

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

2010-2017 YILLARI ARASINDA ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ
TİBBİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP VE TEDAVİ
EDİLEN RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLU OLGULARIN
ANALİZİ

Dr. Ruhengiz ÖZDOĞAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

2010-2017 YILLARI ARASINDA ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP VE TEDAVİ
EDİLEN RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLU OLGULARIN
ANALİZİ

Dr. Ruhengiz ÖZDOĞAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Murat DİNÇER

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ruhengiz ÖZDOĞAN'a ait "2010-2017 Yılları Arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde Takip ve Tedavi Edilen Renal Hücreli Karsinomlu Olguların Analizi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Murat DİNÇER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Garip ŞAHİN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../...

Tarih ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŐEKKÖR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Murat DİNÇER'e, katkılarından dolayı Prof. Dr. Garip ŞAHİN'e, Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU'ya, istatistiksel değerlendirilmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Muzaffer BİLGİN'e teşekkür ederim.



ÖZET

Özdoğan, R. 2010-2017 Yılları Arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde Takip ve Tedavi Edilen Olguların Analizi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019. Kliniğimizde Renal Hücreli Karsinom (RHK) nedeniyle tedavi ve takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak ve hastaların klinik ve patolojik parametrelerinin hastalığın prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. 2010 ile 2017 yılları arasındaki patoloji sonucu RHK olarak rapor edilen 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların 52'si erkek (% 75,4), 17'si kadındı (% 24,6), yaş ortalaması 58,6±9,7 yıl idi. Ortalama takip süresi 39 ay olup, izlem sonunda 48 (%69) hastanın tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü. Evre (p<0,001), lenf nodu tutulumu (p=0,04), tanı anında metastaz bulunması (p=0,006), laboratuvar parametrelerinden ise tanı anındaki trombosit sayısı (p=0,001), kandaki nötrofil-lenfosit oranı (p=0,015), nüks-metastaz sırasındaki lökosit sayısı (p=0,004), kalsiyum (p<0,001) ve LDH (p=0,02) değeri prognoza etki eden faktörler olarak belirlendi. Hedefe yönelik tedavi (HYT) almış hastaların ortanca genel sağkalımı ve 1 yıllık genel sağkalımı HYT almamış hastalara göre daha uzun saptanmıştır (sırasıyla 22 aya karşın 6 ay, %52,9 karşın %11) (p=0,011). Metastazektomi yapılmış hastaların metastazektomi yapılmayanlara göre prognozu daha iyi saptanmıştır (sırasıyla ortanca genel sağkalım 71 aya karşın 28 ay) (p=0,013). Sonuç olarak, klinik ve patolojik evrelemenin yapılması, prognostik parametrelerinin belirlenmesi ve uygun tedavi seçimi hastalığın yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: renal hücreli karsinom, genel sağkalım, metastatik, hedefe yönelik tedaviler, prognoz

ABSTRACT

Ozdogan, R. The Analysis of Patients With Renal Cell Carcinoma Who Were Followed and Treated Between 2010 and 2017 in Department of Medical Oncology in ESOGU Faculty of Medicine. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskisehir, 2019. It was aimed to reveal the age and gender distribution and epidemiological features as well as to evaluate the effects of the clinical and pathological features on the prognosis of the disease retrospectively in patients with renal cell carcinoma (RCC), who were treated and followed in our department. A total of 69 patients in whom the pathological diagnosis was made as RCC between the years 2010 and 2017 were included to the study. Of them, 52 (75,4%) were male and 17 (24,6%) were female, with a mean age of $58,6\pm 9,7$. The mean follow-up duration was 39 months, and 48 patients (69%) died due to tumor. The factors that affect the prognosis of RCC were stage ($p<0,001$), lymph node involvement ($p=0,04$), presence of metastasis at the time of diagnosis ($p=0,006$), and several laboratory parameters including platelet count ($p=0,001$), the ratio of neutrophile to lymphocyte ($p=0,015$) at the time of diagnosis, leukocyte count ($p=0,004$), the levels of calcium ($p<0,001$) and LDH ($p=0,02$) at the time of recurrence or metastasis. Median overall survival and 1-year overall survival of patients who received targeted therapy was significantly better compared to who not received (22 months versus 6 months and 52,9% versus 11%, respectively) ($p=0,011$). The prognosis of patients with metastasectomy was better compared to patients without metastasectomy (median overall survival was 71 months versus 28 months, respectively) ($p=0,013$). In conclusion, it is critically important to perform clinical and pathological staging, identify the prognostic parameters and choose appropriate treatment for management of disease.

Key Words: renal cell carcinoma, overall survival, metastatic, targeted therapy, prognosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. RHK'da İnsidans ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Etyoloji	3
2.3. Histopatoloji	6
2.4. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları	7
2.5. Görüntüleme	8
2.6. Evreleme	9
2.7. Prognostik Faktörler	11
2.8. Evre 4'te Prognostik Faktörler	12
2.9. Renal Hücreli Kanser Tedavisi	14
2.9.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi	14
2.9.2. İleri Evre Hastalığında Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	25
4.2. Genel Sağkalım Analizi	32
4.3. Prognostik Değeri Olabilecek Tanı Sırasındaki Kan Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi	43
4.4. Nüks -Metastaz Sırasındaki Kan Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi	47
4.5. Metastatik RHK Hastalarında Uygulanan Tedaviler ve Sağkalım Analizi	55
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67

KAYNAKLAR



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMPK	Adenozin monofosfat aktive protein kinaz
APC	Antijen prezente eden hücreler
BHD	Birt-Hogg-Dube
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen-4
DM	Diyabetes mellitus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FH	Fumarat hidrataz
GA	Güvenlik aralığı
GM-CSF	Granulosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör
GS	Genel sağkalım
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF	Hypoxia Inducible Factor
HIFU	High-intensity focused ultrasound
HLRHK	Herediter Leimyomatöz Renal Hücreli Kanser
HPRK	Herediter Papiller Renal Kanser
IGF-1	İnsulin Growth Factor-1
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
IFN	İnterferon alfa
IL	İnterlökin
IMDC	İnternational Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
LAK	Lenfokinle Aktive Killer
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center

mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PDGF	Platelet İlişkili Büyüme Faktörü
PD-1	Programlı ölüm reseptörü 1
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PS	Progresyonsuz sağkalım
PTHrP	Parathormon benzer peptid
PI3K	Fosfoinositid-3-kinaz
RHK	Renal Hücreli Karsinom
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF	Transforming Growth Factor
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocyte
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
TSC	Tüberoz Skleroz Kompleksi
UCLA	University of California Los Angeles
UISS	UCLA Integrated Staging System
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VHL	Von Hippel-Lindau

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi	32
4.2. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi	33
4.3. Tanı anındaki yaşa göre genel sağkalım eğrisi	34
4.4. Tümör yerleşimine göre genel sağkalım eğrisi	35
4.5. Tümör histopatolojisine göre genel sağkalım eğrisi	36
4.6. Tümör evresine göre genel sağkalım eğrisi	37
4.7. T evresine göre genel sağkalım üzerine eğrisi	38
4.8. Erken evrede lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım eğrisi	39
4.9. Nefrektomi durumuna göre sağkalım eğrisi	40
4.10. Tanıda metastaz durumuna göre genel sağkalım eğrisi	41
4.11. Metastazektomi durumuna göre genel sağkalım eğrisi	42
4.12. Tanı anındaki lökosit değerine göre genel sağkalım eğrisi	43
4.13. Tanı anındaki NLO değerine göre genel sağkalım eğrisi	44
4.14. Tanı anındaki trombosit değerine göre genel sağkalım eğrisi	45
4.15. Tanı anındaki MPV değerine göre genel sağkalım eğrisi	46
4.16. Nükste hemoglobın değerine göre genel sağkalım eğrisi	47
4.17. Nükste lökosit değerine göre genel sağkalım eğrisi	48
4.18. Nükste NLO değerine göre genel sağkalım eğrisi	49
4.19. Nükste düzeltilmiş kalsiyum değerine göre genel sağkalım eğrisi	50
4.20. Nükste LDH değerine göre genel sağkalım eğrisi	51
4.21. Nükste MPV değerine göre genel sağkalım eğrisi	52
4.22. Nükste trombosit değerine göre genel sağkalım eğrisi	53
4.23. ECOG performans skoruna göre genel sağkalım eğrisi	54
4.24. Metastatik hastaların aldıkları tedaviye göre genel sağkalım eğrisi	58
4.25. Metastatik hastaların HYT alma durumlarına göre genel sağkalım eğrisi	59

TABLOLAR

	Sayfa
2.2. Renal Hücreli Karsinomun Herediter Formları	5
2.6. Renal Hücreli Karsinom İçin TNM Evreleme Sistemi	10
4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	25
4.2. Hastaların yaşa göre dağılımı	25
4.3. Hastaların histopatolojiye göre dağılımı	25
4.4. Tümörün yerleşimine göre dağılımı	26
4.5. Hastaların tanı anında evre ve T skor dağılımı	26
4.6. Hastaların tanı anında T skorlarının evrelere göre dağılımı	27
4.7. Erken evrede Lenf nodu tutulumu	27
4.8. Hastaların nefrektomiye göre dağılımı	28
4.9. Hastaların nüks-metastaza göre dağılımı	28
4.10. Akciğer metastazı	29
4.11. Kemik metastazı	29
4.12. Karaciğer metastazı	29
4.13. Beyin metastazı	30
4.14. Cilt metastazı	30
4.15. Batın dışı lap metastazı	30
4.16. Batın içi lap metastazı	30
4.17. Hastaların metastazektomiye göre dağılımı	30
4.18. Görüntüleme yöntemlerine göre dağılım	31
4.19. Hastaların mortaliteye göre dağılımı	31
4.20. Tüm hastaların genel sağkalımı	32
4.21. Cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisi	33
4.22. Tanı anındaki yaşın genel sağkalım üzerine etkisi	34
4.23. Tümör yerleşiminin genel sağkalım üzerine etkisi	35
4.24. Tümör histopatolojisinin genel sağkalım üzerine etkisi	36
4.25. Tümör Evresinin genel sağkalım üzerine etkisi	37
4.26. TNM evreleme sistemine göre T evresinin genel sağkalım üzerine etkisi	38
4.27. Erken evrede lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerine etkisi	39
4.28. Nefrektomi durumunun genel sağkalım üzerine etkisi	40

	Sayfa
4.29. Tanıda metastaz durumunun genel sağkalım üzerine etkisi	41
4.30. Metastazektomi durumunun genel sağkalım üzerine etkisi	42
4.31. Tanı anındaki lökosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	43
4.32. Tanı anındaki NLO oranının genel sağkalım üzerine etkisi	44
4.33. Tanı anındaki trombosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	45
4.34. Tanı anındaki MPV değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	46
4.35. Nüks sırasında hemoglobin değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	47
4.36. Nüks sırasında lökosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	48
4.37. Nüks sırasında NLO oranının genel sağkalım üzerine etkisi	49
4.38. Nüks sırasında düzeltilmiş kalsiyum değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	50
4.39. Nüks sırasında LDH değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	51
4.40. Nüks sırasında MPV değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	52
4.41. Nüks sırasında trombosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi	53
4.42. Nüks sırasında ECOG performans skorunun genel sağkalım üzerine etkisi	54
4.43. İlk seri tedavi	55
4.44. Metastatik hastaların ilk seri tedaviye göre progresyonsuz sağkalımları	55
4.45. İkinci seri tedavi	56
4.46. Metastatik hastaların ikinci seri tedaviye göre progresyonsuz sağkalımları	57
4.47. Üçüncü seri tedavi	57
4.48. Metastatik hastaların aldıkları tedaviye göre genel sağkalımları	58
4.49. Metastatik hastaların HYT alma durumlarına göre genel sağkalımları	59

1. GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturur ve böbreğin en sık görülen kanseridir. Erişkinlerde görülen kanserlerin %3-4'ünü oluşturmakta olup, erkeklerde ürolojik kanserler içerisinde sıklığı prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (1,2).

Son yıllar RHK insidansında giderek artış gözlenmektedir. Bu durum günümüzde değişik nedenlerle yapılan batin ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konan RHK olgularının sayısının artışına bağlanmaktadır (3). Gelişmiş tanı yöntemlerine rağmen ilk tanı konulduğunda, hastaların %30'u metastatik olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Klasik triad olarak tanımlanan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve karında ele gelen kitle ise artık nadiren görülmektedir (%10). Belirti ve semptomlar daha çok lokal invazyon veya uzak metastazlarla ilgilidir (5,6).

Bu çalışmada 1 Ocak 2010 ile 1 Mart 2017 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesinde Renal Hücreli Karsinom tanısı ile takip ve tedavi edilen erişkin olgulara ait hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Renal Hücreli Karsinomlu vakalarının klinik, patolojik ve demografik özellikleri, olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler, uygulanan tedaviler araştırılmıştır ve yaşam analizlerinin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmanın primer amaçlarından birisi de ikinci seri ve sonrasında kullanılan hedefe yönelik tedavi/immünoterapi ajanlarının etkinliğini, hastalıksız ve genel sağkalım farklarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RHK'da İnsidans ve Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturur ve böbreğin en sık görülen kanseridir. Erişkinlerde görülen kanserlerin %3-4'ünü oluşturmakta olup, erkeklerde ürolojik kanserler içerisinde sıklığı prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (1,2).

Dünyada RHK dağılımı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. En sık Çek Cumhuriyeti'nde ve Kuzey Amerika'da rastlanmaktadır (7). Amerika'da her yıl 65000 yeni vaka görülmektedir ve 15000 kişi bu hastalığa bağlı yaşamını yitirmektedir (8). Avrupa Birliği'nde ise 2012 yılında 84000 yeni vaka ve hastalığa bağlı 35000 ölüm kaydedilmiştir (9). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının 2017'de yayınladığı "Sağlık İstatistikleri Yıllığı"na göre Türkiye'de 2010-2014 yılları arasında 7555 olgu bildirilmiştir. 2015 yılı verilerine göre böbrek kanseri sıklığı erkeklerde 100.000'de 6,4, kadınlarda ise 100.000'de 3,3 olarak saptanmıştır (2).

NCI (National Cancer Institute) ve SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) tarafından 2011 ile 2015 yılları arasında yapılan istatistiklere göre 60 ile 80 yaş arasında görülme sıklığı en üst düzeyde olup ortalama yaş 64'dür (10). 40 yaş altında daha az, çocukluk çağında ise nadiren görülmektedir (11-13). İstatistiklere göre erkeklerde daha sık görülmekte olup, erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir (14).

ABD'ne ait 2008-2014 yılları arasındaki veriler incelendiğinde RHK ile başvuran hastaların %65'inde hastalık sadece böbreğe lokalize, %16'sında bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %16'sında metastatik durumda olup, %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır (10). RHK hastalarının 5 yıllık sağkalımları lokalize hastalıkta %92,6, bölgesel lenf nodları tutulumunda %68,7, metastatik hastalıkta ise %11,6'dır (10). Son 50 yılda RHK hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı iki kat artmıştır, 1954'de %34 ve 1996'da %62 iken 2005'den 2011-dek %73'e ulaşmıştır (10, 15-17).

2.2. Etiyoloji

Renal hücreli karsinomun etiolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bununla beraber çevresel, mesleki, hormonal, hücresel ve genetik faktörlerin RHK gelişimini etkileyebileceği bildirilmiştir.

Sigara içilmesinin RHK ile yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Sigara içiminin oluşturduğu riskin sigara içim süresi ve miktar ile ilişkili olduğu da ortaya konulmuştur (18). Ayrıca sigara içenlerde tanı esnasında ileri evre, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (19).

DM ve artmış vücut kitle indeksi ile RHK ilişkisi günümüzde tartışılabilir konulardan biridir. DM ve obezitede IGF-1 seviyeleri arttırmaktadır. IGF-1'in hücre proliferasyonunu artırıcı ve apoptozisi engelleyici etkileri bulunmaktadır (20). Kırk sekiz çalışmayı baz alan bir derlemede RHK hastalarında DM varlığında uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortalitede %41'lik bir risk artışı gözlenmiştir (21). Diğer birçok çalışmada ise DM ve RHK mortalitesi arasında ilişki bulunamamıştır. Dünya çapında yapılan bir prospektif çalışmada vücut kitle indeksindeki her 5 kg/m² artışın erkeklerde %24, kadınlarla ise %34 RHK riskini artırdığı gözlenmiştir (22). Sonuç olarak net verilerin edinilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

RHK riskini artıran diğer önemli faktörlerden biri de hipertansiyondur. Hipertansiyonun hangi mekanizma ile RHK'a neden olduğu net anlaşılamamakla beraber hipertansiyon hastalarında artmış lipid peroksidasyonu, hipertansiyonun yol açtığı kronik renal hipoksinin, HIF (hipoxy induced factor) seviyelerinde ve VEGF (vasküler endotelial growth factor) reseptöründe up regulasyon yapması, karsinogenez aşamasında suçlanan faktörlerdir (23,24).

Dünya Kanser Araştırma Vakfı'nın kapsamlı çalışmaları diyetin RHK gelişiminde etkisini araştırmaktadır. Meyve ve sebze tüketiminin fazla olması böbrek kanseri riskini azaltmakta, et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi ise artırmaktadır. C ve E vitaminler ile kalsiyum ve demir preparatlarının ise koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (25).

Böbrek kanseri gelişiminde ilaçların rolü tartışılmalıdır. Fenasetinin metaboliti olan asetoaminofen, aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların uzun süreli kullanımının RHK için risk oldukları bildirilmiştir (26). Yapılan bir diğer prospektif çalışmada ise aspirin ve parasetamol kullanımının risk oluşturmadığı,

aspirin dışı non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların özellikle kronik kullanımında riski çok arttırdığı bildirilmiştir (27).

Artmış RHK insidansı üremi hastalarında görülse de kronik renal yetmezliği nedeniyle uzun süredir hemodiyaliz alan hastalar ve kazanılmış renal kistik hastalıklarında risk artışı daha belirgindir (28).

Eksojen östrojen kullanımı, mesleki olarak asbestoz, ayakkabı yapımçıları, deri işçileri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, petrol ürünleri, kadmiyum diğer risk faktörler arasında sayılmaktadır (29).

Böbrek kanserlerinde hem sporadik hem de ailesel formlar mevcuttur. Böbrek kanseri olan hastaların %3-5'inden herediter formlar sorumludur (30). Altı herediter renal kanser sendromu tanımlanmıştır. Bu sendromların hepsi otozomal dominant geçişlidir. (Tablo 2.2)

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı en sık görülen herediter böbrek kanseri sendromudur. Görülme sıklığı 36.000'de 1'dir. Oküler ve serebral hemanjiomlar en sık görülen lezyonlar olsa da mortalitenin en sık sebebi berrak hücreli renal karsinomlardır. Sıklıkla multifokal ve bilateraldir (31). 3. kromozomun kısa kolunda (3p26-25) bulunan VHL geni, bir tümör süpresör gendir. VHL proteini normal şartlarda hipoksi ile uyarılabilir faktörleri, HIF-1 α ve HIF-2 α 'yı bağlar ve bu kompleks proteozomlar tarafından parçalanır. Hipoksik durumlarda ve VHL mutasyonlarında, VHL işlev göremez ve HIF birikimi oluşur, bu da vasküler endotelial growth faktör (VEGF), glukoz transporter-1, plateled derive growth faktör (PDGF), transforming growth faktor (TGF) ve eritropoetinin ekspresyonunu aktive eder. Bu genlerin aktivasyonu da karsinogeneze katkı sağlar (32).

Herediter papiller renal karsinomun (HPRK) tipik olarak geç yaşta başlangıç yapmakla beraber (50-70 yaş arası) erken ortaya çıkan formu da tanımlanmıştır. HPRK hastalarında tümörler genelde multifokal ve bilateral olarak rastlanır. 7. kromozomun uzun kolunda (7q31) bulunan c-Met protoonkogenini aktive eden mutasyonlar, tirozin kinaz aktivasyonuna, bu da hepatosit büyüme faktörü (HGF) üzerinden karsinogeneze yol açmaktadır (33).

Birt-Hogg-Dube (BHD) sendromlu hastaların %14-34'ünde renal tümörlere rastlanmaktadır (34). 17. kromozomda bulunan (17p12q11) FLCN gen mutasyonu mammalian target of rapamycin (mTOR) ve adenosin monofosfat aktive protein

kinaz (AMPK) yollarını regüle eden folikülin isimli tümör supresör proteini etkilemektedir (35).

Hereditör leiomyomatöz renal hücreli kanser (HLRHK) ve Süksinat Dehidrogenaz Ailesel renal kanser sendromlu hastalarda krebs döngüsünde yer alan enzimlerden biri mutasyon sonucu etkilenecek RHK gelişebilmektedir. HLRHK krebs döngüsü enzimlerinden fumarat hidrataz (FH) enzimin kodlayan ve 1. kromozomda bulunan genin (1q42.3-43) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu gen etkilendiğinde oluşan fumarat birikimi, VHL hastalığındaki gibi HIF stabilizasyonuna sebep olmaktadır (36).

Tübero skleroz iki adet tümör süpresör gen olan hamartin (TSC1) veya tuberindeki (TSC2) bozukluğa bağlı gelişen hereditör sendromdur. Bilateral, multifokal renal lezyonların görüldüğü TSK'de renal lezyonların çoğunluğunu renal anjiomyolipomlar oluştururken, hastaların %1-3'ünde RHK'lara da rastlanmaktadır (37).

Tablo 2.2. Renal Hücreli Karsinomun Hereditör Formları (38).

	Gen	Histolojik özellik
Von-Hippel Lindau	VHL	Berrak Hücreli RHK
Hereditör Papiller Renal Kanser	MET	Tip 1 Papiller RHK
Birt Hogg-Dube	FLNC	Onkositoma Kromofob RHK
Hereditör Leiomyomatöz RHK	FH	Tip 2 Papiller RHK
Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanser	Süksinat Dehidrogenaz D	Berrak Hücreli ve Kromofob RHK
Tübero Skleroz Kompleksi	TSC1/TSC2	Anjiomyolipom, Berrak Hücreli ve Kromofob Hücreli RHK

2.3. Histopatoloji

Berrak hücreli karsinom, en sık görülen tipdir ve tüm böbrek hücreli karsinomların yaklaşık %75'ini oluşturur (39). Proksimal tübülden gelişmektedir. Genellikle tek taraflı ve solid görünümündedir. Çift taraflı ve/veya multifokal olması ailesel RHK'larda görülür. Vakaların %90'ında 3. kromozom kısa kolunda genetik materyal kaybı ve von Hippel-Lindau (VHL) gen mutasyonu vardır (40-42).

Papiller hücreli karsinom, RHK'un 2. sıklıkla görülen tipidir. Tüm renal hücreli karsinomların %10-15'ini oluşturur (39). Berrak hücreli karsinom gibi papiller hücreli karsinom da proksimal tübülden gelişmektedir. Fakat daha çok bilateral veya multifokal olarak rastlanmaktadır (43). Tip 1 ve Tip 2 papiller RHK olarak iki tipi bulunmaktadır. Bu iki tipin mikroskopik, genetik ve klinik özellikler açısından farklı olduğu gösterilmiştir (44). Papiller hücreli RHK herediter olarak rastlanabilir ve bu 7. kromozomda bulunan MET onkogen mutasyonu ile ilişkilidir (45).

Kromofob hücreli RHK, tüm RHK'ların %5'ini oluşturur (39). Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alır (46). Genellikle 6. dekada sıklığı artmaktadır. Sporadik ve herediter formları bulunmaktadır. Bu tümörlerin prognozu berrak ve papiller hücreli karsinoma göre daha iyidir. Nadir olsa da lenf nodu veya uzak metastaz yapabilir. Metastatik olduğunda bile daha yavaş ilerlediği gösterilmiştir (47,48).

Onkositoma da kromofob hücreli RHK gibi toplayıcı kanalın kortikal kısmından köken almaktadır (49). Çoğunlukla benign, tek taraflı ve soliter bir lezyon şeklindedir. Fakat bazen malign olabilmektedir. Malign davranış gösteren onkositomaların aslında kromofob RHK oldukları düşünülmektedir (50).

Bellini toplayıcı kanal karsinomu çok nadir görülür ve tüm RHK'ların %1'inden azını oluşturur (39). Bu tümör Bellini toplayıcı kanal ana hücrelerinden kaynaklanır. Çoğunlukla erken yaşlarda görülmektedir. Bildirilen vakaların çoğu tanı anında ileri evrede ve multiple metastazlı olgulardır, dolayısıyla prognoz kötüdür (51,52).

Böbrek medüller karsinomu nadir görülen ve agresif seyirli böbrek tümörüdür. Terminal toplayıcı kanal ve komşu papiller epitelyumdan kaynaklandığı düşünülür. Orak hücreli hemoglobinopatiler ile güçlü ilişkisi vardır. Büyük

çoğunlukla HbS taşıyıcıları olmak üzere HbS hastalarında da görülür (53-55). Bir çok olgu tanı anında hem lokal invazif durumda hem de metastatik olur, dolayısıyla prognozu kötüdür (56).

Sınıflandırılmayan tip RHK ise <%5 olarak görülmektedir (39). Yapılan iki çalışmada berrak hücreli RHK ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (57,58).

2.4. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulgular

Böbreklerin retroperitoneal yerleşimine bağlı olarak RHK, erken evrede genel olarak asemptomatiktir, semptomlar ise tümörün lokal büyümesi ile ortaya çıkan bası, invazyon ve uzak metastazlarla ilgilidir (59). Klasik olarak tanımlanan yan ağrısı, palpe edilebilir bir kitle ve hematüriden oluşan bulgular, günümüzde hastaların çok az bir kısmında izlenir (%9) ve genelde lokal ileri evre hastalığın bir göstergesidir (60,61).

Hematüri en sık başvuru semptomu olup hastaların %40'da görülmektedir.. Batında kitle nedeni ile başvuru ise böbreğin alt kutubunda yerleşmiş tümörler ile ilgilidir. Kitlenin palpasyonu zayıf yetişkinlerde daha kolaydır. Kitle genelde düzgündür, hassasiyet yoktur ve solunumla hareket eder (62). Erkek hastaların %11'de genellikle sol taraflı varikosel görülmektedir, bu durum renal vendeki obstruksiyona ve gonadal venden akımın olmamasına bağlıdır (63). İnfirior vena cava tutulumuna bağlı alt ekstremitelerde ödem, asit, hepatik disfonksiyon ve pulmoner ödem olabilir (63).

Hastaların bir kısmında paraneoplastik semptomlar görülmektedir. Bunlar eritoropoetin, parathormon benzer peptid (PTHrP), gonadotropin, adrenokortikotropik hormon (ACTH)-benzeri madde, renin, glukagon, insulin gibi bazı hormonların ektopik salgınımına bağlı olarak gelişmektedir (64,65).

Anemi hastaların %29-88'inde görülmektedir. Normositer ve mikrositer olabilmekle beraber çoğunlukla kronik hastalık anemisi şeklindedir (63). %1-5 hastalarda ise eritropoetin salgınımına bağlı eritrositoz gelişebilmekte (66).

RHK tanılı hastalarda trombositoz nadiren görülmekte, fakat görülürse kötü prognoza işaret etmektedir. Altta yatan mekanizmanın tam bilinmemekle beraber tümör tarafından IL-6 ile ilişkili olabileceği düşünülüyor (67,68).

Metastaz olmadan gelişen karaciğer disfonksiyonu Stauffer sendromu olarak tanımlanmaktadır (69). Karaciğer disfonksiyonuna ateş, halsizlik kilo kaybı eşlik edebilir ve bu kötü prognoz göstergesidir (70). Karaciğer disfonksiyonu granulosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımına bağlı olabileceği düşünülmüştür (71-73). 365 hastayı kapsayan bir çalışmada alkalin fosfataz yüksekliği tespit edilmiştir (74). Nefrektomi sonrası sendrom düzelebilmektedir (69,75). Takibinde karaciğer enzimlerinin tekrar yükselmesi hastalığın lokal olarak nüks etmesi veya uzak metastazı düşündürülebilir (74).

Nedeni net olarak bilinmemekle beraber hastaların %20'sinde ateş yüksekliği olmaktadır. Ateş devamlı değildir ve gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik ile beraber görülebilir (76).

Hastaların %15'inde hiperkalsemi gelişebilmektedir. Hiperkalseminin litik kemik metastazlarına, PTHrP salınımına, artmış IL-6 ve prostaglandin düzeyine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperkalsemiye bağlı olarak görülebilen semptomlar bulantı, kusma ve halsizliktir. Derin tendon reflekslerinde ise azalma izlenebilmektedir (77,78).

Diğer tümörlerdeki gibi RHK tanımlı hastalarda kaşeksi gelişebilmekte (65). Hastaların %3-5'inde kronik inflamasyon sonucu akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteini amiloid fibrilleri şeklinde birikmekte ve sekonder amiloidoz (AA tip) gelişmektedir (79).

RHK ışıklı Polimiyaljiya romatika benzeri sendrom gözlenmiştir. İdiopatik Polimiyaljiya romatikadan farklı olarak prednisolon tedavisine cevap vermemiştir, fakat nefrektomiden sonra gerilemiştir (80).

2.5. Görüntüleme

Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunda tanı değişik nedenlerle yapılan batın ultrason (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile konulur (3). Buna bağlı rastlantısal saptanan tümör oranında, küçük boyutlu ve daha erken evrede saptanan tümörlerin sayısında bir artış gözlenmiştir.

Ultrasonografi (USG) kolay uygulanabilir, non-invaziv ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. BT'ye göre daha az duyarlı olsa bile kistik ve solid lezyonları ayırabilmektedir. Batın BT ise primer tümör boyutu ve böbrek dışı

yayılımı değerlendirir, ayrıca venöz tutulum, bölgesel lenf düğümleri, adrenal bezler ve karaciğer ile ilgili bilgi sağlar.

Magnetik rezonans görüntüleme (MR) öncelikle lokal ileri kanser, venöz tutulum şüphesi, böbrek yetmezliği veya damar içi kontrast madde alerjisi gibi durumlarda kullanılabilir. MR inferior vena kavaya tümör trombus uzanımında ve sınıflandırılmayan böbrek kitlelerinde de bir seçenektir (81-83).

Göğüs bölgesinin evrelemesinde en kesin yöntem göğüs BT'dir. Göğüs BT yapılamadığı durumda metastatik değerlendirme için en azından akciğer grafisi çekilmelidir, ancak bu yöntem BT'ye göre daha az güvenilir bir seçenektir (84).

Histolojik tanı genellikle nefrektomi sonrası konulduğu için ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) RHK'lu hastaların klinik değerlendirmesinde sınırlı rolü vardır ve sadece seçilmiş olgularda akla getirilmelidir. Metastatik kanser, lenfoma, abse, soliter böbrek gibi tedaviyi değiştirecek durumlarda düşünülebilir (85,86).

Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) kullanımı RHK tanısında ve takibinde yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Ancak hastalığın evrelemesinde kullanılabilceği belirtilmektedir (87).

2.6. Evreleme

Böbrek hücreli karsinomda TNM (Tümör, Node ve Metastaz) evre sistemi kullanılmaktadır. Tablodaki AJCC 2017 versiyonudur (Tablo 2.6) (88).

Tablo 2.6. Renal Hücreli Karsinom İçin TNM Evreleme Sistemi (88).**T: Primer Tümör**

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör saptanamamıştır

T1 Tümör ≤ 7.0 cm ve böbreğe sınırlıT1a Tümör ≤ 4.0 cm ve böbreğe sınırlıT1b Tümör > 4.0 cm ve ≤ 7.0 cm, böbreğe sınırlıT2 Tümör > 7.0 cm ve böbreğe sınırlıT2a Tümör > 7.0 cm ve ≤ 10.0 cm, böbreğe sınırlıT2b Tümör > 10.0 cm ve böbreğe sınırlı

T3 Tümör major venlere veya perinefritik dokuya invaze fakat adrenal bez intakt, gerota fasyasını aşmamış

T3a Tümör renal vene veya onun segmental dallarına, veya perikaliksiyel sisteme, veya perirenal ve/veya renal sinüse invaze, fakat gerota fasyasını aşmamış

T3b Tümör diyafram altındaki vena cavaya yayılmış

T3c Tümör diyafram üstündeki vena cavaya yayılmış ya da vena cava duvarına invaze

T4 Tümör gerota fasyasını aşmış ya da aynı taraf adrenal bez tutulumu mevcut

N: Bölgesel Lenf Nodları

NX Bölgesel lenf nodlarının varlığı kesin olarak değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok

N1 Bölgesel lenf nodlarında metastaz var

M: Uzak Metastaz

MX Uzak metastaz varlığı kesin olarak değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

EVRE I T1 N0 M0

EVRE II T2 N0 M0

EVRE III T1-T2 N1 M0 veya T3 Herhangi N M0

EVRE IV T4 Herhangi N M0 veya Herhangi T Herhangi N M1

2.7. Prognostik Faktörler

Evrelere göre değerlendirildiğinde Evre 1 ve Evre 2 RHK tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımları sırasıyla $>90\%$ ve $75-90\%$ arasındadır. Fakat toplayıcı sistem invazyonu mevcut ise prognoz belirgin olarak kötüleşmektedir, böyle ki, 112 vakayı kapsayan bir çalışmada T1 ve T2 evrede olan ve toplayıcı sistem invazyonu bulunan hastaların 5 yıllık sağkalımı sırasıyla 43% ve 41% olarak saptandı (89).

Evre 3 tanılı nefrektomi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalımı $59-70\%$ arasında bulunmuştur. Perinefrik yağ dokusu invazyonunun prognoza etkisi hakta ise çelişkili düşünceler mevcuttur. İki büyük çalışmada T3a ve T1-T2 evreleri arasında anlamlı fark gösterilmese de (90,91), diğer iki çalışmada perinefrik yağ doku invazyonu kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir (92,93).

Ayrıca T3a evresindeki hastalarda tümör boyutunun da prognozu etkilediği gösterilmiştir (<4 , $4-7$ ve >7 cm tümörlerin 10 yıllık sağkalımı sırasıyla 77% , 54% ve 46% olarak bulunmuştur) (92).

Yapılan son çalışmalar tümörün renal vene veya inferior vena cavaya invazyonunun prognozu belirgin olarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak evre 3 RHK tanılı 303 vakayı kapsayan bir çalışmada toplayıcı sistem invazyonu olan hastalarda 5 yıllık hastalık ilişkili ve genel sağkalım sırasıyla 34% ve 59% iken, invazyonu olmayan hastalarda sırasıyla 30% ve 52% olarak saptanmıştır (94).

Sistemik tedavi olarak sitokinlerin kullanıldığı dönemde evre 4 hastaların sağkalımı bir yıl civarı iken, IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) tarafınca yapılan bir çalışmada hedefe yönelik tedavi almış 2200'den fazla hastaların ortalama sağkalımı 28 ay olarak bulunmuştur (95).

Tümör histolojisinin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalı konulardan biridir. 4000'den fazla hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada tümörün özellikleri, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı, TNM evresi, histolojik tipi ve performans durumu göz önüne alındığında, prognostik bir fark saptanmadı (96). Bunun aksine, Mayo Clinic ve Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) yaptığı sırasıyla 3062 ve 1668 hastayı kapsayan bir çalışmada ise berrak hücreli karsinomun belirgin olarak kötü prognozlu olduğu saptandı (97,98).

Çeşitli çalışmalarda papiller hücreli karsinomun daha iyi, kromofob hücreli karsinomun ise en iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (99-101). Toplayıcı kanal

karsinomu ve renal medüller karsinom gibi nadir görülen formlar ise daha agresif seyrederek kısa sağkalım ile bilinmektedirler (102).

Tümörün nükleer derecelendirilmesi için çok sayıda sistem önerilmiş ve kullanılmıştır. Bugün en çok kullanılan Fuhrman sistemidir. Bu sistem, çekirdek ve çekirdekçik büyüklüğü ile şeklinin değerlendirilmesine dayanır (103-105). Fuhrman orijinal makalesinde derece 1-4 için 5 yıllık sağkalım sırasıyla %64, %34, %31 ve %10, Tsui ve arkadaşları ise derece 1,2 ve 3-4 için kansere özgü sağkalımı sırasıyla %89, %65, %46 olarak bulmuşlardır (106).

Anatomik ve histolojik faktörlerden ziyade klinik faktörler de prognozu etkilemektedir. Kötü performans durumu, anemi, hiperkalsemi, trombositoz, ateş yüksekliği ve kilo kaybı gibi semptomlar ve/veya paraneoplastik sendromların varlığı ve obezite negatif prognostik faktörler olarak bulunmuştur (107-113).

Prognostik faktör olarak araştırılmakta olan birçok moleküler faktör vardır. Bunlar arasında karbonik anhidraz IX (CaIX) düşüklüğü (114), Ki-67 yüksekliği (114), hipoksiyle indüklenebilen faktör (HIF) yüksekliği (115,116), U3 küçük ribonukleoprotein ekspresyonu (117-119), 9p kromozomun delesyonu (120-123), 3p21 kromozomdaki supresör gen mutasyonları (BRCA-1 ilişkili protein BAP-1) (124) sayılabilir. Fakat bu faktörlerin tayini yaygın kullanılmamaktadır.

2.8. Evre 4'te Prognostik Faktörler

Nüks ve metastatik renal hücreli kanserin prognozu kötü olsa da, özellikle hedefe yönelik tedavilerle başarılı sonuçlar alınması ve sağkalımı tahmin etmek için klinik çalışmalar yapılarak çeşitli prognoz öngörü modelleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'de tedavi edilen 463 hastanın olduğu çalışmada beş faktörün prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. Motzer ve arkadaşları ise metastatik hastalık için MSKCC'de iki ayrı model geliştirmiştir. Bu modellerden her ikisi de hedefe yönelik tedaviler olmadan, daha önce sadece sitokin tedavisi alan metastatik RHK'da sağkalım öngörüsünü hedefleyen ve hastaları risk gruplarına ayıran algoritmalarıdır. Birinci modelde kullanılan prognostik faktörler aşağıdakilerdir.

- 1) Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması

- 2) Serum laktat dehidrogenaz düzeyinin normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olması
- 3) Düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin normalin üst sınırından yüksek olması
- 4) Hemoglobin düzeyin normalin alt sınırından düşük olması
- 5) Nefrektomi yapılmamış olması

Diğer modelde ise nefrektomi yapılmamış olması yerine tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması kullanılır.

Bu skorlama sistemine göre hiçbir faktörü olmayanlar iyi risk olarak değerlendirilerek ortalama sağkalım 30 ay, 1-2 risk faktörü olanlar orta risk olarak değerlendirilerek ortalama sağkalımları 14 ay, 3 veya daha fazla faktörü olanlar ise kötü risk olarak değerlendirilerek ortalama sağkalımları 5 ay olarak bulunmuştur (125,126).

Bir diğer modellerden biri de Heng risk skorlama sistemidir. Bu modelde kullanılan 6 risk faktörü aşağıdakilerdir;

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

Heng skorlama sistemi üzerinden Sunitinib, Sorafenib veya IFN + Bevacizumab kullanan hastaların verileri değerlendirilmiştir ve MSKCC modelindeki gibi hastalar üç kategoriye ayrılarak sağkalımları incelenmiştir. Hiçbir faktörü olmayanlar iyi risk olarak değerlendirilerek ortalama sağkalıma ulaşılmıyor. Bu grubun 2 yıllık genel sağkalımı %75 olduğu hesaplanmıştır. 1-2 risk faktörü olanlar orta risk olarak değerlendirilerek ortalama sağkalımın 27 ay olup 2 yıllık genel sağkalımın %53 olduğu, 3 veya daha fazla faktörü olanlar ise kötü risk olarak değerlendirilerek ortalama sağkalımları 8,8 ay olup 2 yıllık sağkalımın %7 olduğu bulunmuştur (127).

2.9. Renal Hücreli Kanser Tedavisi

2.9.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi

Cerrahi Tedavi

Metastazı olmayan RHK tanılı hastalarda cerrahi tedavi yöntemi çoğu zaman küratifdir. Cerrahi yöntem olarak radikal ve parsiyel (nefron koruyucu) nefrektomi uygulanmaktadır.

Radikal nefrektomi açık, laparoskopik veya robotik yöntemlerle yapılabilmektedir. Radikal nefrektomide böbreğin perifasyal rezeksiyonu ile birlikte perirenal yağ doku, bölgesel lenf nodları ve ipsilateral lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Günümüzde radikal nefrektomi, büyük boyutlarda tümörü olan, parsiyel nefrektomi ya da laparoskopik cerrahi için uygun olmayan olgularda, vena kavaya infiltre etmiş komplike tümör varlığında, renal arter stenozu gibi birlikte ek başka cerrahi girişimin gerektiği ya da tek organ metastazının olduğu ve metastatektomi de yapılması planlanan olgularda yapılmaktadır.

Lokalize RHK olup radyolojik olarak patolojik görünümlü lenf nodu tutulumu olmayan olgulardan radikal nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılan ve yapılmayanların 5 yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur (sırasıyla %79 ve %78). Bu nedenle günümüzde radyolojik olarak saptanmayan ve ele gelen büyük lenf nodları olmayan olgularda radikal nefrektomiyle birlikte lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (128).

Radyolojik olarak adrenal bezde belirgin yayılımı olmayan, lokalize, düşük evreli ve böbreğin üst polünden köken almamış tümör olgularında radikal nefrektomi ile birlikte adrenalektomi yapılması önerilmemektedir (129-131). Fakat BT'de adrenal bezin izlenememesi, düzensiz, itilmiş ya da büyümüş olarak saptanması halinde radikal nefrektomiye adrenalektominin de eklenmesi önerilir (132).

Parsiyel nefrektominin radikal nefrektomiden farklı olarak amacı renal tümörün tamamen rezeksiyonu ve geride mümkün olduğunca çok fonksiyonel parenkim bırakılmasıdır. Yapılan bir çalışmada erken evre RHK tanılı hastalarda parsiyel nefrektomi radikale göre daha iyi sağkalım sonuçları vermiştir (133,134). Lenf nodu metastazı varlığında ve evre 2-3'te ise parsiyel nefrektomi önerilmemektedir. Bu hastaların küratif tedavisi radikal nefrektomidir.

Parsiyel nefrektomi endikasyonları kesin, rölatif ve elektif olarak  c kategoriye ayrılmıştır. Kesin endikasyonlar arasında hastanın soliter böbreğinde tümörün olması, bilateral renal tümörlerin olması ve şiddetli böbrek yetmezliğinin olmasıdır. Karşı böbrekte başka bir hastalık olması, diyabetes mellitus ve hipertansyon gibi böbrek yetmezliğine yol açabilen hastalığın olması, ve multifokal veya genetik sendrom olması rölatif endikasyonları oluşturur. Elektif endikasyonlar ise dikkatle seçilen vakalarda tümörün 4 cm'den küçük olması, hastanın genç ve sağlıklı olması, hastada komorbiditelerinin olmaması ve tümörün böbrekte periferik yerleşimli olmasıdır (135).

Cerrahi Sonrası İzlem

RHK tanılı hastaların cerrahi sonrası takibinde ilk 2-3 yıl içinde metastaz gelişebilmektedir. En sık metastaz akciğeredir. Bu nedenle cerrahi sonrası takip için öneriler bulunmaktadır. NCCN, opere RHK tanılı hastalarına ilk 2 yılda altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yıllık kontrol önermektedir. Her kontrolde öykü, fizik muayene, kan biyokimyası ve toraks-abdomen-pelvik görüntüleme yapılması önerilmektedir (136). UCLA Integrated Staging System (UISS) ise hastaları risk kategorilerine ayırmış ve buna göre takip edilmesini önermektedir. UISS'ye göre evre 1 olup düşük risk kategorisindeki hastalara yıllık öykü, muayene, kan biyokimyası ve akciğer tomografisi, 24. ve 48. aylarda ise abdomen BT önerilmektedir. 5 yıldan sonra relaps olmadığı için bu gruba 5 yıldan sonra takip önerilmemektedir. Evre 2-3 orta risk ve evre 4-5 yüksek risk kategorisindeki hastalara ilk 3 yıl boyunca altı ayda bir, 3. yıldan sonra ise yıllık kontrol önerilmektedir. Kontrollerde  yk , muayene, kan biyokimyası, toraks BT  nerilmektedir. Orta risk için Abdomen BT 1. yılda ve sonraki her 2 yılda bir çekilmelidir. Yüksek risk için ise abdominal görüntüleme ilk 2 yıl boyunca altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yılda bir önerilmektedir. Hem orta hem yüksek risk grubunda olan hastalar 5 yıldan sonra da takip edilmelidirler (137).

Diğer Tedavi Seçenekleri

Cerrahi yöntemler dışında RHK tedavisinde kriyoterapi ve radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon ve high-intensity focused ultrasound (HIFU) gibi görüntüleme eşliğinde perkütan ve minimal girişimsel teknikler alternatif yöntemler olarak uygulanmaktadır. Bu yöntemler daha çok cerrahi

yapılmadığı çok yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalarda önerilmektedir (138). 1 yıldan az yaşam beklentisi, çok sayıda metastaz ve tümörün boyut veya böbrek içinde yerleşim yerine bağlı olarak başarılı tedavinin teknik olarak güç olan hastalarda ise bu yöntemler kontrendikedir. Genelde 5 cm'den büyük veya böbrek hilusu, proksimal üreter ve toplayıcı sistem yerleşimli tümörlerin radyofrekans ablasyonla tedavisi önerilmez. Kesin kontrendikasyonlar arasında dönüşümsüz koagulopatiler veya sepsis gibi hastanın genel durumunu bozan hastalıkların bulunması vardır (139).

Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi

Birkaç klinik çalışmanın dışında nefrektomi sonrası herhangi bir sistemik adjuvan tedavisinin net bir rolü olmadığı gösterilmiştir. S-TRAC çalışma sonucu yüksek-riskli hastalarda adjuvan tedavi olarak onay alan Sunitinibin hastaliksız sağkalım ve placebo arasındaki farkları gösterilse de, faz 3 çalışmasında yüksek toksisite nedeniyle genel sağkalım üzerine olumsuz etkileri görülmüştür (140).

Interferon, interlökin-2 (IL-2), immünmodülatörler, aşılar ve diğerleri ile ilgili yapılan hiçbir adjuvan çalışmada hastaliksız sağkalım veya genel sağkalım faydası görülmemiştir.

Hedefe yönelik tedavilerin metastatik renal hücreli kanserde etkin olmasına rağmen, lokal hastalıkta nefrektomi sonrası adjuvan tedavi olarak genel sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmemiştir (141).

2.9.2. İleri Evre Hastalığında Tedavi

Metastatik renal hücreli kanserde sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarla ilgili bir retrospektif çalışmada sağkalım farkı gösterilmemiştir. Bu nedenle tek başına sitoredüktif cerrahi ağrı, kanama gibi semptomların kontrolü amacı dışında yapılmamalıdır (142,143).

Sitoredüktif nefrektomi sonrası interferon bazlı tedaviler uygulanan berrak hücreli RHK hastalarında tek başına interferon kullanan gruba göre sağkalımın daha iyi olduğuna dair bir kaç randomize çalışma sonuçları bildirilmiştir (144,145).

Cerrahi sonrası immünoterapi alabilmeleri için sitoredüktif cerrahi uygulanabilecek hastalar iyi seçilmelidir. Bir çalışmada bazı kriterlerin

uygulanmasıyla hastaların %90'ından fazlasının immünoterapi aldıkları belirlenmiştir. Bu kriterler aşağıdakilerdir (146);

- 1) Tümör yükünün %75'inden fazlasının çıkarılması,
- 2) ECOG performans skorunun 0 veya 1 olması,
- 3) Yeterli kalp ve akciğer fonksiyonu olması,
- 4) Cerrahi öncesi biyopsi alındıysa berrak hücreli olduğunun gösterilmesi,
- 5) Yaygın karaciğer veya kemik metastazlarının olmaması veya santral sinir sisteminde metastazın olmaması

RHK radyorezistan bir tümör olsa da ağırlı kemik metastazlarında, ağırlı lokal nükslerde ve beyin metastazlarında konvansiyonel ve stereotaktik radyoterapi kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda lokal nüksün önlenmesi için kullanılan nefrektomi sonrası adjuvan radyoterapinin rolü ise kanıtlanmamıştır (147).

Kemoterapi

RHK proksimal tübülden kaynaklanması nedeniyle çoklu-ilaç direnç proteini P-glikoprotein ekspresyonu gösterir ve bu sayede çoğu kemoterapi ajanlarına dirençlidir. Kemoterapi sadece 5-florourasilin immünoterapi ajanlarıyla beraber kullanılması durumunda etkili gibi durmaktadır (148).

Toplayıcı kanal tümöründe ürotelyal karsinomlara benzer şekilde, gemsitabin+sisplatin, ifosfamid+paklitaksel+sisplatin ve paklitaksel+karboplatin, rejimlerinin etkin olduğu gösterilmiştir (149,150).

Aşılar

IL-2'nin invitro hücre kültürlerinde lenfosit hücre popülasyonunda yoğun bir artışın görülmesiyle lenfokin ile aktive edilmiş öldürücü hücreler (LAK) ve tümör infiltre edici lenfositler (TIL) adoptif immunoterapi amacıyla gündeme gelmiştir. LAK hücreleri dolaşımında bulunan lenfositlerin invitro olarak yüksek konsantrasyonlarda IL-2 ile karşılaştırılmasıyla oluşan hücrelerdir. IL-2 ile birlikte transfer edildiğinde ciddi sitotoksositeye yol açtıkları gösterilmiştir. Metastatik RHK hastalarında ilk deneyimlerde %35'e ulaşan cevap oranları bildirilse de, yapılan sonraki çalışmalarda sadece IL-2 alan hastalarla karşılaştırıldığında fark gösterilmemiştir (151-153). Tümör hücre örneği ve düşük doz IL-2 ile hücre kültürü oluşturulunca lenfositlerce tümör hücre yıkımı oluşmakta ve ortamda göreceli olarak

yalnızca tümör infiltre eden bir lenfosit hücre popülasyonu elde edilmektedir (TIL). TIL hücrelerinin adoptif transferi hastada tümör yıkımına yol açmaktadır. Bu şekilde tedavi sonrası toplam cevap oranı %9,9 olarak bildirilmiştir. Ancak TIL hazırlanmasında ve transferinde güçlüklerden söz edilmektedir (154). Sitokin tedavisi immun sistemi aktive ederek etki yaparken, aşı immun sistemi spesifik olarak hedef hücre olan tümör hücrelerine yönlendirmektedir. Eğer antijen uygun kostimulatör moleküllerin olduğu ortamda ise T hücreler aktive olur, olmadığı ortamda ise enerji oluşur. Bu kostimulatör faktörler tümör hücrelerinde yoktur. Aşıda bu kofaktörleri eklenmiş olog tümör hücresi veriliyor. Böylece tümör T hücrelerce görülür hale geliyor. Sonra IL-2 tedavisine alınıyor (155,156). Almanya'da 55 merkezde T2-3b, N0-3, M0 RHK'lu 379 hastada radikal nefrektomi ve olog böbrek tümör aşısı kullanılmıştır ve bu tedaviden faydayı gösteren yayınlanmış randomize ilk çalışmadır (157).

İmmünoterapi

Metastatik RHK tedavisinde interferon-alfa (IFN) ve interlekin-2'nin (IL-2) etkili olduğu gösterilmiştir. 1985'ten beri metastatik RHK tanılı hastalarda IL-2 kullanmaya başlanmıştır. IL-2 immün sistemi aktive ederek tümör regresyonu sağlayabilmektedir. Yüksek doz IL-2'nin ciddi hipotansiyon, sıvı retansiyonu, vasküler kaçak sendromu, multiorgan yetmezlik, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler, ateş, nefes darlığı, dermatolojik komplikasyonlar gibi yan etkileri mevcuttur. %2-4 arasında tedaviye ilişkin mortalite bildirilmiştir. Yüksek doz IL-2 ciddi toksisite ile ilişkilendirilse de, tedaviye yanıt genellikle uzun bir süre devam etmektedir, hatta ek tedavi olmadığında bile tam yanıt verenlerin çoğunluğu uzun vadede nüksüz kalmaktadır. Orta veya düşük doz IL-2 ile yapılan çalışmalarda bu dozların yüksek doz kadar etkin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle toksisiteyi tolere edebilecek hastalar iyi seçilirse deneyimli merkezlerde yüksek doz IL-2 tedavisi uygulanabilir (158-161).

İnterferon-alfa'nın (IFN) antiviral, immünolojik ve antiproliferatif özellikleri vardır. Antitümöral etkinliği ise 1980 yılında keşfedilmiştir. Değişik doz ve şemalar kullanılan IFN genel olarak haftada 3 gün 10 MÜ şeklinde uygulanmaktadır. Ortalama yanıt oranları %15 düzeyinde, ortalama yanıt süresi ise 4 aydır ve bir

yıldan uzun süre kullanımı çok nadirdir. Metastatik RHK hastalarında randomize çalışmalarda IFN sağkalım açısından hormonal tedaviye üstünlük sağlamıştır (162).

Belirli düzeyde etkinlik göstermemekle birlikte, metastatik RHK tedavisinde IFN'nun tek başına kullanılması önerilmemektedir, ancak ülkemizdeki geri ödeme koşulları nedeniyle halen yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

Hedefe Yönelik Ajanlar

Moleküler biyolojinin son yıllarda daha iyi anlaşılır hale gelmesi sayesinde metastatik RHK tedavisinde bazı yeni ajanların geliştirilmesi mümkün olmuştur. VHL sendromunda görülen tümör süpresör olan VHL inaktivasyonu sonrası HİF-1 ve HİF-2 birikmesi anjiyogenezi sağlayan VEGF ve PDGF gibi anjiyojenik faktörlerin transkripsiyonunu artırır ve böylece RHK gelişmesi ve ilerlemesine önemli katkı sağlar.

VEGF yolağının inhibisyonu için iki yöntem geliştirilmiştir. Birincisi VEGF bağlayan monoklonal antikor Bevacizumab, ikincisi ise VEGF yolağında intrasellüler tirozin kinazların inhibisyonunu sağlayan küçük moleküllerin (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib vd.) kullanımınıdır.

RHK patogenezinde diğer bir alternatif yolak ise PTEN süpresör geni ile düzenlenmekte olan fosfoinositid 3-kinaz ve Akt yolağıdır. Bu yolakta bulunan mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibisyonu ile anjiyogenez ve tümör hücre proliferasyonu inhibe edilmektedir. Günümüzde klinik kullanıma giren iki tane mTOR inhibitörü bulunmaktadır: Temsirolimus ve Everolimus (163).

Bevacizumab, VEGF'e karşı geliştirilmiş intravenöz olarak verilen bir monoklonal antikordur. Bu antikor VEGF-A'ya bağlanarak ligandın tüm biyolojik aktif formlarını nötralize eder. VEGF'in diğer izoformları ve VEGFR üzerine etkisi yoktur (164). Metastatik RHK hastalarında iki faz III çalışma yapılmıştır: AVOREN ve CALGB. Her iki çalışmada daha önceden hiç tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalar IFN ve IFN+Bevacizumab grubuna ayrılmıştır. İlk basamakta her iki çalışmada ortanca progresyonsuz sağkalım IFN+Bevacizumab alanlarda daha iyi bulunsa da, final analizlerde ortanca sağkalım farkının olmadığı bulunmuştur. Bu durum hastaların bir kısmının progresyondan sonra diğer tedavileri alması ile ilişkilendirilmiştir (165-168).

Sunitinib bir multi kinaz inhibitör olup PDGF reseptör alfa ve beta, VEGF reseptör-1, -2, -3, c-KIT, FMS-like tirozin kinaz (FLT-3), koloni stimulan faktör (CSF-1R) gibi tirozin kinazları inhibe etmektedir (169).

Sunitinibin faz I ve faz II çalışmalarında metastatik RHK hastalarında başarılı olduğu görülmüştür. Tümörlerde beklenen küçülme olmasa da belirgin hastalık stabilizasyonu yaptığı saptanmıştır (170).

2007'de metastatik berrak hücreli RHK tanılı hastalarda faz III Sunitinib çalışması yapılmıştır. Çalışmada daha önceden hiç tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalar Sunitinib veya IFN grubuna ayrılmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım Sunitinib alanlarda 11 ay iken IFN alanlarda 5 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Ortanca sağkalım Sunitinib alanlarda 26,4 ay iken IFN alanlarda 21,8 ay olarak gerçekleşmiş ve aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,051$). Sunitinib alanlardan 11 tanesinde tam yanıt, IFN alanlardan ise 4 hastada tam yanıt alınmıştır. Çalışma sonunda yapılan analizde ise sadece Sunitinib tedavisi almış hastaların ortanca sağkalımı 28,1 ay iken IFN alanların 14,1 ay bulunmuş ($p=0,003$) (169).

Sunitinibin ikinci basamakta IFN sonrası kullanımına dair yayınlarda da etkili olduğu görülmüştür (170). NCCN kılavuzu tarafından IFN sonrası Sunitinib kullanımı kategori 1 düzeyinde, başka bir tirozin kinaz inhibitörü kullanımı sonrası Sunitinib kullanımı kategori 2A düzeyinde önerilmektedir (136).

Sorafenib bir oral multikinaz inhibitörüdür ve Raf-1, serin/treonin kinaz, BRAF, VEBFR-2, PDGF, FLT-3 ve cKIT'e karşı aktivitesi vardır (171,172). İlk basamakta kullanımına dair yapılan faz II Sorafenib çalışmasında daha önceden hiç tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalar Sorafenib veya IFN grubuna ayrılmıştır. Çalışma sonucunda Sorafenib'in birinci basamak tedavisinde IFN ile benzer progresyonsuz sağkalım gösterdiği anlaşılmıştır (173). İkinci basamakta kullanabileceğine dair ise faz III TARGET çalışması yapılmıştır. Daha önce sistemik immünoterapi alan hastalarda Sorafenib'i plaseboyla karşılaştıran bu çalışmada progresyonsuz sağkalımda Sorafenib tedavisi lehine 3 aylık sağkalım avantajı bildirilmiştir (174,175).

Pazopanib bir multikinaz inhibitör olup VEGF reseptör 1-2-3, PDGF reseptör ve c-KIT gibi çok sayıda tirozin kinazı inhibe etmektedir. Daha önce hiç tedavi

almamış veya sadece sitokin kullanmış metastatik berrak hücreli RHK hastaları Pazopanib veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Her iki grupta progresyonsuz sağkalım Pazopanib kolunda plaseboya göre daha avantajlı olarak saptanmıştır (176). İlk basamakta Sunitinib ve Pazopanib karşılaştırılması olan COMPARZ çalışma sonucuna göre hem progresyonsuz hem genel sağkalım her iki kolda benzer bulunmuştur. Fakat Pazopanib hastalar tarafınca daha iyi tolere edilmiştir ve yan etkiler daha az görülmüştür (177,178).

Axitinib, VEGFR ve PDGFR fosforilasyonunu inhibe eden ikinci nesil oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Yapılan faz II çalışmada, sitokin refraktör metastatik RHK'lu hastalara 2x5 mg oral Axitinib verilmiş ve hastaların %46'sında parsiyel cevap izlenmiştir (179). İkinci basamakta aksitinib ile ilgili ise faz III AXIS (Axitinib as second line therapy for metastatic renal cell cancer) çalışmasında, Sunitinib, Temsirolimus veya IFN+Bevacizumab tedavisi sonrası progresyon görülen hastalarda ikincil tedavi olarak Axitinib ve Sorafenib karşılaştırılmıştır. Açıklanan final analizlerde progresyonsuz sağkalım Sorafenib alan hastalarla karşılaştırıldığında Axitinib alanlarda belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (180).

„TOR“ (target of rapamycin), protein ailesinin bir üyesi olup, fosfoinositid-3-kinaz ve AKT (PI3K/AKT) sinyal yolunda rol oynayan önemli bir serin/treonine kinazdır ve RHK'da önemli bir hedefdir. PI3K aktivasyonu VEGF-aracılı endotelial hücre proliferasyonuna yol açar ve mTOR aracılığı ile hücre siklüsünde görev yapan birçok proteinin mRNA translasyonunda artış olur (181). mTOR aktivasyonu HIF-1 α translasyonunu da artırır (182).

Temsirolimus intravenöz uygulanan bir mTOR inhibitörüdür. Çok merkezli randomize faz III çalışmada IFN ile karşılaştırıldığında Temsirolimus kötü prognostik göstergelere sahip metastatik RHK'lu hastalara birincil tedavi olarak verildiğinde genel sağkalımı arttırmıştır (183). Ek olarak faz III çalışma ile Temsirolimus tedavisi alan şeffaf hücre dışı RHK'lu hastalarda genel sağkalım şeffaf hücreli RHK'lu hastalardan daha uzun olduğu gösterilmiştir (184).

Everolimus, oral bir mTOR inhibitörüdür. Faz III RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 given Daily) çalışmasında daha önce tirozin kinaz inhibitörü tedavisi altında progresyon gelişen 416 metastatik RHK'lu hasta Everolimus (günde 10 mg oral) ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Son

analizde progresyonsuz sağkalım Everolimus lehine uzamış olarak bulunmuştur (185,186).

İmmün Sistemin Kontrol Noktası İnhibitörleri

Son yıllarda tümör kontrolünde immün sistemin rolünü daha iyi anlamamızı sağlayan ve immün yolaklar üzerinden etkili tedavilerin başarı göstermesi ile akciğer kanseri, melanoma, böbrek hücreli kanser tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. 2018 yılında James P. Allison ve Tasuku Honjo “Bağışıklığın Negatif Düzenlemesinin Baskılanmasıyla Kanser Tedavisi Konusundaki Keşifleri” için Nobel Tıp Ödülüne layik görüldüler.

Normal şartlarda vücudu otoimmüniteden korumak ve enflamatuvar yanıtın gereksiz yere uzamasını engellemek için geliştirilmiş olan immün kontrol noktaları T hücreleri üzerinde negatif kontrolör olarak görev yapmaktadır. Bunların içinde en iyi bilinen inhibitör reseptörler Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4), programlı hücre ölüm reseptörü 1 (PD-1) ve daha üzerinde çalışma yürütülen birçokları bulunmaktadır.

İmmün T hücreleri antijen prezente eden hücreler (APC) veya tümör hücresi üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından prezente edilen antijenleri algılar ve aktive olur. T hücre cevabının tam aktivasyonu için ko-aktivatör sinyallere (T hücresi üzerindeki CD28 molekülünün antijen prezente eden hücre veya hedef hücre üzerindeki B7.1 ve B7.2 molekülüne bağlanması) ihtiyacı vardır. CTLA-4 proteini aktive T hücresi yüzeyine taşınır ve orada CD28 ile B7 bağlanma bölgesi için yarışır. Sonuçta immün yanıtı kontrol eden bir inhibitör sinyal oluşmuş olur. Benzer bir negatif düzenleme sistemi T hücresi üzerinde bulunan PD-1 molekülü için de geçerlidir. PD-1 molekülü aktif hale gelen T hücrelerinin yüzeyinde ortaya çıkar ve hedef hücre üzerindeki ligandına bağlandığında T hücre aktivasyonunu durduran bir fren olarak görev yapar. Kanser hücreleri de PD-1’e bağlanacak molekülleri yüzeylerinde bulundurarak bağışıklık sisteminin aktivasyonunu durdurup ve kendilerini yok etmesini önleyebilirler. Anti-CTLA-4 ve anti-PD-1 antikorları sayesinde bu etkileşimlerin baskılanmasıyla bağışıklık sistemi üzerindeki fren mekanizmalarının ortadan kaldırılıyor (187,188).

İpilimumab, IgG1 yapısında bir insan monoklonal CTLA-4 antikorudur. Nivolumab ve Pembrolizumab ise IgG4 yapısına sahip, insan anti-PD-1

antikorlarıdır. İpilimumab rezeke edilemeyen ve ileri evre melanom ve RHK'da, Nivolumab ve Pembrolizumab ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri, melanom, baş ve boyun kanseri, ürotelyal mesane kanseri, RHK ve Hodgkin lenfoması gibi çeşitli tümör tedavi tedavilerinde onay almıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji bölümüne 1 Ocak 2010 ile 1 Mart 2017 yılları arasında başvuran tüm Renal Hücreli Karsinomlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların dosyaları, demografik özellikleri, klinik göstergeleri, tümörün histopatolojik tipi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, nüks ve metastaz zamanı ve bölgeleri, uygulanan tedaviler ve tedavilere yanıt, hastaların genel ve progresyonsuz sağkalımları incelendi.

İstatistiksel değerlendirmede hasta verileri SPSS for Windows 10.0 programına kaydedilerek değerlendirildi. Karşılaştırmalar Kaplan-Meier yöntemi, Long-Rank testleri ve Cox regresyon modeli kullanılarak yapıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

Bu çalışma için 17.04.2017 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 07 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya renal hücreli karsinom tanısı almış 17'i kadın (%24,6), 52'i erkek (%75,4) toplam 69 hasta alınmıştır. (Tablo 4.1) Erkek/kadın oranı 3/1'dir. Hastaların yaş ortalaması $58,6 \pm 9,7$ yıl (erkeklerde $58,6 \pm 9,2$, kadınlarda $58,6 \pm 11,4$) olarak hesaplanmıştır. (Tablo 4.2)

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Sayı	Yüzde(%)
Kadın	17	24,6
Erkek	52	75,4

Tablo 4.2. Hastaların yaşa göre dağılımı.

Cinsiyet	Ortalama Yaş
Kadın	$58,6 \pm 11,4$
Erkek	$58,6 \pm 9,2$

Tümörlerin histopatolojik dağılımı incelendiğinde; patoloji raporuna ulaşamayan 3 hasta dışında, 45 hasta berrak hücreli (%65,2), 9 hasta papiller hücreli (%13), 1 hasta onkositik tip (%1,4), 1 hasta karsinoid tip (%1,4) ve 10 hasta da (%14,5) sınıflandırılmamış histopatolojiye sahiptiler. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların histopatolojiye göre dağılımı.

Histoloji	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Berrak Hücreli	45	65,2
Papiller Hücreli	9	13
Sınıflandırılmamış	10	14,5
Diğer	2	2,8
Patolojisine ulaşamayan	3	4,3

Tümörün yerleşimi değerlendirildiğinde; 41 hastada sağ taraflı (%59,4), 26 hastada sol taraflı (%37,7), 2 hastada ise bilateral olduğu tespit edildi. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Tümörün yerleşimine göre dağılımı.

Tümörün yerleşimi	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Sağ	41	59,4
Sol	26	37,7
Bilateral	2	2,9

Çalışmaya katılan 69 hastanın tümör evresi incelendiğinde 2 hastada evreleme yapılamadı. Geriye kalan hastalarda evre dağılımı; 9 hasta evre 1, 7 hasta evre 2, 18 hasta evre 3 ve 33 hasta evre 4 olarak tespit edildi. Hastaların T skoruna bakıldığında; 4 hastanın patoloji raporuna ulaşamadığı için T skorlaması yapılamadı. Patoloji raporuna ulaşılabilen hastalarda; 13 hastanın T1, 15 hastanın T2, 33 hastanın T3A, 2 hastanın T3B ve 5 hastanın T4 skorunda olduğu tespit edildi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hastaların tanı anında Evre ve T skor dağılımı.

Evre	Sayı	Yüzde(%)
1	9	13,0
2	7	10,1
3	18	26,1
4	33	47,8
Belirtilmemiş	2	2,9

T skoru	Sayı	Yüzde(%)
T1	13	18,8
T2	15	21,7
T3A	30	43,5
T3B	2	2,9
T4	5	7,2
Belirtilmemiş	4	5,8

Çalışmaya katılan ve patoloji raporuna ulaşılabilen hastalarda belirlenen T skorlarının evrelere göre dağılımına bakıldığında ise; evre 1’de 9 hastanın T1 olduğu, evre 2’de 7 hastanın T2 olduğu, evre 3’de 1 hastanın T1, 16 hastanın T3A ve 1 hastanın T3B olduğu, evre 4’te ise 3 hastanın T1, 8 hastanın T2, 14 hastanın T3A, 1 hastanın T3B ve 5 hastanın T4 olduğu tespit edildi. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Hastaların tanı anında T skorlarının evrelere göre dağılımı.

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı
T1	9	-	1	3
T2	-	7	-	8
T3A	-	-	16	14
T3B	-	-	1	1
T4	-	-	-	5

Erken evrede lenf nodu tutulumu değerlendirildiğinde erken evredeki toplam 33 hastadan 2’inde (%7) bölgesel lenf nodu metastazı izlendi, kalan 31’inde (%93) ise izlenmedi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Erken evrede Lenf nodu tutulumu.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok	31	93
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var	2	7
Erken evredeki toplam hasta sayısı	33	100

Uygulanan operasyon dağılımına bakıldığında; 2 hastaya erken evrede parsiyel nefrektomi (%2,9), 32 hastaya erken evrede radikal nefrektomi (%46,4), 19 hastaya ileri evrede nefrektomi uygulanmış (%27,5), 14 hastaya ise operasyon uygulanmamış (%20,3) olduğu tespit edildi. 2 hastanın operasyon bilgisine ulaşamadı. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Hastaların nefrektomiye göre dağılımı.

Nefrektomi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Yok	14	20,3
Var Parsiyel Erken evrede	2	2,9
Var Radikal Erken evrede	32	46,4
Var İleri evrede	19	27,5
Bilinmiyor	2	2,9

Tanı anında 37 hastada metastaz saptanmamış, 30 hastada ise tanı anında metastaz mevcuttu. Takipte 28 hastada metastaz gelişti. İlk nükse-metastaza kadar geçen zaman ortalama 39 ay olarak hesaplandı.

Takip esnasında yeni gelişmiş olan metastaz durumu değerlendirildiğinde; 1 hastada lokal metastaz (%1,4), 8 hastada visseral-sadece akciğer metastazı (%11,6), 3 hastada visseral- akciğer dışı organ metastazı (karaciğer veya adrenal bez veya intraabdominal ve mediastinal lenf nodu tutulumu) (%4,3), 6 hastada kemik metastazı (%8,7), 4 hastada beyin metastazı (%5,8), 10 hastada multiple metastaz (%14,5) ve 2 hastada (%2,9) sınıflandırılmada olmayan diğer organlarda metastaz tespit edildi. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Hastaların nüks-metastaza göre dağılımı.

Nüks yeri	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Lokal	1	2
Visseral - sadece akciğer	8	23
Visseral – akciğer dışı organ (karaciğer veya adrenal bez veya intraabdominal ve mediastinal lenf nodu tutulumu)	3	8
Sadece kemikler	6	17
Sadece beyin	4	11
Multiple	10	29

Tablo 4.9. “Devam” Hastaların nüks-metastaza göre dağılımı.

Diğer	2	5
Nükslü hasta sayısı	34	100

69 hastanın metastazları değerlendirildi.

38 hastada (%51) multiple akciğer metastazları saptanmıştır. Tek akciğer metastazı hiç görülmemiştir. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Akciğer metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	31	44,9
Tek	-	-
Multiple	38	55,1

6 hastada tek (%8,7), 24 hastada multiple (%34,8) kemik metastazları saptanmıştır. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Kemik metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	39	56,5
Tek	6	8,7
Multiple	24	34,8

4 hastada tek (%5,8), 14 hastada multiple (%20,3) karaciğer metastazları saptanmıştır. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Karaciğer metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	51	73,9
Tek	4	5,8
Multiple	14	20,3

5 hastada tek (%7,2), 2 hastada multiple (%2,9) beyin metastazları saptanmıştır. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Beyin metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	62	89,9
Tek	5	7,2
Multiple	2	2,9

6 hastada (%8,7) cilt metastazı saptanmıştır. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Cilt metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	63	91,3
Var	6	8,7

35 hastada (%50,7) batın dışı lap metastazı saptanmıştır. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Batın dışı lap metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	34	49,3
Var	35	50,7

29 hastada (%42) batın içi lap metastazı saptanmıştır. (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Batın içi lap metastazı.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	40	58
Var	29	42

Tanı anında metastazı mevcut olan ve takipte metastaz oluşan toplam 58 metastazlı hastanın 5'ine küratif tedavi için metastazektomi (%8,6), 13'üne palyatif tedavi için metastazektomi (%22,4) yapılmıştır. 40 hastaya ise metastazektomi yapılmamıştır (%69). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Hastaların metastazektomiye göre dağılımı.

Metastazektomi	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Yok	40	69
Evet Soliter metastaz, küratif tedavi için	5	8,6
Evet palyatif tedavi için	13	22,4
Metastazlı hasta sayısı	58	100

Toplam 60 hastada yanıt değerlendirilme yapılmıştır. Yanıt değerlendirilme yöntemi olarak 42 hastada BT (%70), 1 hastada BT +MR (abdominal görüntüleme) (%1,7) , 17 hastada PET-CT (%28,3) kullanılmıştır. (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Görüntüleme yöntemlerine göre dağılım.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
BT	42	70,0
BT+MR(abdominal görüntüleme)	1	1,7
PET-CT	17	28,3
Değerlendirilen hasta sayısı	60	100,0

İzlem sırasında 48 hasta (%69) tümör nedeniyle kaybedildi. (Tablo 4.19)

Tablo 4.19. Hastaların mortaliteye göre dağılımı.

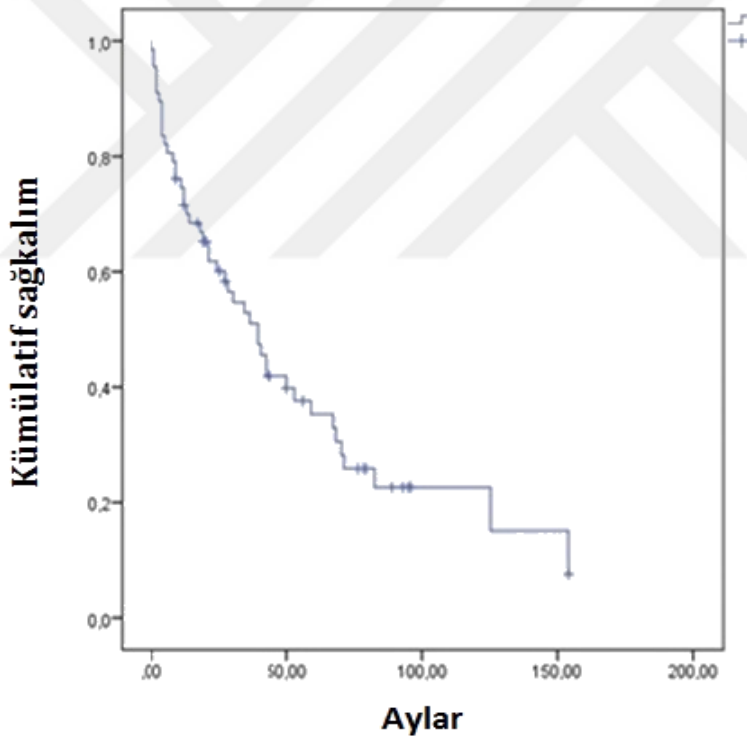
Exitus	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Hayır	21	30,4
Evet	48	69,6
Toplam	69	100,0

4.2. Genel Sağkalım Analizi

Tüm hastaların genel sağkalımı değerlendirildiğinde 1 yıllık ve 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %71 ve %35 ortanca genel sağkalım ise 39 ay olarak hesaplandı. (Tablo 4.20 ve şekil 4.1)

Tablo 4.20. Tüm hastaların genel sağkalımı.

Tanı anından itibaren genel sağkalım	
1 yıllık	%71
5 yıllık	%35
Mediyan yaşam (ay)	39

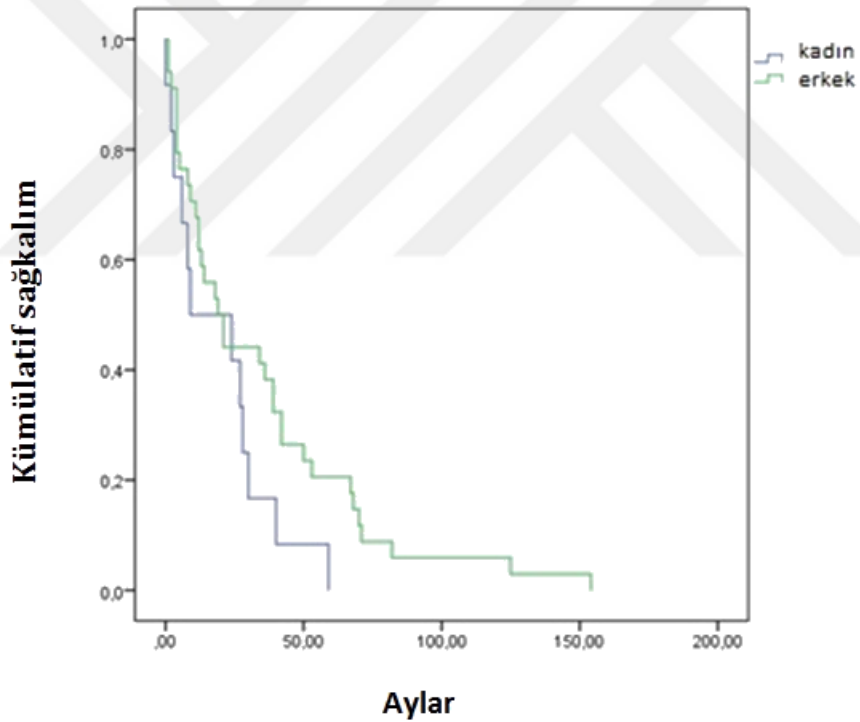


Şekil 4.1. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi.

Cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında; kadınlarda ve erkeklerde 1 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %50 ve %61 iken, 3 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %16,7 ve %38,2 olarak bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,10$). (Tablo 4.21 ve şekil 4.2)

Tablo 4.21. Cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisi.

Cinsiyet	KADIN	ERKEK
1 yıllık	%50	%61
3 yıllık	%16,7	%38,2
Mediyan yaşam (ay)	9	19

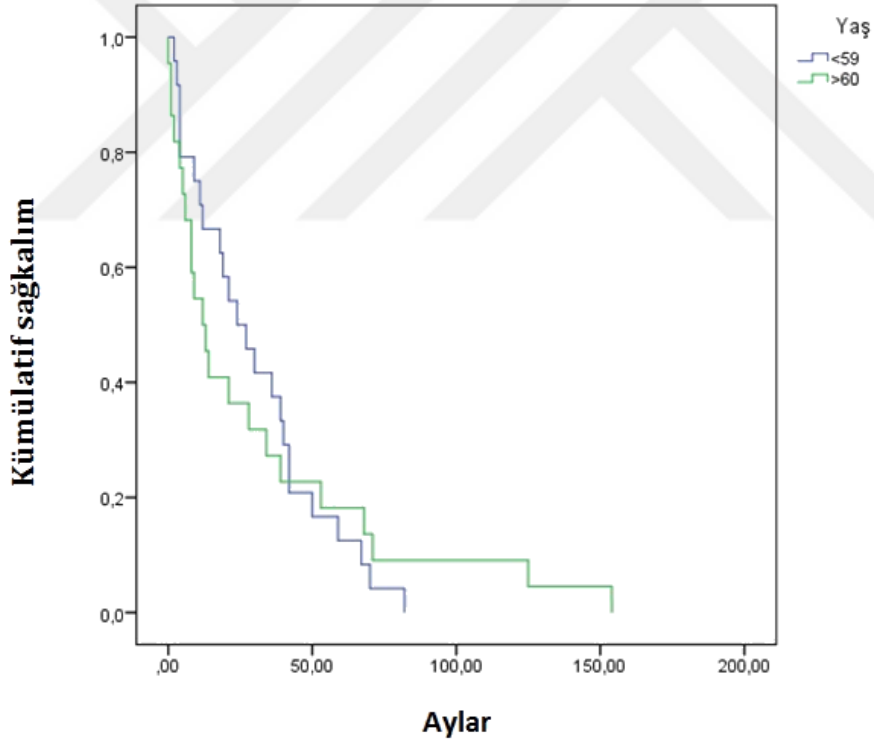


Şekil 4.2. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.

Tanı anındaki yaşına göre hastalar <60 yaş (Grup 1) ve >60 yaş (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldığında, Grup 1'deki hastaların sağkalım avantajı gösterdiği bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,97$). (Tablo 4.22 ve şekil 4.3)

Tablo 4.22. Tanı anındaki yaşın genel sağkalım üzerine etkisi.

	<60 yaş	>60 yaş
1 yıllık	%66,7	%50
3 yıllık	%37,5	%27,3
Mediyan yaşam (ay)	24	12

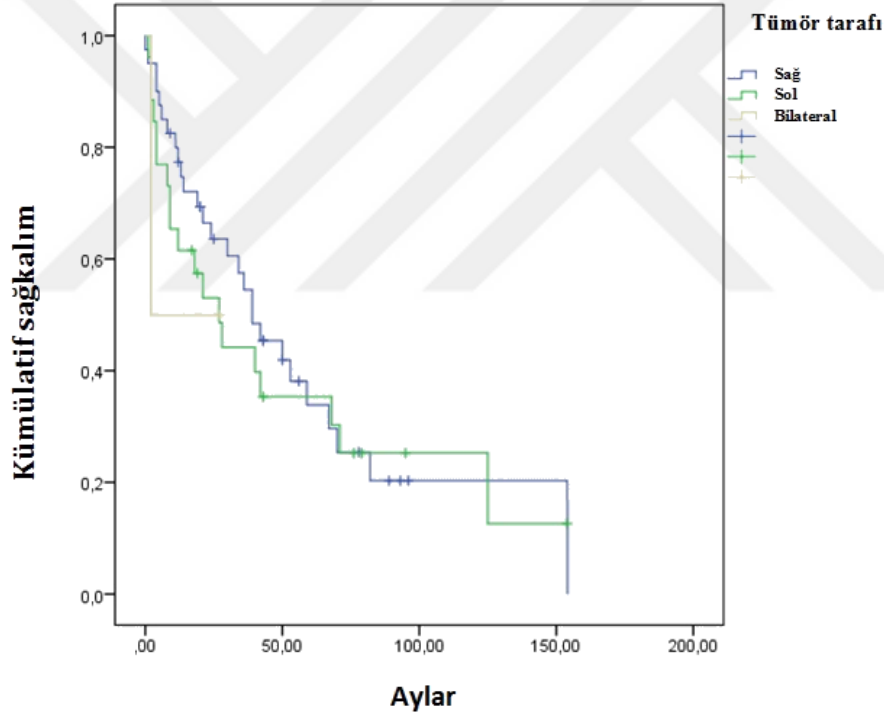


Şekil 4.3. Tanı anındaki yaşa göre genel sağkalım eğrisi.

Tümör yerleşiminin sağkalım üzerine etkisine bakıldığında, sağ ve sol yerleşimli tümörler arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,83$). (Tablo 4.23 ve şekil 4.4)

Tablo 4.23. Tümör yerleşiminin genel sağkalım üzerine etkisi.

	SAĞ	SOL	BiLATERAL
1 yıllık	%77,3	%61,5	-
5 yıllık	%33,9	%35,3	-
Mediyan yaşam (ay)	39	27	1 hasta 2 ay

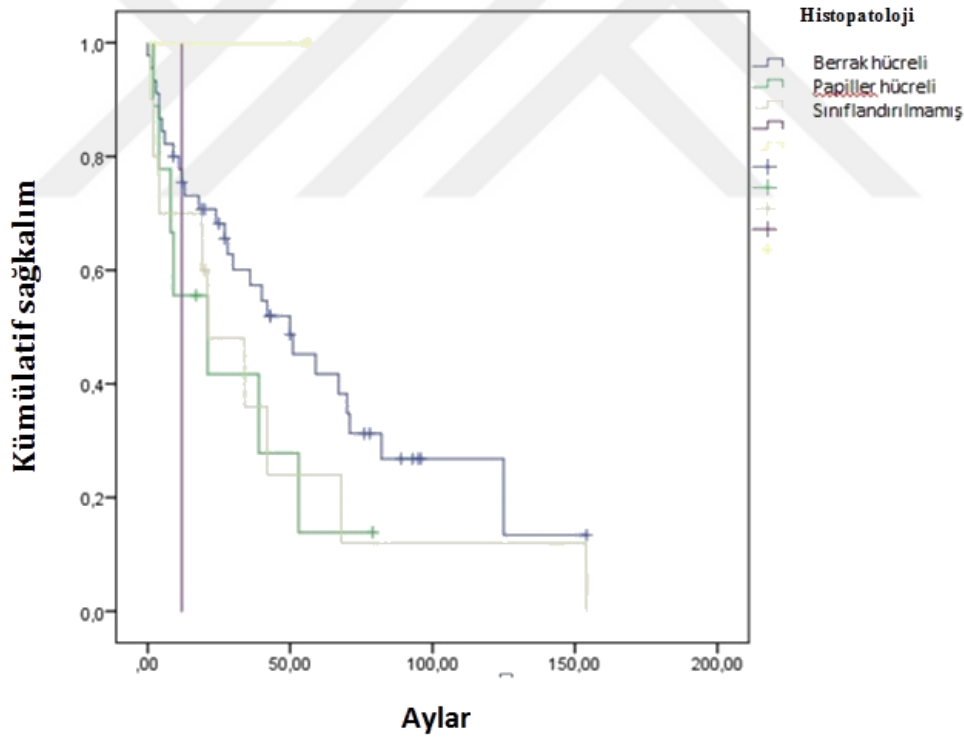


Şekil 4.4. Tümör yerleşimine göre genel sağkalım eğrisi.

Renal hücreli karsinomun histopatolojik alt tiplerinin genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında; berrak hücreli, papiller hücreli ve sınıflandırılmamış grupların 1 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %75, %55 ve %70 iken, 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %41, %13,9 ve %24 olarak bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,234$). (Tablo 4.24 ve şekil 4.5)

Tablo 4.24. Tümör histopatolojisinin genel sağkalım üzerine etkisi.

HİSTOLOJİ	BERRAK HÜCRELİ	PAPİLLER HÜCRELİ	SINIFLANDIRILMAMIŞ
1 yıllık	%75	%55	%70
5 yıllık	%41	%13,9	%24
Mediyan yaşam (ay)	50	21	21

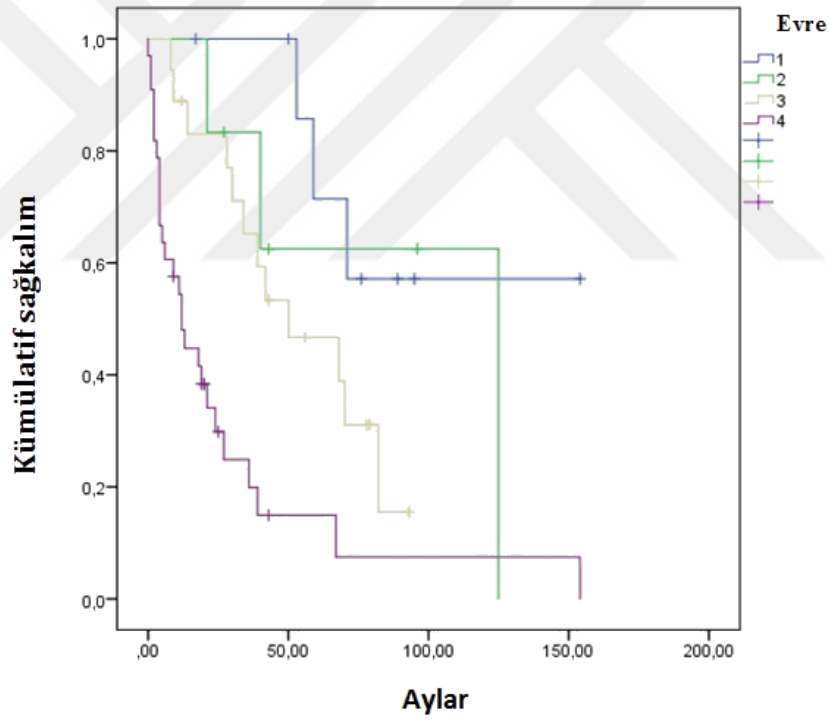


Şekil 4.5. Tümör histopatolojisine göre genel sağkalım eğrisi.

TNM Evre sistemine göre Evre 1, Evre 2 Evre 3 Evre 4 hastalardaki 1 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %100, %100, %88, %48, 5 yıllık yaşam beklentisi ise sırasıyla %71, %62,5, %46, %14,9 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). (Tablo 4.25 ve şekil 4.6)

Tablo 4.25. Tümör Evresinin genel sağkalım üzerine etkisi.

EVRE	1	2	3	4
1 yıllık	%100	%100	%88	%48
5 yıllık	%71	%62,5	%46	%14,9
Mediyan yaşam (ay)	114	89	53	27

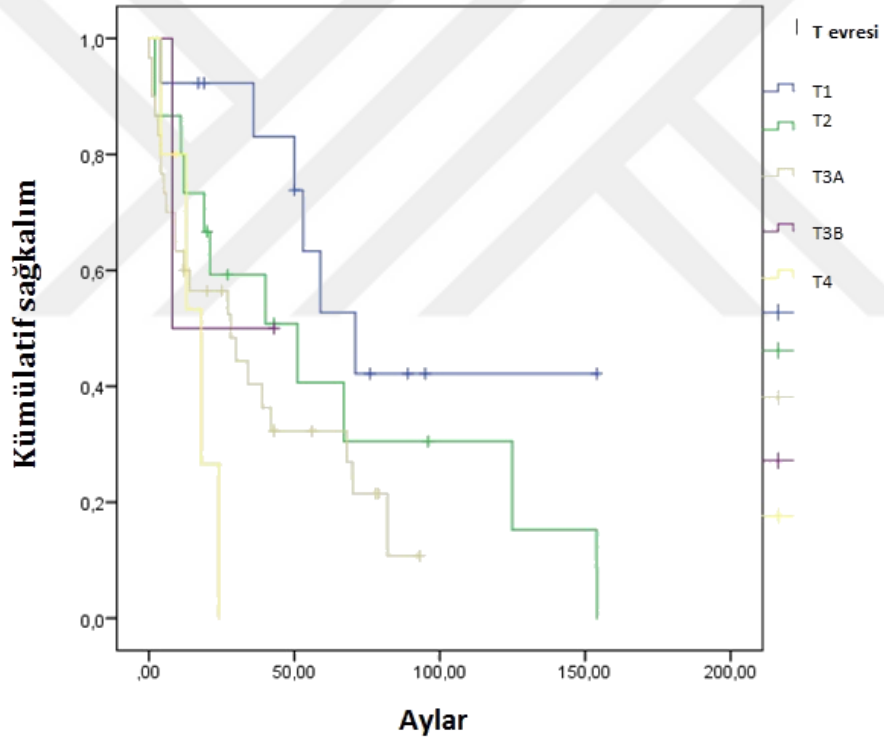


Şekil 4.6. Tümör evresine göre genel sağkalım eğrisi.

TNM sınıflamasına göre T evreleri değerlendirildiğinde T1, T2, T3a, T3b, T4 için 1 yıllık sağkalım sırasıyla %92, %73, %60, %50, %60, 5 yıllık sağkalım ise sırasıyla %52, %40, %32, %, %0 olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,06$). (Tablo 4.26 ve şekil 4.7)

Tablo 4.26. TNM evreleme sistemine göre T evresinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	T1	T2	T3A	T3B	T4
1 yıllık	%92	%73	%60	%50	%80
5 yıllık	%52	%40	%32	-	-
Mediyan yaşam (ay)	71	51	28	8	18

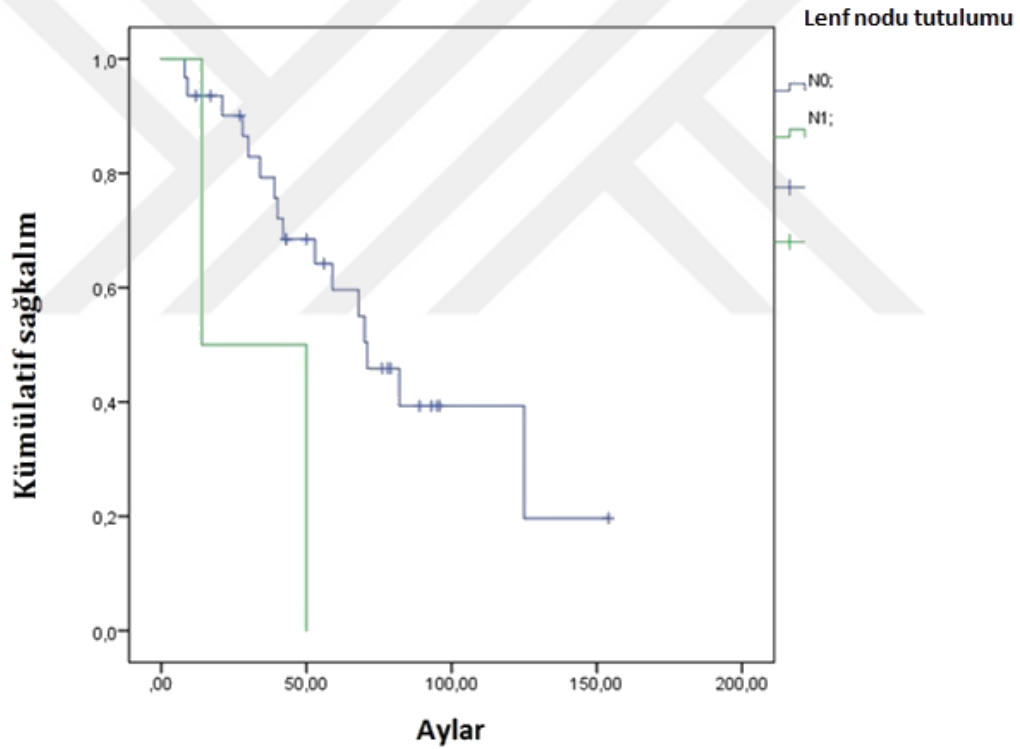


Şekil 4.7. T evresine göre genel sağkalım eğrisi.

Erken evrede lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 1 yıllık sağkalım %93, lenf nodu tutulumu olanlarda ise %50 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$). (Tablo 4.27 ve şekil 4.8)

Tablo 4.27. Erken evrede lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

	N0	N1
1 yıllık	%93	%50
5 yıllık	%59	%0
Mediyan yaşam (ay)	71	14

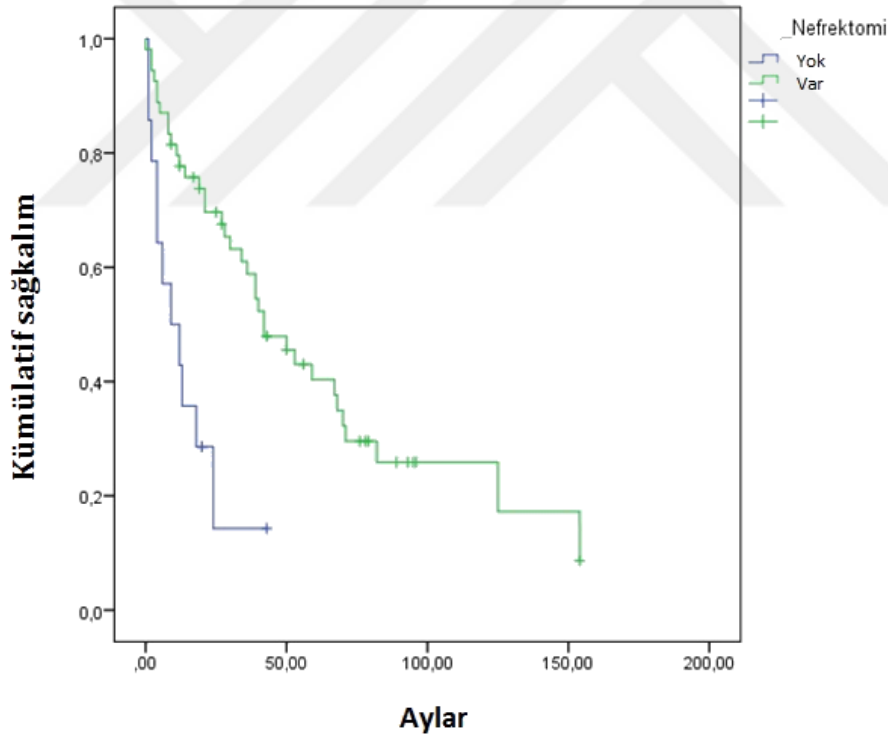


Şekil 4.8. Erken evrede lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım eğrisi.

Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastaların genel sağkalımı değerlendirildiğinde, nefrektominin yaşam beklentisini belirgin uzattığı görülmektedir ve istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p=0,001$). (Tablo 4.28 ve şekil 4.9)

Tablo 4.28. Nefrektomi durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

	Nefrektomi olan	Nefrektomi olmayan
1 yıllık	%77,7	%42,9
5 yıllık	%40,3	%0
Mediyan yaşam (ay)	42	9

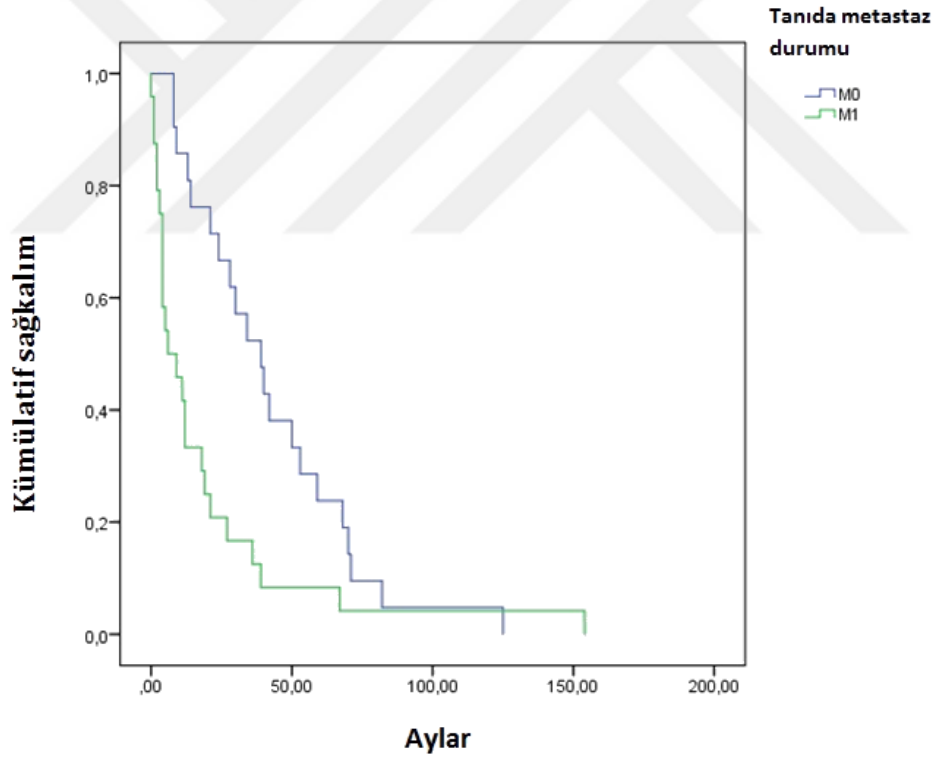


Şekil 4.9. Nefrektomi durumuna göre genel sağkalım eğrisi.

Tanıda metastatik olmayan 37 hastada 1 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %85 ve %23, ortanca genel sağkalım ise 39 ay olarak hesaplandı. Tanıda metastatik olan 30 hastada ise 1 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %41 ve %8, ortanca genel sağkalım 6 ay olarak hesaplandı ve hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). (Tablo 4.29 ve şekil 4.10)

Tablo 4.29. Tanıda metastaz durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

	M0	M1
1 yıllık	%85	%41
5 yıllık	%23	%8
Mediyan yaşam (ay)	39	6

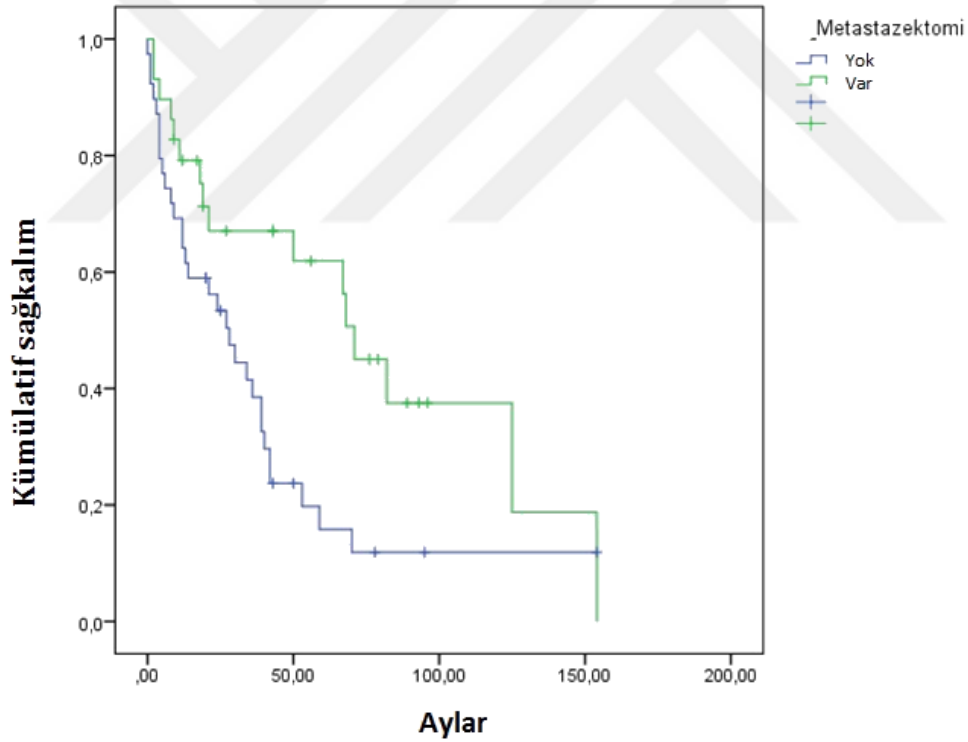


Şekil 4.10. Tanıda metastaz durumuna göre genel sağkalım eğrisi.

Metastazektomi yapılan ve yapılmayan hastaların genel sağkalımı değerlendirildiğinde, metastazektominin yaşam beklentisini belirgin uzattığı görülmektedir ve istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ($p=0,013$). (Tablo 4.30 ve şekil 4.11)

Tablo 4.30. Metastazektomi durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

	Metastazektomi olan	Metastazektomi olmayan
1 yıllık	%79,2	%64,1
5 yıllık	%61,9	%15,8
Mediyan yaşam (ay)	71	28



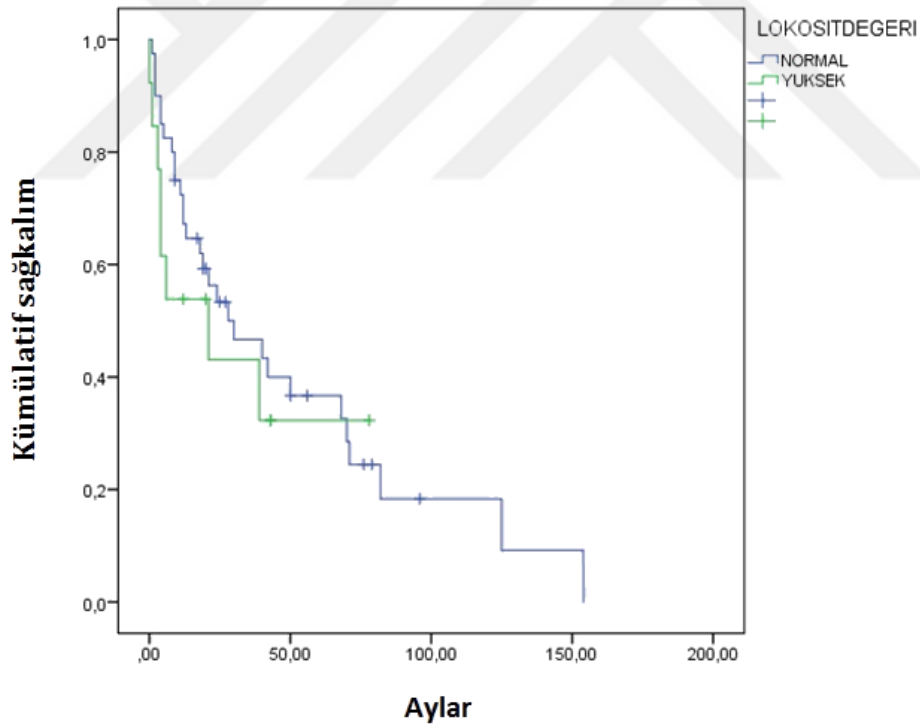
Şekil 4.11. Metastazektomi durumuna göre genel sağkalım eğrisi.

4.3. Prognostik Değeri Olabilecek Tanı Sırasındaki Kan Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi

Tanı anındaki lökosit değerinin normal veya yüksek olmasının genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,5$). (Tablo 4.31 ve Şekil 4.12)

Tablo 4.31. Tanı anındaki lökosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	Normal	Yüksek
1 yıllık	%67	%53
5 yıllık	%36	%32
Mediyan yaşam (ay)	30	21

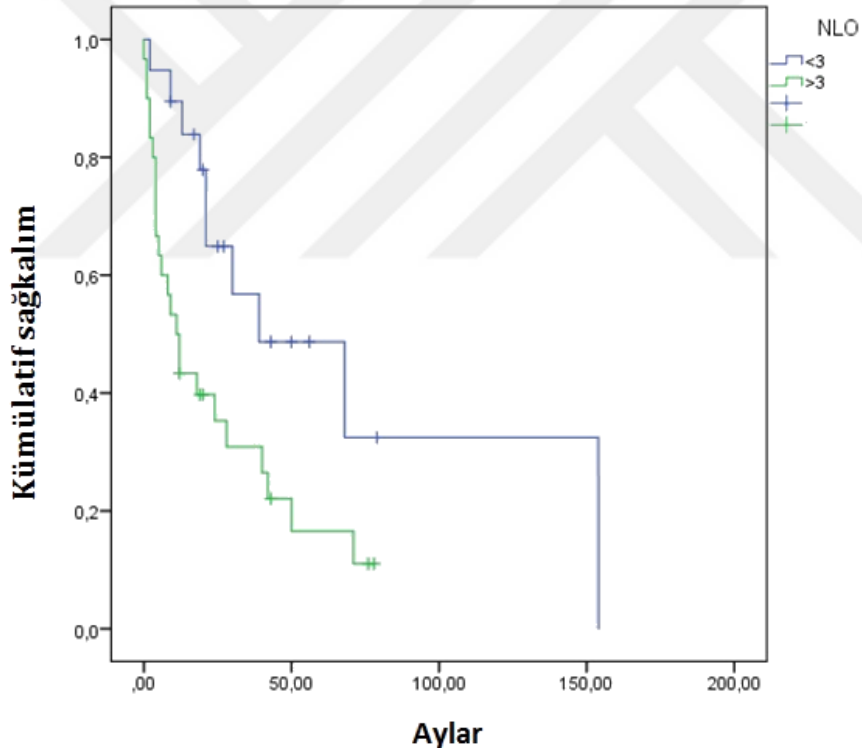


Şekil 4.12. Tanı anındaki lökosit değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Kandaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), NLO <3 (Grup 1) ve NLO >3 (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldığında, Grup 1'deki hastaların sağkalım avantajı gösterdiği bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$). (Tablo 4.32 ve şekil 4.13)

Tablo 4.32. Tanı anındaki NLO oranının genel sağkalım üzerine etkisi.

	<3	>3
1 yıllık	%89	%43
5 yıllık	%48	%16
Mediyan yaşam (ay)	39	11

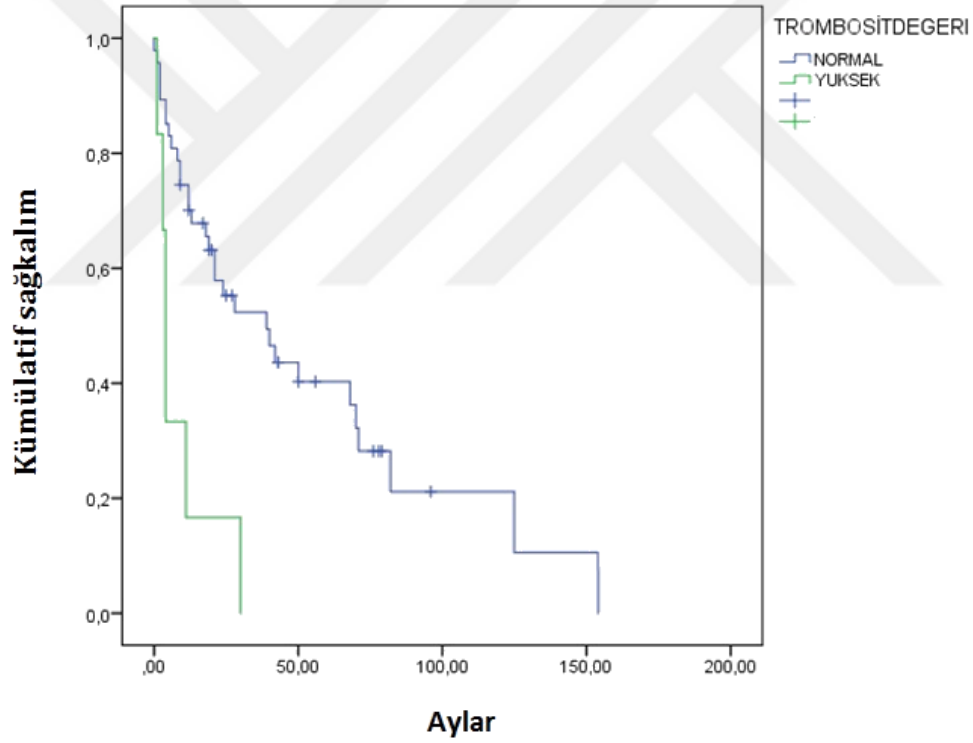


Şekil 4.13. Tanı anındaki NLO değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Tanı anında çalışılan trombosit sayısı 450.000/ul'den fazla olanlarda yaşam beklentisi önemli derecede azaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). (Tablo 4.33 ve şekil 4.14)

Tablo 4.33. Tanı anındaki trombosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	150.000-450.000 (Normal)	>450.000 (Yüksek)
1 yıllık	%70	%16
5 yıllık	%40	-
Mediyan yaşam (ay)	39	4

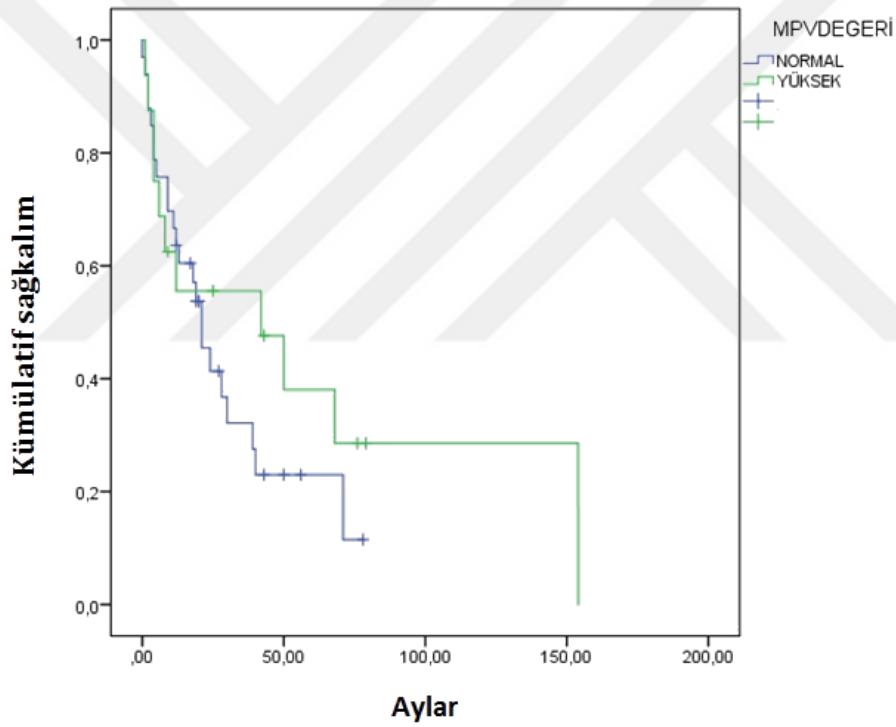


Şekil 4.14. Tanı anındaki trombosit değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Tanı anındaki MPV değerinin normal veya yüksek olmasının genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,36$). (Tablo 4.34 ve şekil 4.15)

Tablo 4.34. Tanı anındaki MPV değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	6,1-8,9 (Normal)	>8,9 (Yüksek)
1 yıllık	%63	%55
5 yıllık	%23	%38
Mediyan yaşam (ay)	21	42



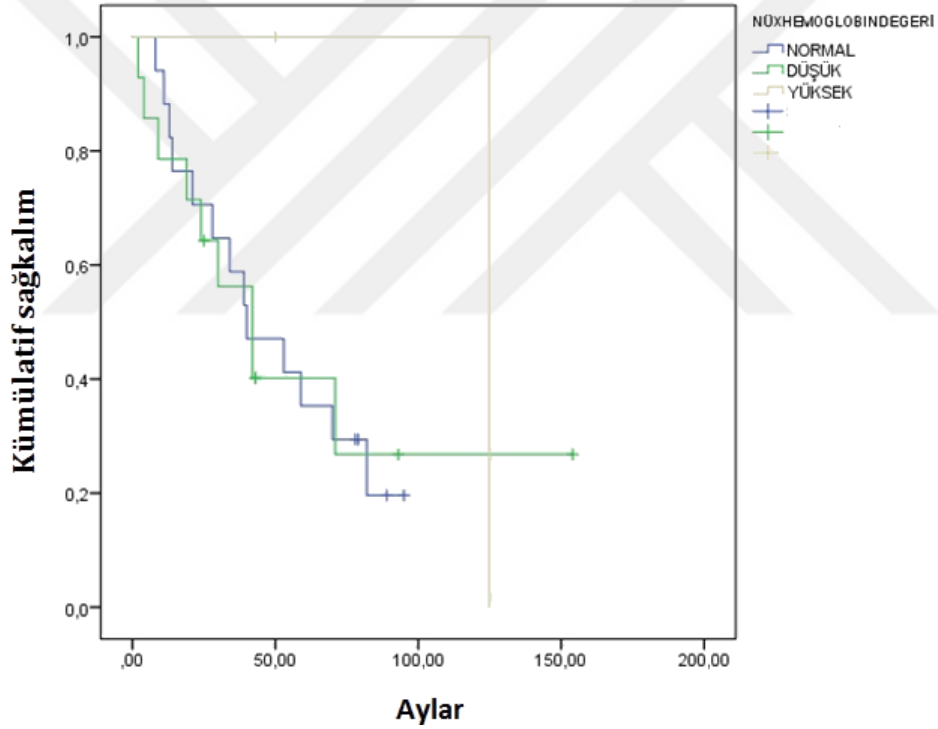
Şekil 4.15. Tanı anındaki MPV değerine göre genel sağkalım eğrisi.

4.4 Nüks -Metastaz Sırasındaki Kan Değerlerinin Genel Sağkalıma Etkisi

Nüks sırasında hemoglobin değerinin genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,56$). (Tablo 4.35 ve şekil 4.16)

Tablo 4.35. Nüks sırasında hemoglobin değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	Normal	Düşük
1 yıllık	%88	%78
5 yıllık	%35	%40
Mediyan yaşam (ay)	40	42

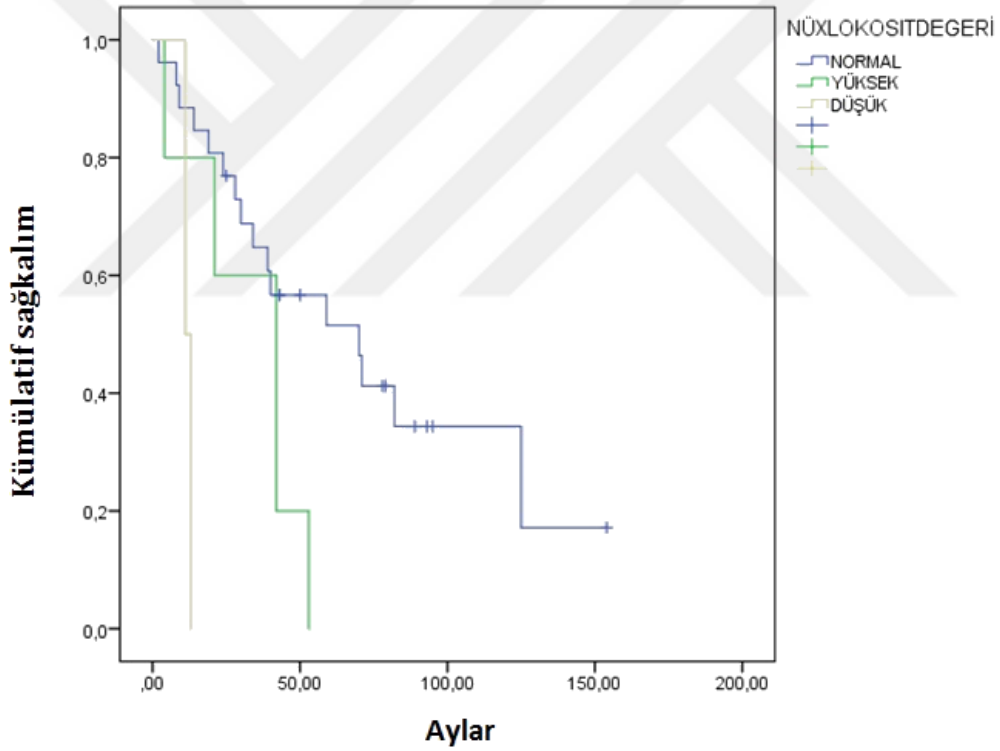


Şekil 4.16. Nükste hemoglobin değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Nüks sırasındaki lökosit değerinin normalden yüksek olanlarda 5 yıllık sağkalım beklentisi önemli derecede azalmaktadır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$). (Tablo 4.36 ve şekil 4.17)

Tablo 4.36. Nüks sırasında lökosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	Normal	Yüksek
1 yıllık	%88	%80
5 yıllık	%51	%--
Mediyan yaşam (ay)	70	42

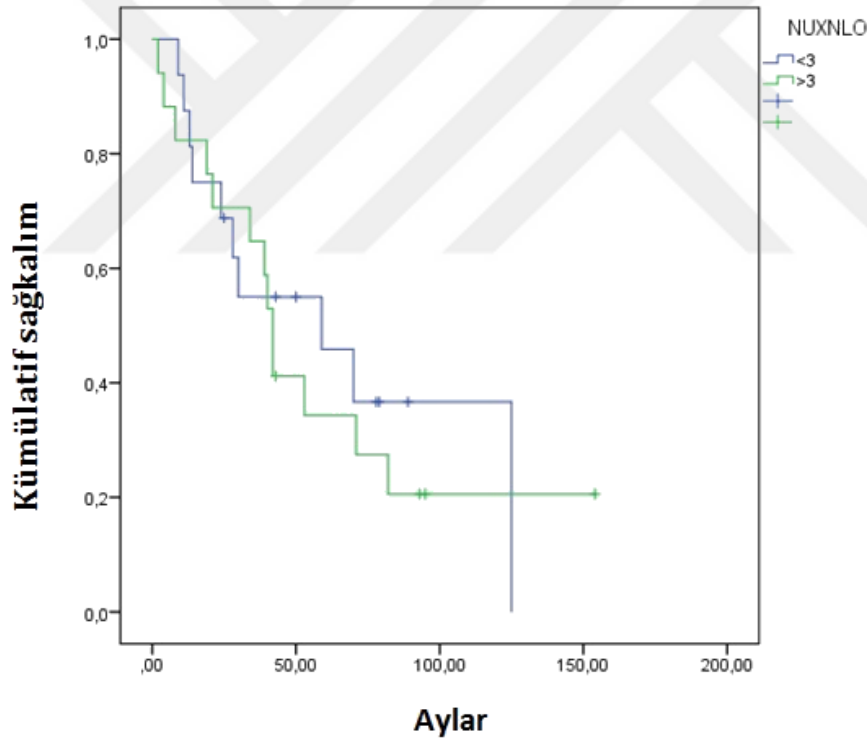


Şekil 4.17. Nükste lökosit değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Nüks sırasındaki kandaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), NLO <3 (Grup 1) ve NLO >3 (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında belirgin fark saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,7). (Tablo 4.37 ve şekil 4.18)

Tablo 4.37. Nüks sırasında NLO oranının genel sağkalım üzerine etkisi.

	<3	>3
1 yıllık	%87	%82
5 yıllık	%45	%34
Mediyan yaşam (ay)	59	42

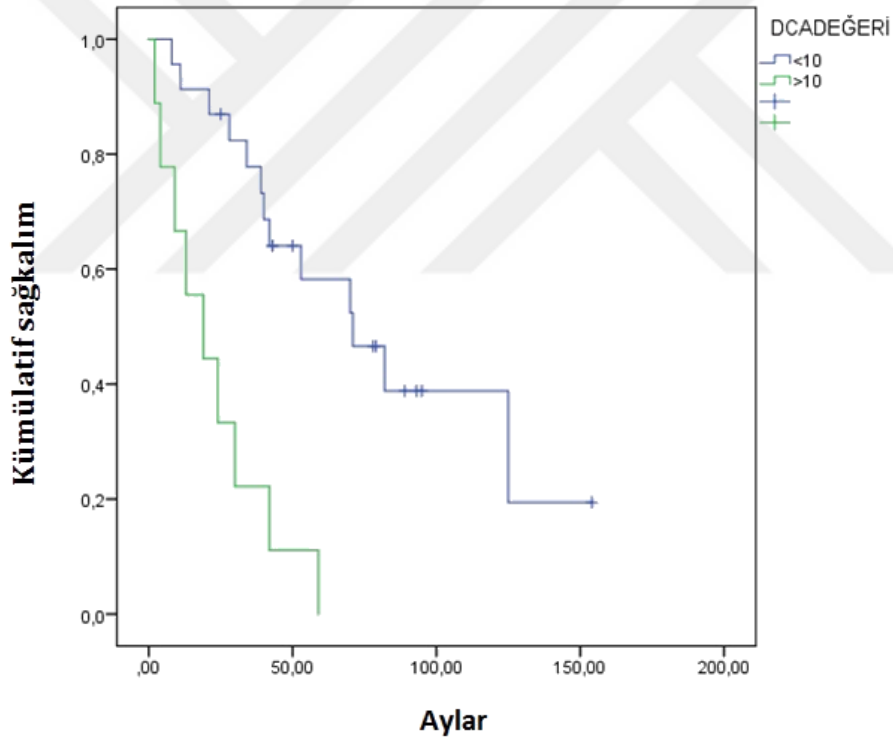


Şekil 4.18. Nükste NLO değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Nüks sırasındaki düzeltilmiş kalsiyum değerinin yüksek olanlarda yaşam beklentisi önemli derecede azalmaktadır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 4.38 ve şekil 4.19)

Tablo 4.38. Nüks sırasında düzeltilmiş kalsiyum değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	<10	>10
1 yıllık	%91	%66
5 yıllık	%58	-
Medyan yaşam (ay)	71	19

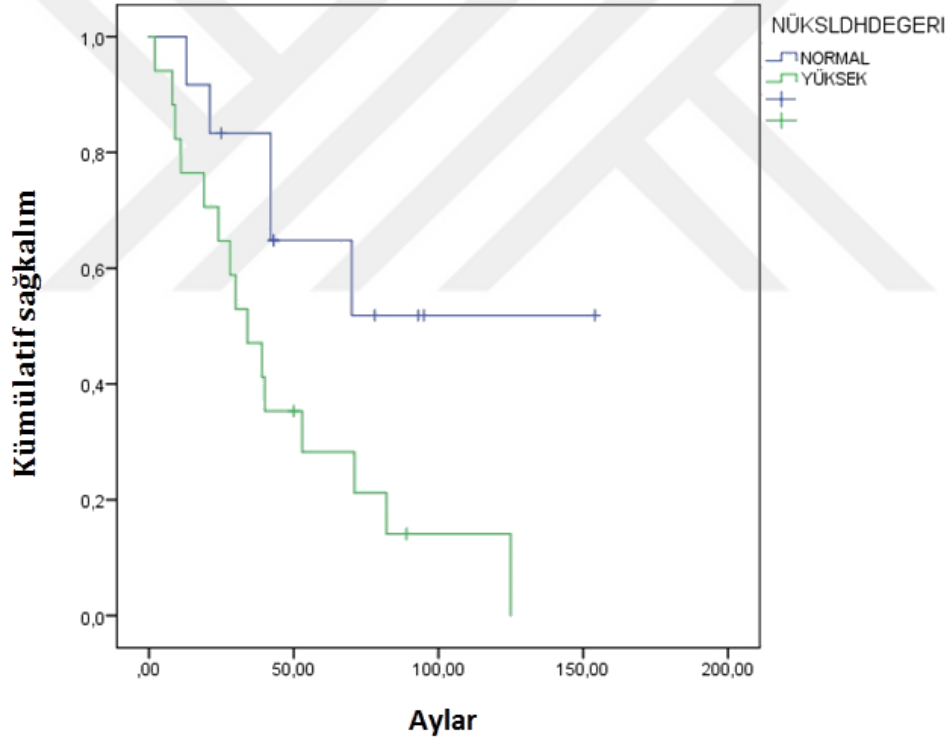


Şekil 4.19. Nükste düzeltilmiş kalsiyum değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Nüks sırasındaki LDH değeri yüksek olanlarda yaşam beklentisi önemli derecede azalmaktadır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$). (Tablo 4.39 ve şekil 4.20)

Tablo 4.39. Nüks sırasında LDH değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	Normal	Normal sınırın 1,5 kat üzerinde
1 yıllık	%100	%76
5 yıllık	%64	%28
Mediyan yaşam (ay)	99	46

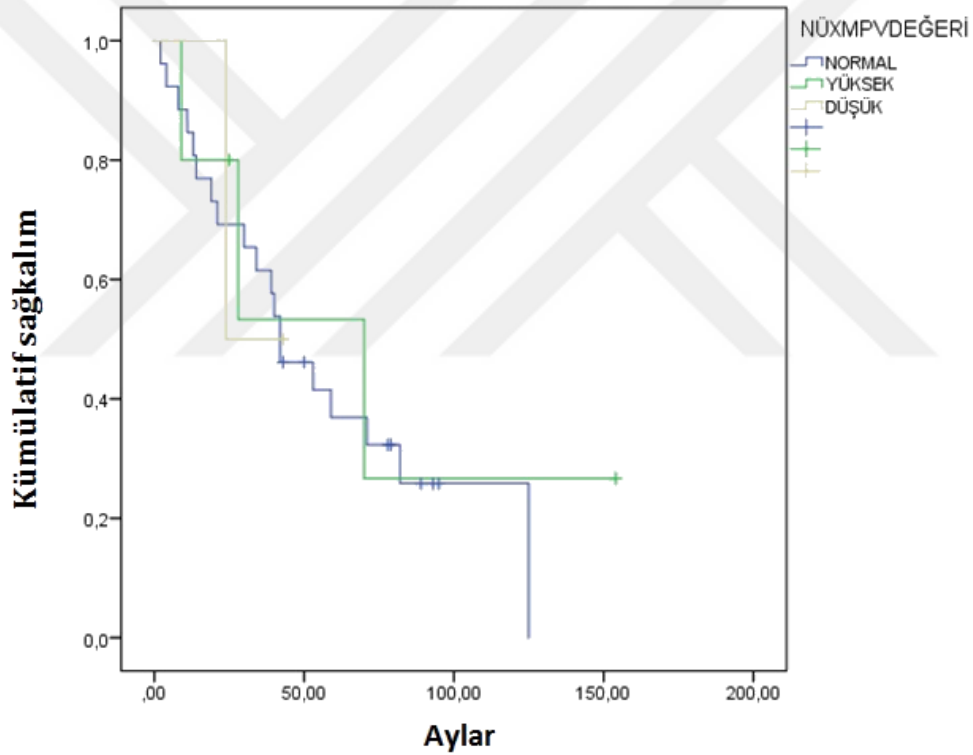


Şekil 4.20. Nükste LDH değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Nüks sırasındaki MPV değerinin genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,92$). (Tablo 4.40 ve şekil 4.21)

Tablo 4.40. Nüks sırasında MPV değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	<6,1 (Düşük)	6,1-8,9 (Normal)	>8,9 (Yüksek)
1 yıllık	%100	%84	%80
5 yıllık	%50	%36	%26
Mediyan yaşam (ay)	24	42	70

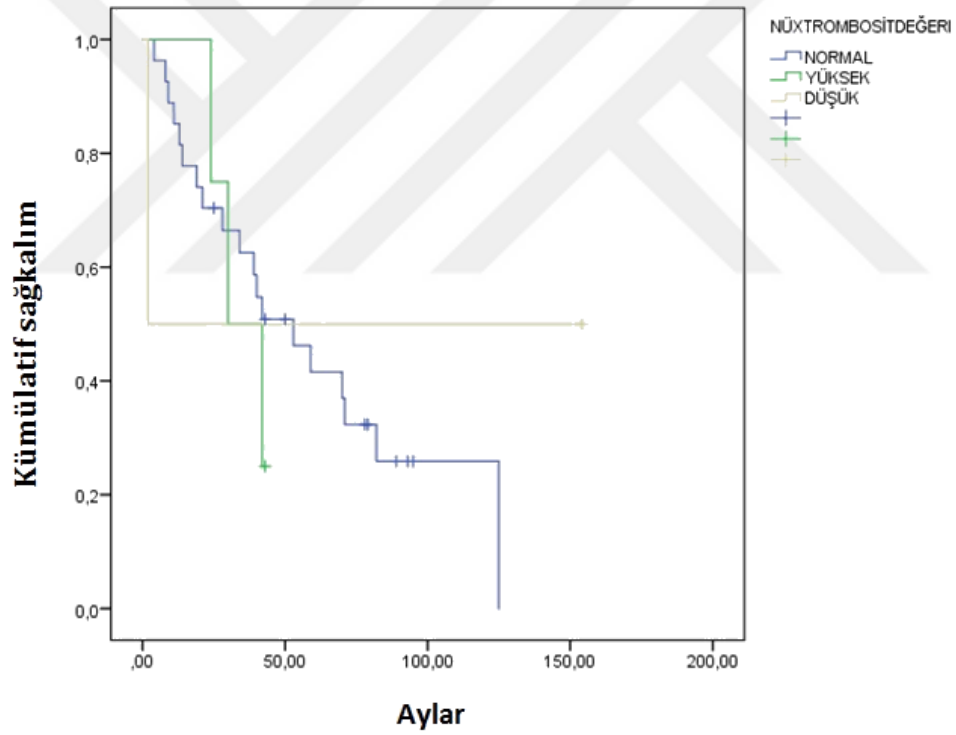


Şekil 4.21. Nükste MPV değerine göre genel sağkalım eğrisi.

Nüks sırasındaki trombosit değerinin normal veya yüksek olmasının genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,7$). (Tablo 4.41 ve şekil 4.22)

Tablo 4.41. Nüks sırasında trombosit değerinin genel sağkalım üzerine etkisi.

	150.000-450.000 (Normal)	>450.000 (Yüksek)
1 yıllık	%85	%100
5 yıllık	%41	%25
Mediyan yaşam (ay)	53	30

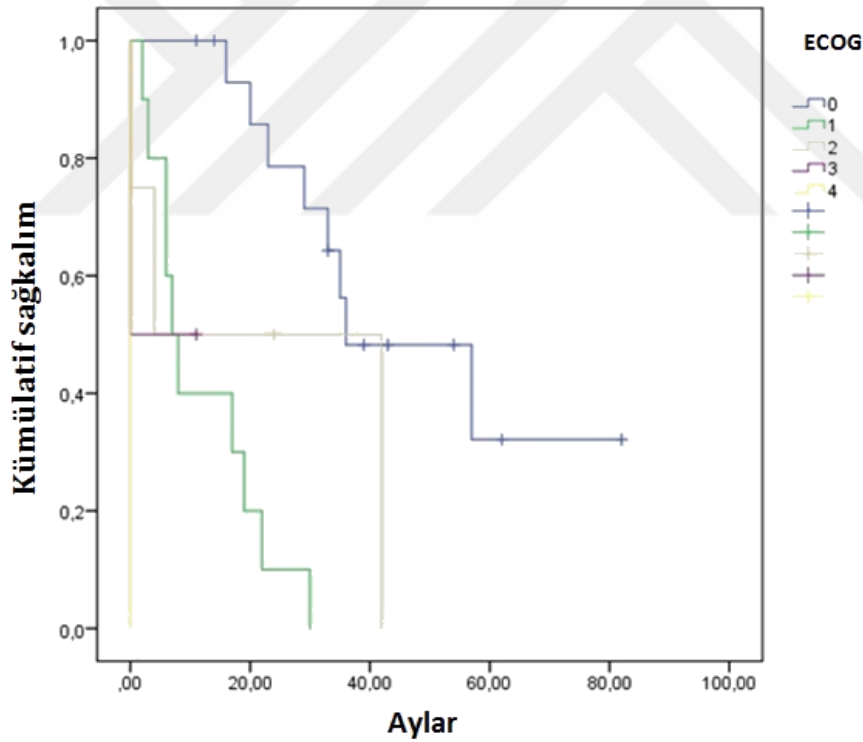


Şekil 4.22. Nükste trombosit değerine göre genel sağkalım eğrisi.

ECOG performans skoruna göre değerlendirilen 0, 1, 2, 3 ve 4 için 1 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %100, %40, %50, %50 ve %0 olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 4.42 ve şekil 4.23)

Tablo 4.42. Nüks sırasında ECOG performans skorunun genel sağkalım üzerine etkisi.

ECOG	0	1	2	3	4
1 yıllık	%100	%40	%50	%50	-
5 yıllık	%32	-	-	-	-
Mediyan yaşam (ay)	36	7	4	5	-



Şekil 4.23. ECOG performans skoruna göre genel sağkalım eğrisi.

4.5. Metastatik RHK Hastalarında Uygulanan Tedaviler ve Sağkalım Analizi

Metastatik hastaların aldıkları tedaviler değerlendirildi. 45 hasta ilk seri tedavi olarak IFN aldı. Hastaların IFN tedavisi alma sürelerinin ortancası 3 ay olarak bulundu. IFN alan 3 hastada stabil hastalık, 41 hastada ise progresyon saptandı, 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. İlk seri tedavi olarak IFN alan tüm hastaların 1 yıllık sağkalımı %47,4, 5 yıllık sağkalımı %5, ortanca genel sağkalım ise 19 ay olarak bulundu ($p=0,006$).

6 hasta ilk seri tedavi olarak Sunitinib aldı. 1 hastada stabil hastalık, 1 hastada parsiyel yanıt, 2 hastada progresyon saptandı, 2 hastada yanıt değerlendirilemedi. İlk seri tedavide Sunitinib alan sadece 1 hasta kaybedildi ve onun genel sağkalımı 2 aydı ($p=0,006$).

7 hasta ilk seri tedavi olarak Pazopanib aldı. 2 hastada stabil hastalık, 1 hastada parsiyel yanıt, 3 hastada progresyon saptandı, 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. Ortanca genel sağkalım 3 aydı ($p=0,006$). (Tablo 4.43)

Tablo 4.43. İlk seri tedavi.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
IFN	45	65,2
Sunitinib	6	8,7
Pazopanib	7	10,1
Sorafenib	1	1,4
Toplam hasta sayısı	59	100

Hastaların progresyonsuz sağkalımları incelendiğinde IFN alanların 4 ay (1,7-6,4), Sunitinib alanların 6 ay (1,3-12), Pazopanib alanların 4 ay (0-11,3) ve Sorafenib alan 1 hastanın 39 ay olduğu saptandı. (Tablo 4.44)

Tablo 4.44. Metastatik hastaların ilk seri tedaviye göre progresyonsuz sağkalımları.

İlaç	Ortanca PS(ay)
IFN (n=45)	4 (1,7-6,4)
Sunitinib (n=6)	6 (1,3-12)
Pazopanib (n=7)	4 (0-11,3)
Sorafenib (n=1)	39 (1 hasta)

Uygulanan ikinci seri tedaviye göre değerlendirildiğinde; 14 hasta Sunitinib (%37,8), 3 hasta Axitinib (% 8,1), 2 hasta Everolimus (%5,4), 8 hasta Pazopanib (%21,6), 9 hasta Sorafenib (%24,3), 1 hasta Temsirolimus (%2,7) tedavisi almış olduğu görüldü. (Tablo 4.45)

Tablo 4.45. İkinci seri tedavi.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Sunitinib	14	37,8
Pazopanib	8	21,6
Sorafenib	9	24,3
Axitinib	3	8,1
Everolimus	2	5,4
Temsirolimus	1	2,7
Toplam hasta sayısı	37	100,0

Sunitinib alan 11 hastada progresyon saptandı, 2 hastada ise stabil hastalık olarak yanıt alındı, 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. Ortanca GS 17,3 aydı (p=0,49).

Pazopanib alan 4 hastada progresyon saptandı, 1 hastada stabil hastalık, 1 hastada parsiyel, 1 hastada ise tam yanıt alındı. 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. Ortanca GS 17,6 aydı (p=0,49).

Sorafenib alan 7 hastada progresyon saptandı, 1 hastada ise parsiyel yanıt alındı. 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. Ortanca GS 10 aydı (p=0,49).

Everolimus alan 2 hastanın ortanca GS 26 ay, temsirolimus alan 1 hastanın genel sağkalımı ise 10 aydı (p=0,49).

Axitinib alan 1 hastada progresyon saptandı, 1 hastada ise parsiyel yanıt alındı. 1 hastada yanıt değerlendirilemedi. Bu hastaların takibi devam etmektedir.

Hastaların progresyonsuz sağkalımları incelendiğinde Sunitinib alanların 11 ay (0-23), Pazopanib alanların 20 ay (1,8-39,1), Sorafenib alanların 6 ay (2-11,2), Everolimus alan 1 hastanın 2 ay, Axitinib alan 1 hastanın 21 ay ve Temsirolimus alan 1 hastanın 11 ay olduğu saptandı. (Tablo 4.46)

Tablo 4.46. Metastatik hastaların ikinci seri tedaviye göre progresyonsuz sağkalımları.

İlaç	Ortanca PS(ay)
Sunitinib (n=14)	11 (0-23)
Pazopanib (n=8)	20 (1,8-39,1)
Sorafenib (n=9)	6 (2-11,2)
Axitinib (n=3)	21 (1 hasta)
Everolimus (n=2)	2 (1 hasta)
Temsirolimus (n=1)	11 (1 hasta)

Uygulanan üçüncü seri tedaviye göre değerlendirildiğinde; 3 hasta Axitinib (% 27,3), 1 hasta Sorafenib (%9,1), 7 hasta Everolimus (%63,6) tedavisi almış olduğu görüldü. (Tablo 4.47)

Tablo 4.47. Üçüncü seri tedavi.

	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Axitinib	3	27,3
Sorafenib	1	9,1
Everolimus	7	63,6
Toplam hasta sayısı	11	100

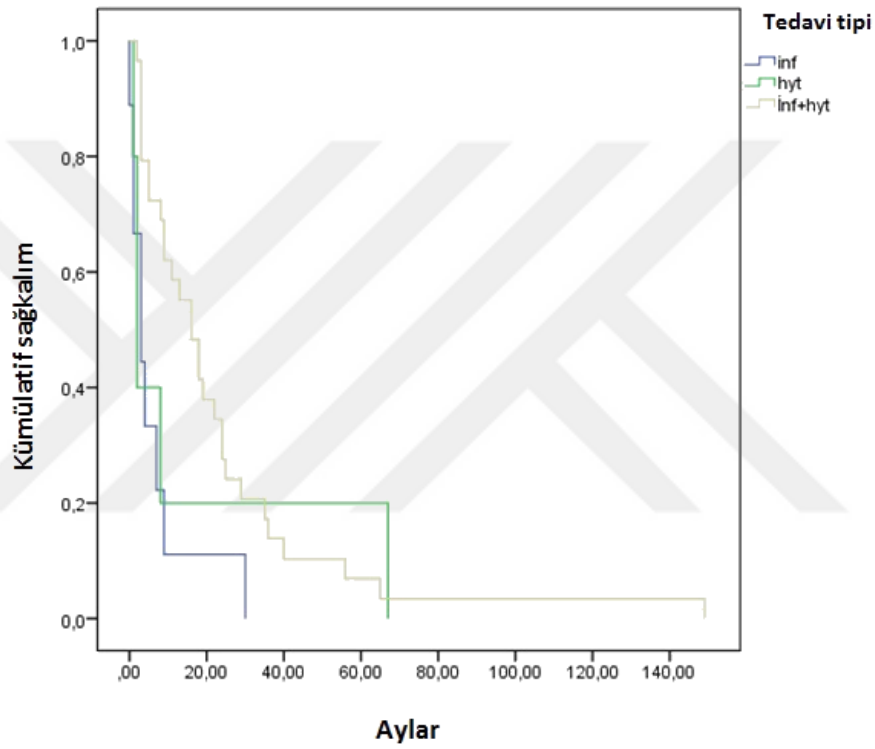
Üçüncü seri tedavi alan tüm hastalarda progresyon izlendi. Ortanca GS Axitinib alanlarda 13 ay, Everolimus alanlarda 12 ay, Sorafenib alan 1 hastanın genel sağkalımı ise 7 ay idi ($p=0,73$).

Metastatik hastaların genel sağkalımlarını aldıkları tedaviye göre değerlendirdik. Hastalarımızın 11'i sadece IFN almıştı. 47 hasta ise izlemleri boyunca en az bir tane HYT almıştı.

Sadece IFN almış, sadece HYT almış ve IFN sonrası herhangi HYT almış hastaların ortanca GS sırasıyla 6 ay, 16 ay ve 23 ay iken, 1 yıllık sağkalımları sırasıyla %11, %20 ve %58 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$). (Tablo 4.48 ve şekil 4.24)

Tablo 4.48. Metastatik hastaların aldıkları tedaviye göre genel sağkalımları.

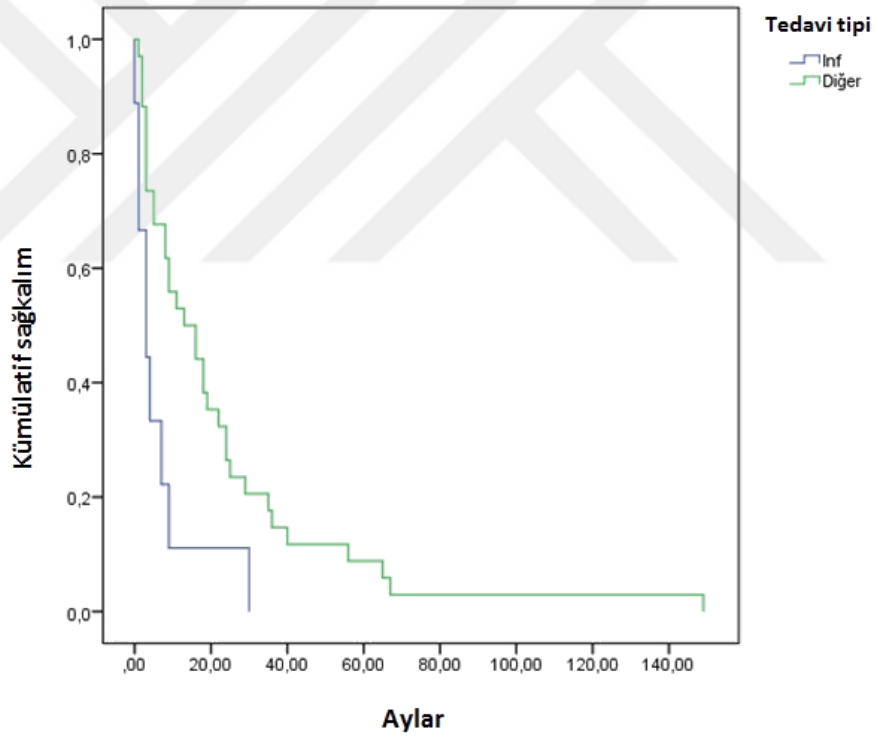
	HYT almamış (Sadece IFN almış)	Sadece HYT almış	IFN+HYT almış
Ortanca Genel Sağkalım (ay)	6 (%95 GA= 0,3-12,5)	16 (%95 GA= 12,4-31,6)	23 (%95 GA= 12,5-33,6)
1 yıllık Genel Sağkalım (%)	11	20	58

**Şekil 4.24.** Metastatik hastaların aldıkları tedaviye göre genel sağkalım eğrisi.

Hiç HYT almamış ve herhangi bir aşamada HYT almış hastaların da genel sağkalımı karşılaştırıldı. HYT almamış hastaların ortanca GS 6 ay ve 1 yıllık sağkalımları %11 iken, herhangi bir HYT almış hastaların ortanca GS 22 ay ve 1 yıllık sağkalımları % 52,9 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$). (Tablo 4.49 ve şekil 4.25)

Tablo 4.49. Metastatik hastaların HYT alma durumlarına göre genel sağkalımları.

	Sadece IFN almış (HYT almamış)	HYT almış
Ortanca Genel Sağkalım (ay)	6 (%95 GA= 0,3-12,5)	22 (%95 GA= 12,4-31,6)
1 yıllık Genel Sağkalım (%)	11	52,9



Şekil 4.25. Metastatik hastaların HYT alma durumlarına göre genel sağkalım eğrisi.

5. TARTIŞMA

RHK sıklıkla 6.ve 8. dekadlar arasında görülmektedir ve ortalama yaş 64 civarındadır. Literatüre göre erkeklerde daha fazla görülmekte olup, erkek/kadın oranı 2/1'dir (10). Bizim çalışmamızda, ortalama yaş 58 (erkeklerde 58,6±9,2, kadınlarda 58,6±11,4) olarak hesaplandı. Erkek hasta sayısı 52 (%75,4) iken, kadın hasta sayısı 17 (%24,6) olup, erkek kadın oranı 3/1 olarak saptandı.

1973-2004 yıllarını kapsayan SEER verilerinde 35336 böbrek tümörlü olguların %63'ü erkek olup ileri yaş ve erkek cinsiyet, bağımsız prediktif faktörler olarak bildirilmiştir. Erkekler daha ileri evre, büyük boyutlu ve yüksek dereceli tümörlere sahip idi. Ortalama genel sağkalım kadınlarda 2 ay daha uzun bulundu. Kanser spesifik sağkalım açısından ise cinsiyetler arasında fark saptanmadı (189). Akardan ve ark.'nın çalışmasında ise kadınların erkeklere göre anlamlı şekilde daha düşük evreli tümöre sahip olmasına rağmen, tümörlerin derecesi ve boyutları anlamlı bir farklılık göstermedi (190).

Çalışmamızdaki hastalarımızı <60 yaş ve >60 yaş olarak iki gruba ayırdık ve ortalama GS sırasıyla 24 ay ve 12 ay olarak saptadık, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,9). Cinsiyete göre sağkalım değerlendirmesinde ise erkeklerde ortalama GS 19 ay iken, kadınlarda 9 ay olarak hesaplanırsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,1).

Uluslararası kanser araştırma ajansının raporuna göre esas histolojik alt tipler olarak %75'i berrak hücreli, %10-15'i papiller, %5'i kromofob, %5 altında ise sınıflandırılmayan tümörler oluşturur (39). Tümör histolojisinin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalı konulardan biridir. Teloken ve ark.'nın yaptığı çalışmada berrak, papiller ve kromofob hücreli hastaların 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %86, %95 ve %92 (p<0,001) olarak saptandı ve böylece papiller ve kromofob hücreli RHK daha iyi prognoza sahip olduğu gösterildi (99). Bunun aksine 4000'den fazla hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada tümörün histolojik tipi göz önüne alındığında, prognostik bir fark saptanmadı (97). Bizim çalışmamızda, %45 berrak hücreli, %9 papiller hücreli ve %10 ise sınıflandırılmayan RHK idi. Berrak hücreli, papiller hücreli ve sınıflandırılmayan tip RHK hastaların 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %41, %13,9 ve %24 olarak saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,234).

Patolojik evre en önemli prognostik faktörlerden biridir (191). AJCC 2017 TNM sınıflamasına göre evre 1'den 4'e kadar 5 yıllık sağkalım oranları literatürdeki geniş serilerde sırasıyla; %91-100, %74-96, %59-70 ve %16-32 arasında bildirilmiştir (192-194). Çalışmamızda Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 için 5 yıllık genel yaşam beklentisi sırasıyla %71, %62,5, %46 ve %14,9 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Literatürdeki çalışmalarda evre 4 hastalarda ortalama GS 8-12 aydır (194). Çalışmamızda evre 4 hastaların ortalama GS 12 ay olarak saptanarak literatürle benzer bulundu ($p<0,001$).

Tümör boyutu ile genel sağkalım arasındaki ilişki konusunda çok sayıda çalışmalara rağmen kesin bilgiler elde edilmemiştir (195-198). 112 vakayı kapsayan bir çalışmada T1 ve T2 evrede olan ve toplayıcı sistem invazyonu bulunan hastaların 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %43 ve %41 olarak saptanmıştır (90). İki büyük çalışmada T3a ve T1-T2 evreleri arasında anlamlı fark gösterilmese de (91,92), diğer iki çalışmada perinefrik yağ doku invazyonu kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir (93,94).

Bizim çalışmamızda olgularımızın 13'nün (%18,8) T1, 15'inin (%21,7) T2, 30'nun (%43,5) T3a, 2'sinin (%2,9) T3b, 5'inin (%7,2) T4 olduğu saptanmıştır. T1, T2 ve T3a evrede olan hastaların 5 yıllık sağkalımı % 52, %40 ve %32 olarak hesaplanmıştır, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,06$).

2017 TNM sınıflamasında lenf nodu tutulumu "var" veya "yok" olarak sınıflanmıştır. RHK'da ortalama LN metastazı riski %20 ve 5 yıllık sağkalım %11-35 arasındadır (199,200). Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (201). Çalışmamızdaki LN tutulum oranı %7 olup literatürde bahsedildiği gibi kötü prognozla seyretmiştir ve 1 yıllık yaşam beklentisi %50 olarak bulunmuştur ($p=0,04$). Tanı anındaki metastatik hastaların 1 yıllık yaşam beklentisi %41 olduğu düşünülürse lenf nodu tutulumlu hasta grubumuzun evre 4 hastalar ile benzer bir seyir gösterdiği göze çarpmıştır.

SEER verilerine göre 2008-2014 yılları arasında RHK ile başvuran hastaların %65'i lokalize, %16'sı bölgesel ve %16'sı metastatik hastalık olarak bildirildi (10). Bizim çalışmamızda ise %50'si lokalize, %2'si bölgesel, %43'ü ise metastatik hastalık olarak saptandı. Tanı anında 30 hasta metastatik iken, takipte 28 hastada nüks-metastaz gelişti. Metastaz gelişme süresi ortalama 39 ay olarak hesaplandı.

1998-2007 yılları arasında 11157 metastatik hastanın değerlendirilmesi sonucu hastaların %45'inde akciğer, %30'unda kemik, %22'sinde lenf nodu, %20'sinde karaciğer, %9'unda adrenal bez ve %9'unda beyin metastazı saptanmıştır (202). Bizim çalışmamızda uzak metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer (%55), kemik (%43), batin içi lenf nodu (%42) ve karaciğer metastazı (%26) idi, 10 hastada ise multiple metastaz saptandı (%14,4).

Ulaş ve ark. çalışma sonucu tanıda metastatik olmayan hastalarda ortalama GS 102 ay iken tanıda metastatik olan hastalarda 9 ay idi (203). Bizim çalışmamızda tanıda metastatik olmayan 37 hastada ortalama GS 39 ay iken, tanıda metastatik olan 30 hastada ortalama GS 6 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$).

Her ne kadar hedefe yönelik ajanların kullanımı ile ileri evre RHK'un gidişatı değişse ve genel sağkalım uzasa da, metastazektomi olmadan kür şansı oldukça düşüktür. Fakat metastazektominin olumlu etkilerinin ortaya koymak için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır ve bu durum henüz literatürde çözümlenememiştir. PubMed veri tabanına ve Cochrane Kontrollü Klinik Araştırmalara dayalı bir yayında, ilk sistemik tedaviden sonra metastazektomi yapılan hastaların çoğunda kısmi veya tam yanıt alındığı görülmüştür. Bu hastalarda medyan sağkalım 4,7 yıldır ve %21'i son takipte hastaliksız olduğu gösterilmiştir (204). Thomas ve ark.'nın çalışmasında rezekt edilebilecek soliter metastazı varolan hastaların metastazektomiden daha fazla fayda görebileceği gösterilmiştir (205). Van der Poel ve ark.'nın çalışmasında ise soliter metastazların rezeksiyonu, multiple lezyonların rezeksiyonuna kıyasla daha uzun sağkalımla sonuçlanmadı. En uzun sağkalıma akciğer metastazektomisi geçiren hastalar sahipti (206).

Çalışmamızda metastazektomi yapılan ve yapılmayan hastaların genel sağkalımı değerlendirildiğinde, metastazektomili hastaların ortalama GS 71 ay iken, metastazektomi yapılmayanların ortalama GS 28 ay olarak bulundu ve böylece metastazektominin yaşam beklentisini belirgin uzattığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Hastaların metastaz anındaki ECOG performans durumunun (skorunun) sağkalım üzerine etkisine bakıldığında; literatürde Paul ve ark.'nın yapmış olduğu 610 hasta bulduran çalışmada ECOG performans skoru 0, 1, 2 ve 3 olan hastaların ortalama genel sağkalımı sırasıyla 10,2 ay, 6,7 ay, 3,3 ay ve 2 ay olarak saptanarak

metastaz anındaki performans skorunun genel sağkalım üzerine rolü olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (207). Bizim çalışmamızda performans skoru 0, 1, 2 ve 3 olan grupların medyan yaşam süreleri sırasıyla 36 ay, 7 ay, 4 ay ve 5 ay olarak saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$).

Tümör taşıyan böbreğin nefrektomi ile çıkarılması, metastatik olmayan lokalize RHK'da altın standart tedavi yöntemidir ve çoğu zaman küratiftir. Yapılan bir çalışmada farklı sebeplerden dolayı ertelenmiş nefrektominin sağkalım üzerindeki olumsuz etkilerinden bahsedilmiştir (208). Law ve ark.'nın 1995'te yaptığı çalışmada nefrektomi oranı %86 iken 2009'da yapılan bir diğer çalışmada bu oran %89 olarak bildirilmişti (209,210). Bizim çalışmamızda nefrektomi oranı %76,8 idi. Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalarımızın genel sağkalımı değerlendirildiğinde, nefrektomili hastaların ortanca GS 42 ay iken nefrektomi yapılmayanların ortanca GS 9 ay olarak bulundu ve böylece nefrektominin yaşam beklentisini belirgin uzattığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tanı anındaki trombositozun kötü prognostik olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (67,68,211-213). Bizim çalışmamızda hastalar tanı ve nüks sırasındaki trombosit değerine göre <450.000 ve >450.000 olarak iki gruba ayrılmıştır. Literatürle benzer olarak tanı sırasındaki trombositozun genel sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

RHK'da nötrofili ve lenfopeninin ve buna bağlı olarak artmış nötrofil lenfosit oranının (NLR) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (214-216). Çalışmamızda hastaları tanı ve nüks sırasındaki NLR oranına göre <3 ve >3 olarak iki gruba ayırdık. Literatür ile benzer olarak tanı sırasındaki $NLR>3$ olmasının genel sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$).

Birçok kanserlerdeki gibi, RHK'da yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) değeri kötü prognozla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (217-219). ARCC çalışmasında IFN ve Temsirolimus tedavileri öncesi yüksek LDH değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü prognoz ile ilişkisi saptanmıştır (168). Aynı zamanda yüksek LDH MSKCC risk skorunda yer almaktadır. Bizim çalışmamızda

nüks sırasındaki LDH değerinin üst sınırdan 1,5 kat üzerinde olması genel yaşam beklentisini azalttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,02$).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin, RHK'lu hastalarda prognozla yakından ilişkili olabileceğini göstermiştir. 6.705 hastayı kapsayan 13 çalışmanın meta-analizi yapılmıştır. Sonuç olarak, düzeltilmiş kalsiyum yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve hastalığın prognozunu değerlendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (220). Bizim çalışmamızda hastaları nüks-metastaz sırasındaki düzeltilmiş kalsiyum değerinin <10 ve >10 şeklinde iki gruba ayırdık. 1 yıllık genel sağkalım <10 ve >10 gruplarında sırasıyla %91 ve %66, ortanca GS ise sırasıyla 71 ve 19 ay olarak bulundu. Böylece literatür ile benzer olarak düzeltilmiş kalsiyumun yüksek olmasının genel sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Kanserli hastaların tromboz riski artmıştır. Ek olarak yüksek MPV'nin tromboembolizm ile ilişkili olduğu bilinmektedir. RHK'un prognostik değerlendirmesinde MPV değerinin kullanımı konusunda çok az fikir birliği vardır. 306 hastayı kapsayan bir retrospektif çalışma sonucu MPV ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişkiler analiz edildi. Sonuç olarak MPV düşük olanların normal MPV olanlara göre, sağkalım süreleri anlamlı şekilde kısaydı ($p<0,001$) (221). Bizim çalışmamızda tanı anında düşük MPV değerli hasta yoktu. Normal ve yüksek MPV'li hastalar arasında ise sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,36$). Nüks sırasında ise düşük MPV'li hastaların genel sağkalımı daha kısa bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,92$).

Türkiye'de metastatik RHK tedavisinde geri ödeme kurumu HYT kullanımı öncesi interferon kullanmış olmasını gerekli kılmıştır. Bunun nedeni faz III çalışmalarda HYT'lerin interferona göre sağkalım açısından üstünlük göstermemiş olmasıdır.

Bizim hasta grubumuzda metastatik RHK hastalarının ortanca genel sağkalım süresi 39 ay (%95 GA=26,8-51,1) olarak saptandı. 47 hasta (%68) izlemleri boyunca en az bir tane HYT almıştı.

İlk seri tedavi olarak 45 hasta IFN, 6 hasta Sunitinib, 7 hasta Pazopanib ve 1 hasta Sorafenib aldı ve bu hastalarda ortanca PS sırasıyla 4 ay, 6 ay, 4 ay ve Sorafenib alan 1 hastada 39 ay olarak saptandı ($p=0,006$).

İkinci seri tedavi olarak 14 hasta Sunitinib, 8 hasta Pazopanib, 9 hasta Sorafenib, 3 hasta Axitinib, 2 hasta Everolimus ve 1 hasta Temsirolimus aldı ve bu hastalarda ortanca PS sırasıyla 11 ay, 20 ay, 6 ay, 21 ay (1 hasta), 2 ay (1 hasta) ve 11 ay (1 hasta) olarak saptandı ($p=0,49$).

Üçüncü seri tedavi olarak 3 hasta Axitinib, 1 hasta Sorafenib ve 7 hasta Everolimus aldı. Hastaların takibi devam ediyor.

2007 yılında yayınlanan faz III çalışmasında daha önceden hiç tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalar Sunitinib veya IFN grubuna ayrılmıştır. Ortanca PS Sunitinib alanlarda 11 ay iken IFN alanlarda 5 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Ortanca sağkalım Sunitinib alanlarda 26,4 ay iken IFN alanlarda 21,8 ay olarak gerçekleşmiş ve aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,051$). Çalışma sonunda yapılan analizde ise sadece Sunitinib tedavisi almış hastaların ortanca GS 28,1 ay iken IFN alanların 14,1 ay bulunmuş ($p=0,003$) (169). Bizim çalışmamızda ise IFN ve Sunitinib alan hastaların ortanca PS sırasıyla 4 ay ve 6 ay olarak saptandı ($p=0,006$). Genel sağkalım karşılaştırılması hasta sayısı az olduğundan dolayı yapılamadı.

İlk basamakta Sunitinib ve Pazopanib karşılaştırılması olan COMPARZ çalışma sonucuna göre hem progresyonsuz hem genel sağkalım her iki kolda benzer bulunmuştur (177,178). Bizim çalışmamızda ilk basamakta Sunitinib ve Pazopanib alan hastaların ortanca PS ise sırasıyla 6 ay ve 4 ay olarak saptandı ($p=0,006$). Genel sağkalım karşılaştırılması Sunitinib kolunda 1 hasta kaybediğinden dolayı yapılamadı. İkinci basamakta Sunitinib ve Pazopanib alan hastaların ortanca GS benzer bulunarak sırasıyla 17,3 ve 17,6 ay, ortanca PS ise sırasıyla 11 ve 20 ay olarak hesaplandı ($p=0,49$).

Sadece IFN almış, sadece HYT almış ve IFN sonrası herhangi HYT almış hastaların karşılaştırılması sonucunda ortanca GS sırasıyla 6 ay (%95 GA=0,3-12,5), 16 ay (%95 GA=12,4-31,6) ve 23 ay (%95 GA=12,5-33,6) iken, 1 yıllık sağkalımları sırasıyla %11, %20 ve %58 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).

Hiç HYT almamış ve herhangi bir aşamada HYT almış hastaların da genel sağkalımı karşılaştırıldı. Çalışmamızda HYT alan hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde HYT almamış hastalara göre daha uzun süre yaşamışlardır. HYT almamış hastaların ortanca GS 6 ay (%95 GA=0,3-12,5) ve 1 yıllık sağkalımları %11 iken, herhangi bir HYT almış hastaların ortanca GS 22 ay (%95 GA=12,4-31,6) ve 1 yıllık sağkalımları %52,9 olarak saptandı ($p=0,011$).

Çalışmamızın tek merkezde takipli olan, tedavi yaklaşımlarının değişmediği ve laboratuvar verileri için belirli referans değerleri olan hastalardan oluşması kısmen bir avantaj olsa da hasta sayısının az olmasının dezavantaj olabileceğini düşünüyoruz. Farklı klinik sonuçlar elde edilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada 1 Ocak 2010 – 1 Mart 2017 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde Renal Hücreli Karsinom tanısı ile takip ve tedavi edilen 69 erişkin olguya ait hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik ve klinik özellikleri, olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1) Olguların 52'si erkek (%75,4), 17'si kadın (%24,6) idi. Erkek kadın oranı 3/1, hastaların yaş ortalaması $58,6 \pm 9,7$ yıl idi.

2) Tümörlerin histopatolojik dağılımı incelendiğinde; patoloji raporuna ulaşılamayan 3 hasta dışında, 45 hasta berrak hücreli (%65,2), 9 hasta papiller hücreli (%13), 1 hasta onkositik tip (%1,4), 1 hasta karsinoid tip (%1,4) ve 10 hasta da (%14,5) sınıflandırılmamış histopatolojiye sahiptiler.

3) Tümörün yerleşimi değerlendirildiğinde; 41 hastada sağ taraflı (%59,4), 26 hastada sol taraflı (%37,7), 2 hastada ise bilateral (%2,9) olduğu tespit edildi.

4) 2 hastaya erken evrede parsiyel nefrektomi (%2,9), 32 hastaya erken evrede radikal nefrektomi (%46,4), 19 hastaya ise ileri evrede nefrektomi (%27,5) uygulanmış idi. 14 hastaya (%20,3) ise operasyon uygulanmamış olduğu tespit edildi.

5) Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalarımızın genel sağkalımı değerlendirildiğinde, nefrektomili hastaların ortanca GS 42 ay iken nefrektomi yapılmayanların ortanca GS 9 ay olarak bulundu ve böylece nefrektominin yaşam beklentisini belirgin uzattığı görüldü ($p=0,001$).

6) Tanı anında 30 hastada metastaz mevcuttu. Takip sırasında toplam 28 hastada metastaz gelişmiş idi. Tanı tarihinden nükse - metastaza kadar geçmiş süre ortalama 39 ay idi. Sıklık sırasına göre sırasıyla akciğer (%55), kemik (%43), batin içi lenf nodu (%42) ve karaciğer metastazı (%26) idi, 10 hastada ise multiple metastaz (%14,4) tespit edildi.

7) Metastatik olmayan 37 hastada ortanca GS 39 ay iken, tanıda metastatik olan 30 hastada ortanca GS 6 ay idi, böylece metastaz varlığının genel sağkalımı belirgin olarak olumsuz etkilediğini saptadık ($p=0,006$).

8) Tanı anında metastazı mevcut olan ve takipte metastaz oluşan toplam 58 metastazlı hastanın 5'ine küratif tedavi için metastazektomi (%8,6), 13'üne palyatif tedavi için metastazektomi (%22,4) yapılmıştır. 40 hastaya ise metastazektomi yapılmamıştır (%69). Metastazektomi yapılan ve yapılmayan hastaların genel sağkalımı değerlendirildiğinde, metastazektomili hastaların ortanca GS 71 ay iken, metastazektomi yapılmayanların ortanca GS 28 ay olarak bulundu ve böylece metastazektominin yaşam beklentisini belirgin uzattığı görüldü ($p=0,013$).

9) Tanı anından itibaren genel sağkalım 1 yıllık %71, 5 yıllık %35, ortalama 39 ay olarak hesaplandı. İzlem sırasında 48 hasta (%69) tümör nedeniyle kaybedildi.

10) Tanı anındaki yaş ($p=0,9$) ve cinsiyet ($p=0,1$) ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

11) TNM evre gruplandırmasına göre Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 hastalardaki 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %71, %62,5, %46 ve %14,9 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi.

12) 2017 TNM sınıflamasına göre T evreleri değerlendirildiğinde T1, T2, T3a, T3b, T4 için 1 yıllık sağkalım sırasıyla %92, %73, %60, %50, %60, 5 yıllık sağkalım ise sırasıyla %52 %40, %32, %0, %0 olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,06$).

13) Erken evrede lenf nodu pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu ve bu hastaların genel sağkalımının yaklaşık 14 ay olduğu görüldü ($p=0,04$).

14) Renal hücreli karsinomun histopatolojik alt tiplerinin genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,234$).

15) Tanı anındaki nötrofil/lenfosit oranının >3 üzerinde olması ($p=0,015$) ve trombositozun ($p=0,001$) olması genel sağkalımı azalttığı görüldü ve kötü prognoz açısından anlamlı bulundu. Lökositoz ve MPV değeri ise sağkalım için prognostik bulunmadı.

16) Metastatik hastalarda nüks-metastaz sırasındaki lökositoz ($p=0,004$), düzeltilmiş kalsiyumun yüksekliği ($p<0,001$), LDH yüksekliği ($p=0,02$) sağkalım için prognostik idi. Hemogloblin düşüklüğü, nötrofil/lenfosit oranının yüksekliği, MPV değerinin düşüklüğü ve trombositoz ise sağkalım için prognostik bulunmadı.

17) HYT almamış ve herhangi bir aşamada HYT almış hastaların da genel sağkalımı karşılaştırıldı HYT alan hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde HYT almamış hastalara göre daha uzun süre yaşamışlardır ($p=0,011$).



KAYNAKLAR

1. Rebecca L. Siegel MPH Kimberly D. Miller MPH Ahmedin Jemal DVM, PhD
Cancer statistics, 2018.
2. Dr. Ş. Birinci, Dr. M. M. Ülğü, Dr. B. Bora Başara, İ. Soyutun Çağlar, A. Aygün,
T. A. Özdemir, B. Kulali, S. B. Uzun, B. Birge Kayış, Dr. A. Pekerçli, G. K.
Yentür, Dr. Ö. Kıcıman, D. Aydoğan Kılıç. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017.
Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2018.
[https://www.saglik.gov.tr/TR,52696/saglik-istatistikleri-yilligi-2017-
yayinlanmistir.html](https://www.saglik.gov.tr/TR,52696/saglik-istatistikleri-yilligi-2017-yayinlanmistir.html).
3. Chow W, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni, Jr JF. Rising Incidence of Renal Cell
Cancer in the United States. JAMA. 1999;281(17):1628–1631.
4. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick.
AC, Peters CA, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 10th Ed,
2012, pp.1413-1682.
5. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al, Mode of presentation of renal cell carcinoma
provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7:135-140.
6. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation,
tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003;44:226-
232.
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney
cancer. Nat Rev Urol 2010; 7:245.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;
68:7.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and
mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer
2013; 49:1374.
10. Ağ sitesi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.

11. Siemer S, Hack M, Lehmann J, et al. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol* 2006; 175:1240.
12. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol* 2008; 180:1262.
13. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J Urol* 2006; 175:1456. .
14. Cho, Eunyoung, Hans-Olov Adami, and Per Lindblad. "Epidemiology of renal cell cancer." *Hematology/Oncology Clinics* 25.4 (2011): 651-665.
15. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008; 113:78.
16. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1331.
17. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:1611.
18. Hunt, J.D., van der Hel, O.L., McMillan, G.P., Boffetta, P., Brennan, P. (2005) Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 114 (1), 101-108).
19. Tsivian, M., Moreira, D.M., Caso, J.R., Mouraviev, V., Polascik, T.J. (2011) Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 29 (15), 2027-2031.
20. Rosen CJ, Pollak M: Circulating IGF-I: new perspectives for a new century. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 136.
21. Barone, B. B., Yeh, H. C., Snyder, C. F., Peairs, K. S., Stein, K. B., Derr, R et al: Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754 .

22. Renehan AG, et al. Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–578. [PubMed: 18280327].
23. Gago-Dominguez, M., Castelao, J. E., Yuan, J. M., Ross, R. K., Yu, M. C.: Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes & Control*, 2002, 13.3: 287-293.
24. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:1302–7.
25. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control*. 2003;14:705-714.
26. Sorensen, H.T., Norgard, B., Friis, S., Laurberg, S., Olsen, J.H., Kronberg, O. (2003) Non-steroidal anti-inflammatory agents and prevention of colorectal cancer and other types of cancer. *Ugeskr Laeger*, 165 (12), 1260-1261.
27. Cho, E., Curhan, G., Hankinson, S.E., Kantoff, P., Atkins, M.B., Stampfer, M. ve diğerleri. (2011) Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*, 171 (16), 1487-1493.
28. Renal cell carcinoma co-existent with other renal disease: clinico-pathological features in pre-dialysis patients and those receiving dialysis or renal transplantation. Peces, R., Martínez-Ara, J., Miguel, J. L., Arrieta, J., Costero, O., Górriz, J. L. et al. s.l. : *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2789–2796.
29. Mandel, J.S., McLaughlin, J.K., Schlehofer, B., Mellempgaard, A., Helmert, U., Lindblad, P. ve diğerleri. (1995) International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*, 61 (5), 601-605.
30. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov; 35(4): 563-72.
31. Lonser RR, Glenn GM, Walther MM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059-2067.
32. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Ann Rev Pathol* 2007;2:145–173 .

33. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the Met protooncogene. *J Urol.* 2004; 172: 1256-61.
34. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell.* 2002; 2: 157-164.
35. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. Toro, J. R., Wei, M. H., Glenn, G. M., Weinreich, M., Toure, O., Vocke, C. et al. *J Med Genet* 2008;45:321-31.
36. Isaacs, J. S., Jung, Y. J., Mole, D. R., Lee, S., Torres-Cabala, C., Chung, Y. L., et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell* 2005;8:143-53.
37. Bjornsson, J., Short, M.P., Kwiatkowski, D.J., Henske, E.P. (1996) Tuberosclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol*, 149, 1201-1208.
38. Haas, Naomi B and Katherine L Nathanson. "Hereditary kidney cancer syndromes" *Advances in chronic kidney disease* vol. 21,1 (2014): 81-90. .
39. Pathology of renal cell carcinoma: an update. Lopez-Beltran A1, Cheng L, Vidal A, Scarpelli M, Kirkali Z, Blanca A, Montironi R. *s.l. : Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2013 Apr;35(2):61-76.
40. Thones W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell 57 tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986 ; 181:125-143.
41. Reuter VE, Presti JC Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000 ; 27:124-137.
42. Germ-line mutations in the von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene are similar to somatic von Hippel-Lindau aberrations in sporadic renal cell carcinoma. *Am J*

- Hum Genet 1994; 55:1092-1102. Whaley JM, Naglich J, Gelbert L, Hsia YE, Lamiell JM, Gren JS, Collins D, Neumann HP, Laidlaw J, Li FP, et al.
43. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;146:1221-1223.
 44. Delahunt B, Eble JN. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum pathol.* 2001;32 (6):590-595.
 45. Schmidt, L., Duh, F.M., Chen, F., Kishida, T., Glenn, G., Choyke, P. ve diğerleri. (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*, 16 (1), 68-73.
 46. Storkel S, Eble JN, Adlakhia K, et al: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80: 987-989.
 47. Presti, J.C., Jr., Rao, P.H., Chen, Q., Reuter, V.E., Li, F.P., Fair, W.R. ve diğerleri. (1991) Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res*, 51 (5), 1544-1552. .
 48. Beck, S.D., Patel, M.I., Snyder, M.E., Kattan, M.W., Motzer, R.J., Reuter, V.E. ve diğerleri. (2004) Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 11 (1), 71-77.
 49. Kuroda, N., Toi, M., Hiroi, M., Shuin, T., Enzan, H. (2003) Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*, 18 (3), 935-942.
 50. Chao, D.H., Zisman, A., Pantuck, A.J., Freedland, S.J., Said, J.W., Belldegrun, A.S. (2002) Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology*, 59 (5), 635-642.
 51. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DK. Collecting duct carcinoma of kidney: A case report and review of the literature. *J Urol* 1992; 147:1096-1098.

52. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:54-67.
53. Adsay NV, deRoux SJ, Sakr W, Grignon D. Cancer as a marker of genetic medical disease: an unusual case of medullary carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 1998 ;22:260-264.
54. Dimashkieh H, Choe J, Mutema G. Renal medullary carcinoma: a report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003 ; 127:135-138.
55. Yang XJ, Sugimura J, Tretiakova MS, Furge K, Zagaja G, Sokoloff M, Pins M, Bergan R, Grignon DJ, Stadler WM, Vogelzang NJ, Teh BT. Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance. *Cancer* 2004 ; 100:976-985.
56. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhan IA, et al. Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropaty. *Am J Surg Path* 1995;19:1-11.
57. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 2002; 168:950.
58. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int* 2007; 100:802.
59. Garnick MB. Primary neoplasms of the kidney. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the Kidney*, Brady HR, Wilcox CS (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998.
60. 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.
61. DeKernion JB. Real numbers. In: *Campbell's Urology*, Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1986. p.1294.
62. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 1976; 8:201.

63. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38:507.
64. Chisholm GD, Roy RR. The systemic effects of malignant renal tumours. *Br J Urol* 1971; 43:687.
65. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:216.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122:214.
70. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978; 119:468.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997; 158:1684.
75. Utz DC, Warren MM, Gregg JA, et al. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc* 1970; 45:161.
76. Cranston WI, Luff RH, Owen D, Rawlins MD. Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:459.
77. Robertson, R.P., Baylink, D.J., Marini, B.J., Adkison, H.W. (1975) Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 41 (1), 164-167.
78. Weissglas, M., Schamhart, D., Lowik, C., Papapoulos, S., Vos, P., Kurth K.H. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 1):854-7.
79. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73:426.
80. Sidhom OA, Basalaev M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153:2043.
81. McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 1994;32:55-69.
82. Tammela TL, Leinonen AS, Konturi MJ. Comparison of excretory urography, angiography, ultrasound and computed tomography for T category staging of renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991;25:283-286.
83. Hricak H, Demas BE, Williams RD, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985;154:709-715.

84. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1112-1114.
85. Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154: 115-117.
86. Vassiliades VG, Bernardino ME: Percutaneous renal and adrenal biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1991;14: 50- 54.
87. Ak I, Can C. F-18 FDG PET in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiol.* 2005 Dec;46(8):895-9.
88. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th Ed. New York: Springer; 2017.
89. 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.
90. Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173:33.
91. 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.
92. 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.
93. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2015; 194:310.
94. 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.

95. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25:149.
96. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763.
97. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183:1309.
98. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182:2132.
99. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612–24.
100. Amin MB, Tamboli P, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:281-91.
101. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604-14.
102. Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:235.
103. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177:430.
104. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655.

105. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 109:868.
106. Tsui KH, Shyarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000;163:1090-5.
107. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649.
108. 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.
109. 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.
110. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175:859.
111. 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.
112. 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.
113. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
114. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2461.
115. Klatter T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:7388.

116. Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* 2008; 14:435.
117. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006; 7:556.
118. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112:1471.
119. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, et al. Oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer* 2008; 112:2676.
120. La Rochelle J, Klatter T, Dastane A, et al. Chromosome 9p deletions identify an aggressive phenotype of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116:4696.
121. Brunelli M, Eccher A, Gobbo S, et al. Loss of chromosome 9p is an independent prognostic factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2008; 21:1.
122. Klatter T, Rao PN, de Martino M, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:746.
123. Presti JC Jr, Wilhelm M, Reuter V, et al. Allelic loss on chromosomes 8 and 9 correlates with clinical outcome in locally advanced clear cell carcinoma of the kidney. *J Urol* 2002; 167:1464. .
124. Hakimi AA, Ostrovskaya I, Reva B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3259.
125. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-40.

126. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
127. Heng, D.Y., Xie, W., Regan, M.M., Warren, M.A., Golshayan, A.R., Sahi, C. ve diğeri. (2009) 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 s.l.: *J Clin Oncol*, 27 (34), 5794-5799.
128. Minervini A, Lilas L., Morelli G, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88 (3):169-72.
129. Tsui KH, Shvarts O, Barbark Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000;163:437-41.
130. Campbell CM, Middleton RG, Rigby OF. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Urology* 1983;21:403-5.
131. Shalev M, Cipolla B, Gtille F, et al. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol.* 1995;153:1445-17.
132. Kirkali Z, VanPoppel H, Tuzel E, et al. A prospective survey of surgical approaches in clinically localized renal cell carcinoma a preliminary attempt at surgical quality control. *Urooncology* 2002;2 (4):169-74.
133. Tan, H.J., Norton, E.C., Ye, Z., Hafez, K.S., Gore, J.L., Miller, D.C. (2012) Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*, 307 (15), 1629-1635.
134. Luo, J.H., Zhou, F.J., Xie, D., Zhang, Z.L., Liao, B., Zhao, H.W. ve diğeri. (2010) Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol*, 28 (3), 289-293 .

135. Steven Joniau, Kathy Vander Eeck, Hein Van Poppe. The indications for partial nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol*. 2006 Apr;3(4):198-205.
136. Kidney Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2017
<http://www.jnccn.org/content/15/6/804.full.pdf+html>.
137. Lam, J.S., Shvarts, O., Leppert, J.T., Pantuck, A.J., Figlin, R.A., Belldegrun, A.S. (2005). s.l .Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*, 174 (2), 466-472; discussion 472; quiz 801.
138. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JI, et al. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol* 2008; 179:857.
139. Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:6328S-6334S.
140. 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.
141. Sun M, Marconi L, Eisen T, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol* 2018.
142. Dekernion, J.B., Ramming, K.P., Smith, R.B. (1978) The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol*, 120 (2), 148-152.
143. Walther, M.M., Yang, J.C., Pass, H.I., Linehan, W.M., Rosenberg, S.A. (1997) Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 158 (5), 1675-1678.
144. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:1655.

145. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:966.
146. Fallick, M.L., McDermott, D.F., LaRock, D., Long, J.P., Atkins, M.B. (1997) Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 158 (5), 1691-1695.
147. Dutcher, J.P., Mourad, W.F., Ennis, R.D. (2012) Integrating innovative therapeutic strategies into the management of renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)*, 26 (6), 526-530, 532, 534.
148. Yagoda, A., Petrylak, D., Thompson, S. (1993) Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 20 (2), 303-321.
149. Gollob, J.A., Upton, M.P., DeWolf, W.C., Atkins, M.B. (2001) Long-term remission in a patient with metastatic collecting duct carcinoma treated with taxol/carboplatin and surgery. *Urology*, 58 (6), 1058. .
150. Milowsky, M.I., Rosmarin, A., Tickoo, S.K., Papanicolaou, N., Nanus, D.M. (2002) Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Cancer*, 94 (1), 111-116.
151. Rosenberg SA. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:180.
152. Foon KA, Walther PJ, Bernstein ZP, et al. Renal cell carcinoma treated with continuous infusion interleukin-2 with ex vivo activated killer cells. *J Immunother* 1992; 11:184.
153. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JD, et al. Prospective randomized trial of high dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancers. *J natl cancer Inst* 1993; 85:622.
154. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski MD, et al. A multi-center, randomized, phase III trial of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):251-259.

155. Ulchaker J, Panuto J, Rayman P, et al. Interferon-gamma production by T lymphocytes from renal cell carcinoma patients: evidence of impaired secretion in response to interleukin-12. *J immunother.* 1999;22: 71-79.
156. Kudoh S, Redovan C, Rayman P, et al. Defective granzyme B gene expression and lytic response in T lymphocytes infiltrating human renal cell carcinoma. *J Immunother.* 1997;20:479-487.
157. Jocham D, Richter A, Hofmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363:594-599. .
158. Dr. Murat Lekili. Böbrek tümörlerinde immunoterapi
http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_8623/13-19.pdf.
159. Fyfe, G., Fisher, R.I., Rosenberg, S.A., Sznol, M., Parkinson, D.R., Louie, A.C. (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 13 (3), 688-696.
160. Klapper, J.A., Downey, S.G., Smith, F.O., Yang, J.C., Hughes, M.S., Kammula, U.S. ve diğerleri. (2008). High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*, 113 (2), 293-301.
161. Belldegrün, A., Webb, D.E., Austin, H.A., 3rd, Steinberg, S.M., White, D.E., Linehan, W.M. ve diğerleri. (1987) Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med*, 106 (6), 817-822.
162. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. (1999) *Lancet*, 353 (9146), 14-17.
163. Rini, B.I., Campbell, S.C., Escudier, B. (2009) Renal cell carcinoma. *Lancet*, 373 (9669), 1119-1132.

164. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57(20):4593-9.
165. Escudier, B., Pluzanska, A., Koralewski, P., Ravaud, A., Bracarda, S., Szczylik, C. ve diğ erleri. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *s.l. : Lancet*, 370 (9605), 2103-2111. .
166. Escudier, B., Bellmunt, J., Negrier, S., Bajetta, E., Melichar, B., Bracarda, S. ve diğ erleri (2010). Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 28 (13), 2144-2150.
167. Rini, B.I., Halabi, S., Rosenberg, J.E., Stadler, W.M., Vaena, D.A., Ou, S.S. ve diğ erleri. (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *s.l. : J Clin Oncol*, 26 (33), 5422-5428. .
168. Rini, B.I., Halabi, S., Rosenberg, J.E., Stadler, W.M., Vaena, D.A., Archer, L. ve diğ erleri. (2010). Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final result of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 28 (13), 2137-2143.
169. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., Michaelson, M.D., Bukowski, R.M., Rixe, O. ve diğ erleri. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2), 115-124.
170. Motzer, R.J., Rini, B.I., Bukowski, R.M., Curti, B.D., George, D.J., Hudes, G.R. ve diğ erleri. (2006) Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 295 (21), 2516-2524.
171. Lyons, J.F., Wilhelm, S., Hibner, B., Bollag, G. (2001) Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer*, 8 (3), 219-225.
172. Wilhelm, S.M., Carter, C., Tang, L., Wilkie, D., McNabola, A., Rong, H. ve diğ erleri (2004). BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases

- involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 64 (19), 7099-7109.
173. Escudier, B., Szczylik, C., Hutson, T.E., Demkow, T., Staehler, M., Rolland, F. ve diğeri. (2009) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27 (8), 1280-1289.
174. Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W.M., Szczylik, C., Oudard, S., Siebels, M. ve diğeri. (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2), 125-134.
175. Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W.M., Szczylik, C., Oudard, S., Staehler, M. ve diğeri (2009). Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 27 (20), 3312-3318.
176. Sternberg, C.N., Davis, I.D., Mardiak, J., Szczylik, C., Lee, E., Wagstaff, J. ve diğeri. (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 28 (6), 1061-1068.
177. Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ). (2013). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00720941?term=COMPARZ+renal&rank=1§=X6015#outcome1> .
178. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., Guo, J. ve diğeri. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 369 (8), 722-731.
179. Rini B. SU11248 and AG013736: current data and future trials in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*.2005;4(3):175-80.
180. Rini B, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of phase 3 AXIS trial. ASCO 2011 [abstract: 4503].

181. Yu Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol.*1999;178(2):235-46.
182. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol.*2002;22(20):7004-1.
183. Hudes GR, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.*2007;356(22):2271-81.
184. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferonalph on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.*2009;26(2):202-9.
185. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.*2010;116:4256-65.
186. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.*2008;372:449–56.
187. Postow M.A., Callahan M.K. and Wolchok J.D. (2015) Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 33, 1974–1982.
188. Pardoll D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 12, 252–264.
189. Impact of Gender in Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the SEER Database Aron, Monish et al. *European Urology* , Volume 54 , Issue 1 , 133 – 142 . .
190. İlker Akarken, Yelda Dere, Hüseyin Tarhan, Hasan Deliktaş, Hayrettin Şahin Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Böbrek Tümörü Hastalarının Cinsiyete Özgü Farklılıkları *Journal of Urological Surgery*, 2018;5(3):170-173 .
191. Delahunt B: Histopathologic prognostic indicators for renal renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1998 ;15:68-76.

192. Tsui K, Shwartz O, Smith RB, et al: Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163:426-430.
193. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173(6):1889- 1892 .
194. Vincenzo Ficarra, Rita Righetti, Stefania Pilloni, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 674 cases. *Eur Urol* 2002;41:190-198.
195. Mustafa Seçil, Neşat Çullu, Güven Aslan, Uğur Mungan, Fatma Uysal, Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu. The effect of tumor volume on survival in patients with renal cell carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18:480–487 *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1389-92.
196. Targonski PV1, Frank W, Stuhldreher D, Guinan PD. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1389-92.
197. Ingimarsson JP, Sigurdsson MI, Hardarson S, et al. The impact of tumour size on the probability of synchronous metastasis and survival in renal cell carcinoma patients: a population-based study. *BMC Urol*. 2014;14:72. Published 2014 Aug 31.
198. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol*. 2009;182(1):41-5.
199. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol*. 2003; 169:2076-2083.
200. Vasseli JR, Yang JC, Linehan WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166:68-72.
201. Terrone C, Guercio S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2003;91:37-40.

202. Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S.F., Trinh Q.D., Briganti A. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23:973–980.
203. Arife Ulaş, Burak Bilgin, Didem Şener Dede, F. Tugba Köş, Muhammed Bülent Akıncı, Mehmet Ali Nahit Şendur, Bülent Yalçın. Demographic Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Renal Cell Cancer:Single Center Experience. s.l.: Ankara Med J, 2016;16.149-62 .
204. Ljungberg B. The role of metastasectomy in renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Curr Urol Rep.* 2013 Feb;14(1):19-25. .
205. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, Wood CG, Karam JA. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2015 Sep;25(5):381-9. .
206. Van der Poel HG1, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol.* 1999;35(3):197-203.
207. Paul J. Elson, Robert S. Witte, and Donald L. Trump. Prognostic Factors for Survival in Patients with Recurrent or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research* 48. 7310-7313, December IS, 1988 .
208. Mano R, Vertosick EA, Hakimi AA, et al. The effect of delaying nephrectomy on oncologic outcomes in patients with renal tumors greater than 4cm. *Urol Oncol.* 2016;34(5):239.e1–239.e2398.
209. Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(5):824-32 .
210. 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: 3584–90.
211. Venkatramani V, Panda A, Kekre NS. Is thrombocytosis a useful prognostic marker in renal cell carcinoma? Results of a single-center retrospective analysis. *Indian J Urol.* 2015;31(1):42-6.

212. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, Negrier S, Andresen SW, Bukowski RM. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1793-800.
213. Men H, Liang C, Yu M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. *J Cancer Res Ther*. 2015 Jan-Mar;11(1):67-72.
214. Lalani AA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, Duquette A, Bossé D, Bellmunt J, Van Allen EM, McGregor BA, Creighton CJ, Harshman LC, Choueiri TK. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *s.l.: J Immunother Cancer*. 2018 Jan 22;6(1):5.
215. Arda E, Yuksel I, Cakiroglu B, Akdeniz E, Cilesiz N. Valuation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma Grading and Progression. *Cureus*. 2018;10(1):e2051. Published 2018 Jan 10. doi:10.7759/cureus.2051
216. Hu K, Lou L, Ye, Zhang S Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Apr 8;5(4):e006404.
217. Shen J, Chen Z, Zhuang Q, et al. Prognostic Value of Serum Lactate Dehydrogenase in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166482. Published 2016 Nov 18.
218. Wang Y, Li G, Wan F, Dai B, Ye D. Prognostic value of D-lactate dehydrogenase in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2018;16(1):866-874.
219. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J. Clin. Oncol*.30(27),3402–3407(2012).

220. Qingyan Mao, Zhen Chen, Qianfeng Zhuang, Jie Shen, Renfang Xu, Hao Lu, Xiaozhou He. Prognostic role of corrected calcium levels in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(3):2847-2855.
221. Yun ZY, Zhang X, Liu YS, Liu T, Liu ZP, Wang RT, Yu KJ. Lower mean platelet volume predicts poor prognosis in renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2017 Jul 27;7(1):6700.



