



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERDE
HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ VE İMMÜNOTERAPİ
ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet KARADAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

GAZİANTEP – HAZİRAN 2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERDE
HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ VE İMMÜNOTERAPİ
ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet KARADAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

GAZİANTEP – HAZİRAN 2020

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Metastatik renal hücreli kanserde hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alan hastaların retrospektif değerlendirilmesi

Dr. Ahmet KARADAŞ

03.06.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN
2. Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR
3. Dr. Öğr. Üyesi Nimet YILMAZ
4. Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
5. Dr. Öğr. Üyesi Özlem Nuray SEVER

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN başta olmak üzere Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde desteğini benden esirgemeyen, her türlü bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman destekleri ile yanımda olan beni yetiştirip bu günlere getiren başta annem Amşe KARADAŞ ve rahmetli babam Mehmet KARADAŞ olmak üzere tüm aileme ve son olarak hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan; iyi ve kötü günde hep yanımda olan, desteğini ve fedakarlığını hiçbir zaman benden esirgemeyen eşim Elif Nur KARADAŞ'a ve asistanlık dönemimde hayatımıza girerek bize mutluluk ve enerji veren oğlum Mehmet Bera KARADAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet KARADAŞ

HAZİRAN 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	V
V. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
VI. ÖZET.....	VII
VII. ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnsidans Ve Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri.....	2
2.3. Histopatolojik Sınıflandırma.....	4
2.4. Klinik Bulgular.....	4
2.5. Tanı Yöntemleri.....	6
2.6. Evreleme.....	7
2.7. Derecelendirme.....	7
2.8. Prognostik Faktörler.....	9
2.9. Metastatik Renal Hücreli Kanserde Tedavi.....	11
2.9.1. Cerrahi.....	11
2.9.2. Kemoterapi,Radyoterapi Ve Hormonoterapi.....	11
2.9.3. İmmünoterapi.....	12
2.9.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri.....	13
2.9.5. mTOR İnhibitörleri.....	14

3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Çalışma Dizaynı Ve Hasta Özellikleri.....	15
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	17
4.2. Tedavi Özellikleri.....	19
4.3. Hastaların Sağkalım Analizi.....	21
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38

III. KISALTMALAR LİSTESİ

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca:	Kalsiyum
CRP:	C Reaktif Protein
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GS:	Genel Sağkalım
Hgb:	Hemoglobin
HIF:	Hipoksi ile indüklenen faktör
HYT:	Hedefe yönelik tedavi
IFN- α :	İnterferon-Alfa
IL-2:	İnterleukin-2
LDH:	Lactate Dehydrogenase
MG:	Magnezyum
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR:	Mammalian Target Of Rapamycin
P:	Fosfor
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PS:	Progresyonsuz Sağkalım
RHK:	Renal Hücreli Kanser
SIY:	Sistemik inflamatuvar yanıt
TKI:	Tirozin Kinaz İnhibitorü
TNM:	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
USG:	Ultrasonografi
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL:	Von-Hippel Lindau

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: RHK Histopatolojik tipleri.....	4
Tablo 2: RHK için TNM Evrelendirme Sistemi.....	8
Tablo 3: Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi.....	8
Tablo 4: MSKCC Risk Skorlama Sistemi.....	10
Tablo 5: Heng Risk Skorlama Sistemi.....	10
Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri.....	17
Tablo 7: Tümör özellikleri.....	18
Tablo 8: Hemogram ve biyokimya değerleri.....	19
Tablo 9: İkinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci basamakta uygulanan tedaviler.....	20
Tablo 10: Tedavilere bağlı gelişen yan etkiler.....	21
Tablo 11: İkinci basamak tedavide hastaların sağkalım süreleri.....	26
Tablo 12: Üçüncü basamak tedavide hastaların sağkalım süreleri.....	28
Tablo 13: Dördüncü basamak tedavide uygulanan tedavilerin sağkalım süreleri.....	28
Tablo 14: Beşinci basamak tedavide uygulanan tedavilerin sağkalım süreleri.....	29

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1: Tanı anından itibaren tanıdaki metastaz durumuna göre GS grafiği.....	21
ŞEKİL 2: Metastazdan itibaren tanıdaki metastaz durumuna göre GS grafiği.....	22
ŞEKİL 3: Cinsiyete göre GS grafiği.....	23
ŞEKİL 4: Tümör yerleşim yerine göre GS grafiği.....	24
ŞEKİL 5: Nefrektomi operasyonuna göre GS grafiği.....	25
ŞEKİL 6: Metastazektomi operasyonuna göre GS grafiği.....	26
ŞEKİL 7: İkinci basamakta uygulanan hedefe yönelik tedavilerin PS grafiği.....	27
ŞEKİL 8: İkinci basamakta uygulanan hedefe yönelik tedavilerin GS grafiği.....	27
ŞEKİL 9: Metastaz tanısı sırasındaki anemi varlığına göre GS grafiği.....	30
ŞEKİL 10: Düzeltilmiş kalsiyum düzeyine göre ortanca GS grafiği.....	31

VI. ÖZET

Metastatik Renal Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi ve İmmünoterapi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Dr. Ahmet KARADAŞ

Retrospektif çalışma

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Dr. Öğr. Gr. Havva Yeşil Çınkır

Haziran-2020

56 sayfa

Amaç: Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin % 2-3'ünü oluşturur. Tanı anında % 25-30 hastada uzak metastaz mevcuttur. Metastatik RHK çoklu ilaca dirençli kanserlerdir. Yirmi yıl öncesinde immünomodülatör ilaçlar (interferon-alfa ve IL-2 gibi) standart olarak birinci sıra tedaviyi oluşturmaktaydı. Fakat bu ajanlar ile tedavi yanıt oranları %15-30 olup ciddi yan etkileri mevcuttu. Günümüzde RHK'in patogenezinin daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik tedaviler (HYT) ve immünoterapiler geliştirildi. Bu tedaviler daha etkili ve tolere edilebilirliği daha yüksek olan ajanlardır. Biz çalışmamızda metastatik RHK tanısı ile tedavi alan hastaların klinik ve tümör özellikleri, uygulanan tedaviler, yan etkileri ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Eylül 2012 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran, metastatik RHK tanısı olan 97 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi ve birbirleri ile karşılaştırmalar için log-rank testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 67 (19-87) idi. Hastaların 64'ü (%66) erkek (E) ve 33'ü (%34) kadın (K) cinsiyette olup E/K oranı 1.9 idi. Hastaların 77'sinde (% 79.3) eşlik eden hastalık öyküsü mevcuttu. En sık görülen histopatolojik alt tip berrak hücreli kanser (% 63.9) idi. Hastaların en sık metastaz bölgeleri sırasıyla; akciğer (% 82.4), lenf nodu (% 60.8), kemik (% 47.4) ve karaciğer (% 26.8) idi. Hastaların %16.4'üne metastazektomi operasyonu uygulanmıştı. Metastaz sonrası genel sağkalım (GS) süresi 20.7 (%95 GA,1.7;17.3-24.19) ay idi. Nefrektomi yapılmayanlarda 14.4±3.1 (8.3-20.5) ay, yapılanlarda ise 25.4±3.8 (17.9-33) ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.026$). Hastalara ikinci basamakta tedavide uygulanan sunitinib ve pazopanib tedavileri için sağkalım farklılığı saptanmadı. Hastaların 56'sına üçüncü basamak tedavi uygulandı. Nivolumab tedavisi ile GS yararı (26.5 ay) mevcuttu. Hiperkalsemi olan hastalarda sağkalım daha kısa idi (22.1 aya karşın 17.5 ay).

Sonuç: İkinci basamakta kullanılan tedavilerin GS ve PS açısından birbirine üstünlükleri saptanmadı. Bu sebeple kullanılacak ajanın seçiminde ajanların yan etkileri ve maliyetleri göz önünde bulundurulmalıdır. İmmünoterapi ajanlarının kullanımı ile sağkalım yararının daha fazla olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Genel sağkalım; Hedefe yönelik tedavi; İmmünoterapi; Progresyonsuz sağkalım; Renal hücreli kanser

VII. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Patients Receiving Targeted Therapy and Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer

Dr. Ahmet KARADAŞ

Retrospective study

Department of Internal Medicine

Thesis advisor: Dr. Öğr.Gr.Havva Yeşil Çinkır

June-2020

56 pages

Objective: Renal cell cancer (RCC) constitutes 2-3% of all cancers. Distant metastasis is present in 25-30% of patients at the time of diagnosis. Metastatic RCC is multi-drug resistant cancers. Before twenty years, immunomodulatory drugs (such as interferon-alpha and IL-2) were the first line treatment as standard. But treatment response rates with these agents were 15-30%, and they had serious side effects. Today, targeted therapies and immunotherapies have been developed with a better understanding of the pathogenesis of RCC. These treatments are agents that are more effective and more tolerable. In our study, we aimed to evaluate the clinical and tumor characteristics, treatments, side effects and survival results of patients treated with the diagnosis of metastatic RCC.

Materials and Methods: In our study, 97 patients who were diagnosed with metastatic RCC who applied to Gaziantep University Medical Faculty Hospital Medical Oncology Department between September 2012 and December 2019 were evaluated retrospectively. Kaplan-Meier method was used for survival analysis and log-rank test was used for comparisons. $P < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results: The median age of the patients was 67 (19-87). The patients 64 (66%) of were male (M) and 33 (34%) were female (F), and the M / F ratio was 1.9. In 77 of the patients (79.3%) there was a history of comorbid illness. The most common histopathological subtype was clear cell cancer (63.9%). The most common metastasis areas of the patients are; lung (82.4%), lymph node (60.8%), bone (47.4%) and liver (26.8%). Metastasectomy was performed in 16.4% of the patients. The overall survival (OS) time after metastasis was 20.7 (95% CI, 1.7; 17.3-24.19) months. It was 14.4 ± 3.1 (8.3-20.5) months in patients without nephrectomy and in nephrectomies, it was 25.4 ± 3.8 (17.9-33) months. There was a statistically significant difference between the groups ($p = 0.026$). There was no difference in survival for sunitinib and pazopanib treatments applied to the patients in the second line of treatment. Third-line therapy was performed in 56 patients. There was OS benefit (26.5 months) with nivolumab treatment. Survival was shorter in patients with hypercalcaemia (22.1 months vs. 17.5 months).

Conclusion: The treatments used in the second step were not superior to each other in terms of overall survival and progression-free survival. Therefore, the side effects and costs of the agents should be taken into consideration in the selection of the agent to be used. It was observed that the benefit of survival was higher with the use of immunotherapy agents.

Keywords: General survival; Targeted therapy; Immunotherapy; Progression-free survival; Renal cell cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur, insidansı 5.8/100000 ve mortalitesi 1.4/100000'dir. Hastaların %30'u tanı anında, organa sınırlı olanların yaklaşık %30'u da lokal tedavi sonrası metastatik evreye ilerlemektedir (1).

Metastatik RHK çoklu ilaca dirençli kanserlerdir (2). Bundan 20 yıl öncesinde immünomodülatör ilaçlar (interferon-alfa ve IL-2 gibi) standart olarak birinci sıra tedaviyi oluşturmaktaydı. Fakat bu ajanlar ile tedavi yanıt oranları %15-30 olup ciddi yan etkileri mevcuttu (3). Günümüzde RHK'in patogenezinin daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik tedaviler (HYT) geliştirildi (4). Bu tedaviler daha etkili ve tolere edilebilirliği daha yüksek olan ajanlardır (5). Fakat bu tedaviler de kendi aralarında birinci sıra tedavi olabilmek için yarışmaktadır. Kafa kafaya yapılan karşılaştırmalı çalışmaların az sayıda olması nedeniyle doğrudan birbirleri üzerinde üstünlükleri olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi rejimlerinin toksisite, progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS)'da birbirlerine üstünlükleri olabilir. Bu amaçla metastatik RHK tanılı hastalara uygulanan tedavi rejimlerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi hastaya uygun tedavi seçimi açısından önemli olacaktır. Biz de çalışmamızda hastanemizde uygulanan ajanların sağkalım sonuçlarını, toksisitelerini, birbirlerine karşı üstünlüklerini, hastaların demografik ve klinik özellikleriyle retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans Ve Epidemiyoloji

RHK, primer böbrek kanserlerinin yaklaşık %80-85' ini oluşturmaktadır. En yüksek insidans oranları Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'dadır (7). ABD'de her yıl yaklaşık 74.000 hastaya yeni tanı konulmaktadır ve 15.000 hastada ölüm meydana gelmektedir (8). Türkiye'de 2010-2014 yılları arasında 7555 hasta bildirilmiş olup erkeklerde 100.000'de 6.4 ve kadınlarda ise 100.000'de 3.3 olarak rapor edilmiştir (9). En yüksek insidans 60-80 yaş aralığında olup ortalama görülme yaşı 64'dür ve 40 yaş altında ve çocuklarda nadir görülmektedir (10). RHK'da beş yıllık sağkalım oranı son 50 yılda iki kat, insidans mortalite oranına göre üç kat artmıştır. Bu durum görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile tümörlerin daha küçük boyutlarda ve daha erken evrede saptanması ve uygulanan küratif cerrahi tedaviden kaynaklanmaktadır (11).

2.2. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

RHK'un etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve mesleki faktörlerin kanser gelişiminde etken olabileceği bildirilmiştir.

RHK, çoğunlukla sporadik olmasına rağmen % 2-3 oranında herediter olabilmektedir. Günümüzde 6 adet herediter RHK tanımlanmıştır. Bunlar; Von-Hippel Lindau (VHL) Sendromu, Herediter Papiller Renal Kanser, Birt Hogg-Dube Sendromu, Herediter Leiomyomatöz RHK, Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanser ve Tübero Skleroz Kompleksi'dir. Hepsi otozomal dominant geçişlidir (12). VHL sendromu en sık görülen herediter böbrek kanseridir, 3p25-26 lokalizasyonundaki VHL tümör süpresör geninin mutasyonunda gelişir. VHL geni sporadik RHK'i %70 oranında etkilenmekte iken diğer herediter sendromlarda etkilenen genlerdeki değişiklikler, sporadik RHK'lerde nadir olarak görülmektedir. Tanısı çoğunlukla klinik kriterlere göre konulmakla birlikte % 100 oranında VHL mutasyonu saptanmaktadır. VHL proteini normal şartlarda hipoksi ile uyarılabilir faktörler olan HIF (Hipoksi ile indüklenen faktör)-1a ve HIF-2a yı bağlar. Hipoksik koşullarda ve VHL mutasyonu varlığında, VHL işlev göre-

mez ve HIF birikimi oluşur, bu da vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), glukoz transporter-1, platelet derive growth faktör (PDGF), transforming growth faktor ve eritropoetinin ekspresyonunu aktive eder. Bu genlerin aktivasyonu da karsinogenez oluşumunu başlatmaktadır. VHL sendromunda beyin ve okuler hemanjioblastom, RHK ve pankreas kistleri gibi çok geniş yelpazede bulgular görülmektedir. Bu sendromda basitten komplekse kadar tüm renal kist tipleri görülürken, tipik olarak VHL ile ilişkili RHK alt tipi berrak hücreli karsinomdur (13).

Sigara kullanımı RHK gelişme riskini artırmaktadır. Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre sigara içim süresi ve miktarı ile ilişkili olduğu, sigara kullanmakta olanlarda 1.36, sigarayı bırakmış olanlarda ise 1.16 kat risk artışı olduğu rapor edilmiştir (14).

Hipertansiyon, anti-hipertansif ilaçlardan ve obeziteden bağımsız olarak RHK için risk oluşturmaktadır. Artmış lipid peroksidasyonu, kronik renal hipoksi, HIF seviyelerinde ve VEGF reseptöründe artış olması bilinen etkenler olmasına rağmen RHK gelişiminde hangi mekanizmaların rol oynadığı henüz netleşmemiştir (15).

Obezite hem erkek hem kadınlarda RHK için bir risk faktörüdür (16). Fakat son yapılan çalışmalarda obezitenin artmış sağkalım parametresi olduğu gösterilmiştir. Nefrektomi operasyonu yapılmış olan 1543 hastanın değerlendirildiği meta-analizde vücut kitle indexi (VKİ) yüksek olan hastalarda genel sağkalım (GS) ve kanser-spesifik sağkalımın daha yüksek olduğu saptanmıştır (17). Yayımlanan bir çalışmada vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda hedefe yönelik tedavi kullananlarda sağkalımın daha uzun saptandığı ve bunun da yağ asit sentez yolağı üzerinden olduğu rapor edilmiştir (18).

Diyalize bağlı edinilmiş kistik hastalığı olan hastalarda RHK gelişme riski normal popülasyona göre 30 kat daha fazladır. Kronik diyaliz hastalarının % 35-50'sinde edinilmiş kistik hastalık gelişmekte ve bunların da yaklaşık % 6'sında RHK gelişmektedir (19).

Çalışmalarda kronik ilaç (aspirin, fenasetinin metaboliti olan asetoaminofen, diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, diüretik) kullanımının da RHK için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20).

Çocuklarda sitotoksik kemoterapilere maruz kalma ve kemik iliği transplantasyon öyküsü ile RHK gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (21). Çocukluk çağı kanseri öyküsü olanlarda özellikle daha önce böbreğe radyoterapi uygulanması veya sisplatin ile tedavi edilmiş olması RHK için risk oluşturabilmektedir (22).

Epidemiyolojik bir çalışmada, kronik hepatit C virüsünün RHK gelişimi için 2.2 kat artmış bir risk oluşturduğu saptanmıştır (23).

Mesleki nedenler ile kadmiyum, asbest, polisiklik aromatik karbonlar ve petrol türevleri gibi toksik maddelere maruz kalanlarda RHK için risk artışı olduğu gösterilmiştir (24).

Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi, işlenmiş et kaynaklarından nitrit alımı, meyve sebze tüketiminin az olması ve radyasyon tedavisi öyküsü olanlarda da risk artmaktadır (25, 26).

2.3. Histopatolojik Sınıflandırma

RHK'lerin histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1). Berrak hücreli karsinom, en sık görülen tip olup tüm böbrek hücreli karsinomların yaklaşık %75'ini oluşturur (27).

Tablo 1:RHK Histopatolojik tipleri

HİSTOLOJİ	SIKLIK	HÜCRE ORJİNİ	ÖZELLİKLERİ
Berrak hücreli	%60-70	Proksimal tübül	İyi sınırlı tümör Nekroz ve hemoraji sık Sık venöz tutulum Kistik dejenerasyon Agresif davranış
Papiller	%5-15	Proksimal tübül	Fibröz psödokapsülle sarılı büyük tümör Nekroz ve hemoraji sık Genelde multisentrik Kazanılmış renal kistik hastalık sık Tip 1: İyi prognozlu Tip 2: Kötü prognozlu
Kromofob	%5-10	Kortikal toplayıcı tübül	İyi sınırlı homojen Genelde iyi prognozlu
Onkositoma	%5-10	Kortikal toplayıcı tübül	İyi prognozlu
Toplayıcı kanal	<%1	Medüller toplayıcı tübül	Sert,santral lokalize infiltratif tümör Kötü prognozlu

2.4. Klinik Bulgular

RHK'un semptomları ve bulguları lokal büyüme, hemoraji, paraneoplastik sendrom ve metastatik hastalık olması durumuna göre ortaya çıkabilmektedir. Çoğu hasta ise ileri evreye kadar asemptomatik olabilir. Tanı anında %25-30 hastada uzak metastaz mevcuttur (1). RHK tanısı olan 309 hastanın analiz sonucunda en sık başvuru semptomları

hematüri, karında kitle, ağrı ve kilo kaybı idi (28). Günümüzde hastaların % 9'u tipik semptomlar (yan ağrısı, hematüri, batında kitle) ile doktora başvurmaktadır, Çoğunluğu insidental olarak saptanmaktadır. Bu değişim nedeni ile hastalara daha erken evrede tanı konulmakta ve bu da hastalığa bağlı sağkalımı arttırmaktadır (29).

Hematüri toplayıcı sistemin invazyonunda gözlenir. Bir çalışmada %40 hastada hematüri görülmüştür (30). Hematüri şiddetli olduğunda pıhtıya ve kolik ağrıya neden olabilir. Glomerüler kaynaklı hematüride pıhtı oluşmaz, bu nedenle pıhtı varlığı RHK hastalarında önemli bir bulgudur.

Abdominal kitle genelde böbrek alt kutup yerleşimli tümörlerde görülür. Kitle genelde sert, homojen, ağrısız ve solunumla hareket eden karakterdedir.

Skrotal varikozel çoğunlukla sol tarafta ve RHK hastalarının %11'inde görülür (31). Varikozeller tipik olarak hasta yattığında boşalmaz. Bu bulgu hemen her zaman gonadal veni invaze eden bir tümörü işaret eder.

Vena kava inferior tutulumunda alt ekstremitelerde ödem, asit, hepatik disfonksiyon ve pulmoner emboli kliniği gözlenebilir.

Yaygın hastalığı olan RHK hastalarında belirti ve bulgular metastatik tümöre bağlı olabilir. En sık metastaz bölgeleri; lenf düğümleri, akciğer, kemik, karaciğer ve beyindir. Nefes darlığı, öksürük, sırt veya bel ağrısı, sarılık, baş ağrısı, nöbet geçirme, ekstremitelerde güçsüzlük gibi şikayetler ile hasta doktora başvurabilir.

Hastalar paraneoplastik semptomlarla da başvurabilmektedir (32). Bu semptomlar çeşitli hormonların (eritropoetin, paratiroid hormon ilişkili protein, insan koryonik somatomammotropin, gonadotropin salgılatıcı hormon, adrenokortikotropik hormon, renin, glukagon, insülin) ektopik üretiminden kaynaklanmaktadır.

Anemi, ileri evre RHK hastalarının %29-88'inde saptanmıştır (32). Genelde şiddetli, normositer veya mikrositer tarzda kronik hastalık anemisiyle uyumlu olmaktadır.

Metastaz olmadan karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebilir ve bu durum nadir görülen bir tablo olan Stauffer sendromu olarak adlandırılmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu varlığına sıklıkla ateş, halsizlik, kilo kaybı eşlik etmektedir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir (33). Nefrektomi, hepatik disfonksiyonun düzelmesine neden olabilir. RHK hastalarında gözlenen tekrarlayan karaciğer enzim yükselmeleri lokal rekürrens veya uzak metastatik hastalığa işaret edebilir (34).

Hastaların %20'sinde ateş görülmektedir. Çoğunlukla ateş aralıklıdır ve gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik etmektedir (35).

İleri evre hastaların %15'inde litik kemik metastazına, paratiroid hormon ilişkili protein üretimine, IL-6 düzeyi artışına ve prostaglandin düzeyinin artışına bağlı hiperkalsemi gelişebilmektedir (36).

RHK tanılı hastalarda kaşeksi görülebilmektedir (37). Hastaların %5'inde sekonder amiloidoz görülmektedir (38). Trombositoz nadir görülür ancak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (39). RHK hastalarında polimiyalji romatika benzeri sendrom bildirilmiştir (40). Klasik sendromun aksine steroidlere cevap vermez ve sıklıkla nefrektomi ile düzelten bir tablodur.

2.5. Tanı Yöntemleri

Olası RHK düşündüreren semptom veya bulguları olan hastalarda renal kitleyi gösterebilmek amacı ile öncelikli olarak ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Renal kitleyi değerlendirmede USG, BT'ye göre daha az duyarlı olsa da kistik-solid kitle ayırımında yararlıdır. Kistin yuvarlak olması, düzgün sınırlı olması, anekoik olması ve arka duvar ekosunun güçlü olması basit kisti düşündürür. Bu durumda ayrıca değerlendirmeye gerek yoktur. Basit kist kriterleri USG'de karşılanmıyorsa hasta BT ile değerlendirilmelidir. Kistin kalın duvarlı, düzensiz olması veya kontrast tutması malign karakterde olduğunu destekler. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), USG veya BT ile sonuç alınamayan hastalarda, kontrast allerjisi olan hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir. Özellikle toplayıcı sistem veya damar invazyonunu göstermede yararlıdır. Dinamik gadolinyum kontrastlı MRG, papiller veya berrak hücreli renal hücreli karsinomu diğer benign ve malign renal neoplazmlardan ayırmada yararlı olabilir. Fakat teşhis için doku ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Bir çalışmada, MRG ile papiller renal hücreli karsinom tanısı %86 duyarlılık ve %92 özgüllük ile konulduğu saptanmıştır (41). Geniş serili bir diğer çalışmada, berrak hücreli karsinom %85 duyarlılık ve %76 özgüllük ile teşhis edildiği saptanmıştır (42).

Çoğu zaman nefrektomi veya parsiyel nefrektomi operasyonu, tedaviye başlamadan önce RHK'in doku tanısını koymak amacı ile uygulanmaktadır. RHK hastalarında biyopsi çoğu zaman metastaz bölgesinden yapılmaktadır. Böbreğin perkütan biyopsisi hem özgüllüğün düşük olması hem de tümörün peritona ekim riskinden dolayı daha az

sıklıkla tercih edilmektedir (43). Fakat böbrek metastazı, lenfoma veya böbrek enfeksiyonu düşünülen durumlarda veya cerrahi aday olmayan hastalarda tanı amaçlı tercih edilebilir.

Kemik ağrısı veya serum alkalen fosfataz yüksekliğinde sintigrafi önerilmektedir. Sintigrafi ile kemik taraması yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir, çünkü kemik metastazları blastik olmaktan ziyade sıklıkla litik karakterdedir.

Toraks BT, pulmoner veya mediastinal lenf nodu metastazını saptamak için faydalıdır. Gadolinyum ile MRG taraması tümör tutulumundan şüphelenildiğinde inferior vena kava ve sağ atriyumun değerlendirilmesinde BT'den daha üstündür (44). RHK tanı ve takibinde pozitron emisyon tomografisinin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (45).

2.6. Evreleme

RHK'lerde son olarak 2017 yılında International Union Against Cancer ve American Joint Committee on Cancer tarafından yeniden düzenlenen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evrelendirme sistemi kullanılmaya başlanmıştır (46). RHK için 2017 TNM Evrelendirme Sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

2.7. Derecelendirme

Histolojik derece yaşam süresi ile korele bağımsız bir faktör olarak belirtilmiştir. RHK'i derecelendirmede en sık Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3) (47).

Tablo 2: TNM evreleme sistemi

T:Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 7 cm ve böbreğe sınırlı
T1a	Tümör en büyük çapı ≤ 4 cm ve böbreğe sınırlı
T1b	Tümör en büyük çapı > 4 cm ve ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T2	Tümör en büyük çapı > 7 cm ve böbreğe sınırlı
T3	Tümör major venlere ve perinefrik dokuya invaze ancak aynı taraf adrenal bez tutulumu yok ve Gerota fasyasını aşmamış
T3a	Tümör renal ven veya segmental dallarına veya pelvikalisijel sisteme veya perirenal ve/veya renal sinus yağ dokuya invaze ancak Gerota fasyasını aşmamış
T3b	Tümör diyafram altındaki vena cavaya yayılmış
T3c	Tümör diyafram üstündeki vena cavaya yayılmış ya da vena cava duvarına invaze
T4	Tümör Gerota fasyasını aşmış (aynı taraf adrenal bez tutulumu dahil)
N:Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var
M:Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre Gruplaması	
Evre 1	T1 N0 M0
Evre 2	T2 N0 M0
Evre 3	T1 veya T2 N1 M0, T3 N0 veya N1 M0
Evre 4	T4 herhangi N M0, herhangi T herhangi N M1

Tablo 3: Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi

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

2.8. Prognostik Faktörler

RHK lokal hastalık olarak saptanırsa cerrahi eksizyon ile kür sağlanabilmektedir. Fakat çoğu zaman RHK sinsi bir seyir izler ve karşımıza lokal ileri veya metastatik olarak çıkmaktadır. Ayrıca, başlangıçta rezektabl olan birçok hasta sonunda nüks eder. Uzun süreli prognoz lokal ileri veya metastatik RHK hastalarında genellikle kötüdür.

TNM sınıflaması, tümörün anatomik olarak yayılımını değerlendirmektedir ve RHK'da en iyi prognoz göstergesidir. Beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla; evre I'de % 90'ın üzerinde, evre II'de % 75 -95 ve evre III'de %59-70'dir. Evre 4'de ise hedefe yönelik tedavilerin uygulanması ile 28 aylık ortalama sağkalım elde edilmiştir (48).

Histopatolojik tipe göre de prognoz değişmektedir. Nefrektomi uygulanan 2.385 sporadik RHK'in incelendiği bir çalışmada berrak hücreli tipte 5 yıllık sağkalım %68.9 saptanırken, papiller tip RHK'da ise % 87.4 oranında saptanmıştır (49). Papiller tipin nadir varyantı olan toplayıcı kanal karsinomu genç hastalarda daha sık görülmektedir ve agresif seyirlidir. Medüller böbrek kanseri öncelikle orak hücre anemisi taşıyıcılarında gelişebilen ve agresif seyirli nadir RHK tipidir (50). Kanal karsinomları, renal medüller karsinomlar ve sarkomatid veya rabdoid histoloji daha agresif seyirlidir ve daha kısa bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (51).

Tümör derecesi de RHK'in histopatolojik tipinden bağımsız bir prognostik faktördür. Yapılmış olan bir çalışmada beş yıllık sağkalım derece 1'de % 89, derece 2'de % 65 ve derece 3-4'te %46 olarak saptanmıştır (52).

Anatomik ve histopatolojik faktörlerle beraber klinik faktörlerin de prognoz üzerine etkili olduğu rapor edilmiştir. Yaş, kötü performans durumu, semptom varlığı, paraneoplastik sendromlar (anemi, hiperkalsemi, hepatopati, trombositoz, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) ve obezite olumsuz prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Genç hastalar (20-40 yaş) semptomatik olsalar bile nodal tutulum az olduğu için daha iyi prognozlu-durlar (53). TNM, histopatoloji ve klinik faktörlerin birlikte kullanıldığı bir çok sistem geliştirilmiştir. En yaygın tercih edileni UCLA (University of California, Los Angeles) ve UISS (Integrated Staging System)'dir (54). UISS beş kategoriden oluşur ve nefrektomi sonrası prognozu öngörebilmektedir.

Anemi, trombositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein(CRP)'in kötü prognozla ilişkisi saptanmıştır. Artan kalsiyum ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölüm

riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Serum kreatinin, alkalen fosfataz, gamma-glutamil transferaz ve serum trigliserid seviyesi ile prognoz arasında ilişki saptanamamıştır (55).

Metastatik RHK'in prognozu kötüdür. Hastaların prognozunun değişiklik gösterdiği ve bazılarının yaşam sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu nedenle tedavi öncesi daha uzun sağkalım ilişkili prognostik faktörler ortaya konmuştur. En sık kullanılan olumsuz beş faktörün kullanıldığı Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) sistemidir (55). Bu faktörler Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: MSKCC Risk Skorlama Sistemi

1-Karnofsky performans skoru < %80 olması
2-Laktat dehidrogenazın normal üst sınırın 1,5 katından yüksek olması
3-Düzeltilmiş kalsiyum > 10 mg/dl olması
4-Hemoglobin seviyesinin alt sınırın altında olması
5-Tanı anından sistemik tedaviye kadar geçen sürenin < 1 yıl olması

Herhangi bir risk faktörü olmayanlar iyi risk grubunda sınıflandırılmıştır ve ortalama GS 30 aydır. Bir veya iki risk faktörüne sahip olanlar orta risk grubunda sınıflandırılmıştır ve ortalama GS 14 aydır. Üç ve daha fazla risk faktörüne sahip olanlar kötü risk grubundadır ve ortalama GS 5 aydır (56).

Hedefe yönelik tedavi modellerinin kullanıldığı günümüzde Uluslararası Metastatik RHK Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) tarafından güncel risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Heng modeli adı da verilen bu sistem çeşitli VEGF (vasküler endotelial büyüme faktör) inhibitörü kullanan 645 hastanın verilerini incelemiştir (57). Bu modelde 6 risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5:Heng Risk Skorlama Sistemi

1-Karnofsky performans skoru < %80 olması
2- Düzeltilmiş kalsiyum > 10 mg/dl olması
3- Hemoglobin seviyesinin alt sınırın altında olması
4- Tanı anından sistemik tedaviye kadar geçen sürenin < 1 yıl olması
5-Nötrofil sayısının normal üst sınırın üzerinde olması
6-Trombosit sayısının normal üst sınırın üzerinde olması

Hastalar risk faktörü sayısına göre üç gruba ayrılmıştır.

İyi risk grubu: 0, Orta risk grubu: 1-2, Yüksek risk grubu: ≥ 3

İyi risk grubunda ortalama GS'a ulaşamamış, orta risk grubunda ortalama GS 27 ay ve yüksek risk grubunda ise ortalama GS 8.8 ay olarak saptanmıştır (57).

2.9. Renal Hücreli Kanseri Tedavisi

2.9.1. Cerrahi

Evreleme sonrası metastazı olmayan hastaların küratif tedavisi cerrahidir, radikal veya parsiyel (nefron koruyucu) nefrektomi şeklinde uygulanmaktadır. Radikal nefrektomi işlemi açık olarak uygulanmakta iken teknolojiye gelişmeler ile laparoskopik veya robotik olarak da yapılabilmektedir. Radikal nefrektomi; Tümör boyutu büyük olan (>4 cm), parsiyel nefrektomiye uygun olmayan, vena kava inferioru infiltrate eden, ek cerrahi işlem uygulanmasını gerektiren durumların varlığında veya metastazektomi işlemi planlanan hastalara uygulanmaktadır. Radyolojik olarak saptanmayan veya operasyon sırasında palpe edilemeyen lenf nodlarının rezeksiyonunun sağkalıma faydası olmadığı bildirilmiştir (58).

Metastatik RHK'de nefrektomi operasyonu sonrasında hastaların %1'inde metastatik odakların regresyona uğrayabileceği bildirilmiştir (59). Metastazektomi açısından uygun olan hastalarda yapılan işlemin GS'a katkısı olduğu saptanmıştır (60). Primer tümör kütlelerinin immün sistem üzerinde olumsuz etki yapması nedeni ile sitoreduktif nefrektomi operasyonu immünoterapötik etkiyi artırarak seçilmiş hastalarda özellikle cerrahi sonrası immünoterapi başlanacak hastalara önerilmektedir (61).

2.9.2. Kemoterapi, Radyoterapi ve Hormonoterapi

RHK'de çoklu ilaç direnci proteini olan P-glikoprotein ekspresyonu nedeni ile kemoterapötiklerin ve hormonoterapinin etkin olduğu gösterilememiştir. En çok çalışma yapılan gemsitabin ve 5-fluorourasil ile yanıt oranları % 10'u geçmemiştir (62). Radyoterapiye de dirençli olması nedeni ile radyoterapi sadece palyatif tedavi aşamasında uygulanmaktadır (63).

2.9.3. İmmünoterapi

İnterferon-alfa (IFN- α) makrofajlardan ve lenfositlerden salgılanan, immün-modulatör, anti-anjiogenik ve anti-proliferatif etkileri olan bir glikoproteindir. Metastatik RHK tanılı hastaları içeren geniş çaplı bir meta analizde IFN- α tedavisine yanıtın %12,5 ve GS'a 4 ay katkısının olduğu belirtilmiştir (64). En sık yan etkileri; halsizlik, yorgunluk, miyalji, ateş, iştahsızlık olarak saptanmıştır (65). Hedefe yönelik ajanlarla elde edilen yüksek yanıt oranları ve bu yanıtların uzun süreli olması nedeniyle IFN- α tedavideki yerini kaybetmiştir. Fakat ülkemiz koşullarında Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafınca rezeke edilemeyen ve/veya metastatik evredeki hastalarda birinci seri tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.

İnterlökin-2 (IL-2), T lenfositlerinin ve doğal öldürücü hücrelerinin aktivitesini artıran bir büyüme faktörü olup metastatik RHK'de nadir de olsa yüksek doz IL-2 ile kalıcı tam yanıtlar elde edilebilmektedir, bundan dolayı yüksek toksisite riskinin göze alınabileceği seçilmiş hastalara, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde uygulanabilmektedir. Ciddi yan etkiler nedeniyle mortalite oranları %2-4'ü bulabilmektedir (66).

Başlangıçta akciğer kanseri, malign melanom ve RHK'de kullanılmaya başlanan ve sonrasında tüm kanser türlerinde çalışmaları yapılan ve immün sistem kontrol noktası inhibitörleri olarak adlandırılan tedaviler son yıllarda önemli bir alternatif tedavi seçeneği haline gelmiştir. Normal koşullarda vücudumuzu otoimmüniteden korumak ve inflamatuvar yanıtı düzenlemek amacı ile T hücreleri üzerinde negatif düzenleyici olarak rol almaktadırlar. Günümüzde en iyi bilinenleri; Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4), programlı hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1) (Nivolumab, pembrolizumab) ve programlı hücre ölüm ligandı reseptörü-1 (PDL-1) (Avelumab, atezolizumab) olup bunların haricinde çalışmaları devam edenler de bulunmaktadır. Nivolumabın bir faz 3 çalışmada (CheckMate 025) GS'da 5.4 ay fayda sağlaması ve daha tolere edilebilir yan etkilerinin olması nedeni ile 2015 yılında Food and Drug Administration (FDA) ve 2016 yılında European Medical Association (EMA) tarafınca, daha öncesinde anti-anjiogenik tedavi kullanmış olan hastalarda kullanımı onaylandı (67). Ülkemizde de rezeke edilemeyen veya metastatik evrede olan, interferon ve en çok iki seri anti-anjiogenik tedavi almış olan RHK tanılı hastalarda kullanılmaktadır. En sık yan etkileri halsizlik, yorgunluk, immün ilişkili olaylar (hipofizit, tiroidit, diyare, hepatit)'dır.

2.9.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), VEGF ve PDGF yollarındaki intrasellüler reseptör kinazları baskılar. Dolaşımdaki VEGF'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan Bevacizumab ise VEGF'ün reseptörüne bağlanmasını engelleyerek etki gösterir (68).

Sunitinib, oral olarak kullanılan bir multi-kinaz inhibitörü olup VEGF reseptörü, PDGF reseptörü, FMS ilişkili tirozin kinaz-3 (FLT-3), c-KIT, koloni stimulan faktör (CSF)-1R gibi tirozin kinazları inhibe etmektedir. Sunitinibin birinci basamak monoterapisinin IFN- α ile karşılaştırıldığı bir çalışmada PS yararı (11 aya karşın 5 ay; $p < 0,000001$) olduğu belirtilmiştir. Sunitinib ile ilişkili en sık görülen yan etkiler; diyare, el ayak sendromu, yorgunluk, asteni, hipertansiyon, kemik iliği supresyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması ve hipotiroidizmdir (69).

Sorafenib, oral bir multikinaz inhibitörü olup VEGFR2, PDGFR- α ve β , RAF-1, FLT-3, RET, fibroblast büyüme faktörü reseptör-1 (FGFR1) ve c-KIT inhibisyonu yapmaktadır (70). Daha önce sistemik immünoterapi alan hastalarda sorafenibi plaseboyla karşılaştıran bir faz 3 çalışmada PS'da sorafenib lehine olan 3 ay yarar saptanmıştır (71). Yan etkilerinin sunitinib ile benzer olduğu belirtilmiştir.

Pazopanib, VEGFR1-3, PDGFR ve c-KIT gibi çok sayıda tirozin kinazı inhibe eden oral bir multikinaz inhibitörüdür. Daha önce hiç tedavi almayan veya sadece sitokin tedavisi alan metastatik RHK tanılı hastalarda pazopanib ve plasebonun karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmada pazopanib lehine olan 5 ay (9.2 aya karşın 4.2 ay) PS ve 8.3 ay (11.1 aya karşın 2.8 ay) GS yararı olduğu gösterilmiştir (72). Birinci basamak tedavide pazopanib ile sunitinibin karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmada (COMPARZ) sağkalım sonuçları her iki grupta benzer iken güvenlik ve yaşam kalitesinin pazopanib lehine olduğu bildirilmiştir (73). Pazopanibe bağlı görülen en sık yan etkiler; hipertansiyon, saç rengi değişiklikleri, bulantı, iştahsızlık, diyare, mukozit ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır (72).

Axitinib, ikinci nesil bir VEGF reseptör inhibitörü olup VEGFR1-3 ve PDGFR'ü inhibe eden bir ajandır. Birinci basamak tedavide sorafenib ile karşılaştırıldığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte rakamsal olarak axitinib lehine olan PS bildirilmiştir (10.1 aya karşın 6.5 ay). Bu çalışmada ciddi yan etkilerin sorafenib

kolunda daha fazla olduğu rapor edilmiştir (74). İkinci basamak tedavi olarak sorafenib ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada istatistiksel olarak anlamlı PS yararı (8.3 aya karşın 5.7 ay, $p<0.0001$) saptanmıştır. Hipertansiyon, diyare, kilo kaybı ve bulantı en belirgin yan etkiler olarak bildirilmiştir (75).

2.9.5. mTOR İnhibitörleri

mTOR (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) hücre içi sinyal yollarında rol alan hücre içi bir serin/treonin protein kinazdır. Temsirolimus ve everolimus mTOR inhibitörleridir. Temsirolimus intravenöz uygulama ile, everolimus oral yoldan kullanılmaktadır. Daha önce tedavi almamış, kötü prognostik özelliklere sahip metastatik RHK tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada temsirolimus ile IFN-alfa karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda temsirolimus lehine olan GS ve PS yararı rapor edilmiştir (76). Sunitinib tedavisi ile progresyon gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada temsirolimus ve sorafenib karşılaştırılmıştır. PS yararı açısından gruplar arasında farklılık saptanmamış olup (4.3 aya karşın 3.9 ay), GS yararı ise sorafenib lehine sonuçlanmıştır (12.3 aya karşın 16.6 ay) (77). En sık yan etkiler; mukozit, yorgunluk, döküntü ve hiperglisemidir (76).

Everolimusun tirozin kinaz inhibitörü tedavisi sonrası progresyon gelişen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada PS yararı olduğu rapor edilmiştir (4 aya karşın 1.9 ay) (78). Everolimus kullanımı ile bildirilen en sık yan etkiler; stomatit, asteni, hiperglisemi, hiperlipidemi ve pulmoner komplikasyonlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Eylül 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında metastatik renal hücreli karsinom tanısı ile takip edilen 97 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 15.01.2020 tarihli ve 2020/24 karar nolu etik kurul onayı sonrası başlatıldı. Hasta bilgilerine, hasta dosyalarından ve otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. Histopatolojik olarak kanıtlanmış renal hücreli karsinom tanısı olması
2. Radyolojik olarak kanıtlanmış metastatik hastalık varlığı
3. IFN-alfa tedavisini tolere edememiş ya da progresyon gelişmiş olması
4. En az bir sıra hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi tedavilerini almış olması
5. Hastanın takiplerini hastanemizde devam etmiş olması
6. Patoloji, laboratuvar, radyoloji ve klinik bilgilerine ulaşılabilir olması
7. Hastada ikincil malignite olmaması
8. 18 yaş ve üzeri olması

Çalışmaya dahil olma kriterlerinden herhangi birini karşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalarda bakılan parametreler şunlardır;

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Kan grubu
4. Eşlik eden hastalık durumu
5. Tanı tarihi
6. Patolojik alt tipi
7. Tümör yeri
8. Tanı anındaki hastalık evresi durumu
9. Nefrektomi veya metastezektomi operasyonu öyküsü ve tarihleri

10. Metastaz bölgeleri ve sayısı
11. Hastaya uygulanan TKI, mTOR inhibitörü ve immünoterapi tedavilerinin basamak sayısı, başlangıç ve bitiş tarihleri
12. İkinci basamak tedavi öncesi hemogram (lökosit, nötrofil, hemoglobin, platelet) ve biyokimya (albumin, LDH, kalsiyum) değerleri
13. Tedavilere yanıt durumu
14. Tedavilere bağlı yan etkiler
15. Hastanın son durumu (yaşıyor veya öldü)
16. Hastaların son kontrol veya ölüm tarihleri

Hastaların hemogram ve biyokimya değerleri tanımlandı.

Anemi: Hgb değerinin kadınlarda <12 gr/dl, erkeklerde <13 gr/dl olması

Hiperkalsemi: Düzeltilmiş kalsiyum değerinin >10 gr/dl olması

Trombositoz: Trombosit değerinin >450000 /mm³ olması

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0) paket programı kullanıldı. Demografik özelliklerin değerlendirilmesinde frekans ve yüzdelik dağılım hesaplandı. Sağkalım analizi için PS ve GS tanımlandı. PS; tedavi başlangıç tarihinden progresyon veya son kontrol veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. GS ise tanı tarihinden ve metastaz tarihinden (tanı anında metastatik olan hasta için) son kontrol veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi, karşılaştırmalar için Log-rank testi ve Cox regresyon metodu kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya metastatik RHK tanısı ile hastanemizde takip ve tedavisi yapılan 97 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (19-87) idi. Çalışmamızda 65 yaş altında 41 (%42.2) ve 65 yaş ve üzeri 56 (%57.8) hasta mevcuttu. Hastaların 64'ü (%66) erkek (E) ve 33'ü (%34) kadın (K) cinsiyette olup E/K oranı 1.9 idi. Hastaların 77'sinde (% 79.3) eşlik eden hastalık öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%30.9) ve diyabetes mellitus (%18.5) idi. Diğer hastalıklar ise sırasıyla; 12 hastada (%12.3) kronik böbrek hastalığı, 7 hastada (%7.2) kronik obstruktif akciğer hastalığı, 6 hastada (%6.2) koroner arter hastalığı, 2 hastada (%2) hepatit C virüsü ve 2 hastada (%2) benign prostat hiperplazisi mevcuttu. Kan grubuna göre analiz edildiğinde hastaların % 36'sı A kan grubu idi. Tablo 6'da hastaların demografik özellikleri gösterildi.

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri

Hasta özellikleri			Sayı	Yüzde (%)
Yaş Ortanca (Aralık)			67 (19-87)	
Yaş grubu	65 yaş altı		41	42.2
	65 yaş ve üzeri		56	57.8
Cinsiyet	Kadın		33	34
	Erkek		64	66
Eşlik eden hastalık durumu	Hipertansiyon		30	30.9
	Diabetes Mellitus		18	18.5
	Kronik Böbrek Hastalığı		12	12.3
	Diğer		17	17.5
	Yok		20	20.6
Kan grubu	A	Rh +	32	32.9
		Rh -	3	3.1
	B	Rh +	9	9.3
		Rh -	1	1
	AB	Rh +	5	5.1
		Rh -	0	0
	O	Rh +	25	25.7
		Rh -	3	3.1
	Bakılmamış		19	19.5

Tümör lokalizasyonuna göre analiz edildiğinde 44 (% 45.4) hastada sağ böbrek, 53 (%53.6) hastada sol böbrek yerleşimli idi. En sık histolojik alt tip berrak hücreli kanserdi [62 hasta (%63.9)]. Çalışmada 80 (%78.4) hastaya nefrektomi operasyonu uygulanmıştı ve çoğunluğu (%75.5) radikal nefrektomiydi.

Hastaların en sık metastaz bölgeleri sırasıyla; akciğer (% 82.4), lenf nodu (% 60.8), kemik (%47.4) ve karaciğer (% 26.8) idi. Metastaz olan bölge sayısına göre değerlendirildiğinde 23 (% 23.7) hastada bir bölge, 24 (% 24.7) hastada iki bölge ve 50 (% 51.5) hastada üç ve daha fazla bölgedeydi. Hastaların 16'sına (%16.4) metastazektomi operasyonu uygulanmıştı. Tablo 7'de tümör özellikleri gösterildi.

Tablo 7: Tümör özellikleri

		n	Yüzde (%)
Tümör lokalizasyonu	Sağ	44	45.4
	Sol	53	53.6
Histopatoloji	Berrak	62	63.9
	Unklasifiye	15	15.4
	Papiller	11	11.3
	Kromofob	9	9.2
Nefrektomi durumu	Yapılmadı	21	21.6
	Radikal	74	76.2
	Parsiyel	2	2.2
Metastazektomi	Yapıldı	16	16.5
	Yapılmadı	81	83.5
Metastaz bölge sayısı	1	23	23.7
	2	24	24.7
	3≤	50	51.5
Metastaz yerleri	Akciğer	80	82.4
	Lenf nodu	59	60.8
	Kemik	46	47.4
	Karaciğer	26	26.8
	Sürrrenal	17	17.5
	Beyin	10	10.3
	Diğer	9	9.2

Hastaların hemogram ve biyokimya değerleri Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8: Hemogram ve biyokimya değerleri

	Ortalama değer±Standart Sapma
Lökosit	8616±3498
Nötrofil	5760±3078
Lenfosit	1864±958
Hgb	12.3±1.98
Trombosit	308319±116165
RDW	15.9±2.59
Total protein	70.3±7.5
Albumin	37±5.5
Kalsiyum	9.4±1.17
LDH	294±288

Hastaların ortalama takip süresi analiz edildi. Bu süre ilk tanı tarihinden itibaren 27.5 (0.3-154) ay ve metastaz sonrası ise 19.1 (0.3-145) ay idi.

4.2. Tedavi Özellikleri

Tüm hastalara birinci basamak tedavi olarak İFN-alfa verilmişti. Bu tedaviyi tolere edemeyen veya sonrasında progresse olmuş hastalara HYT veya immünoterapi uygulanmıştı (Tablo 9). İkinci basamak tedavi olarak; 4 (%48.4) hasta sunitinib, 48 (%49.4) hasta pazopanib, 2 (%2) hasta sorafenib ve 1 (%1) hasta everolimus tedavisi almıştı.

İkinci basamak tedavi sonrası progresyon ve/veya yan etki gelişmesi nedeni ile 97 hastanın 56’sında tedavi değişikliği uygulanmıştı. Üçüncü basamak tedavide; 19 (% 33.9) hasta everolimus, 17 (% 30.3) hasta axitinib, 14 (% 25) hasta nivolumab, 4 (%7.1) hasta pazopanib, 1 (% 1.8) hasta sunitinib ve 1 (% 1.8) hasta da sorafenib almıştı.

Üçüncü basamak tedavi sonrası progresyon ve/veya yan etki gelişmesi nedeni ile 56 hastanın 28’inde tedavi değişikliği yapılmıştı. Dördüncü basamak tedavi olarak hastaların 17’sine (%61) axitinib, 9’una (%32) everolimus, 1’ine (%3,5) sunitinib ve 1’ine (%3,5) de nivolumab başlanmıştı.

Dördüncü basamak tedavi sonrası progresyon ve/veya yan etki gelişen 6 hastaya beşinci basamak tedavi olarak everolimus (3 hasta, %50) ve nivolumab (3 hasta, %50) tercih edilmişti.

Tablo 9: İkinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci basamakta uygulanan tedaviler

		n	Yüzde (%)
İkinci basamak tedavi	Sunitinib	47	48.5
	Pazopanib	48	49.5
	Sorafenib	2	2.0
Üçüncü basamak tedavi	Sunitinib	1	1.8
	Pazopanib	4	7.1
	Sorafenib	1	1.8
	Axitinib	17	30.3
	Everolimus	19	33.9
	Nivolumab	14	25
Dördüncü basamak tedavi	Sunitinib	1	3.5
	Axitinib	17	61.0
	Everolimus	9	32.0
	Nivolumab	1	3.5
Beşinci basamak tedavi	Everolimus	4	50
	Nivolumab	4	50

Hastaların aldıkları tedavilere bağlı gelişen yan etkiler Tablo 10'da gösterildi. Sunitinib alan hastaların 15'inde (%30) mukozit, 14'ünde (%28) hipotiroidi, 12'sinde (%24) bulantı, 11'inde (%22) trombositopeni, 9'unda (%18) diare, 4'ünde (%8) lökopeni, 2'sinde (%4) dermatit saptandı.

Pazopanib alan hastaların 18'inde (%32.7) mukozit, 7'sinde (%12.7) hipotiroidi, 16'sında (%29.1) bulantı, 6'sında (%10.9) trombositopeni, 10'unda (%18.2) diare, 1'inde (%1.8) lökopeni, 3'ünde (%5.5) dermatit saptandı.

Axitinib alan hastaların 7'sinde (%21.2) mukozit, 2'sinde (%6.1) hipotiroidi, 8'inde (%24.2) bulantı, 7'sinde (%21.2) diare, 1'inde (%3) dermatit saptandı.

Everolimus alan hastaların 6'sında (%19.3) mukozit, 1'inde (%3.2) hipotiroidi, 8'inde (%25.8) bulantı, 3'ünde (%9.6) trombositopeni, 4'ünde (%12.9) diare, 2'sinde (%6.5) lökopeni, 1'inde (%3.2) dermatit saptandı.

Nivolumab alan hastaların 6'sında (%33.3) mukozit, 6'sında (%33.3) bulantı, 3'ünde (%16.6) diare, 1'inde (%5.5) lökopeni, 1'inde (%5.5) dermatit saptandı.

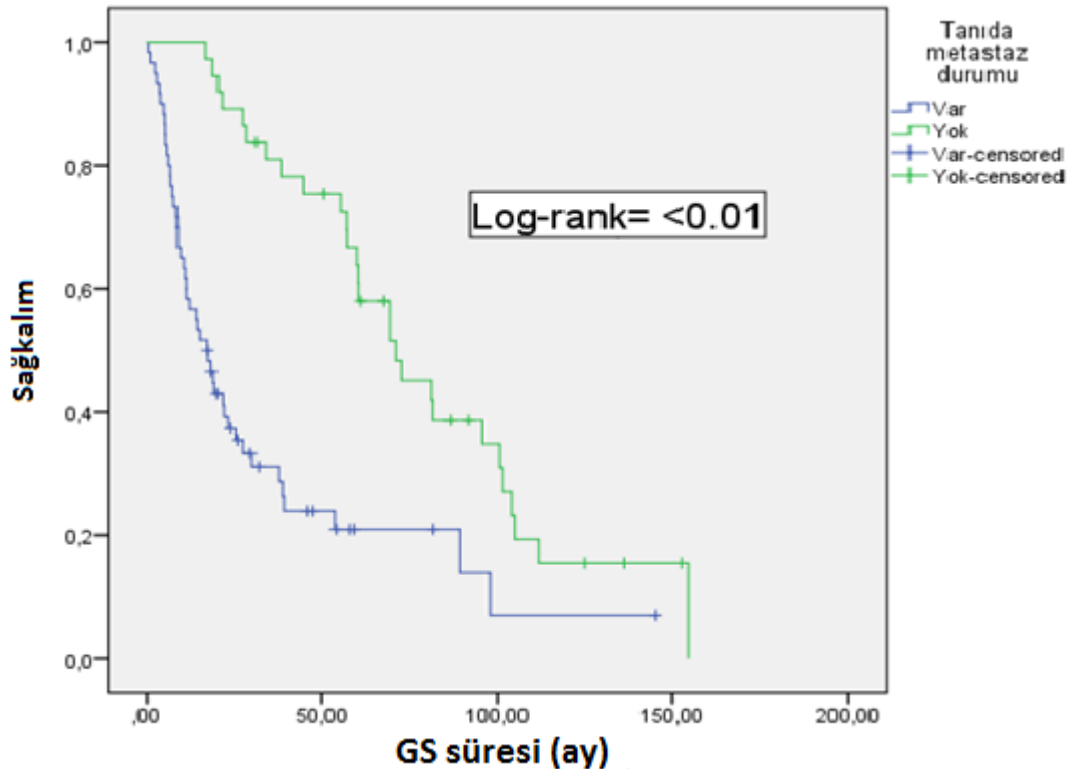
Tablo 10: Tedavilere bağlı gelişen yan etkiler

	Sunitinib Sayı	Pazopanib Sayı	Axitinib Sayı	Everolimus Sayı	Nivolumab Sayı
Bulantı	12	16	8	8	6
Mukozit	15	18	7	6	6
Hipotiroidi	14	7	2	1	-
Diare	9	10	7	4	3
Dermatit	2	3	1	1	1
Trombositopeni	11	6	-	3	-
Lökopeni	4	1	-	2	1

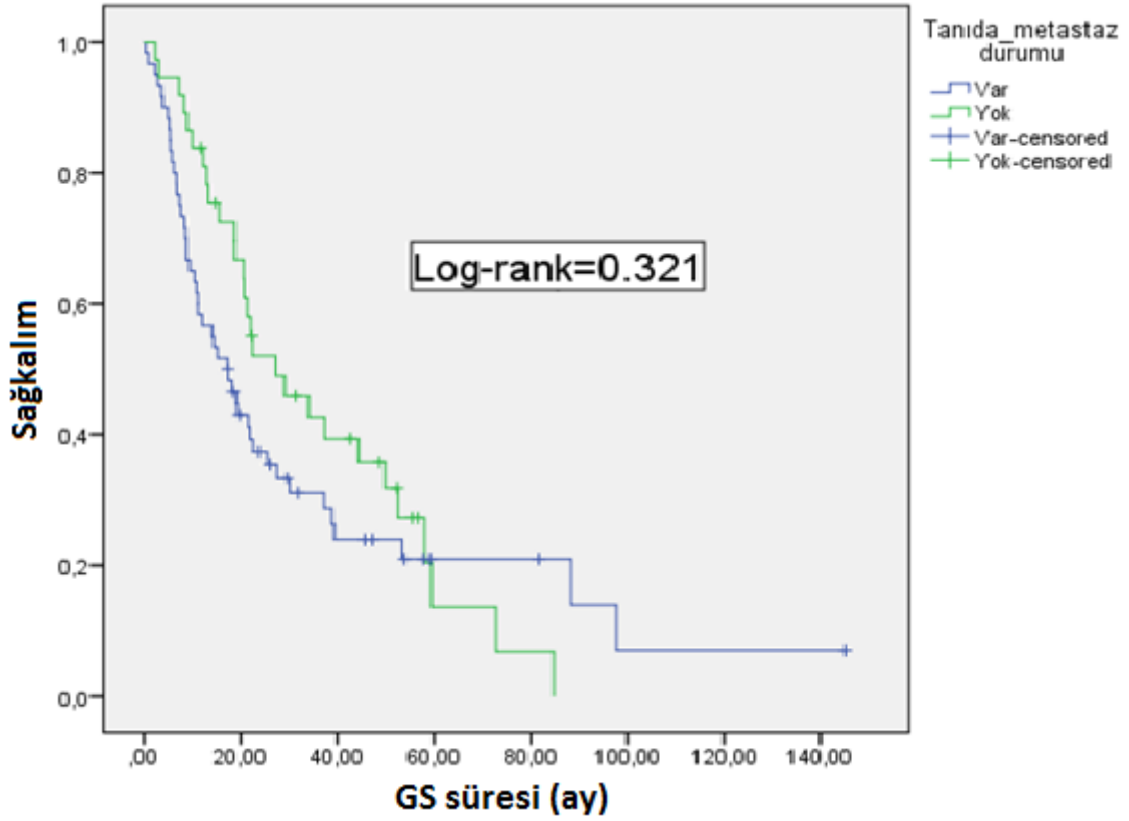
4.3. Hastaların Sağkalım Analizi

Analiz sırasında hastaların 74 (% 76.2)'ü ölü iken 23 (% 23.7)'ü yaşıyor idi. Ölüm oranı kadınlarda % 75.7, erkeklerde % 76.5 idi.

Tüm hastaların tanı anından itibaren olan ortalanca GS süresi 37.8 (%95 GA, 8.3; 21.5-54.1) ay idi. Tanı anında metastatik evrede olanların GS süresi 17.3 (%95 GA, 3.1; 11.1-23.5) ay iken metastatik evrede olmayanlarda ise 71.2 (%95 GA, 11; 49.4-92.9) ay idi [$p < 0.01$ (Şekil 1)].

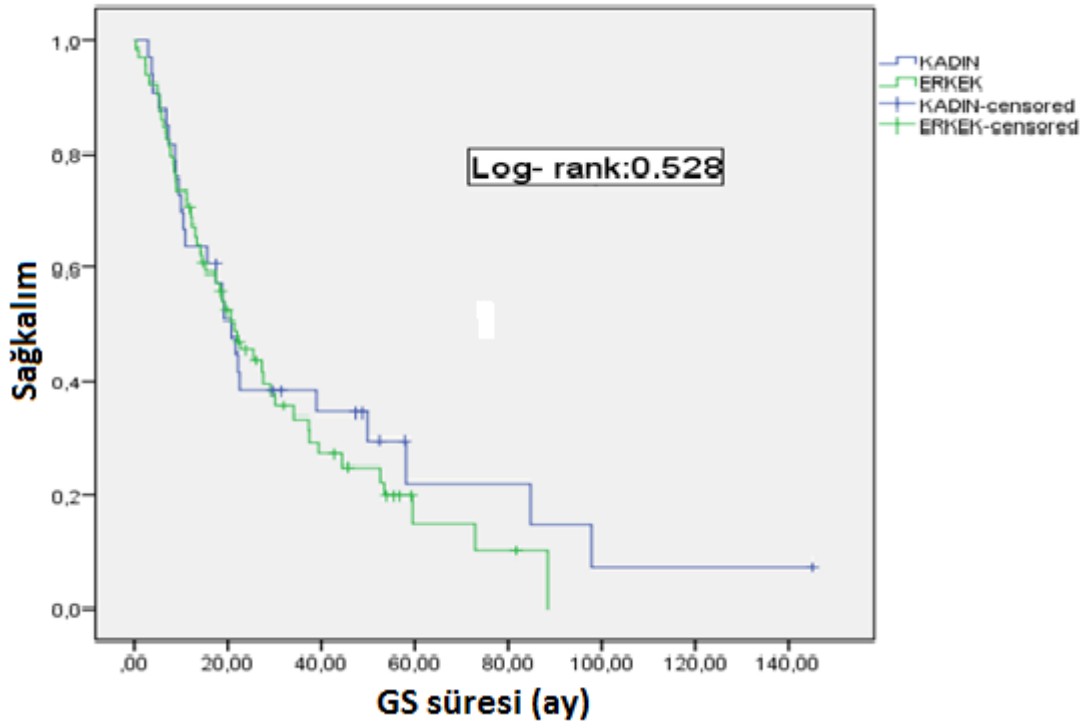
**Şekil 1:** Tanı anından itibaren tanıdaki metastaz durumuna göre GS grafiği

Çalışmamızda GS hesaplamaları için metastaz sonrası süre analiz edildi, bu süre 20.7 (%95 GA, 1.7; 17.3-24.19) ay idi. Bu süre tanı anında metastatik olanlarda 17.3 ay (%95 GA, 3.1; 11.1-23.5), olmayanlarda 27.3 ay (%95 GA, 8.1; 11.3-43.2) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [$p=0.321$ (Şekil 2)].



Şekil 2: Metastazdan itibaren tanıdaki metastaz durumuna göre GS grafiği

GS erkeklerde 21.4 (%95 GA, 3.6; 14.2-28.5) ay, kadınlarda 20.7 (%95 GA, 2.8; 15-26.4) ay idi. Cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p=0.528$ (Şekil 3)].



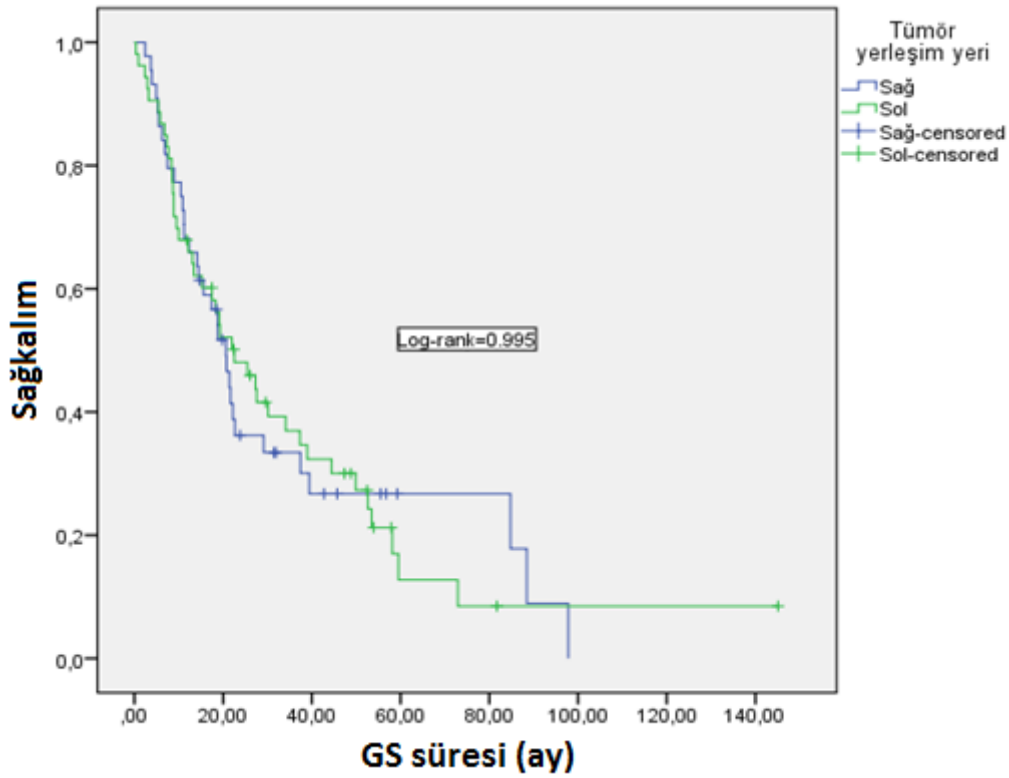
Şekil 3: Cinsiyete göre GS grafiği

Yaş gruplarına göre yapılan analizde GS süresi; 65 yaş altı 21.7 (%95 GA, 2.3; 17.1-26.2) ay, ≥ 65 yaş için ise 20.7 (%95 GA, 2.5; 15.7-25.8) ay olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.806$).

Eşlik eden hastalık durumuna göre yapılan analizde; ortalanca GS süresi ek hastalığı olanlarda 13.1 (%95 GA, 4.3; 4.6-21.5) ay, olmayanlarda ise 22.6 (%95 GA, 3.5; 15.6-29.6) ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.006$).

Kan grubuna göre gruplar arasında GS süresi açısından farklılık saptanmadı ($p=0.067$). Ortanca GS süreleri sırasıyla; O kan grubunda 20.6 ay; A kan grubunda 22.6 ay, B kan grubunda 21.9 ay ve AB kan grubunda 7.3 ay idi.

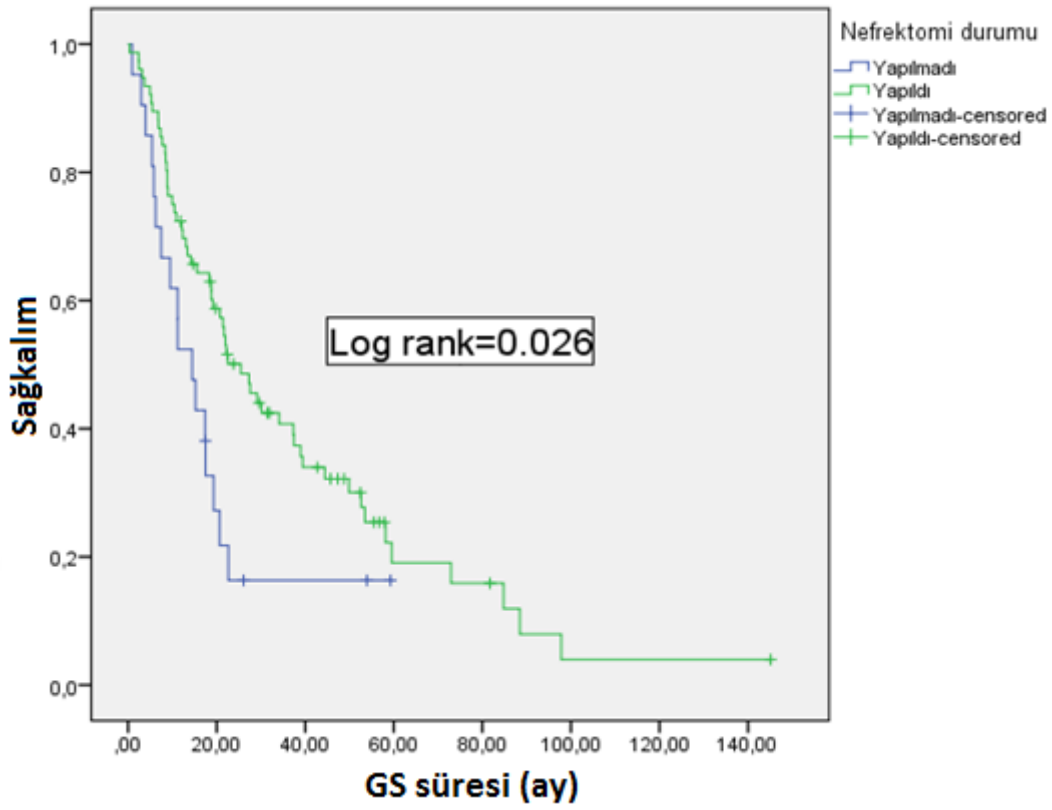
Tümör yerleşim bölgesine göre GS süresi; sağ böbrekte 20.6 (%95 GA, 2.4; 15.8-25.4) ay, sol böbrekte 22.5 (%95 GA, 5; 12.7-32.4) ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [$p=0.995$ (Şekil 4)].



Şekil 4: Tümör yerleşim yerine göre GS grafiği

Histopatolojik alt tipe göre GS süresi sırasıyla; berrak hücreli kanserde 25.4 ay; papiller kanserde 14.1 ay, kromofob hücreli kanserde 52.6 ay, unklasifiye alt tipte ise 9 ay idi. GS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.002$).

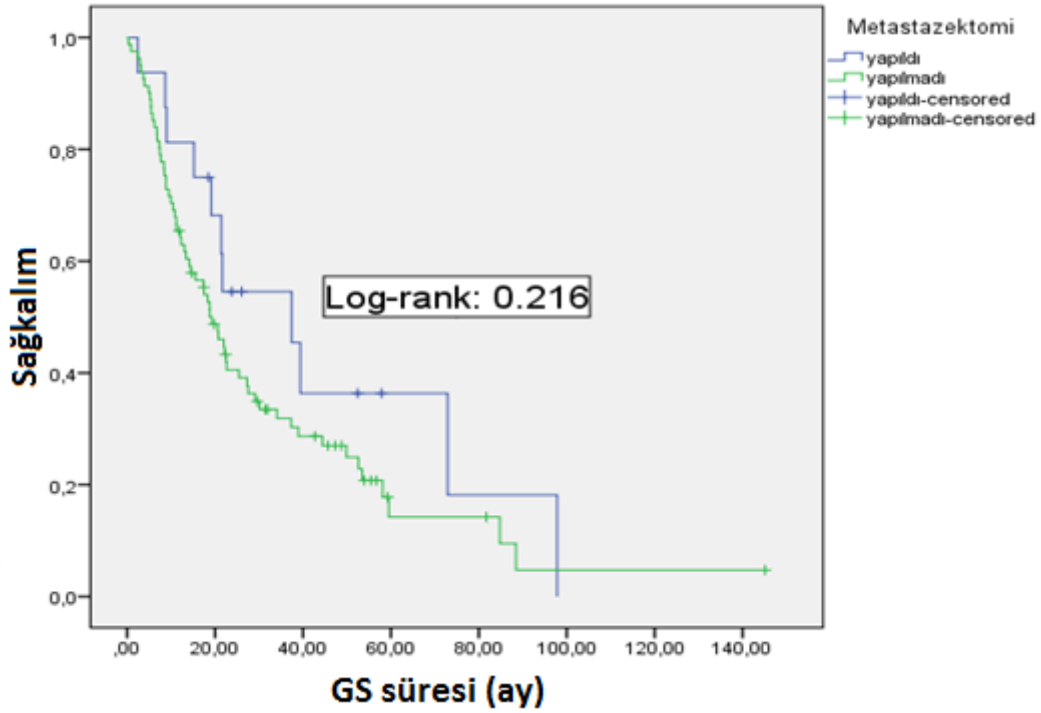
Nefrektomi operasyonu öyküsüne göre GS analiz edildi. Nefrektomi yapılmayanlarda 14.4 (%95 GA, 3.1; 8.3-20.5) ay, yapılanlarda ise 25.4 (%95 GA, 3.8; 17.9-33) ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı [$p=0.026$ (Şekil 5)].



Şekil 5: Nefrektomi operasyonuna göre GS grafiği

Metastaz bölge sayısına göre hastaların GS süresi hesaplandı. Bir bölgede olanlarda 18.3 ay, iki bölgede 21.7 ay ve üç ve daha fazla bölgede ise 21.4 ay idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.694$).

Metastazektomi operasyonu öyküsüne göre sağkalım analizi yapıldı. Ortanca GS süresi metastazektomi yapılanlarda 37.4 (%95 GA, 9.7; 18.3-56.4) ay, yapılmayanlarda ise 19.3 (%95 GA, 2.4; 14.5-24) ay idi. Gruplar arasında rakamsal farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [$p=0.216$ (Şekil 6)].



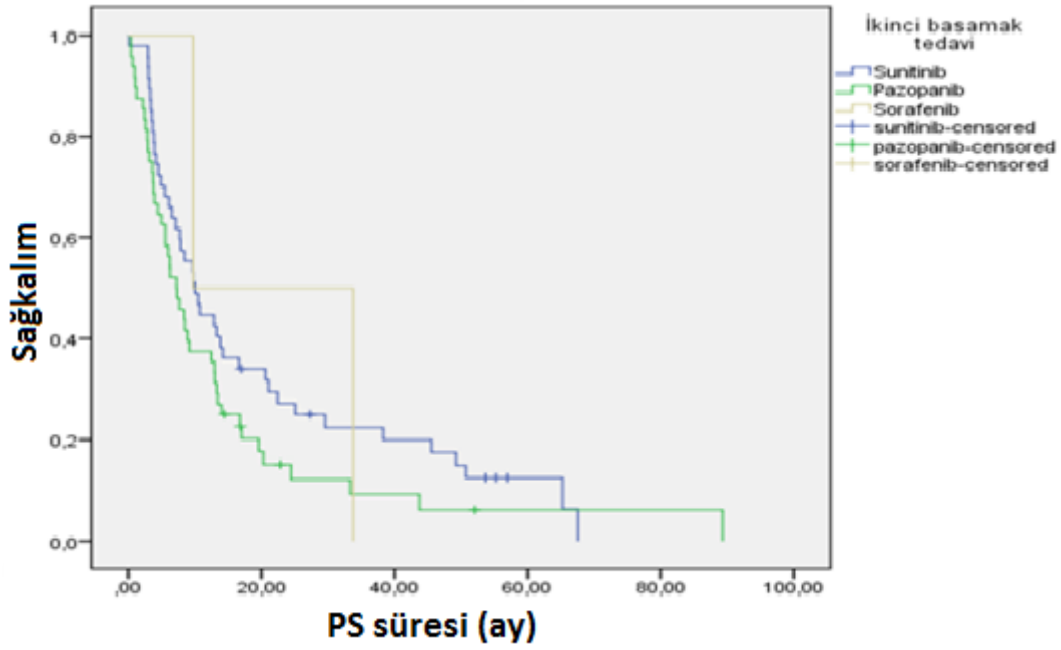
Şekil 6: Metastazektomi operasyonuna göre GS grafiği

İkinci basamakta tedaviye göre PS ve GS hesaplandı. İkinci basamak tedavi sonrası ortalanca PS süresi 8.4 (%95 GA, 1.1; 7.5-11.8) ay ve ortalanca GS süresi 18.9 (%95 GA, 1.9; 15-22.7) ay idi. Tablo 11’de hastaların ortalama ve ortalanca PS ve GS süreleri gösterildi.

Tablo 11: İkinci basamak tedavide hastaların sağkalım süreleri

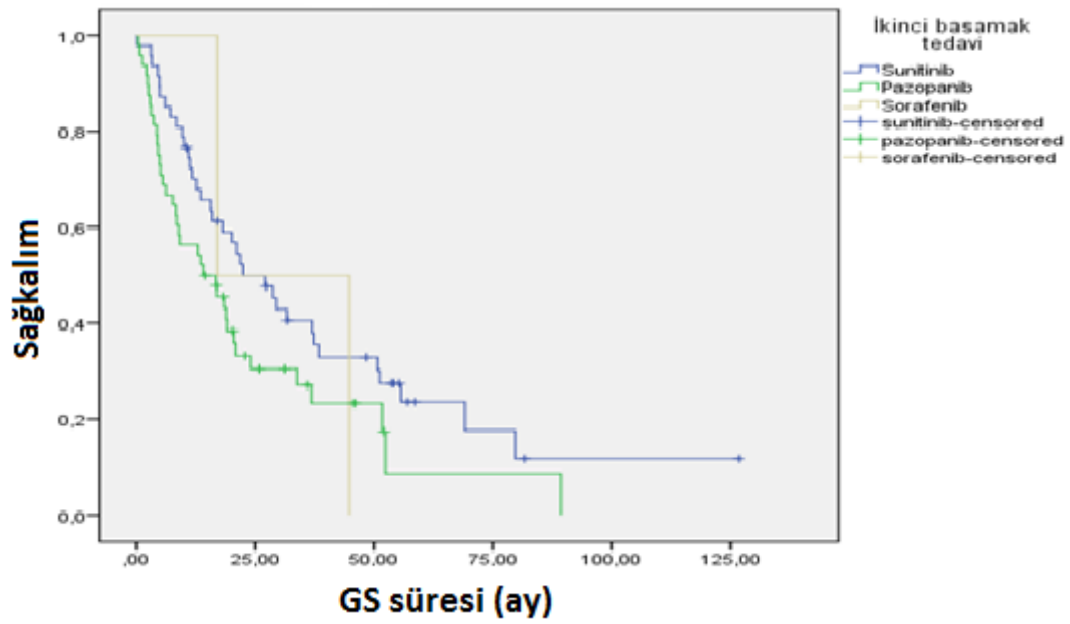
	n	PS (ay)		GS (ay)	
		Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca
Sunitinib	47	20.2	10	39.9	22.4
Pazopanib	48	14.7	7.2	24.6	14.1
Sorafenib	2	21.7	9.7	30.8	16.9
Genel	97	17.6	8.4	32.5	18.9
p		0.276		0.161	

Ortanca PS süresi Sunitinib alan hastalarda 10 (%95 GA, 1.5; 6.9-13.1); Pazopanib alan hastalarda 7.2 (%95 GA, 1.3; 4.5-9.9); Sorafenib alan hastalarda 9.7 ay idi. Tedavi rejimleri arasında PS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [p=0.276 (Şekil 7)].



Şekil 7: İkinci basamakta uygulanan hedefe yönelik tedavilerin PS grafiği

Ortanca GS süresi Sunitinib alan hastalarda 22.4 (%95 GA, 5; 12.5-32.3); Pazopanib alan hastalarda 14.1 (%95 GA, 5.1; 4-24.1); Sorafenib alan hastalarda 16.9 ay idi. Tedavi rejimleri arasında GS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [$p=0.161$ (Şekil 8)].



Şekil 8: İkinci basamakta uygulanan hedefe yönelik tedavilerin GS grafiği

Üçüncü basamakta HYT ve immünoterapi alan 56 hastanın sağkalım analizi yapıldı. Tablo 12’de hastaların ortalama ve ortanca PS ve GS süreleri gösterildi. Ortanca PS süresi 4.6 (%95 GA, 0.9; 1.3-5.1) ay ve ortanca GS süresi 4.1 (%95 GA, 1.2; 1.6-6.6) ay idi.

Tablo 12: Üçüncü basamak tedavide hastaların sağkalım süreleri

	n	PS (ay)		GS (ay)	
		Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca
Sunitinib	1	3.2	3.2	3.2	3.2
Pazopanib	4	6.1	5.4	15.9	7.3
Sorafenib	1	8.1	8.1	16.1	16.1
Axitinib	17	10.2	4.1	16.1	7.9
Everolimus	19	6.4	4.2	17	10.9
Nivolumab	14	7.3	4.6	24.1	26.5
Genel	56	8.2	4.6	13.4	4.1
<i>p</i>		0.876		<0.01	

Ortanca PS süresi sırasıyla; Axitinib alan hastalarda 4.1 (%95 GA, 0.1; 3.8-4.4) ay, Everolimus alan hastalarda 4.2 (%95 GA, 1.3; 1.4-6.9) ay ve Nivolumab alan hastalarda 4.6 (%95 GA, 2.8; 0-10.2) ay idi. Tedavi rejimleri arasında PS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi ($p=0.876$).

Ortanca GS süresi sırasıyla; Axitinib alan hastalarda 7.9 (%95 GA, 0.7; 6.4-9.4) ay, Everolimus alan hastalarda 10.9 (%95 GA, 4.2; 2.7-19.2) ay ve Nivolumab alan hastalarda 26.5 (%95 GA, 9.1; 8.6-44.3) ay idi. Tedavi rejimleri arasında GS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.01$).

Dördüncü basamakta 28 hastaya tedavi uygulandı. Hastalardan 1 tanesi sunitinib ve 1 tanesi de nivolumab tedavileri aldı. Diğer tedavilerin PS ve GS analizi yapıldı (Tablo 13). Tedavi rejimleri arasında rakamsal farklılık olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı.

Tablo 13: Dördüncü basamak tedavide uygulanan tedavilerin sağkalım süreleri

	n	PS (ay)		GS (ay)	
		Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca
Axitinib	17	13.7	10.1	20.9	13.8
Everolimus	9	10.1	6.3	14.5	6.3
Genel	26	14.4	8.2	19.4	10.1
<i>p</i>		0.651		0.335	

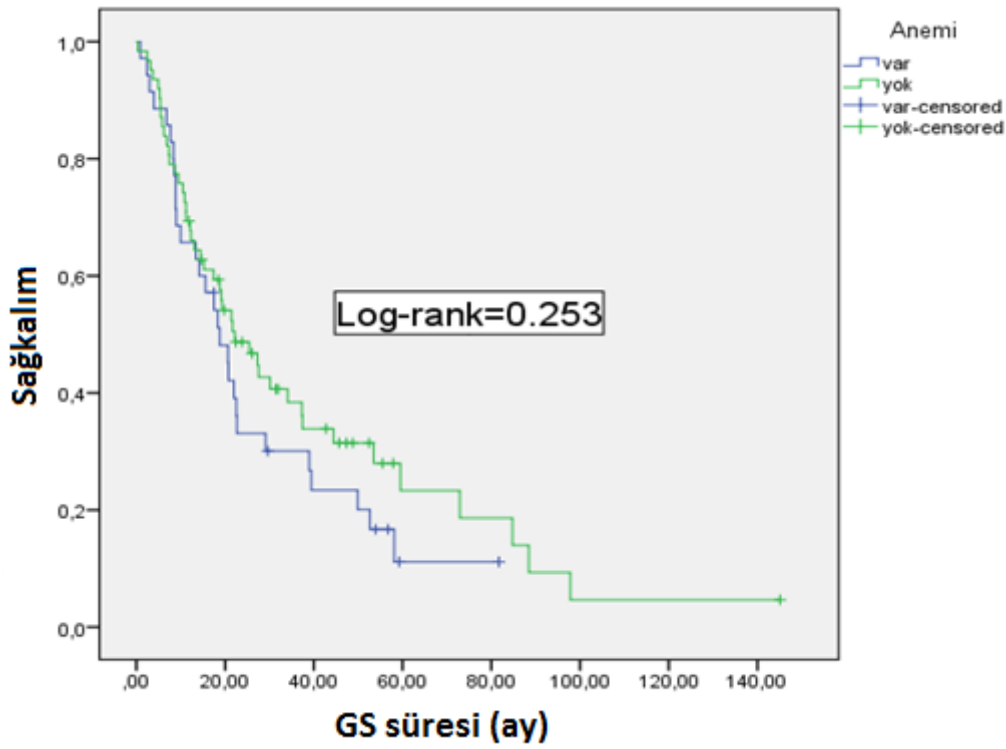
Beşinci basamakta 8 hastaya tedavi uygulandı. Hastalardan 4 tanesi everolimus ve 4 tanesi de nivolumab tedavisi aldı. Hastaların PS ve GS süreleri Tablo 14’de gösterildi. Nivolumab tedavisi alanlarda ortalanca değerlere ulaşamadı.

Tablo 14: Beşinci basamak tedavide uygulanan tedavilerin sağkalım süreleri

	n	PS (ay)		GS (ay)	
		Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca
Nivolumab	4	16.7	-	16.7	-
Everolimus	4	22.1	11.5	22.1	11.5
Genel	8	10.6	-	24.1	-
<i>p</i>		0.001		0.249	

Tüm uygulanan tedavilere bağlı gelişen yan etki durumuna göre sağkalım analizi yapıldı. Ortanca GS süresi tedavi sırasında yan etki gelişen hastalarda 19.3 (%95 GA, 3.3; 12.6-25.9) ay iken gelişmeyenlerde ise 22.6 (%95 GA, 6.5; 9.8-35.4) ay idi. Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.660$).

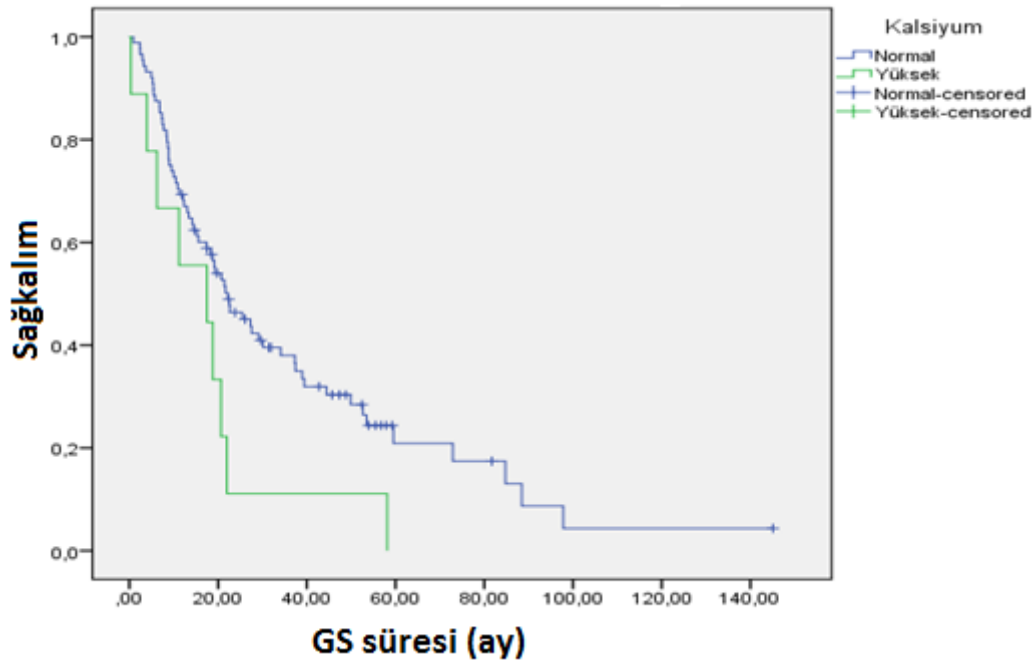
Metastaz tanısı sırasında bakılan hemoglobin (hgb), laktat dehidrogenaz (LDH), düzeltilmiş Ca ve trombosit değerlerine göre ortalanca GS hesaplandı. Anemisi olan hastalarda ortalanca GS süresi 18.8 ay iken olmayanlarda 22.1 ay idi. Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [$p=0.253$ (Şekil 9)].



Şekil 9: Metastaz tanısı sırasındaki anemi varlığına göre GS grafiği

LDH düzeyine göre ortalama GS açısından hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. LDH düzeyi normal olanlarda (65 hasta, % 67) 21.9 ay iken yüksek olanlarda (32 hasta, % 33) ise 18.3 ay idi ($p=0.394$).

Düzeltilmiş Ca düzeyine göre de ortalama GS hesaplandı. Ca düzeyi normal olan hastalarda (88 hasta, % 90.7) ortalama GS süresi 22.1 ay iken hiperkalsemi mevcut olanlarda (9 hasta, % 9.3) 17.5 ay idi. Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu [$p=0.043$ (Şekil 10)].



Şekil 10: Düzeltilmiş kalsiyum düzeyine göre ortalama GS grafiği

Trombosit düzeyine göre hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların 19 (% 19.5)'unda trombositoz mevcuttu. Ortanca GS süresi trombosit değeri normal olanlarda 19.3 ay, trombositozu mevcut olanlarda ise 22.5 ay ($p=0.762$) idi.

5. TARTIŞMA

Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin % 2-3' ünü oluşturur (1). En yüksek insidans 60-80 yaş aralığında olup ortalama görülme yaşı 64'dür (11). Erkeklerde daha fazla görülmekte olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir. Retrospektif olarak 97 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda ortalama yaş 67 ve erkek/kadın oranı ise 1.9 olup literatür ile uyumlu idi (85).

Cinsiyete göre insidanstaki farklılıkta kadınların hormon tedavisi, oral kontraseptif kullanımı ve doğurganlığın hormonal yapıda değişim yapması nedeni ile etkili olduğu düşünülmüştür (79). Bazı çalışmalarda erkeklerde görülen RHK'lerin daha büyük kitlerde, daha ileri evrede ve kadınlara göre daha genç yaşta tanı aldığı rapor edilmiştir (80). Çalışmamızda ortalama yaş kadınlarda 71 (34-87) iken erkeklerde 66.5 (19-83) idi. Tanı anındaki evreye göre de cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı. Kadınların % 60.6 tanı anında metastatik evrede iken bu oran erkeklerde % 62.5 idi. Retrospektif bir çalışmada kadın hastalarda GS'nin erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu ve ileri yaşta tanı konulan hastalarda GS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda metastataz sonrası sağkalım değerlendirmesinde cinsiyet açısından hastalar arasında farklılık saptanmadı. Yaş grubu analizine göre hastaların %57.8'i 65 yaş ve üzeri idi, sağkalım süresi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. İlerleyen yaş ile birlikte eşlik eden ek hastalıkların sağkalım üzerine etkisinin olması beklenmekte iken çalışmamızda farklılık saptanamadı.

Opereli olmuş 1750 RHK tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada kan gruplarının prognostik etkisi araştırılmıştır (82). Bu çalışmanın sonucunda O kan grubu harici (A, B, AB) olan hastalarda PS süresinin kısa olduğu, A kan grubuna sahip olan hastalarda ise kansere özgü sağkalımın daha kötü olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da AB kan grubuna sahip olan hastaların sağkalım süresi en kısa idi (Ortalama GS: 7.3 ay). Hastaların % 19.5'inin kan grubuna bakılmamıştı. Bu durumun sonuçları etkilemiş olabileceği düşünüldü.

Histopatolojik alt tip sağkalım için prognostik belirteçtir. En sık görülen alt tip berak hücreli kanserdir. Nefrektomi operasyonu yapılmış ve RHK tanısı almış olan 2385 hastanın değerlendirildiği çalışmada histopatolojik alt tipin kansere bağlı sağkalımda

önemli olduğu gösterilmiştir (49). Beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla berrak hücreli kanserde %68.9, papiller kanserde %87.4 ve kromofob alt tipde %86.7 idi. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık histopatolojik alt tip berrak hücreli kanser (% 63.9) idi. En uzun sağkalım süresi olan hasta grubu kromofob hücreli alt tip idi (Ortanca GS: 52.6 ay) ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.002$).

Eşlik eden hastalık varlığı, özellikle geriatrik hastalarda olmak üzere onkoloji pratiğinde önemlidir. Hastanın tüm organlarını içeren sağlık durumu hastanın sağkalımı açısından önemlidir. Berger ve arkadaşlarının çalışmasında en az bir eşlik eden hastalığı olan 521 RHK tanılı hasta analiz edilmiş ve 5 yıllık sağkalım oranı % 52.7 olarak rapor edilmiştir (83). Çalışmamızda ek hastalığı olanlarda sağkalım süresi daha kısa idi (22.6 aya karşın 13.1 ay, $p=0.006$).

Grassi ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada metastatik RHK tanılı 358 hastanın analizi yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre en sık metastaz yerleri sırasıyla akciğer (% 60-65), lenf nodu (%40), kemik (%28), karaciğer (%18) ve beyin (%5) idi (84). Aynı çalışmada metastaz bölge sayısı da değerlendirilmiştir. İki'den fazla metastatik bölge sayısı olanlarda PS ve GS'in daha kısa olduğu rapor edilmiştir. Motzer ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da iki ve daha fazla metastaz bölgesi olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa olarak saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda en sık metastaz yerleri akciğer (%78.4), lenf nodu (%57.8) ve kemik (% 45.1) idi. Hastalarımızın %51.5'inde üç ve daha fazla sayıda metastaz bölgesi mevcuttu. GS süresi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

RHK'de yeni tedavilerin kullanılması ile sağkalımda uzama gözlenmektedir. Fakat hastalık yükünü azaltacak, kürü hedefleyecek tedavilere ihtiyaç vardır. Cerrahi işlemler bu amaçla gündemde yer almaktadır. Metastazektomi ile hastanın görülebilen metastatik odakların geride hastalık kalmayacak şekilde yapılması ve sağkalım süresini uzatması hedeflenmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar yoktur, geniş gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Ljungberg'in derleme çalışmasında ilk sistemik tedavi sonrası yapılan metastazektomi operasyonu sonrası hastaların çoğunda parsiyel veya tam yanıt gözlendiği, 4.7 yıl GS yararı olduğu ve % 21 hastada sonraki takiplerinde hastalık nüksü olmadığı rapor edilmiştir (86). Çalışmamızda metastazektomi operasyonu ile gruplar arasında rakamsal olarak sağkalım yararı gözlendi, fakat ista-

tistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubumuzun daha agresif seyirli olmasının bu sonuçta etkili olabileceği düşünüldü.

Nefrektomi operasyonu ile tümör odağının ortadan kaldırılması erken evre kanserlerde hastaya küratif tedavi sağlamaktadır. Nefrektomi operasyonun metastatik hastalarda uygulanması sağkalım avantajı sağladığı retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (87,88). VEGF’i hedefleyen tedavileri alan 46 hastanın retrospektif analizinde debulking nefrektomi operasyonu sırasında rezeke edilen tümör hacminin artması ile hastalarda PS yararı olduğu gösterilmiştir (89). Çalışmamızda da nefrektomi uygulamasının metastatik evrede sağkalım yararı olduğu saptandı (25.4 aya karşın 14.4 ay, $p=0.026$).

Chrom ve arkadaşlarının çalışmasında birinci basamak olarak TKI tedavisi almış olan 266 hasta değerlendirilmiştir (90). Bu çalışmada anemi, hiperkalsemi ve LDH yükseliğinin GS üzerine olumsuz etkisi olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece hiperkalsemi olan hastalarda azalmış GS saptandı.

Sistemik inflamatuvar yanıtın (SIY) kanser prognozunda etkisi olduğu bilinmektedir. Trombosit değerinin de SIY’nin bir parçası olması nedeni ile RHK tanılı hastalarda prognostik etkisi araştırılmıştır. Gu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında 11458 hasta ve 25 çalışma değerlendirilmiştir (91). Trombosit sayısında artış olmasının PS ve GS üzerine olumsuz etkisi olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda trombosit değeri açısından sağkalım farklılığı saptanmadı.

Motzer ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize kontrollü faz 3 çalışmada 1110 RKH tanılı hasta analiz edilmiş olup 548 hastanın sunitinib ve 554 hastanın pazopanib tedavisi aldığı belirtilmiştir (73). Hastalarda ortalama GS’nin pazopanib alan hastalarda 28.4 ay ve sunitinib alan hastalarda 29.3 ay; ortalama PS’nin sırasıyla 10.5 ay ve 10.2 ay olup gruplarda benzer olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada el-ayak sendromu, stomatit, hipotiroidizm ve halsizlik gibi yan etkilerin sunitinib alan hastalarda pazopanib alan hastalara oranla daha sık gözlemlendiği; saç rengi değişikliği, kilo kaybı ve alopesi gibi yan etkilerin ise pazopanib alan hastalarda daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ikinci basamakta 47 (% 48.5) hastanın sunitinib, 48 (% 49.5) hastanın pazopanib tedavisi aldığı gözlemlendi. Ortalama GS süresi sunitinib alan hasta grubunda 39.9 ay, pazopanib alan hasta grubunda ise 24.6 ay olarak bulundu. GS süresi bakımından her iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamış

olsa da sunitinib alan hasta grubunda GS rakamsal olarak daha uzundu. Ortanca PS süresi sunitinib alan hasta grubunda 20.2 ay, pazopanib alan hasta grubunda 14.7 ay olarak saptandı. PS bakımından her iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı görüldü. Birinci seri tedavide uygulanan sunitinib ve pazopanib tedavilerinin daha önce literatürde de belirtildiği gibi benzer olduğu saptandı. Çalışmamızda sunitinib alan hastalarda en çok gözlenen yan etkiler sırasıyla mukozit, hipotiroidi, bulantı, trombositopeni, diare iken; pazopanib alan hastalarda mukozit, bulantı, diare, hipotiroidi ve trombositopeni gözlemlendi. Yan etkiler literatürde bildirilen yan etkilerle uyumlu olduğu görüldü.

Vogelzang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha öncesinde VEGF reseptör inhibitörü uygulanmış olan 452 hastayı içeren retrospektif analizinde; bu hastalara ikinci seride verilen everolimus ve axitinibin etkileri irdelenmiştir (92). Çalışmada 325 hastanın everolimus, 127 hastanın axitinib kullandığı, iki ajan arasında GS ve PS bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda öncesinde VEGF reseptör inhibitörü uygulanan hastaların 19'u everolimus, 17'si axitinib ve 14'ü nivolumab tedavisi aldı. Yapılan değerlendirmede everolimus, axitinib ve nivolumab alan hastalarda ortanca PS için benzer sonuçlar mevcut iken ortanca GS'nin nivolumab alanlarda daha uzun olduğu saptandı. Ortanca GS ve PS açısından axitinib ve everolimusun birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı derecede üstünlükleri gözlenmedi. Bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermekteydi.

Motzer ve arkadaşları everolimusa bağlı en sık yan etkiler olarak sırasıyla stomatit, halsizlik, diyare, döküntü ve bulantı olduğunu belirtmişlerdi (93). Bizim çalışmamızda da everolimusa bağlı en sık yan etkiler mukozit, bulantı, diare olarak bulundu. Bulgularımızın literatürde bildirilen sonuçlarla uyumluluk gösterdiği saptandı. Yapılan çalışmalarda axitinibe bağlı olarak diyare, hipertansiyon, kilo kaybı ve bulantı en belirgin yan etkiler olarak bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda ise axitinibe bağlı en sık yan etkilerin bulantı, mukozit ve diare olduğu saptandı.

Motzer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha öncesinde hedefe yönelik tedavi almış 821 hastaya nivolumab ve everolimus tedavileri uygulanmıştı (67). Nivolumab tedavisi alan toplam 406 hastada ortanca GS'nin 25 ay olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda önceden hedefe yönelik tedavi almış hastalarda nivolumab ile etkili ve uzun süreli yanıt oranları bildirilmiştir. Nivolumaba bağlı yan etkilerin daha az toksik ve

kontrol edilebilir olduğu vurgulanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda nivolumabın RHK’de etkin bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (94). Çalışmamızda unc basamakta 14 hasta, dördüncü basamakta 1 hasta ve beşinci basamakta 4 hastanın nivolumab tedavisi aldığı gözlendi. Nivolumab alan hastalarda sırasıyla yan etkiler şunlardı; bulantı, mukozit ve diare idi.

Çalışmamızın retrospektif dizayn edilmesi ve hasta sayısının az olması kısıtlayıcı tarafları idi. Retrospektif olması nedeni ile tedavilere bağlı gelişen yan etkilerin değerlendirilmesi yanıltıcı olabileceği düşünüldü. Hasta sayısının az olması nedeni ile bazı parametrelerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar literatür ile uyumlu saptanmadı. Nivolumab tedavisinin maliyetinin yüksek olması nedeni ile ülkemiz koşullarında ilaca erişim diğer ülkelere göre daha geç oldu. Bu nedenle gruplarda heterojenite mevcuttu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RHK nadir görülen bir malignite olmasına rağmen mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. RHK'ya bağlı şikayetlerin geç ortaya çıkması nedeniyle hastaların çoğu insidental olarak tanı almakta ve vakaların çoğu ileri evrede tespit edilmektedir. Risk faktörü taşıyan, 50 yaşın üstündeki ve özellikle hematüri, karın ağrısı, abdominal kitle gibi semptomları olan hastalarda görüntülemenin ertelenmemesi, erken evrede tanı konulmasını ve böylece daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmesini sağlayacaktır. Kötü prognozla ilişkili durumlar daha detaylı incelenmeli ve bu konuda toplum bilinçlendirilmelidir.

Metastatik RHK hastalarda ülkemizdeki ilaç geri ödeme koşulları nedeni ile interferon kullanımı zorunluluğu bulunmaktadır. Bu durum, hastaların daha uzun sağkalım yararı olan ilaçlara erişimini geciktirmektedir. İkinci basamak tedavide kullanılan ajanların sağkalım sürelerinin benzer olması nedeni ile ilaç seçimi yapılmasında ilacın yan etkileri ve maliyetlerinin gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Bir immünoterapi ajanı olan nivolumabın sağkalım yararı sağlaması ve alternatif tedavi seçeneği oluşturması nedeni ile mümkün olduğunca daha erken basamakta başlanması ve ilaca erişimin mümkün kılınması gerektiği görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193-205.
2. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD001425.
3. Koneru R, Hotte SJ. Role of cytokine therapy for renal cell carcinoma in the era of targeted agents. *Curr Oncol* 2009; 16: 40-4.
4. Molina AM, Motzer RJ. Clinical practice guidelines for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: today and tomorrow. *Oncologist*. 2011;16: 45-50.
5. Mulders P. Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: differences and synergies of two targeted mechanisms. *BJU Int*. 2009;104:1585-9.
6. Mills EJ, Bansback N, Ghement I, Thorlund K, Kelly S, Puhan MA, et al. Multiple treatment comparison meta-analyses: a step forward into complexity. *Clin Epidemiol*. 2011;3:193-202.
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7:245.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
9. Birinci Ş, Ülgü MM, Başara BB, Soytutan Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, Kayış BB, Pekeriçli S, Yentür GK, Kıciman Ö, Kılıç DA. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2018
10. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol* 2008;180:1262.
11. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1331.

12. Tümay İpekçi, Mustafa Yüksel. Kitap: Renal Hücreli Karsinom ve Cerrahi Tedavisi, Baskı: Temmuz 2015, Bölüm: Renal Hücreli Karsinom Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Risk Faktörleri, Yayıncı: Derman Tıbbi Yayıncılık, Editors: M.Ahmet Tunçkiran, pp.1-14.
13. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2007;2:145–173.
14. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, 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; 70:458.
15. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1305.
16. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168:268.
17. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Adami HO, Lee JE, Lee HM. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 132:625.
18. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol* 2016.
19. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, et al. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:1.
20. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med* 2011; 171:1487.
21. Argani P, Laé M, Ballard ET, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 2006; 24:1529.
22. Wilson CL, Ness KK, Neglia JP, et al. Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:504.
23. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, Rogers C, Huang MA, Bhatt N, Lamerato L. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1066.

24. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV.Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61:601.
25. Dellavalle CT, Daniel CR, Aschebrook-Kilfoy B, et al. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2013;108:205.
26. Vogelzang NJ, Yang X, Goldman S, et al. Radiation induced renal cell cancer: a report of 4 cases and review of the literature. *J Urol* 1998; 160:1987.
27. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70: 93-105.
28. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165.
29. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients.*Urology* 2005; 66:1186.
30. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma.*Urology* 1976; 8:201.
31. PINALS RS, KRANE SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962;38:507.
32. Cherukuri SV, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* 1977;10:93.
33. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978; 119:468.
34. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997; 158:1684.
35. Cranston WI, Luff RH, Owen D, Rawlins MD. Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:459.

36. Brereton HD, Halushka PV, Alexander RW, et al. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1974; 291:83.
37. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 216.
38. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73: 426.
39. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86: 203.
40. Sidhom OA, Basalaev M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2043.
41. 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; 211: 812.
42. Kay FU, Canvasser NE, Xi Y, et al. Diagnostic Performance and Interreader Agreement of a Standardized MR Imaging Approach in the Prediction of Small Renal Mass Histology. *Radiology* 2018; 287: 543.
43. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, 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; 169: 71.
44. Semelka RC, Shoenut JP, Magro CM, et al. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 597.
45. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 825.
46. Gallardo E, Mendez-Vidal MJ, Perez-Gracia JL, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clin Transl Oncol* 2018; 20: 47-56.
47. Novara G, Martignoni G, Artibani W, et al. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 430-6.

48. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 149.
49. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 612–24.
50. Baig MA, Lin Y-S, Rasheed J, et al. Renal medullary carcinoma. *J Natl Med Assoc* 2006;98: 1171–4.
51. Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:235.
52. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163: 1090–5.
53. Denzinger S, Otto W, Burger M, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J Surg Oncol* 2007;5: 16.
54. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20: 4559–66.
55. Cho KS, Choi YD, Kim SJ, et al. A comprehensive prognostic stratification for patients with metastatic renal clear cell carcinoma. *Yonsei Med J* 2008;49: 451–8.
56. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20: 289–96.
57. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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;27: 5794–9.

58. Minervini A, Lilas L, Morelli G, et al. Regionallymphnodeissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with nosuspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88: 169-72.
59. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, et al. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009; 16: 227-33.
60. Kim DY, Karam JA, Wood CG. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *World J Urol* 2014; 32: 631-42.
61. Garcia-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* 2018; 59: 2-9.
62. Chung EK, Posadas EM, Kasza K, et al. A Phase II Trial of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab in Metastatic Renal Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 150-4.
63. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 170-7.
64. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008: 1-14.
65. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, et al. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci* 2005; 27: 423-31.
66. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, 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; 113: 293-301.
67. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-13.
68. Furge KA, MacKeigan JP, Teh BT. Kinase targets in renal-cell carcinomas: reassessing the old and discovering the new. *Lancet Oncol* 2010; 11: 571-8.
69. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.

70. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
71. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312-8.
72. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-8.
73. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722-31.
74. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287-94.
75. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 552-62.
76. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
77. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 760-7.
78. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
79. Kabat GC, Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer* 2007; 96: 845-849.
80. McCauley LR, Beckham CJ, Hunter TB, Nguyen MM. Gender and Renal Cancer: Do Variations in Clinical Presentation and Imaging Patterns Explain Observed Differences Between Males and Females? *Urology* 2010; 76: 536-540.

81. Lee S, Jeon HG, Kwak C, et al. Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2012; 110: 28-33.
82. Ko K, Park YH, Jeong CW, Ku JH, Kim HH, Kwak C. Prognostic Significance of Blood Type A in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Urol J.* 2016;13: 2765-2772.
83. Berger DA, Megwalu II, Vlahiotis A, Radwan MH, Serrano MF, Humphrey PA, Piccirillo JF, Kibel AS. Impact of comorbidity on overall survival in patients surgically treated for renal cell carcinoma. *Urology.* 2008;72: 359-63.
84. Grassi P, Verzoni E, Porcu L, et al. Targeted therapies in advanced renal cell carcinoma: the role of metastatic sites as a prognostic factor. *Future Oncol* 2014; 10: 1361-72.
85. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
86. Ljungberg B. The role of metastasectomy in renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Curr Urol Rep.* 2013 Feb;14: 19-25.
87. Robertson CN, Linehan WM, Pass HI, Gomella LG, Haas GP, Berman A, Merino M, Rosenberg SA. Preparative cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with adoptive immunotherapy with interleukin-2 or interleukin-2 plus lymphokine activated killer cells. *J Urol.* 1990 Sep;144: 614-7.
88. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar;171: 1071-6.
89. Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 2010; 106: 1266-9.
90. Chrom P, Stec R, Semeniuk-Wojtas A, et al. Fuhrman Grade and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Influence on Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14: 457-64.

91. Gu L, Li H, Gao Y, et al. The association of platelet count with clinicopathological significance and prognosis in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: 1-12.

92. Vogelzang NJ, Pal SK, Signorovitch JE, et al. Comparative effectiveness of everolimus and axitinib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma in the US: a retrospective chart review. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 741-7.

93. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-65.

94. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1179-86.