman radyolog tarafından tedavi öncesi evreleme amaçlı çekilen hasta bilgisayarlı tomografilerinin (BT) L3 seviyesindeki kas alanları ölçüldü ve bulunan iskelet kas alanı (cm²) kullanılarak SI hesaplandı. Sarkopeni varlığı, BT görüntüleme ile belirlenen lumbal iskelet kası indeksi erkek için <52,4 cm²/m², kadın için <38,5 cm²/m² olarak belirlenmiştir (EGWSOP). Tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, çok değişkenli analiz için Cox-regresyon kullanılarak sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi sarkopeni varlığında ortalama GSK 36 ay iken sarkopeni olmayanlarda 49 ay olarak daha uzun bulundu (p=0,44). Çalışmamızda mBHK hastalarının %45'inde (n=32) sarkopeni saptandı. Anemik olan hastalarda GSK'nın, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa olduğu belirlendi (20 aya karşılık 69 ay, p<0,01). Nefrektomi yapılan hasta grubunda ortalama GSK belirgin olarak daha uzun bulundu (54 aya karşılık 14 ay, p<0,01). Sarkomatoid özellik tespit edilen hastalarda ortalama GSK anlamlı olarak kısa bulundu (14 aya karşılık 49 ay, p=0,03). Çok değişkenli analizde nefrektomi yapılmasının GSK ile ilişkili olduğu tespit edildi (HR= 6,1).

Sonuç: Sarkopeni, mBHK hastalarında tedavi öncesi sarkopeni durumu kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni indeksi (SI), İskelet kası alanı (SMA), Metastatik böbrek hücreli kanser (mBHK), Vücut kitle indeksi (VKİ), Tirozin kinaz inhibitörü (TKİ), İmmunoterapötik ajan

SUMMARY

The Effect of Sarcopenia on Treatment Response and Tolerance in Metastatic Renal Cell Cancer Patients

Introduction and Objective: The aim of this study was to investigate the effect of sarcopenia on the treatment response and tolerance in patients before the use of targeted therapy or immunotherapeutic agents.

Materials and Methods: This study included 72 patients retrospectively screened demographic informations and examinations, diagnosed with metastatic RCC, who were admitted to Ankara University School of Medicine, Department of Medical Oncology between January 2011 and August 2019. SI was calculated by using L3 level muscle fields (cm²) from patients' admission computerised tomography (CT) which were measured by a specialist radiologist. The presence of sarcopenia was determined as lumbal skeletal muscle index for male <52,4 cm² / m², for female <38,5 cm² / m² determined by CT imaging (EGWSOP). Overall survival (OS) was estimated by Kaplan-Meier method for univariate analysis and Cox-regression for multivariate analysis.

Results: In the presence of sarcopenia, median OS was 36 months, while it was 49 months longer in those who were not detected (p = 0,44). In our study, sarcopenia was found in 45% (n = 32) of mRCC patients. OS was found to be statistically shorter in patients with anemia (20 months vs. 69 months, p< 0,01). Median OS was significantly longer in the nephrectomy performed group (54 months vs. 14 months, p< 0,01). In patients detected sarcomatoid feature, OS was found to be statistically shorter (49 months vs. 14 months, p=0,03). In multivariate analysis, performing nephrectomy able to predict OS (HR = 6,1). Sarcopenia detected before treatment can be considered as a poor prognostic factor in mRCC patients.

Key Words: Sarcopenia index (SI), Skeletal muscle area (SMA), Metastatic renal cell cancer (mRCC), Body mass index (BMI), Tyrosine kinase inhibitor (TKI), Immunotherapeutic agent

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.1. Çevresel Faktörler	3
2.1.2. Kalıtsal Böbrek Kanseri	5
2.2. Histopatoloji.....	7
2.3. Tanı	9
2.3.1. Semptom ve Bulgular	9
2.3.2. Paraneoplastik Sendromlar	10
2.3.3. Görüntüleme	11
2.3.4. Böbrek Kitlelerinde Biyopsi	12
2.4. Evreleme	12
2.5. Prognostik Faktörler.....	13
2.6. Evre IV Böbrek Hücreli Kanserde Prognostik Faktörler	16
2.7. Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisi.....	17
2.7.1. Metastatik Olmayan Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisi	17
2.7.2. Lokal Böbrek Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası İzlem	18
2.7.3. Lokal Böbrek Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası Adjuvan tedavi.....	19
2.7.4. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisinde Cerrahi.....	20
2.7.5. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisinde Radyoterapi	21
2.7.6. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisinde Kemoterapi.....	21
2.7.7. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanserde Sistemik Tedavi	21
2.8. Sarkopeni	29

2.8.1. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi.....	32
2.9. Kanser ve İnflamasyon	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Tasarım	37
3.2. Olgular	37
3.3. Sarkopeni İndeksi.....	37
3.4. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	37
4.1. Olguların Özellikleri	37
4.2. Tümör Özellikleri.....	37
4.3. Metastatik Böbrek Hücreli Kanser Hastalarında Uygulanan Tedaviler	37
4.4. Hastaların Genel Sağ Kalım Analizi	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	62
EK-1: Etik Kurulu Karar Formu	62

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology)
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
AML	: Anjiyomyolipom
BHD	: Birt-Hogg-Dube Sendromu
BHK	: Böbrek Hücreli Kanser
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (European Society of Medical Oncology)
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Eritrocyte Sedimentation Rate)
EWGSOP	: Avrupa Birliği Geriatri Derneği Sarkopeni Çalışma Grubu
GSK	: Genel Sağ kalım
GLOBOCAN	: Dünya Kanser Veritabanı
HIF	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör (Hypoxia Inducible Factor)
HLRHK	: Herediter Leimyomatöz Renal Hücreli Kanser
HPRK	: Herediter Papiller Renal Kanser
HU	: Hounsfield Ünitesi
HYT	: Hedefe Yönelik Tedavi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin

NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı (Neutrophil Lymphocyte Ratio)
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PSK	: Progresyonsuz Sağ kalım
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SI	: Sarkopeni İndeksi
SII	: Sistemik immün inflamasyon indeksi (Systemic immune inflammation index)
SMA	: İskelet Kas Alanı
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (Statistical Package for Social Sciences)
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TSC	: Tuberoz Skleroz Kompleksi (Tuberous Sclerosis Complex)
UCLA	: University of California Los Angeles
UISS	: UCLA Entegre Evreleme Ssitemi (UCLA Integrated Staging System)
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VHL	: Von Hippel Lindau
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kalıtsal Böbrek Kanseri Sendromları	6
Tablo 2.2. Böbrek Hücreli Kanseri 2016 DSÖ Sınıflandırması	9
Tablo 2.3. Böbrek Hücreli Kanseri için TNM Evreleme Sistemi	13
Tablo 2.4. UISS Kategorilerine Göre Böbrek Hücreli Kanserde Prognoz.....	14
Tablo 2.5. MSKCC Risk Skoring Sistemi	16
Tablo 2.6. Heng Risk Skoring Sistemi	17
Tablo 2.7. Etiyolojiye Göre Sarkopeninin Sınıflandırılması	31
Tablo 3.1. Sarkopeni İndeksi ve Hesaplaması.....	38
Tablo 4.1. Tirozin Kinaz İnhibitörü Alan Hastalarda Prognoz ile İlişkili Olabilecek Laboratuvar Parametreleri	38
Tablo 4.2. Hastaların Bazal Özellikleri	40
Tablo 4.3. İkinci Basamak Tedavide TKİ Alan Hastalarda Görülen Yan Etkiler	41
Tablo 4.4. İkinci Basamak Tedavide TKİ Alan Hastalarda Sarkopeni Varlığında Toksisite Sıklığı	41
Tablo 4.5. mBHK Hastalarında Sarkopeni Varlığında Yıllara Göre Genel Sağ Kalım Oranları	42
Tablo 4.6. Metastatik BHK Hastalarında Alt Gruplarda Genel Sağ Kalım Özellikleri	43
Tablo 4.7. Genel Sağ Kalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sarkopeni Oluşum Mekanizması	32
Şekil 4.1. Metastatik BHK Hastalarında Seçilen Tedavi Basamakları.....	39
Şekil 4.2. Metastatik BHK Olgularında Sarkopeni İndeksi Genel Sağ Kalım İlişkisi	42
Şekil 4.3. Genel Sağ Kalım Eğrileri	44



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hücreli kanser (BHK), dünyada en sık görülen 10 kanser arasında yer almaktadır. Global Kanser İstatistikleri (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre erkeklerde 9. sırada, kadınlarda ise 15. sırada yer almaktadır. Bu verilere göre 2018 yılında 403.262 (%2,2) yeni tanı BHK vakası görüldüğü ve 175.098 (%1,8) hastanın BHK'ye bağlı öldüğü tahmin edilmektedir [1]. Türkiye'de 2015 yılı kanser istatistiklerine göre BHK, 50-69 yaş erkeklerde 7. sırada, 70 yaş üzeri kadınlarda ise 11. sırada olduğu görülmüştür. BHK, orta yaş ve üzeri erkeklerde daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Kanser İstatistikleri 2018 verilerine göre BHK hastalarının %30'u tanı anında metastatik iken, erken evre tanı alan hastaların %10-20'sinde ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde nüks görülebilmektedir [2].

Metastatik BHK hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %7,3'den (1992-1996), %11,7'ye (2006-2013) çıkmıştır. Metastatik BHK'da sağ kalım oranındaki iyileşme, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) yolaklarını hedef alan ajanlardan sonra son yıllarda kullanılmaya başlanan immunoterapötik ajanları ile daha da artmıştır [3].

Sarkopeni sık görülen paraneoplastik sendrom olup kanser kaşeksisi gelişiminde kritik fizyolojik bir süreç olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir [4]. Kanser hastalarında kronik sistemik inflamasyon sadece katabolik süreçleri indüklemekle kalmayıp, protein sentezini inhibe ederek anoreksi ve yetersiz beslenme durumuna sebep olmakta, sonuç olarak sarkopeni süreci başlamaktadır [5].

Sarkopeninin birçok kanserde kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Metastatik BHK'de 3 yıllık genel sağ kalım oranları sarkopenik hastalarda %31 iken, sarkopenik olmayan hastalarda %73 olarak bulunmuştur [6].

Sarkopeninin metastatik BHK hastalardaki prognostik etkisi net bilinmemesine rağmen, tedavi sürecindeki olumsuz etkilerini gösteren yayınlar mevcuttur. Hedefe

yönelik ajanlarla tedavi edilen metastatik BHK hastalarında sarkopeni, doz kısıtlayıcı toksisite gelişimine sebep olmaktadır [7, 8].

Sarkopeninin metastatik BHK hastalarında tirozin kinaz inhibitörleri ve immünoterapötik ajan kullanan hastalardaki tedavi yanıtı ve toleransı üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi, bu hasta gruplarında sarkopeni tedavisi ile ilgili daha etkili yaklaşımların geliştirilmesi için güçlü veriler sunabilir.



2. GENEL BİLGİLER

National Cancer Institute (NCI) tarafından 2009-2015 yılları arası yapılan Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verileri incelendiğinde BHK ile başvuran hastaların %65'inde hastalık sadece böbreğe lokalize, %17'sinde bölgesel lenf nodlarına yayılmış, %16'sı metastatik durumda iken %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır [9].

Metastatik BHK hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %7,3'den (1992-1996) %11,7'ye (2006-2013) çıkmıştır. Metastatik BHK'da sağ kalım oranları, VEGF ve mTOR yolaklarını hedef alan ajanlardan sonra son yıllarda immunoterapötik ajanların kullanımı ile daha da artmıştır [3]. Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik tetkiklerin yaygın kullanılmasıyla birlikte BHK insidansında artış gözlenmiş olup tümörlerin daha erken evrelerde ve daha küçük boyutlarda tespit edildiği bildirilmiştir [10, 11].

2.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.1.1. Çevresel Faktörler

BHK gelişiminde etiyoloji net bilinmemesine rağmen çok sayıda çevresel, hormonal, hücrel ve genetik faktörün olabileceği bildirilmiştir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, tüm etiyolojik nedenler arasında sigara kullanımı ve obezite, BHK'nın sırasıyla yaklaşık %20 ve %30'unu oluşturan risk faktörleri olarak bulunmuştur [12]. Yirmi dört çalışmayı içeren bir meta analizde BHK için rölatif riskin sigara içenlerde 1,31, sigarayı bırakmış olanlarda 1,16 kat artmış olduğu bildirilmiştir [13]. BHK riskinin her iki cinsiyette toplam tütün ürünü tüketim miktarı ile orantılı olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir [14]. Ayrıca sigara içenlerin daha ileri T evresinde tanı aldıkları, bu hastalarda tanıda daha fazla lenf nodu tutulumunun olduğu ve metastatik hastalık oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [15].

Yüksek kan basıncı erkeklerde BHK için uzun dönem için risk faktörüdür [16]. Sistolik ve diyastolik kan basıncındaki her 10 mm/Hg'lık artış BHK gelişme riskini %10-22 oranında arttırmaktadır [17].

Artmış VKİ, BHK için her iki cinsiyet için de bir risk faktörüdür. Prospektif çalışmaları inceleyen bir meta analizde, VKİ'indeki her 5 kg/m²'lik artışın erkeklerde 1,24, kadınlarda ise 1,34 kat risk artışına neden olduğu saptanmıştır [18]. Bu konuda yapılmış prospektif bir çalışmada da kadınlarda kilo alımının 5 kg'ın üzerinde olmasının veya bel çevresinde 5 cm'in üzerinde artış olmasının, BHK için riski %10-12 arttırdığı gösterilmiştir [19].

Diyalize bağlı kazanılmış polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda BHK gelişme riski normal popülasyona göre 50 kat daha fazladır. Kronik diyaliz hastalarının %35-50'sinde polikistik böbrek hastalığı gelişmekte olup, bu hastaların yaklaşık %6'sında BHK gelişmektedir [20].

Demir-çelik endüstrisinde çalışmanın, asbest, kadmiyum, kuru temizleme çözücüler ve diğer petrol ürünlerine olan çevresel maruziyetin BHK için risk olduğu bildirilmiştir [21].

Yapılan iki geniş prospektif çalışmada asetaminofen ve aspirin dışı non-steroidal anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçların uzun süreli kullanımının BHK için risk oldukları bildirilmiştir [22].

Çocukluk çağı tümörleri veya kemik iliği transplantasyonu nedeniyle sitotoksik kemoterapi almış olmak, kronik hepatit C enfeksiyonu, orak hücreli aneminin de BHK riskini artırdığı bildirilmiştir [23-25].

BHK vakalarının çoğu sporadik gelişmesine rağmen sendromla ilişkili BHK vakaları da saptanmaktadır. BHK'nın herediter geçişli olabileceğini telkin eden bulgular birinci derece akrabada tümör bulunması, 40 yaşından önce tanı konması, bilateral ve multifokal tümör varlığıdır [26].

2.1.2. Kalıtsal Böbrek Kanseri

Kalıtsal böbrek kanseri, BHK vakalarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Kalıtsal sendromların her biri farklı klinik belirtileri, bulguları ve hastalık seyri, histolojik alt tipleri, genetik değişiklikleri ve moleküler yolları ile biz hekimlerin karşısına çıkabilirler. Sorumlu genlerin tespiti ve bu genlerin sporadik böbrek tümörleri ile ilişkisinin ortaya konulması ile BHK'nın patogenezi aydınlatılmakta ve potansiyel moleküler tedavilere yön verilmektedir. Altı ana herediter BHK formu vardır: von Hippel Lindau (VHL), herediter papiller renal kanser (HPRC), Birt-Hogg-Dube, herediter leiomyomatöz renal kanser (HLRHK), süksinat dehidrogenaz eksikliği olan ailesel böbrek kanseri ve tüberoz skleroz kompleksi (TSC) (Tablo 2.1).

Von Hippel-Lindau Hastalığı

Kalıtsal böbrek kanseri arasında en sık görülen VHL, belirgin fenotipik değişkenlik ve yaşa bağlı penetrasyon gösteren otozomal dominant bir hastalıktır. En sık görülen tümörler retinal anjiyomlar, santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları, şeffaf hücreli BHK, feokromasitoma, pankreas adacığı tümörleri, orta kulağın endolenfatik kese tümörleridir. Ayrıca böbrek ve pankreas kistleri, erkeklerde epididimal kistler ve kadınlarda broad ligaman kistadenomları eşlik edebilmektedir [27]. VHL hastalığı ile ilişkili tümörlerin tanısında ortalama yaş, sporadik vakalara göre oldukça gençtir. Serebellar hemanjiyoblastom, VHL hastalığında ortalama 29 yaşta, sporadik vakalarda ortalama 48 yaşta görülür iken, BHK, VHL hastalığında ortalama 44,8 yaşta, sporadik vakalarda ise ortalama 61,8 yaşta görülmektedir [28].

En sık görülen histolojik tip şeffaf hücreli olup, yaşam boyu BHK gelişme riski %70'dir. Klinik tanıda ortalama yaş yaklaşık 40 olmasına rağmen, takibe erken alınan vakalarda asemptomatik tümörler sıklıkla daha erken yaşta da saptanabilir. VHL hastaları 16 yaşından itibaren yıllık karın USG, gereklilik halinde abdomen BT ile takip edilmelidirler [28]. Tüm VHL böbrek lezyonları, tanı anında malign değilse, tipik olarak düşük dereceli ve yavaş büyüme gösterirler. Küçük böbrek tümörlerinin çoğu yılda ortalama 2 cm altında büyüme gösterir [29]. Lezyonlar 3 cm'e ulaşıncaya dek

izlenirler. Daha büyük tümörler nefron koruyucu cerrahi prensipleri dahilinde opere edilirler ve operasyon esnasında gözle görülen tüm lezyonlar eksize edilir.

Tablo 2.1. Kalıtsal Böbrek Kanseri Sendromları

Sendrom-Kalıtım şekli	Gen-Tip-Protein	Histolojik özellik
Von Hippel Lindau-OD	VHL-Tümör supresör-pVHL	Şeffaf hücreli BHK
Hereditör papiller renal kanser-OD	MET-Protoonkogen-cMET	Tip 1 papiller BHK
Birt-Hogg-Dube-OD	FLCN-Tümör supresör-Folikülün	Kromofob BHK/Onkositoma
Hereditör leimyomatöz BHK-OD	FH-Tümör supresör-Fumarat Hidrataz	Tip 2 papiller BHK
Süksinat dehidrogenaz ailesel böbrek kanseri-OD	SDH A, B, C, D	Şeffaf hücreli ve kromofob BHK
Tüberoöz skleroz Kompleksi-OD	TSC1/TSC2-Tümör supresör-mTOR yolağı, hamartin, tuberin	Anjiyomyolipom, şeffaf hücreli BHK
Ailesel onkositoma-OD	1.kromozom eksikliği, FLCN	Onkositoma
Lynch sendromu (Hereditör Nonpolipozis Colon Cancer)-OD	MLH1, MSH 2,6, PMS2-mismatch bozukluğu	Şeffaf hücreli BHK
Cowden hastalığı-OD	PTEN-Tümör supresör-Fosfataz	Şeffaf hücreli BHK

OD, otozomal dominant; FH, fumarate hydratase; FLCN, folliculin; MET, mesenchymal epithelial transition gene; MLH1, mutL homolog; MSH, mutS protein homolog; PMS2, postmeiotic segregation increased 2; PTEN, phosphatase and tensin homolog; pVHL, Von Hippel Lindau protein; SDH A, B, C, D, succinate dehydrogenase subunit A, B, C, D; TSC, tuberous sclerosis complex; VHL, Von Hippel Lindau

VHL geni, bir tümör süpresör gen olup 3. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (3p25-26). BHK, bialellik VHL inaktivasyonu (çift vuruş hipotezi) ile başlar ve hipoksi cevap yollarının anormal aktivasyonu ile ilişkilendirilir. VHL geninin mutasyonu veya hipermetilasyonu sporadik şeffaf hücreli kanser vakalarının %90'ında da bulunmaktadır. Bu gen ile ilgili yolların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte BHK tümör patogenezi daha iyi anlaşılmış olup, bu yollardaki hedeflerin keşfedilmesi ile hedefe yönelik güncel tedavilerin geliştirilmesi mümkün olmuştur [30]. VHL proteini (pVHL), bir E3 ubiquitin ligazı olarak görev yapan Cullin 2, Rbx1 (veya Roc1), NEDD8 ve elongin B, C ile bir multiprotein kompleksini oluşturur. Bu kompleks normal oksijen varlığında, hipoksi ile uyarılabilen faktörün (HIF)-1 α ve HIF-2 α 'nın alt birimlerine bağlanıp proteozomal yıkımına sebep olur. Ancak hipoksi

varlığında pVHL, HIF- α 'ya bağlanamaz ve yıkımına aracılık edemez. Her iki VHL geninin heterozigot mutasyonu, hipoksiye benzer bir etki oluşturur [28]. Bu nedenle HIF birikimi VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- α (TGF) ve eritropoietin gibi hipoksinin neden olduğu birçok faktörün ekspresyonuna neden olur ve bu faktörlerin etkili olduğu yolları aktive eder. Bu genlerin her biri, tümör oluşumu ve büyümesinde önemli bir rol oynamaktadırlar [31].

Tüberoz Skleroz Kompleksi

Birçok organda hamartomatöz oluşumların görüldüğü nörokütanöz bir hastalıktır. Asıl mutasyon, iki adet tümör supresör gen olan hamartin (TSC1) veya tuberinde (TSC2) gerçekleşmektedir. En sık görülen böbrek tümörleri, bu mutasyonlardan birini taşıyan 10 yaşından büyük çocukların %70-85'inde görülen anjiyomyolipomlar (AML)'dır. %1-4'ünde şeffaf hücreli BHK izlenmektedir [31, 32].

2.2. Histopatoloji

Böbrek hücreli kanserin histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflaması güncel olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.). Sınıflamanın temelinde tümör patolojisi, kromozomal değişiklikler ve moleküler yollar yer almaktadır.

Böbrek hücreli kanserin proksimal tübül epitel hücresinden köken aldığı düşünülmektedir. Çoğu sporadik olan böbrek kanserleri, her iki böbrekte eşit sıklıkta, tek taraflıdır. Böbrek tümörlerinin %75-80'ni şeffaf hücreli, %10-15'ni papiller, %5-10'nu kromofob, %3-7'sini onkositik, %1'den azını Bellini toplayıcı kanal kökenli ve sınıflandırılmayan grup oluşturmaktadır.

Şeffaf hücreli BHK, sporadik vakaların %80'nden fazlasını oluşturur. En sık 3. kromozomda bulunan VHL geninde meydana gelen değişiklikler (somatik mutasyon, promotörde hipermetilasyon ve heterozigosite kaybı) sorumlu tutulmuştur. Son çalışmada, tek başına VHL genindeki değişikliklerin şeffaf hücreli BHK gelişimi için yeterli olmadığı, ayrıca kromatin yeniden düzenlenme genleri olarak bilinen PBRM1,

BAP1 ve SETD2 mutasyonlarının eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu mutasyonlarla birlikte şeffaf hücreli BHK'de ölüm riski artmaktadır [33, 34].

Papiller BHK, histolojik ve sitogenetik olarak iki ana alt tip (tip 1 ve 2) olarak ayrılmaktadır. Agresif seyir de gösteren heterojen kalıtsal sendromlarda da papiller BHK görülebilmektedir. Genellikle bilateral ve multifokal olma eğilimindedirler [33, 34].

Kromofob BHK'de en önemli prognostik faktörler; tümör evresi, nekroz varlığı, sarkomatoid özellik ve damar invazyonudur [33, 34].

Papiller adenom, en uzun çapı ile 1,5 cm ve altında olan papiller renal tümörlerdir [33, 34].

Bellini toplayıcı kanal tümörleri agresif seyirli nadir görülen tümörlerdir. Tanısı için altı adet histolojik özellik gerekmektedir: 1) meduller yerleşim, 2) infiltratif büyüme paterni, 3) tübüler özellik, 4) dezmoplastik stromal reaksiyonun olması, 5) yüksek oranda atipi varlığı, 6) tümörün ne BHK,, ne de değişici ürotelyal hücre kanseri olması [34, 35].

Renal meduller karsinoma, erken yaşta ve orak hücreli anemisi olan hastalarda görülmektedir [34].

MiTF translokasyonlu BHK, esas olarak TFE3 ve TFEB genlerini içeren gen füzyonlarını barındırır ve genç hastalarda meydana gelir. Tanı sırasındaki ortalama yaş 31'dir. Tanı, güçlü bir nükleer TFE3 / TFEB immüno reaktivitesine ve TFE3 veya TFEB genlerini içeren bir translokasyonun varlığına dayanır (sırasıyla t (X; 1) (p11.2; q21) ve t (6,11) (p21; q12) [34].

Anjiyomyolipomlar arasında epitelioid AML, progresyon ve metastaz riski nedeniyle ayrı tutulmaktadır. Progresyon riski için prognostik faktörler; tüberöz skleroz kompleksinde yer alması, çok sayıda AML varlığı, nekroz varlığı, tümör

boyutunun 7 cm üzerinde olması, böbrek dışı yayılım, renal ven invazyonunun olması ve karsinom benzeri büyüme paterninin varlığı olarak tanımlanmıştır [34, 36].

Tablo 2.2. Böbrek Hücreli Kanser 2016 DSÖ Sınıflandırması

➤	Şeffaf hücreli BHK
➤	Multioküler şeffaf hücreli BHK
➤	Papiller BHK
➤	Hereditör leimyomatöz ilişkili BHK
➤	Kromofob BHK
➤	Bellini toplayıcı kanal karsinomu
➤	MiTF translokasyonlu BHK
➤	Renal medüller karsinom
➤	Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK
➤	Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
➤	Tübülökistik BHK
➤	Kazanılmış kistik hastalık ilişkili BHK
➤	Berrak hücreli papiller BHK
➤	Böbrek hücreli karsinom, sınıflandırılmayan
➤	Papiller adenom
➤	Onkositoma

Özellikle son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda izlenen kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili BHK yeni alt grubu oluşturmaktadır [34].

2.3. Tanı

2.3.1. Semptom ve Bulgular

Böbrek hücreli kanser vakalarının çoğu asemptomatik olup karın USG'de %50'si rastlantısal olarak tanı almaktadır [37]. Klasik triadı olan yan ağrısı, gros hematüri ve palpe edilebilen abdominal kitle varlığı hastaların ancak %9'unda bulunmaktadır ve bu bulguların varlığı lokal ileri hastalığa işaret etmektedir. Tanı esnasında hastaların %25'inde uzak metastaz ya da lokal ileri hastalık vardır. Metastatik hastaların %75'inde akciğere, %36'ında yumuşak dokulara, %20'sinde

kemiklere, %18'nde karaciğere, %8'inde cilde ve %8'inde santral sinir sistemine metastaz gelişmektedir [38].

Semptomatik hastalarda sağ kalım, insidental tanı konanlara göre daha kısa bulunmuştur. Semptomatik hastalarda 5 yıllık sağ kalım %44 iken, insidental tanı alanlarda %76 olarak izlenmiştir [38].

Erkeklerde sıklıkla sol taraflı gelişen ve redükte olmayan skrotal varikoseller BHK hastaların %11'inde saptanır. İnferior vena kava tutulumu; alt ekstremitelerde ödem, assit, hepatik disfonksiyon ve pulmoner emboli gibi farklı klinik sonuçlara neden olabilir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük, bulantı-kusma, palpe edilebilen lenf nodu varlığı, baş ağrısı ve kemik ağrısı gibi semptomlar metastatik hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [39, 40].

2.3.2. Paraneoplastik Sendromlar

Böbrek hücreli kanser hastaların birçoğunda tanı anında veya sonrasında sıklıkla eşlik eden sistemik semptomlar veya paraneoplastik sendromlar bulunmaktadır. Bu durum çeşitli hormonların (eritropoietin, gonadotropinler, insan koryonik somatomammoprotein, renin, paratiroid hormon ilişkili protein, adrenokortikotropik hormon benzeri protein, glukagon, insülin gibi) ektopik üretimiyle ilgilidir [41].

Anemi çoğunlukla kronik hastalık anemisi şeklinde olup daha çok ileri evre hastaların %29-88'inde görülmektedir. Diğer taraftan hastaların %1-5'inde artmış eritropoietin nedeniyle eritrositoz gelişebilmektedir [42].

Metastaz olmadan gelişen karaciğer disfonksiyonu Stauffer sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu olgularda BHK'ya karaciğer fonksiyon bozukluğu, ateş, halsizlik ve kilo kaybı eşlik etmektedir. Kötü prognoz ile ilişkili bu duruma tümör hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin neden olduğu ve olguların %7'sinde geliştiği bildirilmiştir. Nefrektomi sonrası sendrom bulguları gerileyebilmektedir [43, 44].

Ateş hastaların %20'sinde olmaktadır. Genellikle gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik eşlik etmektedir. Nedeni net olarak bilinmemektedir [45, 46].

Hiperkalsemi hastaların %15'inde litik kemik metastazlarına, paratiroid benzeri peptit salgılamasına, artmış IL-6 düzeyine, artmış prostaglandin düzeyine bağlı olarak gelişebilmektedir. Artmış prostaglandine bağlı olan hiperkalseminin indometazine yanıt verdiği bildirilmiştir [47, 48].

Sekonder amiloidoz (AA tip), hastaların %3-5'inde gelişmektedir. Kaşeksi ve sarkopeni diğer birçok tümörlerde olduğu gibi BHK'lı hastalarda da görülebilmektedir [5, 6, 49].

Trombositoz, BHK'lı hastalarda nadir olarak görülür ancak trombositoz varlığı ileri evre ve kötü prognoz göstergesidir [50, 51].

2.3.3. Görüntüleme

Nedeni bilinmeyen hematüri veya BHK'yı düşündüren semptom ve bulgular varlığında öncelikle USG ile böbrekte kitle varlığı değerlendirilmelidir. USG'nin yetersiz olduğu durumlarda ve/veya uzak organ metastaz varlığını değerlendirmek için BT ile görüntüleme yapılmalıdır. BT, kitle boyutu, kitlenin lokal invazyonu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz konusunda değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır [52, 53].

Solid böbrek kitlesi nedeniyle radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan, metastatik olmayan 2770 hastayı dahil eden bir çalışmada tümör boyutu ile RCC alt tipleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Tümör boyutu arttıkça, benign bir tümöre kıyasla kitlenin malign olma olasılığı, papillere göre şeffaf hücreli BHK olma olasılığı ve düşük dereceli malignite ile karşılaştırıldığında yüksek dereceli olma olasılığında anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Ayrıca 1 cm'den küçük tümörlerin sadece %1'i ve 2 cm'den küçük tümörlerin %9,2'si yüksek dereceli malignite olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle solid böbrek kitlelerinde mutlaka histolojik tanı konulması gerekmektedir [54].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), USG veya BT ile karakterize edilemeyen kitlelerde, böbrek yetmezliği ve kontrast madde alerjisi gibi radyokontrast verilemeyen olgularda, gebelik durumunda ve tümör trombüsü gibi vasküler tutulumu göstermede tercih edilebilir [55].

Pozitron emisyon tomografisi (PET), BHK hastalarında metastatik hastalığın tespitinde kullanılabilmektedir. Ancak kemik metastazlarının saptanması için radyonüklid taramadan daha duyarlı olmasına rağmen pahalıdır ve rutin evreleme için kullanımı sınırlıdır [56].

2.3.4. Böbrek Kitlelerinde Biyopsi

Modern BT ve MRG yöntemleri, böbrek kitlelerinin çoğunda spesifik görüntüleme kriterleri kullanılarak doğru bir şekilde değerlendirilmesine ve karakterize edilmesine izin vermektedir. Bu şekilde ileri tetkik yapılmasına gereksinim olmadan tedaviye geçilebilmektedir. Ancak bazı durumlarda böbrek kitlelerine biyopsi yapılması gerekmektedir. Radyolojik olarak belirsiz kitlelerde, takip planlanan küçük böbrek kitlelerinde, cerrahi riski yüksek olan, bozulmuş böbrek fonksiyonu olan, soliter böbrek, bilateral ve çok sayıda böbrek kitleleri olan, böbrek dışı primer malignitesi olan, lokal ileri veya metastatik hastalıkta, ablatif tedaviler öncesinde biyopsi yapılabileceği belirtilmektedir [57-59].

2.4. Evreleme

Böbrek hücreli kanser evrelemesinde 2017 yılında Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından yeniden düzenlenen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. BHK için 2017 TNM Evreleme Sistemi Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Böbrek Hücreli Kanser için TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör böbreğe sınırlı olup 7 cm'den küçüktür T1a: Tümör 4 cm'den küçüktür T1b: Tümör 4-7 cm
T2	Tümör 7 cm'den büyük olup böbreğe sınırlıdır. T2a: Tümör 7-10 cm arasında böbreğe sınırlıdır T2b: Tümör 10 cm'den büyüktür ve böbreğe sınırlıdır.
T3	Tümör majör venlere invazyon yapmış veya sürrenal bezi veya perirenal bölgeyi tutmuş ancak gerotayı aşmamıştır. T3a: Tümör renal veni veya sürrenal bezi veya perirenal dokuyu tutmuştur. T3b: Tümör renal ven ya da inferior vena kavayı diyafram altında tutmuştur. T3c: Tümör vena kavayı diyafram üstünde tutmuştur.
T4	Tümör gerota fasyasını aşmıştır. (İpsilateral adrenal gland invazyonu dahil)
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre I	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0
Evre III	T1 veya T2, N1, M0 T3, N0 veya N1, M0
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1 veya T4, herhangi bir N, M0

2.5. Prognostik Faktörler

Böbrek hücreli kanser hastalarında prognozu etkileyen faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir. TNM evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımını değerlendirmek için kullanılır. Hastalığın anatomik yayılımı, en güvenilir prognostik faktördür. BHK'de beş yıllık sağ kalımlar sırasıyla evre I'de %81, evre II'de %74, evre III'de %53 ve evre IV'de %8 olarak saptanmıştır [60, 61].

Histolojik özelliklere göre de sağ kalım değişmektedir. BHK'in histolojik özelliklerini Fuhrman derecesi, BHK alt tipi, sarkomatoid özellik, tümör nekrozu, mikrovasküler ve toplayıcı sistemin invazyonu oluşturmaktadır [62]. Tümörün derecesi sağ kalım ile ilişkili bağımsız bir faktör olup derece 1'de %89, derece 2'de %65 ve derece 3-4'de %46 bulunmuştur [63, 64]. Histolojik koagülatif tümör nekrozu, şeffaf hücreli ve kromofob BHK için bağımsız bir prediktif değere sahip olup Stage, Size, Grade, Necrosis Skorumu Sisteminin (SSIGN) bir parçasıdır [65, 66].

Hasta performans durumu, lokalize semptomlar, kaşeksi, anemi ve trombosit sayısını içeren klinik faktörlerin de özellikle metastatik hastalığı olan hastalarda sağ kalımı öngördüğü gösterilmiştir [67-70].

Tümörün anatomik yayılımı, histopatoloji ve klinik faktörlerin bir arada kullanıldığı pek çok sistem kullanılmıştır. En sık kullanılan UCLA (University of California, Los Angeles) Integrated Staging System (UISS)'dir. UISS, beş ayrı kategoriden oluşmakta ve nefrektomi sonrası sağ kalımlar öngörülebilmektedir [71] (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. UISS Kategorilerine Göre Böbrek Hücreli Kanserde Prognoz

UISS evresi	TNM sistemi	Fuhrman	ECOG performans durumu	2 yıllık Sağ kalım	5 yıllık Sağ kalım
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

Metastatik BHK'da prognostik ve/veya prediktif olarak araştırılan potansiyel pek çok moleküler belirteç vardır. Karbonik anhidraz IX, VEGF, HIF-1, yüksek çoğalma

göstergesi-Ki67, p53, E-kadherin ve CD44 (hücre yapışması) dahil olmak üzere çok sayıda moleküler prognostik belirteç araştırılmıştır [72].

Son yıllarda, gen ekspresyonu profili ümit verici görünmektedir [73]. Gen imzalarının BHK'de farklı risk gruplarını saptadığı bilinmektedir. Primer tümörlerin gen ekspresyonu, ilgili hastalardaki metastatik durumu hakkında bilgi verir ve prospektif olarak valide edilirse BHK'de tanı testlerinin prediktif değerini güçlendirecektir [74]. Daha yakın bir zamanda, 16 gen analizinin SSIGN skoruna kıyasla lokalize BHK'de progresyonsuz sağ kalım (PSK) tahminini iyileştirdiği gösterilmiştir [75]. Bu veriler moleküler analizin daha önce belirlenmiş bir klinik ve histo-anatomik parametrelere ilave fayda sağlayabileceğini ve gelecekte bireysel bir risk değerlendirmesini sağlayabileceğini göstermektedir. Dolaşımdaki DNA, microRNA veya DNA metilasyon durumu gibi diğer olası belirteçler BHK'de prognostik değer göstermekte olup bunlarla ilgili araştırmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, TP53 ve KDM5C'deki genomik değişiklikler (GA-Genomik alterations) de metastatik BHK'de sıklıkla bulunur. Yapılan çalışmada, BAP1'deki GA daha kötü IMDC risk grubu (iyi %8, orta %23 ve kötü %20, $p = 0,023$) ve daha kötü genel sağ kalım (GSK) (HR 1,7; %95 CI: 1,1-2,5, $p = 0,01$) ile ilişkili bulunmuştur. PBRM1 (HR = 0,6; %95 CI: 0,4-0,8; $p = 0,001$) ve KDM5C'deki (HR = 0,4; %95 CI: 0,2-0,8; $p = 0,007$) GA daha iyi GSK ile ilişkilendirilmiştir. SETD2, TP53 ve VHL prognoz ile ilişkili bulunmamıştır ($p > 0,4$) [76].

Malign doku örneklemelerinde tümör hücrelerinin kronik inflamatuvar reaksiyon bölgesinde yoğunlaşmış olması, tümör prognozu ve inflamatuvar hücreler ile ilişkisine yönelik çalışmalara neden olmuştur. Tümöre karşı gelişen inflamatuvar yanıtta lenfosit sayısı azalırken nötrofil sayısı artar. Bu durum inflamatuvar hücrelerin prognoza ve sağ kalıma etkisinin araştırılması fikrini doğurmuştur.

Pek çok kan parametresine de BHK hastalarında prognostik amaçla bakılmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, lökosit, trombosit, kalsiyum ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri bunlardan birkaç örnektir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR); BHK ve nötrofil arasında prognoz ilişkisi ilk olarak 2003 yılında interferonla tedavi edilen metastatik BHK olgularında yapılmış ve tedavi öncesi nötrofil sayısının genel sağ kalımın önemli bir prediktörü olduğu görülmüştür [77].

Platelet lenfosit oranı (PLR) yüksekliği tirozin kinaz inhibitörü alan metastatik BHK’da kısa GSK ile ilişkilendirilmiştir [78, 79].

2.6. Evre IV Böbrek Hücreli Kanserde Prognostik Faktörler

Metastatik ve tekrarlayan BHK tanısı olan hastaların prognozu kötü seyreder. Bu hastaların seyrinin değişken olması ve bazı hastaların diğerlerinden daha uzun yaşamaları bazı prognostik faktörlerin önemini ortaya koymuştur. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)’de tedavi edilen 463 hastanın olduğu çalışmada beş faktörün prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür [68, 80]. Serum LDH, kalsiyum ve hemoglobin değeri, tanı sonrası tedaviye kadar geçen süre ve hastaların performans durumu üzerine kurulmuş 5 maddelik bir değerlendirme sistemidir ve metastatik hastalarda kullanılır (Tablo 2.5). Bu risk faktörleri olmayan hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranı %71, bir ya da ikisine sahip olanların 1 yıllık sağ kalım oranı %42,3, üç ve üzerinde risk faktörü olanlarda ise sağ kalım oranı %12 olarak bulunmuştur.

Tablo 2.5. MSKCC Risk Skorlama Sistemi

➤ Karnofsky performans skorunun %80’in altında olması
➤ Serum LDH düzeyinin normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olması
➤ Düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl’den yüksek olması
➤ Hemoglobin düzeyin normalin alt sınırından düşük olması
➤ Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması

Hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı günümüzde, metastatik BHK olgularında kullanılacak yeni bir risk skorlama sistemi geliştirilmiştir. Heng modeli denilen bu sistem sunitinib, sorafenib veya bevasizumab+interferon kullanan 645 hastanın verileri incelenerek oluşturulmuştur [81]. Bu modelde 6 risk faktörü bulunmaktadır. Heng skorlama sistemi Tablo 2.6’da gösterilmiştir.

Herhangi bir risk faktörünün olmadığı iyi risk kategorisinde ortalama sağ kalıma ulaşılmadığı, 2 yıllık genel sağ kalımın %75 olduğu görülmüştür. Bir veya iki risk faktörünün olduğu orta risk kategorisinde ortalama sağ kalımın 27 ay olduğu ve 2 yıllık genel sağ kalımın %53 olduğu gözlenmiştir. Üç veya daha yüksek risk faktörünün olduğu yüksek risk kategorisinde ortalama sağ kalımın 8,8 ay olduğu ve 2 yıllık genel sağ kalımın %7 olduğu saptanmıştır [81].

Tablo 2.6. Heng Risk Skorlama Sistemi

➤ Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
➤ Düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl'den yüksek olması
➤ Hemoglobin düzeyin normalin alt sınırından düşük olması
➤ Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması
➤ Nötrofil sayısının normalin üst sınırından yüksek olması
➤ Trombosit sayısının normalin üst sınırından yüksek olması

2.7. Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisi

2.7.1. Metastatik Olmayan Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisi

Lokalize BHK'da definitif tedavi çoğunlukla kür sağlayabilir. Metastaz bulunmayan evre I, II ve III hastalığı olan hastalar için cerrahi tercih edilen tedavi yöntemidir. Radikal nefrektomi (RN) veya uygun seçilmiş hastalar için renal parankimi korumak için parsiyel nefrektomi (PN) tercih edilir.

Primer tümör kitlesi immün sistem üzerinde olumsuz etki yaptığı için sitoredüktif nefrektominin (SRN) immünoterapötik etkiyi artırarak seçilmiş hastalarda GSK'yı olumlu yönde etkilediği ve prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir [82]. Metastazektomi uygulanabilir hastalığı olan olgularda metastazektominin GSK'ya katkısı olmaktadır [83].

Bilateral tümör varsa, radikal nefrektomi ile diyaliz ihtiyacı oluşacaksa ya da hasta soliter böbrekli ise PN tercih edilir. Radikal nefrektomi ile karşılaştırıldığında PN'de mortalite, kardiyovasküler olay ve renal fonksiyon kaybı daha azdır [84]. T1a ve T1b tümörlü hastalara PN önerilir; çünkü erken evre BHK'de özellikle uzun

dönemde kardiyovasküler yan etkiler daha az olduğundan PN'nin daha iyi sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [85].

Ablatif tedaviler (radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon); küçük kortikal tümörler (≤ 3 cm), 70 yaş üstü hastalar, yüksek cerrahi riski olan hastalar, soliter böbrek, bozulmuş böbrek fonksiyonu, kalıtsal BHK veya multipl bilateral böbrek tümörü olan hastalarda seçeneklerdir.

Aktif izlem, önemli komorbiditeleri olan veya yaşam beklentisi kısa olan ve 4 cm altında solid böbrek tümörü olan yaşlı hastalarda bir seçenektir. Küçük böbrek tümörlerinin büyümesi (ortalama 3 mm / yıl) çoğu vakada düşüktür ve metastatik hastalığa ilerlemesi %1–2 oranında rapor edilmiştir [86].

2.7.2. Lokal Böbrek Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası İzlem

Böbrek hücreli kanser olgularında küratif cerrahi rezeksiyon sonrası hastaların %20-30'unda izlemde metastaz gelişmektedir. En sık metastaz akciğere olmaktadır. Çoğunlukla ilk 2 yıl içinde (ortanca süre 1,3 yıl) metastaz gelişmekte olduğundan bu dönem takipleri önem arz etmektedir. Tedaviden 10 yıl sonra, lokal veya uzak rekürrensi olan hastalar olduğu için, izlemi durdurmak için en uygun zamanın ne olduğu belirsizdir [87].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberi opere T1a BHK'de izlemi ilk 2 yıl altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yıllık kontrol şeklinde önermektedir. Her kontrolde öykü, fizik muayene, serum biyokimya bakılması önerilmektedir. Karın görüntülemesi nefrektominin üçüncü ayında yapılır, negatifse sonraki 12. ayda önerilir. İlk 3 yıl, yıllık akciğer görüntülemesi de önerilir [88].

Evre II ve III'te ise T1a ve T1b'ye göre lokal rekürrens ve metastaz riski daha yüksek olduğu için hasta daha sık aralıklarla değerlendirilir. İlk 3 yıl 3-6 ayda bir; sonraki 2 yıl ise yıllık değerlendirme önerilir. Görüntüleme sıklığı ise nefrektomi sonrası üçüncü ayda başlayacak şekilde ilk 3 yıl 6 ayda bir; sonraki 2 yıl ise yılda bir toraks ve abdomen görüntülemesi olarak önerilmektedir. USG düşük riskli hastada bir

görüntüleme seçeneği olup, yüksek riskli hasta grubunda BT tercih edilir. Evre III hastalarda USG ile izlem konusunda görüş birliği yoktur ama evre II hastalarda USG ile abdomen değerlendirme öneri düzeyi 2B olarak geçmektedir. Kemik ya da kranial görüntülemenin ise rutin değil, klinik şüphe ve semptom durumunda yapılması önerilmektedir [88].

Nefrektomi sonrası kullanılan UISS (Tablo 2.4) ile hastalar düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmaktadırlar. UISS evre 1'dekiler düşük risk, evre 2-3'tekiler orta risk, evre 4-5'tekiler yüksek risk kategorilerini oluşturmaktadır. Hastalar bulundukları risk kategorisine göre UISS doğrultusunda da takip edilebilirler.

Düşük risk kategorisindeki hastalara yıllık öykü, muayene, kan biyokimyası ve akciğer tomografisi önerilmektedir. Sonrasında ise 24. ve 48. aylarda abdomen BT önerilmektedir. Beş yıldan sonra nüks riski çok düşük olduğu için bu gruba beş yıldan sonra takip önerilmemektedir [89].

Orta risk kategorisindeki hastalara üç yıl boyunca altı ayda bir, üçüncü yıldan sonra ise yılda bir kontrol önerilmektedir. Kontrollerde öykü, muayene, serum biyokimya, toraks BT önerilmektedir. Abdomen BT birinci yılda ve sonraki her iki yılda bir çekilmelidir. Bu gruptaki hastalar beş yıldan sonra da takip edilmelidirler [89].

Yüksek risk kategorisindeki hastalara ilk üç yıl boyunca altı ayda bir, üçüncü yıldan sonra ise yılda bir kontrol önerilmektedir. Kontrollerde öykü, muayene, kan biyokimyası, toraks BT önerilmektedir. Karın görüntülemesi ilk iki yıl boyunca altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yılda bir önerilmektedir. Beş yıldan sonra da takip önerilmektedir [89].

2.7.3. Lokal Böbrek Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası Adjuvan tedavi

Evre I, II ve III BHK'de nefrektomi sonrası adjuvan tedavinin rolü NCCN önerilerine göre yoktur. Randomize çalışmalarda komplet rezeksiyon sonrası BHK'lı olgularda adjuvan IFN- α , yüksek doz IL-2 ya da kombine sitokin tedavisi tek başına

izlemle karşılaştırıldığında adjuvan tedavinin nüks ya da klinik progresyon zamanında gecikme yaratmadığı görülmüştür [90].

Çok merkezli faz 3 çalışmada (ECOG-ACRN E2805) yüksek histolojik dereceye sahip T1b ve daha büyük tümör çaplı BHK hastalarında nefrektomi sonrası sunitinib/sorafenib plasebo ile karşılaştırıldığında adjuvan tedavinin sağ kalıma katkısı saptanmamıştır [91]. Aynı şekilde nefrektomi sonrası adjuvan radyoterapinin de inkomplet rezeksiyon ve lenf nodu tutulumu olsa bile yararı gösterilememiştir.

2.7.4. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisinde Cerrahi

Evre IV cerrahi olarak rezeke edilebilen kitleye sahip BHK hastalarına adjuvan tedavi öncesi sitoredüktif cerrahi önerilmektedir. Southwest Oncology Group Trial (SWOG) ve The European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) faz 3 çalışmalarında evre IV hastalarda nefrektomi sonrası IFN- α tedavisi ve cerrahi yapılmaksızın tek başına IFN- α tedavisi karşılaştırıldığında ortalama sağ kalımın cerrahi yapılan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür [92, 93]. Sitoredüktif nefrektominin interferon ile tedavi edilen metastatik BHK'da, hasta performans durumundan, metastazların bulunduğu bölgeden ve ölçülebilir hastalık varlığından bağımsız olarak genel sağ kalımı önemli ölçüde artırdığı görülmektedir [94].

Sadece akciğer metastazı olan iyi prognostik faktörlere sahip, performans durumu iyi olan hastalar sitoredüktif cerrahiden daha çok fayda görür. Metastatik lezyonların tamamen çıkarılması klinik prognozun iyileşmesinde katkıda bulunmaktadır [95]. Senkron metastatik yayılımı olan hastalarda, hastalık rezektabl ise ve hasta iyi bir performans durumuna sahipse metastazektomi yapılmalıdır. Yeni tedavi yöntemleri ile bile metastazektomi olasılığı sürekli olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Uzamış sağ kalımın en önemli belirleyicisi rekürrens nefrektomiden ne kadar süre sonra ortaya çıktığıdır. Nefrektomiden sonraki bir yıl içinde metastaz geliştirenlerde 5 yıllık sağ kalım %9 iken bir yıldan sonra geliştirenlerde %55

bulunmuştur. Soliter metastazı olanların 5 yıllık sağ kalımı %54 iken çoklu metastazı olanlarda ise %29 olmuştur [96].

2.7.5. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanser Tedavisinde Radyoterapi

Böbrek hücreli kanser radyorezistan bir tümördür. Konvansiyonel ve stereotaktik radyoterapi ağırlı kemik metastazlarında, ağırlı lokal nükslerde ve beyin metastazlarında palyasyon amacı ile etkin olarak kullanılmaktadır [97, 98]. Yüksek riskli hastalarda tümöre yönelik radyoterapi ise etkili değildir [99].

2.7.6. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanser Tedavisinde Kemoterapi

Böbrek hücreli kanserde sitotoksik kemoterapiye yanıt oranlarının düşük olması, böbrek tübül hücrelerinde çoklu ilaç direnci proteini (MDRP)-1 ve hücre dışına birçok ajanın transportundan sorumlu p-glikoprotein ekspresyonundaki artışa bağlanmıştır. En çok çalışma yapılan floksuridin ve 5-fluorourasil (5-FU)'in GSK'ya katkısı %5-10'u geçmemiştir [100, 101].

2.7.7. İleri Evre Böbrek Hücreli Kanserde Sistemik Tedavi

Son 10 yılda metastatik BHK yönetiminde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. 2000'li yılların ortalarına kadar, tedavi seçenekleri interlökin 2 (IL-2) ve interferon alfa (IFN-a) ile sınırlı iken, yüksek yan etki ve düşük yanıt oranları ile kullanımı sınırlanmıştır. O zamandan bu yana, metastatik BHK tedavisinde hedefe yönelik tedaviler, immunoterapötik ajanlar ve bunların kombine kullanımı onaylanmıştır. VEGF ve reseptörlerini, rapamisin (mTOR) yolağını inhibe eden hedefe yönelik tedaviler, 2000'li yılların ortalarından sonuna kadar olan dönemde gündeme gelerek metastatik BHK için standart tedavi seçeneklerini genişletmeyi başarmıştır [102].

İnterlökin-2, periferik dolaşımdaki T lenfositlerinde, tümör hücrelerinde lizise yol açan por oluşturucu protein sentezini uyarır. Yüksek doz bolus interlökin-2 ile yapılan immünoterapi, BHK'ya karşı immün yanıtı aktive ederek hastaların bir

kısımında tümör regresyonunu sağlamaktadır. 2005'in sonlarına kadar yüksek doz IL-2, nadir de olsa tam yanıt alınabilmesi nedeniyle ilk seçenek olarak görülmekteydi [103, 104]. Rezeke edilemeyen ya da nüks şeffaf hücreli BHK'da NCCN, yüksek doz IL-2 tedavisini kategori 2A ile ilk basamak tedavi olarak önermektedir [88].

Etkin olmasına rağmen yüksek doz IL-2'nin ciddi toksisitesi mevcuttur ama yapılan çalışmalarda da düşük ya da orta doz IL-2'nin, yüksek doz IL-2 kadar efektif olmadığı görülmüştür [105, 106]. Yüksek doz IL-2'nin toksik etkileri ateş, vasküler kaçak sendromu, çoklu organ yetmezliği, hipotansiyon, sıvı retansiyonu, azotemi, oligüri, kardiyak aritmiler, metabolik asidoz, dispne ve dermatolojik komplikasyonlar olarak görülebilmektedir [107].

İnterferon – α (IFN- α), yabancı antijenlere veya viral enfeksiyonlara karşı makrofajlardan ve lenfositlerden salgılanan, immumodülatör, antianjiojenik ve antiproliferatif etkileri olan bir glikoprotein olup 1980'lerin ortalarında antitümör etkinliği saptanan bir ajandır. BHK'da yanıt oranı %15 düzeyinde olup tam yanıt çok nadirdir. 2008 yılında yapılan bir meta analizde metastatik BHK tanısı ile IFN- α kullanan hastaların ortalama sağ kalımı 11,4 ay; IFN- α kullanmamış hastaların ortalama sağ kalımı ise 7,6 ay bulunmuştur [108]. En sık yan etkileri halsizlik, yorgunluk, miyalji, ateş, iştahsızlık gibi grip benzeri semptomlardır [109]. Hedefe yönelik ajanlarla elde edilen yüksek yanıt oranları ve bu yanıtların uzun süreli olması üzerine IFN- α tedavideki yerini kaybetmiştir. Ancak ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu'nun yayınladığı Sağlık Uygulama Tebliği'indeki geri ödeme koşulları nedeniyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Şeffaf hücreli BHK patogenezinde VHL inaktivasyonuna bağlı HIF birikimi, VEGF ve PDGF aşırı ekspresyonuna ve sonuç olarak yeni damar oluşumuna neden olur [110]. Bu süreç, BHK'nın gelişmesine ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır [30]. İki farklı yaklaşım VEGF yolunun blokajında klinik aktiviteye sahiptir; VEGF reseptörünün intraselüler parçasını bloke eden küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, pazopanib, aksitinib, sorafenib, cabozantinib ve lenvatinib), VEGF'in reseptörüne bağlanmayı engelleyen ve dolaşan VEGF'ye bağlanan monoklonal antikor (bevacizumab) [111].

Sunitinib, metastatik şeffaf hücreli BHK birinci basamak tedavisinde en sık kullanılan oral VEGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden biridir. VEGFR-2, PDGFR- β , c-KİT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe eden çok hedefli bir ajandır.

2007 yılında yayınlanan çok merkezli faz 3 çalışmasında daha öncesinde herhangi bir tedavi almayan 750 metastatik şeffaf hücreli BHK hastası sunitinib veya IFN alacak şekilde iki kola randomize edilmiştir. Ortanca PSK sunitinib alanlarda 11 ay iken IFN alanlarda 5 ay bulunmuştur ($p < 0,001$). Sunitinib ayrıca IFN- α 'dan daha yüksek objektif yanıt oranı ile ilişkilendirilmiştir (%31'e karşılık %6, $p < 0,001$) [112]. Ortanca GSK sunitinib alanlarda 26,4 ay iken IFN alanlarda 21,8 ay olup istatistiksel olarak sınırda bulunmuştur ($p < 0,05$). IFN- α grubu içinde, hastaların %33'ü sunitinib ve %32'si de çalışmadan ayrıldıktan sonra diğer VEGF inhibitörlerini almıştır. Objektif yanıt oranı sunitinib için %47 iken IFN- α için %12 ($p < 0,001$) olarak izlenmiştir. Sunitinib ilişkili üçüncü derece yan etkiler arasında en sık bildirilenler; hipertansiyon (%12), yorgunluk (%11), ishal (%9) ve el-ayak sendromu (%9) olmuştur [113].

2015 yılında yapılan başka bir çalışmada sunitinibin beyin metastazı olan, şeffaf hücreli dışında BHK histolojisine sahip olan ve kötü performansa sahip hastaların olduğu alt gruplarda güvenli profile sahip olduğu gösterilmiştir [114]. Metastatik BHK hastalarının verilerinin retrospektif incelendiği 2016'da yapılan bir çalışmada birinci basamak tedavi olarak pazopanib ve sunitinib alan hastalar incelendiğinde iki grup arasında PSK (22,3 aya karşılık 22,6 ay, $p = 0,65$) ve GSK (8,4 aya karşılık 8,3 ay, $p = 0,17$) farkı bulunamamıştır [115, 116].

Bu çalışmalara ve sunitinibin tolere edilebilirliğine dayanarak, NCCN sunitinibi nüks olan veya rezeke edilemeyen evre IV şeffaf hücreli BHK hastaların birinci basamak tedavisinde kategori 1 düzeyinde önermektedir.

Sorafenib, VEGF reseptör 1, 2 ve 3; PDGF reseptör-beta, RAF ve c-KIT inhibisyonu yapan oral tirozin kinaz inhibitörüdür.

2007’de yayınlanan TARGET faz III çalışmasında, tedaviye dirençli metastatik BHK olan 903 hasta rastgele günde iki kez 400 mg sorafenib veya plasebo grubuna ayrılmıştır. Sorafenib grubunda PSK 5,5 ay iken plasebo grubunda 2,8 ay olarak kaydedilmiştir (p <0,001). GSK sorafenib grubundaki hastalar için 19,3 ay; plasebo grubundaki hastalar için 15,9 ay (p = 0,02) olarak bulunmuştur [117]. Bununla birlikte sorafenib koluna geçen plasebo kolundaki hastalarda, sorafenib ile daha iyi sağ kalım oranları elde edilmiştir (17,8 aya karşılık 14,3 ay, p = 0,03) [118].

Tekrarlayan veya rezeke edilemeyen seçilmiş evre IV şeffaf hücreli BHK hastalar için NCCN sorafenibi, birinci basamak tedavi olarak kategori 2A seçeneği olarak önermektedir [88].

Pazopanib, VEGF reseptör 1, 2, 3; PDGFR-alfa ve beta ve c-Kit’i inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür.

Pazopanibin etkinliğini değerlendiren çok merkezli randomize faz 3 bir çalışmada önceden sitokin tedavisi almış veya hiç tedavi almamış lokal ileri ve/veya metastatik BHK’lı hastalar oral pazopanib (800 mg/gun) (n=290) veya plasebo (n=145) gruplarına randomize edildikten sonra bakılan ortanca PSK tüm popülasyonda pazopanib grubunda daha uzun bulunmuştur (9,2 aya karşılık 4,2 ay, p<0,001). Daha önce tedavi almamış olan hastalarda PSK pazopanib kolunda 11,1 ay iken plasebo kolunda 2,8 ay bulunmuştur (p<0,001). Daha önce sitokin tedavisi almış hastalarda PSK pazopanib alanlarda 7,4 ay iken plasebo alanlarda 4,2 ay bulunmuştur (p<0,001) [119].

COMPARZ çalışmasında sunitinib, pazopanib ile karşılaştırılmış olup PSK iki kolda da benzer bulunmuştur (pazopanib kolunda 8,4 ay iken sunitinib kolunda 9,5 ay, p>0,05). Çalışmada her iki grubun benzer GSK gösterdiği saptanmıştır (pazopanib kolunda 28,4 ay iken sunitinib kolunda 29,3 ay, p=0,28). Yan etkiler ve hayat kalitesi analizlerine göre pazopanibin daha iyi tolere edildiği saptanmıştır [120].

COMPARZ sonuçları, PISCES adı verilen daha küçük bir faz 3 çalışmasının sonuçlarıyla desteklenmiştir. Bu çalışmada hastaların %70'i yan etkilerinin daha az olması nedeniyle pazopanibi öncelikli tercih etmişler ($p<0.001$) [121].

Nüks olan ya da evre IV şeffaf hücreli BHK olgularında NCCN pazopanibi, birinci basamak tedavide kategori 1 düzeyinde önermektedir [88].

Aksitinib, VEGF reseptör 1, 2 ve 3 inhibitörü olan oral bir ajandır. Aksitinibin in vitro deneylerde VEGF-2 inhibisyonu, sunitinibe göre 40 kat daha fazladır.

Özellikle berrak hücreli karsinomlu hastalar için ikinci basamak tedavi olarak, aksitinib sorafenib ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında daha iyi objektif yanıt ve daha uzun ortanca PSK göstermiştir. Hastalar 2:1 aksitinib (günde iki kez 5 mg) veya sorafenib (iki kez 400 mg) almak için randomize edilmiştir. Aksitinib ile tedavi edilen hastalarda görülen ortanca PSK 10,1 ay (%95 CI:7,2-12,1) iken, sorafenib ile tedavi edilenler için 6,5 ay (%95 CI:4,7-8,3) olarak bulunmuştur. Yan etkiler aksitinib alan kolda %10'dan daha fazla farkla daha sık görülmüştür. Aksitinibe bağlı görülen yan etkiler: ishal, hipertansiyon, kilo kaybı, iştah azalması, disfoni, hipotiroidizm ve üst karın ağrısı iken, sorafenib tedavisi ile daha sık görülen yan etkiler palmar-plantar eritrodiastezi, döküntü, alopesi ve eritemdir [122, 123].

Metastatik BHK tanılı hastalarda aksitinibin doz titrasyonunun etkinliği ve güvenliği ile ilgili yapılan randomize faz 2 çalışmada tüm hastalar 4 hafta boyunca günde iki kez 5 mg dozunda aksitinib aldıktan sonra plasebo titrasyon grubu (günde iki kez 5 mg) ve artmış titrasyon grubu (günde iki kez önce 7 mg sonra 10 mg şeklinde doz artımı) olarak randomize edildikten sonra doz artımı yapılan grupta objektif yanıtın daha yüksek olduğu görülmüştür [124].

Bu çalışmalara göre NCCN aksitinibi, birinci basamak tedavide kategori 2A düzeyinde önermektedir [88].

Bevasizumab, VEGF'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Bu antikor VEGF-A'ya bağlanarak ligandın tüm biyolojik aktif formlarını nötralize eder.

Çok merkezli faz 3 çalışma olan AVOREN çalışmasında daha önceden hiç tedavi almamış 649 metastatik BHK hastası IFN- α veya bevasizumab+IFN- α 'ya randomize edilmiştir. İstatistiksel anlamlı olacak şekilde PSK bevasizumab+IFN- α kolunda daha iyi bulunmuştur (10,2 aya karşılık 5,4 ay, $p<0,001$). Ayrıca objektif yanıt oranı da bevasizumab+IFN- α kolunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%31'e karşılık %13, $p<0,001$) [125].

Bevasizumab ile ilgili bir diğer çalışma ise CALGB (Cancer and Leukemia Group B)'dir. Bu çalışmada metastatik BHK'lı hastalar ($n=732$) IFN- α veya IFN- α +bevasizumab tedavi kollarına randomize edilmiştir. Bevasizumab+IFN- α kolunda ortalama PSK 8,5 ay iken yalnız IFN- α alanlarda 5,2 ay bulunmuş ($p<0,001$). Bevasizumab+IFN- α alanların ortalama GSK 18,3 ay iken yalnız IFN- α alanların ise 17,4 ay bulunmuş ($p=0.069$) [126].

Nüks olan veya rezeke edilemeyen evre IV şeffaf hücreli BHK hastalarında NCCN, bevasizumab+IFN- α tedavisini birinci basamak tedavide kategori 1 düzeyinde önermektedir [88].

Temsirolimus, çeşitli down regülasyon proteinler aracılığı ile mikronutrientleri, hücre büyümesini, apoptozu ve anjiyogenezi düzenleyen mTOR'u inhibe eden bir rapamisin analogudur.

Etkinlik ve güvenliliği, çok merkezli randomize faz 3 çalışma olan ARCC çalışmasında incelenmiştir. Bu çalışmada daha önceden sistemik tedavi almamış 626 kötü prognozlu metastatik BHK'lı hasta 3 gruba randomize edilmiş; 3 MU IFN- α haftada 3 kez S.C (18 MU'ya çıkılacak şekilde) ($n=207$), temsirolimus 25 mg ($n=209$), temsirolimus 15 mg+6 MU IFN- α haftada 3 kez S.C kombinasyonu ($n=210$). PSK tek başına temsirolimus alanlarda, tek başına IFN- α alanlara göre daha uzun bulunmuştur ($p<0,001$) (ortalama PSK temsirolimus, IFN- α ve kombinasyon grupları için sırasıyla 3,8 ay, 1,9 ay ve 3,7 ay). Ortalama GSK temsirolimus grubunda IFN- α ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (temsirolimus 10,9 ay iken IFN- α 7,3 ay, $p=0,008$) [127].

Yaygın ciddi toksisite arasında anemi, asteni ve dispne (tedaviye bağılı gelişen pnömonit nedeniyle) yer almaktadır. mTOR aracılı lipid ve glukoz metabolizmasının inhibisyonuna sebep olduğu için yaygın olarak hiperkolesterolemi, hiperlipidemi ve hiperglisemi de görülmektedir.

Kötü prognozlu nüks veya rezeke edilemeyen evre IV şeffaf hücreli BHK hastalarında NCCN, temsirolimus tedavisini birinci basamak tedavide kategori 1 düzeyinde önermektedir [88].

Everolimus, ağızdan alınan mTOR inhibitörüdür. Faz 3 RECORD-1 çalışmasında VEGFR hedefe yönelik tedavi altında progresyon gelişen 416 metastatik BHK'lı hasta everolimus (günde 10 mg oral) ve plasebo gruplarına randomize edilmiş. Plasebo alan hastalarda progresyon olması durumunda everolimus grubuna geçişe izin verilmiştir. Ortanca PSK'nin everolimus grubunda plaseboya oranla belirgin olarak daha uzun çıkması üzerine (4 aya karşılık 1,9 ay, $p<0,001$) çalışmanın çift-körlü fazı sonlandırılmış. Hastalık stabilizasyonu everolimus alanların %63'ünde, plasebo alanların ise %32'sinde gözlenmiş. GSK açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmamakla birlikte plasebodan everolimusa geçişlerin olumsuz etkileri de hesaplandığında, plasebo ile karşılaştırıldığında everolimusun sağ kalımı 1,9 kat uzattığı gösterilmiştir [128].

Cabozantinib, VEGF reseptörleri, MET ve AXL'yi inhibe eder. Progresif medüller tiroid kanseri olan hastalar için FDA onaylıdır. İlk çalışma METEOR adlı faz 3 çalışması olup daha önce başka tirozin kinaz inhibitörleri ile progrese olan 658 BHK'lı hasta cabozantinib (60mg/gün), everolimus (10 mg/gün) kollarına randomize edildikten sonra izlemde PSK'nın cabozantinib kolunda 7,4 ay, everolimus kolunda ise 3,8 ay olduğu görülmüş. Objektif yanıt oranı cabozantinib için %21, everolimus için %5 bulunmuştur [129]. METEOR çalışmasının final analizlerinde cabozantinib kolunda GSK 21,4 ay iken everolimus kolunda 16,5 ay bulunmuş. En sık yan etkiler cabozantinib kolunda hipertansiyon, diyare ve yorgunluk iken everolimus kolunda anemi, yorgunluk ve hiperglisemi olmuş [130]. Randomize faz 2 CABOSUN çalışmasında, daha öncesinde tedavi almamış lokal ileri ve metastatik orta-kötü

prognozlu 157 BHK hasta çalışmaya dahil edilmiş. Ortanca PSK cabozantinib kolunda 8,2 ay iken sunitinib kolunda 5,6 ay olarak tespit edilmiştir [131].

METEOR çalışması sonrasında NCCN, cabozantinibi birinci basamaktan sonraki basamakta kategori 1 düzeyinde önermektedir [88].

Lenvatinib, standart tedaviye dirençli diferansiye tiroid kanserinde yeni kullanıma giren tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha önce antianjiyojenik ajan kullanmış metastatik ya da rezeke edilemeyen 153 şeffaf hücreli BHK hastası ile yapılan faz 2 çalışmada randomize olarak lenvatinib, everolimus ya da lenvatinib+everolimus olarak hastalar 3 gruba ayrılmış olup PSK ve GSK lenvatinib+everolimus alan grupta everolimus monoterapisi alan gruba göre daha uzun bulunmuştur [132, 133].

Bu çalışmaların sonucunda NCCN, lenvatinib+everolimus tedavisini birinci basamak sonrasında tedavi seçeneği olarak kategori 1 düzeyinde önermektedir [88].

Programlanmış ölüm-1 (PD-1), sadece aktive T hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. PD-1'in bilinen iki tane ligandı olan PD-L1 ve PD-L2; antijen sunan hücreler, tümör hücreleri ve T-hücrelerinin kendileri de dahil olmak üzere çeşitli hücreler üzerinde eksprese edilebilen proteinlerdir. Ligandlarına bağlandığında, PD-1 normalde etkili bir T hücresi tepkisine yol açan sinyal yollarını inhibe eder [134].

Nivolumab, metastatik BHK'lı hastaların tedavisi için şu anda FDA tarafından onaylanan tek PD-1 inhibitörüdür. PD-L1 inhibitörleri olan atezolizumab, durvalumab ve avelumab BHK hastalarında incelenmektedir ancak henüz FDA tarafından bu endikasyon için onay almamışlardır.

İmmün sistem aktive edildikten sonra immünolojik yanıtın aşırıya kaçıp otoimmün olaylara neden olmaması için sistemi kontrol eden 'kontrol noktaları' vardır. CTLA-4 molekülü immün aktivasyonun kontrolünü daha erken bir dönemde (birinci kontrol noktası), PD-1 molekülü ise immünolojik kontrolü biraz daha geç bir dönemde (ikinci kontrol noktası) sağlamaktadır. Nivolumab, ilerlemiş BHK

hastalarında antianjiyojenik tedavinin başarısızlığını takiben ikinci basamak veya daha sonraki tedavi olarak onaylanmıştır. CheckMate 025 çalışmasında mTOR inhibitörü haricinde bir veya daha fazla ajanla tedavi edilmiş 821 evre IV şeffaf hücreli BHK'lı hasta nivolumab (3 mg/kg iki haftada 1) ve everolimus (10 mg/gün) gruplarına randomize edilmiş olup izlem sonunda GSK'nın nivolumab grubunda 5,4 ay daha uzun olduğu görülmüştür (25 ay karşılığında 19,6 ay). Çalışmada %50 hastada birinci progresyon sonrası başlanan nivolumab tedavisi ile tümör yükünün azaldığı gösterilmiştir [135].

CheckMate 025 çalışması sonrası NCCN, nivolumabı birinci basamaktan sonra tedavi seçeneği olarak kategori 1 düzeyinde önermektedir [88].

Aktive T hücreleri üzerinde eksprese edilen ve başarıyla hedeflenen bir diğer önemli immün kontrol noktası CTLA-4'tür. CTLA-4, B7'ye CD28'den daha çok afinite ve avidite ile bağlanarak, T hücre proliferasyonunu baskılar [136, 137].

Ipilimumab ve tremelimumab, CTLA-4'e karşı kullanılan monoklonal antikorlar olup, tek ajan olarak ve VEGFR TKI'ler ile kombinasyon halinde çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. İpilimumab ve nivolumab kombinasyonu, orta-kötü prognozu olan metastatik BHK hastaları için ilk aşamada FDA tarafından onaylanmıştır [138].

2.8. Sarkopeni

Kas kütlesi ve kas gücünün yaygın, ilerleyici kaybını ifade eden sarkopeni, latince “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Sarkopeni terimi ilk kez 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından kullanılmıştır ancak o dönem ‘yaşlanmayla iskelet kas kütlesi ve boyutunda azalma’ olarak tanımlanırken, klinik açıdan uygun tanımlama ise Baumgartner ve arkadaşları tarafından ‘kas kütlesinin sağlıklı genç bireylerin kas kütlesi ortalamasının iki standart sapma altında olması’ şeklinde yapılmıştır [139].

İskelet kası total vücut kütleinin %45-55'ini oluşturmaktadır ve çoğunluğu alt ekstremitelerde lokalizedir. Kas kütlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapıp daha sonra azalmaya başlar. 40-80 yaş arasında toplam kas kütleinin %30-50'si kaybedilirken yıllık kayıp oranı 50 yaşından sonra %1-2, 60 yaş üzerinde ise %3'lere çıkmaktadır [140]. Çalışmalarda sarkopeniyi tanımlayan ölçüm yöntemleri ve kestirim değerler arasında farklılık olması nedeniyle veriler oldukça çelişkilidir. Ayrıca sarkopeni prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (bakımevi, hastane, ev) açısından farklılık göstermektedir. Ülkemizde Bahat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bakımevinde yaşayan 157 yaşlı erkek incelenmiş ve sarkopeni prevalansı %85,4 olarak bulunmuştur [141].

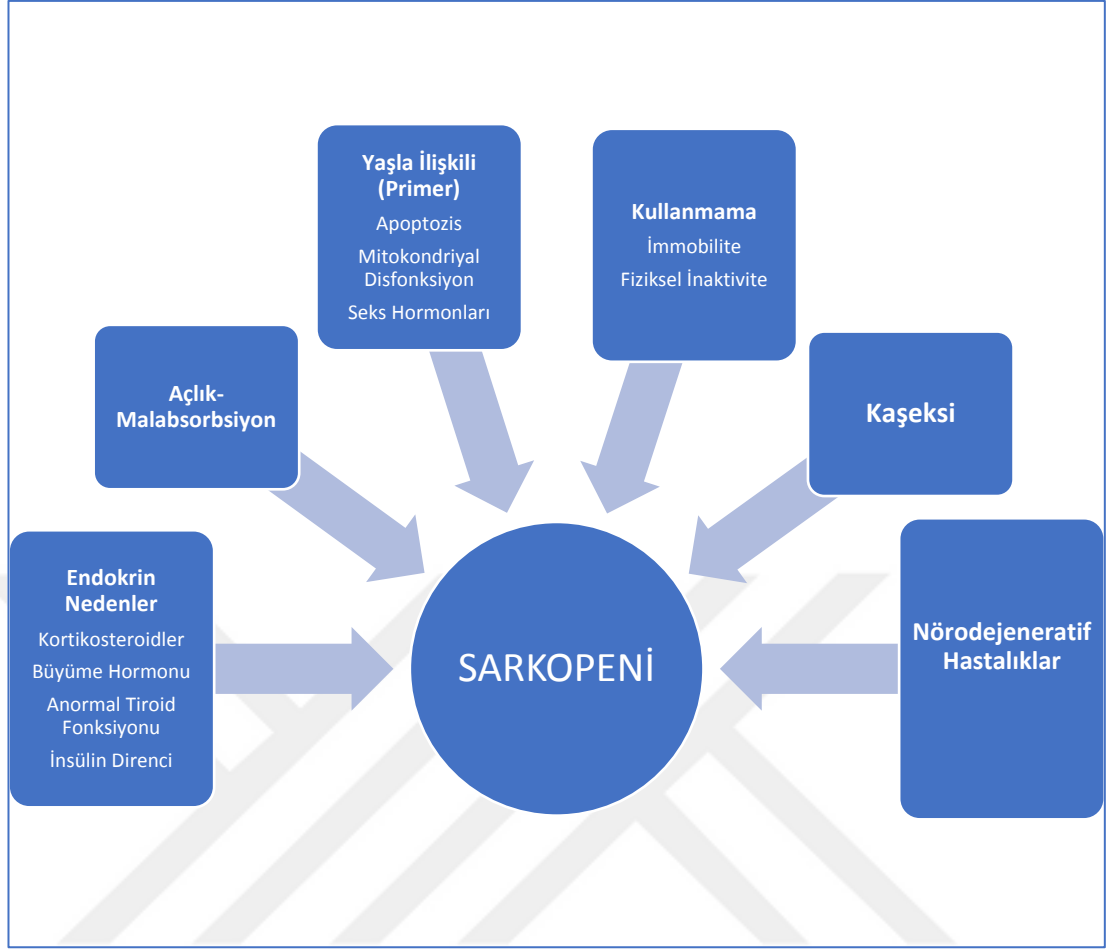
Sarkopeni için ortaya net olarak konulmuş, kabul edilen bir klinik tanım olmadığından Avrupa Birliği Geriatri Derneği [European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)] tanı kriterleri oluşturmak için bir çalışma grubu oluşturmuştur (EWGSOP). Bu grubun 2010 yılında yayınlanan tanımına göre sarkopeni fiziksel yetersizlik, yaşam kalitesinin düşmesi ve mortalite gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyen kas kütlesi kaybının yanı sıra kuvvet kaybı ile kendini gösteren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre sarkopeniyi saptamak için kas kütlesi ile beraber kas gücünün ve performansının da azalmış olması gerekmektedir [139].

Senil sarkopeni nöropatik süreç, beslenme, hormonal ve immünolojik etmenlerin etkisi kadar fiziksel inaktiviteden de kaynaklanmaktadır. Yaşa bağlı sarkopeniye primer sarkopeni denmektedir. Sekonder sarkopeni ise fiziksel aktivite azlığı veya yokluğu, malign hastalıklar, malnütrisyon ya da metabolizma hızında artışa sebep olabilen diğer inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olmak üzere sınıflandırılabilir [139].

Tablo 2.7. Etiyolojiye Göre Sarkopeninin Sınıflandırılması [139]

Primer Sarkopeni
• Yaş ilişkili sarkopeni: İleri yaş dışında saptanabilir bir etken yok
Sekonder Sarkopeni
• Aktivite ilişkili sarkopeni: Uzamış yatak istirahati, sedanter yaşam • Hastalık ilişkili sarkopeni: İleri organ yetmezlikleri, inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, endokrin hastalıklar (Kronik inflamasyon-artmış katabolizma durumu) • Beslenme ile ilişkili sarkopeni: Yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorbsiyon ya da malabsorbsiyona sebep olan hastalık ya da ilaçlar

Sarkopeninin gelişiminde iç ve dış etkenlerin çok fazla katkısı vardır. İç etkenlerin en önemli etkisi anabolik hormonların azalması (testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi), apoptotik faaliyetler ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) artmasıdır. Oksidatif stres nedeniyle serbest radikaller artar, mitokondriyal fonksiyonlar değişir, motor nöron sayısı düşer. Yaşlıda ve kanser hastasında enerji ve proteinin eksik alımı, akut ve kronik komorbiditelerin varlığı ve D vitamini alımının azalması da sarkopeni gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Komorbiditeler bir yandan fiziksel aktivitede azalmaya ve yatak istirahatine neden olurken diğer taraftan da proteoliz için önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinleri üretmeye öncülük edebilir [142].



Şekil 2.1. Sarkopeni Oluşum Mekanizması [139]

2.8.1. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Kas kütlesinin değerlendirilmesinde çok sayıda teknik kullanılmaktadır. Biyoimpedans analiz (BIA): Yağ volümünü ve yağsız vücut kütlesini tahmini olarak ölçer.

Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) ve diğer görüntüleme yöntemleri ile korelasyonu net değildir.

Antropometrik ölçüm ise üst kol orta çevresi ve baldır çevresi ölçümleri ile hesaplanır.

Vücut görüntüleme tekniklerinden BT, MRG veya DEXA kas kütlesi ölçümü için kullanılabilir. BT ve MRG kas kütlesinin değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen yüksek maliyet ve radyasyon maruziyeti nedeniyle klinik araştırmalar dışında tercih edilmemektedir.

Sarkopeninin değerlendirilmesi için tanımlanmış referans değerler (cinsiyete göre ayırarak) ve standart vücut kompozisyonu ölçümleri gereklidir. Kansere özgü sonuçlar ile ilgili referans değerlerin azlığına rağmen, sarkopeni için genel kabul gören bir kural beşinci persentilin altında kas kütlesi tespitidir. Kas kütlesi kestirim değerleri, ölçüm metotlarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

- Antropometri ile üst kol orta çevresi erkekte <23 cm, kadında <22 cm, her iki cinsiyette baldır çevresi <31 cm;
- DEXA ile saptanan iskelet kası indeksi erkek <7,25 kg/m², kadın <5,67 kg/m²;
- BT görüntüleme ile belirlenen lumbal iskelet kası indeksi erkek <52,4 cm²/m², kadın <38,5 cm²/m² olarak belirlenmiştir (EGWSOP);
- Ülkemizde sarkopeni açısından yapılmış olan ve ülkeye has sarkopeni kestirim değerlerini bulmayı amaçlayan çalışmada ise BIA ölçümüne sınır noktaları ise erkekler için 9,2 kg/m² ve kadınlar için 7,4 kg/m² olarak belirlenmiştir [143].

EWGSOP, küresel olarak popülasyonlar için referans değer elde etmek için acilen daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğuna karar vererek, başka popülasyonların kestirim değerlerini referans almaktan ziyade, çalışma popülasyonunun normatif verilerini kullanmalarını önerir. Çünkü vücut kompozisyonu etnik köken, sanayileşme, beslenme şekli ve fiziksel aktivite seviyesi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Batı kaynaklı çalışmalarda sarkopeni indeksi (SI) için, EWGSOP tarafından önerilen kestirim değerleri kullanılmaktadır.

Kaşeksiyi Hipokrat ileri derecede hastalığı nedeniyle ölmekte olan hastalarda zayıflama ve erimeyle giden bir sendrom olarak tanımlamıştır ve yunanca “kakos” (kötü şeyler) ve “hexus” (olmak) kelimelerinin birleşmesiyle oluşan “kaşeksi” terimini kullanmıştır [144]. Hiperkatabolik bir durum olarak tanımlanan kaşeksi, kronik inflamatuvar bir cevap olarak iskelet kaslarının aşırı kaybıdır. Yetersiz oral alım, artmış bazal enerji kullanımı ve iskelet kaslarında aşırı kayıpla sonuçlanan kompleks metabolik olayların eklenmesiyle birlikte seyreder. Uygun beslenmeyle tersine dönebilen kalorik bir eksiklik olan açlık durumunun tersine kaşeksideki kilo kaybı beslenme ile geri çevrilemez [145]. Obez hastalarda kilo kaybı ile normal kiloya düşme veya ödem nedeniyle ya da büyüyen tümör kitlesine bağlı kilo artışı olan hastalarda kaşeksi varlığı anlaşılamayabilir. Bu nedenle 2007 yılında kaşeksi, hastalıkla ilişkili kompleks metabolik bir sendrom olup, yağ kitlesinde kayıptan bağımsız olarak kas kaybının görülmesi olarak tarif edilmiştir [146].

Kanser kaşeksisi tanımı ile alakalı son güncelleme 2011 yılında yapılmış olup tanı koymak için 3 kriter şartı getirilmiştir [4].

- Yetersiz beslenme olmaksızın son altı ayda %5’den fazla kilo kaybı olması veya
- VKİ 20 kg/m^2 değerinin altında iken %2’den fazla kilo kaybı olması veya
- Sarkopeni ile uyumlu iskelet kas indeksi ve %2’den fazla kilo kaybı olması şeklinde tarif edilmiştir.

Kanser kaşeksisinde altta yatan metabolik süreçte sitokinlerin rolü büyüktür. Sitokin aktivasyonu ve kaşeksiyi indükleyen birçok tümörden salınan maddelerin kaslardaki gen ürünlerini hedef aldığı görülmüştür. TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler dinlenme esnasında gerçekleşen enerji tüketimini artırır ve anoreksiyi indüklerler. Çalışmalarda kanser kaşeksisinde serum sitokinlerinde artış gözlenmiş, periferik kanda mononükleer hücre sitokin konsantrasyonlarında özellikle TNF-alfa ve IL-6’nın arttığı görülmüştür [147].

2.9. Kanser ve İnflamasyon

Kanser gelişimi sırasında immün sistem; genetik olarak değişmiş hücreler, bağışıklık hücreleri ve bunların çözünür mediyatörleri ve neoplastik mikroçevrenin de mevcut yapısal bileşenleri arasındaki karşılıklı etkileşimlerini içeren karmaşık bir süreçte rol alır. Kanser gelişiminin her aşaması bağışıklık sistemi ile özgün bir şekilde düzenlenir; örneğin tümör aşamasında immün sistem hücrelerinin tam aktivasyonu malign hücrelerin ortadan kaldırılmasına neden olabilirken bu hücrelerin kronik aktivasyonu aslında tümör gelişimini başlatabilir veya hızlandırabilir [148]. Sonuçta inflamasyon başlangıç, ilerleme, malign dönüşüm, invazyon ve metastaz dahil tümör gelişiminin farklı aşamalarında belirleyici roller oynar. İnflamasyon aynı zamanda immün gözetimi ve tedaviye yanıtı da etkiler. İnflamasyona neden olan etken, oluşan bu lokal reaksiyon ile ortadan kaldırılmaya çalışılırken, diğer yandan bu reaksiyonun sınırlandırılması amacıyla bazı sistemik mekanizmalar da devreye girmektedir. Bu mekanizmaların en önemlilerinden biri, karaciğerde gerçekleşen biyosentez değişiklikleridir. Bu yolla dolaşımdaki plazma proteinlerinin (albümin gibi negatif akut faz reaktanlarının serum seviyesi azalır) profili değişikliğe uğrar [149]. Tümör gelişimi, kontrolsüz çoğalması ve nekrozu, dokuda inflamasyona neden olup, CRP düzeyini artırabilmekte ve bu nedenle de CRP, kanser prognozunu belirlemede sıkça kullanılmaktadır.

Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, kanser hastalarında sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt, nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur. Bu bilgiler ışığında klinik kullanıma giren NLR, kanser hastalarında tümör yükü arttıkça inflamasyonun da artacağından yükselmektedir ve kanser prognozunu belirlemede sıkça kullanılmaktadır [78].

Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) nötrofilin trombosit değeri ile çarpımının lenfosit oranıdır. BHK hastalarında sistemik immün inflamasyon indeksi sağ kalımla yakından ilişkili olup prognostik öneme sahiptir. Yapılan çalışmada SII değeri yüksek olan grupta (SII>844) sağ kalım 11 ay iken düşük olan grupta (SII<844) 22 ay olarak saptanmıştır (p=0,008) [150].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Tasarım

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Ankara Üniversitesi Girişimsel Olmayan İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'na sunularak 14 Kasım 2019 tarihli toplantı ve İS-189-19 numaralı karar ile araştırma onayı alınmıştır ve onay Ek-1'de sunulmuştur.

3.2. Olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2011-2019 yılları arasında metastatik BHK tanısı ile izlenen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların dosyaları, demografik bilgileri, tümörün histopatolojik tipi, derecesi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, metastaz zamanı, metastaz bölgeleri, uygulanan tedaviler ve hastaların genel sağ kalımları değerlendirildi. Hastaların TKI ile tedavi edilirken bakılan trombosit, hemoglobin, kalsiyum, LDH düzeyleri incelendi. Ayrıca tedavi öncesi evreleme amaçlı hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilen BT ya da hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çekilen PET/BT görüntülemelerine erişildi. Toraks-abdominopelvik BT görüntüleri Toshiba Aquillion 64; Toshiba Medical Systems iş istasyonuna aktarıldıktan sonra kas ölçümü için "radyoloji uzmanı" tarafından Vitrea version 7,4 Vital images yazılımı kullanılarak kas ölçümleri yapıldı. Sarkopeniyi değerlendirmek için L3 vertebra düzeyinden iskelet kas alan ölçümleri yapıldı. Kas ölçümleri için eşik değerler -25 ile +150 olarak belirlenmişti.

3.3. Sarkopeni İndeksi

Abdominal Tomografi görüntülerinden transvers kesitte L3 bulunarak, Hounsfield Ünitesi (HU) -25 ile +150 arasında ölçülen kasların yüzey alanı cm^2 cinsinden ölçülerek lumbal kas alanı (LKA) bulundu. Sarkopeni indeksi ise LKA'nın hastaların boyunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplandı. Çalışmamızda ülkemiz için BT metodu ile sarkopeni indeksi kesim noktaları belirlenmemiş olduğundan, EGWSOP tarafından belirlenen kestirim değerleri kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Sarkopeni İndeksi ve Hesaplaması

Sarkopeni İndeksi (Sİ) L3 Lumbal Kas Alanı (cm ²) / Boy ² (m ²) <i>Kadınlarda</i> ≤ 38,5 ve <i>Erkeklerde</i> ≤ 52,4 <i>Kadınlarda</i> > 38,5 ve <i>Erkeklerde</i> > 52,4	Sarkopeni Varlığı <i>Var</i> <i>Yok</i>
--	--

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ya da ordinal değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verildi. Prognostik faktörlerin, GSK üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. Sağkalım analizleri; tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, grup içi karşılaştırmalar için Log Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analiz için Cox-regresyon analizi ile sağkalım ile ilişkili faktörlerle incelendi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Veri analizi için, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Özellikleri

2011-2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne metastatik BHK tanısı ile başvuran 72 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda; hastaların 50'si (%69,4) erkek, 22'si (%30,6) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 60 (ÇAA:51-65) olarak saptandı. Çalışmaya alınan mBHK hastalarının bazal özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

4.2. Tümör Özellikleri

En sık görülen histoloji %89,3 (n=59) ile şeffaf hücreli tip iken, papiller alt tip %6,06 (n=4) oranında izlendi. Beş hastada sarkomatoid özellik saptandı. Hastaların %48,6'sında (n=35) tümör sol böbrek, %47,2'sinde (n=34) ise sağ böbrek yerleşimliydi. İki hastada tümör bilateral yerleşim göstermekteydi. Hastaların %77,8'inde (n=56) nefrektomi öyküsü mevcuttu. Tanı anında ortalama tümör boyutu 8 cm (ÇAA:5,3-10) olarak tespit edildi.

4.3. Metastatik Böbrek Hücreli Kanser Hastalarında Uygulanan Tedaviler

Hastaların 64'üne (%88,9) ilk basamak tedavi olarak interferon- α , 7'sine (%9,8) tirozin kinaz inhibitörü ve 1'ine nivolumab verildi. Birinci basamak sonrası tedaviler Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların 27'sine (%37,5) kemik metastazı nedeniyle radyoterapi uygulanırken ayrıca kemik metastazı nedeni ile 21 (%29,2) hasta bisfosfonat tedavisi aldı. Bisfosfonat alan hastaların 19'u (%26,4) zoledronat alırken, 2'si (%2,8) kladronat aldı.

İkinci basamak tedavide TKİ alan hastalarda en sık görülen yan etkiler; mukozit, halsizlik, gastrointestinal yan etkiler (özellikle ishal), döküntü (el-ayak sendromu) ve hipertansiyon olarak tespit edildi (Tablo 4.3). Aynı hastalarda sarkopeni varlığında toksisite sıklığında artış olup olmadığı değerlendirildi. Sarkopenisi olan hastalarda

olmayanlara göre toksisite sıklığında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,11) (Tablo 4.4).

Tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda prognoz ile ilişkili faktörlere göre hasta oranları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tirozin Kinaz İnhibitörü Alan Hastalarda Prognoz ile İlişkili Olabilecek Laboratuvar Parametreleri

Prognostik Faktörler	n=72 (%)
Anemi	
<i>Yok</i>	33 (%46,5)
<i>Var</i>	38 (%53,5)
Hiperkalsemi	
<i>Yok</i>	64 (%91,5)
<i>Var</i>	6 (%8,5)
LDH yüksekliği	
<i>Yok</i>	14 (%20)
<i>Var</i>	56 (%80)
Nötrofil yüksekliği	
<i>Yok</i>	65 (%91,5)
<i>Var</i>	6 (%8,5)
Trombositoz	
<i>Yok</i>	37 (%74)
<i>Var</i>	13 (%26)

1. Basamak Tedaviler n (%)	• Interferon 64 (%88,9) • Pazopanib 5 (%6,9) • Sunitinib 1 (%1,4) • Sorafenib 1 (%1,4) • Nivolumab 1 (%1,4)
2. Basamak Tedaviler n (%)	• Sunitinib 45 (%62,5) • Pazopanib 16 (%22,2) • Aksitinib 3 (%4,2) • Everolimus 1 (%1,4)
3. Basamak Tedaviler n (%)	• Everolimus 15 (%20,8) • Aksitinib 10 (%13,9) • Nivolumab 5 (%6,9) • Pazopanib 3 (%4,2)
4. Basamak Tedaviler n (%)	• Everolimus 5 (%6,9) • Nivolumab 4 (%5,6) • Aksitinib 3 (%4,2)
5. Basamak Tedaviler n (%)	• Nivolumab 3 (%4,2) • Aksitinib 2 (%2,8) • Everolimus 1 (%1,4)

Şekil 4.1. Metastatik BHK Hastalarında Seçilen Tedavi Basamakları

Tablo 4.2. Hastaların Bazal Özellikleri

Hasta Özellikleri	n =72 (%)
Yaş- ortanca (yıl) (ÇAA)	60 (51-65)
Cinsiyet <i>Kadın</i> <i>Erkek</i>	22 (%30,6) 50 (%69,4)
Sigara <i>Hiç içmemiş</i> <i>İçmiş</i> <i>Bilinmiyor</i>	17 (%23,6) 29 (%40,3) 25 (%34,7)
Hipertansiyon <i>Yok</i> <i>Var</i>	34 (%47,2) 38 (%52,8)
Diyabet <i>Yok</i> <i>Var</i>	48 (%66,7) 24 (%33,3)
Başlangıç evresi <i>Evre 1</i> <i>Evre2</i> <i>Evre3</i> <i>Evre4</i>	4 (%5,6) 8 (%11,1) 6 (%8,3) 29 (%40,3)
Histolojik tip <i>Şeffaf</i> <i>Papiller</i> <i>Diğer</i>	59 (%89,3) 4 (%6,06) 3 (%4,5)
Sarkomatoid özellik <i>Var</i> <i>Yok</i>	5 (%6,9) 28 (%38,9)
Radyoterapi alma durumu <i>Hayır</i> <i>Evet</i>	44 (%61,1) 27 (%37,5)
Metastaz Bölgeleri <i>Akciğer</i> <i>Lenf Nodu</i> <i>Kemik</i> <i>Karaciğer</i> <i>Adrenal</i> <i>Beyin</i>	52 (%72,2) 39 (%59,2) 22 (%30,6) 10 (%13,9) 6 (%8,3) 2 (%2,8)

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık

Tablo 4.3. İkinci Basamak Tedavide TKİ Alan Hastalarda Görülen Yan Etkiler

Toksisite	Hasta Sayısı
Mukozit	10
Halsizlik	9
GİS Yan Etkiler	8
Döküntü	7
Hipertansiyon	5
Hipotiroidi	4
İştahsızlık	3
Anemi-Trombositopeni	2
Akut Böbrek Hasarı	1

Tablo 4.4. İkinci Basamak Tedavide TKİ Alan Hastalarda Sarkopeni Varlığında Toksisite Sıklığı

		Toksisite		p değeri
		Var (n=22)	Yok (n=50)	0,11
Sarkopeni	Var	7 (%21,2)	26 (%78,8)	
	Yok	15 (%38,5)	24 (%61,5)	

4.4. Hastaların Genel Sağ Kalım Analizi

Metastatik BHK hastalarında tirozin kinaz inhibitörü veya immunoterapötik ajan alanlarda ortalama GSK 38 ay (%95 GA: 27,5-48,4) olarak hesaplandı.

Olgularda sarkopeni varlığında ortalama GSK 36 ay (%95 GA:16,6-55,3) iken sarkopeni yokluğunda ortalama GSK 49 ay (%95 GA: 24,5-73,4) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,44).

Hastaların genel sağ kalım oranlarının sarkopeni varlığında yıllık olarak ayrı ayrı değerlendirilmesi yapıldığında, dördüncü ve beşinci yıllardaki sağ kalım oranları arasındaki fark anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,002, p=0,001) (Tablo 4.5).

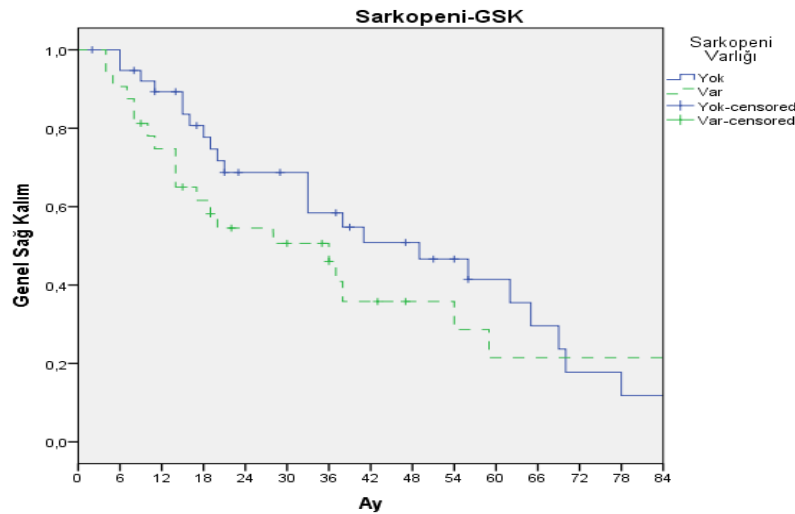
Tablo 4.5. mBHK Hastalarında Sarkopeni Varlığında Yıllara Göre Genel Sağ Kalım Oranları

	Ortalama Sağ Kalım Oranı (%)		Hazard Oranı (%95 GA)	p değeri
	Sarkopeni Yok	Sarkopeni Var		
1.yıl	89	74	0,35 (0,11-1,13)	0,08
2.yıl	68	54	0,56 (0,25-1,24)	0,14
3.yıl	58	46	0,51 (0,24-1,08)	0,06
4.yıl	50	35	0,37 (0,17-0,77)	0,002
5.yıl	41	21	0,33 (0,16-0,68)	0,001

GA: Güven Aralığı

Nefrektomi yapılan hastaların ortalama GSK 54 ay (%95 GA:31,6-76,3) iken yapılmayan hastalarda ortalama GSK 14 ay (%95 GA:5,5-22,4) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Sarkomatoid özelliğe sahip olan hastalarda ortalama GSK 14 ay (%95 GA:1,1-26,8) iken sarkomatoid özelliği olmayanlarda ortalama GSK 49 ay (%95 GA:28,9-69) olarak hesaplandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$). Metastaz anında anemisi olan hastaların ortalama GSK süresi 20 ay (%95 GA:12,6-27,3), anemisi olmayan hastaların ortalama GSK süresi 69 ay (%95 GA:43,6-94,4) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Metastatik BHK hastalarında alt gruplara göre genel sağ kalım özellikleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Metastatik BHK Olgularında Sarkopeni İndeksi Genel Sağ Kalım İlişkisi

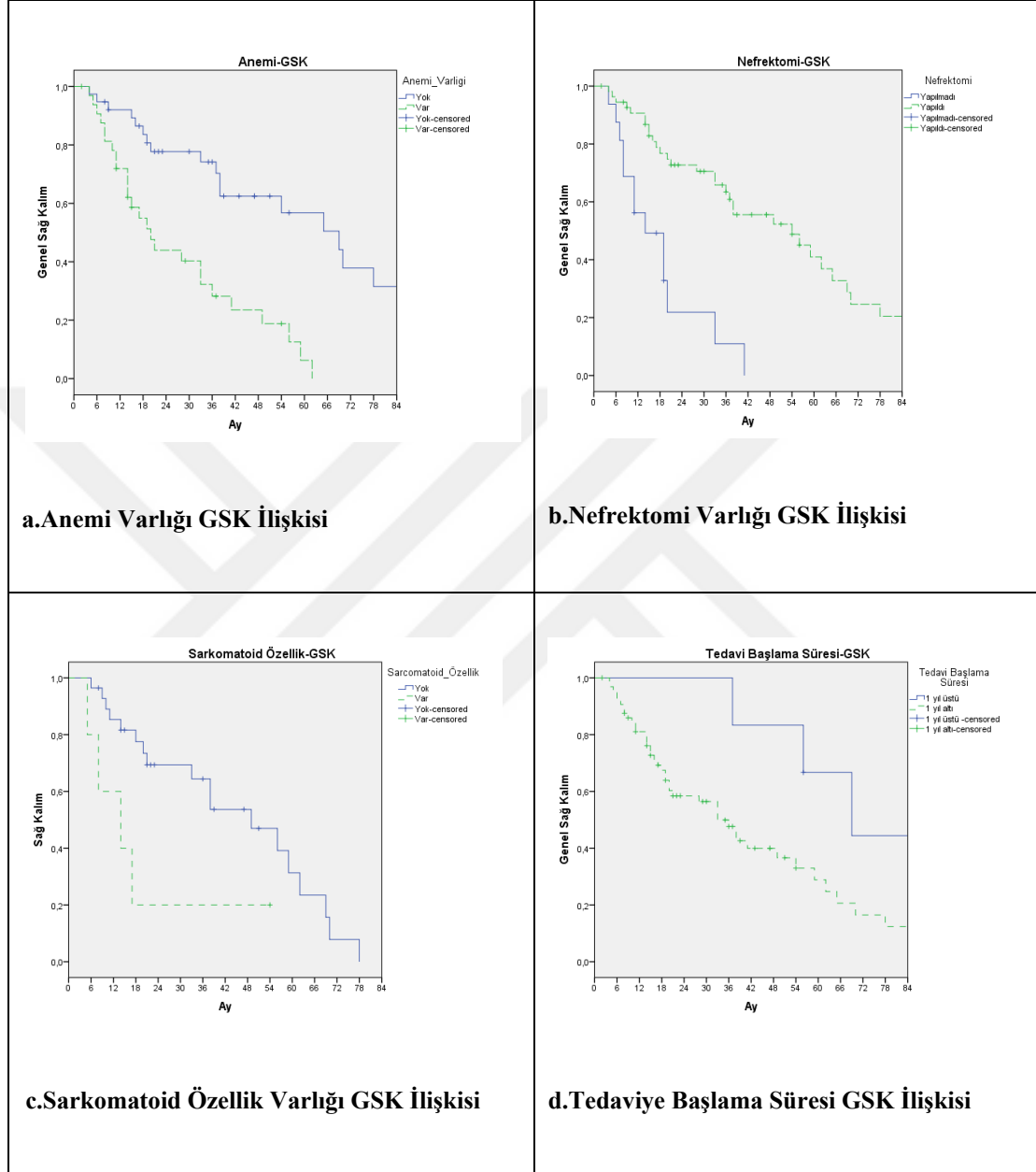
Tablo 4.6. Metastatik BHK Hastalarında Alt Gruplarda Genel Sağ Kalım Özellikleri

	Genel Sağ Kalım	
	Ay (%95 GA)	p değeri
Ortanca Sağ Kalım	38 ay (27,5-48,4)	
Cinsiyet		0,39
<i>Kadın</i>	33 (9-56,9)	
<i>Erkek</i>	38 (21,5-54,4)	
Sigara öyküsü		0,47
<i>Yok</i>	41 (3,3-78,6)	
<i>Var</i>	56 (26,7,3-85,2)	
Nefrektomi		<0,01
<i>Yok</i>	14 (5,5-22,4)	
<i>Var</i>	54 (31,6-76,3)	
Histolojik alt tip		0,13
<i>Şeffaf hücreli</i>	41 (19,6-62,3)	
<i>Papiller</i>	37 (*)	
<i>Kromofob</i>	15 (*)	
<i>Mikst</i>	14 (*)	
Sarkomatoid özellik		0,03
<i>Yok</i>	49 (28,9-69)	
<i>Var</i>	14 (1,1-26,8)	
Fuhrman derecesi		0,37
<i>0-2</i>	41 (5,3-76,6)	
<i>3-4</i>	49 (22,3-75,6)	
Anemi varlığı		<0,01
<i>Yok</i>	69 (43,6-94,4)	
<i>Var</i>	20 (12,6-27,3)	
Hiperkalsemi varlığı		0,06
<i>Yok</i>	38 (23,2-52,7)	
<i>Var</i>	17 (5,2-28,7)	
LDH yüksekliği		0,27
<i>Yok</i>	38 (24,7-51,2)	
<i>Var</i>	15 (0-42,9)	
Nötrofil yüksekliği		0,33
<i>Yok</i>	38 (20-55,9)	
<i>Var</i>	17 (0-42,9)	
Trombositoz varlığı		0,14
<i>Yok</i>	38 (23,8-52,1)	
<i>Var</i>	19 (6,2-31,7)	
Sarkopeni varlığı		0,44
<i>Yok</i>	49 (24,5-73,4)	
<i>Var</i>	36 (16,6-55,3)	
ECOG performans durumu		0,07
<i>0-1-2</i>	38 (21,3-54,6)	
<i>3-4</i>	16 (6,2-25,7)	
Tanı esnasından tedavi başlanmasına kadar geçen sürenin 1 yıl altında olması		0,03
<i>Yok</i>	69 (43,5-94,4)	
<i>Var</i>	33 (23,4-42,5)	

GA: Güven Aralığı

*Hesaplanamadı

Tek değişkenli analizlerde GSK üzerinde etkili olan parametreler için sağ kalım eğrileri şekil 4.3'te gösterilmiştir.



şekil 4.3. Genel Sağ Kalım (GSK) Eğrileri

Tek değişkenli analizde GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olan değişkenler ve sarkopeni varlığı çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde nefrektomi yapılan hastalarda sağ kalımın istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü.

[HR:0,14; %95 GA (0,02-0,88); p=0,03]. Çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Genel Sağ Kalımı Etkileyen Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

Parametreler	Hazard Oranı (%95 GA)	p değeri
Anemi (var/yok)	2,72 (0,90-8,21)	0,07
Sarkomatoid Özellik (var/yok)	1,62 (0,45-5,73)	0,45
Nefrektomi (var/yok)	0,14 (0,23-0,88)	0,03
Tanı esnasından tedavi başlanmasına kadar geçen sürenin 1 yıl altında olması	0,97 (0,20-4,70)	0,97
Sarkopeni (var/yok)	2,17 (0,79-5,90)	0,12

GA: Güven Aralığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Günümüzde MSKCC ve Heng Risk Skorlama sistemleri metastatik BHK hastalarında prognoz hakkında fikir verseler bile sarkopeninin de metastatik BHK hastalarında kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada Heng Risk Skorlama Sistemine göre orta risk kategorisinde ve düşük lumbal kas iskelet dansitesi olan hastalarda GSK 8 ay iken, yine orta risk kategorisinde olup ancak lumbal iskelet kas dansitesi yüksek hastalarda GSK 22 ay olarak tespit edilmiştir [70]. Günümüzde sıkça kullanılan bu prognostik sistemlerin sarkopeni varlığına göre sağ kalımların değiştiği görülmektedir. Prognostik skorlama sistemlerinden bağımsız olarak başka bir çalışmada da metastatik BHK' de 3 yıllık GSK oranlarının sarkopenik hastalarda %31 iken, sarkopenik olmayan hastalarda %73 olduğu gösterilmiştir [6]. Çalışmamızda da 3 yıllık GSK oranları sarkopenik olanlarda %46 iken, sarkopenik olmayanlarda %58 olarak daha yüksek bulundu ($p=0,06$). Ayrıca dördüncü ve beşinci yıllardaki GSK oranları değerlendirildiğinde, sarkopenik olmayanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$). Bu sonuçlar doğrultusunda, mBHK hastalarında sarkopeni varlığının GSK için kötü prognostik faktör olarak kullanılabileceğini belirtmek gerekir.

Metastatik BHK hastalarında GSK oranlarında 2000'li yılların ortasından itibaren artış izlenmektedir [112]. Bu artışta en büyük rol, BHK patofizyolojisinde yer alan anjiyogenez yolağı ve tümör mikroçevresi immün yanıtında rol alan iletim yollarını tespit etmemiz ile ilgili olmuştur [110, 135]. Yapılan bir çalışmada 105 mBHK hastalarının 27'sinde (%29) sarkopeni saptanmış. Ortanca GSK, sarkopenisi olan hastalarda 7 ay iken, olmayanlarda 23 ay olarak bulunmuş ($p=0,016$) [151]. Araştırmamızda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da tedavi öncesi sarkopeni saptananlarda ortanca GSK 36 ay iken saptanmayanlarda 49 ay olarak daha uzun bulunmuştur.

Nefrektomi yapılan hastalarda hastalık yükünde meydana gelen azalma nedeniyle tedavi yanıtlarının daha iyi ve GSK oranlarının daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [92]. mBHK kanser hastalarında yapılan nefrektomi ile sağlanacak olası avantajlar şu şekilde özetlenmiştir; büyük ve potansiyel olarak

immünsüpresif olan tümör yükünde belirgin azalma, mevcut inflamasyonda azalma, sistemik tedavi ile gelişebilecek komplikasyonlarda azalma, kitle etkisi nedeniyle ağrı ve gelişebilecek tümör içi kanamalarında azalma, hastanın performansında ve tedaviye yanıt oranlarında artış olmuştur [93]. Bizim çalışmamızda da nefrektomi yapılan hastaların ortanca GSK 54 ay iken yapılmayanlarda ortanca GSK 14 ay olarak anlamlı kısa bulundu ($p<0,01$). Toplam 56 (%77,7) hastaya nefrektomi yapıldı. Hastaların 27'sine küratif nefrektomi, 25'ine sitoredüktif nefrektomi, kalan 3'nün operasyon ile ilgili bilgilerine ulaşamadı. Hastalarımızın çoğunda küratif amaçlı nefrektomi yapılmış olduğundan, bu durum GSK'nın anlamlı yüksek olmasını açıklamaktadır.

ECOG performans durumu ve hiperkalsemi varlığı mBHK hastalarında prognostik faktör olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Evre IV BHK hastalarında hiperkalsemi varlığında GSK belirgin olarak azalmıştır [152]. Çalışmamızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hiperkalsemi varlığında GSK 17 ay iken, yokluğunda 38 ay olarak daha uzun tespit edildi ($p=0,06$). Aynı şekilde ECOG performans durumu ile GSK arasında da anlamlı istatistiksel fark elde edilemedi. ECOG performans durumu 0-1-2 olan grupta GSK 38 ay iken, ECOG performans durumu 3-4 olan grupta GSK 16 ay olarak bulundu.

Nüks olan veya Evre IV BHK hastalarında interferon sonrası tedavi basamaklarında en sık sunitinib ve pazopanib tedavileri yer almaktadır [88]. Çalışmamızda interferon tedavisi sonrası ikinci basamak tedavide sunitinib 45 (%62,5) hastada ve pazopanib 16 (%22,2) hastada tercih edilmiştir. Literatür bilgileriyle benzer şekilde yan etkiler izlendi [120]. En sık mukozit, halsizlik, ishal, döküntü ve hipertansiyon saptandı.

Sarkopeninin metastatik BHK hastalardaki prognostik etkisi ile ilgili olarak tedavi sürecindeki olumsuz etkilerini gösteren yayınlar da mevcuttur. Hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilen metastatik BHK hastalarında sarkopeninin, doz kısıtlayıcı toksisite gelişimine sebep olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [7, 8]. Sorafenib ile yapılan çalışmada 61 hastanın 18'inde sarkopeni varlığında toksisiteye bağlı doz redüksiyonu yapılırken, bir başka çalışmada sunitinib alan 55 hastanın 12'sinde toksisiteye bağlı doz redüksiyonu yapılmış. Çalışmamızda ikinci basamak tedavide

TKİ alan hastalarda sarkopeni varlığında toksisite sıklığı değerlendirildi. Sarkopeni varlığında 7 (%21,2) hastada toksisite saptandı. Sarkopeni varlığı ile toksisite sıklığında çalışmamızda istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Sarkopeni indeksi için kesim noktaları konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamakla birlikte önerilen, her popülasyonun kendine has kesim değerinin bulunması ve o değer kullanılmasıdır. Ölçüm ve hesaplama yöntemi standardının net olmaması sebebiyle onkolojik hasta popülasyonunda çok geniş bir aralıkta sarkopeni prevalansı karşımıza çıkmaktadır. Sarkopeninin kanser hastalarında prognostik değerini araştıran çalışmalarda, prevalansın %11 ile %74 arasında değiştiği gözlemlenmektedir [153]. Batı toplumu esas alınarak yapılmış olan çalışmada, EGWSOP önerisine göre, kas kitlesi ölçümünün kadınlarda $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, erkeklerde ise $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ değerlerinden düşük olması ‘sarkopeni’ ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir [154]. Ülkemize ait bazal kesim değerleri olmaması nedeni ile araştırmamızda EGWSOP kesim değerleri baz alınarak değerlendirme yapılmıştır.

Sarkopeninin değerlendirilmesi için farklı yöntemler olsa da kanser hastalarında hastalık evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tıbbi görüntülemeler yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan tıbbi görüntülemeler ile kanser hastalarındaki kas kütlesi miktarının değerlendirilmesi ve zaman içerisindeki değişimi tanımlanabilir. Böylece sarkopeni varlığı kolayca değerlendirilebilir. Elde edilen sonuçlar ile kanser ve kanser tedavisi sonuçları arasındaki ilişki ortaya konabilir.

Bu araştırma tek merkezli ve küçük bir örneklem büyüklüğü ile retrospektif olarak yapıldı. Hastaların başvuru anına kadar olan kilo kaybı hakkında objektif veri toplanamadı ve hastaların fiziksel fonksiyonları ile ilgili değerlendirme yapılmadı. Bu araştırmanın daha geniş hasta sayısının olduğu, alt grup analizi için yeterli homojenitenin sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sarkopeninin tek başına kas kütlesi yerine tüm kasların işlevini dolaylı olarak temsil ettiğini söyleyebiliriz. Sarkopeni için kas kütlesinin, sarkopeni indeksinin kesim değerleri ile beraber incelenmesi daha objektif bir değerlendirme sağlaması açısından

önemlidir. Ancak kas kütlesi ile beraber kas kuvveti ve fiziksel performansın da sarkopeninin temel bileşeni olduğu, sarkopeni değerlendirmesi yapılırken sarkopeni indeksi ile beraber kas kuvvetinin ve fiziksel performansın değerlendirilmesi gerektiği, prospektif çalışmalar tasarlandığında sarkopeni ile prognoz, tedavi yanıtı ve toleransı veya yaşam kalitesi ilişkisinin daha sağlıklı bir şekilde ortaya konmasına yardımcı olacağı unutulmamalıdır.



KAYNAKLAR

1. Bray, F. ve ark., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 7-30.
3. Ghatalia, P., ve ark., *Evolving Landscape of the Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma*. Clinical advances in hematology & oncology: H&O, 2018. **16**(10): p. 677-686.
4. Fearon, K., ve ark., *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. The lancet oncology, 2011. **12**(5): p. 489-495.
5. Fearon, K.C., D.J. Glass, and D.C. Guttridge, *Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways*. Cell metabolism, 2012. **16**(2): p. 153-166.
6. Fukushima, H., ve ark., *Prognostic significance of sarcopenia in patients with metastatic renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2016. **195**(1): p. 26-32.
7. Antoun, S., ve ark., *Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma*. Annals of oncology, 2010. **21**(8): p. 1594-1598.
8. Huillard, O., ve ark., *Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients*. British journal of cancer, 2013. **108**(5): p. 1034.
9. Ries, L.A., ve ark., *SEER cancer statistics review, 1975-2003*. 2006.
10. Kato, M., ve ark., *Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis*. The Journal of urology, 2004. **172**(3): p. 863-866.
11. Tsui, K.-H., ve ark., *Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors*. The Journal of urology, 2000. **163**(2): p. 426-430.
12. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The epidemiology of renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2006. **176**(6): p. 2353-2358.
13. Cumberbatch, M.G., ve ark., *The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks*. European urology, 2016. **70**(3): p. 458-466.
14. Hunt, J.D., ve ark., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta- analysis of 24 studies*. International journal of cancer, 2005. **114**(1): p. 101-108.
15. Tsivian, M., ve ark., *Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(15): p. 2027-2031.
16. Chow, W.-H., ve ark., *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(18): p. 1305-1311.

17. Hidayat, K., ve ark., *Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies*. Journal of hypertension, 2017. **35**(7): p. 1333-1344.
18. Renehan, A.G., ve ark., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
19. Adams, K.F., ve ark., *Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study*. American journal of epidemiology, 2008. **168**(3): p. 268-277.
20. Truong, L.D., ve ark., *Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease*. American journal of kidney diseases, 1995. **26**(1): p. 1-12.
21. Mandel, J.S., ve ark., *International renal- cell cancer study. IV. Occupation*. International journal of cancer, 1995. **61**(5): p. 601-605.
22. Cho, E., ve ark., *Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer*. Archives of internal medicine, 2011. **171**(16): p. 1487-1493.
23. Argani, P., ve ark., *Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(10): p. 1529-1534.
24. Gordon, S.C., ve ark., *Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2010. **19**(4): p. 1066-1073.
25. Schultz, W.H. and R.E. Ware, *Malignancy in patients with sickle cell disease*. American journal of hematology, 2003. **74**(4): p. 249-253.
26. Gnarr, J., ve ark., *Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma*. The Urologic clinics of North America, 1993. **20**(2): p. 207-216.
27. Lonser, R.R., ve ark., *von Hippel-Lindau disease*. The Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2059-2067.
28. Maher, E.R., H.P. Neumann, and S. Richard, *von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review*. European Journal of Human Genetics, 2011. **19**(6): p. 617.
29. Choyke, P., ve ark., *The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients*. AJR. American journal of roentgenology, 1992. **159**(6): p. 1229-1234.
30. Nickerson, M.L., ve ark., *Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors*. Clinical cancer research, 2008. **14**(15): p. 4726-4734.
31. Verine, J., ve ark., *Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review*. European urology, 2010. **58**(5): p. 701-710.
32. Bjornsson, J., ve ark., *Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features*. The American journal of pathology, 1996. **149**(4): p. 1201.

33. Moch, H., ve ark., *The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours*. European urology, 2016. **70**(1): p. 93-105.
34. Escudier, B., ve ark., *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2016. **27**(suppl_5): p. v58-v68.
35. Pal, S.K., ve ark., *Characterization of clinical cases of collecting duct carcinoma of the kidney assessed by comprehensive genomic profiling*. European urology, 2016. **70**(3): p. 516-521.
36. Aydin, H., ve ark., *Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association*. The American journal of surgical pathology, 2009. **33**(2): p. 289-297.
37. Patard, J.-J., *Incidental renal tumours*. Current opinion in urology, 2009. **19**(5): p. 454-458.
38. Gudbjartsson, T., ve ark., *Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients*. Urology, 2005. **66**(6): p. 1186-1191.
39. Skinner, D.G., ve ark., *Diagnosis and management of renal cell carcinoma A clinical and pathologic study of 309 cases*. Cancer, 1971. **28**(5): p. 1165-1177.
40. Pinals, R.S. and S.M. Krane, *Medical aspects of renal carcinoma*. Postgraduate medical journal, 1962. **38**(443): p. 507.
41. Sufrin, G., ve ark., *Hormones in renal cancer*. The Journal of urology, 1977. **117**(4): p. 433-438.
42. Da Silva, J.-L., ve ark., *Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia*. Blood, 1990. **75**(3): p. 577-582.
43. Chuang, Y.-C., ve ark., *Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis*. The Journal of urology, 1997. **158**(5): p. 1684-1687.
44. Blay, J.Y., ve ark., *Role of interleukin- 6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal- cell carcinoma*. International journal of cancer, 1997. **72**(3): p. 424-430.
45. Cranston, W., ve ark., *Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma*. Clinical Science, 1973. **45**(4): p. 459-467.
46. Russo, P. *Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment*. in *Seminars in oncology*. 2000.
47. Weissglas, M., ve ark., *Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice*. The Journal of urology, 1995. **153**(3 Pt 1): p. 854-857.

48. De La Mata, J., ve ark., *Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo*. The Journal of clinical investigation, 1995. **95**(6): p. 2846-2852.
49. Kim, H.L., ve ark., *Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2004. **171**(5): p. 1810-1813.
50. Symbas, N.P., ve ark., *Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma*. BJU international, 2000. **86**(3): p. 203-207.
51. Bensalah, K., ve ark., *Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2006. **175**(3): p. 859-863.
52. Bosniak, M.A., *The current radiological approach to renal cysts*. Radiology, 1986. **158**(1): p. 1-10.
53. Israel, G.M. and M.A. Bosniak, *How I do it: evaluating renal masses*. Radiology, 2005. **236**(2): p. 441-450.
54. Frank, I., ve ark., *Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size*. The Journal of urology, 2003. **170**(6): p. 2217-2220.
55. Fein, A., ve ark., *Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT*. American Journal of Roentgenology, 1987. **148**(4): p. 749-753.
56. RAMDAVE, S., ve ark., *Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2001. **166**(3): p. 825-830.
57. Ha, S.B. and C. Kwak, *Current status of renal biopsy for small renal masses*. Korean journal of urology, 2014. **55**(9): p. 568-573.
58. Schmidbauer, J., ve ark., *Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses*. European urology, 2008. **53**(5): p. 1003-1012.
59. Delahunt, B., ve ark., *Percutaneous renal tumour biopsy*. Histopathology, 2014. **65**(3): p. 295-308.
60. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Annals of surgical oncology, 2010. **17**(6): p. 1471-1474.
61. Siemer, S., ve ark., *Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a*. The Journal of urology, 2005. **173**(1): p. 33-37.
62. Ljungberg, B., ve ark., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update*. European urology, 2010. **58**(3): p. 398-406.
63. Tsui, K.-H., ve ark., *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria*. The Journal of urology, 2000. **163**(4): p. 1090-1095.
64. Delahunt, B., ve ark., *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic*

- parameters. The American journal of surgical pathology, 2013. **37**(10): p. 1490-1504.
65. Sengupta, S., ve ark., *Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. **104**(3): p. 511-520.
 66. Ficarra, V., ve ark., *The 'Stage, Size, Grade and Necrosis' score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma*. BJU international, 2009. **103**(2): p. 165-170.
 67. Zisman, A., ve ark., *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. Journal of clinical oncology, 2001. **19**(6): p. 1649-1657.
 68. Motzer, R.J., ve ark., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology, 1999. **17**(8): p. 2530-2530.
 69. Suppiah, R., ve ark., *Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 2006. **107**(8): p. 1793-1800.
 70. Antoun, S., ve ark., *Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies*. Cancer, 2013. **119**(18): p. 3377-3384.
 71. Zisman, A., ve ark., *Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(23): p. 4559-4566.
 72. Sabatino, M., ve ark., *Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(16): p. 2645.
 73. Network, C.G.A.R., *Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma*. Nature, 2013. **499**(7456): p. 43.
 74. Jones, J., ve ark., *Gene signatures of progression and metastasis in renal cell cancer*. Clinical cancer research, 2005. **11**(16): p. 5730-5739.
 75. Rini, B., ve ark., *A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies*. The lancet oncology, 2015. **16**(6): p. 676-685.
 76. Bossé, D., ve ark., *Alterations in key clear cell renal cell carcinoma (RCC) genes to refine patient prognosis*. 2018, American Society of Clinical Oncology.
 77. Donskov, F. and H. von der Maase, *Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 1997-2005.

78. Park, T.J., ve ark., *Prognostic significance of platelet–lymphocyte ratio in patients receiving first-line tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell cancer*. Springerplus, 2016. **5**(1): p. 1889.
79. Gunduz, S., ve ark., *Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer*. Asia- Pacific Journal of Clinical Oncology, 2015. **11**(4): p. 288-292.
80. Motzer, R.J., ve ark., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(1): p. 289-296.
81. Heng, D.Y., ve ark., *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*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(34): p. 5794-5799.
82. Polcari, A.J., ve ark., *The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy*. International journal of urology, 2009. **16**(3): p. 227-233.
83. Kim, D.Y., J.A. Karam, and C.G. Wood, *Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy*. World journal of urology, 2014. **32**(3): p. 631-642.
84. Weight, C.J., ve ark., *Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours*. European urology, 2010. **58**(2): p. 293-298.
85. Weight, C.J., ve ark., *Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival*. Urology, 2010. **76**(3): p. 631-637.
86. Jewett, M.A., ve ark., *Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer*. European urology, 2011. **60**(1): p. 39-44.
87. Stewart, S.B., ve ark., *Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(36): p. 4059.
88. Motzer, R.J., ve ark., *Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017. **15**(6): p. 804-834.
89. Lam, J.S., ve ark., *Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system*. The Journal of urology, 2005. **174**(2): p. 466-472.
90. Smaldone, M.C., et al., *Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma*. Hematology/Oncology Clinics, 2011. **25**(4): p. 765-791.
91. Haas, N.B., ve ark., *Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind,*

- placebo-controlled, randomised, phase 3 trial*. The Lancet, 2016. **387**(10032): p. 2008-2016.
92. Flanigan, R.C., ve ark., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(23): p. 1655-1659.
 93. Mickisch, G., ve ark., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. The Lancet, 2001. **358**(9286): p. 966-970.
 94. Flanigan, R.C., ve ark., *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis*. The Journal of urology, 2004. **171**(3): p. 1071-1076.
 95. van der Poel, H.G., ve ark., *Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis*. European urology, 1999. **35**(3): p. 197-203.
 96. Kavolius, J., ve ark., *Resection of metastatic renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(6): p. 2261-2266.
 97. Halperin, E.C. and L. Harisiadis, *The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma*. Cancer, 1983. **51**(4): p. 614-617.
 98. De Meerleer, G., ve ark., *Radiotherapy for renal-cell carcinoma*. The Lancet Oncology, 2014. **15**(4): p. e170-e177.
 99. Tunio, M., A. Hashmi, and M. Rafi, *Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Annals of oncology, 2010. **21**(9): p. 1839-1845.
 100. Chung, E.K., ve ark., *A phase II trial of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab in metastatic renal carcinoma*. American journal of clinical oncology, 2011. **34**(2): p. 150.
 101. Soto-Vega, E., ve ark. *P-glycoprotein activity in renal clear cell carcinoma*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2009. Elsevier.
 102. Choueiri, T.K. and R.J. Motzer, *Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(4): p. 354-366.
 103. Fisher, R.I., S.A. Rosenberg, and G. Fyfe, *Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma*. The cancer journal from Scientific American, 2000. **6**: p. S55-7.
 104. Fyfe, G., ve ark., *Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy*. Journal of clinical oncology, 1995. **13**(3): p. 688-696.
 105. Yang, J.C., ve ark., *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(16): p. 3127.
 106. Klapper, J.A., ve ark., *High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and*

- survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*, 2008. **113**(2): p. 293-301.
107. McDermott, D.F., *Retracted: Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2009. **115**(S10): p. 2298-2305.
 108. Coppin, C., ve ark., *Immunotherapy for advanced renal cell cancer*. Cochrane database of systematic reviews, 2004(3).
 109. Sleijfer, S., ve ark., *Side effects of interferon- α therapy*. *Pharmacy world and science*, 2005. **27**(6): p. 423.
 110. Patard, J.-J., N. Rioux-Leclercq, and P. Fergelot, *Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma*. *European urology*, 2006. **49**(4): p. 633-643.
 111. Rini, B.I., S.C. Campbell, and B. Escudier, *Renal cell carcinoma*. *The Lancet*, 2009. **373**(9669): p. 1119-1132.
 112. Motzer, R.J., ve ark., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **356**(2): p. 115-124.
 113. Motzer, R.J., ve ark., *Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(22): p. 3584.
 114. Gore, M., ve ark., *Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma*. *British journal of cancer*, 2015. **113**(1): p. 12.
 115. Ruiz-Morales, J.M., ve ark., *First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. *European Journal of Cancer*, 2016. **65**: p. 102-108.
 116. Motzer, R.J., ve ark., *Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(18): p. 1769-1770.
 117. Escudier, B., ve ark., *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **356**(2): p. 125-134.
 118. Bukowski, R., ve ark., *Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(18_suppl): p. 5023-5023.
 119. Sternberg, C.N., ve ark., *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. 2010.
 120. Motzer, R.J., ve ark., *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(8): p. 722-731.
 121. Escudier, B., ve ark., *Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(14): p. 1412-1418.

122. Hutson, T.E., ve ark., *Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(13): p. 1287-1294.
123. Rini, B.I., ve ark., *Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial*. The Lancet, 2011. **378**(9807): p. 1931-1939.
124. Rini, B.I., ve ark., *Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial*. The lancet oncology, 2013. **14**(12): p. 1233-1242.
125. Escudier, B., ve ark., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. The Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-2111.
126. Rini, B.I., ve ark., *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(13): p. 2137.
127. Hudes, G., ve ark., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(22): p. 2271-2281.
128. Motzer, R.J., ve ark., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. The Lancet, 2008. **372**(9637): p. 449-456.
129. Choueiri, T.K., ve ark., *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(19): p. 1814-1823.
130. Choueiri, T.K., ve ark., *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(7): p. 917-927.
131. Choueiri, T.K., ve ark., *Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update*. European Journal of Cancer, 2018. **94**: p. 115-125.
132. Motzer, R.J., ve ark., *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. The lancet oncology, 2015. **16**(15): p. 1473-1482.
133. Motzer, R.J., ve ark., *Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. The Lancet Oncology, 2016. **17**(1): p. e4-e5.
134. Curiel, T.J., ve ark., *Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity*. Nature medicine, 2003. **9**(5): p. 562.
135. Motzer, R.J., ve ark., *Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(19): p. 1803-1813.

136. Krummel, M.F. and J.P. Allison, *CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation*. Journal of Experimental Medicine, 1995. **182**(2): p. 459-465.
137. Schwartz, R.H., *Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy*. Cell, 1992. **71**(7): p. 1065-1068.
138. Motzer, R.J., ve ark., *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(14): p. 1277-1290.
139. Cruz-Jentoft, A.J., ve ark., *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis* Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al. Age and ageing, 2010. **39**(4): p. 412-423.
140. Doherty, T.J., *Invited review: aging and sarcopenia*. Journal of applied physiology, 2003. **95**(4): p. 1717-1727.
141. Bahat, G., ve ark., *Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey*. The Aging Male, 2010. **13**(3): p. 211-214.
142. Muscaritoli, M., ve ark., *Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"*. Clinical nutrition, 2010. **29**(2): p. 154-159.
143. Bahat, G., ve ark., *Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition*. Clinical nutrition, 2016. **35**(6): p. 1557-1563.
144. Tisdale, M.J., *Cachexia in cancer patients*. Nature Reviews Cancer, 2002. **2**(11): p. 862.
145. KARACA, M., A. ÇİLTAŞ, and M. BENEKLİ, *Kaşeksi ve Kanser*. Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics, 2016. **9**(3): p. 33-38.
146. Evans, W.J., ve ark., *Cachexia: a new definition*. Clinical nutrition, 2008. **27**(6): p. 793-799.
147. Gelin, J., ve ark., *Role of endogenous tumor necrosis factor α and interleukin 1 for experimental tumor growth and the development of cancer cachexia*. Cancer research, 1991. **51**(1): p. 415-421.
148. de Visser, K.E. and L.M. Coussens, *The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development*, in *Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis*. 2006, Karger Publishers. p. 118-137.
149. Shalapour, S. and M. Karin, *Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil*. The Journal of clinical investigation, 2015. **125**(9): p. 3347-3355.
150. Bir Yücel, K., ve ark., *Systemic immune inflammation index and treatment response in patients with metastatic renal cell cancer*. 2018, American Society of Clinical Oncology.

151. Sharma, P., ve ark. *Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015. Elsevier.
152. Fahn, H.-J., ve ark., *The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma*. *The Journal of urology*, 1991. **145**(2): p. 248-250.
153. Shachar, S.S., ve ark., *Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review*. *European journal of cancer*, 2016. **57**: p. 58-67.
154. Cruz-Jentoft, A.J., ve ark., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*. *Age and ageing*, 2019. **48**(1): p. 16-31.



EKLER

EK-1: Etik Kurulu Karar Formu

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU	
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Böbrek Hücreli Kansere Hastalarında Sarkopeninin Tedavi Yanıtı ve Toleransına Etkisi	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Yüksel ÜRÜN	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:15-189-19	Tarih: 14 Kasım 2019
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nuray YAZIHAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişkisi	İmza
Prof.Dr.Nuray YAZIHAN	Fizyopatoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serenay ELGÜN ÖLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hatice İLGİN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ H ☐	Sorumlu Araştırmacı
Doç.Dr.Sinem CİVRİZ BOZDAĞ	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Hajji ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	

Berna ŞİK
A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları
Etik Kurulu
Aşh Gıdır