



**T.C**  
**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARININ**  
**KLİNİKOPATOLOJİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ: TEK**  
**MERKEZ SONUÇLARI**

**Dr. Betül AKBAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS 2025**





T.C

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARININ  
KLİNİKOPATOLOJİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ: TEK  
MERKEZ SONUÇLARI**

**Dr. Betül AKBAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes YILMAZ**

**SİVAS**

**2025**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca akademik, klinik bilgisi ve tecrübeleriyle her zaman önümde bir yol gösterici olan, çok değerli tavsiyeleriyle tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimde bana katkı sağlayan tez danışman hocam sayın Dr. Öğretim Üyesi Mukaddes YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince gerek akademik hayatımda gerek klinikte ve gerektiğinde özel hayatımda desteklerini ve tavsiyelerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımı daha eğlenceli hale getiren ve desteklerini benden esirgemeyen, aynı yollardan geçtiğimiz sevgili arkadaşlarıma,

Asistanlığa başladığımda tanıştığım ve bana önce en iyi arkadaş, sonrasında da hayat arkadaşı olan, her türlü sıkıntıyı beraber aştığımız, her türlü mutluluğu birlikte yaşadığımız, bana kendimi çok güçlü hissettiren, kızımın babası, asistanlık hayatımın en büyük kazancı çok sevgili eşim Fahrettin Kerem AKBAL'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteğin her türlüşünü sağlayan, bazen benimle birlikte geceyi sabah eden, telaşlarımı ve sevinçlerimi benimle yaşayan, yanımda olduklarını her an hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerime,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

**Arş. Gör. Betül AKBAL**

**HAZİRAN  
2025**

## ÖZET

### RENAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ SONUÇLARI

Dr. Betül AKBAL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, 2025

**Amaç:** Çalışmamızda Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tanı, tedavi ve takipleri yapılan renal hücreli karsinom olgularının klinik, patolojik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya, 2007-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Merkezi'ne başvuran, renal hücreli karsinom tanısı alan 124 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif bir çalışmadır. Hastaların klinik, histopatolojik özellikleri, tanıdaki laboratuvar parametreleri, IMDC risk skorları, evreleri, nüks/metastaz tarihleri, hastalara verilen tedaviler, yaşayıp yaşamadıkları, öldüyse ölüm tarihleri gibi bilgiler dosya kayıtlarından elde edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların %28.2'si kadın, %71.8'i erkek ve ortalama tanı yaşı 60 yıldır. Medyan takip süresi 36 aydır. ECOG performans skorlamasına göre 43 (%34.7) hasta ECOG 0, 40 (%32.3) hasta ECOG 1, 28 (%22.6) hasta ECOG 2, 9 (%7.3) hasta ECOG 3, 4 (%4.3) hasta ECOG 4 olarak değerlendirildi. Histopatolojik alt tip olarak, berrak hücreli RHK 97 (%78.2) hastada tespit edildi ve en sık görülen alt tip oldu. Hastaların 27'sinde (%21.8) ise berrak hücreli dışı histolojik alt tip tespit edildi. Histolojik alt tipler arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tanı anında 69 (%55.6) hasta erken evrede (evre I, II, III), 55 (%44.4) hasta ileri evredeydi (evre IV). Erken evrede tanı alan hastaların medyan OS süresi 146 ay, medyan DFS süresi 93.7 ay iken ileri evrede tanı alan hastaların medyan OS süresi 16.6 ay, medyan DFS süresi 9.4 aydır (OS  $p < 0.001$ , DFS  $p < 0.001$ ). Tanı anında metastazı olan 55 hasta ve tanıda lokalize iken takipte metastaz gelişen 39 hasta, toplam 94 hastanın metastaz dağılımları değerlendirildi. Hastaların 63'ünde (%50.8) akciğer metastazı, 53'ünde (%42.7) lenf nodu metastazı, 42'sinde (%33.9) kemik metastazı, 32'sinde (%25.8) yumuşak doku metastazı, 22'sinde (%17.7) beyin

metastazı saptandı. Metastatik 94 hasta IMDC risk modeline göre iyi, orta, kötü risk olarak gruplandırıldı. Hastaların 4'ü (%4.3) iyi risk, 55'i (%58.5) orta risk, 35'i (%37.2) kötü risk grubunda değerlendirildi. İyi/orta risk grubundaki hastalarda medyan OS süresi 63.5 ay, medyan DFS süresi 27.6 ay iken kötü risk grubundaki hastalarda medyan OS süresi 16.4 ay, medyan DFS süresi 8.5 aydı (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ). Tanı anındaki hemogram ve biyokimyasal parametrelerden lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, LDH çalışıldı. Cut-off değerine göre sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı olan parametrenin LDH olduğu tespit edildi (cut-off değeri: 219.5 U/L) ( $p<0.05$ ). Hastaların 108'ine (%87.1) cerrahi operasyon yapılırken 16 (%12.9) hastaya; cerrahi inop olması, yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar gibi nedenlerle cerrahi yapılamamıştı. Metastatik birinci basamak sistemik tedavi alan 79 hasta, metastatik ikinci basamak tedavi alan 38 hasta, metastatik üçüncü basamak tedavi alan 16 hasta bulunmaktaydı. Tek değişkenli analizde cinsiyet, tanıda evre, cerrahi yapıp yapılmaması, akciğer metastazı, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, kemik metastazı, yumuşak doku metastazı, beyin metastazı, IMDC risk skoru, LDH düzeyi OS'yi etkileyen anlamlı prognostik faktörler iken tanıda evre, cerrahi yapıp yapılmaması, akciğer metastazı, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, kemik metastazı, yumuşak doku metastazı, beyin metastazı, IMDC risk skoru, LDH düzeyi DFS'yi etkileyen anlamlı prognostik faktörlerdendi. Çok değişkenli analizlerde tanıda metastatik evre, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması ve LDH düzeyi OS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler iken tanıda metastatik evre, IMDC risk skorunun kötü olması ve LDH düzeyi DFS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

**Sonuç:** RHK ortanca tanı yaşı 60 olup en sık görülen histolojik alt tip berrak hücreli RHK'dır. Tanı anında hastaların yaklaşık yarısı ileri evrededir. Metastatik evre, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması, LDH düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörlerdi.

**Anahtar Kelimeler:** Renal Hücreli Karsinom, Klinik Özellikler, Patolojik Özellikler, Sağkalım

## ABSTRACT

### CLINICOPATHOLOGICAL AND TREATMENT CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA: SINGLE-CENTER RESULTS

**Dr. Betül AKBAL**

**Department of Internal Medicine, Sivas, 2025**

**Objective:** This study aimed to evaluate the clinical, pathological, and treatment characteristics of renal cell carcinoma (RCC) cases diagnosed, treated, and followed up at the Medical Oncology Clinic of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Hospital.

**Materials and Methods:** This retrospective study included 124 patients diagnosed with RCC between 2007 and 2023 at the Oncology Center of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine. Clinical and histopathological features, laboratory parameters at diagnosis, IMDC risk scores, disease stage, recurrence/metastasis dates, treatments administered, survival status, and date of death (if applicable) were collected from patient records.

**Results:** Of the patients, 28.2% were female and 71.8% were male, with a median age at diagnosis of 60 years. The median follow-up duration was 36 months. According to ECOG performance status, 43 patients (34.7%) were ECOG 0, 40 (32.3%) ECOG 1, 28 (22.6%) ECOG 2, 9 (7.3%) ECOG 3, and 4 (4.3%) ECOG 4. Clear cell RCC was the most common histopathological subtype, identified in 97 patients (78.2%), while 27 patients (21.8%) had non-clear cell subtypes. No statistically significant difference in survival was observed between histological subtypes. At diagnosis, 69 patients (55.6%) were in early stages (Stage I, II, III), and 55 patients (44.4%) were in advanced stage (Stage IV). Patients diagnosed at early stages had a median overall survival (OS) of 146 months and a median disease-free survival (DFS) of 93.7 months, while those diagnosed at advanced stage had a median OS of 16.6 months and a median DFS of 9.4 months (OS  $p < 0.001$ , DFS  $p < 0.001$ ). Among the 94 patients with metastases (55 metastatic at diagnosis, 39

developed metastasis during follow-up), 63 (50.8%) had lung metastasis, 53 (42.7%) lymph node metastasis, 42 (33.9%) bone metastasis, 32 (25.8%) soft tissue metastasis, and 22 (17.7%) brain metastasis. According to the IMDC risk model, metastatic patients were grouped as favorable (4 patients, 4.3%), intermediate (55 patients, 58.5%), and poor risk (35 patients, 37.2%). The median OS was 63.5 months and median DFS was 27.6 months in the favorable/intermediate group, while in the poor-risk group, median OS was 16.4 months and median DFS was 8.5 months (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ). Hematological and biochemical parameters at diagnosis WBC, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets, hemoglobin, calcium, creatinine, and LDH were analyzed. LDH was the only parameter significantly associated with survival (cut-off value: 219.5 U/L) ( $p<0.05$ ). A total of 108 patients (87.1%) underwent surgery, whereas 16 patients (12.9%) did not due to reasons such as inoperability, advanced age, poor performance status, or comorbidities. Among metastatic patients, 79 received first-line systemic therapy, 38 received second-line, and 16 received third-line treatment. In univariate analysis, gender, stage at diagnosis, surgery status, presence of lung metastasis, non-regional lymph node metastasis, bone metastasis, soft tissue metastasis, brain metastasis, IMDC risk score, and LDH level were identified as significant prognostic factors for OS. Stage at diagnosis, surgery status, lung metastasis, non-regional lymph node metastasis, bone metastasis, soft tissue metastasis, brain metastasis, IMDC risk score, and LDH level were also significant for DFS. In multivariate analysis, advanced stage at diagnosis, non-regional lymph node metastasis, poor IMDC risk score, and elevated LDH level were identified as independent prognostic factors affecting OS, while advanced stage at diagnosis, poor IMDC risk score, and LDH level were independent predictors of DFS.

**Conclusion:** The median age at diagnosis for RCC was 60 years, with clear cell RCC being the most prevalent histological subtype. Approximately half of the patients were diagnosed at an advanced stage. Advanced stage at diagnosis, non-regional lymph node metastasis, poor IMDC risk score, and elevated LDH level were found to be independent prognostic factors affecting overall survival in both univariate and multivariate analyses.

**Keywords:** Renal Cell Carcinoma, Clinical Characteristics, Pathological Features, Survival



## İÇİNDEKİLER

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                          | İV   |
| ÖZET.....                               | V    |
| ABSTRACT .....                          | vii  |
| İÇİNDEKİLER .....                       | X    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....    | xiii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                   | XV   |
| TABLolar LİSTESİ.....                   | XVI  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                  | 2    |
| 2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans .....    | 2    |
| 2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri ..... | 2    |
| 2.3. Histopatoloji .....                | 4    |
| 2.4. Klinik Bulgular.....               | 7    |
| 2.5. Tanı.....                          | 8    |
| 2.5.1. Görüntüleme .....                | 8    |
| 2.5.2. Histolojik Tanı .....            | 9    |
| 2.6. Evreleme.....                      | 10   |
| 2.7. Derecelendirme .....               | 12   |
| 2.8. Prognostik Faktörler .....         | 12   |
| 2.8.1. Tümörün Anatomik Yayılımı .....  | 12   |
| 2.8.2. Tümörün Histopatolojisi.....     | 13   |
| 2.8.3. Klinik Faktörler .....           | 13   |
| 2.8.4. Moleküler Faktörler .....        | 13   |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| 2.8.5. Evre IV Hastalıkta Prognoz .....                  | 14        |
| 2.9. Renal Hücreli Karsinom Tedavisi .....               | 16        |
| 2.9.1. Lokalize Hastalıkta Tedavi .....                  | 16        |
| 2.9.1.1. Radikal Nefrektomi .....                        | 16        |
| 2.9.1.2. Parsiyel Nefrektomi .....                       | 17        |
| 2.9.1.3. Lenf Nodu Disseksiyonu .....                    | 17        |
| 2.9.1.4. Diğer Yöntemler .....                           | 17        |
| 2.9.1.5. Adjuvan Tedavi .....                            | 17        |
| 2.9.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi .....                | 18        |
| 2.9.2.1. Cerrahi Tedavi .....                            | 18        |
| 2.9.2.2. Radyoterapi .....                               | 19        |
| 2.9.2.3. Kemoterapi .....                                | 19        |
| 2.9.2.4. İmmunoterapi .....                              | 19        |
| 2.9.2.5. İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri .....       | 20        |
| 2.9.2.6. Hedefe Yönelik Tedaviler .....                  | 21        |
| <b>3. MATERYAL VE METOT .....</b>                        | <b>25</b> |
| 3.1. Araştırmanın Protokolü, Materyal ve Yöntemler ..... | 25        |
| 3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....             | 26        |
| 3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri .....           | 26        |
| 3.4. Değerlendirmeye Alınan Veriler .....                | 26        |
| 3.5. İstatistiksel Analiz .....                          | 27        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                 | <b>28</b> |
| 4.1. Tanımlayıcı Analizler .....                         | 28        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                 | <b>42</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                 | <b>48</b> |

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| <b>KAYNAKLAR .....</b> | <b>50</b> |
|------------------------|-----------|



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                                |                                                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>AJCC</b>                    | : Amerikan Kanser Ortak Komitesi                                            |
| <b>BHRHK</b>                   | : Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom                                     |
| <b>BT</b>                      | : Bilgisayarlı Tomografi                                                    |
| <b>CRP</b>                     | : C-Reaktif Protein                                                         |
| <b>CTLA-4</b>                  | : Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4                                  |
| <b>DFS</b>                     | : Hastalıksız Sağkalım                                                      |
| <b>DSÖ</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                                                       |
| <b>ECOG</b>                    | : Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu                                            |
| <b>EORTC</b>                   | : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü                                  |
| <b>F18-FDG PET</b>             | : Flor 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi                      |
| <b>FGFR-1</b>                  | : Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü-1                                     |
| <b>HIF</b>                     | : Hipoksi İndüklenebilir Faktör                                             |
| <b>IFN-<math>\alpha</math></b> | : İnterferon alfa                                                           |
| <b>IL-2</b>                    | : İnterlökin-2                                                              |
| <b>IL-6</b>                    | : İnterlökin-6                                                              |
| <b>IMDC</b>                    | : Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı<br>Konsorsiyumu |
| <b>LN</b>                      | : Lenf Nodu                                                                 |
| <b>LVI</b>                     | : Lenfovasküler İnvazyon                                                    |
| <b>MR</b>                      | : Manyetik Rezonans                                                         |
| <b>MSKCC</b>                   | : Memorial Sloan Kettering Cancer Center                                    |
| <b>NCCN</b>                    | : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı                                                |
| <b>OS</b>                      | : Genel Sağkalım                                                            |

|                 |                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>PD-1</b>     | : Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü-1                       |
| <b>PD-L1</b>    | : Programlanmış Hücre Ölüm Ligand-1                          |
| <b>PD-L2</b>    | : Programlanmış Hücre Ölüm Ligand-2                          |
| <b>PDGF</b>     | : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü                           |
| <b>PS</b>       | : Performans Skoru                                           |
| <b>PTH</b>      | : Parathormon                                                |
| <b>PTHrP</b>    | : Parathormon Benzeri Peptid                                 |
| <b>RHK</b>      | : Renal Hücreli Karsinom                                     |
| <b>TKİ</b>      | : Tirozin Kinaz İnhibitörü                                   |
| <b>TNM</b>      | : Tümör Nod Metastaz                                         |
| <b>UICC</b>     | : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği                        |
| <b>USG</b>      | : Ultrasonografi                                             |
| <b>VEGF</b>     | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü                         |
| <b>VEGFR</b>    | : VEGF Resptörü                                              |
| <b>VHL</b>      | : Von Hippel Lindau                                          |
| <b>WHO/ISUP</b> | : Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Evreye göre hastaların genel sağkalım (OS) grafiği (Kaplan-Meier).....   | 33 |
| <b>Şekil 2.</b> Evreye göre hastaların hastalıksız sağkalım (DFS) grafiği (Kaplan-Meier) | 34 |
| <b>Şekil 3.</b> IMDC risk skoruna göre genel sağkalım grafiği (Kaplan-Meier) .....       | 35 |
| <b>Şekil 4.</b> IMDC risk skoruna göre hastalıksız sağkalım grafiği (Kaplan-Meier).....  | 36 |



## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> DSÖ 2022 Böbrek Tümörleri Sınıflandırması .....                                                       | 6  |
| <b>Tablo 2.</b> RHK için TNM evreleme sistemi AJCC UICC 8. Versiyon (2017).....                                       | 11 |
| <b>Tablo 3.</b> Evreleme .....                                                                                        | 11 |
| <b>Tablo 4.</b> ECOG Performans Durum Skalası .....                                                                   | 14 |
| <b>Tablo 5.</b> MSKCC Risk Skoru.....                                                                                 | 15 |
| <b>Tablo 6.</b> IMDC Risk Modeli .....                                                                                | 16 |
| <b>Tablo 7.</b> RHK Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri .....                                                   | 29 |
| <b>Tablo 8.</b> Hastaların Tanı Anındaki Kan Değerlerinin Analizi .....                                               | 31 |
| <b>Tablo 9.</b> Hastaların Tedavi Özellikleri .....                                                                   | 32 |
| <b>Tablo 10.</b> Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Analizi .....                                                  | 37 |
| <b>Tablo 11.</b> Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Analizi.....                                              | 38 |
| <b>Tablo 12.</b> Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi.....       | 40 |
| <b>Tablo 13.</b> Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi ..... | 41 |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek ve renal pelvisten köken alan maligniteler görülme sıklığı açısından tüm maligniteler içinde 14. sırada olup kanser nedenli ölümlerin %1.6'sını oluşturmaktadır (1). Renal hücreli karsinom (RHK), bütün böbrek malignitelerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. RHK hastalarının %20-25'i tanı konduğu anda metastatik durumdadır. Cerrahi operasyondan sonraki takip sürecinde ise lokal veya ileri evre hastaların %30-35'inde metastaz saptanmaktadır (2).

RHK'da sıklıkla hastalık ilerleyene kadar hastada klinik bulgu görülmemektedir. Hastalığın bilinen klasik triadı olan palpabl abdominal kitle, yan ağrısı ve hematüriye hastaların çok az bir kısmında rastlanmaktadır. Semptomu ortaya çıkan hastalar çoğunlukla ileri evre hastalığa sahiptirler (3).

RHK'nın prognozu esasen tümörün histopatolojisine, anatomik yayılım durumuna, tümörün moleküler özelliklerine, hastaların klinik özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Bu özellikler baz alınarak hem prognozu ön görmek hem de tedavi yönetimi açısından çeşitli risk sınıflandırmaları geliştirilmiştir. Evrelemesi Tümör Nod Metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır (4).

RHK'nın primer tedavisi erken evrede cerrahidir. İlerlemiş hastalıkta temel tedavide immünoterapötikler ve moleküler hedefli ajanlar tercih edilmektedir. Çoğu malignitede kullanılan sitotoksik kemoterapötikler RHK tedavisinde kullanılmamaktadır. Son zamanlarda birinci basamak tedavide immün kontrol noktası inhibitörü olan immünoteröpatikler daha sık olarak kullanılmaktadır (5).

Çalışmamızda amacımız 2007-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran dosya bilgileri tam ve takiplerine devam etmiş tüm renal hücreli karsinom olgularının klinikopatolojik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek, bu hastalıkla ilişkili klinik deneyimimizi sunmak olup kliniğimize ait verilerin bu alandaki çalışmalara katkı sağlayacağını beklemekteyiz.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans**

Böbrek ve renal pelvisten köken alan maligniteler görülme sıklığı açısından tüm maligniteler içinde 14. sırada olup kanser nedenli ölümlerin %1.6'sını oluşturmaktadır (1). Renal hücreli karsinom, bütün böbrek malignitelerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (2). 2020 yılında, Litvanya, en yüksek RHK insidansını bildirmiş, onu Çekya izleyerek sırasıyla 14,5/100.000 ve 14,42/100.000 oranlarına ulaşmıştır. Çekya'da, RHK gelişme riski bireysel olarak %2,83 olarak hesaplanmıştır (6,7). Son yirmi yıl içerisinde, Avrupa ve dünya genelinde RHK tanı sıklığında yıllık ortalama %2 artış görülmüştür. 2022 yılı itibarıyla, dünya çapında RHK nedeniyle 179.368 ölüm rapor edilmiştir, bunların 115.600'ü erkek ve 63.768'i kadındır (7). Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre ortalama iki kat fazla olan RHK, daha çok 60-80 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır, 40 yaşından önce görülmesi nadirdir (8).

Berrak hücreli RHK (BHRHK), RHK alt tipleri arasında en fazla görülen tip olup tüm tanıların %75'inden sorumludur. BHRHK'den sonra sırayla papiller RHK (%15) ve kromofob RHK (%5) görülmektedir. Diğer alt tiplere, bunlara göre çok daha nadir görülmektedir. Bu alt tiplerden herhangi birine dahil edilemeyen tümörler ise "Sınıflandırılmayan RHK" olarak adlandırılmaktadır (9,10)

Sağkalım oranları alt tiplere göre değişkenlik göstermekle birlikte, organa sınırlı hastalık, lokal olarak ilerlemiş hastalık ve uzak metastazlı hastalık için beş yıllık sağkalım yüzdeleri sırasıyla %92, %65 ve %12 olarak bildirilmiştir (10–12).

### **2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Demografik özellikler, sigara kullanımı, fenasetin içeren analjezik tüketimi, obezite, sedanter yaşam, endüstriyel veya çevresel ajanlara maruziyet ve metabolik sendrom bileşenleri olan hipertansiyon, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gibi komorbiditeler RHK ile ilişkili bulunmuştur (5).

24 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde sigara kullanımının RHK gelişme riskini, sigara kullanılan süreyle korele olarak arttırdığı görülmüş ve RHK hastalarının etyolojik nedenleri arasında %30 oranda sigara olduğu belirlenmiştir. Hiç sigara kullanmamış popülasyona kıyasla risk erkeklerde yaklaşık %50, kadınlarda %20 artmıştır. Sigara kullananlarda ilk başvuruda daha ileri evre hastalık olduğu görülmüştür (6,13). Sigara kullanımının yanında sigara dumanına maruz kalan kişilerde de RHK gelişme riskinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (14).

Hipertansiyonun hem erkekler hem de kadınlarda, cinsiyetler arasında fark olmaksızın RHK için risk teşkil ettiği yapılan çalışmalarda görülmüştür (15,16). 2017’de 18 prospektif çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde, hipertansiyon hastalarında böbrek kanseri riskinin yüzde 67 oranda arttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada sırayla sistolik ve diyastolik her 10 mmHg’lik kan basıncı artışının RHK riskini sırayla yüzde 10 ve yüzde 22 arttırdığı tespit edilmiştir (17).

Yüksek vücut kitle indeksi her iki cinsiyette de RHK gelişimi için bir başka risk faktörüdür (18). Yüksek vücut kitle indeksinin RHK açısından bir risk faktörü olduğu görülsede iyi prognoz ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir. Yüksek vücut kitle indeksi olan yeni tanı almış RHK’li hastaların daha düşük tümör evresi ve derecesine sahip olduğu görülmüştür (19).

Diyalize bağımlı son dönem kronik böbrek hastalığı olanlarda artmış sıklıkta görülen edinilmiş kistik böbrek hastalığının, normal popülasyonla kıyaslandığında 50 kata kadar artmış RHK riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (20).

Analjezik ilaç kullanımının RHK gelişme riski açısından değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç, asetaminofen ve aspirin kullanan bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada uzun süreli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımının RHK gelişme riskini artırabileceği belirtilirken, aspirin ve asetaminofen kullanımının bu riski anlamlı şekilde arttırmadığı saptanmıştır (21). Literatürde yer alan bir diğer çalışmada da aynı üç ilaç grubunu kullanan bireyler karşılaştırılmış ve bu çalışmada asetaminofen kullanımının, RHK gelişimi açısından riski arttırabileceği sonucuna varılmıştır (22).

HCV pozitifliği olan bireylerde RHK görülme sıklığı artmış olup, bu hastalarda daha genç yaşlarda RHK görülmektedir (23).

Alkol kullanımı ile RHK arasında ters ilişki saptanmıştır, alkol tükentenlerde tüketmeyenlere oranla daha az RKH riski mevcuttur. Nefrolitiazis öyküsü, erkeklerde RKH için anlamlı bir risk faktörü iken kadınlarda anlamlı risk faktörü değildir (7). Tip 2 diyabetes mellitus ile RHK arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. 330 yeni RHK vakasına dayanan Nurses' Health çalışmasında tip 2 diyabet ile RHK'nın önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür (24). Çeşitli endüstriyel maddeler, trikloretilen, X ışınları, gamma radyasyon, arsenik, kadmiyum ve içme suyundaki radonun RHK ile ilişkili olabileceği bildirilmişse de daha fazla ve daha net çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (7).

Tüm RHK'lerin yaklaşık %2-3'ünden ailesel RHK sorumlu tutlmaktadır. Ailesel RHK daha genç yaşlarda görülmekte, daha sık bilateral ve multifokal olarak karşımıza çıkmaktadır. Birinci derece yakınında RHK tanısı olan bireylerde risk yaklaşık olarak iki kat artış göstermektedir (11,25).

### **2.3. Histopatoloji**

RHK sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen sistem yaygın olarak kabul görmektedir. Bu sınıflandırma sistemi, güncel olarak 2022 yılında yayımlanmış olup, önceki sınıflandırmadan farklı olarak tümörlerin moleküler özelliklerine dayalı alt tipleri de içermektedir (Tablo 1) (26). Güncellenmiş sınıflandırmada, iğsi hücre bileşenlerinden oluşan tümör farklılaşmasının bir formu olan sarkomatoid farklılaşmanın olduğu sarkomoid tip renal hücreli karsinom, belirli bir histolojik alt tipe özgü olmayıp çeşitli histolojik alt tiplerde değişen oranlarda gözlenebildiğinden 2013 sınıflandırmasındaki gibi ayrı bir alt tip olarak sınıflandırılmamaktadır (27). Ayrıca RHK'lerin yaklaşık %5'i sınıflandırılmayan tip olarak kabul edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda sınıflandırılmayan tipteki tümörlerin BHRHK'ye kıyasla prognozunun daha kötü olduğu bildirilirken bazı çalışmalarda ise prognozun benzer olduğu tespit edilmiştir (28–30).

BHRHK en fazla görülen alt tip olup, bütün RHK'lerin %65-70'ini oluşturmaktadır. BHRHK, Kromofob RHK ve Papiller RHK arasında yapılan çalışmalarda BHRHK'nin diğerlerine göre daha kötü prognoza sahip olduğu görülmektedir, fakat evre ve derece değerlendirmeleri yapıldığında prognozdeki bu fark azalmaktadır (31). BHRHK iki böbrekte de benzer sıklıkta görülmekte olup %5'ten daha az multifokalite ve bilateralite göstermektedir. Multifokal ve bilateral olan vakalar genellikle yaş olarak erken başlangıçlı olup von Hippel-Lindau sendromu gibi kalıtsal hastalıkları düşündürmektedir. BHRHK sıklıkla hematojen yolla yayılmaktadır. Bu yolla pulmoner sistem, santral sinir sistemi, baş-boyun bölgesi ve kemik metastazları yapmaktadır. Lenfatik sistem yoluyla da renal hiler, aortik ve kaval lenf nodlarına ve torasik duktusa veya doğrudan torasik lenf nodlarına metastaz yapabilmektedir (32).

Papiller RHK, ikinci sıklıkta görülen alt tiptir ve yaklaşık %15'lik dilimi oluşturmaktadır. Çoğunlukla yaşamın 6. ve 8. dekatlarında ortaya çıkmaktadır. Multifokalitenin en fazla görüldüğü alt tiptir. Metastatik yayılma paterni BHRHK'ye benziyor olup en sık akciğer, kemik, karaciğer ve beyin metastazları görülmektedir (33). Eski sınıflandırmada papiller RHK'ler histopatolojik bulguları baz alınarak tip 1 ve tip 2 şeklinde iki alt gruba ayrılmaktaydı (34). Tümörlerin bazılarının her iki alt tipe ait özellikleri barındırması veya bu alt tiplerden herhangi birine uymaması nedeniyle bu gruplandırma artık kullanılmamaktadır (35).

Kromofob renal hücreli karsinom, RHK'lerin ortalama %5'lik kısmını oluşturur, kortikal toplayıcı kanalların interkale hücrelerinden köken almaktadır. Çocukluktan ileri yaşlara kadar geniş bir yaş aralığında görülebilmekte ancak yine de en sık altıncı dekatta görülmektedir (32). Daha erken evrede de tanı alabilmeleri nedeniyle berrak hücreli tipten daha iyi prognoza sahip oldukları düşünülmektedir. Sporadik ve herediter formları bulunmaktadır (36,37).

Renal onkositomlar, kromofob hücreli karsinomlarda olduğu gibi kökenini interkale hücrelerden almaktadır ve renal kaynaklı tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (38). Klinik olarak çoğunlukla benign bir tümör gibi davranırlar. Büyük boyutlara ulaşırsalar dahi nadiren invazyon görülür ve nadiren metastaz yaparlar (39).

Toplayıcı tübül (Bellini Duct) tümörlerine daha ender rastlanmaktadır. Ortalamaya göre daha genç yaştaki bireylerde görülür ve daha agresif seyrederler. Çoğu vaka tanıda metastatik ve ileri evrededir. BHRHK ile kıyaslandığında mortalite oranı daha yüksektir (40).

Translokasyon renal hücreli karsinomlar, genç yaşta ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (41). Translokasyon renal hücreli karsinomlar sıklıkla ileri evrede tanı almakta olup diğer histolojik alt tiplerle kıyaslandığında daha kötü prognostik seyir göstermektedirler (42).

**Tablo 1.** DSÖ 2022 Böbrek Tümörleri Sınıflandırması

| <b>RENAL HÜCRELİ TÜMÖRLER</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                      | <b>Berrak Hücreli Renal Tümörler</b><br>-Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom<br>-Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazm                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2</b>                      | <b>Papiller Renal Tümörler</b><br>-Renal Papiller Adenom<br>-Papiller Renal Hücreli Karsinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>3</b>                      | <b>Onkositik ve Kromofob Renal Hücreli Tümörler</b><br>-Böbreğin Onkositomu<br>-Kromofob Renal Hücreli Karsinom<br>-Böbreğin Diğer Onkositik Tümörleri                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4</b>                      | <b>Toplayıcı Kanal Tümörleri</b><br>-Toplayıcı Kanal Karsinomu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>5</b>                      | <b>Diğer Böbrek Tümörleri</b><br>-Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Tümör<br>-Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom<br>-Tübülökistik Renal Hücreli Karsinom<br>-Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili Renal Hücreli Karsinom<br>-Eosinofilik Solid ve Kistik Renal Hücreli Karsinom<br>-Renal Hücreli Karsinom NOS                                                                                                     |
| <b>6</b>                      | <b>Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinomlar</b><br>-TFE3-rearranged Renal Hücreli Karsinomlar<br>-TFEB-altered Renal Hücreli Karsinomlar<br>-ELOC (eski adı TCEB1)-mutated Renal Hücreli Karsinom<br>-Fumarat Hidrataz Eksikliği olan Renal Hücreli Karsinom<br>-Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği olan Renal Hücreli Karsinom<br>-ALK-rearranged Renal Hücreli Karsinomlar<br>-SMARCB1-deficient Renal Hücreli Karsinom |

## 2.4. Klinik Bulgular

Renal hücreli karsinomlu hastalar, genellikle hastalık ileri evrelere ulaşana kadar belirgin klinik semptom göstermezler. Hastaların sadece %10'unda yan ağrısı, palpabl abdominal kitle ve hematüriden oluşan klasik triad gözlenmektedir. Bu üçlü semptomla başvuran hastalarda ise hastalık sıklıkla ilerlemiştir. Hastalarda klasik triadın yanısıra kilo kaybı, hipertansiyon, gece terlemeleri, yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilmektedir (3). Hastaların yaklaşık dörtte birine herhangi bir nedenle yapılan görüntülemelerde rastlantısal olarak saptanan kitle ile RHK tanısı konur. Rastlantısal tanı almış hasta sayısı güncel hasta serilerinde artmaya devam etmekte ve gün geçtikçe bu sayının daha da artacağı öngörülmektedir. Bunun yanında insidental olarak saptanan kitle nedeniyle tanı konan hastalar, ilk başvurusunda semptomları olan hastalara kıyasla genellikle daha küçük tümör boyutuna sahiptir ve hastalar genellikle daha erken evrede tanı alırlar. Metastaz gelişen hastalarda ise metastaz yeri olarak akciğer %75, yumuşak doku %36, kemik %20, karaciğer %18, cilt ve beyin %8 oranında görülebilmektedir (43).

Bazı hastalarda ilk başvurusunda paraneoplastik semptomlar saptanabilir. Bu semptomlar eritropoetin, gonadotropin, parathormon benzeri peptid (PTHrP), insan koryonik somatomammotropin, adrenokortikotropik hormon benzeri madde, renin, glukagon, insülin gibi hormonların ektopik üretimi nedeniyle gelişebilmektedir (44).

Anemi RHK hastalarında farklı oranlarda ortaya çıkabilir. Mikrositer veya normositer olabilir. Kötü prognozla ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (45,46). Bunun yanında hastaların %5'inde eritropoetin seviyesinin artması nedeniyle eritrositoz görülebilmektedir (47).

1961 yılında Maurice H. Stauffer tarafından karaciğer metastazı olmadan karaciğer enzim yüksekliği Stauffer sendromu olarak tanımlanmıştır. Olguların %90'ında yüksek alkalin fosfataz seviyeleri, %21'inde yüksek transaminaz seviyeleri, %15'inde bilirubin yüksekliği saptanmıştır. RHK hastalarında Stauffer sendromunun, tümör tarafından salgılanan ve karaciğerde lizozomal enzim aktivitesini artıran birtakım maddelerin salınımı ile tetiklendiğini öne süren hipotezler bulunmaktadır. Bununla birlikte, bildirilen vakaların büyük bir kısmında

bu durumun interlökin-6 (IL-6) seviyelerindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nefrektomi yapıldıktan sonra sendromda düzelme görülebilmektedir (48).

Hastalığın seyri boyunca hastaların yaklaşık %17'sinde hiperkalsemi görülebilmektedir. Hiperkalseminin tümör tarafından salgılanan humoral faktörlerle bağlantılı olduğu tahmin edilmektedir. Hiperkalsemi nedenleri arasında litik kemik metastazları, yüksek IL-6 seviyesi, yüksek prostaglandin seviyesi, paratiroid benzeri peptit salınımı, ektopik PTH (parathormon) salınımı bulunmaktadır. Yüksek IL-6 düzeyiyle ilişkili hiperkalsemide NSAİ ilaçların etkili olduğu saptanmıştır. Ateş ve kilo kaybı hastalarda %20 oranında görülebilmektedir (49).

Trombositoz nadiren de olsa görülebilmekte olup nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. IL-6 artışına bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (50).

Sekonder amiloidoz RHK'nın paraneoplastik semptomlarından bir diğeridir. Bir çalışmada RHK nedeniyle ölen hastaların %2.1 - %3.2'sinde amiloid birikimi saptanmıştır (51).

RHK ile ilişkili diğer paraneoplastik durumlar arasında Cushing sendromu, hiper / hipoglisemi ve bazı nöromiyopatiler bulunmaktadır (52).

## **2.5. Tanı**

Böbrek maligniteleri için tanı koyduran biyobelirteçler veya rutin laboratuvar testleri yoktur. Bu nedenle laboratuvar testleri daha çok böbrek fonksiyonu (glomerüler filtrasyon hızı) ve metastatik hastalık değerlendirmesi için önemlidir (53).

### **2.5.1. Görüntüleme**

Nedeni bilinmeyen hematürisi olan ya da şüpheli RHK semptomları olan bireylerde renal kitle araştırılması açısından görüntüleme planlanmalıdır. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme tanıda başvurulabilecek görüntüleme yöntemleridir (54).

USG, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olduğundan sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi olsa da BT, en yüksek duyarlılığa sahip yöntem olduğundan

klınisyenler tarafından sıklıkla ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Özellikle 0-5 mm çapındaki kitleleri ultrason ile tespit etmek güçtür. Ultrason, duyarlılığı daha düşük olmakla birlikte, basit benign kistleri daha karmaşık kistik lezyonlardan veya solid kitlelerden ayırt etmede tanısal araç olarak faydalı bulunmaktadır (55).

Bilgisayarlı tomografi, böbrekteki kitlelerin yaklaşık %90'ını saptayabilir ve primer tümörlerin patolojik özellikleri hakkında bilgi verebilir. Ayrıca lenfadenopati, ilişkili trombüs varlığı, çevre anatomik yapılar BT ile detaylı şekilde değerlendirilebilmektedir. Bunun yanında toraks BT görüntülemesi ile akciğer tutulumu ve mediastinal lenf nodu tulumu gösterilebilir (56,57).

MR görüntüleme; USG ve BT ile tanımlanamayan durumlarda, iyotlu kontrast verilemeyen hastalarda tercih edilebilir. MR kitlenin böbrek toplayıcı sistem invazyonunu, damar invazyonunu ve vena kava inferiora uzanan trombüsü göstermede tercih edilebilir iyi bir görüntüleme yöntemidir (58). Ayrıca doku tanısı gerekliliğini ortadan kaldırmasa da dinamik kontrastlı MR (gadolinium), berrak hücreli ve papiller hücreli karsinomların diğer kitlelerden ayrımını yüksek özgüllük ve duyarlılıkla yapabilir (59,60).

Tanı için flor18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (F18-FDG PET) kullanımı sınırlıdır. Bunun başlıca nedeni, işlem sırasında hastaya verilen radyoaktif maddenin böbrekler tarafından elimine edilmesi ve bu durumun kontrast farkını azaltarak altta yatan olası RHK'yi maskeleye potansiyelidir. Bununla birlikte, metastatik RHK vakalarında böbrek dışı tutulumların değerlendirilmesinde F18-FDG PET'in duyarlılığı %79, özgüllüğü ise %90 seviyelerine ulaşmaktadır ancak renal hücreli karsinom tanısında ve takibinde rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir (55).

Serum alkalen fosfataz yüksekliğinde veya kemik ağrısında sintigrafi tercih edilmektedir. Kemik metastazları blastik olmaktan çok litik karakterde olduğundan sintigrafi ile kemik taraması yapmak yanlış negatif sonuçlar verebilir (54).

### **2.5.2. Histolojik Tanı**

Daha öncesinde 3 cm'den küçük kitleler benign kabul edilirdi, artık bu kitlelerin de malign karakterde olabileceği bilindiğinden solid kitlelere histolojik tanı önerilmektedir. Malignite tanısı koymaktan ziyade histopatolojik RHK alt tipini

belirlemeyi de sağlamaktadır. Lokal hastalıkta nefrektomi hem patolojik tanı hem de tedavi şansı sağlamaktadır. Doku tanısı genellikle total veya parsiyel nefrektomi sonrası konulmaktadır. Bazen de metastaz bölgesinden alınan biyopsi ile histolojik tanı konabilmektedir. Perkütan böbrek biyopsisi ise nadiren yapılmaktadır. Hem tanı koymada düşük özgüllükte hem de tümörün peritona ekim riski mevcuttur. Özellikle lenfoma, metastatik tümör veya apse düşünülen durumlarda, soliter böbrek olup tedavi kararını etkileyebilecek hastalarda, cerrahiye uygun olmayan metastatik hastalarda tedaviye başlama kararı açısından perkütan böbrek biyopsisi tercih edilebilmektedir (61–63).

## **2.6. Evreleme**

Renal hücreli karsinomun bütün histolojik alt tiplerinde, hastalığın anatomik yayılımı dikkate alınarak hastaları gruplandıran sekizinci versiyon TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem, Amerika Kanseri Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control -UICC) tarafından kabul görmektedir (Tablo 2) (Tablo 3) (64).

**Tablo 2.** RHK için TNM evreleme sistemi AJCC UICC 8. Versiyon (2017)

| <b>T (Primer Tümör)</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b>                        | Primer tümör değerlendirilemiyor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>T0</b>                        | Primer tümör saptanamamıştır                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>T1</b>                        | Tümör $\leq 7$ cm ve böbreğe sınırlı<br><b>T1a:</b> Tümör $\leq 4$ cm ve böbreğe sınırlı<br><b>T1b:</b> Tümör $>4$ cm ve $\leq 7$ cm, böbreğe sınırlı                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>T2</b>                        | Tümör $>7$ cm ve böbreğe sınırlı<br><b>T2a:</b> Tümör $>7$ cm ve $\leq 10$ cm, böbreğe sınırlı<br><b>T2b:</b> Tümör $>10$ cm ve böbreğe sınırlı                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>T3</b>                        | Tümör majör venlere veya perinefritik dokuya invaze, ipsilateral adrenal beze uzanmaz, gerota fasyasını aşmamış<br><b>T3a:</b> Tümör renal vene veya onun segmental dallarına veya pelvikaliksiyel sisteme veya perirenal ve/veya renal sinüse invaze, fakat gerota fasyasını aşmamış<br><b>T3b:</b> Tümör diyafragma altındaki vena kavaya yayılmış<br><b>T3c:</b> Tümör diyafragma üstündeki vena kavaya yayılmış ya da vena kava duvarına invaze |
| <b>T4</b>                        | Tümör gerota fasyasını aşmış ya da aynı taraf adrenal bez tutulumu mevcut                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>N (Bölgesel lenf nodları)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>NX</b>                        | Bölgesel lenf nodlarının varlığı kesin olarak değerlendirilemiyor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>N0</b>                        | Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>N1</b>                        | Bölgesel lenf nodlarında metastaz var                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>M (Uzak metastaz)</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>M0</b>                        | Uzak metastaz yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M1</b>                        | Uzak metastaz var                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Tablo 3.** Evreleme

| <b>TNM EVRESİ</b> | <b>T</b>       | <b>N</b>       | <b>M</b> |
|-------------------|----------------|----------------|----------|
| <b>I</b>          | T1             | N0             | M0       |
| <b>II</b>         | T2             | N0             | M0       |
| <b>III</b>        | T1 veya T2     | N1             | M0       |
|                   | T3             | Herhangi bir N | M0       |
| <b>IV</b>         | T4             | Herhangi bir N | M0       |
|                   | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1       |

## 2.7. Derecelendirme

Derecelendirme sistemleri RHK hücrelerinin nükleer özelliklerine göre oluşturulmuştur (65). Fuhrman derecelendirme sistemi yaygın kullanılsa da son yıllarda büyük ölçüde World Health Organisation/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. WHO/ISUP derecelendirmesinin Fuhrman derecelendirmesine kıyasla, özellikle derece 2 ve derece 3 tümörlerde daha üstün prognostik bilgi sağladığı görülmüştür (27,66).

## 2.8. Prognostik Faktörler

Lokalize RHK'de küratif tedavi için cerrahi rezeksiyon yapılabilir. Fakat hastalığın seyri gürültülü olmadığından tanı, hastalık lokal ileri veya metastatik olana kadar gecikebilir. Lokal ileri ve metastatik hastalarda prognoz çoğunlukla kötüdür. Renal hücreli karsinomda prognozu etkileyen faktörler; anatomik yayılım, histopatolojik alt tip, klinik ve moleküler faktörler olarak sınıflandırılabilir (67).

### 2.8.1. Tümörün Anatomik Yayılımı

RHK'de anatomik yayılım, en önemli prognostik faktörlerden biridir. Bu nedenle anatomik özelliklerin baz alındığı TNM evreleme sistemi bu amaçla kullanılmaktadır. Tanı konduğunda ileri evrede olan hastaların prognozu daha kötüdür (68).

Tümörün boyutu ve morfolojik özellikleri risk değerlendirmesinde belirleyici faktörlerdir. Boyutu 7 cm'ye kadar olan kitleler etkin cerrahi tedavi uygulandığında genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Ancak tümörün renal vene ve dallarına invazyonu, renal sinüs yağ doku invazyonu veya perinefrik yağ doku invazyonu olması, tümörün boyutundan bağımsız olarak kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekte ve bu durumun rekürrens riskini 4 kat arttırdığı bildirilmektedir. pT3a tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı, 7 cm'nin altındaki tümörlerde %70 olup 7 cm'den büyük tümörlerde %46 olarak bildirilmiştir. Renal sinüs ve perirenal yağ doku invazyonu prognozu bağımsız olarak kötü etkilemektedir. Ancak renal sinüs yağlı doku invazyonunun prognoz üzerine etkisi daha belirgindir. TNM evreleme sistemine göre evre 4 olan hastalarda ortalama sağkalımın yaklaşık 13 ay ve 5 yıllık sağkalım oranının %10'un altında olduğu bildirilmiş olup prognoz kötüdür (69,70).

### **2.8.2. Tümörün Histopatolojisi**

Histopatolojik özellikler arasında RHK alt tipi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, toplayıcı sistem invazyonu ve tümör nekrozu yer almaktadır (71,72).

En sık görülen RHK beş alt tipi arasında, toplayıcı kanal ve sınıflandırılmamış RHK hastalarının en kötü sağkalım sonuçlarına sahip olduğu bilinmektedir (27).

Berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK prognozlarının değerlendirildiği, Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi'nden (MSKCC) ve Mayo Clinic'ten tek merkezli vaka serilerinin, sırasıyla 1668 ve 3062 hastayı içeren çok değişkenli analizlerinde, BHRHK histolojisine sahip olan hastalarda sağkalımın anlamlı derecede kötü olduğu gösterilmiştir (73,74).

Medüller karsinomlar, sarkomatoid veya rabdoid özellikli herhangi bir histoloji, daha az görülen varyantlar olup daha agresif kabul edilmekte ve daha kısa bir sağkalımla ilişkili olduğu düşünülmektedir (75).

### **2.8.3. Klinik Faktörler**

Prognozu etkileyen klinik faktörler içerisinde hastanın semptomları, performans durumu (PS), paraneoplastik sendromlar, kaşeksi, hemoglobin düzeyi, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), kalsiyum ve albümin yer almaktadır. Çeşitli klinik faktörlere dayanan prognostik modeller, risk grubunun belirlenmesi ve tedavi kararlarının temelini oluşturmaktadır (76).

Performans durumu değerlendirmesinde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ve Karnofsky performans endeksi önemli skorlama sistemleridir (Tablo 4) (77).

### **2.8.4. Moleküler Faktörler**

Moleküler belirteçlerin tanımlanması, RHK biyolojisinin anlaşılmasında ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde yeni anlayışlara yol açmıştır. Ki-67, p53, PTEN gibi proliferasyon ve protein boyama belirteçlerinin yanı sıra; karbonik anhidraz IX ve VEGF ailesi gibi hipoksi ile indüklenebilir faktörler kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Ayrıca, somatik mutasyonların, gen metilasyonlarının, gen ekspresyon verilerinin, germline varyasyonlarının, CD8 ve PD-L1 gibi immün

biyobelirteçlerin prognozla ilişkilerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (71,78–80).

**Tablo 4.** ECOG Performans Durum Skalası

| Skor | Kriter                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)                                                                                |
| 1    | Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)                           |
| 2    | Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir) |
| 3    | Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)                                             |
| 4    | Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)                                                                                                |
| 5    | Ölüm                                                                                                                                                                       |

#### 2.8.5. Evre IV Hastalıkta Prognoz

Uzak metastazın olması veya tümörün gerota fasyasını aşmış olması RHK hastalarında 4. evre hastalığa karşılık gelmektedir ve genel olarak prognoz kötüdür. Ancak prognoz, genelinde kötü olmasına rağmen evre 4 hastalıkta da kendi içinde prognoz açısından farklılıklar vardır. Sitokin tedavisinin yaygın olarak kullanıldığı dönemde beş laboratuvar ve klinik faktörün entegre edilmesiyle oluşturulan MSKCC skoru metastatik hastalar arasındaki bu prognoz farklılığını yansıtmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolağını hedefleyen ajanların klinik kullanıma girmesiyle birlikte yeni prognostik faktörlerin belirlmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Tablo 5) (76,81). Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) 2009'da VEGF yolağını hedef alan ajanlarla tedavi edilen hastaları karşılaştırarak kötü prognozla ilişkili altı faktör belirlemiştir. Bu faktörler doğrultusunda IMDC risk modelini geliştirmişlerdir (Tablo 6) (76).

2013 yılında yayımlanan bir kohort çalışması ile doğrulanan IMDC risk modeli, hastaları 3 risk grubuna ayırmaktadır. Hiçbir risk faktörü bulunmayan hastalar iyi risk grubunda sınıflandırılmış olup bu hastaların ortanca sağkalımlarının

43.2 ay olduğu, bir veya iki risk faktörü bulunan hastalar orta risk grubunda olup ortalama sağkalımlarının 22.5 ay olduğu, üç veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalar kötü risk grubunda olup ortalama sağkalımlarının 7.8 ay olduğu görülmüştür (82). Daha sonraki araştırmalar IMDC risk modelinin, sadece BHRHK’da değil diğer histolojik alt tiplerdeki metastatik hastalarda da prognostik değere sahip olduğunu ve ayrıca birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi alan hastalarda da prognozu etkili bir şekilde yansıttığını ortaya koymuştur (83,84).

Son zamanlarda immün kontrol noktası inhibitörleri RHK tedavisinde kullanılmaya başlanmış olup bu yeni tedavi yaklaşımında dahi IMDC risk modelinin bu hasta grubunda prognozu öngörmedeki geçerliliğini koruduğu görülmüştür (85).

IMDC risk modeli, sadece prognozun öngörülmesine katkı sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda belirli risk gruplarındaki hastaların belirli sistemik tedavilere daha iyi yanıt verdiğini de ortaya koymuştur. Bu doğrultuda IMDC risk modeli özellikle metastatik BHRHK tedavisinde uygun sistemik tedavi seçiminde bir araç olarak kullanılmaktadır (86,87).

**Tablo 5.** MSKCC Risk Skoru

1. Karnofsky performans skorunun %80’in altında olması
  2. Tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin 12 ayın altında olması
  3. Hemogloblin düzeyinin normal alt sınırın altında olması
  4. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin normal üst sınırın 1.5 katında fazla olması
  5. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl’nin üstünde olması
- İyi:** 0 risk faktörü **Orta:** 1-2 risk faktörü **Kötü:** 3,4 veya 5 risk faktörü

**Tablo 6. IMDC Risk Modeli**

1. Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
  2. Tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin 12 ayın altında olması
  3. Hemogloblin düzeyinin normal alt sınırdan az olması
  4. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin normal üst sınırdan fazla olması
  5. Nötrofil sayısının normal üst sınırdan fazla olması
  6. Trombosit sayısının normal üst sınırdan fazla olması
- İyi:** 0 risk faktörü **Orta:** 1 veya 2 risk faktörü **Kötü:** 3 veya daha fazla risk faktörü

## **2.9. Renal Hücreli Karsinom Tedavisi**

RHK, lokalize hastalık ve ileri evre hastalık olarak ikiye ayrılabilir. Lokalize hastalık, evre I, evre II ve evre III'ü kapsamaktadır. İleri evre hastalık ise gerota fasyasını aşmış veya aynı taraftaki adrenal bezi infiltre etmiş tümörler ve metastatik tümörleri kapsamaktadır.

### **2.9.1. Lokalize Hastalıkta Tedavi**

Lokalize hastalıkta standart ve tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Rezektabl tümörü olup eş zamanlı tek ya da sınırlı metastazı olan seçilmiş vakalarda da nefrektomiyle beraber metastaz cerrahisi yapılabilir. Cerrahi olarak radikal veya parsiyel (nefron koruyucu) nefrektomi prosedürleri uygulanabilir.

#### **2.9.1.1. Radikal Nefrektomi**

Radikal nefrektomi lokalize RHK'de %80-90 oranlarında beş yıllık sağkalım sağlamaktadır (88). Fakat uzun süreli takiplerde yaklaşık %30'a ulaşan böbrek yetmezliği riski vardır (89).

Radikal nefrektomi, böbrek rezeksiyonu ile beraber perirenal yağ dokusunun, bölgesel lenf düğümlerinin ve ipsilateral adrenal bezin rezeksiyonunu da kapsayan bir cerrahi prosedürdür. Bu işlemde açık, laparoskopik veya robotik teknikler kullanılabilir. Açık ve laparoskopik prosedürün hastalıksız sağkalım sürelerinde kayda değer bir fark yoktur (90). Adrenal beze metastaz insidansı

%10'dan az olduğundan invazyon ve/veya invazyon riski (>4cm üst pol lezyonu, üst polde T3 veya T4 tümör) yoksa adrenal bez rezeksiyonu önerilmemektedir (91).

#### **2.9.1.2. Parsiyel Nefrektomi**

Tümör çapı <7 cm olan hastalarda, özellikle soliter böbreği olan, boyutu küçük ancak multiple veya bilateral tümörü olan, kronik böbrek hastalığı veya riski olan hastalarda parsiyel nefrektomi uygulanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda lokalize hastalıkta radikal nefrektomi ile parsiyel nefrektomili hastaların onkolojik sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür (92). Hatta parsiyel nefrektomi yapılan hastaların sağkalımlarının daha iyi olduğunu gösteren çalışma dahi bulunmaktadır (93).

#### **2.9.1.3. Lenf Nodu Disseksiyonu**

Lokalize RHK vakalarında lenf nodu disseksiyonunun yapılan klinik çalışmalarda yararı gösterilememiştir. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) tarafından yürütülen faz 3 çalışmasında, radikal nefrektomi ile birlikte tam lenf nodu disseksiyonu uygulanan hastalar ile yalnızca radikal nefrektomi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (94). Ayrıca lenf nodu disseksiyonun rutin uygulanmasının kansere özgü sağkalım üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini gösteren çalışma da bulunmaktadır (95).

#### **2.9.1.4. Diğer Yöntemler**

Cerrahi rezeksiyonun yanısıra kriyoterapi ve radyofrekans ablasyon gibi ablatif tedavi yöntemleri ile birlikte belirli hasta gruplarında aktif sürveyans yapılması gibi seçenekler de değerlendirilebilir. Aktif sürveyans, daha çok yaşam beklentisi düşük olan, ek hastalıkları bulunan ve invaziv bir tedavi girişiminin ciddi hayati risk oluşturabileceği hastalar için alternatif seçenek olarak kullanılabilir (96).

#### **2.9.1.5. Adjuvan Tedavi**

Lokalize RHK hastalarında nefrektomi sonrası adjuvan tedavinin faydası net olarak gösterilememiştir. Adjuvan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için çeşitli ajanlar kullanılarak birçok klinik çalışma yapılmıştır (97).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünü hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) olan sunitinib ve sorafenib ile yürütülen Faz 3 ASSURE çalışması adjuvan tedaviye yönelik bir çalışmadır. Bu çalışmada metastatik olmayan ancak lokal ileri hastalığa sahip hastalara, tümör histolojisi ayrımı gözetmeden nefrektomiden sonra bir yıl süresince tedavi uygulanmış olup bu tedavilerin hastalara hiçbir klinik yarar sağlamadığı sonucuna varılmıştır (98).

BHRHK histolojisine sahip yüksek riskli hastalara pazopanibin adjuvan tedavi olarak uygulandığı PROTECT çalışmasında pazopanibin plaseboya karşı anlamlı bir klinik fayda sağladığı gösterilememiştir (99). Aksitinibin yine adjuvan tedavi olarak kullanıldığı ATLAS çalışmasında da anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır (100).

Yakın dönemde yapılan, TKİ'lerin adjuvan monoterapi olarak uygulandığı çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından TKİ'lerin herhangi bir klinik yarar sağlamadığı görülmüştür (101).

T hücreleri üzerindeki programlanmış ölüm reseptörü-1'i (Programmed Death Receptör-1/PD-1) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörü olan pemrolizumabın da adjuvan tedavi açısından değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. KEYNOTE-564 adlı çalışma pemrolizumab ile yapılmış olup BHRHK'lerde nefrektomiden sonra orta-yüksek veya yüksek nüks riski bulunan hastalar ile nefrektomi ve metastazektomi sonrası hastalık kanıtı bulunmayan hastalarda adjuvan pembrolizumab tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (102).

## **2.9.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi**

### **2.9.2.1. Cerrahi Tedavi**

Renal hücreli karsinomda ileri evre hastalık söz konusu olduğunda da cerrahi tedavi belirli hasta gruplarında önemli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Primer tümörün cerrahi olarak rezeke edilebilir olduğu seçilmiş hastalarda, sistemik tedavi öncesinde sitoredüktif nefrektomi uygulanması önerilmektedir. Sitokin tedavisinin yaygın kullanıldığı dönemlerde yapılan bazı retrospektif çalışmalarla prognostik özellikleri iyi, performans durumu iyi ve yalnızca akciğer metastazı olan hastalarda sistemik tedavi öncesi uygulanan sitoredüktif nefrektominin klinik yarar

sağladığı görülmüştür (103). Yine benzer şekilde VEGF hedefli tedaviler geliştirildikten sonra da sitoredüktif nefrektominin rolünü değerlendiren çalışma yapılmış ve yarar sağladığı görülmüştür (104).

Metastatik RHK'li belirli hasta gruplarında nefrektominin yanında metastazektomi uygulanması da önerilmektedir. Primer tümörün yanı sıra akciğer, beyin veya kemikte oligometastazları bulunan hastalarda metastazektomiden sonra nüks oranı yüksek olsa da hastalıksız sağkalım sürelerinin metastazektomi yapılmayan hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nefrektomi yapılmış ve bir yıldan uzun süre hastalıksız sağkalımı olan oligometastatik hastalara da metastazektomi yapılması önerilmektedir (5,105).

#### **2.9.2.2. Radyoterapi**

RHK, radyoterapi dirençli bir tümör olarak kabul edilse de oligometastatik hastalarda bazı özel durumlarda metastazektomiye alternatif olabilecek bir yöntem olarak değerlendirilebilir (106). Bunun yanında radyoterapi, bölgesel nüks alanlarındaki ağrılar ve kemik metastazları için ağrı palyasyonu amacıyla tercih edilebilmektedir (5).

#### **2.9.2.3. Kemoterapi**

RHK, proksimal tübülden köken alması sebebiyle çoklu ilaç direnç proteini P glikoprotein ekspresyonuna bağlı çoğu kemoterapötik ajana dirençlidir (107).

Oldukça nadir rastlanan toplayıcı kanal kökenli karsinomların tedavisinde gemsitabin ve sisplatin ya da gemsitabin ve karboplatin kombinasyonları kullanılabilir (108). Gemsitabin ile doxorubicin kombinasyonu, sarkomatoid ve hızlı ilerleyen RHK'de tercih edilebilir (109).

#### **2.9.2.4. İmmunoterapi**

Makrofajlardan ve lenfositlerden salgılanan, glikoprotein yapıda bir modülatör olan İnterferon alfa (IFN- $\alpha$ ) immünolojik ve antiproliferatif etkilidir. IFN- $\alpha$ 'nın metastatik RHK tedavisinde pleseboya göre ortalama yanıt oranları %13 düzeyinde olup, yanıtlar genellikle kısımidir. Ortalama yanıt süresi ise yaklaşık 4 aydır (110). IFN- $\alpha$ 'ya bağlı yorgunluk, iştahsızlık, ateş gibi grip benzeri semptomlara sık rastlanmaktadır. Ayrıca transaminaz değerlerinde artış, anemi, cilt reaksiyonları,

tiroid bozuklukları, pnömonitis, depresyon, deliryum gibi etkileri olabilmektedir. Bu nedenlerle IFN- $\alpha$ , günümüzde önemini yitirmiş ve yerini yeni immünoterapötik ajanlara bırakmıştır (111).

RHK tedavisinde kullanılan ajanlardan bir diğeri, lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinlerden biri olan IL-2 (İnterlökin-2)'dir. Yalnızca yüksek dozlarda uygulanan IL-2 tedavisi, hastaların sadece küçük bir kısmında tümöre karşı immün sistem yanıtını aktive ederek, tam yanıt veya kısmi yanıt oluşturabilmektedir. Tedaviye yanıt veren hastalarda klinik fayda uzun yıllar sürmekte olup tam yanıtı olgularda uzun süre nüks görülmemektedir. Fakat yüksek dozlarda verilen IL-2 tedavisinin multisistemik ciddi toksik etkileri bulunmaktadır. Kardiyak aritmi, hipotansiyon, bulantı, kusma, ateş, nefes darlığı, metabolik asidoz, otoimmün tiroidit, ödem, oligüri, böbrek yetmezliği, nörotoksisite ve cilt reaksiyonları gibi çoklu sistemleri etkileyen komplikasyonlar görülebilmektedir. Daha az toksisite olması açısından düşük ve orta doz IL-2 uygulamaları da denenmiş fakat tedaviye yanıt yüksek doz IL-2 uygulanması kadar etkin olmamıştır (5,112,113). Güncel 2025 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzunda IL-2 tedavisi önerilmemektedir (114).

#### **2.9.2.5. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri**

Günümüzde, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)'ü ve programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1) yolağını hedef alan immün kontrol noktası inhibitörlerinin geliştirilmesiyle RHK tedavisine yönelik ciddi bir yol katedilmiştir (115).

Nivolumab ve pembrolizumab, PD-1'e seçici olarak bağlanan ve programlanmış hücre ölüm ligand-1 (PD-L1) ve programlanmış hücre ölüm ligand-2 (PD-L2)'nin PD-1 ile etkileşimini engelleyen monoklonal antikordur. Avelumab, seçici olarak PD-L1'e bağlanan monoklonal antikordur. İpilimumab ise CTLA 4'ü hedefleyen bir diğeri monoklonal antikordur (9).

Pembrolizumab ile aksitinib kombinasyonu ve pembrolizumab ile lenvatinib kombinasyonunun sunitinib ile karşılaştırıldığı çalışmalarda kombinasyon tedavisi alan gruplarda tedaviye yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin sunitinib alanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür (116,117). Bu veriler

dikkate alındığında NCCN tarafından, BHRHK histolojisine sahip bütün risk gruplarındaki hastalar için birinci basamak tedavide pembrolizumabın bu kombinasyonlarının kullanılması önerilmektedir. Ayrıca berrak hücreli histolojisinde olmayan RHK'ler için de pembrolizumab ile lenvatinib kombinasyonunun fayda sağladığı görülmüş olup tedavide NCCN tarafından önerilmektedir (114).

Nivolumab ve cabozantinib kombinasyonu ile sunitinibin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kombinasyon tedavisinin tedaviye yanıt oranının tüm risk gruplarındaki hastalarda sunitinibe kıyasla anlamlı derecede daha iyi olduğu ve progresyonsuz sağkalımın da anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür (118).

Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun sunitinib ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, özellikle kötü ve orta risk grubundaki hastalarda kombinasyon tedavisinin daha yüksek tedavi yanıt oranına sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanında kombinasyon tedavisi alan grupta yan etkiler nedeniyle tedavi süresini tamamlayamayan hasta sayısı daha fazladır (87).

NCCN tarafından, berrak hücreli histolojisine sahip bütün risk gruplarındaki RHK hastalarında nivolumab ve cabozantinib kombinasyonu, yine berrak hücreli histolojisine sahip orta ve kötü risk grubundaki RHK hastalarında nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu önerilmektedir. Ayrıca berrak hücreli dışında histolojiye sahip renal hücreli karsinomlu hastalarda, nivolumabın hem tek ajan olarak hem de cabozantinib ile kombinasyonun faydalı olduğu görülmüştür (114).

Avelumab ile aksitinib kombinasyonunun sunitinib ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, tüm risk gruplarındaki hastalarda progresyonsuz sağkalımın; sunitinibe göre kombinasyon tedavisinde anlamlı derece daha uzun olduğu görülmüştür. Bu kombinasyon da NCCN tarafından birinci basamak tedavide önerilmektedir (114,119).

#### **2.9.2.6. Hedefe Yönelik Tedaviler**

Renal hücreli karsinomun patogeneze yönelik detayların anlaşılması moleküler hedefli tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. BHRHK'de kromozom 3p delesyonu %80 oranında en sık rastlanan mutasyondur (120). Bu kromozomun üzerinde VHL (Von Hippel-Lindau) geni bulunmaktadır. Bu gen ise HIF (Hipoksi İndüklenebilir Faktör) regülasyonunda rol oynamaktadır. Hipoksi ile

indüklenen faktör, hücresel düzeyde oksijen yetersizliğine karşı yanıt oluşturan ve homeostazisi düzenleyen bir transkripsiyonel faktördür. Kromozom 3p delesyonu sonucunda VHL geninin işlev kaybına uğraması, HIF üzerindeki regülatuar etkisinin ortadan kalkmasına ve HIF birikimine neden olur. Bu birikim, platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor/PDGF) ve VEGF başta olmak üzere birçok genin transkripsiyonunu artırır. PDGF ve VEGF endotel üzerindeki reseptörlerine bağlanarak hücrelerin proliferasyonunu ve migrasyonunu sağlar. Bu mekanizmaların RHK gelişimi ve metastatik yayılımı ile direkt olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir (121).

Bu patogenezin aydınlatılmasıyla birlikte günümüzde VEGF hedefli tedaviler geliştirilmiştir. Bu tedavilerden biri, dolaşımda bulunan VEGF'i bağlayarak etkisini gösteren bir monoklonal antikor olan bevacizumab'dır. Yapılan bazı çalışmalarda berrak hücreli histolojisine sahip ileri evre hastalığı olanlarda sitokin tedavisinin ardından bevacizumab tedavisi uygulanmasının yararı gösterilmiştir (122).

TKİ olarak isimlendirilen, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) hücre içerisinde etki göstermesini sağlayan, tirozin kinazları inhibe ederek etki gösteren ajanlar da tedavide kullanılmaktadır. Sunitinib, aksitinib, pazopanib, sorafenib, lenvanitinib, cabozantinib, erlotinib ve tivozanib bu gruptaki ilaçlardır (123).

Sunitinib, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-KIT, RET de dahil birden fazla tirozin kinaz reseptörünü hedefleyen çok hedefli bir TKİ'dir. Berrak hücre histolojisine sahip hastalarda genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı birinci sıra tedavide IFN- $\alpha$ 'ya göre anlamlı derecede uzattığı görülmüştür. Sunitinib, yapılan çeşitli çalışmalarda Berrak hücreli ve Berrak hücreli dışı RHK tedavisinde etkili bulunmuştur (124–127). Sitokin tedavisine dirençli hastalarda ikinci basamak tedavide de yararı gösterilmiştir (128). NCCN güncel kılavuzunda sunitinibin, berrak hücre histolojisine sahip olan tüm risk grubundaki hastalarda birinci sıra tedavide kullanılabileceği ve basamak tedavisinde ise sadece belirli koşullarda kullanılabileceği bildirilmiştir. Bunun yanında berrak hücreli dışında histolojiye sahip RHK hastalarında da kullanılabileceği belirtilmiştir (114).

Pazopanib, VEGFR, PDGF ve c-kit onkojeni ile ilişkili tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha önce tedavi almamış hastalarda progresyonsuz sağkalımı pleseboya göre artırır. Sunitinib ile karşılaştırıldığı COMPARZ çalışmasında pazopanib kullanan hastalarda sunitinib ile benzer sağkalım oranları ve progresyonsuz sağkalım oranları elde edilirken daha iyi bir hayat kalitesi sağlanmıştır (129). Bir başka çalışmada (PISCES çalışması) ise yan etkileri nedeniyle hastalar Sunitinib'e göre Pazopanib'i tercih etmişlerdir (130). NCCN kılavuzunda berrak hücre histolojisine sahip tüm risk gruplarındaki hastalarda ve ilerlemiş hastalıkta birinci sıra tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (114).

Aksitinib, VEGFR'ye selektif ikinci jenerasyon TKİ'dir. Avelumab ve pembrolizumab ile kombinasyonları RHK tedavisinde birinci basamakta önerilmektedir (116,119). NCCN tarafından BHRHK'da monoterapi ve kombinasyon tedavisi olarak birinci sıra tedavide ve basamak tedavisinde yararı gösterilmiş ve kullanılabileceği bildirilmiştir (114).

Sorafenib, VEGFR2, FLT3, PDGF reseptörü ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1 (FGFR1) de dahil birçok tirozin kinazın güçlü, küçük molekülü bir inhibitörüdür. sorafenib, daha önce tedavi almamış hastalarda, bir faz II çalışmasında IFN- $\alpha$  ile karşılaştırılmış, Sorafenib ile tümör küçülmesi daha fazla olmuş ve daha iyi yaşam kalitesi gözlenmiş ancak progresyonsuz sağkalımda artış görülmemiştir (131).

Cabozantinib, VEGFR'yi hedefleyen tirozin kinaz inhibitörüdür. Faz 1 çalışmalarında VEGF ve mTOR inhibitörlerine dirençli olan hastalarda hastalık kontrolü sağlanmıştır. Bu bulgularla beraber cabozantinib, öncesinde VEGF inhibitörlerinin kullanıldığı ve sonuç alınmadığı hastalarda everolimus ile karşılaştırılmış (METEOR çalışması) olup cabozantinib, everolimusa göre daha iyi progresyonsuz sağkalım (7,4 aya 3,8 ay) ve yaşam süresi (21,5 aya 16,5 ay) sağlamış ve benzer yan etki oranları görülmüştür (%74'e %65) (132). Cabozantinib ile sunitinibin tek ajan olarak karşılaştırıldığı bir başka çalışmada berrak hücre histolojisinde olan orta ve kötü risk gruplarındaki hastalarda; sunitinibe kıyasla progresyonsuz sağkalım daha uzun ve tedaviye yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur (86). Nivolumab ile kombinasyon tedavisinin de faydası gösterilmiş olup berrak

hücreli ve berrak hücreli dışı histolojiye sahip tüm risk gruplarındaki hastalarda NCCN tarafından birinci basamak tedavide önerilmektedir (114).

Lenvatinib, çok hedefli bir TKİ'dir. VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, fibroblast büyüme faktörü reseptörü [Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)] 1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, RET, c-KIT ve PDGFR- $\alpha$ 'yı hedef almaktadır (117,133). Lenvatinib ve pembrolizumab kombinasyonu berrak hücre histolojisine sahip olan hastalarda birinci sıra tedavi, lenvatinib ve everolimus kombinasyonu ise basamak tedavisi olarak kullanılabilmektedir (114).

Tivozanib, bir diğer çok hedefli TKİ'dir. Daha önce iki veya daha fazla sistemik tedavi almış, relaps veya refrakter seyreden, ilerlemiş RHK'li hastalarda faydalı bulunmuştur (114,134).

Erlotinib, epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedefleyen TKİ'dir. Özellikle histolojisi papiller RHK olan, ileri evre hastalık tedavisinde seçilmiş hastalarda etkinliği olduğu bildirilmiştir (114,135).

Bevacizumab, insan monoklonal antikorudur. Bevacizumab ile IFN- $\alpha$  kombinasyonunun, sadece IFN- $\alpha$  uygulanmasına kıyasla daha iyi yanıt oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir (136). Berrak hücreli histolojiye sahip sadece belirli hasta grubunda basamak tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (114).

Temsirolimus, spesifik mTOR inhibitörüdür. Üç veya üçten fazla risk faktörü olan BHRHK hastalarında yapılan çalışmada sadece temsirolimus alan, sadece IFN-a alan ve iki ilacı kombine olarak kullanan hastalar değerlendirilmiş olup tek başına temsirolimus tedavisi alan hastaların hem genel sağkalımlarının hem de progresyonsuz sağkalımlarının daha uzun olduğu gösterilmiştir (137).

Everolimus, bir diğer mTOR inhibitörüdür. Öncesinde VEGF hedefli tedavi almış ve progrese olmuş berrak hücreli histolojiye sahip hastalarda, ikinci basamak tedavide lenvatinib ile kombinasyonu, tek başına lenvatinib ve tek başına everolimus ile karşılaştırılmış olup, kombinasyon tedavisinin progresyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (133). Berrak hücreli dışı histolojiye sahip hastalarda da lenvatinib ile kombinasyonu NCCN tarafından önerilmektedir (114).

### 3. MATERYAL ve METOT

**Çalışmanın konusu; ‘Renal Hücreli Karsinom Hastalarının Klinikopatolojik Ve Tedavi Özellikleri: Tek Merkez Sonuçları’** olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.04.2025 tarih ve 2025-04/140 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bu çalışmaya; 2007-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği’ne başvuran renal hücreli karsinom tanısı almış 212 hastadan, dosya bilgileri tam olan ve düzenli takiplerine devam eden 124 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmanın tüm maddi giderleri çalışmanın yürütücüleri tarafından karşılanmıştır, herhangi bir maddi yardım kullanılmamıştır.

#### 3.1. Araştırmanın Protokolü, Materyal ve Yöntemler

Araştırmaya ait dosya bilgisi 2007-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği’ne başvuran 18 yaş ve üstü renal hücreli karsinom tanısı almış, tedavi ve takipleri kliniğimizde yapılmış tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalığın klinik ve patolojik özellikleri retrospektif dosya taraması yoluyla elde edilmiştir. Bu çalışmada dosya bilgilerinde bulunan yaş, cinsiyet, performans skoru, tanı tarihi, hastalığın histopatolojik özellikleri (grade, lenfovasküler invazyon, tümör trombüsü varlığı gibi), hastalık tanı anı evreleri, metastatik olanlarda metastaz sayısı, metastaz yeri, cerrahi tipi, takipte erken evre hastalarda nüks/metastaz olup olmadığı, metastaz varsa tarihleri, hastaların yaşayıp yaşamadığı, öldüyse ölüm tarihleri, hangi tedavileri aldıkları, tedavi toksisteleri, takiplerde bakılan lökosit, eritrosit, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, D vitamini, LDH, LDL gibi bazı kan değerleri, IMDC risk skoru kaydedilmiştir. Hastaların evrelemesi tanı anındaki patoloji raporlarına, BT ve/veya FDG PET görüntü ve raporlarına göre yapılmıştır.

### **3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

Çalışmaya 2007-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran, histopatolojik tanısı olan, dosya bilgileri tam olan, tedavi ve takipleri kliniğimizde yapılan 18 yaş ve üstü tüm renal hücreli karsinom tanısı konulmuş hastalar dahil edilmiştir.

### **3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

2007-2023 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran ancak 18 yaş altında olan, dosya bilgileri eksik olan, hemogram ve biyokimyasal parametreleri eksik olan, evrelemesi olmayan, histopatolojik tanısı olmayan veya takipleri kliniğimizde yapılmayan renal hücreli karsinom hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada dahil edilme kriterleri referans alınarak toplamda 212 hasta dosyası taranmıştır. Bu tarama sonucunda belirlenen kriterleri karşılayan 124 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların verileri SPSS 22.0 programında her hasta için oluşturulan alana ayrı ayrı not edilmiştir.

### **3.4. Değerlendirmeye Alınan Veriler**

Dosya bilgileri 29.01.2025 tarihinden itibaren 2 ay süre ile taranarak istatistik programına yaş, cinsiyet, performans skoru, hastalık tanı tarihi, hastalığın patolojik özellikleri, histopatolojik alt tip, hastalık evresi, varsa geçirilmiş cerrahi bilgileri, tedavisi, hastalığın takipte nüks/metastazı olup olmadığı, metastaz olduysa yeri, nüks/metastaz tarihi, tanıda ve takiplerde çalışılan lökosit, eritrosit, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, hemoglobin, kalsiyum, kreatinin, LDH gibi bazı kan değerleri kaydedilmiştir. IMDC risk skoru, basamak tedavileri, tedavilere bağlı toksisite durumu, son takip tarihine göre yaşayıp yaşamadığı, öldüyse ölüm tarihi kaydedilmiştir. Hastaların evrelemesi, TNM evreleme sistemine göre yapılmıştır (64).

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İlk önce tanımlayıcı istatistiklere yer verilmiştir. Hastalar için ayrı ayrı demografik özellikler tablo olarak belirtilmiştir. Daha sonra dağılımların normal dağılıma uygun olup olmadığı araştırılmıştır. Verilerin birbirleriyle olan etkilerini tespit etmek amacıyla Cox Regresyon analizi kullanılmıştır. Bazı değerler için cutt of değeri bulmak amacıyla ROC analizi kullanılmıştır. Hastaların genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımlarını tespit etmek amacıyla Life Tables (Yaşam Analizi) ve Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir. Analizlerin yapılmasında IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı Analizler

Çalışmamızda toplam 124 hastanın verileri analiz edildi. Bu hastaların 35'i (%28.2) kadın, 89'u (%71.8) erkek idi. Hastaların ortalama tanı yaşı 60 (24-81) yıl olarak hesaplandı.

Hastaların başvuru anındaki performans durumları değerlendirildi ve ECOG performans skorlamasına göre 43 (%34.7) hastanın ECOG PS 0, 40 (%32.3) hastanın ECOG PS 1, 28 (%22.6) hastanın ECOG PS 2, 9 (%7.3) hastanın ECOG PS 3, 4 (%4.3) hastanın ECOG PS 4 olarak değerlendirildi.

Histopatolojik alt tip olarak, BHRHK 97 (%78.2) hastada tespit edilmiş olup en sık görülen alt tip oldu. 16 (%12.9) hastada papiller RHK, 7 (%5.6) hastada kromofob RHK, 4 (%3.2) hastada ise sarkomatoid tip RHK tespit edildi.

Hastaların tanı anında evre dağılımları incelendi, T evre dağılımları; 35 (%32.4) hasta T1, 22 (%20.4) hasta T2, 39 (%36.1) hasta T3, 12 (%11.1) hasta T4 ve N evre dağılımları; 59 (%54.6) hasta N0, 49 (%45.4) hasta N1 şeklindeydi. Tanı anı evreleri ise 28 (%22.6) hasta evre I, 11 (%8.9) hasta evre II, 30 (%24.2) hasta evre III, 55 (%44.4) hasta evre IV olarak değerlendirildi.

Diğer bir deyişle tanı anındaki evrelemeye göre 69 (%55.7) hastada lokalize hastalık, 55 (%44.3) hastada metastatik hastalık olduğu görüldü.

Patolojik inceleme ile grade açısından değerlendirilebilen 104 hastadan 3 (%2.9) hasta grade 1, 34 (%32.7) hasta grade 2, 51 (%49) hasta grade 3, 16 (%15.4) hasta grade 4 olarak değerlendirilmişti.

Patoloji rapor incelemesinde lenfovasküler invazyon (LVI) durumu belirtilen 42 hastadan 25'inde (%59.5) LVI pozitif olup 17'sinde (%40.5) LVI negatif saptanmıştı. Yine patoloji raporunda renal ven trümbüsü değerlendirmesi bulunan 60 hastadan 18'inde (%30) trombüs mevcut olup 42'sinde (%70) trombüs saptanmamıştı.

Hastaların medyan takip süresi 36 (1-173) aydı. Tanı anında lokalize hastalık evresinde olan 69 hasta mevcut olup bu hastaların 39'unda (%56.5) takip sürecinde metastaz geliştiği tespit edildi.

Tanıda metastatik olan 55 hasta ve tanıda lokalize tümörü olup takipte metastaz gelişen 39 hasta, toplam 94 hastanın metastaz paterni değerlendirildi. Hastaların 63'ünde (%50.8) akciğer metastazı, 53'ünde (%42.7) bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, 42'sinde (%33.9) kemik metastazı, 32'sinde (%25.8) yumuşak doku metastazı, 22'sinde (%17.7) beyin metastazı geliştiği görüldü.

94 metastatik hasta IMDC risk modeline göre iyi, orta, kötü riskli olarak gruplandırıldı. 4 (%4.3) hasta iyi risk, 55 (%58.5) hasta orta risk, 35 (%37.2) hasta kötü risk grubunda değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** RHK Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri

| Değişkenler                    | N=124          | %     |
|--------------------------------|----------------|-------|
| Median Tanı Yaşı (min.-max.)   | 60 yaş (24-81) |       |
| Cinsiyet (n:124)               |                |       |
| Kadın                          | 35             | 28.2% |
| Erkek                          | 89             | 71.8% |
| ECOG Performans Skoru          |                |       |
| 0                              | 43             | 34.7% |
| 1                              | 40             | 32.3% |
| 2                              | 28             | 22.6% |
| 3                              | 9              | 7.3%  |
| 4                              | 4              | 3.2%  |
| Histopatolojik Alt Tip (n:124) |                |       |
| Berrak Hücreli                 | 97             | 78.2% |
| Diğer                          | 27             | 21.8% |
| -Papiller                      | 16             | 12.9% |
| -Kromofob                      | 7              | 5.6%  |
| -Sarkomatoid                   | 4              | 3.2%  |

**Tablo 7. (Devam) RHK Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri**

|                              |    |       |
|------------------------------|----|-------|
| T evre (n:108)               |    |       |
| T1                           | 35 | 32.4% |
| T2                           | 22 | 20.4% |
| T3                           | 39 | 36.1% |
| T4                           | 12 | 11.1% |
| N evre (n:108)               |    |       |
| N0                           | 59 | 54.6% |
| N1                           | 49 | 45.4% |
| Tanıda Evre (n:124)          |    |       |
| I                            | 28 | 22.6% |
| II                           | 11 | 8.9%  |
| III                          | 30 | 24.2% |
| IV                           | 55 | 44.4% |
| Grade (n:104)                |    |       |
| 1,00                         | 3  | 2.9%  |
| 2,00                         | 34 | 32.7% |
| 3,00                         | 51 | 49%   |
| 4,00                         | 16 | 15.4% |
| LVI (n:42)                   |    |       |
| Yok                          | 17 | 40.5% |
| Var                          | 25 | 59.5% |
| Renal Ven Trombüsü (n:60)    |    |       |
| Yok                          | 42 | 70.0% |
| Var                          | 18 | 30.0% |
| Takipte Nüks/Metastaz (n:69) |    |       |
| Yok                          | 30 | 43.5% |
| Var                          | 39 | 56.5% |
| Metastaz Bölgeleri (n:94)    |    |       |
| Akciğer                      | 63 | 50.8% |
| Bölgesel Olmayan LN          | 53 | 42.7% |
| Kemik                        | 42 | 33.9% |
| Yumuşak Doku                 | 32 | 25.8% |
| Beyin                        | 22 | 17.7% |
| IMDC Risk Skoru (n:94)       |    |       |
| İyi/Orta                     | 59 | 62.8% |
| Kötü                         | 35 | 37.2% |

Hastaların tanı anındaki bazı kan değerleri kaydedildi. Bu kan değeri parametrelerinin cut-off değeri olarak tüm hastaların ortalama değerleri alındı. Kan değerlerinin ortalama değerleri ve median değerleri Tablo 8’de belirtilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların Tanı Anındaki Kan Değerlerinin Analizi

| Değişkenler           | Ortalama $\pm$ SS   | Median (Min-Max) |
|-----------------------|---------------------|------------------|
| Lökosit ( $10^9/L$ )  | 8.99 $\pm$ 3.72     | 8.52(2.71-31.89) |
| Nötrofil ( $10^9/L$ ) | 6.54 $\pm$ 3.56     | 5.86(1.84-29.8)  |
| Lenfosit ( $10^9/L$ ) | 1.62 $\pm$ 0.63     | 1.5(0.33-3.66)   |
| Monosit ( $10^9/L$ )  | 0.59 $\pm$ 0.25     | 0.55(0.1-2.05)   |
| Platelet ( $10^9/L$ ) | 307.86 $\pm$ 115.83 | 284.5(64-862)    |
| Hemoglobin (g/dL)     | 12.5 $\pm$ 2.04     | 12.2(6.9-18)     |
| Kalsiyum (mg/dL)      | 9.23 $\pm$ 0.88     | 9.25(6.65-12.95) |
| Kreatinin (mg/dL)     | 1.04 $\pm$ 0.6      | 0.92(0.5-6.4)    |
| LDH (U/L)             | 252.2 $\pm$ 113.61  | 210(85-801)      |

Hastaların tedavi özellikleri değerlendirildi. Toplamda 108 (%87.1) hastaya cerrahi operasyon uygulanmış olup 16 (%12.9) hastaya cerrahi inop olması, yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar gibi nedenlerle cerrahi yapılmadığı tespit edildi. Cerrahi prosedür olarak 108 hastanın 97’sine (%89.8) radikal nefrektomi, 11’ine (%10.2) parsiyel nefrektomi uygulanmıştı. Metastatik hastalığı olan 94 hastanın 79’una birinci basamak tedavi verilmiş olup interferon alfa alan 26 (%32.9) hasta, sunitinib alan 40 (%50.6) hasta, pazopanib alan 11 (%13.9) hasta, sorafenib alan 2 (%2.5) hasta bulunmaktaydı. Metastatik ikinci basamak tedavi alan 38 hasta mevcut olup sunitinib alan 6 (%15.8) hasta, pazopanib alan 8 (%21) hasta, aksitinib alan 9 (%23.7) hasta, nivolumab alan 12 (%31.6) hasta, everolimus alan 3 (%7.9) hasta bulunmaktaydı. Metastatik üçüncü basamak tedavi alan 16 hasta mevcut olup aksitinib alan 7 (%43.8) hasta, nivolumab alan 6 (%37.5) hasta, everolimus alan 3 (%18.8) hasta bulunmaktaydı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların Tedavi Özellikleri

| DEĞİŞKENLER                              | N   | %     |
|------------------------------------------|-----|-------|
| Cerrahi (n:124)                          |     |       |
| Yok                                      | 16  | 12.9% |
| Var                                      | 108 | 87.1% |
| Cerrahi Tipi (n:108)                     |     |       |
| Parsiyel Nefrektomi                      | 11  | 10.2% |
| Radikal Nefrektomi                       | 97  | 89.8% |
| Metastatik Birinci Basamak Tedavi (n:79) |     |       |
| İnterferon Alfa                          | 26  | 32.9% |
| Sunitinib                                | 40  | 50.6% |
| Pazopanib                                | 11  | 13.9% |
| Sorafenib                                | 2   | 2.5%  |
| Metastatik İkinci Basamak Tedavi (n:38)  |     |       |
| Sunitinib                                | 6   | 15.8% |
| Pazopanib                                | 8   | 21%   |
| Aksitinib                                | 9   | 23.7% |
| Nivolumab                                | 12  | 31.6% |
| Everolimus                               | 3   | 7.9%  |
| Metastatik Üçüncü Basamak Tedavi (n:16)  |     |       |
| Aksitinib                                | 7   | 43.8% |
| Nivolumab                                | 6   | 37.5% |
| Everolimus                               | 3   | 18.8% |

#### 4.2 Sağkalım Analizleri

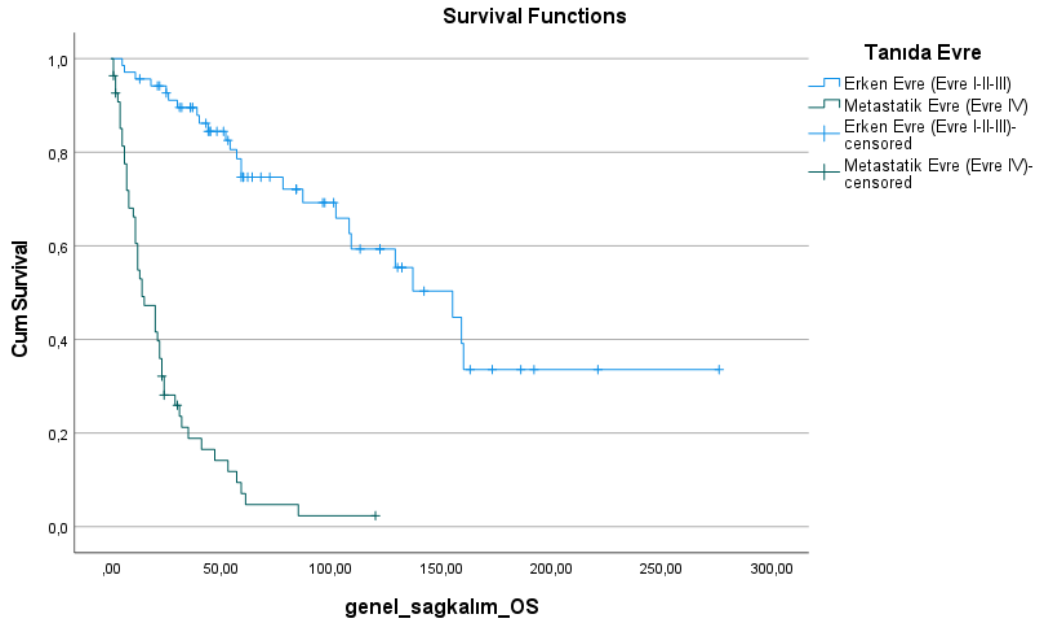
Çalışmaya alınan tüm hastaların genel sağkalımları (OS) ve hastalıksız sağkalımları (DFS) hesaplandı. Çeşitli değişkenlerin 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık OS ve DFS üzerindeki etkileri araştırıldı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde medyan OS 36.5 ay, medyan DFS 19 ay olarak hesaplandı. Yine tüm hastaların 1 yıllık OS %67.1, 3 yıllık OS %54.2, 5 yıllık OS %44.3 olarak sonuçlandı.

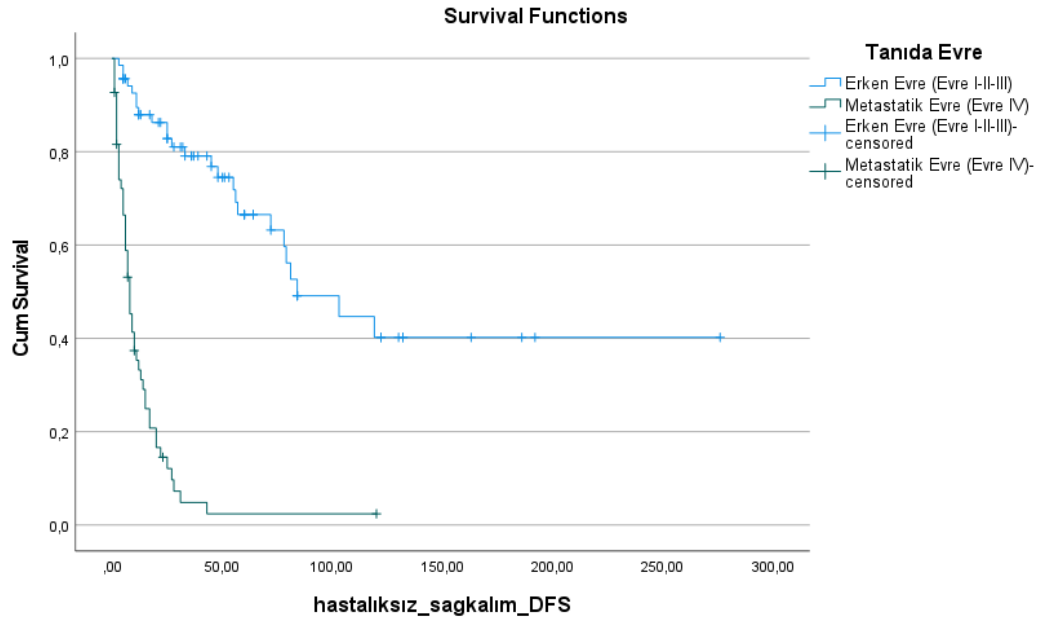
Kadın hastaların medyan OS 129.5 ay, medyan DFS 56.3 ay olarak hesaplandı. Erkek hastaların ise medyan OS 49.2 ay, medyan DFS 23.5 ay olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında OS açısından anlamlı farklılık saptanırken ( $p<0.05$ ) DFS açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Histopatolojik alt tiplere göre hastalar, en sık görülen alt tip olan BHRHK ve diğer (papiller, kromofob, sarkomatoid) olarak iki grupta incelendi. BHRHK grubundaki hastaların medyan OS'si 53.3 ay, medyan DFS'si 31 ay olarak hesaplandı. Diğer histolojik alt tipe sahip hastaların medyan OS'si 58.1 ay, medyan DFS'si 23.8 ay olarak hesaplandı. BHRHK ve diğer histolojik alt tipler arasında OS ve DFS açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalar evrelerine göre erken evre (evre I, II, III) ve metastatik evre (evre IV) olarak iki gruba ayrıldı. Erken evre hastaların medyan OS'si 146 ay, metastatik evredeki hastaların medyan OS'si ise 16.6 ay olduğu tespit edildi. Yine aynı iki grubun DFS'si değerlendirildi ve erken evre hastaların medyan DFS'si 93.7 ay iken metastatik evre hastaların DFS'si 9.4 ay bulundu. İki grup arasında OS ve DFS açısından anlamlı farklılık (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ) saptandı (Şekil 1, Şekil 2).



**Şekil 1.** Evreye göre hastaların genel sağkalım (OS) grafiği (Kaplan-Meier)



**Şekil 2.** Evreye göre hastaların hastalıksız sağkalım (DFS) grafiği (Kaplan-Meier)

Cerrahi yapılan hastaların medyan OS 66.1 ay, medyan DFS 39 ay iken cerrahi yapılmayanların medyan OS 16 ay, medyan DFS 10 ay olarak sonuçlanmış olup beklendiği üzere anlamlı farklılık saptanmıştır (OS  $p<0.05$ , DFS  $p<0.05$ ). Cerrahi uygulanan hastalardan radikal nefrektomi yapılan hastaların medyan OS 58.5 ay, medyan DFS 34.1 ay olarak, parsiyel nefrektomi yapılan hastaların medyan OS 44 ay, medyan DFS 36 ay olarak hesaplanmış olup anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanıda metastatik olan (n:55) hastalar ile tanıda lokal hastalığa sahipken takipte metastaz gelişen (n:39) toplam 94 hastanın metastaz paterni ve sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi.

En sık metastaz gelişen bölgenin akciğer olduğu tespit edildi. Akciğer metastazı gelişen (n:63) hastaların medyan OS süresinin 28.1 ay, medyan DFS süresinin 11.6 ay olduğu, gelişmeyenlerin medyan OS 122.1 ay, medyan DFS 104.9 ay olduğu görüldü ve anlamlı farklılık saptandı (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ).

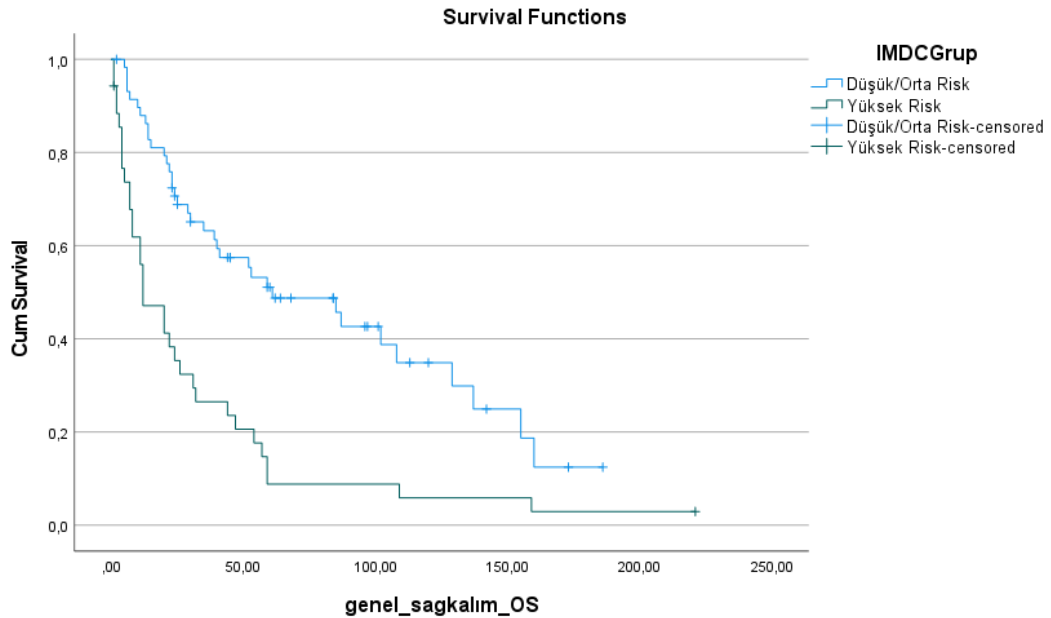
Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı gelişen (n:53) hastaların medyan OS 22.5 ay, medyan DFS 10.4 ay, gelişmeyenlerin medyan OS 128 ay, medyan DFS 79.3 ay olduğu görüldü ve anlamlı farklılık saptandı (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ).

Kemik metastazı gelişen (n:42) hastaların medyan OS 37 ay, medyan DFS 13.8 ay, gelişmeyenlerin medyan OS 87 ay, medyan DFS 59.7 ay olduğu görüldü ve anlamlı farklılık saptandı (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ).

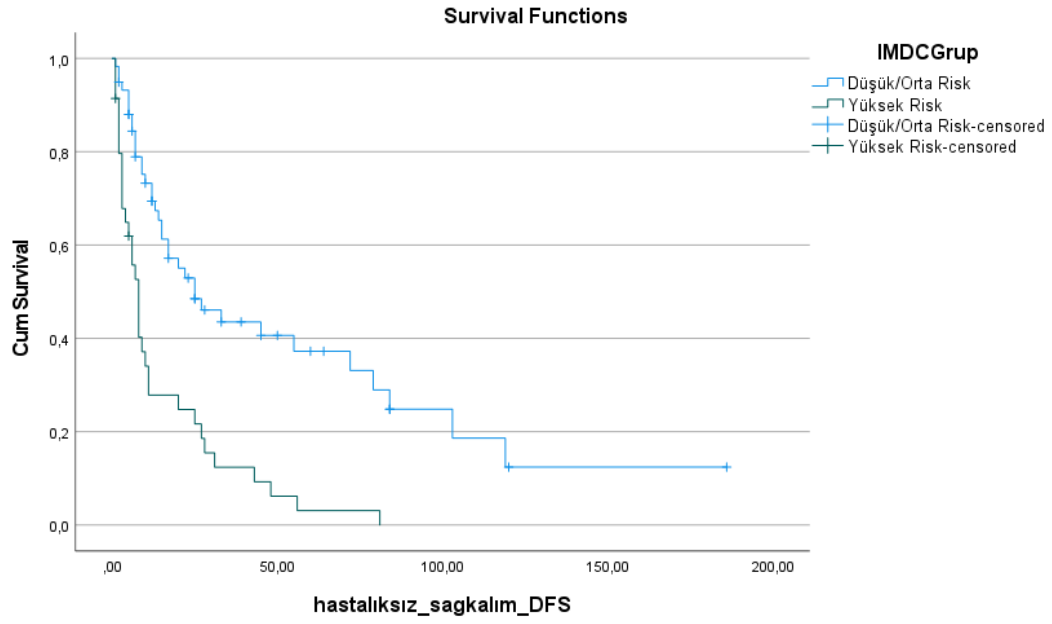
Yumuşak doku metastazı gelişen (n:32) hastaların medyan OS 34.1 ay, medyan DFS 11.8 ay, gelişmeyenlerin medyan OS 78 ay, medyan DFS 52.2 ay olduğu görüldü ve anlamlı farklılık saptandı (OS  $p<0.001$ , DFS  $p<0.001$ ).

Beyin metastazı gelişen (n:22) hastaların medyan OS 36.3 ay, medyan DFS 11.2 ay, gelişmeyenlerin medyan OS 74.1 ay, medyan DFS 48.1 ay olduğu görüldü ve anlamlı farklılık saptandı (OS  $p<0.05$ , DFS  $p<0.05$ ).

IMDC risk skoruna göre iyi risk grubunda 4 hasta olması ve bu hasta sayısı kısıtlılığının yanlış sonuca yol açmaması amacıyla iyi ve orta risk grubu birleştirilerek hastalar iyi/orta risk grubu ve kötü risk grubu olarak iki grupta analiz edildi ve medyan OS süreleri iyi/orta risk grubunda 63.5 ay, kötü risk grubunda 16.4 ay bulundu. Bu iki grup arasında OS açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Şekil 3). Medyan DFS süreleri ise iyi/orta risk grubunda 27.6 ay, kötü risk grubunda 8.5 ay bulundu ve DFS açısından da anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Şekil 4).



Şekil 3. IMDC risk skoruna göre genel sağkalım grafiği (Kaplan-Meier)



**Şekil 4.** IMDC risk skoruna göre hastaliksiz sağkalım grafiği (Kaplan-Meier)

Tüm hastaların tanı anındaki hemoglobin, nötrofil, lenfosit, monosit, kalsiyum, kreatinin, LDH parametrelerinin cut-off değerleri ROC analizi ile değerlendirildi ve bu değerlerden sadece LDH düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. LDH cut-off değeri 219.5 U/L olarak belirlendi ve LDH sonucu bu değerin altında olan hastaların medyan OS süresi 102 ay, medyan DFS süresi 74 ay olarak hesaplandı, LDH sonucu bu değerin üzerinde olan hastaların medyan OS süresi 40.8 ay, medyan DFS süresi 15.8 ay olarak sonuçlandı ve iki grup arasında OS ve DFS açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin 1, 3, 5 yıllık ve medyan sağkalım analizleri Tablo 10’da belirtilmiştir.

**Tablo 10.** Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Analizi

| Genel Sağkalım                | 1 Yıllık (%) | 3 Yıllık (%) | 5 Yıllık (%) | Medyan (Ay) | P değeri         |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------------|
| Cinsiyet                      |              |              |              |             |                  |
| Kadın                         | 68.0         | 62.0         | 55.0         | 125.8       | <b>&lt;0.05</b>  |
| Erkek                         | 78.0         | 62.0         | 26.0         | 49.2        |                  |
| Histopatolojik Alt Tip        |              |              |              |             |                  |
| BHRHK                         | 69.0         | 54.0         | 43.0         | 53.3        | 0.553            |
| Diğer                         | 58.0         | 54.0         | 49.0         | 58.1        |                  |
| Tanıda Evre                   |              |              |              |             |                  |
| Erken Evre (I-II-III)         | 94.0         | 84.0         | 75.0         | 146.0       | <b>&lt;0.001</b> |
| Metastatik Evre (IV)          | 32.0         | 14.0         | 5.0          | 16.6        |                  |
| Cerrahi                       |              |              |              |             |                  |
| Yok                           | 30.0         | 15.0         | 8.0          | 16.0        | <b>&lt;0.05</b>  |
| Var                           | 72.0         | 59.0         | 49.0         | 66.1        |                  |
| Cerrahi Tipi                  |              |              |              |             |                  |
| Parsiyel Nefrektomi           | 91.0         | 67.0         | 33.0         | 44.0        | 0.445            |
| Radikal Nefrektomi            | 70.0         | 58.0         | 48.0         | 58.8        |                  |
| Akciğer Metastazı             |              |              |              |             |                  |
| Yok                           | 82.0         | 74.0         | 64.0         | 122.1       | <b>&lt;0.001</b> |
| Var                           | 53.0         | 37.0         | 27.0         | 28.1        |                  |
| Bölgesel Olmayan LN Metastazı |              |              |              |             |                  |
| Yok                           | 82.0         | 67.0         | 62.0         | 128.0       | <b>&lt;0.001</b> |
| Var                           | 47.0         | 36.0         | 22.0         | 22.5        |                  |
| Kemik Metastazı               |              |              |              |             |                  |
| Yok                           | 70.0         | 63.0         | 53.0         | 87.0        | <b>&lt;0.001</b> |
| Var                           | 61.0         | 37.0         | 29.0         | 37.0        |                  |
| Yumuşak Doku Metastazı        |              |              |              |             |                  |
| Yok                           | 69.0         | 60.0         | 51.0         | 78.0        | <b>&lt;0.05</b>  |
| Var                           | 61.0         | 38.0         | 27.0         | 34.1        |                  |
| Beyin Metastazı               |              |              |              |             |                  |
| Yok                           | 66.0         | 57.0         | 50.0         | 74.1        | <b>&lt;0.05</b>  |
| Var                           | 70.0         | 40.0         | 20.0         | 36.3        |                  |
| IMDC Risk Skoru               |              |              |              |             |                  |
| İyi/Orta                      | 72.0         | 57.0         | 48.0         | 63.5        | <b>&lt;0.001</b> |
| Kötü                          | 39.0         | 21.0         | 9.0          | 16.4        |                  |
| LDH Düzeyi (U/L)              |              |              |              |             |                  |
| <219,5                        | 72.0         | 62.0         | 58.0         | 102.0       | <b>&lt;0.05</b>  |
| >219.5                        | 61.0         | 45.0         | 30.0         | 40.8        |                  |

Hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin 1, 3, 5 yıllık ve medyan sağkalım analizleri Tablo 11’de belirtilmiştir.

**Tablo 11.** Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Analizi

| Hastaliksız Sağkalım          | 1 Yıllık (%) | 3 Yıllık (%) | 5 Yıllık (%) | Medyan (Ay) | P değeri |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|----------|
| Cinsiyet                      |              |              |              |             |          |
| Kadın                         | 68.0         | 61.0         | 45.0         | 56.3        | 0.130    |
| Erkek                         | 49.0         | 38.0         | 36.0         | 23.5        |          |
| Histopatolojik Alt Tip        |              |              |              |             |          |
| BHRHK                         | 56.0         | 43.0         | 35.0         | 31.0        | 0.276    |
| Diğer                         | 50.0         | 45.0         | 41.0         | 23.8        |          |
| Tanıda Evre                   |              |              |              |             |          |
| Erken Evre (I-II-III)         | 86.0         | 77.0         | 67.0         | 93.7        | <0.001   |
| Metastatik Evre (IV)          | 14.0         | 2.0          | 2.0          | 9.4         |          |
| Cerrahi                       |              |              |              |             |          |
| Yok                           | 16.0         | 16.0         | 8.0          | 10.0        | <0.05    |
| Var                           | 60.0         | 48.0         | 43.0         | 39.0        |          |
| Cerrahi Tipi                  |              |              |              |             |          |
| Parsiyel Nefrektomi           | 82.0         | 67.0         | 33.0         | 36.0        | 0.545    |
| Radikal Nefrektomi            | 70.0         | 55.0         | 30.0         | 34.1        |          |
| Akciğer Metastazı             |              |              |              |             |          |
| Yok                           | 78.0         | 70.0         | 62.0         | 104.9       | <0.001   |
| Var                           | 31.0         | 16.0         | 14.0         | 11.6        |          |
| Bölgesel Olmayan LN Metastazı |              |              |              |             |          |
| Yok                           | 73.0         | 61.0         | 56.0         | 79.3        | <0.001   |
| Var                           | 29.0         | 20.0         | 15.0         | 10.4        |          |
| Kemik Metastazı               |              |              |              |             |          |
| Yok                           | 64.0         | 56.0         | 50.0         | 59.7        | <0.001   |
| Var                           | 35.0         | 21.0         | 18.0         | 13.8        |          |
| Yumuşak Doku Metastazı        |              |              |              |             |          |
| Yok                           | 62.0         | 53.0         | 45.0         | 52.2        | <0.001   |
| Var                           | 36.0         | 21.0         | 18.0         | 11.8        |          |
| Beyin Metastazı               |              |              |              |             |          |
| Yok                           | 58.0         | 50.0         | 45.0         | 48.1        | <0.05    |
| Var                           | 41.0         | 17.0         | 8.0          | 11.2        |          |
| IMDC Risk Skoru               |              |              |              |             |          |
| İyi/Orta                      | 53.0         | 40.0         | 37.0         | 27.6        | <0.001   |
| Kötü                          | 26.0         | 10.0         | 3.0          | 8.5         |          |
| LDH Düzeyi (U/L)              |              |              |              |             |          |
| <219,5                        | 65.0         | 55.0         | 52.0         | 74.0        | <0.05    |
| >219.5                        | 43.0         | 32.0         | 23.0         | 15.8        |          |

Çalışmamızda sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizde cinsiyet, tanıda evre, cerrahi yapılıp yapılmaması, akciğer metastazı, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, kemik metastazı, yumuşak doku metastazı, beyin metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması, LDH düzeyi OS'yi etkileyen anlamlı prognostik faktörler iken tanıda evre, cerrahi yapılıp yapılmaması, akciğer metastazı, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, kemik metastazı, yumuşak doku metastazı, beyin metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması, LDH düzeyi DFS'yi etkileyen anlamlı prognostik faktörlerdendi. Çok değişkenli analizlerde tanıda metastatik evre, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması ve LDH düzeyi OS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler iken tanıda metastatik evre, IMDC risk skorunun kötü olması ve LDH düzeyi DFS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri Tablo 12 ve Tablo 13'te belirtilmiştir.

**Tablo 12.** Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

| Değişkenler                   | Kategori        | Univariate Analiz |              |                | Multivariate Analiz |              |                |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|--------------|----------------|---------------------|--------------|----------------|
|                               |                 | HR                | 95,0% CI     | p değeri       | HR                  | 95,0% CI     | p değeri       |
| Cinsiyet                      | Kadın           | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Erkek           | 1,409             | 0,818-2,427  | 0,216          |                     |              |                |
| Tanıda Evre                   | Erken Evre      | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | Metastatik Evre | 9,659             | 5,527-16,881 | <b>0,000**</b> | 9,067               | 2,582-31,832 | <b>0,001**</b> |
| Bölgesel Olmayan LN Metastazı | Yok             | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | Var             | 3,143             | 1,962-5,034  | <b>0,000**</b> | 1,877               | 1,032-3,414  | <b>0,039**</b> |
| Beyin Metastazı               | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 1,850             | 1,079-3,170  | <b>0,025**</b> |                     |              |                |
| Kemik Metastazı               | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,285             | 1,442-3,620  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |
| Akciğer Metastazı             | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,745             | 1,675-4,496  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |
| Yumuşak Doku Metastazı        | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,120             | 1,322-3,401  | <b>0,002**</b> |                     |              |                |
| IMCD Risk Skoru               | İyi/Orta Risk   | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | Kötü Risk       | 2,670             | 1,656-4,304  | <b>0,000**</b> | 2,370               | 1,390-4,041  | <b>0,002**</b> |
| LDH Grup (U/L)                | <219,5          | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | >219,5          | 1,829             | 1,153-2,902  | <b>0,010**</b> | 2,111               | 1,232-3,618  | <b>0,007**</b> |
| Cerrahi                       | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 3,674             | 1,970-6,852  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |

**Tablo 13.** Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizi

| Değişkenler                   | Kategori        | Univariate Analiz |              |                | Multivariate Analiz |              |                |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|--------------|----------------|---------------------|--------------|----------------|
|                               |                 | HR                | 95,0% CI     | p değeri       | HR                  | 95,0% CI     | p değeri       |
| Cinsiyet                      | Kadın           | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Erkek           | 1,511             | 0,878-2,599  | 0,136          |                     |              |                |
| Tanıda Evre                   | Erken Evre      | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | Metastatik Evre | 8,525             | 4,985-14,577 | <b>0,000**</b> | 6,692               | 1,860-24,067 | <b>0,004**</b> |
| Bölgesel Olmayan LN Metastazı | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 3,533             | 2,203-5,665  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |
| Beyin Metastazı               | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,342             | 1,368-4,010  | <b>0,002**</b> |                     |              |                |
| Kemik Metastazı               | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,779             | 1,753-4,405  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |
| Akciğer Metastazı             | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 4,473             | 2,698-7,416  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |
| Yumuşak Doku Metastazı        | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,510             | 1,564-4,029  | <b>0,000**</b> |                     |              |                |
| IMCD Risk Skoru               | İyi/Orta Risk   | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | Kötü Risk       | 2,900             | 1,776-4,735  | <b>0,000**</b> | 1,956               | 1,154-3,317  | <b>0,013**</b> |
| LDH Grup (U/L)                | <219,5          | 1                 |              |                | 1                   |              |                |
|                               | >219,5          | 1,990             | 1,254-3,158  | <b>0,004**</b> | 2,837               | 1,612-4,993  | <b>0,000**</b> |
| Cerrahi                       | Yok             | 1                 |              |                |                     |              |                |
|                               | Var             | 2,946             | 1,598-5,431  | <b>0,001**</b> |                     |              |                |

## 5. TARTIŞMA

Böbrek ve renal pelvisten köken alan maligniteler görülme sıklığı açısından tüm maligniteler içinde 14. sırada olup kanser nedenli ölümlerin %1.6'sını oluşturmaktadır (1). Renal hücreli karsinom (RHK), bütün böbrek malignitelerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (2). Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre ortalama iki kat fazla olan RHK, daha çok 60-80 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır, 40 yaşından önce görülmesi nadirdir (8).

Çalışmamızda değerlendirilen 124 hastadan 89'u (%71.8) erkek 35'i (%28.2) kadın olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2.5/1 bulunmuştur. Hastaların ortanca tanı yaşı 60 yıl (24-81) olup literatür ile uyumludur. Hastalarda tespit edilen RHK histopatolojik alt tipleri sırayla 97 (%78.2) hastada BHRHK, 16 (%12.9) hastada papiller RHK, 7 (%5.6) hastada kromofob RHK, 4 (%3.2) hastada ise sarkomatoid tip RHK olmuştur. Çalışmamızda tanı anında erken evre grubunda 69 (%55.6) hasta, metastatik evre grubunda 55 (%44.4) hasta bulunmaktadır. RHK'nın en sık metastaz yaptığı bölgeler sırayla akciğer (%50.8), lenf nodu (%42.7), kemik (%33.9), yumuşak doku (%25.8) ve beyin (%17.7) olmuştur.

RHK, erkek hastalarda kadınlara oranla daha hızlı bir seyre ve histopatolojik olarak daha agresif komponente sahiptir. Sağkalım süreleri daha kısadır. Firas Baidoun ve ark.'nın SEER veri tabanı kullanılarak 155430 hastanın incelendiği çalışmada kadın hastaların medyan OS süresi 122 ay iken erkek hastaların medyan OS süresinin 98 ay olduğu görülmüştür. DFS süreleri de OS'ye benzer oranda erkek hastalarda belirgin daha kısa bulunmuştur (138). Stanley Nkemjika ve ark.'nın 12 çalışma ve 212453 hastayı değerlendirdiği bir meta-analizde, erkek RHK hastalarının kadın hastalara oranla daha düşük OS ve DFS sürelerine sahip olduğu görülmüştür (139). Çalışmamızda kadın RHK hastalarının medyan OS süresi 125.8 ay iken erkek hastaların medyan OS süresinin 49.2 ay olduğu görüldü. Yine medyan DFS süresi kadınlarda 56.3 ay iken erkeklerde 23.5 ay idi. Çalışmamızda erkek hastaların medyan OS süresi kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulundu ( $p<0.05$ ). Medyan DFS sürelerinde ise istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılamasa da yine erkeklerde bu sürenin kadınlara oranla daha kısa olduğu görüldü.

BHRHK, histolojik alt tipler arasında en fazla görülen tip olup tüm tanıların %75'inden sorumludur. BHRHK'den sonra sırayla papiller RHK (%15) ve kromofob RHK (%5) görülmektedir (9,10).

Çalışmamızda hastalarda tespit edilen RHK histopatolojik alt tipleri sırayla 97 (%78.2) hastada BHRHK, 16 (%12.9) hastada papiller RHK, 7 (%5.6) hastada kromofob RHK, 4 (%3.2) hastada ise sarkomatoid tip RHK tespit edilmiştir. Bu oranlar literatür ile büyük ölçüde uyumludur. Çalışmamızda hastalar 2007 yılından itibaren değerlendirilmeye alınmıştır. 2022 DSÖ güncel RHK sınıflamasına kadar sarkomatoid alt tip, RHK histolojik alt tipleri arasında kabul edilmekteydi. Bu nedenle bazı hastaların patoloji raporlarında bu alt tipe rastlanmıştır.

Histolojik alt tipin prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nden (MSKCC) ve Mayo Clinic'ten tek merkezli vaka serilerinin, sırasıyla 1668 ve 3062 hastayı içeren çok değişkenli analizlerinde, her iki çalışmada da BHRHK histolojisine sahip olan hastalarda, sağkalımın anlamlı derecede kötü olduğu gösterilmiştir (73,74). Tao Wang ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada berrak hücreli histolojik alt tipe sahip hastaların medyan OS süresi 40 ay, berrak hücre dışı grubun medyan OS süresi 33 ay iken 5 yıllık sağkalım oranlarının sırayla %56 ve %33.5 olduğu görülmüştür (140). Bizim çalışmamızda hastalar histopatolojik alt tip olarak berrak hücreli ve berrak hücreli dışı (diğer) olarak iki grupta incelendi. BHRHK grubundaki hastaların medyan OS'si 53.3 ay, medyan DFS'si 31 ay olarak hesaplandı. Diğer histolojik alt tipe sahip hastaların medyan OS'si 58.1 ay, medyan DFS'si 23.8 ay olarak hesaplandı. 5 yıllık sağkalım oranları berrak hücreli grupta %43, diğer grupta %49 olarak hesaplandı. BHRHK ve diğer histolojik alt tipler arasında OS ve DFS açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

RHK'da anatomik yayılım, en önemli prognostik faktörlerden biridir. Anatomik özelliklerin baz alındığı TNM evreleme sistemi bu amaçla kullanılmaktadır. Tanı konduğunda ileri evrede olan hastaların prognozu daha kötüdür (68). Joseph G. Cheaib ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla evre I hastaların %97.4, evre II hastaların %89.9, evre III hastaların %77.9 ve evre IV hastaların %26.7 olarak bulunmuştur (141).

Hiten D. Patel ve ark.'nın yapmış olduğu Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Veri Tabanı'ndaki RKH tanısı alan 262597 hastanın değerlendirildiği çalışmada evrelere göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları evre I hastalarda %82.4, evre II hastalarda %75.3, evre III hastalarda %57.8, evre IV hastalarda %13.9 olarak saptanmıştır (142). Biz çalışmamızda hastalarımızı erken evre (evre I, II, III) ve metastatik evre (evre IV) olarak iki gruba ayırdık. Erken evre grubunda 69 (%55.6), metastatik evre grubunda 55 (%44.4) hasta bulunmaktaydı. Erken evre hastaların medyan OS süresinin 146 ay, 5 yıllık sağkalımlarının %67.0, metastatik evre hastaların medyan OS süresinin 16.6 ay, 5 yıllık sağkalımlarının %2 olduğu görüldü. Hastalığı metastatik evrede olan hastaların medyan OS ve DFS sürelerinin erken evrede olan hastalara oranla anlamlı düzeyde kısa olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Çalışmamızda evreye göre sağkalım sürelerinin literatüre göre daha düşük çıkmasının sebebinin hasta sayısındaki kısıtlılık olduğu düşünülmektedir.

RHK'nın en sık akciğerlere (%45), kemiklere (%30), lenf düğümlerine (%22), karaciğere (%20) ve merkezi sinir sistemine (%8) metastaz yaptığı ve hastaların %38'inde birden fazla organın tutulumu bildirilmiştir (145). Shaan Dudani ve ark.'nın yaptığı 10105 metastatik hastanın değerlendirildiği çalışmada metastaz bölgelerine göre medyan sağkalımlar hesaplanmıştır. Medyan OS sırayla akciğer metastazı olanlarda 25.1 ay, kemik metastazı olanlarda 19.4 ay, beyin metastazı olanlarda 16.5 ay, lenf nodu metastazı olanlarda 21.4 ay olarak sonuçlanmıştır (146). Yine Chan Ho Lee ve ark.'nın Kore veri tabanını kullanarak yaptıkları, 1761 hastanın analiz edildiği çalışmada akciğer (%70.9), lenf nodları (%37.9), kemik (%30.7), karaciğer (%12.7), adrenal bez (%9.8) ve beyin (%8.2) tüm kohort genelinde en sık görülen altı metastaz bölgesi olup pankreas, periton, dalak, tiroid ve bağırsak daha az sıklıkta görülen metastaz bölgeleri olarak değerlendirilmiştir. Metastaz bölgelerine göre medyan OS süreleri akciğer için 29.1 ay, kemik için 18.1 ay, beyin için 21.8 ay, lenf nodu için 20.7 ay olarak, medyan DFS süreleri ise akciğer için 10.1 ay, kemik için 4.9 ay, beyin için 18.4 ay, lenf nodu için 7.6 ay olarak hesaplanmıştır (147). Çalışmamızda RHK'nın en sık metastaz yaptığı bölgeler sırayla akciğer (%50.8), lenf nodu (%42.7), kemik (%33.9), yumuşak doku (%25.8) ve beyin (%17.7) oldu. Metastaz bölgelerine göre medyan OS süreleri sırayla akciğer metastazı 28.1 ay, kemik metastazı 37 ay, beyin metastazı 36.3 ay, lenf nodu

metastazı 22.5 ay, yumuşak doku metastazı 34.1 ay olarak sonuçlandı. Metastaz bölgelerine göre medyan DFS süreleri ise akciğer için 11.6 ay, kemik için 13.8 ay, beyin için 11.2 ay, lenf nodu için 10.4 ay, yumuşak doku için 11.8 ay olarak hesaplandı. Medyan OS ve DFS sürelerinin en kötü olduğu metastaz bölgesinin lenf nodu metastazı olduğu tespit edildi. Sonuçlar genel olarak literatür ile uyumlu olmakla birlikte farklılıkların nedeninin hasta sayısındaki kısıtlılık olduğu düşünülmektedir.

IMDC risk modeli, metastatik RHK için, sağkalım tahmininde kullanılan, aynı zamanda tedavi stratejilerinin belirlenmesinde de önemli rol oynayan köklü bir prognostik modeldir. Bu modelde kötü prognozla ilişkili altı risk faktörü belirlenmiş olup hastalar bu risk faktörlerini varlığına göre iyi, orta ve kötü risk grubuna dahil edilirler. Marie-France Savard ve ark.'nın yaptığı, 1769 metastatik RHK hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların IMDC risk skoruna göre sağkalım analizleri yapılmış ve birinci basamakta sunitinib alan hastaların klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Dahil edilen hastalardan %18'i iyi risk, %58.3'ü orta risk, %23.7'si kötü risk grubunda değerlendirilmiştir. Hastaların medyan DFS'leri sırayla iyi risk grubunda 15 ay, orta risk grubunda 8.5 ay, kötü risk grubunda 4.2 ay bulunmuştur. Medyan OS süreleri iyi risk grubunda 52.1 ay, orta risk grubunda 31.5 ay, kötü risk grubunda 9.8 ay olarak sonuçlanmıştır (148). Çalışmamızda hastalarımızı, IMDC risk skoruna göre iyi riskli hasta grubunda 4 hasta bulunması nedeniyle ve bu hasta sayısı kısıtlılığının yanlış sonuca yol açmaması amacıyla iyi ve orta risk grubundaki hastalar birleştirilerek hastaları iyi/orta risk (%62.8) ve kötü risk (%37.2) grubu olarak iki gruba ayırdık. Bu gruplarda medyan OS süreleri iyi/orta risk grubunda 63.5 ay, kötü risk grubunda 16.4 ay olarak, medyan DFS süreleri iyi/orta risk grubunda 27.6 ay, kötü risk grubunda 8.5 ay olarak sonuçlandı. İki grup arasında OS ve DFS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.001$ ). Çalışmamızda IMDC risk grubuna göre OS ve DFS süreleri literatüre göre daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızda da desteklendiği üzere IMDC risk skoru, prognozu öngörmede ve tedavi planlamasında etkili bir modeldir.

Son yıllarda, yapılan çalışmalar ile serum LDH düzeyinin RHK prognozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (149,150). LDH, klinik çalışmalarda hastaları

sınıflandırmaktan ziyade günlük onkolojik klinik uygulamada kullanılabilecek ucuz ve basit bir prognostik endeks olabilir (151). Jie Chen ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada yüksek LDH ekspresyonunun, tümör agresifliği ve düşük OS süreleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (149). Yine Nandong Zhang ve ark.'nın yapmış olduğu toplamda 30 çalışma ve 6754 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde tedavi öncesinde yüksek serum LDH düzeylerine sahip olan hastalarda OS ve DFS'nin anlamlı düzeyde kısaldığı gösterilmiştir (150). Çalışmamızda tanı anındaki serum LDH değeri ölçüldü ve LDH cut-off değeri 219.5 U/L olarak belirlendi. Bu değerden daha düşük ve daha yüksek LDH düzeyine sahip hastalar 2 grupta incelendi. Serum LDH düzeyi <219.5 U/L olan hastaların medyan OS 102 ay, medyan DFS 74 ay iken serum LDH düzeyi >219.5 U/L olan hastaların medyan OS 40.8 ay, medyan DFS 15.8 ay olarak sonuçlandı. İki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

**Çalışmanın limitasyonları;** Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır ve bu sınırlamalar sonuçlarımızın genellenebilirliğini etkileyebilir. Bu sınırlamalar şunlardır:

- **Retrospektif Tasarım:** Çalışmamız retrospektif bir tasarıma sahiptir, bu da verilerin geriye dönük olarak toplanmasını ve analiz edilmesini içerir. Bu durum, veri eksiklikleri ve hatalar gibi sorunlara yol açabilir. Prospektif çalışmalar, daha kontrollü veri toplama süreçleriyle bu tür sınırlamaları minimize edebilir.
- **Örneklem Büyüklüğü:** Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 124 ile sınırlıdır. Daha büyük örneklem büyüklükleri, sonuçların daha güvenilir ve genelleştirilebilir olmasını sağlayabilir. Sınırlı örneklem büyüklüğü, bazı alt grup analizlerinin yapılamamasına da neden olabilir.
- **Tek Merkezli Çalışma:** Çalışmamız tek bir merkezde yürütülmüştür, bu da sonuçlarımızın diğer merkezlerde ve farklı coğrafi bölgelerde genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Çok merkezli çalışmalar, daha geniş bir hasta popülasyonunu kapsayarak sonuçların genelleştirilebilirliğini artırabilir.

- **Veri Eksiklikleri:** Retrospektif çalışmalar, eksik veya hatalı veri toplama riskini taşır. Çalışmamızda bazı hastaların klinik ve tedavi verileri eksik olabilir, bu da analizlerin doğruluğunu etkileyebilir.
- **Tedavi Farklılıkları:** Renal hücreli karsinom tedavisi, zaman içinde ve merkezler arasında değişiklik gösterebilir. Tedavi protokollerindeki bu farklılıklar, sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini etkileyebilir.
- **Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi:** Çalışmamızda tedavi yanıtı ve yan etkiler detaylı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Tedavi etkinliğini ve hastaların yaşam kalitesini daha iyi anlamak için bu verilerin detaylı analizi gereklidir.

Sonuç olarak çalışmamız, renal hücreli karsinom hastalarının demografik, klinikopatolojik özelliklerini, tedavi süreçlerini ve genel sağkalım ile hastalıksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri değerlendirmiştir. Elde edilen veriler, çalışmamızda çıkan sonuçların genel eğilimlerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Ancak, retrospektif tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü ve tek merkezli çalışma gibi sınırlamalar, sonuçların genelleştirilebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle, renal hücreli karsinom hastalarının klinik özellikleri ve tedavi sonuçları hakkında daha kesin ve genelleştirilebilir bilgiler elde edebilmek için daha geniş kapsamlı, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

**‘Renal Hücreli Karsinom Hastalarının Klinikopatolojik Ve Tedavi Özellikleri: Tek Merkez Sonuçları’** konulu çalışmanın sonuçları;

Çalışmamızda değerlendirilen 124 hastadan 89’u (%71.8) erkek 35’i (%28.2) kadın olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2.5/1 bulunmuştur. Hastaların ortanca tanı yaşı 60 yıldır. Kadın RHK hastalarının medyan OS süresi 125.8 ay iken erkek hastaların medyan OS süresinin 49.2 ay olduğu görüldü. Erkek hastaların medyan OS süresi kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulundu.

Çalışmamızda hastalarda tespit edilen RHK histopatolojik alt tipleri sırayla 97 (%78.2) hastada BHRHK, 16 (%12.9) hastada papiller RHK, 7 (%5.6) hastada kromofob RHK, 4 (%3.2) hastada ise sarkomatoid tip RHK tespit edilmiş olup bu gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda tanı anında erken evre grubunda 69 (%55.6), metastatik evre grubunda 55 (%44.4) hasta bulunmaktaydı. Erken evre hastaların medyan OS 146 ay, 5 yıllık sağkalımlarının %67.0, metastatik evre hastaların medyan OS 16.6 ay, 5 yıllık sağkalımlarının %2 olduğu görüldü.

Çalışmamızda RHK’nın en sık metastaz yaptığı bölgeler sırayla akciğer (%50.8), lenf nodu (%42.7), kemik (%33.9), yumuşak doku (%25.8) ve beyin (%17.7) oldu. Metastaz bölgelerine göre medyan OS süreleri sırayla akciğer metastazı 28.1 ay, kemik metastazı 37 ay, beyin metastazı 36.3 ay, lenf nodu metastazı 22.5 ay, yumuşak doku metastazı 34.1 ay olarak sonuçlandı.

IMDC risk skoruna göre gruplandırılan hastaların medyan OS süreleri iyi/orta risk grubunda 63.5 ay, kötü risk grubunda 16.4 ay olarak, medyan DFS süreleri iyi/orta risk grubunda 27.6 ay, kötü risk grubunda 8.5 ay olarak sonuçlandı.

Serum LDH düzeyi <219.5 U/L olan hastaların medyan OS 102 ay, medyan DFS 74 ay iken serum LDH düzeyi >219.5 U/L olan hastaların medyan OS süresi 40.8 ay, medyan DFS süresi 15.8 ay olarak sonuçlandı.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde cinsiyet, tanıda evre, cerrahi yapıp yapılmaması, akciğer metastazı, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, kemik metastazı, yumuşak doku metastazı, beyin metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması, LDH düzeyi OS'yi etkileyen anlamlı prognostik faktörler iken tanıda evre, cerrahi yapıp yapılmaması, akciğer metastazı, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, kemik metastazı, yumuşak doku metastazı, beyin metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması, LDH düzeyi DFS'yi etkileyen anlamlı prognostik faktörlerdendi. Çok değişkenli analizlerde tanıda metastatik evre, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, IMDC risk skorunun kötü olması ve LDH düzeyi OS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler iken tanıda metastatik evre, IMDC risk skorunun kötü olması ve LDH düzeyi DFS'yi etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi.

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.
3. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. *Kidney Int*. 2018 Sep;94(3):471–83.
4. Gallardo E, Méndez-Vidal MJ, Pérez-Gracia JL, Sepúlveda-Sánchez JM, Campayo M, Chirivella-González I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):47–56.
5. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Jan;20(1):71–90.
6. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol*. 2022 Nov;82(5):529–42.
7. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):74–84.
8. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022 Jun 20;39(3):2022-vol3.
9. Young M, Jackson-Spence F, Beltran L, Day E, Suarez C, Bex A, et al. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2024 Aug 3;404(10451):476–91.
10. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020 Jun;11(3):79–87.
11. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):615–21.

12. Hancock SB, Georgiades CS. Kidney Cancer. *Cancer J*. 2016;22(6):387–92.
13. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):458–66.
14. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2008 Dec 24;8:387.
15. Hötter AM, Karlo CA, Di Paolo PL, Zheng J, Moskowitz CS, Russo P, et al. Renal cell carcinoma: Associations between tumor imaging features and epidemiological risk factors. *Eur J Radiol*. 2020 Aug;129:109096.
16. Alcala K, Mariosa D, Smith-Byrne K, Nasrollahzadeh Nesheli D, Carreras-Torres R, Ardanaz Aicua E, et al. The relationship between blood pressure and risk of renal cell carcinoma. *Int J Epidemiol*. 2022 Aug 10;51(4):1317–27.
17. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017 Jul;35(7):1333–44.
18. Venkatesh N, Martini A, McQuade JL, Msaouel P, Hahn AW. Obesity and renal cell carcinoma: Biological mechanisms and perspectives. *Semin Cancer Biol*. 2023 Sep;94:21–33.
19. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013 Feb 1;132(3):625–34.
20. McCarthy MR, Gupta S, Erickson LA. Acquired Cystic Disease–Associated Renal Cell Carcinoma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023 Apr 1;98(4):637–8.
21. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 12;171(16):1487–93.
22. Karami S, Daugherty SE, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Wacholder S, et al. Analgesic Use and Risk of Renal Cell Carcinoma: A Case-Control,

- Cohort, and Meta-Analytic Assessment. *Int J Cancer*. 2016 Aug 1;139(3):584–92.
23. Rangel JCA, Rangel J de B, Thuler LCS, Pinto JF da C. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Feb;19(1):e51–4.
  24. Joh HK, Willett WC, Cho E. Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1552–6.
  25. Jakobsson RG, Nasic S, Bratt O, Johansson ME, Grenabo Bergdahl A. Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma: A National Multiregister Case-Control Study. *J Urol*. 2024 Jan;211(1):71–9.
  26. Mohanty SK, Lobo A, Cheng L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Hum Pathol*. 2023 Jun;136:123–43.
  27. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1490–504.
  28. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, Lohse CM, Breau RH, Blute ML, et al. Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy. *Urology*. 2010 Sep;76(3):580–6.
  29. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*. 2007 Oct;100(4):802–8.
  30. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):950–5.
  31. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*. 2018 Dec;36(12):1943–52.

32. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93–105.
33. Mendhiratta N, Muraki P, Sisk AE, Shuch B. Papillary renal cell carcinoma: Review. *Urol Oncol*. 2021 Jun;39(6):327–37.
34. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14;374(2):135–45.
35. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghebandan R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol*. 2021 Jul;34(7):1392–424.
36. Klatte T, Han K ryu, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2008;26(6):604–9.
37. Frees S, Kamal MM, Knoechlein L, Bell R, Ziesel C, Neisius A, et al. Differences in Overall and Cancer-specific Survival of Patients Presenting With Chromophobe Versus Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Urology*. 2016 Dec;98:81–7.
38. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*. 2003 Jul;18(3):935–42.
39. Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR, Ziemlewicz TJ, Best SL, Wells SA, et al. Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. *Urology*. 2018 Feb;112:92–7.
40. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2595–9.
41. Malouf GG, Camparo P, Molinié V, Dedet G, Oudard S, Schleiermacher G, et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas:

- clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):24–9.
42. Bakouny Z, Sadagopan A, Ravi P, Metaferia NY, Li J, AbuHammad S, et al. Integrative clinical and molecular characterization of translocation renal cell carcinoma. *Cell Rep*. 2022 Jan 4;38(1):110190.
  43. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1186–91.
  44. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996 Nov;14(4):216–22.
  45. Cherukuri SV, Jochenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology*. 1977 Aug;10(2):93–7.
  46. Mozayen M, Tesfaye A, Katato K. Prognostic significance of degree of anemia in renal cell carcinoma. *JCO*. 2012 Feb 10;30(5\_suppl):469–469.
  47. Westenfelder C, Baranowski RL. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):647–57.
  48. Tanous B, Alsaud A, Mahmoud KE, Yassin MA. A Rare Presentation of Stauffer's Syndrome Associated with Renal Cell Carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2020;13(2):742–6.
  49. Pepper K, Jaowattana U, Starsiak MD, Halkar R, Hornaman K, Wang W, et al. Renal cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2007 Jul;22(7):1042–6.
  50. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2000 Aug;86(3):203–7.

51. Babu A, Lachmann H, Pickett T, Boddana P, Ludeman L. Renal cell carcinoma presenting as AA amyloidosis: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* 2014 May;3(1):68–74.
52. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002;4(4):163–70.
53. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):520–9.
54. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol.* 2018 Dec;36(12):1927–42.
55. Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2016 Mar;34(3):147–55.
56. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol.* 1991;13(1):37–42.
57. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019 Feb 1;99(3):179–84.
58. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005 Aug;236(2):441–50.
59. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic Accuracy of MRI for Detection of Papillary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Oct;211(4):812–21.
60. Kay FU, Canvasser NE, Xi Y, Pinho DF, Costa DN, Diaz de Leon A, et al. Diagnostic Performance and Interreader Agreement of a Standardized MR Imaging Approach in the Prediction of Small Renal Mass Histology. *Radiology.* 2018 May;287(2):543–53.

61. Hopper KD, Yakes WF. The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Jan;154(1):115–7.
62. Vassiliades VG, Bernardino ME. Percutaneous renal and adrenal biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1991;14(1):50–4.
63. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):71–4.
64. Gallardo E, Méndez-Vidal MJ, Pérez-Gracia JL, Sepúlveda-Sánchez JM, Campayo M, Chirivella-González I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan;20(1):47–56.
65. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):430–6.
66. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*. 2018 Apr;73(4):560–9.
67. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1853–62.
68. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):319–27.
69. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, Winer A, Mano R, Jakubowski C, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2015 Aug;194(2):310–5.
70. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark*. 2010;9(1–6):461–73.
71. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644–61.

72. Zhang L, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng Y, et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Sep 3;18(1):870.
73. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1309–15.
74. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2132–6.
75. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):235–41.
76. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
77. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019;12(3):728–36.
78. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer*. 2007 Jun 1;109(11):2257–67.
79. Miao D, Margolis CA, Gao W, Voss MH, Li W, Martini DJ, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science*. 2018 Feb 16;359(6377):801–6.

80. George DJ, Martini JF, Staehler M, Motzer RJ, Magheli A, Escudier B, et al. Immune Biomarkers Predictive for Disease-Free Survival with Adjuvant Sunitinib in High-Risk Locoregional Renal Cell Carcinoma: From Randomized Phase III S-TRAC Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Apr 1;24(7):1554–61.
81. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1552–8.
82. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):141–8.
83. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):293–300.
84. Wells JC, Stukalin I, Norton C, Srinivas S, Lee JL, Donskov F, et al. Third-line Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2017 Feb;71(2):204–9.
85. Yip S, Wells C, Moreira RB, Wong A, Srinivas S, Beuselinck B, et al. Real world experience of immuno-oncology agents in metastatic renal cell carcinoma: Results from the IMDC. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2025 Feb 17];
86. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591–7.

87. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
88. Colombo JR, Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology*. 2008 Jun;71(6):1149–54.
89. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):735–40.
90. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2172–6.
91. Mitchell RE, Lee BT, Cookson MS, Barocas DA, Duke Herrell S, Clark PE, et al. Radical nephrectomy surgical outcomes in the University HealthSystem Consortium Data Base: Impact of hospital case volume, hospital size, and geographic location on 40,000 patients. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2447–52.
92. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):543–52.
93. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*. 2012 Apr 18;307(15):1629–35.
94. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):28–34.

95. Shi X, Feng D, Li D, Zhang F, Wei W. The Role of Lymph Node Dissection for Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:790381.
96. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, Kavoussi LR, Allaf ME. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int.* 2009 May;103(10):1355–8.
97. Fitzgerald KN, Motzer RJ, Lee CH. Adjuvant therapy options in renal cell carcinoma - targeting the metastatic cascade. *Nat Rev Urol.* 2023 Mar;20(3):179–93.
98. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 May 14;387(10032):2008–16.
99. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10;35(35):3916–23.
100. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018 Dec 1;29(12):2371–8.
101. Laukhtina E, Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Pradere B, Schuetthfort VM, et al. Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2021 Nov;39(11):764–73.
102. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):683–94.

103. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3378–88.
104. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):60–6.
105. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, Wood CG, Leibovich BC, Ljungberg B, et al. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2019 Mar;2(2):141–9.
106. Meyer E, Pasquier D, Bernadou G, Calais G, Maroun P, Bossi A, et al. Stereotactic radiation therapy in the strategy of treatment of metastatic renal cell carcinoma: A study of the Getug group. *Eur J Cancer*. 2018 Jul;98:38–47.
107. Diamond E, Molina AM, Carbonaro M, Akhtar NH, Giannakakou P, Tagawa ST, et al. Cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Dec;96(3):518–26.
108. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d’Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol*. 2007 May;177(5):1698–702.
109. Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):761–7.
110. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD001425.
111. Fiorentino V, Tralongo P, Larocca LM, Pizzimenti C, Martini M, Pierconti F. First-line ICIs in renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Aug 1;19(2):2225386.

112. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. 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 Jul 15;113(2):293–301.
113. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3127–32.
114. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 3].
115. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol*. 2021 Oct;80(4):393–7.
116. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
117. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 7;384(14):1289–300.
118. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursillon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 3;384(9):829–41.
119. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1103–15.
120. Young MD, Mitchell TJ, Braga FAV, Tran MGB, Stewart BJ, Ferdinand JR, et al. Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors. *Science* [Internet]. 2018 Aug 10 [cited 2025 Mar 2];

121. Choueiri TK, Kaelin WG. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1519–30.
122. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 31;349(5):427–34.
123. Chen YW, Wang L, Panian J, Dhanji S, Derweesh I, Rose B, et al. Treatment Landscape of Renal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(12):1889–916.
124. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO*. 2009 Aug;27(22):3584–90.
125. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Mar 1;17(3):378–88.
126. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *European Urology*. 2016 May 1;69(5):866–74.
127. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2011 Feb 1;22(2):295–300.
128. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516–24.

129. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
130. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412–8.
131. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280–9.
132. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):917–27.
133. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1473–82.
134. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):95–104.
135. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, Lara PN, Mack PC, Dutcher J, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5788–93.
136. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa

- monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137–43.
137. Hudes G, Carducci M, Tomeczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271–81.
  138. Baidoun F, Ruhban IA, Saad AM, Gad M, Al-Husseini MJ, Ornstein MC, et al. Gender impact on renal cell carcinoma survival: A population-based analysis. *JCO*. 2020 May 20;38(15\_suppl):e17099–e17099.
  139. Nkemjika S, Tokede O, Okosun IS, Jadotte Y, Pigott T. Biological sex disparity in survival outcomes following treatment for renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2023 Oct;86:102409.
  140. Wang T, Huang Y, Yang L, Yang Y, Li D, Zhang X, et al. Histological features suggestive of survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: A single-center experience. *Front Oncol*. 2022 Sep 5;12:980564.
  141. Cheaib JG, Patel HD, Johnson MH, Gorin MA, Haut ER, Canner JK, et al. Stage-specific conditional survival in renal cell carcinoma after nephrectomy. *Urol Oncol*. 2020 Jan;38(1):6.e1-6.e7.
  142. Patel HD, Gupta M, Joice GA, Srivastava A, Alam R, Allaf ME, et al. Clinical Stage Migration and Survival for Renal Cell Carcinoma in the United States. *Eur Urol Oncol*. 2019 Jul;2(4):343–8.
  143. Park SH, Kim TS, Joung JY, Kim SH, Chung J. Postoperative long-term prognosis of localized renal cell carcinoma after partial or radical nephrectomy: Analysis of cancer metastasis and deaths during a more than five-year follow-up. *JCO*. 2019 Mar;37(7\_suppl):604–604.
  144. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, et al. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. *European Urology*. 2010 Feb 1;57(2):317–26.

145. Ivanyi P, Fröhlich T, Grünwald V, Zschäbitz S, Bedke J, Doehn C. The Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2024 Aug;121(17):576–86.
146. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 21;4(1):e2021869.
147. Lee CH, Kang M, Kwak C, Ko YH, Kim JK, Park JY, et al. Sites of Metastasis and Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the Korean Renal Cancer Study Group Database. *J Korean Med Sci*. 2024 Nov 25;39(45):e293.
148. Savard MF, Wells JC, Graham J, Dudani S, Steinharter JA, McGregor BA, et al. Real-World Assessment of Clinical Outcomes Among First-Line Sunitinib Patients with Clear Cell Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) by the International mRCC Database Consortium Risk Group. *Oncologist*. 2020 May;25(5):422–30.
149. Chen J, Wu F, Cao Y, Xing Y, Liu Q, Zhao Z. The novel role of LDHA/LDHB in the prognostic value and tumor-immune infiltration in clear cell renal cell carcinoma. *PeerJ*. 2023;11:e15749.
150. Zhang N, Zhang H, Zhu D, JiRiGaLa null, Yu D, Wang C, et al. Prognostic role of pretreatment lactate dehydrogenase in patients with metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Jul;79:66–73.
151. Shen J, Chen Z, Zhuang Q, Fan M, Ding T, Lu H, et al. Prognostic Value of Serum Lactate Dehydrogenase in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166482.