

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ İLE TEDAVİ EDİLEN RENAL
HÜCRELİ KANSER OLGULARINDA SİSTEMİK İMMÜN
İNFLAMASYON İNDEKSİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Kadriye BİR YÜCEL

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

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

**Ankara
2017**

KABUL ve ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.Kadriye Bir Yücel
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Yüksel Ürün
Sınav tarihi: 24/10/2017	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen Renal Hücreli Kansere Olgularında Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Tedavi Yanıtı ile İlişkisi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

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

Prof.Dr.Filiz ÇAY ŞENLER

Jüri Başkanı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı



Prof.Dr.Mustafa ERMAN

Jüri Üyesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı



Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN

Tez Danışmanı

Jüri Üyesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı



ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Kenan Ateş olmak üzere İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışmamın her aşamasında bilgisi, hořđürüsü ve deneyimiyle yol gösteren ve destek olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Yüksel Ürün'e; bugün burada olmamda en büyük emeğe sahip olan annem Nazile Bir'e, gösterdikleri sabır, sevgi ve destek için kardeşim Aliye Bir ve eşim Levent Yücel'e teşekkür ederim.

Dr. Kadriye Bir Yücel

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Etiyoloji	3
2.2. Histopatoloji	5
2.3. Herediter Renal Kanserler	8
2.3.1. Von Hippel-Lindau Hastalığı	8
2.3.2. Herediter Papiller Renal Kanser	9
2.3.3. Birt Hogg Dube (BHD) Sendromu	10
2.3.4. Herediter Leiomyomatöz Renal Hücreli Kanser	10
2.3.5.Tuberoz Skleroz Kompleksi	11
2.4. Klinik Bulgular	12
2.5. Tanı Yöntemleri	13
2.6. Evreleme	14
2.7. Prognostik Faktörler ve Tümör Belirteçleri	16
2.8. Renal Hücreli Kanser Tedavisi	22
2.8.1. Lokal Renal Hücreli Kanser Tedavisi	22
2.8.2. Lokal Renal Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası İzlem	23
2.8.3. Lokal Renal Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi	25
2.8.4. İleri Evre Renal Hücreli Kanserde Tedavisinde Cerrahi	25
2.8.5. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Radyoterapi	26
2.8.6. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Kemoterapi	26
2.8.7. İleri Evre Renal Hücreli Kanserde Tedavisinde İmmünoterapi	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Tasarım	35

3.2. Olgular	35
3.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi ve Genel Sağkalım Tanımı	35
3.4. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Olguların Özellikleri	37
4.2. Tümör Özellikleri	37
4.3. Renal Hücreli Kanser Hastalarında Uygulanan Tedaviler	39
4.4. Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen Hastaların Genel ve Laboratuar Özellikleri	39
4.5. Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen Hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	40
4.6. Hastaların Genel Sağkalım Analizi	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	51
6. ÖZET	53
7. SUMMARY	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	64
EK-1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği(American Society of Clinical Oncology)
BEV	: Bevasizumab
BHD	: Birt-Hogg-Dube Sendromu
RHK	: Renal Hücreli Kanser
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (European Society of Medical Oncology)
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Eritrocyte Sedimentation Rate)
GSK	: Genel Sağkalım
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü (Hepatocyte Growth Factor)
HIF	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör (Hypoxia Inducible Factor)
HLRHK	: Herediter Leimyomatöz Renal Hücreli Kanser
HPRK	: Herediter Papiller Renal Kanser
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
HYT	: Hedefe Yönelik Tedavi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
LAK	: Lenfokin ile aktiflenen öldürücü (Lymphokine Activated Killer)
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı (Neutrophil lymphocyte Ratio)
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

PSK	: Progresyonsuz Sağkalım
SDH	: Süksinat Dehidrogenaz
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SII	: Sistemik immün inflamasyon indeksi (Systemic immune inflammation index)
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (Statistical Package for Social Sciences)
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TSC	: Tuberoz Skleroz Kompleksi (Tuberous Sclerosis Complex)
UCLA	: University of California Los Angeles
UISS	: UCLA Entegre Evreleme Ssitemi (UCLA Integrated Staging System)
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VHL	: Von Hippel Lindau
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hedefe Yönelik Ajanların Etki Mekanizması.....	28
Şekil 4.1 Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında ortanca genel sağkalım.....	44
Şekil 4.2. Tirozin kinaz inhibitörü alan ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında SII genel sağkalım ilişkisi	45
Şekil 4.3 Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında anemi genel sağkalım ilişkisi	46
Şekil 4.4. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında hiperkalsemi genel sağkalım ilişkisi	47
Şekil 4.5. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında trombositoz genel sağkalım ilişkisi.....	48
Şekil 4.6. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında Fuhrman histolojik greydi ve genel sağkalım ilişkisi	49
Şekil 4.7. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında ECOG performans durumu ve genel sağkalım ilişkisi.....	50

TABLULAR

Tablo 2.1. Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2.2. Renal hücreli kanser Herediter Formları.....	11
Tablo 2.3. Renal Hücreli Kanserde Klinik Prezantasyon.....	13
Tablo 2.4. Renal Hücreli Kanser İçin TNM Evrelendirme Sistemi (American Joint Committee on Cancer (AJCC)).....	15
Tablo 2.5. SSIGN 2002' de değerlendirilen parametreler ve skarlama sistem.....	17
Tablo 2.6. UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz	18
Tablo 2.7. MSKCC Risk Skarlama Sistemi	21
Tablo 2.8. Heng Risk Skarlama Sistemi	22
Tablo 4.1. Olgular ve Tümör Özellikleri.....	38
Tablo 4.2. Tirozin Kinaz İnhibitörü Alan Hastalarda Prognozla İlişkili Olabilecek Laboratuvar Parametreleri.....	40
Tablo 4.3. RHK Hastalarında Genel Sağkalım Özellikleri	42
Tablo 4.4. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizle değerlendirilmesi	43

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Renal hücreli kanser (RHK), erişkinlerde görülen kanserlerin %3,8'ini oluşturmakta olup böbreğin en sık görülen kanseridir. 50-70 yaş arasında insidansı en yüksektir. Kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde %50 daha sık görülmektedir. En sık görülen tip şeffaf hücreli kanserdir. Çoğunlukla asemptomatik olarak saptanan RHK ileri evrelerde semptomatik hale gelir. Tanı esnasında hastaların %25'inde uzak metastaz ya da ileri lökorejyonel hastalık mevcuttur.

RHK'da sağkalımı belirlemede en önemli prognostik faktör anatomik yayılımdır. Bunun için TNM (tümör nod metastaz) evreleme sistemi kullanılır. Evre 1'de 5 yıllık sağkalım oranı %90'a yaklaşmakta iken evre 2'de bu oran %75-95 arasında değişmektedir. Histolojik özelliklere göre de sağkalım değişmektedir. Şeffaf hücreli kanserde prognoz papiller hücreli kansere göre daha kötüyken toplayıcı tübül ilişkili kanserde renal medüller kanserde ve sarkomatoid şeffaf hücreli kanserde prognoz daha kötüdür. Renal hücreli kanserde tümör derecesi de sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür. En çok kullanılan derecelendirme sistemi olan Fuhrman nükleer derecelendirme sisteminde 5 yıllık sağkalım oranı greyd 1'de %89, greyd 2'de %65, greyd 3-4'te %46 bulunmuştur. Histolojik özellikler kadar klinik özelliklerde sağkalımı etkiler. Kötü performans durumu, paraneoplastik sendrom varlığı, semptomların olması, obezite prognozu etkileyen önemli klinik özelliklerdir. Moleküler olarak prognostik öneme sahip belirteçler ise karbonik anhidraz IX (CAIX), Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), Hipoksi indüklenebilir faktör 1- alfa (HIF1-alfa), Ki-67 proliferasyon indeksi, Human B7 homolog (B7-H1) dur. Laboratuvar testlerinden RHK'da kötü prognozla ilişkili bulunmuş olanlar ise CRP, fibrinojen, nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı, platelet lenfosit oranıdır.

Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) nötrofilin trombosit değeri ile çarpımının lenfosite oranıdır. Onkolojide ilk kez 2013 yılında hepatoselüler kanserde immün yanıt hücrelerinin prognoza etkisi araştırılırken değerlendirilmiş olup yüksekliğinin azalmış progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) ile ilişkili olduğu saptanmıştır[1]. Sonrasında birçok malignitede sistemik immün

inflamasyon indeksin prognoza etkisi araştırılmıştır. Renal hücreli kanserde sistemik immün inflamasyon ile ilgili ilk çalışma 2016'da yapılmıştır. Bu çalışmada 335 sunitinib alan metastatik RHK'lı hasta retrospektif olarak değerlendirildiğinde yüksek SII değeri olan hastaların progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı; düşük SII değeri olan hastalara göre oldukça düşük saptanmış olup SII objektif yanıt ile ilişkili bulunmuştur [2].

Biz de bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde 2006-2016 yılları arasında RHK tanısı almış erişkin olguların hastane kayıtlarını retrospektif olarak inceleyerek demografik, klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve olguya ait prognostik faktörlerini değerlendirerek SII değerinin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

Böbreğin en sık görülen kanseri olan RHK erişkinlerde görülen kanserlerin %3'ünü oluşturur. ABD 'de her yıl 62.700 yeni RHK olgusu ve 14.240 RHK kaynaklı ölüm olduğu bildirilmiştir [3]. Avrupa'da ise 2012 yılında 84.000 yeni tanı RHK ve RHK'ya bağlı 35.000 ölüm saptanmıştır [4]. Kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde %50 daha sık görülmektedir [5]. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 50-70 yaş arası insidansı daha yüksektir. Tanı anında ortalama yaş 64'tür ve 40 yaş altı görülme sıklığı az olup çocukluk çağında nadir görülür [6]. RHK hastalarının bilgilerinin toplandığı SEER veri tabanındaki hastaların tanı anındaki tümör boyutlarının yıllar içinde küçüldüğü anlaşılmıştır. Bu boyut küçülmesinin nedeninin son yıllarda çekilen abdominal görüntülemelerdeki artış olduğu düşünülmektedir. National Cancer Databases verilerine göre evre 1 RHK'da tümör çapı 1993 'te 4,1 cm iken; 2003'te 3,6 cm'e gerilemiştir [7]. 5 yıllık sağkalım oranı son 50 yılda 2 kat kadar artmıştır. 1954'te %34 iken, 1996'da %62, 2005-2011 yılları arasında ise %73'e ulaşmıştır [8].

2.1.Etiyoloji

RHK gelişiminde çok sayıda çevresel, hormonal, hücrel ve genetik faktörün etkili olabileceği bildirilmiştir.

Sigara artmış RHK riski ile ilişkilidir. Birçok çalışmada sigara içilmesinin RHK gelişim riskini kullanılan süre ile ilişkili olarak artırdığı gösterilmiştir. Halen sigara içmekte olanlarda rölatif risk 1,36 iken önceden sigara içmiş olanlarda ise bu oran 1,16 saptanmıştır [9].

Hipertansiyonun, kullanılan antihipertansif ilaçlar ve obeziteden bağımsız olarak RHK gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Fakat hipertansiyonun hangi mekanizma ile RHK'ya neden olduğu henüz anlaşılamamıştır [10-12].

Artmış vücut kitle indeksi RHK için bir risk faktörüdür. Prospektif bir çalışmada kilo artışı ile RHK arasında ilişki saptanmış, özellikle 18-50 yaş arasında alınan kilolarda riskin daha da arttığı belirlenmiştir.

Edinsel polikistik böbrek hastalığı olan kronik diyaliz hastalarında RHK gelişme riski 30 kat daha fazladır. Kronik diyaliz hastalarının %35-50'sinde polikistik böbrek hastalığı gelişmekte, bu hastaların ise %6'sında RHK görülmektedir [13].

Trikloretilen kadmiyum, asbest gibi petrol ürünlerine olan çevresel maruziyetin RHK için risk olduğu bildirilmiştir [14].

Non-steroid anti inflamatuvarlar, fenasetin (asetaminofen metaboliti) ve aspirinin uzun süreli kullanımının RHK için risk faktörü olduğu bildirilmiştir [13, 14].

Çoğu RHK vakası sporadik gelişmesine rağmen farklı sendromlarla ilişkili RHK vakaları da saptanmaktadır. Herediter geçişli RHK'yı telkin eden bulgular birinci derece akrabada tümör bulunması, 40 yaşından küçük iken tanı konulması, bilateral veya multifokal tümör varlığıdır.

Kalıtsal polikistik böbrek hastalığında kronik diyaliz ya da son dönem böbrek hastalığı olmaksızın RHK riski artmıştır. Çin'de yapılan kohort çalışmada kalıtsal polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda hiçbir renal hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında RHK riskinin arttığı görülmüştür (Güven aralığı 2,5 %95 CI 1,3-4,7) [15]. Çocukluk çağında malignite, otoimmün hastalık ya da kemik iliği transplantasyonu nedeniyle sitotoksik kemoterapi almış olmak RHK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [16]. Ayrıca kronik hepatit C, orak hücreli anemi, nefrolitiazis, diyabet ve polikistik böbrek hastalığı artmış RHK riski ile ilişkili bulunmuştur.

Alkol alımının RHK riski açısından kadın ve erkeklerde protektif olduğu saptanmıştır. Alkolün RHK açısından koruyucu etkisi 20 çalışmadan oluşan bir meta analizde gösterilmiş olup alkol almayanlarla karşılaştırıldığında alkol tüketimi olanlarda daha düşük RHK gelişme riski olduğu görülmüştür [17].

Nitritten zengin beslenme alışkanlığı, radyoterapi öyküsü, sisplatin içeren rejimler ile çocukluk çağında karşılaşmak RHK riskini arttıracak diğer nedenler iken oral kontraseptif kullanımının riski azaltabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur [18-21].

Tablo 2.1.Risk Faktörleri

Kesin	Şüpheli
Sigara	Multiparite
Hipertansiyon	Diyabet
Artmış vücut kitle indeksi	Trikloretillen ve asbest maruziyeti
	Radyoterapi öyküsü
	Sisplatin içeren kemoterapi rejimleri
	NSAİİ, aspirin ve fenasetin
	Kronik hepatit C
	Nefrolitiazis

2.2.Histopatoloji

RHK'da malign ve benign ayrımı için tek başına boyut yeterli değildir. Temel histolojik kriterler kullanılarak benign malign ayrımı yapılmaktadır. Solid renal kitlelerde kesin tanı için rezeksiyon veya biyopsi gerekmektedir. RHK önceden hücre tipi ve büyüme paternine göre sınıflandırılırken artık hücrelerin morfolojisi, büyüme paterni, kökeni, histokimyasal ve moleküler temeli göz önünde bulundurulmaktadır [22, 23]. Hastaların çoğunluğu şeffaf hücreli olup (tüm tümörlerin %75-85'i) diğer alt tipler papiller (kromofilik %10-15), kromofob (%5-10), onkositik (%3-7), bellini toplayıcı kanaldır (<%1). Olguların %5'inden azında sınıflandırma yapılamamaktadır ve bunların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir.

Şeffaf hücreli RHK en sık görülen tiptir. Şeffaf hücreli RHK'da, tipik olarak kromozom 3p delesyonu bulunur ve proksimal tübülden gelişir [24]. Makroskopik olarak çoğunlukla solid olmakla birlikte bazen kistik olabilir. Yüksek nükleer greyd veya sarkomatoid patern kötü prognoz göstergesidir. Bir çalışmada sarkomatoid paterni yüksek olan evre 1-2'li hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir [25]. En sık görülen tip olmasından dolayı genellikle genetik sınıflandırmaya ait çalışmalar şeffaf hücreli kanser ile yapılmıştır. Sporadik şeffaf hücreli kanserlerde

görülen genetik anomaliler: 3p delesyonu (%94), 5q kazanımı (%69), 14q parsiyel delesyonu ya da monozomi (%42), 7q kazanımı (%20), 8p delesyonu (%32), 9p kaybı (%29) şeklindedir. Üçüncü kromozom üzerinde bulunan (3p25 -26) VHL geni genetik ya da sporadik fark etmeksizin RHK gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bununla ilgili bir çalışmada VHL geninde somatik mutasyon ya da promotor hipermetilasyonun RHK hastalarının %58'inde saptandığı gösterilmiştir. PBRM1 (Protein polybromo-1) majör RHK genlerinin ikincisi olup 3p21'de yer alır. BAP1 (BRCA1 ilişkili protein-1) 3p'de yer alan RHK'ların %15'inde mutasyonu görülen bir protein olup nükleer deubiquitinazı kodlar ve ubiquitin ilişkili proteoliz yolağının (UMPP) büyük bir kısmını meydana getirir. BAP-1 mutant tümörler agresif seyreder [26, 27]. SETD2 ve JARID1C gibi genlerin mutasyonu ile histon modifikasyonunda inhibisyon yaparak RHK gelişiminde rol oynar ve yukarıdaki diğer mutasyonlara oranla daha az görülür.

Proteozom esnasındaki protein bozulmasında önemli bir yolak olan UMPP'deki değişimler VHL inaktivasyonuna neden olur. Bir çalışmada UMPP'nin şeffaf hücreli RHK'da en sık değişime uğrayan yolak olduğunu göstermiştir [28].

P53 aşırı ekspresyonu vakaların yarısından fazlasında görülür ve kötü prognozla ilişkilidir [29, 30]. Bir çalışmada preparatları p53 pozitif boyananların, p53 aşırı eksprese etmeyenlere göre, 10 yıllık hastalığa özgü sağkalımının daha az olduğu görülmüştür [29].

Tüm RHK'ların %15'ini oluşturan papiller kanserin histopatolojik olarak iki alt tipi mevcuttur. Tip 1 papiller RHK'nın prognozu tip 2'ye göre daha iyidir. Bunun nedeni Tip 1 papiller RHK'nın genellikle evre 1-2 esnasında tanı almasıdır.

Tip 1 lezyonlar herediter papiller RHK'da görülmesine rağmen hastaların çoğu sporadiktir. Herediter formunda MET mutasyon aktivitesi görülür. Herediter olmayan formunda ise MET mutasyonu %10-20 kadar vakada görülür [31, 32]. MET mutasyonu ya da kromozom 7 kopya sayısında artış tip 1 papiller kanser vakalarının %81'inde görülür.

Tip 2 papiller RHK genellikle evre 3-4 iken tanı alır ve kötü prognoza sahiptir. Genellikle herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromu (fumarat hidrataz gen mutasyonu sonucu NRF2- antioksidan yanıt elemanı yolağı etkilenmesi ile oluşur) olanlarda görülür.

Kromofob kanser toplayıcı sistemin interkale hücrelerinden köken alır [33-35]. Erken evrede tanı almasından dolayı şeffaf hücreliye göre prognozu daha iyidir. Bir çalışmada 124'er kromofob ve şeffaf hücreli RHK hastası karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağkalımın kromofob hücrelide %78, şeffaf hücrelide %60 olduğu görülmüştür [36].

Onkositom tüm RHK'ların %3-7'sini oluşturur. İnterkale hücrelerden köken alır [37]. Sporadik olanlar tek taraflı ve tek kitle iken Tuberoz Skleroz Kompleksi (TSC) ve Birt-Hogg-Dube (BHD) sendromu olanlarda tümör bilateral ve multipldir. Histolojik olarak RHK ile ayrımı zordur. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada RHK olduğu düşünülen kitlelerin %5'inin onkositom olduğu görülmüştür [38]. Onkositonda görülen kromozom anomalileri kromozom Y, 1 ve 14 q kaybı, 11q13'de lokalize siklin D1 rearanjmanıdır.

Toplayıcı tübül (bellini) kanseri daha çok ileri yaş ve siyah popülasyonda görülür ve agresif seyirlidir. Hastalar evre 3-4 iken tanı alır. Görülme sıklığı %1'dir. Tanı anında makroskopik hematüri ile sık karşılaşılır. Sarkomatoid varyantları mevcuttur. Toplayıcı tübül kanserinin oldukça agresif bir varyantı olan medüller kanser, orak hücreli anemi ile ilişkilidir ve genç yaş popülasyonda daha sık olduğu görülmüştür. Genetik paterniyle ilgili yapılan bir çalışmada NF2 ve CDKN2A değişimi %29 ve %12 oranlarında görülmüştür [39].

Translokasyon kanseri TFE3 gen füzyonu ile meydana gelir. Diğer RHK'larla karşılaştırıldığında daha erken yaşta ortaya çıkar. Malignite nedeniyle kemoterapi alan, kemik iliği transplantasyonu yapılan ya da otoimmün hastalığı olan çocuklarda daha sık görülmektedir [16]. Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörünün (MITF) aktivasyonu, Transforme edici Büyüme Faktörü β 1 (TGF- β 1) ve fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) kompleksi patogenezinde yer almaktadır.

2.3.Herediter Renal Kanserler

Tüm RHK vakalarının %5'inden herediter sendromlar sorumludur [40]. RHK'nın genetik temeline ilişkin bilgilerin çoğuna, herediter formlarda yapılan çalışmalarla ulaşılmıştır. Sorumlu genlerin tespiti ve bu genlerin sporadik renal tümörleri ile ilişkisinin ortaya konulması ile tümör patogenezi aydınlatılmakta ve potansiyel moleküler tedavilere yön verilmektedir. Herediter renal kanser sendromlarının her birinde ayrı moleküler değişiklikler, özel histolojik bulgular ve hastalık seyri bulunmaktadır. Beş iyi tanımlanmış herediter formu bulunmaktadır (Tablo 2.1).

1. Von Hippel-Lindau (VHL) Hastalığı
2. Herediter Papiller Renal Kanser (HPRK)
3. Birt Hogg Dube (BHD) Sendromu
4. Herediter Leiomyomatöz Renal Hücreli Kanser (HLRHK)
5. Tuberoz Skleroz Kompleksi (TSK)

2.3.1. Von Hippel-Lindau Hastalığı

Herediter RHK'nin en sık rastlanan formudur. VHL hastalığının komponentleri; oküler ve serebral hemanjioblastomlar, kulağın endolenfatik kese tümörü, şeffaf hücreli RHK, renal kistler, feokromositoma, pankreatik nöroendokrin tümörler ve kistler, erkeklerde testiste epididimal kistler, kadınlarda broad ligaman kistleridir. Bazı vakalarda pulmoner kistler de izlenmiştir fakat şu an için bu kistler sendrom komponentleri arasında belirtilmemektedir. Hastalarda bir böbrek başına 600 tümör ve 1.100 kist gelişimi riski olduğu hesaplanmıştır. Genetik çalışmalar ile VHL geninin 3. kromozomun kısa kolunda olduğu (3p26-25) bulunmuştur. VHL geni, bir tümör süpresör gendir. VHL proteini, elongin B ve C, RBX1 ve cullin-2 ile kompleks oluşturarak anjiogenez ve proliferasyonu provake eden HIF (hypoxia indüklenebilir faktör) 1 alfa ve 2 alfa moleküllerine bağlanır ve bu moleküllerin proteozomal yıkımını sağlar. VHL mutasyonu, HIF-1 alfa ve 2 alfa'nın artışına ve buna bağlı olarak da neovaskularizasyon ve hücrel proliferasyona yol açar.

VHL hastalığı otozomal dominant geçişlidir ve görülme sıklığı 36.000'de 1'dir [41]. Oküler ve serebral hemanjiomlar en sık görülen lezyonlar olsa da mortalitenin en sık sebebi şeffaf hücreli renal hücreli kanserdir. VHL hastalığında %40 oranında renal lezyonlara rastlanır; genellikle kistik ya da kısmen kistik olan bu lezyonlar, sıklıkla multifokal ve bilateraldir. VHL hastaları 11 yaşından itibaren yıllık abdominal ultrasonografi (USG), 20 yaşından sonra da 1-2 yılda bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile takip edilmelidirler. Lezyonlar 3 cm'e kadar ulaşınca dek izlenirler. Daha büyük tümörler nefron koruyucu cerrahi prensipleri dahilinde opere edilirler ve operasyon esnasında gözle görülen tüm lezyonlar eksize edilir. Çünkü, basit kist görünümünde ya da küçük olan lezyonlar, ikinci bir operasyon açısından morbidite riski taşırlar. VHL hastalarında, VHL geni, bu genin ürünü olan protein ve devamındaki yukarıda anlatılmış olan hücresel olayların tanımlanması ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörlerine yüksek afinitesi olan ve bu sayede tümör oluşumuna yol açan hücresel yollarını inhibe eden, sunitinib ve benzeri ajanlar tedavide kullanılır.

2.3.2. Herediter Papiller Renal Kanser

Yedinci kromozomun uzun kolunda (7q31) bulunan c-Met onkogenini aktive eden mutasyonlar, sporadik ve herediter tip 1 papiller RHK oluşumunu indükler. C-Met mutasyonu, tirozin kinaz aktivasyonuna, bu da hepatosit büyüme faktörü (HGF) üzerinden tümör formasyonuna yol açmaktadır. Herediter papiller Renal kanser (HPRK), otozomal dominant geçişli bir hastalık olup, hastalarda böbrek başına 3.000 tümör gelişimi riski hesaplanmıştır. HPRK hastalarında genelde multifokal ve bilateral olan papiller renal tümörlere rastlanır. Ortalama yaşam süreleri 52 yıl olan hastalar büyük oranda insidental olarak ya da tarama programları ile tanı almaktadır. Yapılmış çalışmalar limitli olsada, 3cm'den küçük lezyonların izlemi önerilmektedir. HPRK'da c-Met yolağını bloke edici tedaviler üzerinde de çalışılmaktadır. Üç ana hedef, ligand-reseptör ilişkisinin antagonize edilmesi, tirozin kinaz katalizasyonun blokajı ve reseptör-efektör ilişkisinin önlenmesi olarak belirtilmiştir. Bununla ilgili olarak hayvan modellerinde tümör büyümesini ve metastazı önleyen, kompetitif mitojenik bir antagonist ve HGF'nin internal bir fragmanı olan NK4 tanımlanmıştır. Ayrıca

monoklonal antikorlarla ilgili hayvan ve insan çalışmaları sürmektedir. c-Met / ATP bağlanmasını inhibe eden moleküllerden SU11274 ve PHA665752 ile de şu ana kadar yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Geldanamisin, faz 1 ve 2 çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiş olan diğer bir molekülken, HSP (heat shock protein) 90 blokajı ve direk c-Met sinyal blokajı ile etki gösterdiği düşünülmektedir.

2.3.3. Birt Hogg Dube (BHD) Sendromu

1977' de Birt, Hogg ve Dube, 25 yaş civarında ortaya çıkan fibrofolliküloma, trikodiskoma, akrokordon ve benzeri cilt nodüllerini tanımlamış ve bu hastalarda renal tümör ve pulmoner kist görülme insidansının yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalar ayrıca spontan pnömotoraks, multinodüler guatr, medüller tiroid kanseri, parotis onkositomu ve kolon polipleri açısından da risk altındadır. 17.kromozomda bulunan (17p12q11) BHD geninin ürünü olan follikülin, mTOR yolağını regüle etmektedir. Etkilenmiş bireylerde BHD gen mRNA eksikliği olması, bu genin bir tümör süpresör gen olduğunu düşündürmektedir. BHD sendromu otozomal dominant kalıtım paterni göstermekte olup, hastaların %14-34'ünde renal tümörlere rastlanmaktadır. Bu hastalardaki Renal tümörlerin %34'ü kromofob tümörü, %50'si hibrid tümör (kromofob renal tümör+onkositom), %9'u şeffaf hücreli renal tümörü ve %5'i onkositom olarak tespit edilmiştir. Üç cm'den küçük tümörlerin takibi önerilmektedir. BHD sendromundaki tümörler genellikle yavaş büyüyen tümörler olarak bilinir ve hastalar renal tümörleri nedeniyle nadiren birden çok cerrahi girişime maruz kalırlar.

2.3.4. Herediter Leiomyomatöz Renal Hücreli Kanser

Launonen ve arkadaşları tarafından 2001 yılında tanımlanmış olan Herediter leiomyomatöz renal hücreli kanser (HLRHK) krebs siklusu enzimlerinden fumarat hidrataz (FH) enzimini kodlayan ve 1.kromozomda bulunan genin (1q42.3-43) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. HLRHK'da kutanöz ve uterin leiomyomlar ve RHK'lara rastlanır. RHK'lar genellikle soliter ve unilateral olup, histolojik paterni papiller RHK ile uyumludur. Otozomal dominant kalıtım paterni gösteren bu sendromun etkilenen bireylerinde %2-35 oranında RHK'lara rastlanır. FH

disfonksiyonunun psödohipoksiye yol açtığı, VHL hastalığına benzer bir durum olarak, bu nedenle tümör oluşumunun indüklendiğini öne süren hipotez patogenezi olarak kabul görmektedir. Renal tümörler, normalden daha agresif bir seyir gösterir ve primer tümör küçük boyutlardayken bile metastatik hastalık için artmış risk söz konusudur. Tümörlerin radyolojik tespiti zor olabilir ve genelde kistik paterndedir. Bu özelliklerinden dolayı tümörlerin tespitinden sonra, boyutu dikkate alınmaksızın cerrahi eksizyon önerilmektedir. Bir VEGF monoklonal antikoru olan bevasizumab, HIF yolağı üzerinden etki eden bir ajan olup, moleküler tedavide kullanılan moleküllerden biridir.

2.3.5. Tuberoz Skleroz Kompleksi

Bilateral, multifokal renal lezyonların görüldüğü Tuberoz Skleroz Kompleksinde (TSK) renal lezyonların çoğunluğunu renal anjiomyolipomlar oluştururken, hastaların %1-3'ünde RHK'lara da rastlanmaktadır. RHK daha çok kadınlarda görülür, şeffaf hücreli kanser tipindedir. Anjiomyolipomlar spontan kanama riski taşırlar ve izlem, cerrahi eksizyon ya da embolizasyon tümör çapı ve lokalizasyonuna göre kabul gören tedavi seçenekleridir. Dört-sekiz cm'den büyük lezyonlarda embolizasyon önerilir.

Tablo 2.2. Renal Hücreli Kanser Herediter Formları

	Histolojik özellik	Gen
Von Hippel Lindau	Şeffaf hücreli RHK	VHL
Herediter Papiller Renal Kanser	Tip 1 papiller RHK	MET
Birt-Hogg-Dube sendromu	Kromofob RHK/onkositoma	FLNC
Herediter leiomyomatozis	Tip 2 papiller RHK	FH
Süksinat dehidrogenaz ailesel renal kanseri	Şeffaf hücreli ve kromofob RHK	Süksinat Dehidrogenaz
Tuberoz skleroz kompleksi	Anjiomyolipom şeffaf hücreli RHK	TSC1/TSC2

2.4. Klinik Bulgular

RHK çoğunlukla asemptomatik olarak saptanmaktadır. Retroperitoneal olduğu için ileri evrelerde semptomatik hale gelir. Klasik triadı olan ağrı, hematüri ve ele gelen kitle hastaların yalnızca %9'unda görülmekte olup, bu triad bulunduğu hastalar genellikle ileri evrededirler [42, 43]. Tanı esnasında hastaların %25'inde uzak metastaz ya da ileri lökorejyonel hastalık vardır.

Lokalize hastalığı olanlar laboratuvar değerlerindeki anormalliklerle ya da insidental olarak görüntüleme yöntemleri ile tanı alırlar. Çalışmalar insidental olarak tanı alanların 5 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalımının daha iyi olduğunu göstermiştir. Sağkalım oranı insidental olarak tanı alanlarda %76 iken semptom sonrası tanı alanlarda %44 saptanmıştır [43]. İleri analizler, insidental olarak tanı konulan grupta erken evre hastaların daha fazla olmasının bu sonuca neden olduğunu göstermiştir. Vena kava içerisinde gelişen tümör trombusu nispeten sık görülen bir durum olup ödem, asit, karaciğer yetmezliği ve pulmoner emboliye neden olabilmektedir. Anemi çoğunlukla kronik hastalık anemisi şeklinde olup hastaların %29-88'inde görülmektedir. Diğer taraftan hastaların %1-5'inde artmış eritropoetin nedeniyle eritrositoz gelişebilmektedir. Metastaz olmadan gelişen karaciğer disfonksiyonu Stauffer sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu olgularda RHK'ya karaciğer fonksiyon bozukluğu, ateş, halsizlik kilo kaybı eşlik etmektedir. Bazı serilerde hastaların %7'sinde geliştiği bildirilmektedir. Nefrektomi sonrası sendrom düzelebilmektedir. Ateş hastaların %20'sinde olmaktadır. Genellikle gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik eşlik etmektedir. Nedeni net olarak bilinmemektedir. Hiperkalsemi hastaların %15'inde litik kemik metastazlarına, paratiroid benzeri peptid salınımına, artmış IL-6 düzeyine, artmış prostaglandin düzeyine bağlı olarak gelişebilmektedir. Artmış prostaglandine bağlı olan hiperkalseminin indometazine yanıt verdiği bildirilmiştir [44, 45]. Sekonder amiloidoz (AA tip) hastaların %3-5'inde gelişmektedir.

Tablo 2.3. Renal Hücreli Kanserde Klinik Prezantasyon

Lokal tümör büyümesi	Metastaz
Hematüri	Persistan öksürük
Flank ağrı	Kemik ağrısı
Abdominal kitle	Servikal lenfadenopati
Perirenal hematom	Konstitüsyonel semptomlar
	Vena kava inferior obstrüksiyonu
Paraneoplastik sendromlar	Bilateral alt ekstremité ödemi
Hiperkalsemi	Sağ varikosel
Hipertansiyon	Asit
Polisitemi, Anemi	Sekonder amiloidoz AA
Stauffer sendromu	
Ateş	

2.5. Tanı Yöntemleri

Nedeni bilinmeyen hematüri veya RHK'yı düşündüren belirti ve bulgular olduğunda ilk yapılması gereken renal ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografidir (BT). Çoğunlukla USG, BT'ye göre böbrek lezyonlarında daha az duyarlı olsa bile basit kist, kompleks kist ve renal solid lezyonları ayırabilmektedir. Eğer kist yuvarlak, düzgün sınırlı, anekoik ve posterior duvar ekosu güçlü ise basit kist olarak tanımlanmaktadır ve başka bir test yapmaya gerek yoktur. Şayet bu kriterler sağlanamıyorsa BT önerilmektedir. BT'de kist duvarları kalın, irregüler ise veya kontrast tutuyorsa malign olduğunu düşündürür. Manyetik rezonans (MR) ise USG veya BT ile karakterize edilemeyen lezyonlarda, radyokontrast verilemeyen hastalarda ve damar tutulumunu göstermede yararlıdır [46].

Histolojik tanı çoğunlukla görüntüleme testlerinden sonra yapılan nefrektomi ile konulsa da nadir olarak renal biyopsisi ile de tanı konulmaktadır. Abdomen BT hastalığın lokal evrelendirmesinde çoğunlukla doğru sonuçlar vermektedir.

Kemik sintigrafisi hastada kemik ağrısı veya alkalin fosfataz yüksekliğinde önerilmektedir.

Pozitron emisyon tomografisinin ise renal hücreli kanserin tanı ve takibinde kullanımını rutinde önerilmemektedir [47].

Daha önceleri 3 cm'in altındaki renal kitlelerin benign adenom oldukları düşünölmekteydi. Fakat çok küçük tümörler bile metastaz yapabilmektedirler. Bu nedenle solid renal kitlelerinde boyut önemsizliksiz histolojik tanı konulması önerilmektedir [48].

2.6. Evreleme

RHK evrelelendirmesinde TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Renal Hücreli Kansere İin TNM Evrelendirme Sistemi (American Joint Committee on Cancer (AJCC))

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

2.7. Prognostik Faktörler ve Tümör Belirteçleri

RHK'da hastalığın anatomik yayılımı en önemli prognostik faktördür. Bunun için TNM evreleme sistemi kullanılır [49]. Evre 1'de 5 yıllık sağkalım oranı %90'a yaklaşmakta iken evre2'de bu oran %75-95 arasında değişmektedir. Evre 1 ya da 2 olan hastalarda üriner toplayıcı sistem invazyonu kötü prognoz göstergesidir.

Nefrektomiye giden evre 3 RHK'lı hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %59-70 arasında değişmektedir. Perinefritik yağ dokusuna invazyonu (T3a) prognozu olumsuz etkiler. İki büyük çalışmada T3a ve T1- T2 arasında prognoz açısından fark olmadığı belirtilmişken [50, 51]; perinefritik yağ dokunun invazyonunun (T3a) prognostik faktör olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur [52, 53]. T3a'lı hastalarda tümör boyutu da prognozda etkilidir. On yıllık sağkalım oranı 4 cm'den küçük tümörlerde %77, 4-7 cm arası tümör boyutuna sahip olanlarda %54, 7 cm'den büyük tümörlerde ise %46'dır [52].

Renal ven veya vena kava inferior invazyonu olan hastalar evre 3 kabul edilirler. Bazı çalışmalarda venlerin tutulumunun prognoza etkisi saptanamasa da [54, 55] vena kava inferior invazyonu ve tümör trombüsünün önemli prognostik faktör olduğuna dair yayınlar da mevcuttur [56, 57].

Evre 4 hastalarda ortalama sağkalıma yönelik büyük bir çalışmada sunitinib, pazopanib gibi hedefe yönelik tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 28 ay saptanmıştır [58, 59].

Histolojik özelliklere göre de sağkalım değişmektedir. Şeffaf hücreli RHK'da prognoz papiller hücreli kansere göre daha kötüyken, toplayıcı tübül ilişkili kanserde renal medüller kanserde ve sarkamatoid hücreli kanserde prognoz daha kötüdür [60-62]. Tümör derecesi sağkalımı etkileyen bir faktördür. En çok kullanılan derecelendirme sistemi olan Fuhrman histolojik derecelendirme sisteminde 5 yıllık sağkalım oranı greyd1'de %89, greyd2'de %65, greyd 3-4'te %46 bulunmuştur [63].

Histolojik koagülatif tümör nekrozu prognoz hakkında prediktif değere sahip olup Stage, Size, Greyd, Necrosis Skorumunun (SSIGN) bir parçasıdır [64, 65]. (Tablo 2.5) Bu skorumunu 2002 yılında şeffaf hücreli RHK nedeniyle radikal nefrektomiye giden hastalarda oluşturulmuş olup kanser spesifik sağkalım ile

ilişkili bulunmuştur [66]. Bu skorlamada 0 puanda 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %97,3 iken 17 puanda bu oran %19,2 bulunmuştur.

Tablo 2.5. SSIGN 2002' de değerlendirilen parametreler ve skorlama sistemi

	0	1	2	3	4
T evresi	T1	T2	T3		T4
Lenf nodu	N0		N1/N2		
Metastaz	M0				M1
Tümör çapı	<5cm		>5 cm		
Fuhrman greydi	1-2	3		4	
Tümör nekrozu	-		+		

Histolojik özellikler kadar klinik özelliklerde sağkalımı etkiler. Performans durumunun kötü olması, paraneoplastik sendrom varlığı, obezite prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir [23, 67-71].

Prognostik parametreler geliştirilirken genellikle anatomik yayılım, histopatoloji, klinik özelliklerden yararlanılmıştır. En çok kullanılan model UCLA (University of California) Integrated Staging System (UISS) dir (Tablo 2.6). Bu sistemde Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu, TNM evrelemesi ve Fuhrman histolojik derecelendirme sistemi kullanılarak değerlendirme yapılır.

Tablo 2.6. UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz

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

Metastatik RHK'da prognostik ve/veya prediktif potansiyel için araştırılan pek çok moleküler belirteç vardır. Bunlar;

***Karbonik anhidraz IX (CAIX)** von Hippel Lindau (VHL) tarafından kontrol edilen enzim olup RHK'nın pek çoğunda eksprese edilir ve HIF 1-alfa düzenleyicisidir. CAIX'un yüksek (>%85) ekspresyonu iyi bir prognostik göstergedir ve IL-2 tedavisine cevabı öngördürebilir. CAIX'un RHK için önemli bir tümör belirteci olduğunu gösteren çalışmalarda; CAIX, RHK örneklerinde %86, normal renal dokuda ise sadece %9 oranında belirlenmiştir. Şeffaf hücreli RHK'da CAIX pozitif boyanma oranlarının %94-100'e kadar çıktığı, buna karşın onkositom gibi benign tümörlerde boyanmanın olmadığı da bilinmektedir. Şeffaf hücreli kanserde yüksek CAIX ekspresyonunun (>%85) metastatik olan hastalarda uzun süreli hastalığa özgü sağkalımda, lokalize RHK hastalarında ise rekürrensiz sağkalımda iyileşmeyi gösteren bağımsız bir öngörücü faktör olduğu bildirilmiştir [72].

***Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)** RHK'nın invazyonunda ve anjiogenezisinde anahtar mediyatördür. RHK'da meydana gelen hipoksik alana

ilaveten pVHL kaybı, HIF- α 'nın regülasyon bozukluğuna ve bunun da VEGF mRNA reseptör artışına neden olduğu düşünölmektedir. VEGF'in serumdaki konsantrasyonu tümörün evresi ve kötü sağkalım süresiyle ilişkilidir. VEGF'in ekspresyonu ve tümör evresi arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Tümör hücrelerindeki VEGF-A ve HIF-1 α 'nın fazla ekspresyonunun, daha agresif bir şeffaf hücreli RHK alt tipinin göstergesi olduğu ve lokalize veya metastatik RHK'daki kötü prognozla birlikteliği bilinmektedir [73-75].

***B7-H1** İmmünregölatör bir protein olup, ekspresyonu etkili antitümör immüniteyi bozar ve tümör yol açar. RHK'da B7-H1 ekspresyonunun kanser progresyonu ve kansere bağlı ölüm ile anlamlı derecede ilişkisi olduğu bulunmuştur [76].

***Ki-67** proliferasyon faktörüdür. Yüksek Ki-67 ekspresyonu RHK'da yüksek greyd ve kötü prognozla bağlantılıdır [77, 78].

***Survivin** apoptozisi inhiye eden bir belirteçtir ve kanserin kemorezistan özelliğine yardımcı olmaktadır. Apoptozis inhibitör ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak survivin; fetal dokuda yüksek ekspresyona sahipken, normal erişkin dokusunda bulunmaz. Mide, kolon, meme, prostat ve non-hodgkin lenfoma gibi yaygın tümörlerde survivin tanımlanmıştır [79]. Şeffaf hücreli RHK'da survivin ekspresyonunun hastalığın progresyonunda ve hastalığa bağlı ölümdede rol oynayan bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir [80, 81].

***P53** yüksek düzeyde boyanması kötü prognoz ile ilişkilidir. P53 tümör süpresör geni hücre siklusunu düzenler ve DNA hasarlanması olduğu zaman apoptozisi meydana getirir. Mutant P53 genleri uzun yarı ömürlerinden dolayı immünohistokimyasal olarak belirlenebilir. Mutant P53 ekspresyonu renal tümörlerin %20-50'sinde bulunur ve histolojik tiplerine göre değişebilir [82, 83].

***Calveolin -1** artan calveolin-1'in RHK'da kısa sağkalım süresiyle ve metastazlarla ilişkili olduğu bulunmasına rağmen, yapılan çok değişkenli analizlere göre bağımsız prognostik bir faktör değildir [84].

***CXCL16** antitümör immünite regülasyonunda, anjiogenezde ve metastazlarda gerekli olan bir protein ailesidir. CXCL16 lökosit ve T-lenfositlerin inflamasyon

alanına gelmesinde önemli rol oynar. RHK'daki yüksek CXCL16 ekspresyonu ile artmış sağkalım oranları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [85].

***PD-1** (programlı hücre ölüm reseptörü 1) aktive olmuş T hücrelerinde bulunan ve immünolojik aktivasyonu sınırlandıran ve inhibe eden bir moleküldür. PD-1'e bağlanarak bu inhibisyonun gerçekleşmesini sağlayan iki ligandı (PDL-1 ve PDL-2) ise sadece antijen sunan hücrelerde değil tümör hücrelerinde de bulunabilmektedir. PD-1 ligandı olan tümörler T hücrelerindeki PD-1'e bağlanarak kendilerine karşı gelişen immünolojik yanıtı inhibe edebilirler. Anti-PD-1 monoklonal antikoru PD-1'e bağlanarak ligandların bağlanmasını engelleyip immünolojik aktivasyonun inhibe edilmeden devam etmesini sağlar. Anti-PDL-1 antikoru ise PD-1'in ligandına bağlanarak ligandın T hücrelerinde PD-1 ve B71 moleküllerine bağlanarak immün sistem üzerindeki başlattığı inhibisyonu ortadan kaldırır. PD-1 ve PDL-1 şeffaf hücreli RHK'da prognostik öneme sahiptir. PDL-1, PD-1'e göre prognozla daha yakın ilişkidir. Yapılan bir çalışmada tümör infiltrate mononükleer hücrelerde (TIMC) önemli düzeyde PD-1 ekspresyonu saptanmış olup PD-1 ekspresyonu azalmış kanser spesifik sağkalımla ilişkili bulunmuştur [86]. Başka bir çalışmada ise lokalize RHK ile takip edilen hastaların nefrektomi materyallerinden elde edilen CD8 T lenfositlerinde saptanan PD-1 ekspresyonunun ise TNM ve tümör histolojik derecesi ile korele olduğu saptanmıştır [87]. Benzer şekilde yüksek PDL-1 ekspresyonu da yüksek T evresi, yüksek histolojik derece ve uzak metastazla ilişkilidir [88, 89].

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

* **Nötrofil lenfosit oranı (NLR)** RHK ve nötrofil arasında prognoz ilişkisi ilk 2003 yılında interferonla tedavi edilen metastatik RHK olgularında yapılmış ve tedavi öncesi nötrofil sayısının genel sağkalımın önemli bir prediktörü olduğu görülmüştür [90]. Sonrasında benzer çalışmalar IL-2 ve sunitinib alan hasta gruplarında da yapılmış ve tedavi öncesi yüksek NLR düzeyinin genel sağkalım azlığı ile ilişkili olduğu görüşü bu çalışmalarla da desteklenmiştir [91, 92]. Sadece tedavi öncesi değil tedavi

sonrasında da bakılan NLR düzeyleri benzer şekilde azalmış sağkalımla ilişkili saptanmıştır [93]. Metastatik olmayan RHK olgularında da metastatiklerde olduğu gibi azalmış rekürrensiz sağkalım ve kanser ilişkili sağkalım yüksek NLR düzeyi ile koreledir [94].

***Platelet lenfosit oranı (PLR)** yüksekliği de tirozin kinaz inhibitörü alan metastatik RHK'larda kısa genel sağkalımla ilişkilidir [95, 96].

RHK'da laboratuvar ve klinik duruma göre geliştirilmiş risk skorum sistemi de vardır. Bunlardan ilki Memorial Sloan Kettering Cancer Center(MSKCC) risk skorum sistemidir. Serum LDH, kalsiyum ve hemoglobin değeri, nefrektomi yapıp yapılmamış olması ve hastaların performans durumu üzerine kurulmuş 5 maddelik bir değerlendirme sistemidir ve evre 4 hastalarda kullanılır (Tablo2.7). Bu risk faktörleri olmayan hastalarda 1 yıllık sağkalım %71 iken 1 ya da 2 sine sahip olanların 1 yıllık sağkalım oranı %42, 3 ya da 4 üne sahip olanların ise %12'dir. MSKCC prognoz modeli 353 tedavi almamış metastatik RHK'lı hasta ile Cleveland Kliniğinde yeniden değerlendirilerek bu parametrelere önceden radyoterapi almış olması, birden çok yere metastazın bulunması da eklenmiştir. Kemik metastazının olması kötü prognozla ilişkili saptanmıştır [97].

Tablo 2.7. MSKCC Risk Skorum Sistemi

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

Hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı günümüzde metastatik RHK olgularında kullanılacak yeni bir risk skorlama sistemi geliştirilmiştir. Heng modeli denilen bu sistem sunitinib, sorafenib veya bevasizumab+interferon kullanan 645 hastanın verileri incelenerek oluşturulmuştur [98]. Bu modelde 6 risk faktörü bulunmaktadır. (Tablo 2.8)

Tablo 2.8. Heng Risk Skorlama Sistemi

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

Herhangi bir risk faktörünün olmadığı iyi risk kategorisinde ortalama sağkalıma ulaşılmadığı, 2 yıllık genel sağkalımın %75 olduğu görülmüştür. Bir veya iki risk faktörünün olduğu orta risk kategorisinde ortalama sağkalımın 27 ay olduğu ve 2 yıllık genel sağkalımın %53 olduğu gözlenmiştir. Üç veya daha yüksek risk faktörünün olduğu yüksek risk kategorisinde ortalama sağkalımın 8,8 ay olduğu ve 2 yıllık genel sağkalımın %7 olduğu saptanmıştır [98].

2.8. Renal Hücreli Kanser Tedavisi

2.8.1. Lokal Renal Hücreli Kanser Tedavisi

Evre 1-2-3 olanlarda tercih edilen tedavi öncelikle cerrahi rezeksiyondur. Hastalık yayılımı, yaş ve ek komorbiditeler göz önünde bulundurularak radikal nefrektomi ya da nefron koruyucu cerrahiden biri uygulanır. Radikal nefrektomide

böbreğin periferyal rezeksiyonu ile birlikte perirenal yağ doku, bölgesel lenf nodları ve ipsilateral lenf nodu diseksiyonu yapılır. Radikal nefrektomi açık, robotik ya da laparoskopik şekilde yapılmaktadır.

Lenf nodu diseksiyonunun küratif etkisi yoktur. EORTC çalışmasında radikal nefrektomiye lenf nodu diseksiyonunun eklenmesinin progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir [99].

İpsilateral adrenal bez rezeksiyonu büyük üst pol tümörlerinde veya BT'de adrenal bez düzensizliği olan durumlarda önerilmektedir. Görüntüleme yöntemleri ile riskli olmadığı gösterilen olgularda önerilmez.

Bilateral tümör varsa, radikal nefrektomi ile diyaliz ihtiyacı oluşacaksa ya da hasta soliter böbrekli ise parsiyel nefrektomi tercih edilir. Radikal nefrektomi ile karşılaştırıldığında parsiyel nefrektomide mortalite, kardiyovasküler olay ve renal fonksiyon kaybı daha azdır [100, 101]. T1a ve T1b tümörlü hastalara parsiyel nefrektomi önerilir; çünkü erken evre RHK'da parsiyel nefrektomi daha iyi sağkalımla ilişkilidir.

İleri yaş ve ek komorbiditesi olanlarda cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir. Bu hastalarda kriyoterapi ya da radyofrekans ablasyon uygulaması ya da klinik takip önerilmektedir [48, 102-104].

2.8.2. Lokal Renal Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası İzlem

Cerrahi rezeksiyonu sonrası hastaların takibinde %20-30'unda metastaz gelişmektedir. En sık metastaz akciğere olmaktadır. Çoğunlukla ilk 2 yıl içinde metastaz gelişmekte olup 3. yıldan sonra metastaz nadir görülmektedir. Bu nedenle postoperatif dönem izlem oldukça önemlidir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) opere T1a izlemine ilk 2 yıl altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yıllık kontrol şeklinde önermektedir. Her kontrolde öykü, fizik muayene, serum biyokimya bakılmasını önerilmektedir. Abdomen görüntüleme nefrektominin 3. ayında yapılır negatifse sonraki 12. ayda önerilir. İlk 3 yıl, yıllık akciğer görüntülemesi önerilir.

Evre 2 ve 3'te ise T1a ve T1b'ye göre lokal rekürrens ve metastaz riski daha yüksek olduğu için hasta daha sık aralıklarla değerlendirilir. İlk 3 yıl 3-6 ayda bir; sonraki 2 yıl ise yıllık değerlendirme önerilir. Görüntüleme sıklığını ise nefrektomi sonrası 3. ayda başlayacak şekilde ilk 3 yıl 6 ayda bir; sonraki 2 yıl ise yılda bir toraks ve abdomen şeklinde önermektedir. USG düşük riskli hastada bir görüntüleme seçeneği olsa da yüksek riskli hasta grubunda BT tercih edilir. Evre 3 hastalarda USG ile izlem konusunda görüş birliği yoktur ama evre 2 hastalarda USG ile abdomen değerlendirme öneri düzeyi 2B olarak geçmektedir. Kemik ya da kranial görüntülemenin ise rutin değil klinik şüphe ve semptom durumunda yapılması önerilir.

Postoperatif dönemde kullanılan UCLA Integrated Staging System (UISS) ile hastalar düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmaktadırlar. UISS evre I'dekiler düşük risk, evre 2-3'tekiler orta risk, evre 4-5'tekiler yüksek risk kategorilerini oluşturmaktadır. Hastalar buldukları risk kategorisine göre UISS doğrultusunda da takip edilebilirler. UISS'e göre takip edileceklerse;

Düşük risk kategorisindeki hastalara yıllık öykü, muayene, kan biyokimyası ve akciğer tomografisi önerilmektedir. Sonrasında ise 24. ve 48. aylarda abdomen BT önerilmektedir. 5 yıldan sonra nüks olmadığı için bu gruba 5 yıldan sonra takip önerilmemektedir [105].

Orta risk kategorisindeki hastalara 3 yıl boyunca altı ayda bir, 3. yıldan sonra ise yılda bir kontrol önerilmektedir. Kontrollerde öykü, muayene, serum biyokimya, toraks BT önerilmektedir. Abdomen BT 1. yılda ve sonraki her iki yılda bir çekilmelidir. Bu gruptaki hastalar beş yıldan sonra da takip edilmelidirler [105].

Yüksek risk kategorisindeki hastalara ilk 3 yıl boyunca altı ayda bir, 3. yıldan sonra ise yılda bir kontrol önerilmektedir. Kontrollerde öykü, muayene, kan biyokimyası, toraks BT önerilmektedir. Abdominal görüntüleme ilk 2 yıl boyunca altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yılda bir önerilmektedir. Beş yıldan sonra da takip önerilmektedir [105].

2.8.3. Lokal Renal Hücreli Kanserde Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi

NCCN önerilerine göre evre 1, 2 ve 3'te nefrektomi sonrası adjuvan tedavinin rolü yoktur. Randomize çalışmalarda komplet rezeksiyon sonrası RHK'lı olgularda adjuvan IFN- α , yüksek doz IL-2 ya da kombine sitokin tedavisi tek başına izleme karşılaştırıldığında adjuvan tedavinin nüks ya da klinik progresyon zamanında gecikme yaratmadığı görülmüştür [106]. Yeni yapılan çok merkezli faz 3 bir çalışmada (ECOG -ACRN E2805) yüksek histolojik dereceye sahip T1b ve daha büyük tümör çaplı RHK hastalarında nefrektomi sonrası sunitinib / sorafenib plasebo ile karşılaştırıldığında adjuvan tedavinin sağkalıma katkısı saptanmamıştır [107]. Aynı şekilde nefrektomi sonrası adjuvan radyoterapinin de inkomplet rezeksiyon ve lenf nodu tutulumu olsa bile yararı gösterilememiştir.

2.8.4. İleri Evre Renal Hücreli Kanserde Tedavisinde Cerrahi

Cerrahi olarak rezektabl olan evre 4 hastalarda adjuvan tedavi öncesi sitoredüktif cerrahi önerilmektedir. Southwest Oncology Group Trial (SWOG) ve The European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) faz 3 çalışmalarında evre 4 hastalarda nefrektomi sonrası IFN- α tedavisi ve cerrahi yapılmaksızın tek başına IFN- α tedavisi karşılaştırıldığında ortalama sağkalımın cerrahi yapılan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür [108, 109]. İki çalışmanın kombine analizinde ortalama sağkalım süreleri cerrahi yapılan grupta 13,6 ay, tek başına IFN- α alan grupta 7,8 ay bulunmuştur. Sadece akciğer metastazı olan iyi prognostik faktörlere sahip performans durumu iyi olan hastalar sitoredüktif cerrahiden daha çok fayda görür [110]. Uzamış sağkalımın en önemli belirleyicisi rekürrens nefrektomiden ne kadar süre sonra ortaya çıktığıdır. Nefrektomiden sonraki bir yıl içinde metastaz geliştirenlerde 5 yıllık sağkalım %9 iken bir yıldan sonra geliştirenlerde %55 bulunmuştur. Soliter metastazı olanların 5 yıllık sağkalımı %54 iken multipl metastazı olanlarda ise %29 olmuştur [111].

2.8.5. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Radyoterapi

Konvansiyonel ve stereotaktik radyoterapi ağırlı kemik metastazlarında, ağırlı lokal nükslerde ve beyin metastazlarında palyasyon amacı ile etkin olarak kullanılmaktadır [112]. Yüksek riskli hastalarda tümöre yönelik radyoterapi ise etkili değildir [113].

2.8.6. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Kemoterapi

Kemoteröpatik ajanlar RHK tedavisinde etki değildir. Vinblastin, gemitabin, kapesitabin ve fluopirimidinlerle yapılan çalışmalarda en efektif ajanın fluopirimidin olduğu saptanmıştır ve yanıt oranı %5-10 ile sınırlıdır.

2.8.7. İleri Evre Renal Hücreli Kanserde Tedavisinde İmmünoterapi

2.8.7.1. İnterlökin-2

IL-2, periferik dolaşımdaki T lenfositlerinde, tümör hücrelerinde lizise yol açan por oluşturuucu protein sentezini uyarır. Yüksek doz bolus interlökin-2 ile yapılan immünoterapi RHK'ya karşı immün yanıtı aktive ederek hastaların bir kısmında tümör regresyonu sağlamaktadır. 2005'in sonlarına kadar yüksek doz IL-2 ile nadir de olsa tam yanıt alınabilmesi nedeniyle ilk seçenek olarak görülmekteydi [114, 115]. NCCN'e göre unrezektabl ya da nüks şeffaf hücreli RHK'da yüksek doz IL-2 öneri kategorisi 2A ile ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Etkin olmasına rağmen yüksek doz IL-2'nin ciddi toksisitesi mevcuttur ama yapılan çalışmalarda düşük ya da orta doz IL-2'nin, yüksek doz IL-2 kadar efektif olmadığı görülmüştür [116]. Yüksek doz IL-2'nin toksik etkileri ateş, vasküler kaçak sendromu, multiorgan yetmezlik , hipotansiyon, sıvı retansiyonu , azotemi, oliguri, kardiyak aritmiler, metabolik asidoz, dispne, dermatolojik komplikasyonlar şeklindedir [117].

2.8.7.2. İnterferon- α

Antiviral, immünolojik, antianjiojenik ve antiproliferatif etkinliği olan interferon-alfa 1980'lerin ortalarında anti tümör etkinliği saptanan bir ajandır ve

RHK'dayanıt oranı %15 düzeyindedir. Tam yanıt ise çok nadirdir. 2008 yılında yapılan bir meta analizde metastatik RHK tanısı ile IFN- α kullanan hastaların ortalama sağkalımı 11,4 ay; IFN- α kullanmamış hastaların ortalama sağkalımı ise 7,6 ay bulunmuştur. Yani IFN- α kullanan hasta grubu 3,8 ay daha uzun yaşamıştır.

Yüksek doz IL-2 ve IFN- α 'yı karşılaştıran çalışma yoktur fakat düşük doz IL-2 ve IFN- α 'yı karşılaştıran 1998'de yapılan randomize bir çalışmada ikisinde etkinlikleri benzer bulunmuş olup kombine verildiğinde daha iyi yanıt ve daha çok yan etki gözlemlenmiştir [118].

2.8.7.3. Hedefe yönelik ajanlar

Hedefe yönelik tedaviler olan tirozin kinaz inhibitörleri ve anti-VEGF otoantikörleri yaygın olarak birinci veya ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Günümüzde FDA tarafından ileri evre RHK tedavisinde kullanılması onaylanan 7 hedefe yönelik ajan mevcuttur. Bunlar; sunitinib, sofenib, pazopanib, aksitinib, everolimus, temsirolimus, bevasizumab+ IFN- α 'dır.

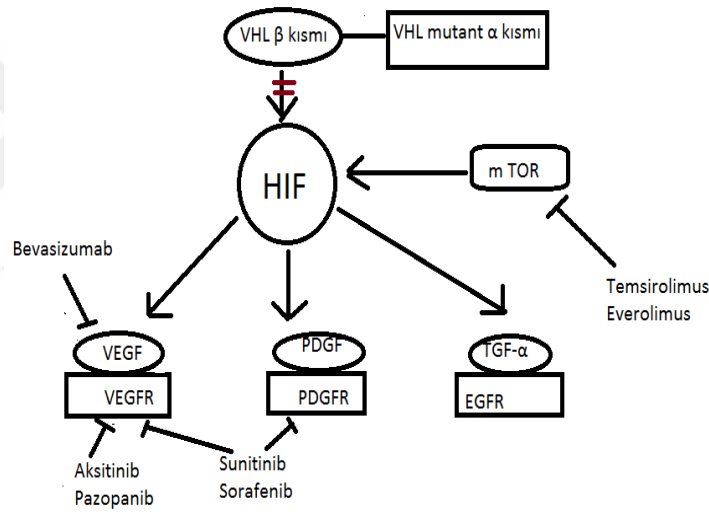
2.8.7.3.1. Hedefe yönelik moleküllerin etki mekanizmaları

Kromozom 3p üzerinde yer alan VHL geni hipoksiyle indüklenebilen faktor-1 (HIF-1) regulasyonundan sorumludur. VHL geninin ürünü olan VHL proteini, elongin B, elongin C ve CUL-2 proteinlerine bağlanarak E3 ubiquitin ligaz kompleksini oluşturur. Ubiquitinler, denature olmuş proteinleri işaretleyerek proteozomlar tarafından ayrıştırılmalarını sağlayan protein kompleksleridir. Dolayısıyla VHL protein kompleksi (E3 ubiquitin kompleksi) önemli proteinlerin degradasyonunu kontrol eder. Bu kompleksin en önemli hedefi HIF-1 α 'dır. HIF-1 α , hipoksik ve stresli durumlarda hücrel cevabı kontrol eden hücre içi bir proteindir. Normal durumlarda, HIF-1 α enzimatik olarak hidroksiledir ki bu da VHL protein kompleksinin HIF-1 α 'ya bağlanarak degradasyonunu sağlar. Böylece HIF-1 α hücre içinde düşük seviyede bulunur. Hipoksik durumlarda ise HIF-1 α hidroksile olmadığı için VHL protein kompleksi HIF-1 α 'ya bağlanamaz ve degradasyonunu sağlayamaz. VHL'deki mutasyonlar HIF-1 α 'ya bağlanmayı engelleyerek HIF-1 α birikimini arttırmaktır. HIF-1 α birikimi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), GLUT-1 ve eritropoietin gibi şeffaf hücreli RHK gelişiminde ve progresyonunda kritik rol

oynağına inanılan proanjiogenetik ve büyüme faktörlerinin upregülasyonuna neden olmaktadır.

VEGF yolağının inhibisyonu iki şekilde olur. VEGF bağlayan monoklonal antikor olan bevasizumabla ya da VEGF yolağındaki intraselüler tirozin kinazların inhibisyonunu sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib gibi moleküllerle inhibe edilir.

RHK patogenezinde rol alan diğer yolak fosfoinositid 3-kinaz ve Akt yolağıdır. PTEN supresör geni ile düzenlenmektedir. Bu yolakta bulunan mammalian target of rapamisin (mTOR) anjiyogenez ve tümör hücre proliferasyonuna neden olur. mTOR’u everolimus ve temsirolimus ile inhibe ederek anjiyogenez ve tümör proliferasyonu inhibe edilir.



Şekil 2.1. Hedefe Yönelik Ajanların Etki Mekanizması

2.8.7.3.2. Sunitinib

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

Faz 3 bir çalışmada daha önceden tedavi almamış 750 metastatik RHK’lı hasta 6 haftalık sikluslar halinde sunitinib veya IFN-α gruplarına randomize edilmiştir. Ara değerlendirmede, ortanca PSK sunitinib grubunda hasta yaşı, cinsiyeti ve MSKCC risk

skorundan bağımsız olarak daha uzun bulunmuştur (sunitinib 11 ay, IFN- α 5 ay; $P<0.001$). Objektif cevap oranları sunitinib grubunda %31, IFN- α grubunda %6 olarak rapor edilmiş ($P<0.001$); son değerlendirmede de bu oran sunitinib grubunda daha yüksek bulunmuştur (%47'ye karşılık %12). GSK analizinde, ortanca sağkalım istatistiksel olarak sınırdan olmakla birlikte sunitinib grubunda daha yüksek bulunmuştur (sunitinib 26,4 ay, IFN- α 21,8 ay; $P=0.051$) [119].

Metastatik RHK hastalarının verilerinin retrospektif incelendiği 2016'da yapılan bir çalışmada ilk basamak tedavi olarak pazopanib ve sunitinib alan hastalar incelendiğinde iki grup arasında GSK farkı bulunmamıştır. (22,3 aya karşılık 22,6 ay $p=0,65$) [120].

Bu çalışmalara ve sunitinibin tolerabilitesine dayanılarak NCCN sunitinibi birinci basamak tedavide kategori 1 düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.3. Sorafenib

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

Şeffaf hücreli RHK'da sorafenibin IFN- α 'ya göre etkinliğini ve güvenilirliğini inceleyen faz 2 bir çalışmada 189 şeffaf hücreli RHK hastası IFN- α veya sorafenibe randomize edilmiştir. Progresyon halinde sorafenib kolundakilerin dozunun 2x400 mg'dan, 2x600 mg'a yükseltilmesi, IFN- α alanların ise sorafenibe geçmesine izin verilmiştir. PSK sorafenib kolunda 5,7 ay iken IFN- α kolunda 5,6 ay bulunmuştur. Progresyon halinde sorafenib dozu artırılanlar veya IFN- α kolundan sorafenib koluna geçenlerde PSK'nın arttığı görülmüştür. Sorafenib kolundakilerde yan etkiler daha az görülmüştür. Sorafenib kolundakilerde tümör regresyonu %68,2 iken IFN- α kolunda %39 bulunmuştur [121]. Metastatik RHK hastalarının birinci basamak tedavisinde IFN- α ile benzer PSK gösterdiği anlaşılmıştır.

NCCN sorafenibi nüksü olan ya da evre 4 şeffaf hücreli RHKolgularında birinci basamak tedavide kategori 2A düzeyinde önermektedir.

Sorafenibin ikinci basamak tedavide kullanılabileceğine dair ilk veriler TARGET (Treatment Approaches in Renal cell cancer Global Evaluation) çalışması ile elde edilmiştir. TARGET çalışması RHK'da tirozin kinaz inhibitörlerinin

etkinliğini araştıran ilk faz III alışmadır [122]. Metastatik 903 şeffafhücreli RHK'lı hasta oral sorafenib (günde iki kez 400 mg) (n=451) veya plasebo (n=452) gruplarına randomize edilmişlerdir. Ortanca PSK sorafenib grubunda 5,9 ay iken plasebo grubunda ise 2,8 ay olarak rapor edilmiştir (P<0.001). İlaça bağlı yan etkiler, plasebo ile karşılaştırıldığında sorafenib grubunda belirgin olarak daha fazladır.

Sorafenib ya da sunitinib kullanımının plasebo grubu ile karşılaştırıldığında sağkalıma faydası olmadığını destekleyen çalışmalarda mevcuttur. ECOG-ACRIN E2805 çalışmasında sunitinib (n=647) sorafenib (n=649) ve plasebo (n=647) kollarına randomize ayrılan hastaların izlemlerinde ortalama hastalıksız sağkalım sunitinib grubunda 5,8 yıl (HR=1,02 , p=0.8038), sorafenib grubunda 6,1 yıl (HR=0,97, p=0.7184), plasebo grubunda 6,6 yıl bulunmuştur [107].

2.8.7.3.4. Pazopanib

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

Pazopanibin etkinliğini değerlendiren faz 3 çok merkezli randomize bir çalışmada önceden sitokin tedavisi almış veya hiç tedavi almamış lokal ileri ve/ veya metastatik RHK'lı hastalar oral pazopanib (800 mg/ gun) (n=290) veya plasebo (n=145) gruplarına randomize edildikten sonra bakılan ortanca PSK tüm populusyonda pazopanib grubunda daha uzun bulunmuştur (9,2 aya karşılık 4,2 ay, P<0.0001). Daha önce tedavi almamış olan hastalarda PSK pazopanib kolunda 11,1 ay iken plasebo kolunda 2,8 ay bulunmuştur (p<0,0001). Daha önce sitokin tedavisi almış hastalarda PSK pazopanib alanlarda 7,4 ay iken plasebo alanlarda 4,2 ay bulunmuştur (p<0,001) [123].

COMPARZ çalışmasında sunitinib, pazopanib ile karşılaştırılmış olup PSK iki kolda da benzer bulunmuştur (pazopanib kolunda 8,4 aya karşılık sunitinib 9,5 ay, p>0,05). Çalışmada her iki grubun benzer GSK gösterdiği saptanmıştır (pazopanib kolunda 28,4 ay iken sunitinib kolunda 29,3 ay, p=0,28). Yan etkiler ve hayat kalitesi testlerine göre pazopanibin daha iyi tolere edildiği saptanmıştır [124].

COMPARZ çalışmasının sonuçları faz 3 çalışma olan ve 2014'te yapılan PISCES alışması ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada hastaların %70'i yan etkilerinin daha az olması nedeniyle pazopanibi tercih etmiştir (P<0.001) [125].

NCCN pazopanibi nüks olan ya da evre 4 şeffaf hücreli RHK olgularında birinci basamak tedavide kategori 1 düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.5. Aksitinib

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

İkinci basamak tedavide sorafenible karşılaştırıldığında aksitinibin daha uzun PSK ve daha iyi objektif yanıtla ilişkili olduğu görülmüştür. İlk basamakta aksitinibi sorafenible kıyaslayan faz 3 randomize bir çalışmada aksitinible PSK sorafenib grubuna kıyasla 3,5 ay daha uzun bulunurken yan etkiler aksitinib grubunda daha fazla görülmüştür [126].

Metastatik RHK tanılı hastalarda aksitinib doz titrasyonunun etkinliği ve güvenliği ile ilgili yapılan randomize faz 2 başka bir çalışmada tüm hastalar 4 hafta boyunca günde iki kez 5 mg dozunda aksitinib aldıktan sonra plasebo titrasyon grubu (günde iki kez 5 mg) ve artmış titrasyon grubu (günde iki kez önce 7 mg sonra 10 mg şeklinde doz artımı) olarak randomize edildikten sonra doz artımı yapılan grupta objektif yanıtın daha yüksek olduğu görülmüştür [127].

Bu çalışmalara göre NCCN aksitinibi ilk basamak tedavide kategori 2A düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.6. Bevasizumab

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

Çok merkezli faz 3 çalışma olan AVOREN çalışmasında daha önceden hiç tedavi almamış 649 metastatik RHK hastası IFN- α veya bevasizumab+IFN- α 'ya randomize edilmiştir. İstatistiksel anlamlı olacak şekilde PSK bevasizumab+IFN- α kolunda daha iyi bulunmuştur (10,2 aya karşılık 5,4 ay, $p<0,0001$). Ayrıca objektif yanıt oranı da bevasizumab+IFN- α kolunda anlamlı olarak daha yüksektir (%31'e karşılık %13, $p<0,0001$) [128, 129].

Bevasizumab ile ilgili bir diğer çalışma ise CALGB 90206 (Cancer and Leukemia Group B) dir. Bu çalışmada metastatik RHK'lı hastalar (n=732) IFN- α veya IFN- α +bevasizumab tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Bevasizumab + IFN-

α kolunda ortanca PSK 8,5 ay iken yalnız IFN- α alanlarda 5,2 ay bulunmuştur ($p<0,0001$) Bevasizumab+IFN- α alanların ortanca GSK 18,3 ay iken yalnız IFN- α alanların ise 17,4 ay bulunmuştur ($p=0.069$) [130]. NCCN bevasizumab+IFN- α 'yı nüks ya da evre 4 şeffaf hücreli RHK hastalarında kategori 1 düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.7. Temsirolimus

Temsirolimus mTOR'u inhibe eden bir rapamisin analogudur. Etkivitesi çok merkezli randomize faz 3 çalışma olan ARCC çalışmasında incelenmiştir. Bu çalışmada daha önceden sistemik tedavi almamış 626 kötü prognozlu metastatik RHK'lı hasta 3 gruba randomize edilmişlerdir: 3 MU IFN- α haftada 3 kez s.c. (18 MU'ye çıkılacak şekilde) ($n=207$); temsirolimus 25 mg ($n=209$); temsirolimus 15 mg+ 6 MU IFN- α haftada 3 kez s.c. kombinasyonu ($n=210$). PSK tek başına temsirolimus alanlarda, tek başına IFN- α alanlara göre daha uzun bulunmuştur ($P<0.001$) (ortanca PSK temsirolimus, IFN- α ve kombinasyon grupları için sırasıyla 3,8 ay, 1,9 ay ve 3,7 ay). Ortanca GSK temsirolimus grubunda IFN- α ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha uzundur (temsirolimus 10,9 ay iken IFN- α 7,3 ay; $P=0.008$) [131].

NCCN temsirolimusu kötü prognozlu nüks hastalarda ve unrezektabl evre 4 şeffaf hücreli RHK hastalarında ilk basamak tedavi olarak kategori 1 düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.8. Everolimus

Oral bir mTOR inhibitörüdür. Faz 3 RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 given Daily) çalışmasında VEGFR hedefe yönelik tedavi altında progresyon gelişen 416 metastatik RHK'lı hasta everolimus (günde 10 mg oral) ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Plasebo alan hastalarda progresyon olması durumunda everolimus grubuna geçişe izin verilmiştir. Ortanca progresyonsuz sağkalımın everolimus grubunda plaseboya oranla belirgin olarak daha uzun çıkması üzerine (4 aya karşılık 1,9 ay, $P<0.0001$) çalışmanın çift-körlü fazı sonlandırılmıştır. Hastalık stabilizasyonu everolimus alanların %63'ünde, plasebo alanların ise %32'sinde gözlenmiştir. GSK açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunmama ile birlikte plasebodan everolimusa geçişlerin olumsuz etkileri de hesaplandığında, plasebo ile karşılaştırıldığında everolimusun sağkalımı 1,9 kat uzattığı gösterilmiştir [132].

2.8.7.3.9. Nivolumab

İmmün sistem aktive edildikten sonra immünolojik yanıtın aşırıya kaçıp otoimmün olaylara neden olmaması için sistemi kontrol eden ‘kontrol noktaları’ vardır. CTLA-4 molekülü immün aktivasyonun kontrolünü daha erken bir dönemde (Birinci kontrol noktası), PD-1 molekülü ise immünolojik kontrolü biraz daha geç bir dönemde (ikinci kontrol noktası) sağlamaktadır. PD-1 molekülüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan nivolumab metastatik RHK’da kullanılmaya başlanmıştır. CheckMate 025 çalışmasında mTOR inhibitörü haricinde bir veya daha fazla ajanla tedavi edilmiş 821 evre 4 şeffaf hücreli RHK’lı hasta nivolumab (3 mg/kg iki haftada 1) ve everolimus (10 mg/gün) gruplarına randomize edilmiş olup izlem sonunda genel sağkalımın nivolumab grubunda 5,4 ay daha uzun olduğu görülmüştür. (25 ay karşılığında 19,6 ay) [133]. Tedavi ilişkili herhangi bir greydde advers etki everolimus alanların %88 inde görülürken nivolumab alanların %79’unda görülmüştür. En sık yan etki nivolumab grubunda %2 ile greyd 3-4 yorgunluk olurken everolimus grubunda %8 ile anemi olmuştur.

Diğer anti-PD-1 otoantikorları olan atezolizumab, avelumab ve pembrolizumab ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

NCCN CheckMate 025 çalışması sonrası nivolumabı sonraki basamak tedavi seçeneği olarak kategori 1 düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.10. Lenvatinib+ Everolimus

Standart tedaviye dirençli diferansiye tiroid kanserinde yeni kullanıma giren tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha önce antianjiojenik ajan kullanmış metastatik ya da unrezektabl 153 şeffaf hücreli RHK hastası yapılan faz 2 çalışmada randomize olarak lenvatinib, everolimus ya da lenvatinib+everolimus olarak 3 gruba ayrılmış olup PSK ve GSK lenvatinib+everolimus alan grupta everolimus monoterapisi alan gruba göre daha uzun bulunmuştur [134].

NCCN 2016 da yapılan bu çalışmadan sonra lenvatinib+ everolimusunu sonraki basamak tedavi seçeneği olarak kategori 1 düzeyinde önermektedir.

2.8.7.3.11. Cabozantinib

Tirozin kinaz inhibitörüdür. Progresif medüller tiroid kanserinde FDA onayı alan cabozantinibin RHK'da kullanımı ile ilgili ilk çalışma METEOR adlı faz 3 çalışma olup daha önce başka tirozin kinaz inhibitörleri ile progrese olan 658 RHK'lı hasta cabozantinib (60mg/gün), everolimus (10 mg/gün) kollarına randomize edildikten sonra izlemde progresyonsuz sağkalımın cabozantinib kolunda 7,4 ay, everolimus kolunda ise 3,8 ay olduğu görülmüştür. Objektif yanıt oranı cabozantinib için %21, everolimus için %5 bulunmuştur [135]. METEOR çalışmasının final analizlerinde cabozantinib kolunda GSK 21,4 ay iken everolimus kolunda 16,5 ay bulunmuştur. En sık advers etkiler cabozantinib grubunda hipertansiyon, diyare ve yorgunluk iken everolimus grubunda anemi, yorgunluk ve hiperglisemidir [136].

NCCN 2015'de yapılan bu çalışmadan sonra cabozantinibi sonraki basamak tedavi seçeneği olarak kategori 1 düzeyinde önermektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Tasarım

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Ankara Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş ve 9 Ocak 2017 tarihli toplantı ve 01-03-17 numaralı karar ile araştırma onayı alınmıştır ve onay Ek-1'de verilmiştir.

3.2. Olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2006-2016 yılları arasında RHK tanısı ile izlenen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların dosyaları, demografik bilgileri, tümörün histopatolojik tipi, derecesi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, metastaz zamanı, metastaz bölgeleri, uygulanan tedaviler, hastaların genel sağkalımları değerlendirildi. Hastaların tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilirken bakılan trombosit, hemoglobin, kalsiyum, LDH düzeyleri incelendi.

- a) Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Herhangi bir basamakta tirozin kinaz inhibitörü alan hastalar cinsiyet, ek komorbidite ayrımı yapılmadan çalışmaya dahil edildi.
- b) Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: 18 yaşından küçük olan ve ikinci bir malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi ve Genel Sağkalım Tanımı

SII (sistemik immün inflamasyon indeksi) nötrofilin trombosit değeri ile çarpımının lenfosit oranı olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK), metastatik hastalık tanı tarihinden ölüme kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ya da ordinal değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verildi. Prognostik faktörlerin, GSK üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. Sağkalım analizleri; tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, grup içi karşılaştırmalar için Log Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analiz için Cox-regresyon analizi ile sağkalım ile ilişkili faktörlerle incelendi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Veri analizi için, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 19.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Özellikleri

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yukarıda belirtilen tarihler arasında başvurmuş ve dahil edilme ve dışlanma kriterleri göz önünde bulunarak uygunluğu tespit edilmiş 151 renal hücreli kanser hastası dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 117'si (%78,5) erkek, 34'ü (%21,5) kadındı. Yüzellibir hastanın 132'sinin (%87) metastatik hastalık olduğu saptandı. Hastaların ortanca yaşı 60 (41-89) saptandı. Hastaların 38'inde (%25,8) sigara öyküsü, 26'sında (%17,8) diyabet, 47'sinde (%32,2) hipertansiyon vardı. Tanı anında hastaların %54,3'ünde (n=63) anemi, %24'ünde (n=25) hiperkalsemi, %65,1'inde (n=71) LDH yüksekliği, %11,2'sinde (n=13) trombositoz saptandı. Çalışmaya alınan renal hücreli kanser hastalarının genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

4.2. Tümör Özellikleri

En sık görülen histoloji %89,6 (n=120) ile şeffaf hücreli iken, papiller alt tip %4,5(n=6) oranında izlendi. Olguların %27,3'ünde sarkomatoid özellik saptandı. Hastaların %46'sında (n=70) tümör sol böbrek yerleşimliydi. Sadece 1 olguda tümör bilateralite göstermekteydi. Hastaların 116'sına (%76,8) nefrektomi yapıldı. Bunların sadece %4,3'ü (n=5) parsiyel nefrektomi olurken geri kalanı total nefrektomi olmuştu. Total nefrektomi olan hastaların 4'ünde cerrahi sınır pozitif saptandı. Sadece 4 hastada akciğer metastazektomisi yapılmıştı. En sık izlenen T evresi T3 (%39,7) iken, T2 görülme oranı %32,1'di. Tanı anında evrelere bakıldığında en sık evre 4 (%68,3) saptandı. En sık izlenen tümör histolojik greydi %38,9 ile greyd 3'tü. En çok metastazın %66 ile (n=101) akciğere olduğu görüldü. Hastaların %29,8'inde (n=45) kemik, %17,2'sinde (n=26) karaciğer, %4,6'sında (n=7) beyin metastazı saptanırken sadece 3 hastada tiroid, 1'er hastada ise cilt, kemik iliği ve nazal kavite metastazı olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Olgular ve Tümör Özellikleri

Hasta Sayısı	151
Yaş(yıl) Ortanca	60 (41-89)
Cinsiyet Kadın Erkek	34(%22,5) 117(%77,5)
Sigara Hiç içmemiş İçmiş Bilinmiyor	16(%10,9) 38(%25,8) 93(%63,3)
Hipertasyon Yok Var	99(%67,8) 47(%32,2)
Diyabet Yok Var	120(%82,2) 26(%17,8)
T evresi T1 T2 T3	22(%28,1) 25(%32,1) 31(%39,7)
Başlangıç evresi Evre 1 Evre2 Evre3 Evre4	12(%9,8) 6(%4,9) 10(%8,1) 84(%68,3)
Histolojik tip Şeffaf Papiller Diğer	120(%89,6) 6(%4,5) 8(%5,9)
Fuhrman histolojik greydi Greyd 1 Greyd 2 Greyd 3 Greyd 4	2(%2,2) 27(%30) 35(%38,9) 25(%27,8)
Sarkomatoid özellik Var Yok	15(%27,3) 40(%72,7)
Radyoterapi alma durumu Hayır Evet	74(%58,3) 53(%41,7)
Kemik metastazı varlığı Hayır Evet	87(%62,6) 52(%37,4)
Santral sinir sistemi metastazı varlığı Hayır Evet	130(%97,7) 3(%2,3)

4.3. Renal Hücreli Kanser Hastalarında Uygulanan Tedaviler

İlk basamakta 128 hasta interferon- α ile, beşi tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edildi. Hastaların 93'ü herhangi bir basamakta en az bir tirozin kinaz inhibitörü aldı. İkinci basamakta tirozin kinaz inhibitörü alan hastaların 20'si üçüncü basamak tedavi olarak everolimus alırken 6'sı farklı tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edildi. Tirozin kinaz inhibitörü alan 93 hastanın 71'i (%77,2) sunitinibi, 15'i (%16,4) pazopanibi, 4'ü (%3,7) sorafenibi, 3'ü (%2,5) aksitinibi ilk basamak tedavi olarak aldı. Hastaların 32'sine (%43,3) radyoterapi uygulandı. Otuzaltı hasta kemik metastazi nedeniyle (%45,5) bisfosfonat aldı. Bisfosfonat alan hastaların 32'sinde (%88,8) zolendronat, 4'ünde (%11,2) klondronat kullanıldı. Ortalama bisfosfonat kullanım süresi 6,3 ay saptandı.

4.4. Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen Hastaların Genel ve Laboratuvar Özellikleri

Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen 93 metastatik RHK hastasının verileri incelendi. Hastaların ortanca tedavi süresi 11 ay saptandı. Hiperkalseminin %22'sinde, aneminin %53,6'sında, LDH yüksekliğinin %60,9'unda, trombositozun ise %13'ünde geliştiği görüldü. Tirozin kinaz inhibitörü alan hastaların %26,7'si (n=20) toksisite, %85,3'ünde (n=64) progresyon nedeniyle tedavi kesildi. Progresyon saptanan 6 kişi (%23,1) başka bir tirozin kinaz tedavisine, 20 kişi (%76,9) everolimus tedavisine geçtiği saptandı.

Tablo 4.2. Tirozin Kinaz İnhibitörü Alan Hastalarda Prognozla İlişkili Olabilecek Laboratuvar Parametreleri

Tirozin Kinaz inhibitörü alan hastalar (%)	
Anemi	
Yok	46,4
Var	53,6
Hiperkalsemi	
Yok	78,0
Var	22,0
LDH yüksekliği	
Yok	39,1
Var	60,9
Trombositoz	
Yok	87,0
Var	13,0

4.5. Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen Hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)

Hastaların tedavi anındaki hemogramları baz alınarak sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) hesaplandı. Ortanca SII değeri 844 saptandı. Bu değerin üzerindeki değerlere sahip olan hastalar SII yüksek, altındaki değerlere sahip olan hastalar SII düşük olarak kabul edilerek iki grup oluşturuldu.

4.6. Hastaların Genel Sağlık Analizi

Tirozin kinaz inhibitörü alan hastaların ortanca GSK 17 (11,6-22,3) aydı. Erkek hastalarda ortanca GSK oranı daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadı (18 aya karşılık 16 ay $p=0,721$). Nefrektomi yapılan hastaların ortanca GSK 17 ay iken yapılmayan hastaların ortanca GSK 13 ay bulundu ($p=0,195$). Sarkomatoid tümöral özelliğe sahip olan hastalarda ortanca GSK 8 ay iken sarkomatoid olmayanlarda ortanca GSK 13 ay bulundu ($p=0,081$). Hastalar Fuhrman histolojik greydi 0-1-2 ve 3-4 olanlar olmak üzere değerlendirildiğinde greyd 0-1-2 olan hastalarda ortanca GSK 24 ay iken greyd 3-4 olanlarda 11 ay saptandı ($p=0,005$).

Hiperkalsemisi olan hasta grubunda ortanca GSK düşük bulundu. (7 aya karşılık 18 ay, $p=0,013$). Aynı şekilde anemisi olanlarda ortanca GSK anlamlı ölçüde düşük saptandı (41 aya karşılık 13 ay $p=0,001$). Trombositozu olan hastalarda ortanca GSK 6 ay iken olmayanlarda 18 ay saptandı ($p=0,01$). SII değeri yüksek olan hasta grubunda ortanca GSK 11 ay iken SII değeri düşük olan grupta ortanca GSK 22 ay bulundu ($p=0,008$).

Hastalar ECOG performans durumlarına göre değerlendirildiğinde performansı 0-1-2 olan hasta grubunda GSK 18 ay iken 3-4 olan hasta grubunda 6 ay saptandı ($p=0,000$).

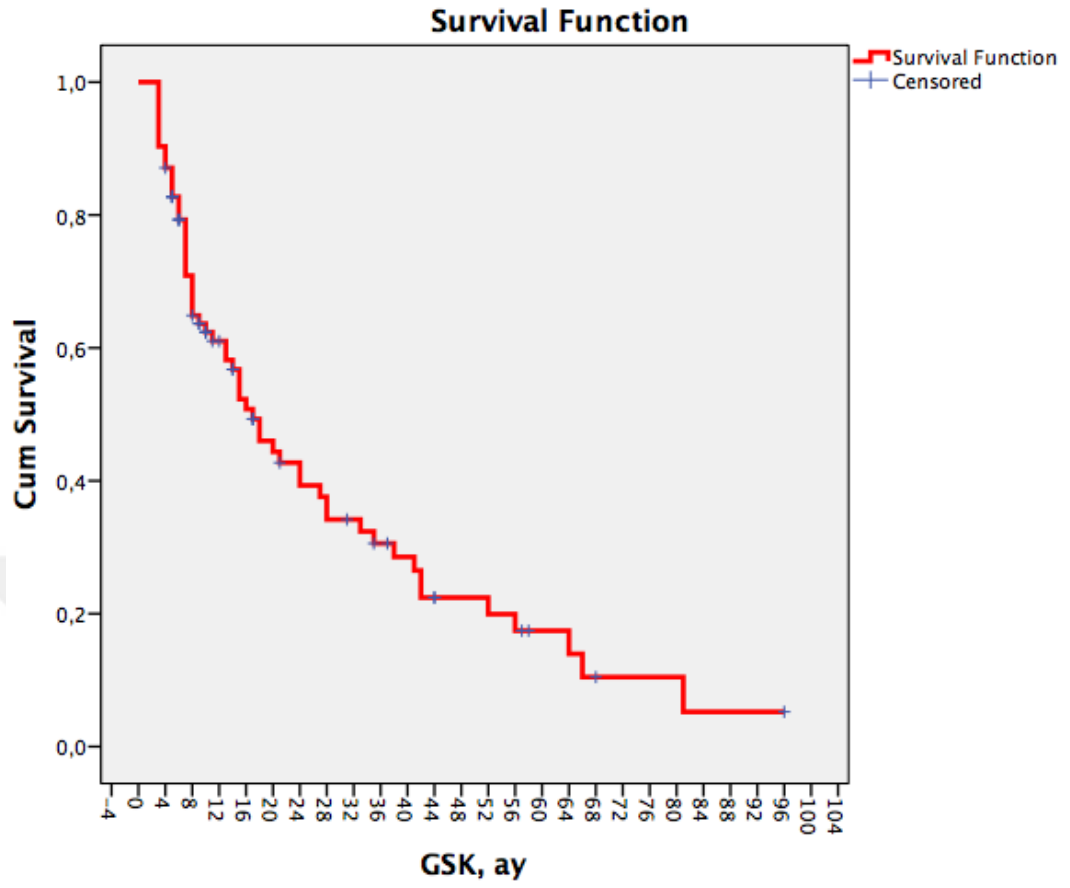
Tek değişkenli analizde GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olan değişkenler, çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde anemi, SII, metastatik bölge sayısı ve ECOG performans durumunun GSK ile ilişkili olduğu tespit edildi. (Tablo 4.4)

Tablo 4.3. RHK Hastalarında Genel Sağkalım Özellikleri

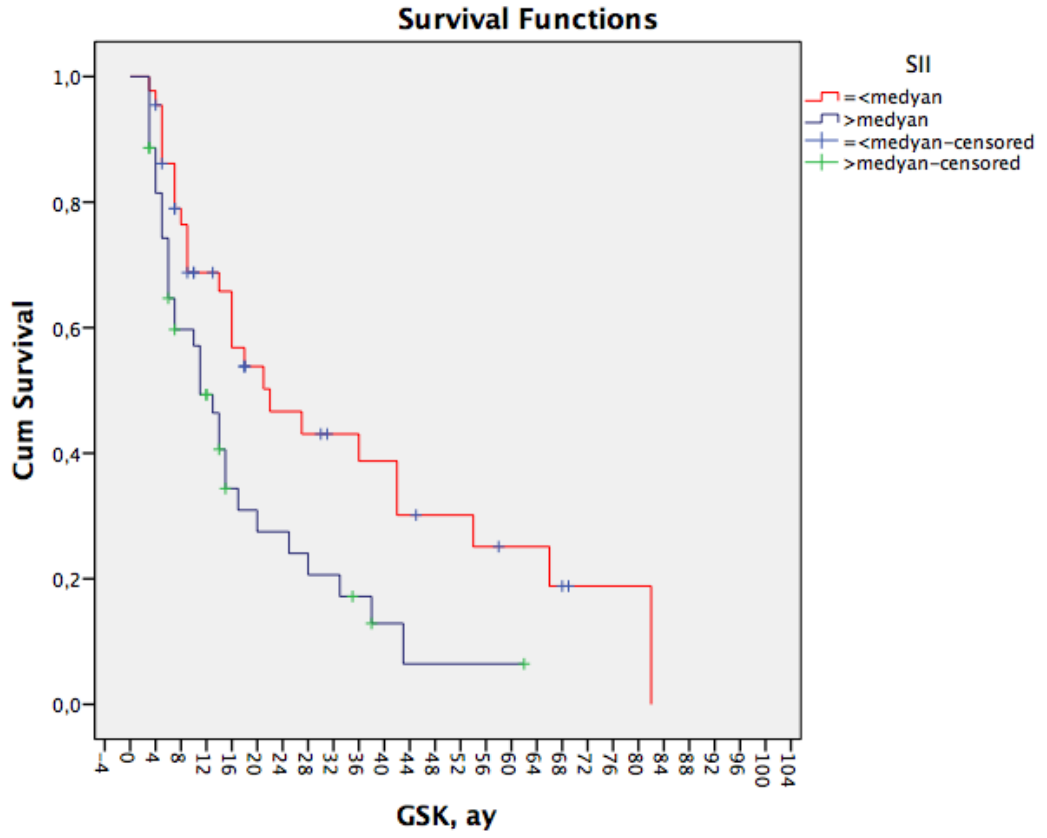
	Genel Sağkalım	
	(95% GA) ay	P
Genel değerler	17(11,6-22,3)	
Cinsiyet		
Kadın	16 (6,2-25,7)	0,721
Erkek	18(12,4-23,5)	
Nefrektomi		
Var	17(8,0-25,9)	0,195
Yok	13(5,4-20,5)	
Sarkomatoid özellik		
Var	8(2,1-13,8)	0,081
Yok	13(4,1-21,3)	
Fuhrman greyd		
0-1-2	24(9,7-38,2)	0,005
3-4	11(2,7-19,2)	
Anemi varlığı		
Yok	41(12,7-69,2)	0,001
Var	13(12,1-19,8)	
Hiperkalsemi varlığı		
Yok	18(5,0-30,9)	0,013
Var	7(2,1-11,8)	
LDH Yüksekliği		
Yok	17(11,4-22,5)	0,969
Var	15(3,9-26,0)	
Trombositoz varlığı		
Yok	18(10,9-25,0)	0,01
Var	6(1,8-10,1)	
SII		
844 ve altı	22(8,6-35)	0,008
844 üstü	11(7,2-14,7)	
ECOG performans durumu		
0-1-2	18 (12-23,9)	0,000
3-4	6 (2,3-9,6)	

Tablo 4.4. Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizle değerlendirilmesi

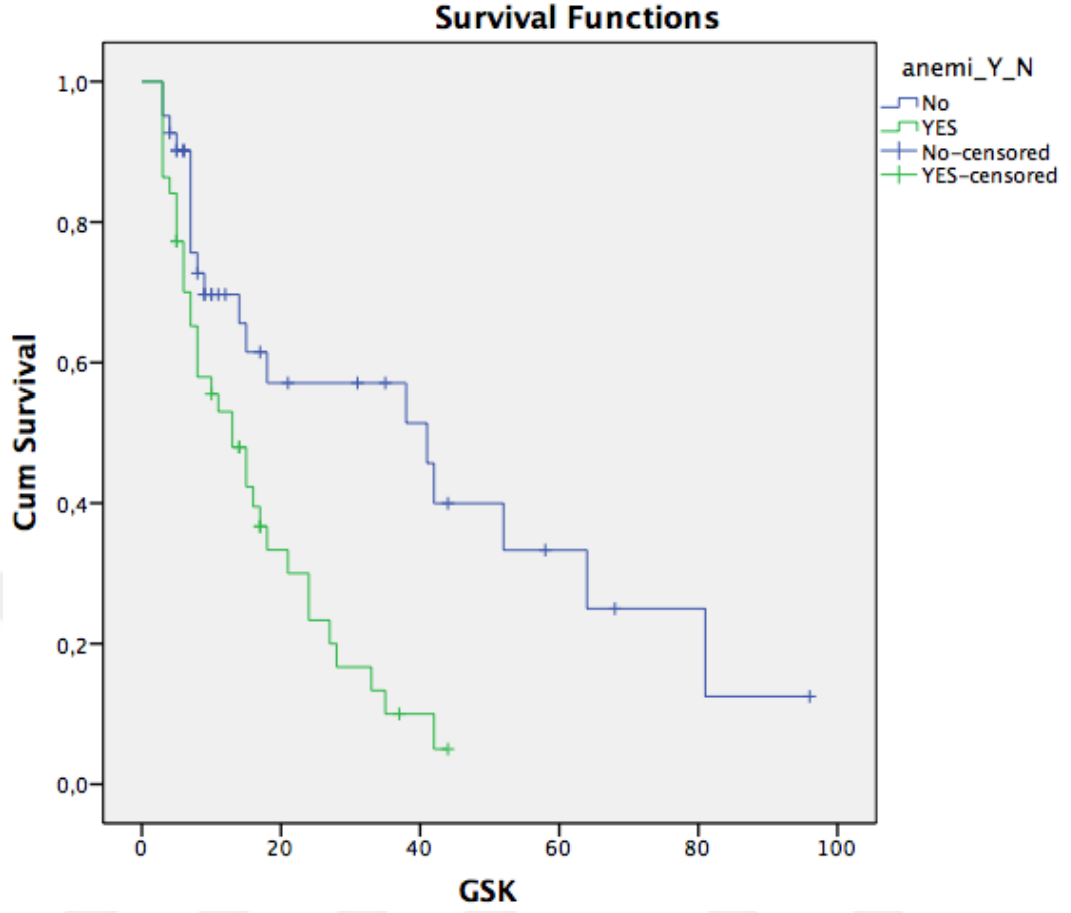
Parametreler	Hazard oranı (%95 GA)	P değeri
Anemi (var/yok)	2,697 (1,329-5,472)	0,006
Kalsiyum (yüksek/normal)	0,702 (0,297-1,660)	0,421
SII (yüksek/ düşük)	2,040 (1,112-3,745)	0,021
Trombositoz (var/yok)	0,972(0,362-2,612)	0,955
Metastatik bölge sayısı (1/daha fazla)	1,638(1,137-2,359)	0,008
ECOG performans skoru (0-1-2 / 3-4)	2,573(1,094-6,050)	0,030



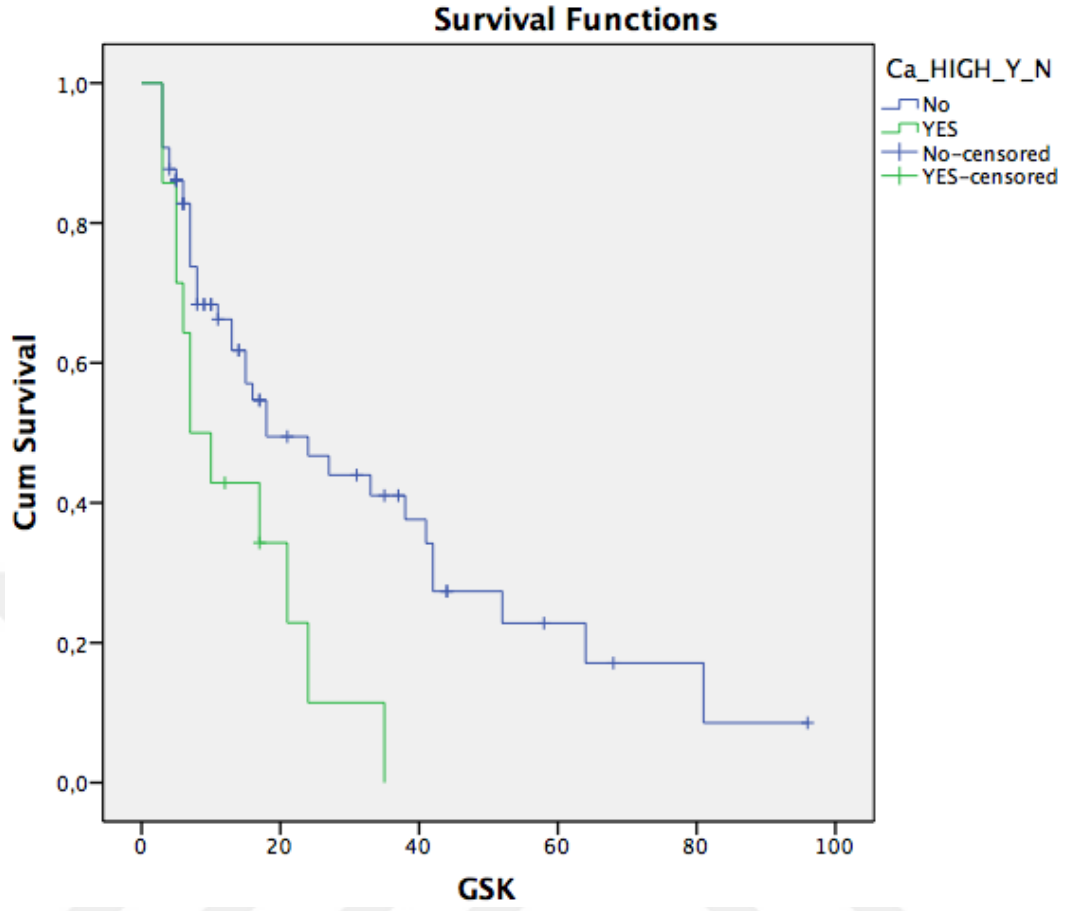
Şekil 4.1. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında ortanca genel sağkalım



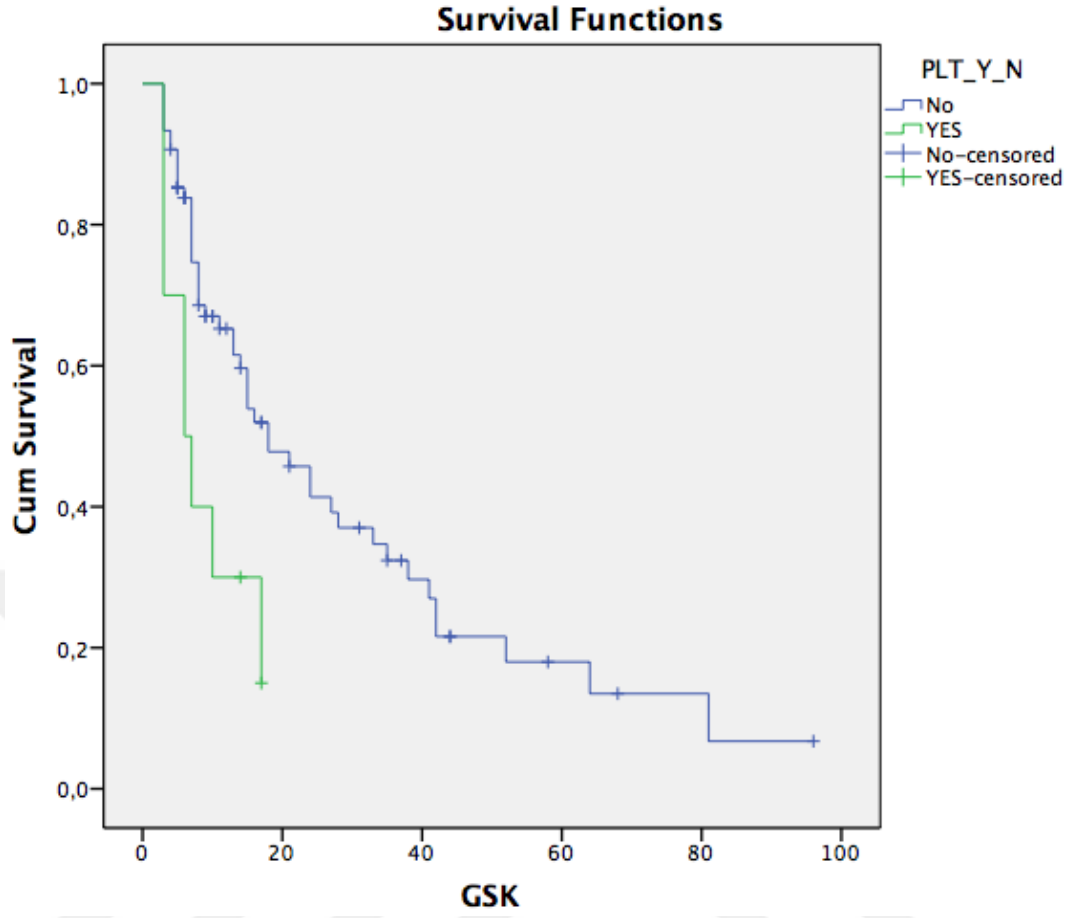
Şekil 4.2. Tirozin kinaz inhibitörü alan ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında SII genel sağkalım ilişkisi



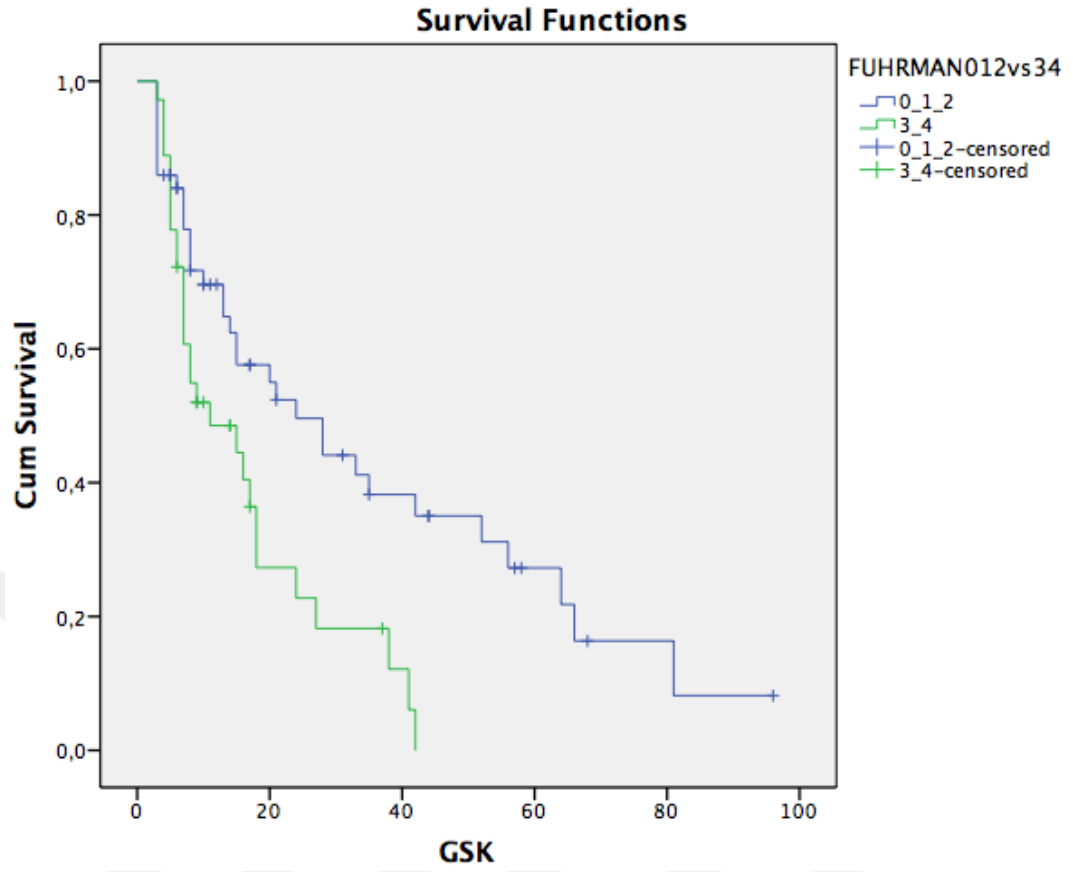
Şekil 4.3. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında anemi genel sağkalım ilişkisi



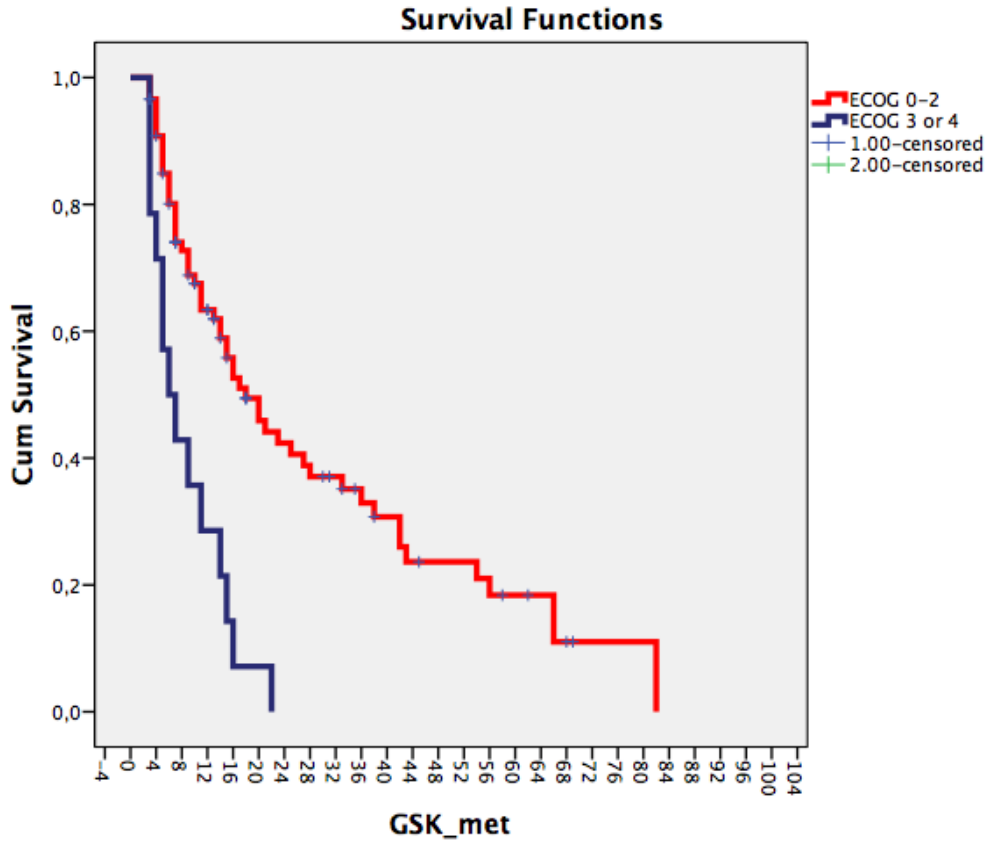
Şekil 4.4 Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında hiperkalsemi genel sağkalım ilişkisi



Şekil 4.5. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında trombositoz genel sağkalım ilişkisi



Şekil 4.6. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında Fuhrman histolojik greydi ve genel sağkalım ilişkisi



Şekil 4.7. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik RHK olgularında ECOG performans durumu ve genel sağkalım ilişkisi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu araştırmada RHK hastalarında inflamatuvar özelliklerin prognoz ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 151 hastanın verisi incelenmiştir. Hastaların SII değerleri ortanca değer baz alınarak bu değere göre yüksek ve düşük olarak gruplandırıldığında SII yüksekliğinin daha kısa GSK ile ilişkili olduğu gözlendi (22 aya karşılık 11 ay $p=0,008$). Hastaların diğer laboratuvar ve genel özellikleri de sağkalım açısından değerlendirildiğinde anemi, hiperkalsemi, trombositoz daha kısa GSK ile ilişkili bulunurken LDH yüksekliği ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fuhrman histolojik greydi 3-4 olan hastalarda greydi 0-1-2 olan hastalara göre daha kısa GSK saptanmıştır.

İnflamasyon ve kanser arasındaki ilişki son dekadlarda oldukça araştırılan bir konu olmuştur. İmmün sistem hücreleri tümör büyümesi, anjiogenez ve metastazı sağlayan sitokin ve kemokinleri üreterek inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynarlar [137]. Trombositler tümör hücre ekstrasvazyonunu sağlarken nötrofiller adezyonu ve tümör yayılımını sekrete ettiği büyüme faktörleri ile sağlar. Lenfositler ise hücre ölümünü indükler, tümör hücre proliferasyon ve migrasyonunu inhibe eder. Sonuç olarak inflamasyon tümör progresyonunu sağlayan tümör mikroçevresini etkilemiş olur. Birçok alışma periferik inflamasyon hücreleri baz alınarak oluşturulmuş prognostik indeksleri değerlendirmiştir. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) bu prognostik indekslerden çalışmalarda en çok incelenenidir. NLR meme, mide, akciğer ve pankreas kanseri, kolorektal ve renal hücreli kanserde prognozla ilişkili bulunmuştur [138-143]. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) nötrofilin trombosit değeri ile çarpımının lenfosit oranıdır. Bira dekad önce sepsiste değerlendirilen bu indeks onkolojide ilk olarak 2013 yılında hepatosellüler kanserde immün yanıt hücrelerinin prognoza etkisi araştırılırken değerlendirilmiş olup yüksekliğinin azalmış PSK ve GSK ile ilişkili olduğu saptanmıştır [144]. Bu çalışmada rezeksiyon yapılan 133 hepatosellüler kanser hastası değerlendirilmiş olup ROC eğrisi ile SII için cut off değeri 330 saptanmıştır. Düşük SII değerine sahip olan grubun GSK'nın daha uzun olduğu grlmştir (63,3 aya karşılık 37,3 ay).

Renal hücreli kanserde sistemik immün inflamasyon ile ilgili ilk çalışma 2016'da yapılmıştır. Bu çalışmada 335 sunitinib alan metastatik RHK'lı hasta retrospektif olarak değerlendirildiğinde yüksek SII değeri olan hastaların PSK ve GSK; düşük SII değeri olan hastalara göre oldukça düşük saptanmış olup SII objektif yanıt ile ilişkili bulunmuştur [2]. Bizim çalışmamızda da SII değeri yüksek olanlarda düşük olanlarla karşılaştırıldığında genel sağkalımın daha kısa olduğu görüldü (11 aya karşılık 22 ay $p=0,008$). Kalsiyum ve hemoglobin değerlerine bakıldığında anemi ve hiperkalseminin GSK azlığı ile ilişkili olduğu görüldü. Heng risk skorlama sisteminde yer alan trombosit yüksekliği de çalışmamızda sağkalım azlığı ile ilişkili saptandı.

Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle, retrospektif çalışmaların doğası gereği sahip olduğu kısıtlılıklarını taşımaktadır. Bunun dışında bu çalışmanın başta hasta sayısının az olması olmak üzere diğer kısıtlılıkları mevcuttur. Çok daha geniş hasta sayısı ile yapılan çalışmalar ile sağkalım analizleri daha anlamlı sonuçlar verebilirdi. Bir diğer kısıtlılık da histolojik alt tiplerin ve tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin heterojen olmasıdır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bazı klinik verilere ulaşamamıştır. Bu nedenle daha önceden tanımlanmış bazı risk skorları ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu veriler ışığında SII, RHK hastalarında prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabilir. Çalışmamız daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, klinik verilerin daha iyi derlenebildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. SII değeri yüksek hastaların daha olumsuz sağkalıma sahip olduğu göz önüne alındığında, bu grup hastaların daha etkili tedavilere ihtiyaç duyduğu açıktır. Dolayısıyla bundan sonraki randomize kontrollü çalışmalarda hastaların tabakalandırılmasında SII değerinin de kullanılması yararlı olabilir.

6. ÖZET

Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen Renal Hücreli Kanser Olgularında Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Tedavi Yanıtı ile İlişkisi

Giriş ve Amaç: İnflamatuar özelliklerin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Metot: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde RHK tanısı almış 151 olgunun hastane kayıtlarını retrospektif olarak inceleyerek demografik, klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve olguya ait prognostik faktörlerini değerlendirerek SII değerleri hesaplandı. Ortanca değer baz alınarak hastalar bu değere göre SII değeri düşük ve yüksek olarak gruplandırıldı. Tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, çok değişkenli analiz için Cox-regresyon kullanılarak sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: SII değeri yüksek olan grupta (SII>844) sağkalım 11 ay iken düşük olan grupta (SII<844) 22 ay saptandı (p=0,008). Hiperkalsemisi olan hasta grubunda ortanca GSK düşük bulundu. (7 aya karşılık 18 ay, p=0,013). Aynı şekilde anemisi olanlarda ortanca GSK anlamlı ölçüde düşük saptandı (41 aya karşılık 13 ay p=0,001). Trombositozu olan hastalarda ortanca GSK 6 ay iken olmayanlarda 18 ay saptandı (p=0,01). Çok değişkenli analizde anemi SII ve ECOG performans durumunun GSK ile ilişkili olduğu görüldü (HR= 2,69, HR= 2,04, HR= 2,57).

Sonuç: RHK hastalarında sistemik immün inflamasyon indeksi sağkalımla yakından ilişkili olup prognostik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Genel sağkalım (GSK), Renal hücreli kanser (RHK), Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), Tedavi yanıtı, Tirozin kinaz inhibitörü

7. SUMMARY

Relationship Between Systemic Immune Inflammation Index and Treatment Response in Patients with Renal Cell Cancer Treated with the Tyrosine Kinase Inhibitor

Introduction and Purpose: To investigate the prognostic value of the patients pretreatment inflammatory characteristics on treatment response and survival.

Methods: We included 151 metastatic RCC patients diagnosed in Ankara University School of Medicine and retrospectively analyzed their clinical, pathological and demographic features. SII cut off is estimated with median value. Overall survival (OS) was estimated by Kaplan-Meier method for univariate analysis and Cox-regression for multivariate analysis.

Results: In high SII group (SII >844) overall survival is 11 months and in low SII group (SII <844) overall survival is 22 months (p=0,008). Median OS is lower in hypercalcemic group (7 months vs. 18 months, P=0,013). In patients with anemia and thrombocytosis OS is lower (41 months vs. 13 months p=0,001 and 6 months vs. 18 months p=0,01). In multivariate analysis, anemia, SII and ECOG performance status were able to predict OS (HR=2,69, HR= 2,04, HR= 2,57)

Conclusion: In patients with RCC, systemic immune inflammation index has a prognostic value and related with decreased overall survival.

Key words: Overall survival (OS), Renal cell cancer (RCC), Response Rate, Systemic immune inflammation index (SII), Tyrosine Kinase Inhibitor

KAYNAKLAR

1. Hu, B., et al., *Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2014. **20**(23): p. 6212-6222.
2. Lolli, C., et al., *Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib*. Oncotarget, 2016: p. 1-8.
3. Society, A.C., *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012*. 2012, American Cancer Society Atlanta, GA.
4. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. European journal of cancer, 2013. **49**(6): p. 1374-1403.
5. Siegel, R., et al., *The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths*. Ca-a Cancer Journal for Clinicians, 2011. **61**(4): p. 212-236.
6. Thompson, R.H., et al., *Renal cell carcinoma in young and old patients—is there a difference?* The Journal of urology, 2008. **180**(4): p. 1262-1266.
7. Kane, C.J., et al., *Renal cell cancer stage migration*. Cancer, 2008. **113**(1): p. 78-83.
8. Pantuck, A.J., A. Zisman, and A.S. Belldegrun, *The changing natural history of renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2001. **166**(5): p. 1611-1623.
9. Tsivian, M., et al., *Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(15): p. 2027-2031.
10. Ljungberg, B., et al., *The epidemiology of renal cell carcinoma*. European urology, 2011. **60**(4): p. 615-621.
11. Flaherty, K.T., et al., *A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States)*. Cancer Causes & Control, 2005. **16**(9): p. 1099-1106.
12. Chow, W.-H., et al., *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(18): p. 1305-1311.
13. Cho, E., et al., *Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer*. Archives of internal medicine, 2011. **171**(16): p. 1487-1493.
14. Karami, S., et al., *Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: A case-control, cohort and meta-analytic assessment*. International journal of cancer, 2016. **139**(3): p. 584-592.
15. Yu, T.-M., et al., *Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study*. The Lancet Oncology, 2016.
16. Argani, P., et al., *Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(10): p. 1529-1534.
17. Bellocco, R., et al., *Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis*. Annals of oncology, 2012: p. mds022.
18. Dellavalle, C., et al., *Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study*. British journal of cancer, 2013. **108**(1): p. 205-212.

19. Kabat, G., et al., *A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women*. British journal of cancer, 2007. **96**(5): p. 845-849.
20. Vogelzang, N.J., et al., *Radiation induced renal cell cancer: a report of 4 cases and review of the literature*. The Journal of urology, 1998. **160**(6): p. 1987-1990.
21. Wilson, C.L., et al., *Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study*. Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(7): p. 504-508.
22. Störkel, S. and E. Van Den Berg, *Morphological classification of renal cancer*. World journal of urology, 1995. **13**(3): p. 153-158.
23. Patard, J.-J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(12): p. 2763-2771.
24. Presti, J.C., et al., *Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors*. Cancer research, 1991. **51**(5): p. 1544-1552.
25. Oda, H. and R. Machinami, *Sarcomatoid renal cell carcinoma. A study of its proliferative activity*. Cancer, 1993. **71**(7): p. 2292-2298.
26. Peña-Llopis, S., et al., *BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma*. Nature genetics, 2012. **44**(7): p. 751-759.
27. Kapur, P., et al., *Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation*. The lancet oncology, 2013. **14**(2): p. 159-167.
28. Guo, G., et al., *Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma*. Nature genetics, 2012. **44**(1): p. 17-19.
29. Uhlman, D.L., et al., *Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute, 1994. **86**(19): p. 1470-1475.
30. Oda, H., Y. Nakatsuru, and T. Ishikawa, *Mutations of the p53 gene and p53 protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas*. Cancer research, 1995. **55**(3): p. 658-662.
31. Network, C.G.A.R., *Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2016. **2016**(374): p. 135-145.
32. Durinck, S., et al., *Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes*. Nature genetics, 2015. **47**(1): p. 13-21.
33. Thoenes, W., et al., *Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases*. The Journal of pathology, 1988. **155**(4): p. 277-287.
34. Störkel, S., et al., *The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct*. Virchows Archiv B, 1988. **56**(1): p. 237-245.
35. Ortmann, M., M. Vierbuchen, and R. Fischer, *Sialylated glycoconjugates in chromophobe cell renal carcinoma compared with other renal cell tumors*. Virchows Archiv B, 1992. **61**(1): p. 123-132.

36. Klatter, T., et al. *Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2008. Elsevier.
37. Kuroda, N., et al., *Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects*. 2003.
38. Lieber, M., *Renal oncocytoma: prognosis and treatment*. *European urology*, 1990. **18**: p. 17-21.
39. Pal, S.K., et al., *Characterization of clinical cases of collecting duct carcinoma of the kidney assessed by comprehensive genomic profiling*. *European urology*, 2015.
40. Zbar, B., et al., *Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development*. *The Journal of urology*, 2007. **177**(2): p. 461-465.
41. Zbar, B., et al., *Germline mutations in the Von Hippel- Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan*. *Human mutation*, 1996. **8**(4): p. 348-357.
42. Skinner, D.G., et al., *Diagnosis and management of renal cell carcinoma A clinical and pathologic study of 309 cases*. *Cancer*, 1971. **28**(5): p. 1165-1177.
43. Gudbjartsson, T., 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**(6): p. 1186-1191.
44. De La Mata, J., et al., *Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo*. *Journal of Clinical Investigation*, 1995. **95**(6): p. 2846.
45. Weissglas, M., et al., *Investigative Urology: Hypercalcemia and Cosecretion of Interleukin-6 and Parathyroid Hormone Related Peptide by a Human Renal Cell Carcinoma Implanted Into Nude Mice*. *The Journal of urology*, 1995. **153**(3): p. 854-857.
46. Israel, G.M. and M.A. Bosniak, *How I do it: evaluating renal masses I*. *Radiology*, 2005. **236**(2): p. 441-450.
47. RAMDAVE, S., et al., *Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma*. *The Journal of urology*, 2001. **166**(3): p. 825-830.
48. Bosniak, M.A., et al., *Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth*. *Radiology*, 1995. **197**(3): p. 589-597.
49. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Annals of surgical oncology*, 2010. **17**(6): p. 1471-1474.
50. Siemer, S., et al., *Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a*. *The Journal of urology*, 2005. **173**(1): p. 33-37.
51. Gilbert, S.M., et al., *Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent*. *Urology*, 2006. **68**(2): p. 287-291.
52. Siddiqui, S.A., et al., *Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma*. *The Journal of urology*, 2007. **177**(1): p. 59-62.

53. Chevinsky, M., et al., *Pathological stage T3a significantly increases disease recurrence across all tumor sizes in renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2015. **194**(2): p. 310-315.
54. Waters, W. and J. Richie, *Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases*. The Journal of urology, 1979. **122**(3): p. 306.
55. Ficarra, V., et al., *Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma*. Oncology, 2001. **61**(1): p. 10-15.
56. Hatcher, P., et al., *Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava*. The Journal of urology, 1991. **145**(1): p. 20-3; discussion 23-4.
57. Cherrie, R., et al., *Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 1982. **128**(5): p. 910-912.
58. Motzer, R.J., et al., *Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(18): p. 1769-1770.
59. Motzer, R.J., et al., *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(8): p. 722-731.
60. Leibovich, B.C., et al., *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2010. **183**(4): p. 1309-1316.
61. Teloken, P.E., et al., *Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2009. **182**(5): p. 2132-2136.
62. Golshayan, A.R., et al., *Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted therapy*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(2): p. 235-241.
63. Tsui, K.-H., et al., *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria*. The Journal of urology, 2000. **163**(4): p. 1090-1095.
64. Sengupta, S., et al., *Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness*. Cancer, 2005. **104**(3): p. 511-520.
65. Ficarra, V., et al., *The ‘Stage, Size, Grade and Necrosis’ score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma*. BJU international, 2009. **103**(2): p. 165-170.
66. Frank, I., et al., *An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score*. The Journal of urology, 2002. **168**(6): p. 2395-2400.
67. Zisman, A., et al., *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(6): p. 1649-1657.
68. Motzer, R.J., et al., *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(8): p. 2530-2530.

69. Suppiah, R., et al., *Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2006. **107**(8): p. 1793-1800.
70. Fahn, H., et al., *The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma*. *The Journal of urology*, 1991. **145**(2): p. 248-250.
71. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(17): p. 1625-1638.
72. Bui, M.H., et al., *Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma*. *The Journal of urology*, 2004. **171**(6): p. 2461-2466.
73. Phuoc, N.B., et al., *Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma*. *Oncology reports*, 2008. **20**(3): p. 525.
74. Jacobsen, J., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma*. *BJU international*, 2004. **93**(3): p. 297-302.
75. Zurita, A.J., et al., *Circulating biomarkers for vascular endothelial growth factor inhibitors in renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2009. **115**(S10): p. 2346-2354.
76. Thompson, R.H. and E.D. Kwon, *Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer*. *Clinical genitourinary cancer*, 2006. **5**(3): p. 206-211.
77. Visapää, H., et al., *Correlation of Ki-67 and gelsolin expression to clinical outcome in renal clear cell carcinoma*. *Urology*, 2003. **61**(4): p. 845-850.
78. De Riese, W., et al., *Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma*. *Journal of clinical oncology*, 1993. **11**(9): p. 1804-1808.
79. Adida, C., et al., *Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation*. *The American journal of pathology*, 1998. **152**(1): p. 43.
80. Parker, A.S., et al., *High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma*. *Cancer*, 2006. **107**(1): p. 37-45.
81. Byun, S.-S., et al., *Expression of survivin in renal cell carcinomas: association with pathologic features and clinical outcome*. *Urology*, 2007. **69**(1): p. 34-37.
82. Shvarts, O., et al., *p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma*. *The Journal of urology*, 2005. **173**(3): p. 725-728.
83. Zigeuner, R., et al., *Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue*. *Urology*, 2004. **63**(4): p. 651-655.
84. Joo, H., et al., *Increased expression of caveolin- 1 and microvessel density correlates with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma*. *BJU international*, 2004. **93**(3): p. 291-296.
85. Tanaka, T., et al., *Chemokines in tumor progression and metastasis*. *Cancer science*, 2005. **96**(6): p. 317-322.

86. Thompson, R.H., et al., *PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma*. *Clinical Cancer Research*, 2007. **13**(6): p. 1757-1761.
87. Granier, C., et al., *Tim-3 expression on tumor-infiltrating PD-1+ CD8+ T cells correlates with poor clinical outcome in renal cell carcinoma*. *Cancer research*, 2017. **77**(5): p. 1075-1082.
88. Shin, S.-J., et al., *Clinicopathologic analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in renal cell carcinoma: association with oncogenic proteins status*. *Annals of surgical oncology*, 2016. **23**(2): p. 694-702.
89. Leite, K.R., et al., *PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis*. *Diagnostic pathology*, 2015. **10**(1): p. 189.
90. Atzpodien, J., et al., *Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system*. *British journal of cancer*, 2003. **88**(3): p. 348-353.
91. Donskov, F. and H. von der Maase, *Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma*. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(13): p. 1997-2005.
92. Keizman, D., et al., *The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma*. *European Journal of Cancer*, 2012. **48**(2): p. 202-208.
93. Park, Y.H., et al., *Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting prognosis in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma receiving sunitinib as first line therapy*. *Springerplus*, 2014. **3**(1): p. 243.
94. Byun, S.-S., et al., *Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Large, Multicenter Cohort Analysis*. *BioMed Research International*, 2016. **2016**.
95. Park, T.J., et al., *Prognostic significance of platelet–lymphocyte ratio in patients receiving first-line tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell cancer*. *SpringerPlus*, 2016. **5**(1): p. 1889.
96. Gunduz, S., et al., *Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer*. *Asia- Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2015. **11**(4): p. 288-292.
97. Beuselinck, B., et al., *Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib*. *Annals of oncology*, 2011. **22**(4): p. 794-800.
98. Heng, D.Y., 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*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(34): p. 5794-5799.
99. Blom, J.H., 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*. *European urology*, 2009. **55**(1): p. 28-34.
100. Weight, C.J., et al., *Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours*. *Eur Urol*, 2010. **58**(2): p. 293-8.

101. Weight, C.J., et al., *Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival*. *Urology*, 2010. **76**(3): p. 631-7.
102. Lamb, G.W., et al., *Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy—natural history, complications, and outcome*. *Urology*, 2004. **64**(5): p. 909-913.
103. Volpe, A., et al., *The natural history of incidentally detected small renal masses*. *Cancer*, 2004. **100**(4): p. 738-745.
104. Wehle, M.J., et al., *Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy*. *Urology*, 2004. **64**(1): p. 49-52.
105. Lam, J.S., et al., *Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system*. *The Journal of urology*, 2005. **174**(2): p. 466-472.
106. Smaldone, M.C., et al., *Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011. **25**(4): p. 765-91.
107. Haas, N.B., 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*. *The Lancet*, 2016. **387**(10032): p. 2008-2016.
108. Flanigan, R.C., et al., *Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(23): p. 1655-9.
109. Mickisch, G.H., et al., *Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial*. *Lancet*, 2001. **358**(9286): p. 966-70.
110. Culp, S.H., et al., *Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy?* *Cancer*, 2010. **116**(14): p. 3378-88.
111. Kavolius, J., et al., *Resection of metastatic renal cell carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(6): p. 2261-2266.
112. Halperin, E.C. and L. Harisiadis, *The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*, 1983. **51**(4): p. 614-617.
113. Tunio, M., A. Hashmi, and M. Rafi, *Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Annals of oncology*, 2010. **21**(9): p. 1839-1845.
114. Fisher, R.I., S.A. Rosenberg, and G. Fyfe, *Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma*. *The cancer journal from Scientific American*, 2000. **6**: p. S55-7.
115. Fyfe, G., et al., *Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 1995. **13**(3): p. 688-696.
116. Yang, J.C., et al., *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer*. *Journal of clinical oncology*, 2003. **21**(16): p. 3127-3132.

117. BELLDEGRUN, A., et al., *Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer*. Annals of internal medicine, 1987. **106**(6): p. 817-822.
118. Negrier, S., et al., *Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma*. Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med, 1998. **338**(18): p. 1272-8.
119. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(2): p. 115-124.
120. Ruiz-Morales, J.M., et al., *First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. Eur J Cancer, 2016. **65**: p. 102-8.
121. Escudier, B., 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. **27**(8): p. 1280-9.
122. Escudier, B., et al., *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(2): p. 125-134.
123. Sternberg, C.N., et al., *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(6): p. 1061-1068.
124. Motzer, R., et al., *Randomized, open-label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of the COMPARZ trial*. Ann Oncol, 2012. **23**(9): p. 1-30.
125. Escudier, B., 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*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(14): p. 1412-1418.
126. Hutson, T.E., et al., *Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(13): p. 1287-94.
127. Rini, B.I., et al., *Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(12): p. 1233-42.
128. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. The Lancet, 2008. **370**(9605): p. 2103-2111.
129. Escudier, B., et al., *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(13): p. 2144-2150.
130. Rini, B.I., 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*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(13): p. 2137-2143.
131. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(22): p. 2271-2281.

132. Motzer, R.J., et al., *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. *The Lancet*, 2008. **372**(9637): p. 449-456.
133. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(19): p. 1803-13.
134. Motzer, R.J., et al., *Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(1): p. e4-5.
135. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(19): p. 1814-23.
136. Choueiri, T.K., et al., *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(7): p. 917-27.
137. Mantovani, A., et al., *Cancer-related inflammation*. *Nature*, 2008. **454**(7203): p. 436-44.
138. Rossi, L., et al., *High neutrophil-to-lymphocyte ratio persistent during first-line chemotherapy predicts poor clinical outcome in patients with advanced urothelial cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(4): p. 1377-84.
139. Kishi, Y., et al., *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(3): p. 614-22.
140. Kao, S.C., et al., *High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy*. *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(23): p. 5805-13.
141. Conteduca, V., et al., *Persistent Neutrophil to Lymphocyte Ratio >3 during Treatment with Enzalutamide and Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer*. *PLoS One*, 2016. **11**(7): p. e0158952.
142. Santoni, M., et al., *Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma*. *Br J Cancer*, 2013. **109**(7): p. 1755-9.
143. Hu, K., et al., *Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis*. *BMJ Open*, 2015. **5**(4): p. e006404.
144. Hu, B., et al., *Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2014. **20**(23): p. 6212-22.

EKLER

EK-1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen renal hücreli kanser olgularında sistemik immün inflamasyon indeksinin tedavi yanıtı ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: VakaRaporu/Serisi					
ARAŐTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellı

06 Mart 2017

A.Ü.T.F.
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı BÖZEL



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen renal hücreli kanser olgularında sistemik immün inflamasyon indeksinin tedavi yanıtı ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL, TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01-03-17	Tarih: 09 Ocak 2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M. Mellî</i>
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M. Soykan</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Öztürk</i>
Prof.Dr. Seher DEMİNER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Demir</i>
Prof.Dr.Şule ŞENGÖL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Şengöl</i>
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>I. İlhan</i>
Prof.Dr. Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Sivri</i>
Prof.Dr.Zarif ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Z. Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>B. Çakır</i>
Doç.Dr.Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Yağcıoğlu</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>D. Öztuna</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Koçak</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>N. Kutlay</i>
Yrd.Doç.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>O. İlgili</i>
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>I. Berktaş</i>

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

M. Mellî



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.