



Tıp Fakültesi

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

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM NEDENİYLE
İLK SERİ TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN
HASTALARIN PROGNOZUNA ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Javid HUSEYNOV

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Osman KÖSTEK

İSTANBUL 2022



Tıp Fakültesi

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

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM NEDENİYLE
İLK SERİ TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN
HASTALARIN PROGNOZUNA ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Javid HUSEYNOV

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Osman KÖSTEK

ÖNSÖZ

Tıp ve uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bizleri aydınlatan Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli, Prof. Dr. Serhan Tuğlular, Prof. Dr. Arzu Velioğlu, Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz, Prof. Dr. Özlen Atuğ, Prof. Dr. Zekaver Odabaşı, Prof. Dr. Sait Karakurt, Prof. Dr. Mehmet Koç, Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan, Doç. Dr. İbrahim Vedat Bayoğlu, Doç. Dr. Osman Köstek, Doç. Dr. Tayfur Toptaş ve Uzm Dr. Abidin Gündoğdu başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Tez süreci boyunca bana yol göstererek desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Osman Köstek Hocama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman destekleri ile yanımda olan beni yetiştirip bu günlere getiren başta annem ve babama ayrıca sevgili ablama ve son olarak hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan iyi ve kötü günde hep yanımda olan, desteğini ve fedakarlığını hiçbir zaman benden esirgemeyen eşime ve her daim bize mutluluk ve enerji veren sevgili oğluma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM NEDENİYLE İLK SERİ TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN PROGNOZUNA ETKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Javid HUSEYNOV

Retrospektif Çalışma

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Doç. Dr. Osman KÖSTEK

Ağustos 2022

Giriş ve Amaç: Renal hücreli kanser (RHK), genelde 6-8. dekadlarda daha sık görülmektedir ve metastatik hastalığın tedavisinde yeni tedavi seçenekleri ile birlikte genel sağkalım (GS) sürelerinde iyileşme sağlanmıştır. Çalışmamızda metastatik RHK tedavisinde birinci basamakta tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) alan hastaların prognozuna etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Marmara Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bilim dalında 2000-2021 yılları arasında 18 yaş üzeri, metastatik RHK tanısı nedeniyle birinci basamak TKİ tedavisi almış olan hastalar retrospektif olarak, hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden taranmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, karşılaştırmalar için logrank testi ve sağkalım ile ilişkili çoklufaktörlerin analizi için Cox-regresyon modeli kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olacak şekilde kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 123 hasta (89'u (%72,4) erkek; 34'ü (%27,6) kadın) dahil edildi. Tüm hastaların ortalama yaş değeri 61 (31-89) idi. Birinci basamak TKİ tedavisi olarak, sunitinib (n=82) alan hastalar (ortalama 60 (52-68,5)), pazopanib (n=41) alan hastalara (63 (59-69)) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha genç kişilerdi ($p = 0.01$). ECOG

skoru 2 ve üzeri olan 10 hastadan, 2 hasta sunitinib, 8 hasta ise pazopanib tedavisi almış idi (p 0.001). Birinci seride hastalık kontrol oranı tüm grupta %61.8 iken, bu oran sunitinib grubunda %64.6, pazopanib grubunda ise %56.1 olup, her iki grup arasında benzerdi (p=0.53). Tüm grupta 1. serinde progresyonsuz-sağkalım süresi (PS1) medyan 6.9 (%95 GA 4.1-9.7) ay idi, bu süre sunitinib alan hastalar medyan 6.1 (%95 GA 2.9-9.3), pazopanib alan hastalarda ise 7.7 (%95GA 5.0-10.3) ay iken istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p= 0.78). Metastatik evre 1.seri tedavide progresyonsuz-sağkalım (PS1) süreleri ile ilişkili faktörler incelendiğinde, fuhrman grade 3-4 2.202 (HR, 1.085-4.471, p=0.03) ve MSKCC risk skorlamasına göre kötü grupta (HR, 5.862 (1.756-19.563), p=0.004) sahibi olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı. 87 hastada 1.basamakta progresyon gelişmesi üzerine, 2. seri tedavi alan hastaların sayısı 57 idi. Metastatik evre 2.seri tedavide progresyonsuz-sağkalım (PS2) süreleri ile ilişkili faktörler incelendiğinde, karaciğer metastazı varlığı (HR, 3.871 (1.679-8.921), p=0.001), bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Tüm olgularda genel sağkalım süresi 22.3 ay (%95 GA 14.1-30.6) idi. Çok değişkenli genel sağkalım analizinde, sarkomatoid farklılaşma (HR, 7.770 (1.477-40.870), p=0.01), kemik metastazı varlığı (HR, 5.242 (1.095-25.097), p=0.03), ve 2.seride nivolumab (HR, 0.060 (0.005-0.645), p=0.02) tedavisi almış olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda birinci basamak TKİ ajan seçiminin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri açısından benzerdi. Birinci basamakta MSKCC kötü grupta yer almak ve yüksek fuhrman skoru daha kısa PS süresi ile ilişkili idi. Genel sağkalım süresi üzerine ikinci basamak tedavide nivolumab ile daha uzun genel sağkalım süresi saptanmışken bu süre sarkomatoid farklılaşma olanlarda daha kısa idi.

Anahtar kelimeler: renal hücreli karsinom, tirozin kinaz inhibitörü, progresyonsuz sağkalım

ABSTRACT

EVALUATION OF FACTORS AFFECTING PROGRESSION-FREE SURVIVAL OF PATIENTS REQUESTING FIRST SERIES TYROSIN KINASE INHIBITOR FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Dr. Javid HUSEYNOV

Retrospective Study

Department Of Internal Medicine

Thesis Advisor Doç.Osman KÖSTEK

August 2022

Introduction and Aim: Renal cell cancer (RCC), usually It is seen more frequently in 6-8th decades and with new treatment options in the treatment of metastatic disease, overall survival (OS) times have been improved. In our study, it was aimed to evaluate the factors affecting the prognosis of metastatic RCC patients who received tyrosine kinase inhibitor (TKI) in the first-line setting.

Methods: Patients over 18 years of age, who were diagnosed with metastatic RCC and received primary TKI therapy between 2000-2021 in Marmara University Medical Oncology Department, were retrospectively scanned from patient files and hospital automation system. Kaplan-meier method was used for survival analysis, logrank test for comparisons and Cox-regression model was used for analysis of survival related multifactors. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: A total of 123 patients (89 (72.4%) male; 34 (27.6%) female) were included in our study. The median age of all patients was 61 (31-89). As first-line TKI therapy, patients receiving sunitinib (n=82) (median 60 (52-68.5)) were statistically significantly younger than patients receiving pazopanib (n=41) (63 (59-69)). (p 0.01). Of these, 10 patients with an ECOG score of 2 and above, 2 patients received sunitinib and 8 patients

received pazopanib ($p = 0.001$). In the first series, the disease control rate was 61.8% in all group, while this rate was 64.6% in the sunitinib group and 56.1% in the pazopanib group, which was similar between the two groups ($p = 0.53$). The median progression-free survival time (PFS1) in series 1 in the entire group was 6.9 (95% CI 4.1-9.7) months, compared to a median 6.1 (95% CI 2.9-9.3) for patients receiving sunitinib versus 7.7 (95% CI 5.0-10.3) months for patients receiving pazopanib. There was no statistically significant difference ($p = 0.78$). When factors related to progression-free survival (PFS1) times for the first-line, Fuhrman grade 3-4 2.202 (HR, 1.085-4.471, $p = 0.03$) and MSKCC risk scoring in the poor group (HR, 5.862 (1.756-19.563)), $p = 0.004$) were determined as an independent risk factor. The number of patients who received second-line treatment was 87 and 57 of them had disease progression at second-line setting. When factors related to progression-free-survival (PFS2) for the second-line, the presence of liver metastasis (HR, 3.871 (1.679-8.921), $p = 0.001$) was found to be an independent risk factor. Median overall survival time was 22.3 months (95% CI 14.1-30.6) in all cases. In multivariate overall survival analysis, sarcomatoid differentiation (HR, 7.770 (1.477-40.870), $p = 0.01$), presence of bone metastases (HR, 5.242 (1.095-25.097), $p = 0.03$), and nivolumab in series 2 (HR, 0.060 (0.005-0.645), $p = 0.02$) treatment was determined as an independent risk factor.

Conclusion: The choice of first-line TKI agent was similar in terms of overall survival and progression-free survival times. Being in the poor MSKCC group in primary care and higher Fuhrman score were associated with shorter PFS duration. On the overall survival time, longer overall survival was found with nivolumab in second-line therapy, whereas this time was shorter in those with sarcomatoid differentiation.

Keywords: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitor, progression free survival

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP: Alkalen Fosfataz

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CR: Tam Yanıt

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GMCSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

GS : Genel Sağkalım

HD: Hemodiyaliz

HIF 1: Hipoksi İle İnduklenen Faktör 1

HSK: Hastalıksız Sağkalım

HYT: Hedefe Yönelik Tedavi

KBY: Kronik Böbrek Yemezliği

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mTOR: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

OR: Odds Ratio

OS: Overall Survival

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PFS1: Progression Free Survival 1

PFS2: Progression Free Survival 2

PS 1: İlk Seri Tedavinin Progresyonsuz Sağkalımı

PS 2: İkinci Seri Tedavinin Progresyonsuz Sağkalımı

PTHrP: Paratiroid Hormon İle İlgili Protein

RFA: Radyofrekans Ablasyon

RHK: Renal Hücreli Karsinom

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VHL: Von-Hippel Lindau

TABLÖLAR VE RESİMLER LİSTESİ

Tablo 1: Renal Hücreli Karsinom Histopatolojik Alt Tipleri

Tablo 2: Renal Kist BT Değerlendirilmesinde Bosniak Sınıflaması

Tablo 3: TNM Sınıflaması

Tablo 4: Fuhrman Nükleer Derecelendirme

Tablo 5: Kaliforniya Üniversitesi Entegre Evreleme Sistemi (UISS)

Tablo 6: Performans Skoruması

Tablo 7: RHK ile İlişkili Sendromlar

Tablo 8: MSKCC Skoruması Sistemi

Tablo 9: IMDC Skoruması Sistemi

Tablo 10: Karnofsky Performans Skalası

Tablo 11: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 12: Çalışmadaki RHK Hastalarının Histopatolojik Alt Tipleri

Tablo 13: Hastalara Ait Klinik Ve Demografik Özellikler

Tablo 14: İlk Seri TKİ İlaç Yan Etkileri

Tablo 15: İlk Seri TKİ Tedavilerinin Tekdeğişkenli Ve Çokdeğişkenli Analizi

Tablo 16: İlk Radyolojik Değerlendirmede Tedavi Yanıt Oranları

Tablo 17: Metastatik RHK Hastalarında 2.Seri Tedavide Progresyonsuz Sağkalım (PS2) Süreleri İle İlişkili Faktörler

Tablo 18: Genel Sağkalım İle İlişkili Faktörler

Tablo 19: 1'ci Seri TKİ Tedavisi Alan Hastalarda MSKCC Risk Skorumasının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 20: Karaciğer Metastazının 2'ci Seri Tedavi Alan Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 21: Metastatik RHK Hastalarında Nivolumab Tedavisinin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 22: Sarkomotoid Farklılaşmanın Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Tablo 23: Kemik Metastazının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
TABLolar VE RESİMLER LİSTESİ.....	VIII
İÇİNDEKİLER.....	X
1.GİRİŞ VE AMAC	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	2
2.3. Histopatolojik Sınıflama.....	5
2.4. Klinik Bulgular.....	7
2.5. Tanı Yöntemleri	9
2.6. Evreleme	11
2.7. Derecelendirme.....	13
2.8. Prognostik Faktörler	14
2.8.1. Anatomik Yayılım	14
2.8.2. Tümör Histopatolojisi	15
2.8.3. Klinik Faktörler.....	15
2.8.4. Genetik Faktörler.....	17
2.8.5. Evre IV RHK Hastalarında Prognostik Faktörler	19
2.9. Renal Hücreli Karsinom Tedavisi	21
2.9.1. Lokal RHK tedavisi.....	21
2.9.1.1. Cerrahi Tedavi.....	21
2.9.1.2 Diğer Tedavi Seçenekleri	22
2.9.1.3. Aktif gözlem.....	22
2.9.1.4. Cerrahi Sonrası Takip ve Adjuvan Terapi.....	23
2.9.2. İleri Evredeki RHK Tedavisi	24
2.9.2.1. Cerrahi Tedavi.....	24
2.9.2.2. Kemoterapi, Radyoterapi ve Hormonaterapi	25

2.9.2.3. İmmunoterapi.....	25
2.9.2.4. Moleküler Hedefli Tedaviler	26
2.9.2.5. İmmunoterapi ve TKİ Kombinasyon Tedavileri.....	29
2.9.2.6. mTOR inhibitörleri	29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Bakılan Parametreler	32
4. BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇLAR.....	58
KAYNAKLAR.....	61

1.GİRİŞ VE AMAC

Renal hücreli karsinomlar (RHK), ürogenital kanserler arasında prostat ve masane kanserinden sonra üçüncü en sık kanser türüdür. Bütün kanser tipleri arasında ise ABD verilerine göre erkekler arasında en sık altıncı, kadınlar arasında ise en sık onuncu sırada gelmektedir. RHK olguları çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıksa da yaklaşık %2-3 kısmında sendromlara eşlik ettiği bilinmektedir. RHK %60-70 lokal hastalık olarak erken evrede saptanmasına rağmen, %30-40 olgularda lokal ileri evrede ve ya metastatik evrede tanı almaktadır. RHK için bir çok çevresel faktörler, RHK riskini artıran komorbid durumlar ve genetik risk faktörleri belirlenmesine rağmen etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörler ve komorbid durumlara örnek olarak diyabet, hipertansiyon, obezite varlığı, orta ve ileri düzey KBY(kronik böbrek yetmezliği), yüksek dozda alkol tüketimi, sigara kullanımı, diyetssel olarak yüksek yağlı ve proteinli gıdalanmak ve bitkisel ürünlerden fakir beslenmek, bir çok vitamin eksiklikleri ve bazı mesleki maruziyetler de RHK riskinde artış oluşturduğu bilinmektedir. Von-Hippel Lindau, Tuberosklerozis, Bird-Hogg Dube ve bir çok sendromların bir parçası olarak da görüle bilmektedir. 2000 yıllarına kadar metastatik RHK hastalarında tedavi seçenekleri olarak immunmodülatör ajanlar (yüksek doz İL2 ve interferon-alfa) tedavi seçenekleri olarak kullanılmakta idi. Bu tedavi ajanlarının yanıt oranları iyi olmamakla birlikte ciddi yan etki profili ve ilaç tolerasyonunda zorluklar rutin klinik pratikte önemli kısıtlılıkları oluşturmaktaydı. Son 20 yılda yeni tedavi ajanları olarak, hem hedefe yönelik tedaviler (HYT) hem de immunoterapi tedavi seçenekleri ile metastatik RHK hastalarında daha uzun PS (progresyonsuz sağkalım) ve GS (genel sağkalım) sonuçları ile daha güvenilir yan etki profili görülmektedir.

Bir çok çalışmalarda HYT ve immunoterapi rejimlerinin metastatik RHK tedavisindeki etkinlikleri gösterilmiş olup, bir çok çalışmada da kıyaslamalı olarak değerlendirilerek PS, GS ve yan etki profilleri karşılaştırılmıştır. Bizde hastanemizin onkoloji biriminden takipli olan metastatik RHK hastalarında ilk seri TKİ tedavilerinin PS ve GS üzerinde etkili faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom (RHK) primer böbrek kanserlerinin yaklaşık %85-90'nın oluşturmaktadır. Renal pelvisin transizyonel hücreli karsinomları %10 oluşturmaktadır iken, onkositomlar, toplayıcı kanal tümörleri ve renal sarkomlar böbreğin diğer nadir görülen primer tümörleridir. Nefroblastom ve Wilms tümörleri çocuklarda daha yaygın olup tüm primer RHK ların %5'den daha azını oluşturmaktadır.

RHK, kuzey Amerika, batı Avrupa, merkezi ve doğu Avrupada insidansı en yüksek olup, ülkeler olarak sıraladığımızda Belarus, Çek cumhuriyeti, Polonya ve İzlandiyada en yüksek prevelansa ulaşmaktadır. Dünya çapında her yıl 400000 den fazla yeni RHK vakası ortaya çıkmış olup tüm kanserlerin %2-2.2 oluşturmaktadır. Her yıl 170000 RHK'a bağlı ölüm olmaktadır, ABD de her yıl 80000 yeni RHK vakası ortaya çıkmakta olup, her yıl 14000 RHK bağlı ölüm vakası bildirilmektedir.

RHK erkeklerde kadınlara göre 1.7-2 kat daha fazla görülmektedir. Hastalar genellikle 40 yaş üzeri olmakla beraber 60-80 yaş arasında pik düzeye ulaşmaktadır. Ulusal kanser enstitüsü 2009-2015 yılları arası verilerine göre, lokalize RHK oranı %65, bölgesel lenf nodu yayılımı olan RHK oranı %17, tanı anında metastatik hastalık oranı %16 olup %3 hastada yaygınlık derecesi bildirilememiştir.

RHK da 5 yıllık sağkalım oranları ABD verilerine göre 1977 yılında %46.8 iken, yeni gelişen hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapilerle ve aynı zamanda diagnostik araçların gelişimi ile birlikte evre I RHK hastalarda 5 yıllık sağ kalım %93, Evre II III RHK larda %72, Evre I metastatik RHK larda 5 yıllık sağ kalım %12 olarak belirlenmiştir.

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

RHK etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel faktörler, mesleki maruziyet, beslenme alışkanlıkları, komorbid durumlar ve pek çok risk faktörleri belirlenmiştir.

Yaş, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak RHK için önemli risk faktörlerden biri olup sporadik RHK'de ortalama tanı yaşı 64 iken, sporadik RHK'in 40 yaşın altında görülme insidansı çok düşük olup, 60-80 yaş aralığında ise en yüksek insidansa ulaşmaktadır. Altta yatan genetik nedenlere bağlı olarak gelişen RHK vakalarında yaş ortalaması düşük olmakla birlikte aynı zamanda bilateral olma eğilimindedir.

Sigara akciğer, mesane ve mide kanserleri için majör risk faktörü olmakla birlikte, RHK gelişme riskini de artırmaktadır. Yapılan 24 çalışmanın meta-analizinde RHK riski aktif sigara içenlerde rölatif risk oranı 1.36 iken, sigarayı bırakanlarda rölatif risk oranı 1.16 kadar gerilemektedir. 20 paket/yıl ve üzeri aktif sigara kullanıcılarında RHK riski 2 kat artmaktadır. Aktif sigara içenlerde tanı anında RHK vakaları daha ileri patolojik evrede saptanma ihtimali artmaktadır.

Obezite hem kadınlarda hem de erkeklerde RHK riskinde artışla bağlı olduğu gösterilmiştir. Obezite ile ilişkili hastalıkların meta-analizlerinde meme ve kolorektal kanserlerde olduğu gibi RHK insidansında da artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Obezite ile RHK arasında ilişkinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kilo artışı ile birlikte insulin direncinde artış, insulin sekresyonunda artış ve dolayısıyla büyüme faktörlerinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada 5 kilo artışı RHK insidansını erkeklerde %25 kadınlarda %35 oranında artış gösterdiği gözlemlenmiştir (1). Başka bir çalışmada obezitenin berrak hücreli (RR 1.8) ve kromofob hücreli (RR.2.2) RHK alt tiplerinin obezite ile ilişkili olduğu, papiller alt tipi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (RR 1.2) (2).

Hipertansiyon renal glomerül ve tübüler sistem üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır ve artan böbrek kanseri riski ile ilişkilidir. ABD'de bir vaka kontrol çalışmasında hipertansiyonun RHK için genel riski (OR) iki katına çıkardığı bulunmuştur. Hipertansiyonlu beyaz amerikalıların OR 1.9 iken, afrikalı amerikalılar için OR 2.8 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon tanısı ve tanı konulmasından geçen süre ne kadar fazlaysa ve ya tansiyon kontrolü ne kadar kötü ise RHK gelişme riski o kadar fazladır. Hem hipertansiyon hem de obezite ABD'de RHK insidansı ve mortalitesine önemli katkıda bulunduğu gösterilmiştir (3). Yüksek sistolik (> 160 mm Hg) ve

diyastolik (> 100 mm Hg) kan basınçlarının sırasıyla OR 2.48 ve 2.34 olup RHK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Hemodiyalize (HD) bağlı gelişen kazanılmış böbrek kistleri kronik diyaliz hastalarının tahmini %35-50'inde rastlanmaktadır. Bunlarında yaklaşık %6 sı sonunda RHK'a dönüşmektedir. HD programına girmeyen kronik böbrek hastalarında da aynı zamanda azalan GFR (glomerül filtrasyon hızı) oranları ile RHK gelişme insidansı arasında pozitif korelasyon mevcuttur (5-6).

Çoğu RHK sporadik olmasına rağmen, RHK ile ilişkili bazı genetik mutasyonlar ve hastalıklar mevcuttur: Von-Hippel Lindau (VHL) Sendromu, Herediter Papiller Renal Kanser, Birt Hogg-Dube Sendromu, Herediter Leiomyomatöz ve Tüberosklerozis genetik kökenli RHK lardır. Hastanın birinci derece akrabalarında RHK öyküsü mevcutsa ve ya 40 yaşından önce başlayan, bilateral RHK olgularında ve ya sendromik stigmaları olan vakalarda akla genetik nedelere bağlı RHK gelmelidir.

Mesleki maruziyet en yaygın olarak yağlayıcı ajanlarda bir çözücü olarak kullanılan trikloretilen, sprey fiksatifler, bunun yanı sıra asbest, benzen, vinil klorür, herbisitler ve kadmiyum maruziyeti de artmış RHK insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Aynı zamanda kronik NSAID kullanımı (6), malign solid ve ya hematoloji malignitelere bağlı sitotoksik ajana maruz kalma ve ya kemik ilgi nakli yapılan hastalarda da RHK insidansında belirgin artış göstermektedir.

Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, HCV enfeksiyonu önemli ölçüde artan RHK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra orak hücreli anemisi olan hastalarda renal medüller karsinom riskinde artış görülmektedir. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda hem RHK, hem de üst üriner sistemin transizyonel hücreli karsinomu riskinde artış görülmektedir. Böbrek taşı olan yaklaşık 63000 hastadan elde edilen verileri bir araya toplayan bir meta-analizde RHK gelişme risk oranı 1.96 OR, transizyonel hücreli karsinom için risk oranı 2,14 OR bulunmuştur. Alkolden zengin diyet bazı çalışmalarda daha düşük RHK riski ile ilişkilendirilmiştir (7). Bazı çalışmalarda düşük ve orta doz alkol alımı RHK riskinde minimal azalma gösterirken, yüksek doz alkol alımı hem

kadınlarda, hem de erkeklerde artmış RHK riski ile ilişkilendirilmiştir (8-9). Hayvansal protein, yağ ve süt ürünlerinden zengin beslenme alışkanlığı olanlarda daha yüksek RHK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10), fakat bir diğer EPİC çalışmasında diyet ile RHK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (11).

2.3. Histopatolojik Sınıflama

Yaklaşık yirmi yıl önce, RHK'lar şeffaf hücreli ve granüler hücreli varyantlar olarak ayrılmıştı. En son RHK sınıflaması için 2013 yılında uluslararası üroloji patoloji derneği ve Dünya sağlık örgütünün yayımladığı sınıflandırma kullanılmaktadır. En sık görülen histopatolojik alt tipler, berrak hücreli renal hücreli karsinomlar %75, papiller renal hücreli karsinomlar %10 ve kromofob renal hücreli karsinomlar %5 oluşturmaktadır. Bu üç alt tip birlikte tüm RHK'ların %90'dan fazlasını temsil etmektedir. Tipik olan berrak hücreli karsinomlar 3p delesyonuna sahip olup proksimal tübülden kaynaklanmaktadır ve makroskopik olarak katı ve kistik komponentleri içermektedir. Sporadik hastalık olmakla beraber, sendromik hastalıkların bir komponenti halinde de ola bilmektedir. Daha yüksek nükleer derece ve sarkomatoid farklılaşmanın olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Papiller renal hücreli karsinomlar tüm RHK ların %10-15 oluşturmaktadır. Papiller renal hücreli kanserler berrak hücreli kanserlerde olduğu gibi proksimal tübüllerden köken almaktadır ama morfolojik ve genetik özelliklerine göre farklılıklar mevcuttur. Histopatolojik özelliklerine göre papiller RHK ların 2 alt tipi bulunmaktadır. Kromofob karsinomlar berrak hücreli RHK'a kıyasla daha düşük hastalık progresyonu ve düşük mortalite riskine sahiptir ve bunun nedeni muhtemelen daha erken evrelerde ortaya çıkması neden olmuş ola bilir. Daha önce yapılmış olan 392 hastayı içeren bir çalışmada 44 aylık medyan takipte nüks oranları sadece %9 hastada gelişmiş ve mortalite oranı sadece %6 hastada görülmüştür. Bunların dışında RHK ların daha nadir görülen alt tipleri mevcuttur.

Tablo 1 Renal Hücreli Karsinom Histopatolojik Alt Tipleri

	Sıklık	Hücre orijini	Görül me yaşı	Biyolojik özelliği	Post kontrast hemodin amik özelliği	Genetik yatkınlık
Berrak hücreli	%75	Proksimal tübül	>50 yaş	Agressif	Hipervas küler	VHL sendromu, tuberoskleroz
Papiller hücreli	%10	proksimal tübül	>50 yaş	Agressif	Hipovask üler	Hereditör papiller RHK
Kromofob hücreli	%5	Distal nefron, distal nefron interkaletid hücreler	>50 yaş	Düşük mortalite	Hipovask üler	Birt-Hogg-Dube sendrom
Onkositom	%5	Kortikal toplayıcı tübül	>50 yaş	Düşük mortalite		Birt-Hogg-Dube sendrom, Tuberoskleroz, Hereditör renal kanser sendromu
Toplayıcı tübül	%1	Toplayıcı tübül	>50 yaş	Yüksek agresif	Hipovask üler	
Medüller	<%1	Distal nefron	20-30 lu yaşlar	Yüksek agresif	Hipovask üler	Orak hücre hastalığı ile ilişkili
Sınıflanamayan	%4-6			Agressif		

2.4. Klinik Bulgular

RHK klinik bulguları lokal hastalık bulguları, uzak metastazlara bağlı bulgular ve tümör tarafından salgılanan paraneoplastik bulgulara bağlı olarak çeşitli semptomlarla presente ola bilmektedir. Bazı hastalarda erken lokal evrede teşhis konulurken, bazı hastalarda metastatik evreye kadar asemptomatik seyirli ola bilmektedir. Hastaların %25’de tanı anında lokal ileri evrede ve ya metastatik evrede saptana bilmektedir. Lokal hastalık evresinde lokal semptomlara bağlı ve ya salgıladığı paraneoplastik maddelere bağlı laborator anomaliklerle ve ya başka nedene bağlı yapılmış görüntüleme yönteminde rastlantısal olarak saptanabilmektedir. RHK’ın en sık hastane baş vuru semptomları karın ağrısı, karında flank bölgede ele gelen kitle, hematüri ve kilo kaybıdır (13-14). Klassik RHK üçlüsü (palpabl abdominal renal kitle, hematüri ve yan ağrısı) sadece hastaların %9 da gözükmemektedir ve bu RHK üçlüsü olduğu zaman genellikle lokal olarak hastalığın ilerlediğini düşündürmektedir. Hematüri kliniği tümörün toplayıcı sisteme invazyonu olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Zayıf vücut yapısına sahip hastalarda abdominal renal kitle daha erken aşamalarda elle palpe edile bilmektedir. Kitleler genellikle sert kıvamda, heterojen yapıda, belirgin hassasiyeti olmayan ve solunumla hareket eden kitleler şeklinde olmaktadır. Skrotal varikosel genellikle sol taraflı olma eğiliminde olup hastaların %11 de gözükmemektedir. İnferior vena kava tutulumuna bağlı olarak alt ekstremitelerde ödem, karaciğerde hepatik ven tutulumuna bağlı olarak Budd-Chiari sendromu, karaciğer yetmezliği ve asit tablosunun ortaya çıkmasına, pulmoner arter tutulumuna bağlı pulmoner emboli ve buna bağlı olarak çeşitli semptomlara neden ola bilmektedir. Metastatik hasatlığa bağlı olarak da çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır. En sık metataz yaptığı bölgeler Akciğer, lenf düğümleri, kemik, karaciğer ve beyin olmakla birlikte bir çok organa metastaz yapabilmektedir.

Anemi RHK tanısı alan hastaların %29-88 mevcut olup, anemi karakteri genellikle mikrositar ve ya normositar kronik hastalık anemisi özelliği taşımaktadır, aneminin derinliği hastalık evresinden ve şiddetinden bağımsızdır (16-18).

Hepatik disfonksiyonu karaciğer metastazı olmadan da RHK hastalarında karaciğer enzim yükseklikleri mevcut ola bilmektedir, metastaz olmadan karaciğer enzim yükseliği Stauffer sendromu olarak bilinmektedir (19) ve bu etkinin ortaya çıkması GM-CSF ve özellikle IL-6 sentezinde artışa bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (20-22). 365 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların %21 ALP yüksekliği saptanmıştır ve karaciğer enzim yüksekliği ile birlikte ateş, kilo kaybı ve yorgunluk eşilik etmesi kötü prognostik etki olarak değerlendirilmiştir ve bu hastalarda nefrektomi yapılması düzelmiş Hepatik disfonksiyon ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (23-24).

Ateş RHK hastalarının %20'de mevcut olup intermittan karakterdedir, genellikle gece terlemesi ve kilo kaybına eşilik etmektedir (25).

Eritrositoz RHK hastaların %1-5'de görülmektedir (27). Artmış eritropoetin sentezine bağlı ve aynı zamanda sendromik RHK vakalarında VHL sendromuna bağlı da eritrositoz görüle bilmektedir (28-29).

Hiperkalsemi RHK hastalarında farklı etki mekanizmalara bağlı olarak hiperkalsemi gelişe bilmektedir. Litik kemik metastazları tümör hücrelerinde üretilen paraneoplastik PTHrP salgınımına bağlı olarak (29-32), aynı zamanda inflamasyona bağlı IL6 salgınımındaki artış da PTHrP etkisini artırarak hiperkalsemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır (33-34). Kemik resorpsiyonunu artıran prostoglandin sentezindeki artışlar sonucunda da hiperkalsemi meydana gelebilmektedir (35-36).

Sekonder amiloidoz (AA amiloidoz) kronik inflamatuvar yanıtı bağlı olarak akut faz reaktanı olan amiloid A protein parçalarında artış olmakta ve dokularda birikim göstermektedir. RHK otopsi serilerinde %2-3 oranında amiloid A birikimi gösterilmiştir (37-38).

Trombositopeni RHK hastalarında nadir görülen bir bulgudur ve olduğu serilerde kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir (39-40).

Polimiyaljiya romatika RHK hastalarında polimiyaljiya romatikaya benzer sendromlar bildirilmiştir, ama idiyopatik polimiyaljiya romatikadan farklı olarak steroid

tedavisine yanıt vermezken, nefrektomi sonrası semptomlarda iyileşme olduğu rapor edilmiştir (41).

2.5. Tanı Yöntemleri

Açıklanamayan hematuri, elle palpe edilen abdominal renal kitle, belirgin yan ağrısı ve ya olası renal kitle düşündüren her hangi bir semptom varlığında ilk aşamada Ultrasonografi (USM) ve ya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. USM renal kitleyi saptamada BT ye kıyasla duyarlılığı az olmasına rağmen, basit benign kisti karmaşık ve katı kitleden ayırt etmede yararlıdır. USM de kistler yuvarlak ve düz kenarlı, kist içinde ekojenite izlenmez ve güçlü arka duvar ekojenitesi izlenmektedir. Bu üç bulgunun hepsini karşılayan bir kitlenin malign olma ihtimali son derece düşüktür ve ileri incelemeye gerek duyulmamaktadır. Eğer USM de bu kriterleri karşılamayan bulguların olması halinde ileri inceleme yapılması gerekmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) renal hücreli karsinomların hem tanısında hem de evrenlenmesinde kullanılmaktadır. Kontrastlı BT’de lezyonlar 20-70 HU arasında olması yumşak doku atenuasyonunu göstermektedir, daha yüksek atenuasyonlu lezyonlar sıklıkla nekroz alanlarını göstermektedir. Kontrastın uygulanmasından geçen süreye göre üç faza ayrılmaktadır. Kontrastın uygulanmasından 25-70 saniye sonra alınan görüntülerde kortikomedüler faz başlamaktadır. RHK’da lezyonlar genellikle normal korteksten daha az olmak üzere değişken kontrastlanma göstermektedir, küçük lezyonlar eşit kontrastlanma bilir ve tanıda zorluk yapabilmektedir. Genellikle küçük lezyonlar daha çok homojen iken, büyük lezyonlar içerdiği nekroz alanları nedeni ile kontrast madde tutulumu düzensiz ola bilmektedir. BT aynı zamanda renal ven, renal arter ve vena cava inferior invazyonu olması halinde lezyonu göstermede en iyi görüntüleme yöntemlerindendir. Kontrastlı BT’de ikinci faz olan nefrojenik faz 80-180 saniye arasında görüntülenmektedir ve anormal durumların tespiti için en hassas fazdır. Kontrastlı BT’de üçüncü faz boşaltım fazı kitle özellikleri değerlendirme açısından daha

az bilgi vermektedir ama hastada parsiyel nefrektomi planlanması halinde toplayıcı sistemin değerlendirilmesinde çok önemlidir.

Tablo 2 Renal Kist BT Değerlendirilmesinde Bosniak Sınıflaması

Sınıf 1 Basit iyi huylu kist
Basit ince duvarlı kist
20 Hounsfield den düşük yoğunluğun olması
Septasız olması, kalsifikasyon içermemesi
Sınıf 2 Aşağıdaki özellikleri gösteren kistler
Bir kaç ince septalı kistler
İyi sınırlanmış ve kontrast madde tutmayan <3 cm den küçük, eşit derecede yüksek atenuasyonlu lezyonlar
Sınıf 2F, sınıf 2 ye giremeyen minimal komplike kistler. Bu lezyonlar genellikle iyi sınırlıdır ama takip gerektiren bazı şüpheli özellikler taşımaktadır
Çoklu çizgilenmesi olan ince septalar ve ya septada minimal düzgün kalınlaşmalar
Septa ve ya duvar kalınlık artışı olması
Duvar ve ya septada kalın ve nodüler kalsifikasyonların olması ama kontrast madde tutulumu yok
Boyutu >3 cm üzerinde olan intrarenal, kontrast oluşturmayan ve yüksek atenuasyonlu lezyonlar
Sınıf 3 çoğu lezyon iyi huylu olmasına rağmen malign ve ya benign ayrımı yapılamayan lezyonlar
Düzensiz duvar ve ya septalarda ölçüle bilen kalınlık artışı olması
Sınıf 4 genellikle malign karakter taşıyan lezyonlar
Duvara ve ya septuma bitişik ama ondan bağımsız yumşak doku özelliklerinin olması

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) USM ve ya BT sonuçları yeteri kadar ayırıcı tanı oluşturmada ve ya BT’de kullanılan kontrast maddeye karşı alerji olması ve ya orta ileri böbrek yetmezlik durumlarında daha fazla kullanılmaktadır. MRG renal toplayıcı sistem ve damar invazyonlarını daha iyi görüntülemektedir. Dinamik

godolinyumlu MRG papiller ve berrak hücreli RHK'ı diğer malign ve benign lezyonlardan ayırt etmede daha faydalı ola bilmektedir.

Kemik sintigrafisi renal kitlesi bilinen olgularda lokalize kemik ağrıları ve serum alkalin fosfotaz yüksekliği olması halinde kemik sintigrafisi ile kemik metastaz açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Kemik sintigrafinin sensitivitesi yüksek olup % 95 sensitiviteye sahiptir. RHK' de kemik metastazları blastik olmaktan ziyade litik lezyonlar şeklinde olması nedeni ile yanlış negatif sonuçlar verdiği de unutulmamalıdır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) bir çok malignitelerden farkı olarak FDG fizyolojik olarak renal yolla atılması nedeni ile renal lezyoları değerlendirmede yeri sınırlıdır. Renal lezyonlar ile normal böbrek dokusu arasında belirgin kontrast madde tutulumu olmamaktadır, ama ameliyattan sonraki dönemde RHK metastazlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.6. Evreleme

Abdominal BT lokal ve bölgesel tutulumun genişliğini belirlemede çok değerli görüntüleme yöntemidir. Yapılmış retrospektif bir çalışmada ameliyat öncesi BT ile gösterilmiş yaygınlık derecesi ile ameliyattan sonraki doku örneklerinde hastalık yaygınlık dereceleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve renal ven invazyonu %78 duyarlı %96 spesifik, metastatik adenopati %83 duyarlı ve %88 spesifik, komşu organ invazyonu açısından %100 spesifik, perinefrik invazyon açısından BT %46 duyarlı ama %98 spesifik olarak bulunmuştur (42). Lenf düğümü tutulumu açısından BT duyarlılık ve özgürlüğü tutulan lenf düğümünün boyutuna bağlı olarak değişmektedir. Diğer uzak metastazları değerlendirmek için Toraks BT, MRG, PET BT ve Kemik sintigrafi yöntemleri kullanılmaktadır.

Tablo 3 TNM Sınıflamsı

T Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilememekte
T0	Primer tümöre aid kanıt yok
T1	Tümör böbreğe sınırlı olmakla birlikte en geniş çapı 7 cm den küçük
T1a	Tümör böbreğe sınırlı olmakla birlikte en geniş çapı 4 cm den küçük
T1b	Tümör böbreğe sınırlı olmakla birlikte en geniş çapı 4 cm den büyük ve 7 cm den küçük
T2	Tümör böbreğe sınırlı olmakla birlikte en geniş çapı 7 cm den büyük
T2a	Tümör böbreğe sınırlı olmakla birlikte en geniş çapı 7-10 cm arası
T2b	Tümör böbreğe sınırlı olmakla birlikte en geniş çapı 10 cm üzerinde
T3	Tümör majör venlere ve ya perinefretik dokuya yayılmıştır ama ipsilateral adrenal bez ve gerota fasyasını geçmemiştir
T3a	Tümör renal vene ve segmenter dallarına ve ya pelvikalsiyel sisteme invazyonu ve ya perirenal ve ya renal sinus yağ dokusuna invazyonu vardır ama gerota fasyasını geçmemiştir
T3b	Tümör diyafram altında vena kava inferiora uzanım göstermekte
T3c	Tümör diyafram üzerinde vena kava içine uzanım göstermekte ve vena kava inferior invazyonu mevcut
T4	Tümör Gerota fasyasını aşmıştır

N Lenf nodu	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut

M uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

TNM evre	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1 ve ya T2 T3	N1 Her hangi bir N	M0 M0
Evre IV	T4 Her hangi bir T	Her hangi bir N Her hangi bir N	M0 M1

2.7. Derecelendirme

Tablo 4 Fuhrman Nükleer Derecelendirme

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

2.8. Prognostik Faktörler

2.8.1. Anatomik Yayılım

Erken evrelerdeki lokalize RHK'larda cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanabilmektedir. Ama hastaların 1/3'ünde nüks gelişebilmektedir, ayrıca hastaların %15 cerrahinin kür olamadığı lokal ileri evrede ve ya metastatik evrede olabilmektedir. Metastatik ve ya lokal ileri evredeki RHK'da hastalık seyri, hastalığın klinik, patolojik, laboratuvar ve radyografik özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. TNM sınıflaması hastalığın anatomik yaygınlık derecesini ve sınıflamasını belirlemek için kullanılmaktadır. Hastalığın anatomik yaygınlığı RHK'larda prognozu belirleyen en önemli prognostik faktördür. Evre I RHK hastalarında beş yıllık sağkalım oranı %95 in üzerinde iken evre 2 RHK'de 5 yıllık sağkalım oranları %75-95 arasında değişmektedir. Üriner sisteme invaze olan evre I ve evre II RHK hastalarında prognoz önemli ölçüde kötü görünmektedir (43). 1124 hastayı inceleyen üriner sisteme invaze olan evre I ve evre II RHK hastalarında 10 yıllık sağkalım %43 olarak bulunmuştur. Nefrektomi yapılan evre III RHK hastalarında beş yıllık sağkalım oranı %59-70 arasında değişmektedir. Sadece yağ dokusuna invazyonu olan evre IIIa tümörlerle, tümör boyutu benzer boyutlarda olan evre I ve evre II tümörlerle karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur (44-45). T3a hastalığı olanlarda primer tümörün boyutu prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (46). Vena kava inferior ve renal ven tutulumunun olduğu evre III RHK hastalarında da prognozu kötü yönde etkilediği çalışmalar da gösterilmiştir (47-48). Venöz tutulumun yaygınlığının da prognoz üzerinde belirgin etkisi mevcuttur. T3a tümörlerdeki renal ven ve dallarının tutulumu, T3b diyafram altında vena kava inferior duvar invazyonu ve T3c vena kava inferioru diyaframın üzerine kadar uzanım gösteren RHK lerde önemli prognostik etkilere sahiptir. evre III RHK'de üriner sistem invazyonu da önemli prognostik etkilere sahiptir. Daha önce yapılmış olan üriner sisteme invaze olan ve olmayan evre III RHK hastalarındaki 5 yıllık sağkalım oranları %34'e karşı %59 bulunmuştur (49). Evre IV RHK hastalarda genel sağkalım çok kötü olmasına rağmen son zamanlarda geliştirilmiş olan yeni tedavi rejimleri (immunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler) ile genel sağkalım üzerine iyi sonuçlar elde edilmektedir .

2.8.2. Tümör Histopatolojisi

Daha önce yapılmış olan Mayo clinic and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) sırasıyla 3062 ve 1688 hastayı içeren çalışmalarda her ikisinde de berrak hücre sitolojisi bulunan hastalarda kansere özgül sağkalım oranlarında önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. RHK'ın daha nadir bulunan alt tiplerinde, toplayıcı sistem karsinomları, renal medüler karsinomlar, rabdoid ve ya sarkomatoid hücre özelliği bulunan kanserlerde prognoz daha kötü olduğu bulunmuştur ve daha düşük sağkalım ile ilişkilidir.

Tümör derecesi sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörüdür. Tümör derecelendirilmesinde en yaygın fuhrman derecelendirmesi kullanılmaktadır. Fuhrman derecelendirmesinde artış olması prognozu kötü yönde etkilemektedir.

2.8.3. Klinik Faktörler

Hastalığın anatomik yayılımına ek olarak bazı klinik faktörle de sağkalımı etkilemektedir. Sağ kalımı kötü yönde etkileyen faktörler arasında performans skorunun kötü olması, hastalığın belirgin semptomatik olması ve ya paraneoplastik semptomların olması (örnek olarak anemi, hiperkalsemi, ateş, kilo kaybı, trombositopeni ve ya trombositozun olması) sağkalımı kötü yönde etkilemektedirler (48-52). Daha genç hastalar semptomatik olsa bile daha yaşlı hastalara kıyasla nodal tutulum insidansı düşük olması nedeni ile prognoz daha iyi olabilmektedir (55). Hem anatomik yayılım sınıflaması, hem de patohistolojik derecelendirme ve performans gostericilerini bütünleştiren skorlarama sistemi geliştirilmiştir, bunlar arasında en çok çalışılan prognostik model Californiya Üniversitesi entegre evreleme sistemi (UISS) kullanılmaktadır (36).

Tablo 5 Californiya Universitesi Entegre Evreleme Sistemi (UISS)

		TNM	Fuhrman derece	ECOG skoru	5 yıllık sağkalım %
Lokalize hastalık	Düşük risk	T1	1-2	0	91
	Orta risk	T1	1-2	1 ve ya üzeri	80
		T1	3-4	Her hangi	
		T2	Her hangi	Her hangi	
		T3	1	Her hangi	
		T3	2-4	Her hangi	
	Yüksek risk	T3	2-4	1 ve ya üzeri	54
		T4	Her hangi	Her hangi	
Metastatik hastalık	Düşük risk	N1M0	Her hangi	Her hangi	32
		N2M0\M1	1-2	0	
	Orta risk	N2M0\M1	1-2	1 ve ya üzeri	19
		N2M0\M1	3	Her hangi	
		N2M0\M1	4	0	
	Yüksek risk	N2M0\M1	4	1 ve ya üzeri	0

Tablo 6 Performans Skorlaması

Performans durumu	Tanımı
0	Aktif hayatına devam etmekte, performans kısıtlaması yok
1	Yorucu fiziksel aktivitede kısıtlı, ama tamamen ayakta ve kendi işlerini yapabilmekte
2	Tüm öz bakımlarını yapabilmekte, lakin her hangi iş faaliyeti yapamaz, günün < %50 yatakta geçirmekte
3	Yalnız kısıtlı şekilde öz bakımı yapabilmekte, günün > %50 yatakta geçirmekte
4	Öz bakımını tamamen yapamaz, yatağa ve sandalyeye bağımlı konumda

2.8.4. Genetik Faktörler

Hereditör RHK'ler tüm RHK vakalarının %4-5 oluşturmaktadır. Ailesinde RHK öyküsü olanlarda, erken yaşta olan RHK larda ve ya diğer sendromik stigmaları olan hastalarda Hereditör RHK olma riski yükselmektedir.

Tablo 7 RHK ile İlişkili Sendromlar

Sendrom	Gen\protein	Kromosom lokusu	İleti yolağı	Klinik özellik
Hereditör papiller renal kanser	c-MET	7q31	HGFR	Papiller tip 1 renal hücreli karsinom
Hereditör leiomyomatosis renal hücreli karsinom	Fumarate hidratas	1q42	Krebs döngüsü \HIF 1	Papiller tip 2 renal hücreli karsinom, cilt karsinomu ve uterus leiomyomu

Birt-Hogg Dube sendromu	Folliculin	17p11	mTOR	Kromofob, onkositik, hybrid ve berrak hücreli renal karsinom, fibrofolikuloma akciğer kistleri ve pnömotoraks
Hereditör paragangliyoma ve feokromositoma	Suksinat dehidrogenaz	5p15	Krebs döngüsü/hipoksi	Berrak hücreli, kromofob renal hücreli karsinom, feokromositoma ve paragangliyoma
Tuberosklerozis kompleks	TSC1 TSC2	9q34 16p13	Mtor	Berrak hücreli renal karsinom, anjiomiyolipom
Von Hippel-Lindau (VHL) sendromu	VHL gen	3p25	HIF-1	Berrak hücreli renal karsinom, hemanjioblastom, retinal anjiom, feokromasitoma, orta kulak endolimfatik kese tümörü ve pankreas neyroendokrin tümörleri

HGFR: hepatosit büyüme faktörü reseptörü, HIF-1: Hipoksi induce faktör -1

2.8.5. Evre IV RHK Hastalarında Prognostik Faktörler

Rekürren ve metastatik hastalarda prognoz genellikle kötüdür. Geliştirilmiş yeni tedavilerle birlikte daha uzun sağkalım elde edilmiştir. Evre IV metastatik RHK hastalarında Motzer ve arkadaşları tarafından geliştirilen prognostik skorelama sistemi olan Memorial Sloan Kettering Cancer Merkezi (MSKCC) grubu tarafından oluşturulan skorelama sistemi kullanılmaktadır.

Tablo 8 MSKCC Skorelama Sistemi

MSKCC skorelama sistemi
Karnofsky performans skalası <%80
Laktat-dehidrogenazın (LDH) normalin üst sınırından 1.5 kat yüksek olması
Düzeltilmiş serum kalsiyumunun normal üst sınırdan yüksek olması
Hemoglobin değerinin cinse özgür normal alt sınırdan düşük olması
Teşhis anından itibaren tedavi başlaması arasında geçen süre 1 yılın altında olması

Düşük risk: yukarıdaki risk faktörlerinden hiç biri yok

Orta risk: yukarıdaki risk faktörlerinden 1-2'si mevcut

Yüksek risk: yukarıdaki risk faktörlerinden 3 ve üzeri mevcut

Bu prognostik sistem bilimsel araştırmalar için faydalı olmakla birlikte günümüzde çeşitli VEGF hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilen hastaların temel özelliklerini karşılaştırarak Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) düzenlenmiştir (56-59). Bu skorelama sisteminde 6 parametre dikkat edilerek hesaplanmaktadır.

Tablo 9 IMDC Skorlama Sistemi

IMDC skorlama sistemi
Hastalık teşhisinden hedefe yönelik tedavinin başlamasına kadar geçen süre 1 yılın altında olması
Hemoglobin değerinin cinse özgür normal hemoglobin değerinden düşük olması
Düzeltilmiş kalsiyum değerinin normal üst sınırdan yüksek olması
Nötrofil sayısının normal üst sınırdan yüksek olması
Trombosit sayısının normal üst sınırdan yüksek olması
Karnofsky performans skalası < %80

Düşük risk: yukarıdaki risk faktörlerinden hiç biri yok

Orta risk: yukarıdaki risk faktörlerinden 1-2'si mevcut

Yüksek risk: yukarıdaki risk faktörlerinden 3 ve üzeri mevcut

Tablo 10 Karnofsky Performan Skalası

Karnofsky performan skalası	Skor
Normal, her hangi yakınması yok	100
Normal aktivitesini yapa bilmekte	90
Normal aktivitesini yapa bilmekte, hastalığın minor bulgu ve belirtileri mevcut	80
Kendine baka bilmekte, ama normal aktivite ve işini yapamaz	70
Kendine baka bilmekte, ara-sıra günlük gereksinimlerine yardım gerekmektedir	60

Sıkıca bakım ve tıbbi yardım gerektirir	50
Özel bakım ve yardım gerektirir	40
Hastane bakımı gerektirir	30
Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gerektirir	20
Ölmek üzere	10
Ölüm	0

Hem MSKCC skorum sisteminde hem de IMDC skorum sisteminde üç ve daha fazla risk faktörüne sahip olanlar kötü risk grubunu oluşturmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda yüksek risk grubunda olan hastaların ortalama sağkalım MSKCC'e göre 5 ay, İMDC'e göre 8,8 ay olarak bulunmuştur (60-61).

2.9. Renal Hücreli Karsinom Tedavisi

2.9.1. Lokal RHK tedavisi

2.9.1.1. Cerrahi Tedavi

RHK'lı hastalar lokal evrede yakalandığında hastalarda küratif tedavi uygulanabilmektedir. Metastazı olmayan lokal evredeki RHK' da büyük çoğunlukla cerrahi tedavi küratif olabilmektedir. Bu nedenle evre I II ve III olan hastalarda ilk tercih edilen tedavi rejimi cerrahi tedavidir. Radikal nefrektomi tümör boyutu büyük olan (> 4cm), vena kava inferiora infiltrate olan ve ek cerrahi işlem gerektiren cerrahi operasyonlarda tercih edilmektedir. Uygun seçilmiş hasta gruplarında parsiyel nefrektomi yapılabilir. Cerrahi ameliyat klasik açık operasyonlar şeklinde veya teknolojik gelişmeler ile birlikte laparoskopik ve ya robotik cerrahiler ile yapılmakla birlikte yapılacak ameliyatın genişliği hastalığın yaygınlık derecesine, hastanın yaşına, performans durumuna ve ek komorbid durumlara göre değişiklik göstermektedir. Bazen seçilmiş vakalarda rezeke primer tümörle birlikte tek odakta metastaz varlığında metastazın cerrahi rezeksiyonu ve radikal nefrektomi ile küratif tedavi olabilmektedir. Yapılmış bazı çalışmalarda metastatik RHK'da primer odağın radikal nefrektomi sonrası

%1 hastada metastatik odaklarda regresyon gösterilmiştir (62). Primer tümör kitlesinin immun sistem üzerinde olumsuz etki yapması nedeni ile radikal nefrektomi yapılması, immun sistem üzerinde pozitif etki oluşturduğu gösterilmiş olup cerrahi sonrası immunoterapi planlanacak olan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir (63).

2.9.1.2 Diğer Tedavi Seçenekleri

Cerrahi tedavinin uygun olmadığı durumlarda ve ya primer tümörün 3 cm'den küçük olan T1 tümörlerde kriyoterapi ve ya radyofrekans ablasyon (RFA) tedavileri cerrahi tedaviye alternatif olabilmektedir. Tedavi öncesinde mutlaka böbrek biyopsisi yapılmalı ve tümörün verilecek tedaviye persistan olması ve ya nüks geliştirme ihtimali değerlendirilmesi gerekmektedir (64-65).

2.9.1.3. Aktif gözlem

Bazı hastalarda cerrahi yapılmadan yakın gözlem altında belli aralıklarla izlenebilmektedir. Daha yaşlı erişkin hastalarda, ileri komorbid durumları olan ve performans durumu kötü olan hastalarda, ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda, cerrahi rezeksiyon için yüksek riskli ve yaşam beklentisi düşük olan hastalarda ve ya amaliyat olmak istemeyen hastalarda aktif gözlem yapılması uygun olabilmektedir. Cerrahi olamayan hastalarda kriyoterapi ve ya RFA diğer alternatif tedavi seçenekleridir (kriyoterapi ve ya RFA olan hastalarda da mutlaka böbrek biyopsi yapılması ve doku tanısı gerekmektedir). Çoğu küçük tümörler yavaş büyümekte ve semptomatik hale gelmezler ve ya metastaz yapmazlar (66-70), hatta 1 cm'in altında olan böbrek tümörlerinin %40 kadarı iyi huylu olabilmektedir (71).

2.9.1.4. Cerrahi Sonrasi Takip ve Adjuvan Terapi

Lokal RHK evresinde amaliyat edilen vakaların ilerleyen yıllarda %20-30 hastada nüks olabilmektedir. Nüks riski Californiya Üniversitesi entegre evreleme sistemi (UISS) (73) ve Mayo Klinik Leibovich prognostik modeli (74-75) hesaplamasında 5 yıllık nüks riski %30 ve üzeri (orta ve yüksek risk) olan vakalarda ameliyat sonrası 1 yıl adjuvan pembrolizumab tedavisi önerilmektedir. Bir faz 3 çalışmasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine olumlu etki gösterilmiştir (72). Bununla birlikte adjuvan pembrolizumab tedavisinin uzun dönemdeki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkileri henüz net olarak ortaya konulamamıştır ve daha uzun dönem takip verilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yukarıda verilen skortlama sistemlerinde 5 yıllık hastalık nüks %30 altında olan hastalarda yakın ve aktif gözlem altında takip edilmesi önerilmektedir. Lokal hastalık evresinde olup ameliyat edilen, 5 yıllık nüks gelişme riski yüksek olan hastalarda adjuvan sunitinib tedavisi önerilmemektedir. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir ve toksik yan etkiler görülebilmektedir. Pembrolizumab çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında (KEYNOTE 564 çalışması) nefrektomi yapılmış olan berrak hücre histolojisi kanıtlanmış 994 hastanın bir koluna nefrektomi sonrası 1 yıl boyunca adjuvan pembrolizumab (3 haftada bir 200 mg pembrolizumab, toplam 17 döngü) diğer koluna ise plasebo verilmiş ve veriler karşılaştırılmış ve hastalarda nüks geliştirme risk skortlamsı yapılmıştır.

Hastalığın nüks risk tanımlaması

- 1) Orta yüksek risk - tümör derecesi 4 ve ya sarkamoid diferansiasiyona sahip pT2 tümör ve ya her hangi derece tümör ama nodal tutulumu olmayan pT3 tümör
- 2)Yüksek risk - her hangi bir derece nodal tutulum olmayan pT4 tümör ve ya her hangi bir derece ve her hangi bir pT olan nodal tutulumu olan tümör
- 3)Metastatik – metastatik evrede olan tümör

24 aylık takip sürecince pembrolizumab orta-yüksek ve yüksek risk grubundaki hastalar üzerinde plaseboya kıyasla hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı iyi sonuçlar göstermiştir (72). Bu çalışma sonuçlarına dayanarak,

nefrektomiye takiben orta yüksek ve yüksek rekürens riski olan hasta grublarında ve ya metastazektomi sonrasında adjuvan pembrolizumab tedavisi ABD’de Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (76).

Diğer alternatif adjuvan tedavi seçenekleri- sunitinib (ASSURE çalışmasında), sorafenib (SORCE çalışmasında), pazopanib (PROTECT çalışmasında), axitinib (ATLAS çalışmasında) (77-83) adjuvan tedavi olarak yapılan faz 3 çalışmalarda GS ve HSK üzerinde faydası gösterilmemiştir ve aksine olarak bir takım toksik yan etkileri ile karşı-karşıya kalınmıştır. Bu tedavi ajanları ABD de FDA tarafından adjuvan tedavi için onaylanmamıştır.

2.9.2. İleri Evredeki RHK Tedavisi

Bir çok hastalarda RHK ilk aşamalarda asemptomatik olabilmektedir, bazı hastalarda metastaz gelişikten sonra tanı konulmaktadır. İlerlemiş olan hastalarda cerrahi ameliyat, sistemik tedaviler (immunoterapi, hedefe yönelik ajanlar) ve radyoterapi hastalığın yaygınlık derecesine, tutulum bölgelerine, komorbid durumlarına ve hastaya özgü bir çok faktöre göre değişiklik göstermektedir.

2.9.2.1. Cerrahi Tedavi

Evre IV RHK hastalarında genellikle cerrahi tedavi uygun olmayan hastalar olmakla birlikte bazı durumlarda cerrahi tedaviden fayda görebilmektedir. Radikal nefrektomi ilerlemiş hastalık kanıtı olarak yalnız ipsilateral adrenal bez tutulumu olan hastalarda adrenalectomiye içeren radikal nefrektomi şeklinde olup cerrahi tedaviden belirgin fayda görmektedirler. Sitoreduktif nefrektomi ise seçilmiş bazı hastalarda (performans durumu iyi olanlarda, septomatik olmayan metastatik hastalarda) sistemik tedaviye başlamadan önce primer tümörün çıkarılması endike olabilmektedir. Metastazektomi bazı seçilmiş vakalarda tek ve ya sınırlı sayıda metastazı olanlarda fayda görebilmektedir. Bazen radikal nefrektomi ile birlikte metastazektomi yapılabilir ve ya takip sürecince gelişmiş metastazlarda da metastazektomi yapılabilir. Bazı vakalarda

immunoterapiyi takiben metastatik dokularda rezidüel tümör dokusu kalması halinde de metastazektomi yapılabilmektedir.

2.9.2.2. Kemoterapi, Radyoterapi ve Hormonaterapi

İlerlemiş ve ya metastatik evredeki RHK hastalarında farklı tedavi rejimleri kullanılabilmektedir.

Programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) kontrol nokta inhibitörleri - Nivolumab

Anti-sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) antikorları -İpilimumab

Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörleri (VEGF) -axitinib, sunitinib, pazopanib, cobazantinib, lenvatinib ve bevacuzimab

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi inhibitörleri (mTOR)- evorolimus, temsirolimus

2.9.2.3. İmmunoterapi

İmmunoterapiler bir çok kanser tedavisinde kullanılmaktadır. İmmunoterapi hem başlangıç tedavisi olarak hem de hedefe yönelik tedavilerden sonra ilerlemiş RHK tedavisinde kullanılmaktadır. İmmun sistem kontrol noktası inhibitörleri programlanmış hücre ölümü 1 proteinine (PD-1) ve sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) inhibisyonunu hedeflenmektedir. Anti-PD-1 antikor (Nivolumab) ve anti-CTLA-4 antikor (ipilimumab) kombinasyonu orta ve düşük riskli hastaların tedavisinde önemli olumlu sonuçlar göstermektedir (84-85). Aynı zamanda ilk anti-anjiojenik tedaviden sonra ilerleme gösteren RHK hastalarının tedavisinde de genel sağkalım üzerinde olumlu sonuçlar göstermiştir (86-87). İleri evre ve metastatik RHK hastalarda immunoterapi ve anti-anjiojenik tedavi kombinasyonları yaygın kullanılmaktadır. Bu tedavi kombinasyonları genellikle, pembrolizumab ve axitinib, cobazantinib ve nivolumab, lenvatinib ve pembrolizumab, avelumab ve axitinib şeklinde kombinasyonlar mevcuttur, bununla birlikte bu tedavi rejimlerinin ileri incelenmesine

ihtiyac duyulmaktadır. Kombine tedavi rejimlerinden elde edilen olumlu tedavi yanıtları sinerjestik etkiye bağımlı ve ya plasebo efekti olduğu ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

İL-2 vücutta doğal olarak bulunmakta ve immun sistemin aktifleşmesinde T lenfositlerin ve doğal katil hücrelerin aktivitesinin artırılmasında önemli rol oynamaktadır. İL-2 immün sistemi aktifleştirci özelliği bulunmakla birlikte yüksek doz İL-2 tedavilerinden RHK tedavisinde immunoterapik olarak kullanımı mevcuttur. Ama güncel tedavi çeşitlilikleri ve toksiste etkisi daha düşük olan diğer alternatif ajanların geliştirilmesi ile birlikte son dönemlerde daha az tercih edilmektedir. Bazen metastatik RHK hastalarında diğer tedavi rejimleri yanıtsız olabilmekte ve yüksek doz İL -2 tedavisi faydalı olabilmektedir ve uzun dönem etkisi sürmekle birlikte hastalık progresyonu az görülmektedir.

2.9.2.4. Moleküler Hedefli Tedaviler

RHK patogenezinin anlaşılması ile birlikte yeni tedavi ajanları geliştirildi ve tedavi düzenlemesine yönelik olarak yüzey antijenler ve spesifik hedef reseptörler tanımlandı. En önemli hedef reseptörleri Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve Rapamisin protein kompleksinin memeli hedef (mTOR) reseptör olarak tanımlanmış ve bu reseptörlere karşı tedavi ajanları geliştirilmiştir. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üzerine etki klinikte 2 farklı yolla yapılabilmektedir, birinci yolla VEGF yolu VEGFR nin hücre içi ileti yolunu, TKI bloke etmekle (sunitinib, pazopanib, cobazantinib, axitinib, sorafenib, Lenvatinib, tivozanib) ve ikincisi monoklonal antikor aracılığı ile (bevacizumab) dolaşımdaki VEGF'i bağlayarak VEGFR aktive olmasını engelleyerek etki oluşturmaktadır (88).

Pazopanib-VEGFR, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGE) ve c-Kit onkojeni ile ilişkili TKİ inhibe ederek etki göstermektedir. Bir plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında iyi ve orta riskli RHK hastalarında plaseboya kıyasla pazopanib genel sağkalım üzerinde her hangi fark oluşturmamasına rağmen progresyonsuz sağkalım

üzerinde belirgin faydası gösterildi (PS medyan 4 aya karşılık 9 ay nüks oranları %0.46 karşılık %0.34) (89).

Sunitinib - VEGFR, PDGFR reseptörü ve c-Kit onkojenini inhibe ederek etki oluşturmaktadır. Renal hücreli karsinomda etkinliğini kanıtlayan bir faz 3 çalışmasında 4 hafta boyunca günde 50 mg uygulanarak 2 hafta ara verilmiş (90-92), diğer bir faz 3 çalışmasında iki hafta boyunca 50 mg uygulanmış ve bir hafta ara verilmiş (93-96), bu çalışmaların sonucunda iki hafta kullanıp bir hafta ara vermekle, dört hafta kullanıp bir hafta ara vermek arasında etkinlik açısından benzer sonuçlar gösterilmesine rağmen, iki hafta alıp bir hafta ara verilen grupta ilaç tolerasyonu daha iyi, yan etki profili daha düşük, ilaç doz azaltılma ihtiyacı daha az saptanmıştır. Sunitinibin interferon 2 alfa ile karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı olarak iyi sonuç vermiştir (PS 11 aya karşılık 5 ay) (91). Sunitinib en sık görülen yan etkileri arasında ishal, halsizlik, yorgunluk, asteniya, el ayak sendromu, hipotiroidi ve hipertansiyon olmakla birlikte daha nadir olarak kemik iliği baskılanması ve kalbin sol ventrikül ejeksiyon farksiyonunu düşüklüğü yapılabilmektedir.

Pazopanib ve sunitinibin karşılaştırmalı çalışmalarda hem sunitinib hem de pazopanib PS ve GS üzerinde benzer etki oluşturmaya rağmen, yorgunluk dahil toksik yan etkileri pazopanib grubunda daha az görülmektedir. Pazopanib ile sunitinibi karşılaştıran iki büyük çalışmada, birincisinde 1110 hastayı içermekte, bu çalışmada hastalar rastgele şekilde sunitinib ve pazopanib koluna atanmıştır, her iki grupta da PS benzer (medyan 9.5 aya karşılık 8.4 ay, HR 1.05, %95 GA 0.90-1.22), benzer GS (medyan 28.3 aya karşılık 29.1 ay, HR0.92, %95 GA 0.79-1.06), karaciğer enzimlerinde yükseklik (%6'a karşılık %1) ve yan etki nedeni ile ilaç bırakma oranları (%24'e karşılık %20) bulunmuştur. Pazopanib grubunda daha az ağız ve boğaz semptomaları, daha az yorgunluk, daha az el ayak sendromu ve daha az tiroid fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. İkinci PİSCES çalışmasında da sonuçlar birinci çalışmanın sonuçları ile benzer olup yan etki spektrumu ve tolerasyon açısından pazopanib daha iyi bulunmuştur (111-113).

Axitinib VEGFR1, VEGFR2, VEGFR 3 ve PDGFR reseptörler üzerinden etki oluşturmaktadır. İlk jenerasyon Anti-VEGFR reseptörlerine karşı direnç geliştiren olgulara karşı geliştirilen 2 ci jenerasyon anti-VEGFR ajandır. Axitinibin başlangıç tedavisi olarak sunitinib ve pazopanib ile karşılaştırılmalı çalışması bulunmamaktadır. Sorafenib ile yapılmış olan bir faz 3 çalışmasında axitinibin daha iyi klinik yanıt oranına sahip olduğu gösterilmiştir. 213 hastayı içeren plasebo kontrollü randomize çalışmada axitinib dozu günde 2 kez 5 mg ile başlanılıp tolerasyona göre doz titrasyonu yapılarak günde 2 kez 7 mg ve 10 mg kadar yükseltilmiş, aynı zamanda plasebo da axitinibde olduğu gibi aynı şekilde doz titrasyonu yapılmış. Axitinib tirasyonu alan grubun plasebo titrasyonu alan gruba kıyasla objektif yanıt oranlarında belirgin fark saptanmış (%54 karşı %34) ama PS'ı arasında fark saptanmamıştır (ortanca PS 14.5 ay'a karşı 15.7 ay HR 0.85 %95 GA). Axitinibe bağlı en önemli yan etkiler hipertansiyon, halsizlik, bitkinlik, hipotiroidi, proteinüri ve ishaldir.

Cabozantinib VEGFR ve aynı zamanda VEGF inhibisyonuna direnç gelişmesi ile ilişkili MET ve AXL genlerini de inhibe eden küçük moleküllü TKI'dır. Cabozantinibin RHK tedavisindeki dozları ile metastatik tiroid medüller kanserlerdeki dozlar bir birinden farklıdır (97). Cabozantinib hem birinci seri tedavi olarak, hem de diğer tedaviler altında progresyon gelişen hastalarda kullanılabilir. Yapılmış olan faz 3 METEOR çalışmasında daha önce tedavi alan ve hastalık progresyonu gözlenen 658 hasta rastgele şekilde cabozantinib (60 mg /gün) ve everolimus (10 mg /gün) koluna atanmış, everolimus ile kıyaslandığında cabozantinib kolunda PS daha uzun (ortanca PS 3.9 aya karşılık 7.4 ay), genel sağkalım üzerinde de cabozantinib kolunda everolimus koluna kıyasla daha iyi sonuçlar vermiştir (ortanca GS 21.4 aya karşılık 17.1 ay) (98-103). Cabozantinibe bağlı en önemli yan etkiler diare, hipertansiyon, hipotiroidi, el ayak sendromu, tromboembolik olaylar ve nadir olarak posterior lökoensefalopati sendromu rapor edilmiştir.

Lenvantinib ilk önce diferansiye tiroid karsinomlarında kullanılmış olup bir çok PDGFR reseptörleri üzerinden etki oluşturarak TKI yapmaktadır. Bunun yanı sıra bir çok çalışmada RHK üzerine etkinliği gösterilmiştir. Yapılmış olan bir faz 3 çalışmasında

metastatik, rezeksiyon yapılamayan RHK olgularında daha önceden sistemik anti-anjiyogenik tedavi almış ve bu tedaviler altında progresyon gösteren performans skoru 0-1 olan 153 hastaya rastgele şekilde bir gruba lenvantinib (24 mg /gun), bir gruba lenvantinib (18 mg/gun) ve everolimus (5 mg/gun), ve diğer gruba da everolimus (10 mg/gun) verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda PS sırası ile everolimus, kombinasyon tedavisi ve lenvantinib grubunda (ortanca PS 5.5 ay,14.6 ay ,7.4 ay %95 GA), GS açısından da kombinasyon tedavisi grubunda daha iyi sonuçlar gözükmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Lenvantinib ve everolimus tedavisi 2016 yılında Amerikan Gıda ve Ilac Agenti (FDA) tarafından ilerlemiş ve ya Metastatik RHK tedavisinde anti-anjiyogenik tedavi sonrası progrese hastalarda onay almıştır (104).

2.9.2.5. İmmunoterapi ve TKİ Kombinasyon Tedavileri

Daha fazla hastalık yükü olan ve hızlı ilerleyen RHK hastalarında kombinasyon tedavileri kullanılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan kombinasyon rejimlerine pembrolizumab ve aksitinib, nivolumab ve cabozantinib, pembrolizumab ve lenvantinib, nivolumab ve ipilimumab, avelumab ve aksitinib şeklinde kullanımlar mevcuttur. Tek anti-anjiyogenik ajanla kıyaslamalı olarak değerlendirilmiş bir çok çalışmada GS, PS, tam yanıt (CR) oranlarında kombinasyon tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (114-121).

2.9.2.6. mTOR inhibitörleri

Kanser patogenezinde önemli olduğu saptanan üç temel sinyalizasyon yolağı PI3K/AKT kinaz zinciri, protein kinaz C (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz MAPK/RAS yolaklar üzerinden etki oluşturmaktadır. mTOR inhibitörleri RHK patogenezinde fosfataz ve tensin homologu tümör suppressor gen (PTEN) ile düzenlenen PI3K/AKT sinyal yolağını inhibe ederek etki oluşturmaktadır. mTOR inhibitörlerini rapamisin ve ondan türetilmiş temsirolimus, everolimus ve ridaforolimus oluşturmaktadır.

Temsirolimus bir faz 3 çalışmasında daha önce tedavi almamış 626 hasta rastgele şekilde üç gruba ayrılmış ve birinci gruba temsirolimus, ikinci gruba temsirolimus ve interferon alfa-2a, üçüncü gruba interferon alfa-2a monoterapisi verilmiş. Temsirolimus monoterapisi interferon alfa-2a monoterapisi ile karşılaştırıldıkta GS önemli ölçüde artış göstermiştir (ortanca GS 10.9 ay'a karşı 7.3 ay HR 0.73). Temsirolimusun interferon alfa-2a ile kombinasyonun ek faydası gösterilememiştir (106). Diğer bir çalışmada sunitinib altında progresyon gösteren 512 hastada (INTORSECT çalışması) temsirolimus ve sorafenib karşılaştırılmış ve sorafenib daha etkili bulunmuş (ortanca GS 12.3 ay'a karşı 16.6 ay HR 1.31 %95 GA 1.05-1.63) (106).

Everolimus oral yolla alınabilen mTOR inhibitördür. Plasebo ile karşılaştırıldığında etkin olmasına rağmen diğer grup ilaçlarla karşılaştırıldığında RHK tedavisinde hem başlangıç tedavide, hem de ikinci basamak tedavide belirgin faydası gösterilemedi. Yapılmış bir randomize kontrollü faz 3 çalışmasında (RECORD 3 çalışmasında) daha önce tedavi görmüş 471 hastanın bir koluna everolimus diğer koluna sunitinib verilmiş ve PS değerlendirmesinde everolimus daha kötü sonuçlar vermiştir (ortanca PS 10.7 aya karşılık 7.9 ay HR 1.4 %95 GA 1.2-1.8) (107-110).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Marmara Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bilim dalında 2000-2021 yılları arasında 18 yaş üzeri, toplamda 400 hasta tarandı, veri eksikliği olan hastalar dahil edilmedi ve sonuç olarak 123 hasta (89 (%72.4) erkek ve 34 (%27.6) kadın) olmakla metastatik RHK tanısı nedeniyle birinci basamak TKİ tedavisi almış olan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların takip dosyalarından ve hastane veri tabanı takip sisteminden hastaların klinik-demografik özellikleri, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, cerrahi tedavi olma durumu, doku patolojik özellikleri, hastalığın yaygınlık derecesi, uzak organ metastazı, metastasektomi durumu, ilk seri tedavi seçenekleri ve tedavi yanıt değerlendirmeleri, ilk seri tedavi altında hastalık progresyonu gelişen hastalarda 2 ci seri tedavi seçenekleri, tedavi altında oluşan toksik yan etkiler çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 1) Histopatolojik olarak renal hücreli kanser tanısı olması
- 2) 18 yaşın üzerinde olması
- 3) İlk seri TKİ tedavi almış olması
- 4) Tanı anında ve tedavi takip süresince ikinci primer malignite öyküsünün olmaması
- 5) Çalışma kapsamında gereken verilere ulaşılır olması
- 6) Hastalık tanısının ve takip süresinin kesintiye uğramaksızın hastanemizde yapılmış olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- 1) Hastanın yaşının 18 altında olması
- 2) Yukarıda belirtilen kriterlerden her hangi birini karşılamaması
- 3) Tarama sonrası verilerine ulaşılamayan hastalar

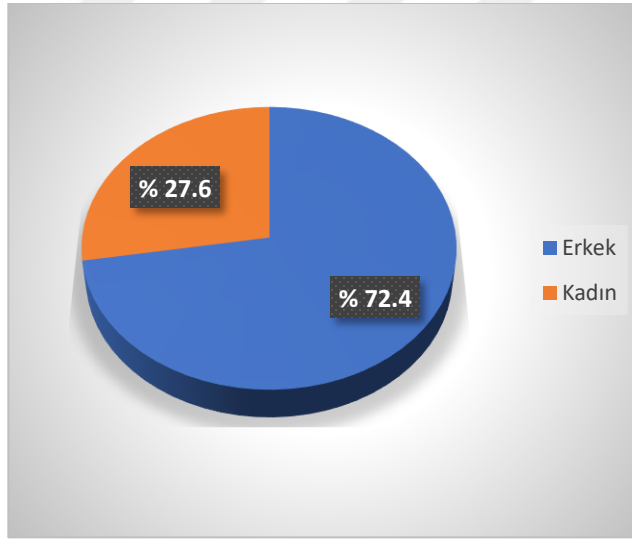
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Bakılan Parametreler

İlk seri TKİ tedavisi alan hastalarda klinik ve demografik özellikleri, hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, ECOG performans durumu, nefrektomi durumu, RHK'nın histopatolojik alt tipi, doku örneklerinde histopatolojik nekroz ve sarkomotoid farklılaşmanın olması, fuhrman derecelenmesi, metastatik bölge sayısı ve metastazların visseral veya kemik metastazlarının olması, visseral organ metastazı olması halinde yapmış olduğu organ metastazı bölgesi, prognostik veri olarak MSKCC ve İMDC risk skorlarının değerlendirilmesi, tedaviye bağlı yan etkiler ve tedavi altında klinik ve radyolojik yanıt oranları, NLO oranları ve hastaya özgü hemogram ve biyokimyasal belirteçler bakılmıştır. Metastatik RHK hastalarında ilk seri ve ikinci seri tedavilerin genel sağkalımla (GS) ilişkili faktörler, progresyonsuz sağkalım (PS), ve hastalıksız sağkalım (HSK) üzerindeki tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler analiz edilmiştir. Toplanmış verilerin analizi SPSS İBM 20.0 bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Klinik ve demografik özelliklerin değerlendirilmesinde yüzdeler dağılım ve sürekli sayısal veriler için ortalama değerler, sağkalım analizleri için GS ve PS değerlendirilmiştir. GS tanı anından son kontrol tarihine kadar veya ölüm tarihine kadar geçen süre, PS ise tedavi başlangıcından itibaren hastalık progresyonu veya son kontrol tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-meier yöntemi, karşılaştırmalar için logrank testi ve sağkalım ile ilişkili çoklu faktörlerin analizi için Cox-regresyon modeli kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olacak şekilde kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

2000 -2021 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim dalında takipli ilk seri TKİ tedavisi alan 3'ü sendromik (VHL sendromu) olmakla 123 hasta (89 (%72.4) erkek ve 34(%27.6) kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 61 (31-89) olarak belirlenmiştir.

Tablo 11 Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



123 hastadan 93'ü (% 75,6) berrak hücreli RHK, 20'si (%16,2) berrak hücre dışı RHK. 10 hasatanın patolojik verilerine ulaşamadı.

Tablo 12 Çalışmadaki RHK Hastalarının Histopatolojik Alt Tipleri

Histopatolojik alt tip	Sıklığı	Yüzdesi %
Berrak hücreli	93	75,6
Papiller	7	5,7
Kromofob	4	3,3
Sarkomoid farklılaşma içeren	3	2,4
Eozinofilik	2	1,6
Rabhdoid komponent içeren	1	0,8
Renal hücreli adenokarsinom	1	0,8
Sınıflanamayan	2	1,6
Patolojik verilerine ulaşlamayan	10	8,1
Tüm hastalar	123	100

Tablo 13 Hastalara Ait Klinik ve Demografik Özellikler

	Tüm (n=123)	Sunitinib (n=82)	Pazopanib (n=41)	P Değeri
Yaş, yıl Medyan aralığı	61 (52- 68.5)	60 (50-68)	63 (59-69)	0.01
Cinsiyet, n (%) Kadın Erkek	34 (27.6) 89 (72.4)	25 (30.5) 57 (69.5)	9 (22.0) 32 (78.0)	0.31
ECOG-Performans skoru, n (%)				

0-1	113 (91.0)	80 (97.6)	33 (80.5)	0.001
≥2	10 (8.1)	2 (2.4)	8 (19.5)	
Nefrektomi, n (%)	93 (75.6)	63 (76.8)	30 (73.2)	0.65
Histopatoloji, n (%)				
Berrak hücreli	93 (75.6)	60 (73.2)	33 (80.5)	0.64
Berrak hücre dışı	20 (16.3)	15 (18.3)	5 (12.2)	
Bilinmeyen	10 (8.1)	7 (8.5)	3 (7.3)	
Nekroz varlığı, n (%)	37 (30.1)	27 (32.9)	10 (24.4)	0.61
Fuhrman derece, n (%)				
Derece 1-2	33 (26.8)	20 (24.4)	13 (31.7)	0.66
Derece 3-4	34 (27.6)	24 (29.3)	10 (24.4)	
Bilinmeyen	56 (45.5)	38 (46.3)	18 (43.9)	
Sarkomatoid farklılaşma				
Yok	28 (22.8)	17 (20.7)	11 (26.8)	0.75
Var	16 (13.0)	11 (13.4)	5 (12.2)	
MSKCC risk skoru, n (%)				
Düşük risk	23 (18.7)	17 (20.7)	6 (14.6)	0.66
orta risk	42 (34.1)	28 (34.1)	14 (34.1)	
Kötü risk	43 (35.0)	26 (31.7)	17 (41.5)	
Bilinmeyen	15 (12.2)	11 (13.4)	4 (9.8)	
Metastatik bölge sayısı, n (%)				
1-2	73 (59.3)	53 (64.6)	20 (48.8)	0.09
≥3	50 (40.7)	29 (35.4)	21 (51.2)	
Metastaz bölgesi, n (%)				
Visseral	109 (88.6)	70 (85.4)	39 (95.1)	0.11
Kemik metastazı	14 (11.4)	12 (14.6)	2 (4.9)	
Visseral organ metastaz yerleri, n (%)				
Karaciğer	25 (20.3)	16 (19.5)	9 (22.0)	0.75

Akciğer	101 (82.1)	64 (78.0)	37 (90.2)	0.09
Beyin	11 (8.9)	8 (9.8)	3 (7.3)	0.65

İlk seri TKİ tedavisi alan metastatik RHK hastalarından 82'si (%66,7) sunitinib, 41'i (%33,3) pazopanib tedavisi almıştır. Demografik özelliklerine bakıldıkta ECOG performans skoru daha kötü olan (p 0.001) ve ileri yaş kırılğan hasta gruplarında (p 0.01) pozapanib daha fazla tercih edilmiştir ve istatiksel açıdan anlamlı bulundu.

Sunitinib ve pazopanib grunda en yaygın görülen yan etkiler tablo 14 de gösterilmiştir.

Tablo 14 İlk Seri TKİ İlaç Yan Etkileri

İlaç yan etkisi	Tüm hasta sayısı	Sunitinib	Pazopanib
Hipotiroidi	41 (%33.3)	34(%27.6)	7(%5.7)
Hipertansiyon	18(%14.6)	13(%10.5)	5(%4)
Mukozit, stomatit	36(%29.2)	33(%26.8)	3(%2.4)
Döküntü	7(%5.6)	6(%4.8)	1(%0.8)
Proteinüri	25(%20.3)	18(%14.6)	7(%5.7)
KCFT yüksekliği	11(%8.9)	8(%6.5)	3(%2.4)
El-ayak sendromu	15(%12.2)	12(%9.7)	3(%2.4)
Miyokart enfarktüsü	2(%1.6)	2(%1.6)	0 (%0)
Kardiyak EF Düşüklüğü	2(%1.6)	2(%1.6)	0 (%0)

Pulmoner emboli	2(%1.6)	1(%0.8)	1(%0.8)
EKG de QT uzaması	1(%0.8)	1(%0.8)	0(%0)
Hematüri	1(%0.8)	1(%0.8)	0(%0)

TKİ tedavisi alan 41 hastada hipotiroidi yan etkisi görüldü, 34'ünde tiriod replasman tedavisi ile ötiroidi sağlanmış olup 7'sinde ötiroidi sağlanamamıştır. KCFT yüksekliği yapan 11 hastadan 1'inde NÜS'ten 10 kat yükseklik, 1'inde ise NÜS'ten 40 kat yükseklik görülmüştür. Sunitinib grupundaki hastalardan 1'inde belirgin QT uzaması saptanmış olup totalde 2 hastada kardiyak EF (ejeksiyon fraksiyonu) düşüklüğü görülmüştür. Sunitinib grupundaki 1 hastada belirgin hematüri ve anemi gelişmiş olup sunitinib kesilerek evorolimus tedavisine geçilmiştir. Pazopanib grupundaki 1 hastada belirgin kilo kaybı ve malign hipertansiyon gelişmiştir ve aynı zamanda yapılan görüntülemelerde hastalık progresyonu saptanması üzerine pazopanib kesilerek nivolumab tedavisine geçilmiştir.

Metastatik evre 1. Seri tedavide progresyonsuz sağkalım (PS1) süreleri ile ilişkili faktörler

Tablo 15 İlk Seri TKİ Tedavilerinin Tekdeğişkenli Ve Çokdeğişkenli Analizi

	Tekdeğişkenli analiz			Çokdeğişkenli analiz	
	Ortalama PS (%95 GA)	HR (%95 GA)	P değeri	HR (%95 GA)	P değeri
Yaş, yıl					
≤60	5.2 (3.1-7.3)	Ref	0.70		
>60	8.1 (6.6-9.7)	0.918 (0.589- 1.431)			

Cinsiyet					
Kadın	4.9 (3.8-6.0)	Ref	0.18		
Erkek	7.7 (5.9-9.5)	0.707 (0.426-1.173)			
ECOG-PS					
0-1	7.7 (5.3-10.0)	Ref	0.007		
≥2	3.1 (2.5-3.8)	5.359 (1.570-18.287)			
Primer nefrektomi					
Yok	3.8 (3.2-4.5)	Ref	0.02		
Var	7.7 (4.4-11.0)	0.528 (0.340-0.915)			
Histopatoloji					
Berrak hücreli	6.9 (3.7-10.1)	Ref	0.85		
Berrak hücre dışı	6.1 (2.1-10.1)	0.947 (0.517-1.732)			
Nekroz					
Yok	6.8 (1.4-12.2)	Ref	0.88		
Var	7.3 (4.2-10.4)	1.053 (0.507-2.187)			
Fuhrman derece					
Derece 1-2	11.8 (9.7-13.8)	Ref	0.004	Ref	0.03
Derece 3-4	5.2 (2.7-7.7)	2.533 (1.324-4.845)		2.202 (1.085-4.471)	
Sarkomatoid farklılaşma					
Yok	11.7 (8.6-14.9)	Ref	0.49		
Var	6.9 (2.3-11.5)	1.296 (0.620-2.708)			

MSKCC risk skoru		Ref		Ref	
Düşük	19.5 (6.2-32.8)	1.714 (0.817-	0.15	2.125 (0.700-	0.005
orta	9.8 (5.6-13.9)	3.594)	<0.001	6.450)	0.18
Kötü	3.7 (3.2-4.2)	3.854 (1.822-8.155)		5.862 (1.756-19.563)	0.004
Metastatik bölge sayısı		Ref	0.32		
1-2	8.1 (2.4-13.8)	1.254 (0.802-			
≥3	5.2 (2.1-8.3)	1.961)			
Karaciğer metastazı		Ref	0.03		
Yok	8.5 (3.9-13.0)	1.755 (1.260-			
Var	5.2 (2.0-8.4)	3.004)			
Akciğer metastazı		Ref			
Yok	7.7 (1.0-16.2)	0.890 (0.957-	0.73		
Var	6.8 (3.9-9.8)	1.736)			
Beyin metastazı		Ref	0.52		
Yok	6.8 (4.2-9.5)	0.774 (0.355-			
Var	12.4 (7.6-17.2)	1.689)			
Kemik metastazı		Ref			
Yok	7.7 (3.1-12.3)	0.845 (0.536-	0.46		
Var	6.4 (2.2-10.6)	1.332)			
Birinci seri TKI		Ref	0.78		
Sunitinib	6.1 (2.9-9.3)	0.938 (0.586-			
Pazopanib	7.7 (5.0-10.3)				

		1.501)			
NLO					
<3.0	7.3 (4.3-10.4)	Ref	0.33		
≥3.0	6.9 (2.1-11.7)	1.266 (0.782-2.050)			

Metastatik evre RHK hastalarında ilk seri TKİ alan grupların PS1 tek değişkenli analizinde yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru, primer nefrektomi durumu, histopatolojik alt tipi, histopatolojik nekroz olması, fuhrman derecelemesi, sarkamotoid farklılaşmanın olması, MSKCC skoru, metastatik bölge sayısı, metastaz yeri (karaciğer, akciğer, kemik ve beyin metastazı), ilk seri TKİ tedavi seçeneği ve NLO analiz edilmiştir.

ECOG performans skoru 0-1 olan grupta ortalama PS1 7.7 ay, ECOG performans skoru 2 ve üzeri olan grupta ortalama PS1 3,1 ay bulundu ve istatistiksel anlamlı idi. (HR 5.359 (%95 GA 1.570-18.287), p 0.007).

Primer nefrektomi durumuna göre hasta gruplarının PS1 analiz değerlendirilmesinde, nefrektomi olan grupta ortalama PS1 7,7 ay, nefrektomi olmayan grupta ortalama PS1 3,8 ay bulundu ve istatistiksel anlamlı idi. (HR 0.528 (%95 GA 0.340-0.915), p 0.02).

Histopatolojik fuhrman derecelemesi 1-2 ve 3-4 olarak hastalar gruplara ayrıldı ve PS1 üzerinde etkisi değerlendirildi. Fuhrman derece 1-2 olan grupta ortalama PS1 11,8 ay, fuhrman derece 3-4 olan grupta ortalama PS1 5,2 ay bulundu. Fuhrman derecesinin artması ortalama PS1 süreleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olumsuz etkileri bulundu ve istatistiksel anlamlı idi. (HR 2.533 (%95 GA 1.324-4.845), p 0,004).

MSKCC risk skorlaması kötü, orta ve düşük olarak 3 gruba ayrılarak PS1 üzerinde etkisi değerlendirildi. MSKCC risk skoru kötü olan grupta ortalama PS1 3,7 ay, MSKCC risk skoru orta olan grupta ortalama PS1 9,8 ay ve MSKCC risk skoru düşük olan hasta grubunda ise ortalama PS1 süresi 19,5 ay bulundu ve istatistiksel anlamlı idi (p<0.001).

Organ metastazlarından karaciğer metastazı olması ortanca PS1 süresi üzerinde istatistiksel açıdan olumsuz etkilediği bulundu. Karaciğer metastazı olmayan RHK hastalarında ortanca PS1 8,5 ay ,karaciğer metastazı olan RHK hastalarında ortanca PS1 5,2 bulundu ve istatistiksel anlamlı idi (p 0.03).

Yaş, cinsiyet, histopatolojik alt tip, sarkomatoid farklılaşmanın olması, metastatik bölge sayısı, kemik, akciğer ve beyin metastazı olması ,ilk seri TKİ olarak sunitinib ve ya pazopanib tedavisi almış olmanın ortanca PS 1 süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı .

Çok değişkenli analize yaş, cinsiyet, primer nefrektomi, ECOG-performans skoru, MSKCC skoru, karaciğer metastazı varlığı ve fuhrman derecelemesi dahil edildi ve istatistiksel anlamlılık kazandı.

Tüm grupta ortanca PS 1 6.9 (%95 GA 4.1-9.7) ay, bu süre sunitinib alan hastalarda ortanca 6.1 (%95 GA 2.9-9.3) ay, pazopanib alan hastalarda ise 7.7 (%95GA 5.0-10.3) ay bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p 0.78) .

Tablo 16 İlk Radyolojik Değerlendirmede Tedavi Yanıt Oranları

	Tüm (n=123)	Sunitinib (n=82)	Pazopanib (n=41)
Tam yanıt, n (%)	2 (1.6)	2 (2.4)	-
Kısmi yanıt, n (%)	72 (58.5)	49 (59.8)	23 (56.1)
Stabil hastalık, n (%)	2 (1.6)	2 (2.4)	-
Hastalık kontrol oran (%)*	76 (61.8)	53 (64.6)	23 (56.1)
Progrese hastalık, n (%)	41 (33.3)	26 (31.7)	15 (36.6)
Bilinmeyen, n (%)	6 (4.9)	3 (3.7)	3 (7.3)

Tüm grup p değeri=0.55, (*) hastalık kontrol oranı p değeri=0.53

Metastatik hastalık süresi tüm grupta 18.9 ay (genişlik 6.8-35.1), sunitinib kolunda 20.1 ay (genişlik 6.9-37.7) iken pazopanib kolunda 13.9 ay (genişlik 5.5-30.3) olarak saptandı (p=0.15).

Birinci seride hastalık kontrol oranı tüm grupta %61.8 iken, bu oran sunitinib grubunda %64.6, pazopanib grubunda ise %56.1 olup, her iki grup arasında benzerdi (p=0.53)

Tablo 17 Metastatik RHK Hastalarında 2.Seri Tedavide Progresyonsuz Sağkalım (PS 2) Süreleri İle İlişkili Faktörler

	Tekdeğişkenli analiz			Çokdeğişkenli analiz	
	Medyan PS (%95GA)	HR (%95 GA)	P değeri	HR (%95 GA)	P değeri
Yaş, yıl					
≤60	7.1 (5.4-8.7)	Ref	0.06		
>60	6.4 (4.2-8.6)	1.927 (0.971-3.824)			
Cinsiyet					
Kadın	7.1 (5.4-8.8)	Ref	0.67		
Erkek	6.7 (5.2-8.2)	0.858 (0.417-1.768)			
Primer nefrektomi					
Yok	4.2 (2.7-5.7)	Ref	0.008		
Var	7.1 (5.7-8.5)	0.294 (0.119-0.724)			
Histopatoloji					
Berrak hücreli	6.7 (5.7-7.7)	Ref	0.18		
Berrak hücre dışı	9.0 (4.0-14.0)	0.584 (0.264-1.293)			
Nekroz					
Yok	7.0 (2.4-11.7)	Ref	0.35		
Var	7.3 (5.7-9.0)	0.631 (0.239-1.669)			

Fuhrman derece		Ref			
Derece 1-2	7.9 (7.5-8.3)	1.937 (0.818-	0.13		
Derece 3-4	6.1 (3.5-8.8)	4.586)			
Sarkomatoid farklılaşma		Ref			
Yok	7.1 (5.1-9.0)	0.652 (0.203-	0.47		
Var	10.9 (4.3-17.4)	2.100)			
MSKCC risk skoru		Ref			
Düşük/ orta	7.8 (6.1-9.6)	1.938 (0.927-	0.08		
Kötü	5.0 (2.6-7.5)	4.052)			
Metastatik bölge sayısı		Ref			
1-2	7.8 (6.2-9.4)	1.866 (0.981-	0.06		
≥3	5.0 (2.7-7.3)	3.548)			
Karaciğer metastazı		Ref		Ref	
Yok	7.8 (6.5-9.1)	2.118 (1.082-	0.02	3.871 (1.679-	0.001
Var	4.2 (2.9-5.5)	4.146)		8.921)	
Akciğer metastazı		Ref			
Yok	6.8 (4.9-8.7)	0.741 (0.346-	0.44		
Var	6.7 (3.9-9.5)	1.590)			
Kemik metastazı		Ref			
Yok	6.4 (1.9-10.9)	1.407 (0.728-	0.31		
Var	6.8 (5.6-7.9)	2.721)			

ikinci seri tedavi		Ref			
Everolimus	5.6 (2.3-8.9)	0.893 (0.392-	0.78		
Nivolumab	7.8 (6.1-9.5)	2.034)	0.83		
Anti-VEGF TKI*	6.9 (4.9-7.9)	1.084 (0.519-2.262)			
NLO					
<3.0	7.3 (4.9-9.7)	Ref	0.25		
≥3.0	5.7 (1.0-10.5)	1.513 (0.741-3.088)			
1.seri tedavi seçeneği		Ref			
Sunitinib	6.7 (5.5-7.8)	1.276 (0.619-	0.51		
Pazopanib	6.9 (2.8-11.1)	2.633)			

(*) aksitinib, pazopanib, kabozantinib

Çok değişkenli analize yaş, primer nefrektomi, MSKCC skoru, karaciğer metastazı varlığı ve metastatik bölge sayısı dahil edildi.

87 hastada 1. basamakta progresyon gelişmesi üzerine 57 hasta 2. seri tedavi almakta idi, 30 hasta 2. seri tedavi bilgisine ulaşamadı veya eksitus olduğu tespit edildi, 4 hasta ise halen yaşıyordu ve 2. seri tedavisi için gelmemiştir.

Tüm grupta ortalama PS 2 6.8 (%95 GA 5.7-7.9) ay, bu süre everolimus alan hastalarda ortalama PS2 5.6 (%95 GA 2.3-8.9) ay, nivolumab alan hastalarda ortalama PS2 7.8 (%95 GA 6.1-9.5) ay ve anti-VEGF inhibitörü alan hastalarda ortalama PS2 6.9 (%95GA 4.9-7.9) ay olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p 0.89).

ECOG skoru 0-1 olan hastaların ortalama PS 2 6.7 (%95 GA 5.3-8.1) ay olup bazal ECOG skoru 2 ve üstü olan hastaların sadece 1'i 2. seri tedavi alabilmişti (PS 2 süresi ise 6.9 ay).

Beyin metastazı olmayan hastaların ortalama PS 2 süresi 6.7 (%95 GA 5.5-7.9) ay olup bazalde beyin metastazı olan hastaların sadece 1'i 2. seri axitinib tedavisi alabilmişti (PS 2 süresi ise 13.8 ay).

Tablo 18 Genel Sağkalım İle İlişkili Faktörler

	Tekdeğişkenli analiz			Çokdeğişkenli analiz	
	Ortalama GS (%95GA)	HR (%95 GA)	P değeri	HR (%95 GA)	P değeri
Yaş, yıl					
≤60	22.8 (7.3-38.2)	Ref	0.41		
>60	21.0 (11.4-30.6)	1.180 (0.792-1.758)			
Cinsiyet					
Erkek	26.5 (16.8-34.4)	Ref	0.03		
Kadın	17.5 (9.3-25.6)	1.575 (1.027-2.414)			
ECOG skoru					
0-1	24.2 (17.6-30.7)	Ref	<0.001		
≥2	4.1 (0.2-8.0)	4.256 (2.158-8.396)			
Primer nefrektomi					
Yok	7.8 (2.6-13.0)	Ref	<0.001		
	27.5 (18.4-36.6)	0.437 (0.281-			

Var		0.678)			
Histopatoloji		Ref			
Berrak hücre dışı	9.7 (9.0-30.4)	0.909 (0.528-1.565)	0.73		
Berrak hücreli	26.1 (14.7-37.5)				
Nekroz					
Yok	32.3 (27.4-37.2)	Ref	0.48		
Var	26.9 (18.5-35.3)	1.296 (0.618-2.720)			
Fuhrman derece					
Derece 1-2	50.2 (13.6-86.9)	Ref	0.001		
Derece 3-4	16.1 (3.7-28.5)	2.599 (1.461-4.625)			
Sarkomatoid farklılaşma					
Yok	37.8 (28.6-47.1)	Ref	0.01	Ref	0.01
Var	13.2 (4.7-21.8)	2.689 (1.281-5.647)		7.770 (1.477-40.870)	
MSKCC risk skoru					
Düşük/ orta	33.9 (22.2-45.6)	Ref	<0.001		
Kötü	7.8 (4.9-10.7)	3.203 (2.057-4.987)			

Metastatik bölge sayısı		Ref			
1-2	32.3 (18.4-46.2)	1.795 (1.199-	0.004		
≥3	15.2 (6.9-23.6)	2.687)			
Karaciğer metastazı		Ref			
Yok	26.9 (18.8-35.0)	1.737 (1.092-	0.02		
Var	13.2 (10.3-16.1)	2.762)			
Akciğer metastazı		Ref			
Yok	21.1 (4.5-37.8)	1.289 (0.754-	0.35		
Var	22.3 (13.1-31.5)	2.204)			
Kemik metastazı		Ref	0.02	Ref	0.03
Yok	27.5 (16.0-39.0)	1.579 (1.057-		5.242 (1.095-	
Var	16.0 (9.6-22.3)	2.359)		25.097)	
ikinci seri tedavi		Ref		Ref	
Non-IO seçeneği (mTOR+anti- VEGF)	26.1 (20.5-31.7)	0.430 (0.191- 0.969)	0.04	0.060 (0.005- 0.645)	0.002

Nivolumab	46.0 (23.0-69.1)				
NLO					
<3.0	32.6 (21.4-43.2)	Ref	0.002		
≥3.0	13.9 (11.4-16.4)	2.047 (1.307-3.206)			
1.seri tedavi seceneđi		Ref			
Sunitinib	25.4 (16.8-34.0)	1.344 (0.888-2.034)	0.16		
Pazopanib	15.2 (12.3-18.1)				

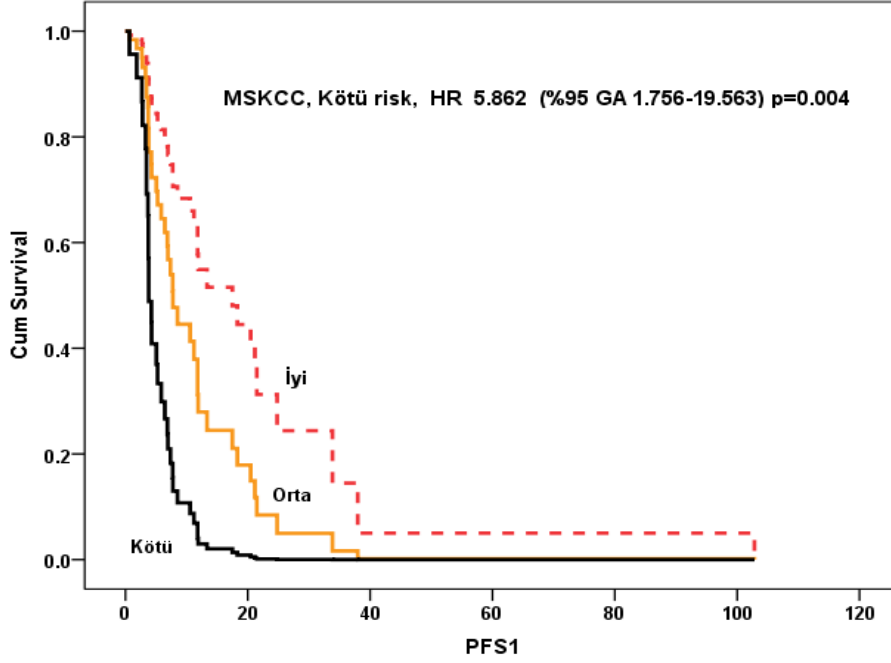
Genel sağkalım üzerinde tek değişkenli analizinde, ECOG performans skorunun 2 ve üzeri olması ($p<0,001$), primer nefrektomi yapılmamış olması ($p<0,001$), histopatolojik fuhrman derece 3-4 olması ($p\ 0,001$), histopatolojik olarak sarkomatoid farklılaşmanın olması ($p\ 0,01$), MSKCC risk skorunun yüksek olması ($p<0,001$), metastatik bölge sayısının 3 ve üzeri olması ($p\ 0,004$), karaciğer metastaz varlığı ($p\ 0,02$), kemik metastazı olması ($p\ 0,02$), NLO oranı 3 ün üzerinde olması ($p\ 0,002$) genel sağkalım üzerine olumsuz etkileri bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

İkinci seri tedavi olarak immunoterapi alan ve immunoterapi dışı tedavi seçenekleri (anti-VEGF veya mTOR inhibitörü) alan hastalar olarak gruplandırıldı ve istatistiksel analizi yapıldı. İmmunoterapi alan grupta ortalanca GS 46 ay, immunoterapi dışı ajanlarla tedavi edilenlerde ise ortalanca GS 26,1 ay bulundu ve istatistiksel anlamlı idi (HR 0.430 (%95 GA 0.191-0.969), $p\ 0,04$).

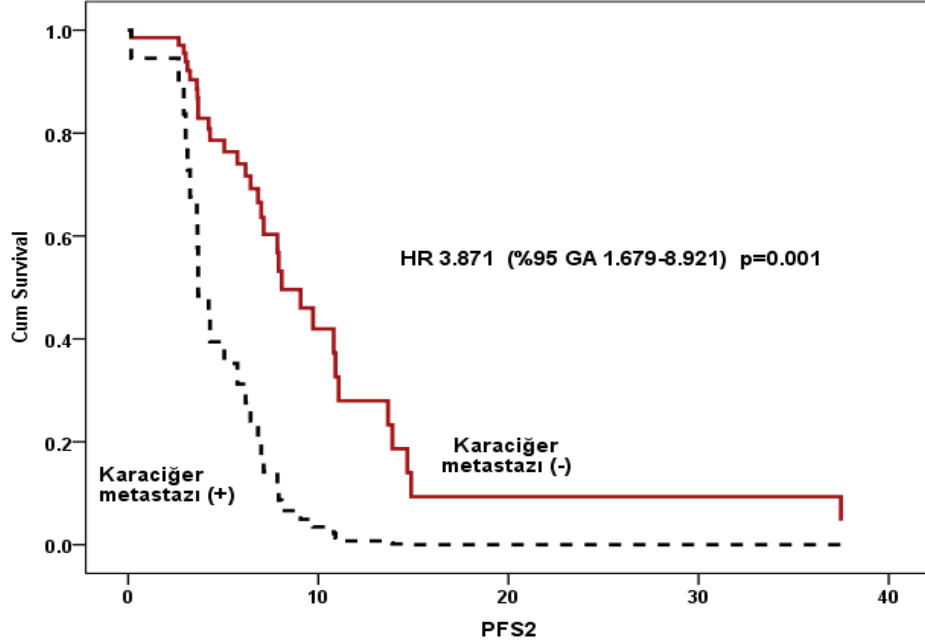
Çok değişkenli genel sağkalım analizinde, sarkomatoid farklılaşma (HR, 7.770 (1.477-40.870), $p\ 0.01$), kemik metastazı varlığı (HR, 5.242 (1.095-25.097), $p\ 0.03$) ve

2.seride nivolumab (HR, 0.060 (0.005-0.645), p 0.02) tedavisi almış olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

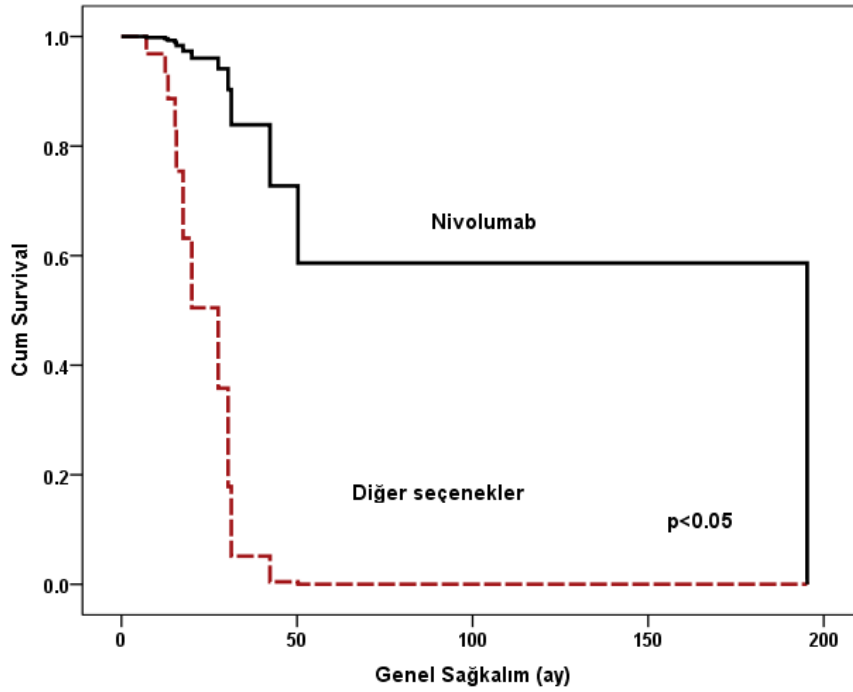
Tablo 19 1’ci seri TKİ tedavisi alan hastalarda MSKCC risk skorunun progresyonsuz sağkalım üzerinde etkisi



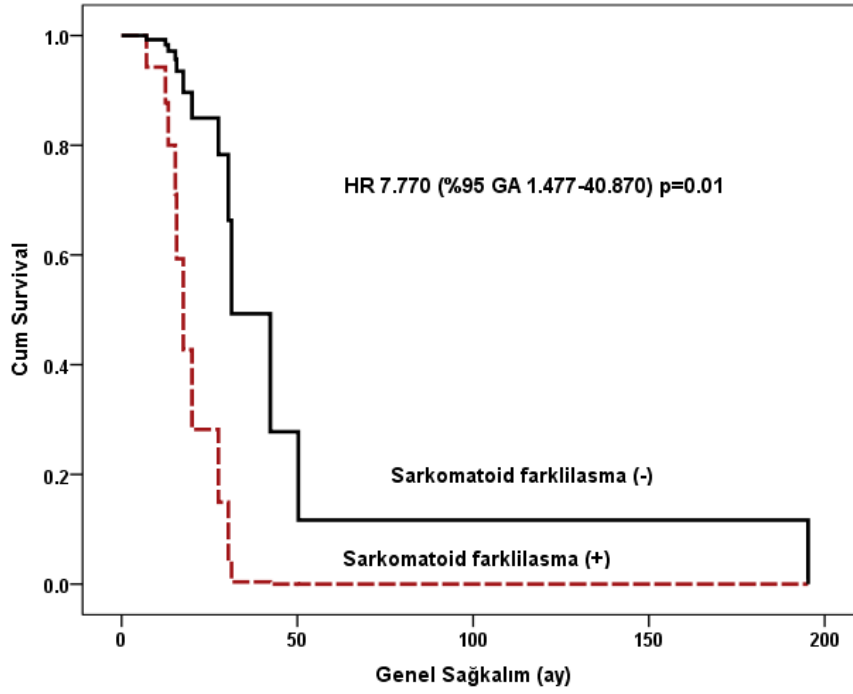
Tablo 20 Karaciğer metastazının 2 ci seri tedavi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım üzerinde etkisi



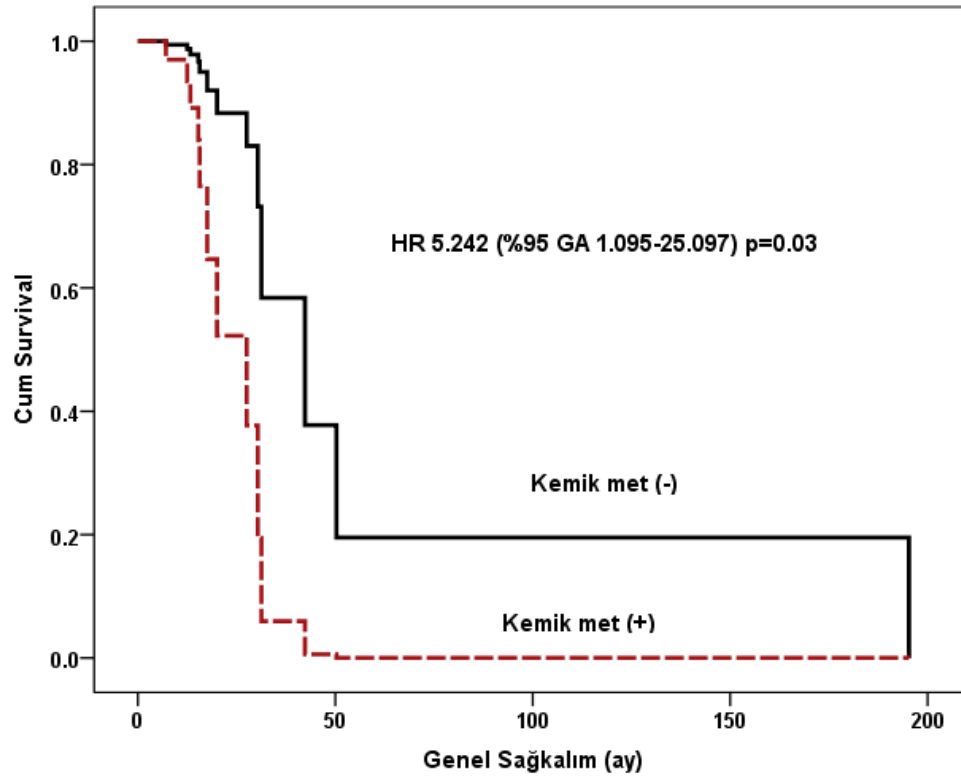
Tablo 21 Metastatik RHK hastalarında nivolumab tedavisinin genel sağkalım üzerinde etkisi



Tablo 22 Sarkomatoid farklılaşmanın Genel sağkalım üzerinde etkisi



Tablo 23 Kemik metastazının genel sağkalım üzerinde etkisi



5.TARTIŞMA

RHK tüm kanserlerin %2-2,5'ni oluşturmaktadır. Metastatik evrede primer tedavi sistemik ajanların kullanılmasıdır. Ülkemizde birinci sıra tedavi seçenekleri arasında tirozin kinaz inhibitörleri yer almaktadır. Çalışmamızda ilk seri tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilmiş hastaların prognozunu etkileyen faktörler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Birinci seride progresyonsuz-sağkalım süreleri ile ilişkili faktörler incelendiğinde, fuhrman grade 3-4 ve MSKCC risk skorlamasına göre kötü grupta olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Metastatik evre 2.seri tedavide ise progresyonsuz sağkalım süreleri ile ilişkili faktörler incelendiğinde, karaciğer metastazı varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Çok değişkenli genel sağkalım analizinde, sarkomatoid farklılaşma, kemik metastazı varlığı ve 2.seride nivolumab tedavisi almış olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Renal Hücreli karsinom erkekler arasında daha sık rastlanmakta olup erkek kadın oranı 2-3:1 oranında görülmektedir. Çalışmamızın klinik demografik özelliklerinin değerlendirilmesine bakıldığında çalışmaya 123 hasta dahil olup 89'u erkek ve 34'ü kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 61 olup literatürlerde belirlenen yaş ortalaması ile benzerlik göstermekte idi.

Metastatik RHK hastalarında ilk seri tedavi seçenekleri olarak 82 hasta (%66,6) sunitinib, 41 hasta (%33,3) pazopanib tedavisi almıştır. Sunitinib grubundaki hastaların ortalanca yaş 60 (50-68), pazopanib grubunda ortalanca yaş 63 (59-69) olup göreceli daha yaşlı hasta popülasyonunda pazopanib tercih edilmiştir (p 0.01). 2013 yılında Motzer ve arkadaşları tarafından yapılan COMPARZ çalışmasında ve 2014 yılında Escudier ve arkadaşları tarafından yapılan PISCES çalışmasında sunitinib ve pazopanibin PS ve GS üzerinde benzer sonuçlar verdiği, yan etki profili açısından pazopanib daha iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir(111-113).

Çalışmamıza dahil edilen hasta gruplarının ortalanca PS1, PS2 ve GS sürelerinin tek değişkenli ve çok değişkenli verilerin analizi yapıldı. ECOG performans skoru değerlendirilmesinde ECOG 0-1 olan 113 hastanın 80'i sunitinib grubunda, 33'ü ise

pazopanib grubunda idi. ECOG performans skoru 2 ve üzeri olan hastaların 2'si sunitinib grubunda, 10'u ise pazopanib grubunda idi. Sonuç olarak yaşlı ve kırılğan gruptaki hastalarda daha fazla pazopanib tercih edilmişken, göreceli daha genç ve ECOG performans skoru daha iyi olan hasta gruplarında sunitinib tercih edilmiştir (p 0.001). Bulgularımız mevcut literatürle benzerlik göstermiştir. Bunun en önemli nedeni pazopanibin sunitinibe kıyasla ilaç yan etki profilinin, tolerasyonunun ve kullanım devamlılığının daha iyi olması ile ilişkilidir (111-113).

Çalışmamızda RHK alt tiplerinin değerlendirilmesinde en sık berrak hücreli RHK (%75.6 hastada), 2'ci sıklıkla papiller RHK (%5.7 hastada), 3'ü sıklıkla kromofob RHK (%3.3 hastada) ve daha nadir diğer alt tiplerden oluşmakta idi ve RHK alt tiplerinin rastlanma sıklığı literatürle benzerlik göstermekte idi.

Lokal evrede başvuran RHK'lı hastalarda küratif tedavi uygulanabilmektedir ve sıklıkla cerrahi tedavi küratif olabilmektedir. Bu nedenle evre I II ve III olan hastalarda ilk tercih edilen tedavi rejimi cerrahi tedavi olmaktadır. Primer nefrektomi cerrahi tedavi seçeneği tümör boyutuna ve çevre organ invazyonlarına bağlı olarak laparoskopik veya açık cerrahi ameliyatlar şeklinde yapılabilir. Evre IV metastatik RHK hastaları genellikle cerrahi tedavi şansını yitiren hastalar olmasına rağmen, ipsilateral adrenal bez tutulumu olan veya performans durumu iyi olup ve immunoterapi alacak olan hastalarda sitoreduktif nefrektomi yapılabilir (123-124). 2015 yılında Romain ve arkadaşları tarafından yapılan 18 klinikten toplam 351 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada metastatik RHK hastalarında primer nefrektominin GS üzerinde etkisi incelenmiş olup primer nefrektominin GS üzerinde daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada primer nefrektomi grubunda GS 38,1 ay, primer nefrektomi olamayan grupta 16,4 ay bulunmuştur (p<0.001) (125). Bizim çalışmamızda ise 93 hastaya primer nefrektomi yapılmış olup, 30 hastaya nefrektomi yapılamamıştır. Nefrektomi durumuna göre hasta grupları arasındaki ortanca PS1 süresi 7,7 aya karşılık 3,8 ay (p 0.02), ortanca PS2 süreleri arasındaki fark 7,1 aya karşı 4,2 ay (p 0.008), ortanca GS süresi açısından 27,5 aya karşılık 7,8 ay (p <0.001) olup primer nefrektomi olan grupta PS1,

PS2 ve GS süreleri anlamlı olarak daha iyi sonuçlar vermiştir ve literatürle benzerlik göstermekte idi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 113 hastada ECOG performans skoru 0-1, 10 hasta ECOG performans skoru 2 ve üzeri idi. 1 ci seri tedavi sonrası PS1 ortanca süreleri ECOG 0-1 olan hasta grubunda 7,7 ay, ECOG performans skoru 2 ve üzeri olan hasta gruplarında ortanca PS1 3,1 ay bulundu, GS üzerinde ise sırası ile ortanca GS 24,2 aya karşılık 4,1 ay ($p < 0.001$) olmuş olup performans durumu ne kadar kötü ise PS1 ve GS üzerinde kötü sonuçlar verdiği çalışmamızda gösterildi.

Motzer ve arkadaşları tarafından yapılan 463 metastatik RHK'lı hastayı içeren bir retrospektif analizde MSKCC skoru düşük olan grupta ortanca GS 30 ay, MSKCC orta olan grupta ortanca GS 14 ay ve MSKCC skoru kötü olan grupta ortanca GS 5 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki hastaların metastaz anındaki MSKCC risk skorlamasına baktığımızda 23'ü düşük riskli, 42'si orta riskli, 43'ü kötü riskli olup 15 hastada veri yetersizliği nedeni ile MSKCC riski belirlenememiştir. MSKCC düşük riskli olan hasta grubunda ortanca PS1 19,5 ay, MSKCC risk skoru orta olan grupta ortanca PS1 9,8 ay ,MSKCC risk skoru yüksek olan grupta ise ortanca PS1 3,7 ay ($p < 0.001$) bulundu. MSKCC düşük ve orta-yüksek grupların ortanca PS2 süreleri sırası ile 7,8 ay ve 5 ay ($p = 0.08$) olup istatistiksel açıdan benzer bulundu. GS analizinde MSKCC düşük-orta grupta ortanca GS 33,9 ay, MSKCC yüksek olan grupta ise ortanca GS 7,8 ay ($p < 0.001$) bulundu. MSKCC risk skorunun artması hem PS1, hem de GS süreleri üzerinde olumsuz etki oluşturduğu bulundu ve literatürle benzer sonuçlar gözlemlendi.

2010-2014 yılları arasında Pawel ve arkadaşları tarafından Polonya'da yapılmış bir çalışmada ilk seri TKİ tedavisi almış metastatik RHK hastalarında prognostik faktörlerin PS1 ve GS üzerinde etkisini değerlendirilmiştir. ECOG skorunun 2 ve üzeri olması, fuhrman derecesinin 3-4 olması, hemoglobinin normal alt sınırdan küçük olması, LDH yüksekliğinin normalin üst sınırından 1,5 kat üzerinde olması, NLO >3 ve üzeri olması ve metastatik bölge sayısının 3 ve üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda metastasik bölgeler açısından değerlendirildikte

metastatik bölge sayısı 1-2 olan hasta sayısı 73 (% 59,3), metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan hasta sayısı 50 (% 40,7) idi. Metastatik bölge sayısı 1-2 olan grup ile metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan hasta gruplarında PS1 ,PS2 açısından anlamlı fark bulunmamasına karşın metastaz bölge sayısı 1-2 olan hasta grubunda ortalama GS 32,3 ay metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan grupta ortalama GS 15,2 ay bulundu (p 0.004). Çalışmamızda fuhrman derecelenmesi analizinde, fuhrman derece 1-2 ve 3-4 olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Sırası ile ortalama PS1 süreleri 11,8 ay ve 5,2 ay (p 0.004) bulundu fakat PS2 süreleri üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı. Ortalama GS süreleri ise 50,2 aya karşı 16,1 ay (p 0.001) bulundu. Çalışmamızda NLO 3'ün üzeri ve altı olacak şekilde 2 gruba ayrılarak GS analizi yapıldı ve NLO 3'ün üzeri olan grupta ortalama genel sağkalım 13,9 ay, NLO 3'ün altı olan grubunda ise ortalama genel sağkalım 32,6 ay (p 0,002) bulundu.

Grassi ve arkadaşları tarafından yapılan 358 metastatik RHK hastasını içeren bir çalışmada en sık organ metastazlarının sırası ile akciğer, lenf nodu, kemik, karaciğer ve beyin metastazları olarak bulunmuş ve organ metastaz sayısının GS ve PS üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. 3 ve üzeri organ metastaz olan hastalarda GS ve PS üzerinde negatif sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Organ metastazları olarak değerlendiriliğinde karaciğer, kemik ve lenf nodu metastazlarının GS ve PS üzerinde etkisi istatistiksel olarak kötü sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların metastaz yeri viseral ve kemik metastaz bölgesi olarak değerlendirildi. 109 (% 88,6) hastada viseral metastaz varken 14 (% 11,4) hastada kemik metastazı mevcut idi. Viseral organ metastazlarının 25'inde (% 20,3) karaciğer, 101'inde (%82,1) akciğer ve 11 (% 8,9) hastada ise beyin metastazı mevcuttur. PS1 ve PS2 üzerine viseral organ metastazlarından karaciğer metastazının olması negatif sonuçlar verdiği bulundu. Karaciğer metastazı olmayan grup ile karaciğer metastazı olan grupların karşılaştırılmasında ortalama PS1 süreleri sırası ile 8,5 aya karşılık 5,2 ay (p 0.03), PS2 süreleri sırası ile 7,8 aya karşılık 4,2 ay (p 0.02) bulundu. Beyin, kemik ve akciğer metastazlarının PS1 üzerinde etkisi istatistiksel anlamlılık kazanmadı. Çalışmamızda karaciğer ve kemik metastazının literatürle benzer şekilde GS süreleri üzerine istatistiksel olarak negatif sonuçlar verdiği bulundu. Kemik metastazı olmayan grupta

ortanca GS 27,5 ay, kemik metastazı olan grubunda ortanca GS 16,0 ay (p 0.02), karaciğer metastazı olmayan grupta ortanca GS 26,9 ay, karaciğer metastazı olan grupta ise GS 13,2 ay (p 0.02) bulundu. Metastatik organ sayısının 3 ve üzeri olması da GS üzerinde negatif sonuçlar verdiği bulundu. Metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan grupta ortanca GS 15,2 ay, metastatik bölge sayısı 1-2 olan grupta ortanca GS 32,3 ay (p 0.004) bulundu. Metastatik bölge sayısının PS1 ve PS2 üzerine etkisi istatistiksel anlamlılık kazanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen toplamda 57 hasta ikinci seri tedavi alabilmiştir. İkinci seri tedavi olarak 17 hasta immünoterapi (Nivolumab), 22 hasta mTOR inhibitörleri (Everolimus) ve 18 hasta hedefe yönelik tedaviler (pazopanib, axitinib) almıştır. 2 ci seri tedavi olarak immünoterapi grubu ve immünoterapi dışı grup olacak şekilde 2 gruba ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. Sırası ile ortanca GS 46 ay ve 26,1 ay bulundu ve immünoterapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı iyi sonuçlar bulundu (p 0.04).

Metastatik hastalık ilerlemesi ile birlikte sistemik inflamatuvar yanıtta artış olması birçok çalışmada gösterilmiştir. Sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı olarak nötrofilide belirginleşme ve lenfopenide derinleşme olabilmektedir. Buna bağlı olarak NLO artışının olması sistemik inflamatuvar yanıtta artışa ve hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Shao ve arkadaşları tarafından yapılan 6461 metastatik RHK hastasını içeren retrospektif bir meta-analizde NLO artışının olması GS ve PS üzerine kötü sonuçlar gösterdiği bulunmuştur (127) . Bizim çalışmada da NLO'nun 3'ün altında olan grupta ortanca GS 32.6 ay, NLO'nun 3'ün üstünde olan grupta ortanca GS 13.9 ay bulundu (p 0.002).

Hong zhi ve arkadaşları tarafından yapılan 5828 metastatik RHK hastayı içeren 15 gözlemsel çalışmanın meta-analizinin değerlendirilmesinde sarkomatoid farklılaşma gösteren hastaların GS (HR: 2,26, %95 GA: 1,82-2,81; P < 0,001)ve PS (HR: 2,28, %95 GA: 1,63-3,19; P < 0,001) üzerine daha kötü sonuçlar verdiği gösterilmiştir (128). Bizim çalışmamızda sarkomatoid farklılaşma olan grupta ortanca GS 13,2 ay, sarkomatoid farklılaşma olmayan grupta ortanca GS 37,8 ay bulundu. HR 7.770 (%95 GA :1.477-40.870 p 0.01) .

Hastaların TKİ kullanımı sonrası yan etkilerinin değerlendirilmesinde en sık hipotiroidi, hipertansiyon ve proteinüri geliştiği saptanmıştır. Bu yan etkilerin daha çok sunutinib kolunda sayısal olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Buna neden olarak sunutinibin daha fazla çoklu kinaz inhibisyonu ve potent etkisi nedeni ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza ait bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif olarak vakaların değerlendirilmesi, gruplar arasında hastalık dağılımında homojenliğin sağlanamamasına ve ilaca bağlı oluşan yan etkilerinin bildirilmesinde yetersiz veri toplanmasına neden olmuş olabilir. Hasta sayısının az olması, bunun yanında progresyonsuz sağkalım sürelerinin saptanmasında hasta dosyalarında yer alan radyolojik görüntüleme raporlarının kullanılmış olması ve bu raporların yazılırken RECİST kriterleri ile optimal yanıt değerlendirmeleri açısından diğer kısıtlılık oluşturan etkenlerdendir. Diğer taraftan hastaların risk skorlaması MSKCC risk skorlaması ile değerlendirilmiş olup İMDC skorlaması dahil edilmemiştir. Bunlara rağmen ,çalışmamızın pozitif yanları etik kurul izni alınarak yapılmış olması, tek merkezli ve yaklaşık 15 yılı aşkın süre içerisinde merkezimize başvuran tüm hastaların dahil edilmiş olması ve hasta dosyalarından araştırılan parametrelerin eksiksiz aktarılması sayılabilir.

6.SONUÇLAR

Retrospektif olarak 2000-2021 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bilim dalı polikliniğine 2000-2021 yılları arasında baş vuran evre IV metastatik RCC hastalarında ilk seri TKİ tedavilerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkili faktörlerin incelenmesi sonucunda şu sonuçlara ulaştık

- 1) Çalışmaya 123 hasta dahil olup 89'u erkek ve 34'ü kadın hastadan oluşmaktaydı
- 2) RHK alt tiplerinin değerlendirilmesinde en sık berrak hücreli RHK (%75.6 hastada), 2'ci sıklıkla papiller RHK (%5.7 hastada), 3'ü sıklıkla kromofob RHK (%3.3 hastada) ve daha nadir diğer alt tiplerden oluşmakta idi
- 3) 109 (% 88,6) hastada viseral metastaz varken 14 (% 11,4) hastada kemik metastazı mevcut idi. Viseral organ metastazlarının 25'inde (% 20,3) karaciğer, 101'inde (%82,1) akciğer ve 11 (% 8,9) hastada ise beyin metastazı mevcuttur
- 4) Metastatik RHK hastalarında ilk seri tedavi seçenekleri olarak 82 hasta (%66,6) sunitinib, 41 hasta (%33,3) pazopanib tedavisi almıştır. Sunitinib grubundaki hastaların ortalanca yaş 60 (50-68), pazopanib grubunda ortalanca yaş 63 (59-69) olup göreceli daha yaşlı hasta popülasyonunda pazopanib tercih edilmiştir (p 0.01)
- 5) Birinci seride progresyonsuz sağkalım süreleri, fuhrman derece 3-4 ve MSKCC risk skorlamasına göre kötü grupta olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı. 2.seri tedavide ise karaciğer metastaz varlığı bağımsız kötü risk faktörü olarak saptandı.
- 6) Çokdeğişkenli genel sağkalım analizinde, sarkomatoid farklılaşma,kemik metastaz varlığı ve 2.ci seride nivolumab tedavisi almak bağımsız risk faktörü olarak saptandı
- 7) ECOG 0-1 olan 113 hastanın 80'i sunitinib grubunda, 33'ü ise pazopanib grubunda idi. ECOG perfomans skoru 2 ve üzeri olan hastaların 2'si sunutinib grubunda, 10'u ise pazopanib grubunda idi. Sonuç olarak yaşlı ve kırılğan grupta daha fazla pazopanib ,göreceli daha genç ve ECOG performans skoru daha iyi olan hasta gruplarında sunitinib tercih edilmiştir (p 0.001).

- 8) 93 hastaya primer nefrektomi yapılmış olup, 30 hastaya nefrektomi yapılamamıştır. Nefrektomi durumuna göre hasta grupları arasındaki ortalama PS1 süresi 7,7 aya karşılık 3,8 ay ($p = 0.02$), ortalama PS2 süreleri arasındaki fark 7,1 aya karşı 4,2 ay ($p = 0.008$), ortalama GS süresi açısından 27,5 aya karşılık 7,8 ay ($p < 0.001$) bulundu
- 9) 1. ci seri tedavi sonrası PS1 ortalama süreleri ECOG 0-1 olan hasta grubunda 7,7 ay, ECOG performans skoru 2 ve üzeri olan hasta gruplarında ortalama PS1 3,1 ay bulundu, GS üzerinde ise sırası ile ortalama GS 24,2 aya karşılık 4,1 ay ($p < 0.001$)
- 10) MSKCC risk skorlaması değerlendirilmesinde 23'ü düşük riskli, 42'si orta riskli, 43'ü kötü riskli olup 15 hastada veri yetersizliği nedeni ile MSKCC riski belirlenememiştir. MSKCC düşük riskli olan hasta grubunda ortalama PS1 19,5 ay, MSKCC risk skoru orta olan grupta ortalama PS1 9,8 ay, MSKCC risk skoru yüksek olan grupta ise ortalama PS1 3,7 ay ($p < 0,001$) bulundu
- 11) MSKCC düşük ve orta-yüksek grupların ortalama PS2 süreleri sırası ile 7,8 ay ve 5 ay ($p = 0.08$) olup istatistiksel açıdan benzer bulundu. GS analizinde MSKCC düşük-orta grupta ortalama GS 33,9 ay, MSKCC yüksek olan grupta ise ortalama GS 7,8 ay ($p < 0.001$) bulundu
- 12) Metastatik bölge sayısı 1-2 olan hasta sayısı 73 (% 59,3), metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan hasta sayısı 50 (% 40,7) idi. Metastatik bölge sayısı 1-2 olan grup ile metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan hasta gruplarında PS1 ,PS2 açısından anlamlı fark saptanmadı. Genel sağkalım analizinde metastaz bölge sayısı 1-2 olan hasta grubunda ortalama GS 32,3 ay metastatik bölge sayısı 3 ve üzeri olan grupta ortalama GS 15,2 ay bulundu ($p = 0.004$)
- 13) Fuhrman derece 1-2 ve 3-4 olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Sırası ile ortalama PS1 süreleri 11,8 ay ve 5,2 ay ($p = 0.004$) bulundu fakat PS2 süreleri üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı. Ortalama GS süreleri ise 50,2 aya karşı 16,1 ay ($p = 0.001$) bulundu
- 14) NLO 3'ün üzeri olan grupta ortalama genel sağkalım 13,9 ay, NLO 3'ün altı olan grubunda ise ortalama genel sağkalım 32,6 ay ($p = 0,002$) bulundu.

15) Karaciğer metastazı olmayan grupta ortalama PS1 süresi 8,5 ay, karaciğer metastazı olan grupta ortalama PS1 süresi 5,2 ay (p 0.03). PS2 süreleri sırası ile 7,8 aya karşılık 4,2 ay (p 0.02) bulundu

16) Kemik metastazı olmayan grupta ortalama GS 27,5 ay, kemik metastazı olan grupta ortalama GS 16,0 ay (p 0.02), karaciğer metastazı olmayan grupta ortalama GS 26,9 ay, karaciğer metastazı olan grupta ise GS 13,2 ay (p 0.02) bulundu

17) 57 hasta ikinci seri tedavi alabilmiştir. İkinci seri tedavi olarak 17 hasta immünoterapi (Nivolumab), 22 hasta mTOR inhibitörleri (Everolimus) ve 18 hasta hedefe yönelik tedaviler (pazopanib, axitinib) almıştır. 2'ci seri tedavi olarak immünoterapi alan grupta ortalama genel sağkalım 46 ay, immünoterapi dışı tedavi alan grupta ortalama genel sağkalım 26,1 ay bulundu (p 0.04).

18) Sarkomatoid farklılaşma olan grupta ortalama GS 13,2 ay, sarkomatoid farklılaşma olmayan grupta ortalama GS 37,8 ay bulundu. (p 0.01).

19) Hastaların TKİ kullanımı sonrası yan etkilerinin değerlendirilmesinde en sık hipotiroidi, hipertansiyon ve proteinüri geliştiği saptanmıştır. Bu yan etkilerin daha çok sunitinib kolunda sayısal olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir

KAYNAKLAR

- 1) Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, White E. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013;190(5):1657–1661. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.130.
- 2) Callahan CL, Hofmann JN, Corley DA, Zhao WK, Shuch B, Chow WH, Purdue MP. Obesity and renal cell carcinoma risk by histologic subtype: A nested case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2018;56:31–37. doi: 10.1016/j.canep.2018.07.002
- 3) Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M. et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology*. 2011;22(6):797–804. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182300720
- 4) Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K. et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):438–446. doi: 10.1093/aje/kwm321
- 5) Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, Zaridze D. et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res*. 2010;70(16):6527–6536. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4167

- 6) Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;134(2):384–396. doi: 10.1002/ijc.28093.
- 7) Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, Lin Y. et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):668–676. doi: 10.1080/01635581.2013.795980
- 8) Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC. et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) *Int J Cancer*. 2015;137(8):1953–1966. doi: 10.1002/ijc.29559
- 9) Lew JQ, Chow WH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Park Y. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*. 2011;104(3):537–541. doi: 10.1038/sj.bjc.6606089
- 10) Daniel CR, Schwartz KL, Colt JS, Dong LM, Ruterbusch JJ, Purdue MP, Cross AJ. et al. Meat-cooking mutagens and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;105(7):1096–1104. doi: 10.1038/bjc.2011.343
- 11) Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Becker N. et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) *Int J Cancer*. 2006;118(12):3133–3139. doi: 10.1002/ijc.21765.

- 12) Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*. 2009; 16:432–443
- 13) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165.
- 14) DeKernion JB. Real numbers. In: Campbell's Urology, Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1986. p.1294.
- 15) PINALS RS, KRANE SM Medical aspects of renal carcino *Postgrad Med J*. 1962;38:507. ma.
- 16) PINALS RS, KRANE SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38:507.
- 17) Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:216.
- 18) Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, et al. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977; 117:433.
- 19) Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122:214.
- 20) Chang SY, Yu DS, Sherwood ER, et al. Inhibitory effects of suramin on a human renal cell carcinoma line, causing nephrogenic hepatic dysfunction. *J Urol* 1992; 147:1147.

- 21) Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 72:424.
- 22) Stadler WM, Richards JM, Vogelzang NJ. Serum interleukin-6 levels in metastatic renal cell cancer: correlation with survival but not an independent prognostic indicator. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1835.
- 23) Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122:214.
- 24) Utz DC, Warren MM, Gregg JA, et al. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc* 1970; 45:161.
- 25) Cranston WI, Luff RH, Owen D, Rawlins MD. Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:459.
- 26) Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 1990; 75:577.
- 27) Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:10595.
- 28) Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C, et al. Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. *Blood* 2002; 99:3562.

- 29) O'Grady AS, Morse LJ, Lee JB. Parathyroid hormone-secreting renal carcinoma associated with hypercalcemia and metabolic alkalosis. *Ann Intern Med* 1965; 63:858.
- 30) LYTTON B, ROSOF B, EVANS JS. PARATHYROID HORMONE-LIKE ACTIVITY IN A RENAL CARCINOMA PRODUCING HYPERCALCEMIA. *J Urol* 1965; 93:127.
- 31) GOLDBERG MF, TASHJIAN AH Jr, ORDER SE, DAMMIN GJ. RENAL ADENOCARCINOMA CONTAINING A PARATHYROID HORMONE-LIKE SUBSTANCE AND ASSOCIATED WITH MARKED HYPERCALCEMIA. *Am J Med* 1964; 36:805.
- 32) Sandhu DP, Munson KW, Harrop JS, et al. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. *Br J Urol* 1993; 72:848.
- 33) de la Mata J, Uy HL, Guise TA, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest* 1995; 95:2846.
- 34) Weissglas M, Schamhart D, Löwik C, et al. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J Urol* 1995; 153:854.
- 35) Brereton HD, Halushka PV, Alexander RW, et al. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1974; 291:83.

- 36) Robertson RP, Baylink DJ, Marini BJ, Adkison HW. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:164.
- 37) Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73:426.
- 38) Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230:403.
- 39) Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86:203.
- 40) O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, et al. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* 2002; 168:1378.
- 41) Sidhom OA, Basalae M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153:2043.
- 42) Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:59.
- 43) Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182:854.
- 44) Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173:33.

- 45) Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology* 2006; 68:287.
- 46) Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177:59.
- 47) Waters WB, Richie JP. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. *J Urol* 1979; 122:306.
- 48) Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology* 2001; 61:10.
- 49) Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 78:99.
- 50) Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530.
- 51) Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107:1793.
- 52) Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175:859.

- 53) Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, et al. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 145:248.
- 54) Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* 2004; 172:2167.
- 55) Siemer S, Hack M, Lehmann J, et al. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol* 2006; 175:1240.
- 56) Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6302S.
- 57) Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 113:1552.
- 58) Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115:776.
- 59) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794.
- 60) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1; 20(1):289–296.

- 61) Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5794–5799.
- 62) Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, et al. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009; 16: 227-33.
- 63) Garcia-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* 2018; 59: 2-9.
- 64) Chandrasekar T, Boorjian SA, Capitanio U, Gershman B, Mir MC, Kutikov A. Collaborative Review: Factors Influencing Treatment Decisions for Patients with a Localized Solid Renal Mass. Vol. 0, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2021.
- 65) Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017 Sep 1;198(3):520–529.
- 66) Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004; 64:909.
- 67) Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995; 197:589.
- 68) Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 100:738.

- 69) Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of small renal masses. *J Urol* 2000; 164:1143.
- 70) Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004; 64:49.
- 71) Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1281.
- 72) Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 385:683.
- 73) Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4559.
- 74) Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol* 2018; 73:772.
- 75) Oza B, Eisen T, Frangou E, et al. External Validation of the 2003 Leibovich Prognostic Score in Patients Randomly Assigned to SORCE, an International Phase III Trial of Adjuvant Sorafenib in Renal Cell Cancer. *J Clin Oncol* 2022; :JCO2101090.
- 76) Pembrolizumab: United States (US) Food and Drug Administration (FDA) Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s113lbl.pdf (Accessed on November 19, 2021).

- 77) Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375:2246.
- 78) Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:2008.
- 79) Mamtani R, Wang XV, Gyawali B, et al. Association between age and sex and mortality after adjuvant therapy for renal cancer. *Cancer* 2019; 125:1637.
- 80) Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3916.
- 81) Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018; 29:2371.
- 82) Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:4064.
- 83) Motzer RJ, Russo P, Haas N, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol* 2021; 79:334.

- 84) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277.
- 85) Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol* 2018; 73:311.
- 86) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803.
- 87) Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 2020; 126:4156.
- 88) Atkins MB. Management of advanced renal cancer. *Kidney Int* 2005; 67:2069.
- 89) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061.
- 90) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115.
- 91) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584.

- 92) Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:295.
- 93) Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014; 32:480.
- 94) Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol* 2014; 191:611.
- 95) Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al. A2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:1084.
- 96) Lee JL, Kim MK, Park I, et al. RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol* 2015; 26:2300.
- 97) US Food and Drug Administration Label for Cabozantinib https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208692s003lbl.pdf (Accessed on January 02, 2021).
- 98) Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:1603.

- 99) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814.
- 100) Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018; 118:1176.
- 101) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:917.
- 102) Escudier B, Powles T, Motzer RJ, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:765.
- 103) Powles T, Motzer RJ, Escudier B, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2018; 119:663.
- 104) Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1473.
- 105) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271.
- 106) Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760.

- 107) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449.
- 108) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116:4256.
- 109) Knox JJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol* 2017; 28:1339.
- 110) Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:2765.
- 111) Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722.
- 112) Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769.
- 113) Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014; 32:1412.

- 114) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1116.
- 115) Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:1563.
- 116) Cella D, Motzer RJ, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:292.
- 117) Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:829.
- 118) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019; 30:706.
- 119) Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020; 5:e001079.
- 120) Regan MM, Jegede OA, Mantia CM, et al. Treatment-free Survival after Immune Checkpoint Inhibitor Therapy versus Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: 42-Month Results of the CheckMate 214 Trial. *Clin Cancer Res* 2021; 27:6687.

- 121) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1103.
- 122) Kabat GC, Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer* 2007;96: 845-849.
- 123) Fauci Anthony S., Braunwald Eugene. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. Vol. 17th. 2008.
- 124) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017: Clinical practice guidelines in oncology. Vol. 15, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press; 2017. p. 804–834.
- 125) Mathieu R, Pignot G, Ingles A, Crepel M, Bigot P, Bernhard JC, Joly F, Guy L, Ravaud A, Azzouzi AR, Gravis G, Chevreau C, Zini L, Lang H, Pfister C, Lechevallier E, Fais PO, Berger J, Vayleux B, Roupret M, Audenet F, Descazeaud A, Rigaud J, Machiels JP, Staehler M, Salomon L, Ferriere JM, Kleinclauss F, Bensalah K, Patard JJ. Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features. *Urol Oncol*. 2015 Aug;33(8):339.e9-15. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.014. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26087971.
- 126) Chrom P, Stec R, Semeniuk-Wojtas A, Bodnar L, Spencer NJ, Szczylik C. Fuhrman Grade and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Influence on Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Oct;14(5):457-464. doi: 10.1016/j.clgc.2016.02.005. Epub 2016 Feb 21. PMID: 26980234.

- 127) Shao Y, Wu B, Jia W, Zhang Z, Chen Q, Wang D. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *BMC Urol.* 2020 Jul 6;20(1)
- 128) Zhi H, Feng M, Liu S, Na T, Zhang N, BiLiGe W. Prognostic Significance of Sarcomatoid Differentiation in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Oct 8;10:591001. doi: 10.3389/fonc.2020.591001. PMID: 33134181; PMCID: PMC7578539.