



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

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSER TEDAVİSİNDE TİROZİN KİNAZ
İNİHİTÖRLERİNİN ETKİ VE YAN ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdülkadir ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



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

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSER TEDAVİSİNDE TİROZİN KİNAZ
İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ VE YAN ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdülkadir ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ	1
MATERYALVE METOD.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	32
KAYNAKLAR	36
TEŞEKKÜR.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	49

ÖZET

Renal Hücreli Karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'lük kısmını oluşturmaktadır. RHK, böbrek içinde en sık gelişen kitlesel lezyondur. Klinik olarak sessiz ilerleyen ve yüksek oranda metastatik seviyede tespit edilen renal hücreli kanserlerde tedavi seçeneklerinin sırası ve etkisi yapılan araştırmalarla önem kazanmaktadır.

Lokalize RHK için cerrahi genellikle tedavi edicidir. Cerrahi prosedür, hastanın yaş, komorbiditesi, hastalığın yayılımına bağlı olarak radikal veya parsiyel nefrektomiye içerebilir. Rezektabl tümör ve eşlik eden tek metastazı olan seçilmiş hastalarda metastaz rezeksiyonu ile birlikte olan radikal nefrektomi küratif olabilir. Cerrahi adayı olmayan göreceli küçük renal kiteli olan hastalarda diğer ablatif tedaviler seçenek olabilir (kriyoterapi, radyofrekans ablasyon) .

Tanı anında %20-30, takiplerinde %20-40 oranında metastaz saptanan RHK'larının ülkemizde ilk basamak tedavisi interferon alfa olarak uygulansa da genellikle sonrasında progresyon gözlenen hastalarda, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) , vasküler endotelial growth faktör (VEGF) yolu ve rapamisin protein kompleksinin mekanistik hedefi (m TOR) inhibisyonuyla geliştirilen tedavilerin daha etkin olduğu gösterilmiştir.

VEGF yolunun blokajı iki yoldan gerçekleşmektedir, bu yolları kullanan ajanlar; VEGF reseptörünün intrasellüler parçasını bloke eden küçük molekül TKI'lar (sunitinib, pazopanib, cabozantinib, axitinib, sorafenib), VEGF reseptörüne bağlanmayı engelleyen, dolaşan VEGF'ye bağlanan monoklonal antikorlardır (bevacizumab).

Bu çalışmanın amacı; merkezimizdeki 01.12.2010 - 30.04.2018 arasında RHK tanısı almış ve tirozin kinaz inhibitörü kullanan 65 hastada, tirozin kinaz inhibitörlerinin etki ve yan etkisinin değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, mRHK sunitinib ve pazopanip tedavisi için literatüre benzer sağkalım sonuçlarına rastlandı. Yan etki profili olarak; halsizlik, hipertansiyon, dermatit, mukozit, bulantı, diyare, hipotiroidi gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Metastatik renal hücreli kanser, Tirozin kinaz inhibitörü, prognostik faktörler.



SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECT AND SIDE EFFECT OF TYROSINE KINASE INHIBITORS ON THE TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMAS

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 2-3% of all cancers. RCC is the most common massive leuconium in the kidney. In renal cell carcinomas with clinically silent progression and at high metastatic levels, the order and effect of the treatment options gain importance.

Surgery for localized RCC is usually curative. The surgical procedure may involve radical or partial nephrectomy depending on the age, comorbidity, and extent of disease in the patient. In selected patients with resectable tumor and concomitant single metastasis, radical nephrectomy with metastatic resection may be curative. Other ablative therapies may be an option in patients with relatively small renal masses without surgical candidates (cryotherapy, radiofrequency ablation).

In patients with RCC who have metastasized 20-30% at the time of diagnosis and 20-40% of follow-up, they are treated with interferon alpha as the first line therapy in our country, and in patients with progression usually followed by tyrosine kinase inhibitors (TKIs), vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway and rapamycin (mTOR) of the protein complex has been shown to be more effective.

Blockage of the VEGF pathway occurs in two ways; Small molecule TKIs (sunitinib, pazopanib, cabozantinib, axitinib, sorafenib) that block the intracellular part of the VEGF receptor are monoclonal antibodies (bevacizumab) that bind to circulating VEGF, which prevents binding to the VEGF receptor.

The purpose of this study is; to evaluate the efficacy and side effects of tyrosine kinase inhibitors in 65 patients with RCC diagnosed and using a tyrosine kinase inhibitor between 01.12.2010 - 30.04.2018 in our center.

As a result, we found similar survival results for the treatment of mRCC sunitinib and pazopanip. As side effect profile; fatigue, hypertension, dermatitis, mucositis, nausea, diarrhea, hypothyroidism were observed.

Key words: Metastatic renal cell carcinoma, Tyrosine kinase inhibitor, prognostic factors.



GİRİŞ

1. GENEL BİLGİLER

Erişkin kanserlerin %2-3'ünü renal hücreli kanser (RHK) oluşturmaktadır. Kadınlarda dokuzuncu, erkeklerde ise yedinci en sık görülen kanserdir (1). RHK böbrek kaynaklı malign neoplazmların %90-95'ini oluşturmaktadır.

RHK insidansı bölgeden bölgeye değişir. Özellikle, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki RHK insidansı yüksek iken, Asya ve Güney Amerika'da bu oran düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde RHK insidansı artışa devam etmekte ve her yıl 65.000 yeni olgu ve 14.000 ölüm olması beklenmektedir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1,6'dır. En yüksek insidans 50-70 yaş arasında görülmekte olup 40 yaşın altında ise nadiren görülmektedir. RHK medyan yaşı 65 dir (2,3). RHK insidans artışı yıllık ortalama %2 olarak saptanmıştır (4).

2008-2014 arasındaki ABD'ne ait verilerde RHK'lu hastaların %65'inde böbreğe lokalize, %16'sında bölgesel lenf nodlarında ve %16'sında metastatik olup, %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır (5) .

29.000 hasta verisinin toplandığı SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de tanı anındaki tümör boyutlarının yıllar içinde küçüldüğü görülmüştür. Bu durumun abdominal görüntülemelerdeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastaların tanı anı metastatik olma oranının da %28'den %16'ya düştüğü izlenmiştir (5).

RHK da 5 yıllık sağkalım böbreğe lokalize olan hastalarda %92,6 iken bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda %64,2, metastatik hastalarda ise %11,6'dır (6) .

1.1. Etiyoloji

Bir çok çevresel, hormonal, hücresel ve genetik faktörün RHK

gelişiminde rol alabileceği bildirilmiştir (7). RHK riski, sigara içme süresi ile doğrudan ilişkilidir ve kümülatif doz (günde içilen sigara sayısı) ile artar ve uzun süreli sigara bırakma >10 yıl ile azalır (8). Tanı anında sigara içicilerinde ileri T evresi, daha çok lenf nodu ve daha yüksek oranda metastatik hastalık olduğu belirlenmiştir (9). Erkeklerde obezite ve hipertansiyon, birbirinden bağımsız olarak, RHK için uzun dönem risk faktörleridir (10).

RHK gelişimin sürecinde hipertansiyonun, yüksek vücut kitle indeksi ve alınan antihipertansiflerden bağımsız olarak risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Fakat RHK'a neden olan mekanizma açıklanamamıştır (4,11).

Dünya çapında yapılan çeşitli prospektif çalışmalarda, aşırı kilolu ve obez bireylerin artmış RHK riskine sahip oldukları bulunmuştur, 18-50 yaşlarda alınmış olan kilolarda daha da artmış risk belirlenmiştir (12).

Edinsel polikistik böbrek hastalığına sahip diyaliz hastaları için RHK gelişim riski sağlıklı genel popülasyona göre daha fazladır. Hemodiyaliz hastalarının %35-47'sinde edinsel kistik hastalık gelişmekte ve yaklaşık %5-9'unda RHK gelişmektedir (13).

Kadmiyum, asbest ve trikloretilene çevresel maruziyet RHK gelişimi için risk içermektedir (14).

Analjezikler tartışmalı bir konudur. Çeşitli çalışmalarda, parasetamol, salisilatlar veya fenasetin gibi analjezikleri kronik kullanan hastalarda RHK insidansında artış olduğu bildirilmiştir (15). Ancak büyük prospektif bir araştırmada aspirin ve parasetamolün risk olmadığı, diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımının riski arttırdığı belirtilmiştir. Özellikle kronik olarak kullanan hastalarda riskin çok arttığı belirtilmiştir (16). Diüretikler renal tübül hücreleri üzerinden su geri emilimini engelleyen ilaçlardır, kronik diüretik alımı daha yüksek RHK insidansından sorumlu görünmektedir. Her ne kadar olsa da, hidroklorotiyazid ve furosemidin (her ikisi de renal tübül seviyesinde etkili) sıçanlarda böbreğin tübül hücre adenomları ve adenokarsinomlarını indüklemeleri dikkat çekicidir (15).

Çocuklarda sitotoksik kemoterapiye maruz kalma öyküsü ile spesifik

kromozom translokasyonları ile ilişkili RHK'ların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir. Ancak mekanizması net değildir (17).

Büyük bir kohort çalışmasından elde edilen veriler, HCV ile kronik enfeksiyonun RHK gelişimi için artmış ve bağımsız bir risk yarattığını göstermektedir (17).

RHK çoğu sporadik görülmekle beraber bir çok sendrom ile bağlantılı RHK'lar da görülmektedir. RHK'da herediter geçişi düşündürülen veriler tümörün birinci derece akrabada bulunması, tanı yaşının 40 dan küçük olması, multifokal veya bilateral tümör saptanmasıdır (18) .

1.2. Böbrek Kanserinin Herediter Formu

RHK herediter formları klinik gözlemlerle bulunmuştur. RHK patogenezi moleküler genetiğin gelişmesi ve bunun aile çalışmalarında kullanılması ile daha iyi açıklanmıştır (19). Altı adet herediter form tanımlanmıştır. Her birinin ayrı moleküler değişikliği, özel histopatolojik bulguları ve ayrı hastalık seyri bulunur. Herediter formlar tüm RHK'ların %5'ini oluşturmaktadır (20) . Herediter formlar: von Hippel Lindau (VHL), herediter papiller renal kanser (HPRC), Birt-Hogg-Dube, herediter leiomyomatöz renal kanser (HLRHK), süksinat dehidrogenaz (SDH) ailesel renal kanser ve tüberoz skleroz kompleksi (TSC) (21).

1.3. Histopatoloji

Eskiden 3 cm'den küçük böbrek lezyonları benign adenom olarak düşünülürdü. Ancak şimdilerde tümör küçük olsa bile malign seyir gösterebileceği bilinmektedir. İşte bu yüzden benign-malign ayrımında boyut tek başına yeterli değildir. Temel histolojik kriterlerle benign-malign ayrımı yapılabilir. Böbrekteki solid kitlelerin kesin tanısında kitlenin rezeksiyonu veya kitleden biyopsi alınması önerilmektedir (22) .

Proksimal tübül epitelinin RHK'un kaynağı olduğu düşünülmektedir. RHK hücre morfolojisi, büyüme paterni, orijini, histokimyasal özelliği ve moleküler yapısına göre sınıflandırılmaktadır. RHK berrak hücreli (%60-70),

papiller (%5-15), kromofobik (%5-10), onkositik (%5-10) ve toplayıcı kanal (<%1) alt tiplerine ayrılır (23) (tablo 1). Sınıflandırılmayan RHK(sRHK)'lar nadirdir, tüm RHK vakalarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur. sRHK ile ilgili çoğu çalışma bu kategorinin daha kötü prognozunu belirtti (24). Berrak hücreli RHK(bhRHK), proksimal tübül epitelinden gelişmekte ve kromozom 3p delesyonu bulunmaktadır (25). En sık görülen tiptir. Genellikle solid olur fakat bazen kistik de olabilmektedir. Sporadik bhRHK vakalarından tümör DNA'sını inceleyen moleküler çalışmalar, VHL değişiminin karsinojenik süreçte yaygın ve erken bir olay olduğu yönünde güçlü kanıtlar sağlamıştır (26).

Papiller tip RHK proksimal tübülden gelişir. Ancak morfolojik özellikleri ve genetiği farklılık göstermektedir. Bilateral olabilir ve yaklaşık %40'ı multifokaldir. Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tip papiller RHK bulunur. Papiller tipe özgü sitogenetik anormallikler kromozom 7 ve 17 de trizomi ve Y kromozom kaybını içermektedir (27).

Kromofob RHK (kRHK), kortikal toplayıcı kanallardan gelişir (28). bhRHK ile karşılaştırıldığında kRHK daha düşük evrede yakalanmakta ve daha iyi prognozlu olduğunu düşünülmektedir. Metastatik kRHK ise benzer prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (29).

Onkositoma da toplayıcı kanalın kortikal interkaler hücrelerinden köken almaktadır. Hemen hemen tüm onkositomlar iyi huylu davranmakla birlikte, metastaza neden olan veya ölümlü sonuçlanan bazı onkositom vakaları da bildirilmiştir (30).

Toplayıcı kanal tümörleri nadir görülmektedirler. bhRHK ile karşılaştırıldığında daha ileri evrede saptanırlar ve prognozu daha kötüdür (31).

Tüm histolojik tiplerde sarkomatoid diferansiasyon gelişebilir. Sarkomatoid diferansiasyon gelişenlerin prognozu belirgin kötüdür (32).

Tablo-1: RHK'un Patolojik Altıipleri

HİSTOLOJİ	ÖZELLİKLERİ	DİĞER ÖZELLİKLER
Berrak hücreli RHK (%60-70)	İyi sınırlı, lobüle, altın sarısı tümör Nekroz ve hemoraji sık Aynı zamanda sık venöz tutulum Kistik dejenerasyon	Proksimal tubülden kaynaklanır Agresif davranış Hedefli moleküler tedaviler ile tümör küçülmesi İmmunoterapilere yanıt verebilir
Papiller RHK (%5-15)	Fibröz psedokapsülle sarılı büyük tümör Nekroz ve hemoraji sık	Proksimal tubülden kaynaklanırlar Genellikle multisentrik Kazanılmış renal kistik hastalık sık Tip 1: iyi prognoz Tip 2: kötü prognoz
Kromofob RHK (% 5-10)	İyi sınırlı homojen Açık kahverengi yüzey	Toplayıcı kanalın interkaler hücrelerinden kaynaklanır Sarkomatoid varyant kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen genellikle prognozu iyidir
Onkositik (%5-10)	Genellikle maun kahverengi veya koyu kırmızıdır	Toplayıcı kanalın kortikal interkaler hücrelerinden kaynaklanır.
Toplayıcı kanal Kanseri (<%1)	Sert, santral lokalize infiltratif tümör Açık griden beyaz	Toplayıcı kanallardan köken alır Kötü prognoz Kemoterapiye yanıt verebilir
Sınıflandırılmayan RHK (%3-5)	Çeşitli	Orjin belirgin değil Genellikle kötü prognoz
RHK: Renal hücreli karsinom		

1.4. Klinik Bulgular

Böbrek retroperitoneal yerleşimli olduğu için RHK ileri evreye kadar asemptomatiktir. RHK'un semptomları lokal büyüme, hemoraji, paraneoplastik sendrom ve metastatik hastalık olması durumuna göre ortaya çıkmaktadır (Tablo 2). RHK'un klasik triadı olan flank ağrısı, hematüri ve palpable kitle hastaların sadece %10'unda görülür, bu triad varlığında RHK genellikle ileri evrededir (33). Tanı anında RHK da %30 metastaz saptanırken %25 lokal ileri hastalık bulunur. Toplayıcı sistemin invazyonunda hematüri gözlenir. Bir çalışmada %40 hastada hematüri görülmüştür (34). Zayıf hastalarda alt kutup yerleşimli tümörler daha sık ele gelir. RHK erkeklerin % 11 de varikoseller görülür (35). Vena kava inferior tutulumu, alt ekstremitede ödem, assit gelişimi, karaciğer yetmezliği (Budd-Chiari sendromu ile ilişkili) ve pulmoner tromboemboli gibi çok çeşitli bulgular saptanabilir. Hastalarda akciğere %75, yumuşak dokulara %36, kemiklere %20, karaciğere %18, cilde %8 ve beyine %8 metastaz gelişmektedir (36). İnsidental saptanan RHK'ların prognozu semptomatik hastalardan daha iyi bulunmuştur (37).

Tablo-2: RHK Klinik Prezantasyonu

İnsidental	
Lokal Tümör Büyümesi	Metastaz
Hematüri Flank ağrısı Abdominal kitle Perirenal hematoma	Persistent öksürük Kemik ağrısı Servikal lenfadenopati Konstisyonel semptomlar
Paraneoplastik Sendromlar	Vena Kava İnférieur Obstruksiyonu
Hiperkalsemi Hipertansiyon Polisetemia Stauffer's sendromu	Bilateral alt ekstremitte ödemi Redükte edilemeyen veya sağ taraflı varikozel

Çalışmalar, bu durumun insidental saptanan grupta erken evre

hastaların daha fazla olmasına bağlı olduğunu göstermiştir (38). Bazı hormonların Eritropoetin, paratiroid hormon ile ilgili protein, gonadotropin, ACTH benzeri madde, insan koryonik somatomammotropin, renin, insülin, glukagon gibi hormonların ektopik üretimine bağlı paraneoplastik semptomlar görülebilir (39).

Anemi sıklıkla kronik hastalık anemisi şeklindedir ve hastaların %29-88'inde görülür (40). Ayrıca hastaların %1-5'inde artan eritropoetin seviyesi nedeniyle eritrositoz görülebilmektedir (41).

Metastaz olmadan karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişebilir ve Stauffer sendromu olarak adlandırılmaktadır (42,43). RHK'a karaciğer fonksiyon bozukluğu, ateş, halsizlik, kilo kaybı eşlik etmektedir (44).

Hastaların %20'sinde aralıklı ateş görülmektedir ve çoğunlukla ateşe gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik etmektedir. Nedeni açıklanmamıştır (39).

Hastaların %15'inde litik kemik metastazına, paratiroid benzeri peptit (PTHrP) üretimine, IL-6 düzeyi artışına, prostaglandin düzeyinin artışına bağlı hiperkalsemi gelişebilmektedir (45,46).

RHK'lu hastalarda da kaşeksi görülebilmektedir (47).

Hastaların %3-5'de sekonder amiloidoz (AA tip) görülmektedir (48).

RHK hastalarında trombositoz nadir görülür ancak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (49).

RHK hastalarında polimiyalji romatika benzeri sendrom bildirilmiştir (50).

1.5. Tanı Yöntemleri

Açıklanmayan hematüri veya renal hücreli karsinom bulguları varlığında; renal kitleyi gösterebilmek için öncelikli olarak ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Renal kitleyi değerlendirmek için USG BT'ye göre daha az duyarlı olsada basit kisti kompleks kistten veya solid böbrek lezyonlarından ayırabilir. Kistin yuvarlak olması, düzgün sınırlı olması, anekoik olması ve arka duvar ekosunun güçlü olması basit kisti düşündürür. Ayrıca değerlendirmeye gerek yoktur. Basit kist kriterleri USG'de

karşılanmıyorsa hasta BT ile değerlendirilmelidir. Kistin kalın duvarlı, düzensiz olması veya kontrast tutması malign karakterde olduğunu destekler. Abdominal BT lokal ve bölgesel yayılımı gösterip, evrelemede genellikle doğru sonuçlar vermektedir (51). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), USG veya BT ile karakterize olmayan lezyonlarda, kontrast verilemeyen hastalarda ve vasküler tutulumu göstermede yararlıdır (52).

Biyopsi, görüntüleme testleri ile saptanmış, malign olduğu düşünülen lezyonları, nefrektomi öncesinde lokalize kitleleri, tedavi sonrası saptanan şüpheli lezyonları değerlendirmek, metastazdan tanı almış hastalarda doku tanısı için kullanılır (53). Eskiden böbrek kitlelerinin 3 cm'nin altındakiler benign olarak düşünülmekteydi. Ancak çok küçük olan tümörlerde metastaz yapabildiği için böbreğin solid kitlelerinde histolojik patolojik tanı önerilmektedir (54). Biyopsi prognoz belirlenmesinde ve tedavi tercihinde de yardımcıdır.

İzole kitlesi olan hastalarda kitle rezeksiyonu veya nefrektomi tanının yanında tedavi sağlar. Bu yüzden biyopsiye tercih edilir. Operasyon öncesi iğne biyopsisi hem özgüllüğünün düşük olması hem de tümörün peritona ekim riskinden dolayı kitle rezeke edilebiliyorsa tercih edilmemektedir (55).

Kemik ağrısı veya serum alkalin fosfatazı yüksekliğinde sintigrafi önerilmektedir. Ancak bir çalışma şikayeti olmayan hastalarda %5 kemik metastazı saptamıştır (56).

Toraks tomografisi, akciğer veya mediastinal lenf nodu tulumunu göstermek için faydalıdır.

MRG (gadoliniumlu) taraması vena kava ve sağ atriyumun tutulumunu göstermede BT'den daha başarılıdır.

RHK tanı ve takibinde PET'in rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (57).

1.6. Evreleme

RHK evrelemede TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 3) (58).

Tablo-3: RHK İçin TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör deęerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör 7 cm veya küçük, böbreğe sınırlı T1a: Tümör 4 cm'den küçüktür
	T1b: Tümör 4-7 cm
T2	Tümör 7 cm'den büyük, böbreğe sınırlı. T2a:Tümör 7-10 cm arasında böbreğe sınırlı
	T2b: Tümör 10 cm'den büyüktür ve böbreğe sınırlıdır.
T3	Tümör büyük bir damar (renal ven veya vena kava gibi) veya perirenal dokuya doğru büyüyor, böbreküstü bezine veya Gerota fasyasının ötesine geçmiyor.
	T3a:Tümör renal ven veya perirenal dokuyu tutar ancak Gerato fasciasını geçmez.
	T3b:Tümör inferior vena kavayı diyafram altında tutmuştur. T3c: Tümör vena kavayı diyafram üstünde tutmuştur.
T4	Tümör gerota fasyasını aştıdır. İpsilateral adrenal bezini tutmuştur olabilir.
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları deęerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz deęerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre I	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0
Evre III	T1 veya T2, N1, M0 T3, N0 veya N1, M0
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1 Veya T4, herhangi bir N, M0

1.7. Prognostik Faktörler

RHK lokal hastalık olarak saptanırsa cerrahi eksizyon ile kür olabilmektedir. Ancak çoğu zaman RHK sinsi bir seyir izler ve karşımıza lokal ileri veya metastatik olarak çıkmaktadır. Küratif amaçlı nefrektomi yapılan hastaların %20-30'unda median 1,3 yılda metastaz gelişmektedir (59,60).

1.7.1. Anatomik yayılımı:

TNM sınıflaması, tümörün anatomik olarak yayılımını değerlendirmektedir ve RHK'da en iyi prognoz göstergesidir (58).

Evre I/II: Evre I RHK hastalarında beş yıllık sağkalım %90'ın üzerinde görülürken, evre II de ise % 75 -95 arasında değişmektedir.

Evre I-II olup üriner toplayıcı sistem tutulumu olan RHK'lu hastaların prognozu daha kötüdür (61).

Evre III: Evre III RHK hastalarında beş yıllık sağkalım %59-70 arasındadır. Yapılmış olan iki büyük çalışma aynı boyutta T3a (perirenal yağ doku tutulumu olan) ile T1 ve T2 primer tümörler karşılaştırılmış fakat fark gösterilememiştir (62,63). Ancak diğer iki çalışmada perirenal yağ dokusu tutulumu prognostik faktör olarak kaldı (64).

Evre IV: Evre 4 RHK olup sistemik tedavi (sitokin tedavisinin ön planda) alan hastaların ortalama sağ kalım bir yıldan az uzunken, hedefe yönelik tedavi alan 2200 hastayla yapılmış olan analizlerde 28 aylık ortalama sağkalım elde edilmiştir (65). COMPARZ Çalışması'da hedefe yönelik tedavi alanlarda ortalama sağ kalımı benzer şekilde saptamıştır. (TKI'den sunitinib alanlarda 28 ay, pazopanib alanlarda 29 ay olarak saptandı) (66).

1.7.2. Histopatoloji

Histopatolojik tipe göre de prognoz değişmektedir. Nefrektomi uygulanan 2.385 sporadik renal kanserin incelendiği çalışmada berrak hücreli tipde 5 yıllık sağkalım %68,9 saptanırken, papiller tip RHK'da %87,4

saptanmıştır (67). Mayo Kliniği'nin 3062 ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Enstitüsü'nün 1668 hastasının katıldığı tek merkez serilerinin analizlerinde berrak hücreli RHK'un sağkalım oranı daha düşük saptanmıştır (68,69). Papiller tipin nadir varyantı olan toplayıcı kanal karsinomu genç hastalarda daha sık görülmektedir ve agresif seyirlidir. Medüller böbrek kanseri öncelikle orak hücre anemisi taşıyıcılarında gelişebilen ve agresif seyirli nadir tipidir (70).

Histopatolojik olarak berrak hücreli RHK'un daha iyi prognozlu olduğunu söyleyen çalışmalarda mevcuttur (71).

Tümörün gradı RHK'un histopatolojik tipinden bağımsız bir prognoz faktördür. En yaygın olarak Fuhrman derecelendirme sistemi kullanılır. Yapılmış olan bir çalışmada elde edilen 5 yıllık sağkalım grade 1'de %89, grade 2'de %65 ve grade 3-4'te %46'dır (72).

Histopatolojik olarak koagülasyon nekrozu, berrak hücreli ve kromofob tip için bağımsız belirleyicisidir ve rutin olarak belirtilmelidir. Tümör nekrozu evre, boyut, derece ve nekroz (SSIGN) puanı gibi bazı evrelendirme sistemlerinde kullanılmaktadır (73,74).

1.7.3. Klinik Faktörler

Anatomik ve histopatolojik faktörlerle beraber klinik faktörlerinde prognoz üzerine etkili olduğu görülmektedir. Yaş, kötü performans durumu, semptomatik olmak, paraneoplastik sendromlar (anemi, hiperkalsemi, hepatopati, trombositoz, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) ve obezite olumsuz prognoz faktörleri olarak bulunmuştur. Genç hastalar (20-40 yaş) semptomatik olsalar bile nodal tutulum az olduğu için daha iyi prognozludurlar (75-77). TNM, histopatoloji ve klinik faktörlerin birlikte kullanıldığı çok sistem geliştirilmiştir (78,79). En yaygın tercih edileni UCLA (University of California, Los Angeles) Integrated Staging System (UISS)'dir (78). UISS beş kategoriden oluşur ve nefrektomi sonrası prognozu öngörebilmektedir (Tablo 4).

Tablo-4: UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz

UISS evresi	1997 TNM sistemi	Fuhrman Grad	ECOG performans durumu	2 yıllık sağkalım, %	Beş yıllık sağkalım,%
I	I	1,2	0	96	94
II	I	1,2	1 veya üstü	89	67
	I	3,4	Herhangi		
	II	Herhangi	Herhangi		
	III	Herhangi	0		
	III	1	1 veya üstü		
III	III	2-4	1 veya üstü	66	39
	IV	1,2	0		
IV	IV	3,4	0	42	23
		1-3	1 veya üstü		
V	IV	4	1 veya üstü	9	0

ECOG: Eastern cooperative oncology group, UISS:UCLA integrated staging system

1.7.4. Genetik Faktörler

İnsan gen haritasının çıkarılması sonrası yapılan çalışmalar prognostik faktörlerde tümörün moleküler genetiğinin de etkili olduğunu göstermiştir (80).

Kanser Genom Atlası (TCGA) verileri ile moleküler prognostik belirteçler saptandı. Çoğu metabolik yolun iyi ve kötü prognoz ile bağlantılı genleri saptanmıştır (81). Hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), kalsiyum seviyesi gibi birçok parametre RHK'da prognostik açıdan değerlendirilmiştir. Anemi, trombositoz, artan ESH, CRP'nin kötü prognozla ilişkisi saptanmıştır. Artan kalsiyum ve laktat dehidrogenaz (LDH) ölüm riskini 2-3 kat artırmaktadır. Prognoz ile serum kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), gamma-glutamil transferaz (GGT) ve serum trigliserid seviyesi arasında ilişki saptanamamıştır (82,83).

1.7.5. Evre IV RHK da Prognostik Faktörler

Metastatik RHK'un prognozu kötüdür. Hastaların prognozunun değişiklik göstermesi ve bazılarının yaşam sürelerinin daha uzun olduğu görüldü (83).

Bu nedenle yapılmış olan birçok çalışma ile tedavi öncesi daha uzun sağkalım ilişkili prognostik faktörler ortaya konmuştur. En sık kullanılan Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'in olumsuz beş faktörün kullanıldığı sistemdir (83,84). Bu faktörler Tablo 5'da gösterilmiştir.

Tablo-5: MSKCC Risk Skorlama Sistemi

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

Mevcut beş risk faktörüne sahip olmayanlar iyi risk grubunda sınıflandırılmıştır ve ortalama sağkalım 30 aydır. Bir veya iki risk faktörüne sahip olanlar orta risk grubunda sınıflandırılmıştır ve ortalama sağkalımları 14 aydır. Üç ve daha fazla risk faktörüne sahip olanlar kötü risk grubundadır ve ortalama sağkalımları 5 aydır (84). Bu skorlama sistemi çalışmalar için faydalıdır ancak hedefe yönelik tedavi modellerinin kullanıldığı günümüzde klinik geçerliliği olmayabilir.

Hedefe yönelik tedavi modellerinin kullanıldığı günümüzde Uluslararası Metastatik RHK Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) tarafından güncel risk skorlama sistemleri geliştirildi. Heng modeli adı da verilen bu sistem çeşitli vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü kullanan 645 hastanın verilerini incelemiştir (85). Bu modelde 6 risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 7).

Tablo-6: Heng Risk Skorlama Sistemi

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

Hastalar risk faktörü sayısına göre üç gruba ayrılmıştır.

İyi risk grubu: 0

Orta risk grubu: 1-2

Yüksek risk grubu: ≥ 3

İyi risk grubunun ortanca sağkalımına ulaşamamış, iki yıllık sağkalımı ise %75 olarak bulunmuştur. Orta risk grubunun ortanca sağkalımı 27 ay, iki yıllık sağkalımı %53 olarak bulunmuştur. Yüksek risk grubunun ortanca sağkalımı 8,8 ay ve iki yıllık sağkalımı %7 olarak saptanmıştır (85).

2. Renal Hücreli Kanser Tedavisi

2.1. Lokal RHK Tedavisi

2.1.1. Cerrahi Tedavi

Lokal hastalıkta en etkili yöntem kitlenin cerrahi olarak rezeksiyonudur. İki yöntem mevcuttur. Radikal veya nefron koruyucu olarak yapılan parsiyel nefrektomi.

Radikal nefrektomide (RN) böbrek perifasyal rezeke edilirken beraberinde çevre yağ dokusu, bölgesel ve ipsilateral lenf nodları diseke edilmektedir. Radikal nefrektomi klasik, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilir (86).

Lenf nodu diseksiyonu tedavi edici değildir ancak prognostik olarak

önemli olduğu düşünülmektedir. Diseksiyon yapılsada lenf nodu tutulmuş hastalarda sonraki dönemde mutlaka metastaz görülmektedir. Bir faz III çalışma radikal nefrektomiye eklenmiş lenfadenektominin sağkalımlar üzerine etkisinin olmadığı göstermiştir (87). NCCN ele gelen LN veya BT'de görülebilen lenf nodları için eksizyon önermektedir (88).

Eğer hasta RN ile diyaliz bağımlı olacaksa, soliter böbrekli ve bilateral senkron böbrek tutulumu varsa nefron koruyucu cerrahi (NKC) önerilir. NKC RN'ye benzer onkolojik sonuçlar göstermektedir. Bir çalışma erken evre RHK'da NKC'nin sağkalım sonuçlarının RN'e göre daha iyi olduğunu göstermiştir (89,90).

Evre II ve evre III'te NKC önerilmez, RN küratif tedavi şeklidir (91).

2.1.2. Diğer Tedavi Seçenekleri

RHK'da lokal hastalıkta alternatif tedavi olan kriyoterapi veya radyo frekans ablasyon (RFA) cerrahi aday olmayan (yaşlı ve komorbiditeye sahip) olan hastalara önerilmektedir (92,93).

2.1.3. Aktif Gözlem

Görüntülemelerin yaygın olarak kullanılmasıyla küçük böbrek tümörleri ile karşılaşılmaktadır. Yaşlı ve önemli komorbiditeye sahip hastalar nefrektomiye aday olmayabilir (94). Bu hastalarda kriyoablasyon, RFA faydalı olsa bile, küçük tümörlerin çoğu yavaş büyür ve semptomatik ya da metastatik olmaz (95,96). Ayrıca, < 1 cm olanlar %40'a kadar benign olabilmektedir (97). Hastaların düzenli olarak değerlendirilmesi ve aktif gözlem seçilebilecek bir yöntemdir (98) .

Aktif gözlem takibinde hangi görüntülemenin uygun olduğuna dair çalışma bulunmamaktadır.

Daha önce belirtildiği üzere papiller RHK'un tip 2 varyantı, toplayıcı kanal kanseri ve medüller RHK oldukça agresif seyirlidir ve erken metastaz yapabilmektedir. İşte bu yüzden cerrahi uygun olan hastalara tümör boyutu

küçük olsa bile operasyon önerilmektedir.

2.1.4. Cerrahi Sonrası Takip

Küratif cerrahi sonrası RHK takibinde %20-30 metastaz görülür ve en sık akciğere olmaktadır. Metastaz ilk 2 yılda gelişmektedir ve ortancası 1,3 yıl olarak bulunmuştur. Üçüncü yıl sonrasında metastaz nadir görülse de %6 hastada 10 yıl sonrasında metastazın olabildiği gösterilmiştir (99).

NCCN opere RHK'da takip önerisi: ilk 2 yıl 6 ayda bir, daha sonra yıllık kontrol şeklindedir. Her kontrolde öykünün, fizik muayenin, biyokimya sonuçlarının ve torako-abdomino-pelvik görüntülemenin değerlendirilmesi önerilmektedir (88).

Mevcut program bütün hastalara uygulanamayabilir. Cerrahi sonrasında hastalar UISS (Tablo 5) ile risk gruplarına ayrılırlar.

Düşük risk: evre 1, orta risk: evre 2-3, yüksek risk: evre4-5'dir. Hastalar dahil oldukları risk grubuna göre takibi uygun görülmektedir (100).

2.1.4. Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi

Metastaz gelişen RHK'da sağkalım belirgin düşük saptandığı için küratif cerrahi sonrasında adjuvan tedavi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda adjuvan tedavinin progresyonsuz ya da genel sağkalıma katkısı gösterilememiştir (101,102). Anti-VEGF olan sunitinib bir çalışmada (S-TRAC) yüksek risk grubunda plasebo ile karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalımda iyileştirmesine dayanarak adjuvan tedavide onay almış olsada, faz 3 çalışmasında genel sağkalımda iyileştirme gösterilemedi (103).

Yapılan çalışmalar cerrahiden sonra uygulanan radyoterapinin faydasının olmadığını göstermiştir (104).

2.2. İleri Evre Renal Hücreli Kanseri Tedavisi

2.2.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi mRHK hastasında farklı şekillerde uygulanabilmektedir.

Nefrektomi; sistemik tedavinin öncesinde tümör boyutunu küçültmek amaçlı.

Metastazektomi; dikkatli bir şekilde seçilen hastalardaki tek ya da sınırlı sayıdaki yaygın metastazların çıkarılması amaçlı.

Palyatif cerrahi; mevcut tümörün ortaya çıkarmış olduğu lokal veya sistemik semptomların kontrol edilmesi amacıyla uygulanabilir.

mRHK'da primer tümörün çıkarılmasının metastazlarda regresyon yaratabileceği belirtilmiş olsa da bu oran %1'dir (105).

Sistemik tedaviden önce yapılan cerrahi uygun seçilen mRHK hastaları kabul edilebilir seçenektir. Berrak hücreli RHK'da yapılmış 2 tane prospektif çalışma ile sistemik immunoterapiden önce sitoredüktif cerrahinin (SC) sağkalım üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmaya katılma kriterlerini histopatolojik kanıtlanmış mRHK olması, böbrekteki tümörün çıkarılabiliyor olması ve ECOG performans durumu <2 olması oluşturmuştur (106).

Southwest Onkoloji Grubu (SWOG) çalışması mRHK'lu 246 hastada sitoredüktif cerrahi + interferon alfa alan grubu sadece interferon alfa alan grupla karşılaştırmış ve cerrahi uygulanan grubun genel sağkalımlarında anlamlı artış saptanmıştır (11 ay / 8 ay, p=0,05) (107).

Avrupa Kanseri Tedavisi ve Araştırmaları Örgütü (EORTC) çalışması SC + interferon alan grubu sadece interferon alan grupla karşılaştırmış ve cerrahi uygulanan grupta ortanca sağkalımları daha iyi bulmuştur (17 ay / 7 ay) (108).

İki çalışma sonuçlarıyla mRHK hastasında cerrahinin sonrasında immunoterapi alacaksa SC önerilir (109).

Bir çalışmada bhRHK dışındaki olgular için SC'nin faydasının olmadığı gösterilmiştir (71).

SC + hedefe yönelik tedavi üzerine yapılan çalışmalarda vardır. Retrospektif bir çalışma anti VEGF alan hastaları incelenmiştir. SC uygulanmış grubun ortalama sağkalımları artmış olduğu görülmüştür (19,8 ay

/ 9 ay, p=0,04) (110).

Dikkatle seçilen mRHK hastalar retrospektif incelenmesi SC yeri hakkında bilgi verebiliyor. Anti VEGF veya mTOR inhibitörü almış IMDC kayıtlı yaklaşık 1700 hastanın verilerinin kullanıldığı bir çalışma SC uygulanan 982 hastalı grup ile SC uygulanmayan 676 hastalı grubu karşılaştırmış ve SC uygulanan grubun genel sağkalımları daha iyi bulunmuştur (111).

Performansı durumu iyi ve böbrekteki tümörü çıkarılabilecek mRHK'lara SC önerilmektedir. Bazen cerrahinin komplikasyonları sonucunda sistemik tedavi verilememektedir. Yani SC'nin tercih edileceği hasta seçilirken özenli olunmalıdır. Genel kabul görmüş kriterler olmamakla beraber yapılmış bir çalışma ;

Cerrahiye gitmeden önce, tümörün %75'den fazlasının çıkarılabilir olması, ECOG'un 0-1 olması, hastanın yeterli kardiyak ve akciğer fonksiyonun olması, biyopsi yapılmışsa bhRHK olduğunun gösterilmesi, diffüz karaciğer metastazı veya kemik metastazı olmaması ya da santral sinir sistemi tutulumu olmaması bulgu olmaması gibi kriterler uygulanmış ve %90'dan fazla hastanın immünoterapi alabildiği belirtilmiştir (112).

Metastazektomi; metastaz odakların tümü küratif rezeke edilebilecekse önerilmektedir. Bir çalışmaya 278 rekürren RHK'lu hasta dahil edilmiştir. Beş yıllık sağkalımlar küratif metastazektomili grupta %44, parsiyel metastazektomili grupta %14, cerrahi yapılmamış grupta %11 olarak bulunmuştur. Uzamış sağkalım için en baskın belirleyici cerrahi sonrası rekürrens zamanıdır. Cerrahi sonrası ilk bir yıl metastaz gelişenlerin beş yıllık sağkalımları %9, sonrasında gelişenlerde ise %55 saptanmıştır. Soliter metastazlılarda beş yıllık sağkalım %54, çoklu metastaz olanlarda ise %29 bulunmuştur (113).

2.2.2. Radyoterapi

RHK radyoterapiye (RT) dirençlidir. Ancak RT ağırlı kemik metastazı, ağırlı renal yatak nüksleri ve beyin metastazları faydalı olduğu için

kullanılmaktadır. RT, rekürrens riski yüksek hastalarda cerrahi sonrası adjuvan olarak uygulanmış fakat katkısı gösterilememiştir (114).

2.2.3. Adjuvan tedavi

RHK tedavisinde kemoterapötiklerin etkin olduğu gösterilememiştir. Çoğu kemoterapi (KT) ajanı için çalışmalar yapılmış saptanan en yüksek oran %5-10'dur. En etkilisi fluorourasildir (115). Berrak hücreli olmayan RHK tiplerinde KT'in etkili olabileceğini söyleyen yayınlarda vardır.

2.2.4. Hormonal Tedavi

KT'in etkisiz kalması ve RHK hücresinde steroid reseptörünün saptanması nedeniyle hormonal tedavi denenmiş. Fakat düşük etkilikte olduğu saptanmıştır (116).

2.2.5. İmmünoterapi

Cerrahiden sonra adjuvan tedavide mRHK'lu hastaların bazılarında objektif tümör yanıtını indükleyebilme amacıyla interferon-alfa (IFN a), interlökin-2 ve olog tümör aşısı kullanılmıştır. Çoklu randomize çalışmalar ile bu yaklaşımların sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

IFN a tedavisi yerine moleküler hedefe yönelik ajanları ve yüksek doz interlökin-2 veya nivolumab tercih edilmektedir. Eski çalışmalarda farklı dozlar, şemalar, formülasyonlar kullanılmış ve ortalama yanıt %15 seviyesinde bulunmuştur. Yanıt süresi 4 ay saptanmış, 1 yıl üzerinde kullanım nadirdir ve doz-cevap ilişkisi net değildir. IFN a'dan fayda görmüş hastaların performans durumu iyi, cerrahi uygulanmış, sadece akciğere metastazlı olduğu gözlenmiştir (84,107,117,118).

IL-2 immün sistemin aktivasyonu sağlayarak tümörde regresyona neden olabilmektedir (119). Etkin olduğu düşünülmesine rağmen yüksek doz IL-2 dermatolojik komplikasyonlara, ateşe, dispneye, aritmilere, şiddetli

hipotansiyona, sıvı retansiyonuna, azotemiye, oliguriye, metabolik asidoza ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır. Tedavi ilişkili mortalitesi %2-4'dir. Bu yüzden hasta seçimine özen gösterilmelidir (120).

Kontrol noktası blokajı yapan ajanlardan nivolumab programlanmış hücre ölüm reseptör 1'i (PD-1), ipilimumab ise sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ü (CTLA-4) hedeflemektedir (121,122). Nivolumab ilk ileri malign melanom ve akciğer kanseri (küçük hücreli olmayan) için geliştirilen bir anti-PD-1 antikorudur. Nivolumab'ın tek başına ve ipilimumab'lı kombinasyonu sağkalımda olumlu etkiler yarattı.

2.2.6. Hedefe Yönelik Ajanlar

RHK moleküler patogenezi anlaşılınca hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiştir. Tümör baskılayıcı VHL geni inaktivasyonu sonucunda hipoksiyle induklenebilen faktör (HIF) 1 α ve 2 α seviyesi artmakta sonrasında anjiyojenik etkili VEGF ve PDGF transkripsiyonda artma olmaktadır. Sporadik bRHK'ların %90'ında VHL gen inaktivasyonu mevcuttur. Bunun sonucunda anjiyojenik etkili hedefe karşı tedaviler bulunmuştur (123-125).

VEGF yol inhibisyonu için iki yaklaşım mevcuttur:

Birinci yaklaşım dolaşımdaki VEGF bağlayan monoklonal antikor bevasizumab

İkinci yaklaşımda VEGF reseptörünün hücre içi parçası olan tirozin kinazların inhibisyonu sağlayan ajanların (sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib gibi...) kullanımıdır (126).

RHK patogenezindeki diğer yol fosfataz ve tensin homolog (PTEN) tümör süpresör geni ile düzenlenen fosfoinositol 3-kinaz/Akt yolağıdır. Bu yolda bulunan mammalian target of rapamisin (mTOR) yolu inhibe edilerek anjiyogenez ve tümör hücresi proliferasyonu baskılanmaktadır (126). Temsirolimus ve everolimus klinik kullanımdaki iki mTOR inhibitörüdür.

2.2.6.1. Bevacizumab

Bevacizumab dolaşımdaki VEGF'leri bağlayan monoklonal antikordur. mRHK için 2 prospektif faz III çalışması vardır.

Tedavi almamış 649 mRHK hastasının olduğu AVOREN çalışması IFN+ bevacizumab ile IFN kullanımını karşılaştırmış progresyonsuz sağkalım sırası ile 10,2 ay, 5,4 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). CALGB 90206 çalışması ise progresyonsuz sağkalımları sırası 8,5 ay, 5,2 ay bulmuştur ($p<0,0001$) (127). 2010 yılında her iki çalışmanın final verileri açıklanmış ve genel sağkalımlarda anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Yazarlara göre bunun nedeni progresyon geliştiğinde diğer tedavilere geçilmiş olmasıdır (128,129).

2.2.6.2. Sunitinib

Sunitinib indolinon türevi bir multikinaz inhibitörüdür. Sunitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR 1,2,3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR alfa,beta), fetal karaciğer tirozin kinaz reseptörü 3 (FLT3), c-kit'in tirozinkinaz aktivitelerini bloke etmektedir (130).

Tedavi almamış 750 bhRHK hastasının olduğu bir faz III çalışması sunitinib ile IFN kullanımını karşılaştırmış ve progresyonsuz sağkalım sırası ile 11 ay, 5 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Objektif yanıt oranı ise %31'e %6 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ortanca sağkalımlar sırası ile 26,4 ay, 21,8 ay olarak gerçekleşmiş ve istatistiksel anlamlı fark ($p=0,051$) görülememiştir (130).

Çalışmanın 2009'da güncel verileri açıklandığında IFN grubundaki hastaların diğer tedavileri aldığı saptanmıştır. Sadece sunitinib almış 193 hasta ve sadece IFN almış 162 hasta tespit edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Sadece sunitinib almış grubun ortanca sağkalımı 28,1 ay iken IFN almış grupta 14,1 ay bulunmuştur ($p=0,003$) (5) .

Sunitinibin ikinci basamak tedavide IFN sonrası kullanımında etkili olduğunu belirten yayınlar vardır (131,132).

Bazı çalışmalar bir TKİ'ne direnç geliştiğinde diğer TKİ'nün farklı yollar üzerinden etkin olabileceği saptanmıştır (133).

2.2.6.3. Sorafenib

Sorafenib multikinaz inhibitördür. VEGFR 1,2,3, PDGF reseptör–beta, RAF, c-KIT blokajı yapmaktadır (134).

Birinci basamak tedavide kullanım için yapılmış 190 bhRHK hastasını dahil olduğu faz II çalışmada IFN ve sorafenib karşılaştırılmıştır. Her ikisinde de benzer progresyonsuz sağkalım görülmüştür. Birinci basamakta değerlendirmek için daha büyük çalışmalar önerilmiştir (88) .

İkinci basamak tedavide kullanım için ilk veriler sitokin tedavisi sonrasında progrese olan 903 hastanın dahil edildiği TARGET çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada sorafenib ile plasebo karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım sırası ile 5,5 ay, 2,8 ay bulunmuştur ($p<0,01$). Ortanca sağkalım ise sorafenib grubunda 17,8 ay, plasebo grubunda 15,2 ay olmuştur ($p=0,146$). Ancak çalışmada plasebo sonrası sorafenibe geçen hastalar çıkarılarak yapılan analizde sorafenib grubunda 17,8 ay plasebo grubunda 14,3 ay ($p=0,029$) bulunmuştur (135,136).

2.2.6.4. Pazopanib

Pazopanib multikinaz inhibitörüdür. VEGF reseptör 1-2-3, PDGF reseptör, c-KIT gibi tirozin kinazı inhibe etmektedir.

Daha önce tedavi almamış ya da sadece sitokin almış 435 metastatik bhRHK hastasının dahil olduğu bir çalışmada pazopanib ile plasebo karşılaştırılmıştır. Pazopanib alan grupta progresyonsuz sağkalım 9,2 ay iken plasebo grubunda 4,2 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Çalışmadaki daha önceden tedavi almamış 233 hasta ayrıca değerlendirildiğinde pazopanib grubunun progresyonsuz sağkalımı 11,1 ay, plasebo grubunun ise 2,8 ay olarak bulunmuştur ($p<0,0001$) (137). Sunitinib ile karşılaştırıldığı (COMPARZ) çalışmada benzer sağkalım oranları saptanırken pazopanibde daha iyi hayat kalitesi elde edilmiştir (138). Diğer çalışmada (PISCES) ise hastaların yan etkiler nedeniyle pazopanibi tercih ettikleri görülmüştür (139).

2.2.6.5. Aksitinib

Aksitinib ikinci nesil bir VEGFR inhibitörüdür. Birinci nesile karşı gelişmiş direnci yenebilmek için geliştirilmiştir. Aksitinib VEGFR-2 inhibisyonu invitro deneylerde 40 kat yüksek bulunmuştur (140) .

İkinci basamak tedavide kullanım için daha önceden tedavi alan 723 mRHK hastasının dahil edildiği AXIS çalışmasında aksitinib ve sorafenib karşılaştırılmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım aksitinib grubunda 8 ay, sorafenib grubunda 6 ay bulunmuştur. Sitokin sonrası alanlarda ise ortanca progresyonsuz sağkalım aksitinib grubunda 12 ay, sorafenib grubunda 8 ay bulunmuştur. 2013'te genel sağkalımlarıda içeren final analizlerinde anlamlı sağkalım farkı olmadığı saptanmıştır (20 aya 19 ay) (141,139) .

2.2.6.6. Cabozantinib

Cabozantinib VEGFR ve MET ve AXL genlerini hedef alan TKİ'dür. Faz I çalışmaları VEGFR veya mTOR inhibitörlerine dirençli olan hastalarda hastalık kontrolü sağlamıştır. Daha önce VEGFR inhibitörünün başarı sağlayamadığı hastaların dahil edildiği METEOR çalışmasında cabozantinib ile everolimus karşılaştırılmıştır. Cabozantinib alan grupta progresyonsuz sağkalım 7,4 ay, everolimus alan grupta 3,8 ay olarak bulunmuştur. Genel sağkalımlar ise 21,5 ay, 16,5 aydır (142).

2.2.6.7. Lenvatinib

Lenvatinib multikinaz VEGFR 1-2-3, PDGFR alfa, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri 1-2-3, RET ve KİT etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Tiroid kanserlerinde dirençli vakalarda kullanılabilmek için geliştirilmiştir. 153 mRHK'lu hastanın dahil olduğu bir çalışmada lenvatinib + everolimus, tekli lenvatinib ve tekli everolimus karşılaştırılmış. PFS lenvatinib + everolimus grubunda (14,6 ay) diğer everolimus (5,5 ay) ve lenvatinib (7,4 ay) grubuna

göre anlamlı uzun bulunmuştur (143).

2.2.6.8. Temsirolimus

Temsirolimus intravenöz olarak kullanılan mTOR inhibitörüdür. Yapılmış bir faz III çalışmada kötü risk kategorisindeki 626 mRHK dahil edilmiştir. Temsirolimus + IFN, temsirolimus ve IFN kullanan hastalarının verileri değerlendirilmiştir. Genel sağkalımları sadece temsirolimus grubunda (10,9 ay) IFN alan gruba (7,3 ay) göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0069$). Temsirolimus + IFN alan grubun genel sağkalımı IFN grubuyla benzerdir (8,4 ay) ($p=0,69$) (142).

2.2.6.9. Everolimus

Everolimus oral uygulanan bir mTOR inhibitörüdür. Faz III çalışmasında daha önceden sorafenib veya sunitinib kullanmış 410 hasta everolimus veya plaseboya randomize edilmiştir. Ortanca progresyonsuz sağkalım everolimus kolunda 4,9 ay iken plasebo kolunda 1,9 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Everolimus alanların %1'inde parsiyel yanıt, %63'ünde stabil yanıt alınmıştır. Daha sonra açıklanan final verilerinde genel sağkalımın iki kolda da 14 ay olup benzer olduğu bildirilmiştir. Fakat plasebo kolundaki hastaların %80'i progresyon sonrası everolimus kullandığı için sağkalım farkının olmadığı ileri sürülmüştür (144).

Mart 2009'da ABD tarafından metastatik RHK hastalarında sorafenib ve sunitinib sonrası everolimus kullanımı onay almıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 15.05.2018 tarihli, 2018-9/16 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür.

Aralık 2010-Mart 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde metastatik renal hücreli karsinom tanısı almış 18 yaş ve üzerinde 293 hastanın istenilen kriterlere uyan 65 tanesinin verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. Renal hücreli kanser tanısı almış olmak.
2. İkinci kanser öyküsü bulunmaması.
3. Hasta tanı ve takibinin Uludağ Üniversitesinde gerçekleştirilmiş olması.
4. Tirozin kinaz inhibitörü almış olması.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Böbrek dışında bir organda primer tümör varlığı.
2. Hastanın tirozin kinaz inhibitörü almamış veya 2 aydan az süre almış olması.
3. Hastanın dış merkez takibinde olması.

Hastaların aşağıda belirtilen parametreleri değerlendirilmiştir;

Hastaların demografik verileri

Hastaların histopatolojik sınıflandırması

Hastaların aldıkları tedavilerde gelişen yan etki oranları

Hastaların aldıkları TKİ'e göre toplam progresyonsuz sağ kalım oranları

Almış olduğu TKİ'e göre sağkalım oranları karşılaştırması

TKİ'e bağlı yan etkilerin saptanması ve yan etki üzerinden sağkalım oranlarının karşılaştırılması.

Hastaların ölüm tarihleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk

Sağlığı Kurumu lm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir.
Sağ kalım ve radyolojik progresyona kadar geçen süre için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır
Verilerin istatistiksel analizi; bilgisayarda The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.23.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya mRHK tanısı almış, IFN tedavisini tolere edemeyen ya da sonrasında progresyon gelişen 65 hasta dahil edildi. Hastaların 44'ü (%67,7) erkek, 21'i (%32,3) kadındı. Tanı anı median yaş kadın ve erkek hastalarda aynı bulundu (erkek=57,0227, kadın= 57,7619). 51 hasta <65 yaş, 14 hasta ise ≥65 yaş olarak bulundu. ECOG 0-1 olan hasta sayısı 51'di.

34 hastada berrak hücreli (% 52,3), 8 hastada papiller tip (%12,3), 2 hastada eozinofilik tip (%3,1) ve 5 hastada kombine (%7,7) görülürken, 16 hastanın histolojik tipi bilinmiyordu (%24,6). Hastaların metastaz yerleri incelendiğinde 31 hastada akciğere (%47,69), 4 hastada karaciğere (%6,15), 23 hastada kemiğe (%35,18) ve 5 hastada kraniale (%7,69) metastaz saptandı. 51 hastada tek odağa metastaz saptanırken (%78,46) diğer 14 hastada iki ve daha fazla odağa metastaz (%21,54) saptandı. (Tablo 7)

Tablo-7: Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

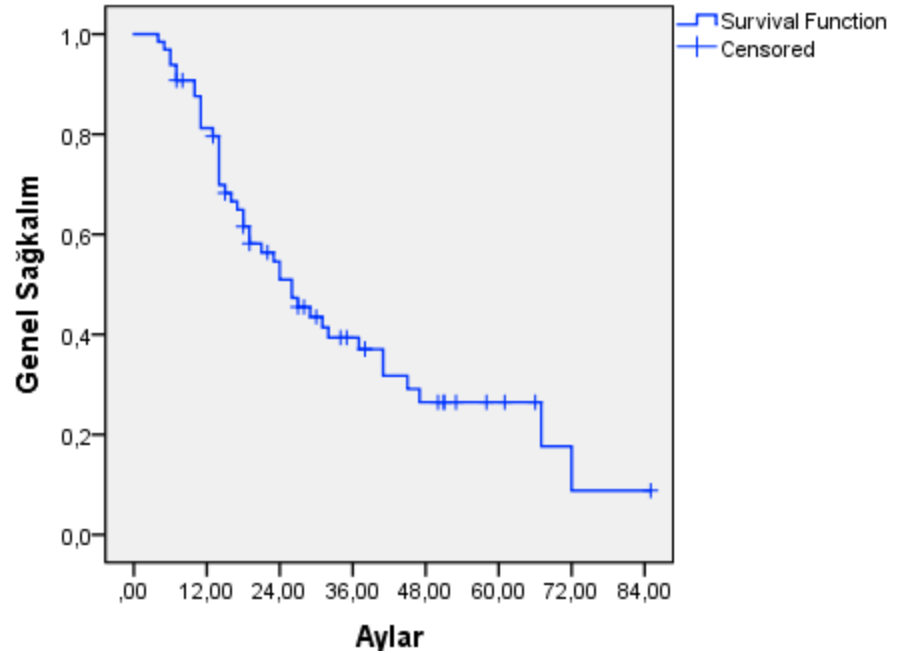
Cinsiyet (Sayı/%)	Kadın	21/32,3
	Erkek	43/67,7
Yaş (median)	Kadın	57,7619
	Erkek	57,0227
Yaş (yıl)	≥65	14/21,53
	<65	51/78,46
ECOG (Sayı/%)	0-1	51/78,46
	≥2	14/21,53
Histoloji (Sayı/%)	Şeffaf hücreli	34/52,3
	Papiller	8/12,3
	Eozinofilik	2/3,1
	Kombine	5/7,7
	Bilinmeyen	16/24,6
Metastaz (Sayı/%) yeri	Akciğer	31/47,69
	Karaciğer	4/6,15
	Kemik	23/35,18
	Kranial	5/7,69
Metastaz (Sayı/%) sayısı	<2	51/78,46
	≥2	14/21,54
ECOG: Eastern cooperative oncology group		

Çalışmamızdaki hastaların tamamı interferon tedavisi aldı. İnterferon tedavisini tolere edemeyen ya da sonrasında progrese olmuş hastalar TKİ'den sunitinib veya pazopanip tedavisi tercih edilmişti. TKİ tedavisi sonrasında hastalar axitinib (n=14), everolimus (n=22), nivolumab (n=2) aldılar. Çalışmadaki hastaların tedavi seçim oranları tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo-8: Tedavi seçimleri

Tedavi ajanı	
IFN	65/100
IFN sonrası seçim	
Sunitinib	45/69,23
Pazopanib	20/30,77
TKİ sonrası seçim	
Everolimus	22/55
Axitinib	14/35
Nivolumab	2/5

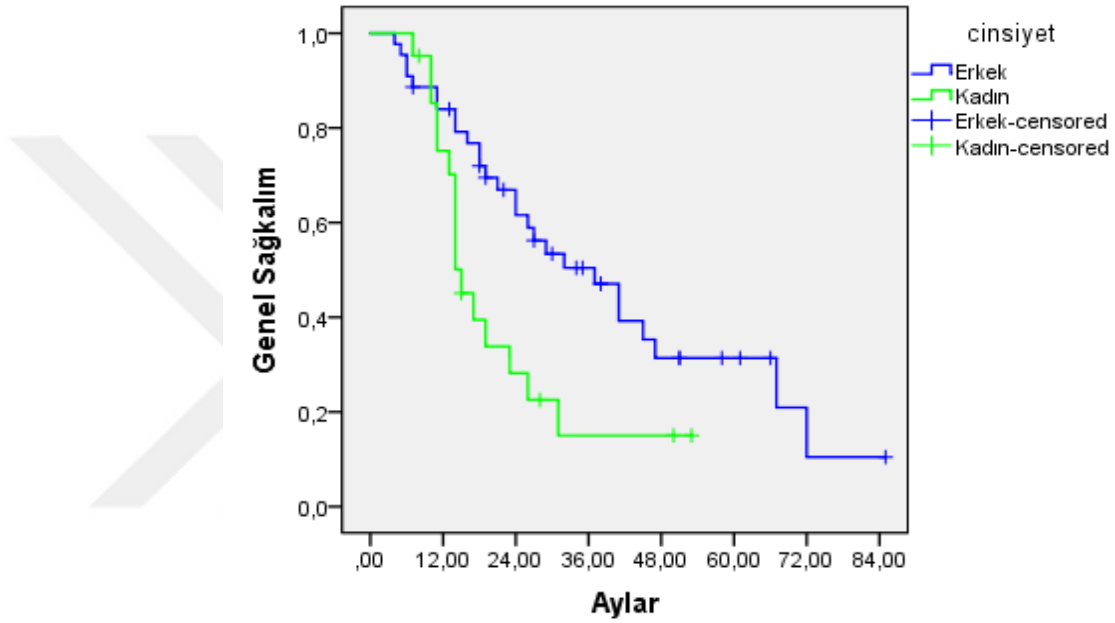
Çalışmamızda verileri ele alınan mRHK hastalarının tanı anından itibaren hesaplanan tüm sağkalım oranları $26 \pm 4,029$ ay olarak hesaplandı.(Şekil 1)



Şekil-1: Tüm hastaların genel sağkalım grafiği

Tamamı TKİ kullanan hastaların genel özelliklerine göre sağkalımları değerlendirildi.

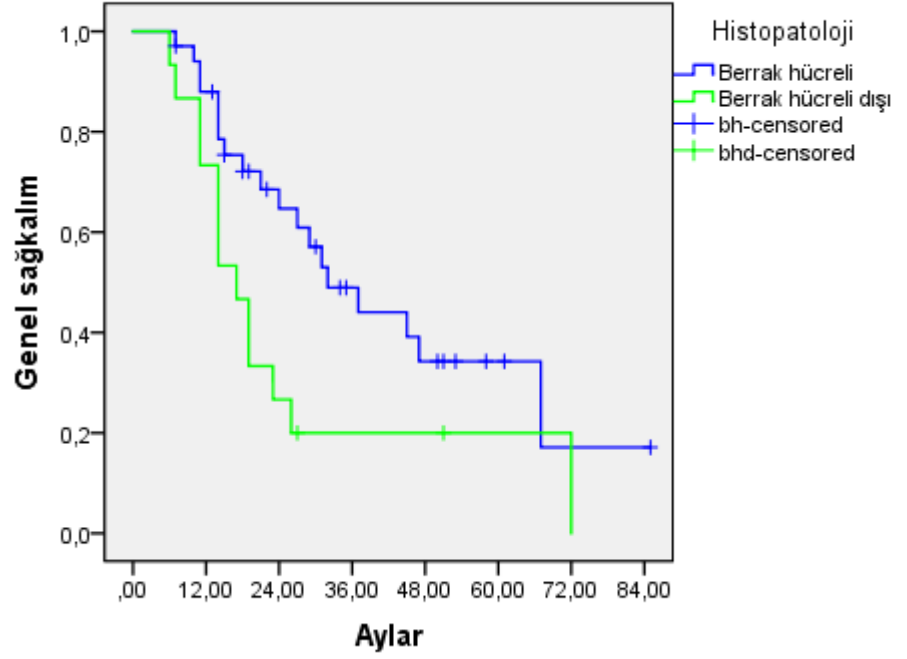
PFS kadınlarda 9 ayken erkek hastalarda 15 ay olarak saptandı fakat bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,149$). Hastalar genel sağkalım üzerinden değerlendirildiğinde kadın hastaların GS 15 ayken erkek hastaların GS 37 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$). (Şekil 2)



Şekil-2: Cinsiyete göre genel sağkalım grafiği

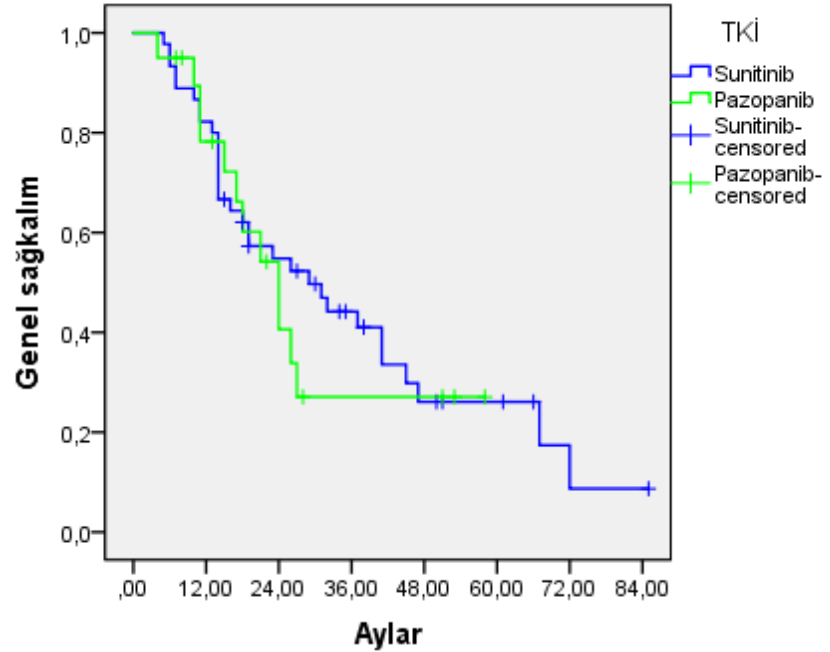
Tanı yaşı ≥ 65 ve <65 olarak değerlendirildiğinde PFS ≥ 65 grubunda 14 ay <65 yaş grubunda 15 ay olarak bulundu. GS her iki grupta da 26 ay olarak bulundu.

Hastalar histopatolojik olarak berrak hücreli RHK ve berrak hücreli dışı RHK olarak gruplara ayrıldığında PFS bHRHK'da 15 ayken berrak hücreli dışı grupta 5 ay olarak bulundu. GS'larına bakıldığında bHRHK'da 32 ay berrak hücreli dışında 17 ay olarak bulundu. Her iki sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). (Şekil 3)



Şekil-3: Histopatolojik tipe göre genel sağkalım grafiği

Çalışmamızda sunitinib ve pazopanib alan hastalar PFS üzerinde karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda da PFS 15 ay olarak bulundu. GS ise sunitinib grubunda 29 ayken pazopanib grubunda 24 ay olarak bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,647$). (Şekil 4)



Şekil-4: Sunitinib ve pazopanib'in GS karşılaştırması

Çalışmamızda TKİ kullanımına bağlı yan etkiler incelendiğinde;

19 hastada hipotiroidi (%29,2), 7 hastada halsizlik (%15), 17 hastada hipertansiyon (%26,2), 14 hastada cilt bulguları (%21,5), 5 hastada mukozit (%7,7), 9 hastada bulantı (%13,8), 3 hastada diyare (%4,6), 30 hastada lökopeni (%46,2), 20 hastada nötropeni (%30,8), 20 hastada lenfopeni (%30,8), 18 hastada anemi (%27,7), 18 hastada trombositopeni (%27,7), 14 hastada transaminaz artışı (%21,5), 3 hastada da (%4,6) bilirubin artışı saptandı. Hastalardan sadece bir tanesinde farklı bir tedavi seçeneğine geçildi.

Saptanan yan etkiler üzerinden sunitinib ve pazopanib karşılaştırıldı. Saptanan sonuçlar % olarak tablo 6'de yer almaktadır.

Tablo-6: Sunitinib ve pazopanib'in yan etki oranlarının karşılaştırılması.

Yan etki	Sunitinib(%)	Pazopanib(%)
Halsizlik	8,9	15
Hipertansiyon	22,2	35
Dermatit	28,9	5
Mukozit	11,1	..
Bulantı	15,6	10
Diyare	4,4	5
Hipotiroidi	28,9	30
Anemi	28,9	25
Lökopeni	53,3	30
Nötropeni	35,6	20
Lenfopeni	31,1	30
Trombositopeni	14	20
Hiperbilirubinemi	2,2	10
Transaminaz artışı	22,2	20

5.TARTIŞMA

Erişkin kanserlerin %2-3'ünü renal hücreli kanser (RHK) oluşturmaktadır. Kadınlarda dokuzuncu, erkeklerde ise yedinci en sık görülen kanserdir (1). Renal hücreli karsinom, sitotoksik tedaviye, radyoterapi ve hormon tedavisi ile yanıt oranları düşüktür (4-6). Anjiyogenez inhibitörlerinin yakın zaman önce, interferon- α (IFN- α) ve / veya interlökin-2 (IL-2) dahil olmak üzere sitokin bazlı tedavi, sınırlı klinik aktiviteye ve anlamlı olmasına rağmen, ilerleyen RHK için tedavinin temel dayanağıydı (5,6). Vasküler endotelial büyüme faktörünün rolü ve rapamisin yollarının memeli hedefini içeren RHK tümör biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, sorafenib, sunitinib, bevacizumab dahil olmak üzere birçok ajanın başarılı klinik gelişimine yol açmıştır.

Çalışmamızda metastatik RHK görülme sıklığı erkek hastalarda kadın hastalardan 2 kat daha fazlaydı. Hastaların median tanı yaşı ise 57 olarak bulundu. Siegel ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada ise hastalığın görülme sıklığı erkek hastalarda kadın hastalardan 1,6 kat daha fazla olarak belirtilmiştir ve median tanı yaşı 65 saptanmış olup daha yaşlı hastalar mevcuttur. Görülme sıklığı benzerdir (2).

Çalışmamızdaki hastaları histopatolojik olarak % 52,3 berrak hücreli, %12,3 papiller tip, %3,1 eozinofilik tip ve %7,7 kombine tip görülürken %24,6 histolojik tipi bilinmiyordu. Patard ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada berrak hücreli (%60-70), papiller (%5-15), kromofobik (%5-10), onkositik (%5-10) ve toplayıcı kanal (<%1) olarak belirtilmiş olup bizim çalışmamız ile benzer özellik taşımaktadır (23).

Çalışmamızda hastaların metastaz yerleri incelendiğinde 37 hastada akciğere (%56,92), 9 hastada karaciğere (%13,84), 30 hastada kemiğe (%46,15) ve 6 hastada kraniale (%9,23) metastaz saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızdaki hastaların 51 tanesinde tek odakta metastaz varken (%78,46) diğer 14 tanesinde iki ve daha fazla odakta metastaz (%21,54) saptandı. M.Bianchi ve ark.'ın yapmış olduğu ve 11157 metastatik RHK hastasının verilerinin değerlendirilmiş olduğu çalışmada ise hastaların %45,2

akciğer, %29,5 kemik, %21,8 lenf nodları, %20,3 karaciğer, %8,9 adrenal ve %8,1 beyin metastazı olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların %61,3'ünde tek odakta metastaz varken, hastaların %38,3'ünde ise iki ve daha fazla odakta metastaz olduğu belirtilmiştir (145).

Eski çalışmalarda genel sağkalım oranları daha düşük olarak saptanmışken Heng DY. ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada hedefe yönelik tedavilerle beraber genel sağkalım oranları metastatik RHK'lu hastalarda 28,4 ay saptanmıştır. Bizim çalışmamızda metastatik RHK hastalarının genel sağkalım oranları benzer şekilde 26 ay olarak hesaplandı.

Çalışmamızda kadın hastaların PFS erkek hastalarla karşılaştırıldığında 9 aya 15 ay olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,149$). Ancak hastalar genel sağkalım üzerinden değerlendirildiğinde kadın hastaların genel sağkalımları 15 ayken erkek hastaların genel sağkalımları 37 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$). Literatür incelendiğinde Monish ve ark.'ın yapmış olduğu SEER veri tabanı analizinde kadınlarda genel sağkalım daha üstün olmakla birlikte, evre ve dereceye göre ayarlandığında kansere özgü sağkalım, erkeklerle benzer bulunmuştur. Genel sağkalımın erkek hastalarda daha kısa olması erkeklerde bhRHK daha az görülmesi, büyük tümör boyutu, yüksek grade ve ileri evre ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki erkek hastalar incelendiğinde ise bhRHK oranının daha fazla olduğu görüldü ve bu anlamlı istatistiksel fark bu durumla ilişkilendirildi (146).

Hastalar tanı yaşı ≥ 65 ve < 65 olarak karşılaştırıldığında PFS ≥ 65 grubunda 14 ay, < 65 yaş grubunda 15 ay olarak bulundu. Genel sağkalım her iki grupta da 26 ay olarak benzer bulundu.

Hastalar histopatolojik olarak berrak hücreli RHK ve berrak hücreli dışı RHK olarak gruplara ayrıldığında PFS berrak hücreli RHK'da 15 ayken berrak hücreli dışı grupta 5 ay olarak bulundu. Genel sağkalımlarına bakıldığında berrak hücreli RHK'da 32 ay berrak hücreli dışında 17 ay olarak bulundu. Her iki sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$) (147).

Metastatik RHK hastalarında yapılan faz I, faz II çalışmalar sunitinibin

etkili tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Tümör boyutunda etkin küçülme olmasada sunitinibin hastalıkta stabilizasyon sağladığı görülmüştür (131). Motzer ve ark.'ın Tedavi almamış 750 berrak hücreli RHK hastasının olduğu bir faz III çalışması sunitinib ile IFN kullanımı karşılaştırmış ve progresyonsuz sağkalım sırası ile 11 ay, 5 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Objektif yanıt oranı ise %31'e %6 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ortanca sağkalımlar sırası ile 26,4 ay, 21,8 ay olarak gerçekleşmiş ve istatistiksel anlamlı fark ($p=0,051$) görülememiştir (130). Bu durum IFN sonrası progresyon gelişen hastaların da TKİ kullanmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmanın 2009'da güncel verileri açıklandığında IFN grubundaki hastaların diğer tedavileri (sunitinib %33, diğer VEGF %32) aldığı saptanmıştır. Başka tedavi almamış sadece sunitinib almış 193 hasta ve sadece IFN almış 162 hasta tespit edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Sadece sunitinib almış grubun genel sağkalımı 28,1 ay iken IFN almış grupta 14,1 ay bulunmuştur ($p=0,003$) (5). Bizim çalışmamızda metastatik RHK olup sunitinib alan hastaların sağ kalımları incelendiğinde progresyonsuz sağkalımları 15 ay olarak bulundu. Hastaların genel sağkalımları ise Motzer ve ark.'ın çalışmasıyla benzer olarak 29 ay olarak bulundu.

Sternberg ve ark.'ı tedavi almayan 233 hasta ya da sitokin almış 435 metastatik berrak hücreli RHK hastasını dahil ettikleri çalışmalarında pazopanib ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki hastaların hepsi değerlendirildiğinde pazopanib alan grupta progresyonsuz sağkalım 9,2 ay iken plasebo grubunda 4,2 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Çalışmadaki daha önceden tedavi almamış 233 hasta ayrıca değerlendirildiğinde pazopanib grubunun progresyonsuz sağkalımı 11,1 ay, plasebo grubunun ise 2,8 ay olarak bulunmuştur ($p<0,0001$) (137). Ayrıca sitokin almış olan pazopanib grubunda PFS 7,4 ayken plasebo grubunda PFS 4,2 ay ($p<0,001$) saptanmıştır (137). Sunitinib ile karşılaştırıldığı (COMPARZ) çalışmada benzer sağkalım oranları (pazopanib: 8,4 ay, sunitinib: 9,5 ay) saptanırken pazopanibde daha iyi hayat kalitesi elde edilmiştir (138). Diğer çalışmada (PISCES) ise hastaların yan etkiler nedeniyle pazopanibi sunitinibe tercih ettikleri görülmüştür (139). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise

pazopanib alan hastaların progresyonsuz sağkalımları 15 ay olarak bulundu. Genel sağkalımları değerlendirildiğinde 24 ay olarak bulundu.

. Sonuç olarak çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji bölümünde 01.12.2010-30.04.2018 arasında metastatik RHK tanısı almış ve tirozin kinaz inhibitörü kullanmış olan 65 hastanın demografik, histopatolojik özellikleri ve tedavilerinin retrospektif olarak değerlendirmesi yapıldı. Hastalar birinci basamakta interferon-alfa (IFN a) tedavisi aldı ve sonraki basamakta tirozin kinaz inhibitörü tercihleri değerlendirildi. Tedavi cevaplarında, IFN a sonrası tedavi seçeneklerinden sunitinib ve pazopanip, kullanan hastalar histopatolojik altipler karşılaştırıldı. Literatürde tirozin kinaz inhibitörü kullanımı plasebo ve IFN a ile karşılaştırılmış genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerinde daha etkin olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda literatüre benzer sağkalım sonuçlarına rastlandı, genel yan etki profilleri; halsizlik, hipertansiyon, dermatit, mukozit, bulantı, diyare, hipotiroidi ve hemogram değerlerindeki anormallikler gözlemlendi

KAYNAKLAR

1. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP. A Randomized Trial of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy. *New England Journal of Medicine*;371(4):389–90.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
3. Hung T-W, Chen P-N, Wu H-C, et al. Kaempferol Inhibits the Invasion and Migration of Renal Cancer Cells through the Downregulation of AKT and FAK Pathways. *Int J Med Sci* 2017;14(10):984–93.
4. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245–57.
5. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113(1):78–83.
6. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769-74.
7. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114(1):101–8.
8. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:45–52.
9. Sweeney C, Farrow DC. Differential survival related to smoking among patients with renal cell carcinoma. *Epidemiology* 2000;11(3):344–6.
10. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343(18):1305–11.
11. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):438–46.
12. Qayyum T, Oades G, Horgan P, et al. The epidemiology and risk factors for renal cancer. *Curr Urol* 2013;6(4):169–74.
13. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, et al. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):1–12.
14. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61(5):601–5.

15. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008;782381.
16. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med* 2011;171(16):1487–93.
17. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(4):1066–73.
18. Gnarr JR, Glenn GM, Latif F, et al. Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):207–16.
19. Hwang JJ, Uchio EM, Linehan WM, et al. Hereditary kidney cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(4), 831-842.
20. Stratton KL, Alanee S, Glogowski EA, et al. Outcome of genetic evaluation of patients with kidney cancer referred for suspected hereditary cancer syndromes. *Urol Oncol* 2016;34(5):238.e1-7.
21. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):277–85.
22. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, et al. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1317–20.
23. 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 (12), 2763-2771.
24. 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(3):950–5.
25. Bergerheim U, Nordenskjöld M, Collins VP. Deletion mapping in human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1989;49(6):1390–6.
26. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7(1):85–90.
27. Yang XJ, Tan M-H, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005;65(13):5628–37.
28. Strkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. *Cancer* 1997 ;80(5):987–9.
29. Klatte T, Han K, Said JW, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2008;26(6):604–9.

30. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003;18(3):935–42.
31. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, et al. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* 2009;182(6):2595–9.
32. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist* 2012;17(1):46–54.
33. 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(5):1165–77.
34. Mahasin SZ, Aloudah N, Al-Surimi K, et al. Epidemiology profile of renal cell carcinoma: A 10-year patients' experience at King Abdulaziz Medical City, National Guard Health Affairs, Saudi Arabia. *Urol Ann* 2018;10(1):59–64.
35. Chisholm GD, Roy RR. The systemic effects of malignant renal tumours1. *British Journal of Urology* 1971 ;43(6):687–700.
36. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986;136(2):376–9.
37. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology* 2005;66(6):1186–91.
38. Cairns P. *Cancer Biomark.* 2010;9(1-6):461-73.
39. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14(4):216–22.
40. Cherukuri SV, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* 1977;10(2):93–7.
41. Westenfelder C, Baranowski RL. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney International* 2000;58(2):647–57.
42. Warren MM, Utz DC, Kelalis PP. Concurrence of hypernephroma and hypercalcemia. *Ann Surg* 1971;174(5):863–5.
43. Souadjian JV, Susset J, Longpre B, et al. Stauffer's syndrome: reversible hepatic dysfunction in a patient with hypernephroma. *Can Med Assoc J* 1971;105(4):394–6.
44. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4(4):163–70.

45. Walther MM, Patel B, Choyke PL, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):733–9.
46. Weissglas M, Schamhart D, Löwik C, et al. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):854–7.
47. 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(3):577–82.
48. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, et al. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982;73(3):426–8.
49. 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(4 Pt 1):1378–80.
50. Sidhom OA, Basalaev M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993;153(17):2043–5.
51. Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *Br J Radiol* 2015;88(1045):20140504.
52. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236(2):441–50.
53. Dragoescu EA, Liu L. Indications for renal fine needle aspiration biopsy in the era of modern imaging modalities. *Cytojournal* 2013;10:15.
54. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, et al. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995;197(3):589–97.
55. Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Smaldone MC. Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its role and reliability. *Cancer Biol Med* 2014;11(3):162–72.
56. Ripple RE, Millman J, Glock MD. Learner characteristics and instructional mode: a search for disordinal interactions. *J Educ Psychol* 1969;60(2):113–20.
57. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(3):825–30.
58. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.

Ann Surg Oncol 2010;17(6):1471–4.

59. Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(3):193–205.
60. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663–71.
61. Igarashi H. Studies of metabolic changes during and following cerebral ischemia in gerbils by in vivo multi nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1989;56(4):339–48.
62. 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(2):287–91.
63. 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(1):59–62.
64. 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(2):310–5.
65. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014;370(18):1769–70.
66. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763–71.
67. 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(5):612–24.
68. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182(5):2132–6.
69. 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(2):235–41.
70. Baig MA, Lin Y-S, Rasheed J, et al. Renal medullary carcinoma. *J Natl Med Assoc* 2006;98(7):1171–4.
71. Singer EA, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Targeted therapies for non-clear renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2010;5(2):119–29.

72. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090–5;
73. Ficarra V, Novara G, Galfano A, et al. The “Stage, Size, Grade and Necrosis” score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;103(2):165–70.
74. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
75. Denzinger S, Otto W, Burger M, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates? *World J Surg Oncol* 2007;5:16.
76. Patel A, Bhavan R, Somani B, et al. Correlation of percentage changes in platelet counts with recurrence rate following radical nephrectomy. *Indian J Urol* 2010;26(2):183–7.
77. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649–57.
78. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4559–66.
79. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001;58(2):141–5.
80. Rathmell KW, Chen F, Creighton CJ. Genomics of chromophobe renal cell carcinoma: implications from a rare tumor for pan-cancer studies. *Oncoscience* 2015;2(2):81–90.
81. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol* 2015;16(6):676–85.
82. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al. DGCIN -- German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003;88(3):348–53.
83. Cho KS, Choi YD, Kim SJ, et al. A comprehensive prognostic stratification for patients with metastatic renal clear cell carcinoma.

Yonsei Med J 2008;49(3):451–8.

84. 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(1):289–96.
85. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9.
86. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009;182(5):2172–6.
87. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55(1):28–34.
88. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(6):804–34.
89. Chen DYT, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(6):635–42; .
90. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171(3):1066–70.
91. Alghamdi A, Alkhateeb S, Alghamdi K, et al. Saudi Oncology Society and Saudi Urology Association combined clinical management guidelines for renal cell carcinoma. *Urol Ann* 2016;8(2):136–40.
92. Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery. *Urologic Clinics of North America* 2003 ;30(3):551–79. 2
93. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010;116(13):3119–26.
94. Lamb GWA, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004;64(5):909–13.
95. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100(4):738–45.
96. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical

- setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(5):1281–7.
97. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10032):2008–16.
 98. Bahouth Z, Halachmi S, Meyer G, et al. The natural history and predictors for intervention in patients with small renal mass undergoing active surveillance. *Adv Urol* 2015;2015:692014.
 99. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011;77(2):379–84.
 100. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174(2):466–72;
 101. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(4):765–91.
 102. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005;92(5):843–6.
 103. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54.
 104. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2010;21(9):1839–45.
 105. Elhilali MM, Gleave M, Fradet Y, et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The Canadian Urologic Oncology Group. *BJU Int* 2000;86(6):613–8.
 106. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33(5):527–33.
 107. 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(23):1655–9.

108. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70.
109. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6.
110. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185(1):60–6.
111. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* 1985;134(6):1094–6.
112. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D, et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158(5):1691–5.
113. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2261–6.
114. Dutcher JP, Mourad WF, Ennis RD. Integrating innovative therapeutic strategies into the management of renal cell carcinoma. *Oncology Williston Park, NY* 2012;26(6):526–30, 532, 534.
115. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):303–21.
116. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 1988;15(3):195–209.
117. Kim JH, Kim BJ, Kim HS. Clinicopathological impacts of high c-Met expression in renal cell carcinoma: a meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017;8(43):75478–87.
118. Robert J. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353(9146):14–17.
119. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113(2):293–301.
120. Belldegrun A, Webb DE, Austin HA, et al. Effects of interleukin-2 on

- renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(6):817–22.
121. Harshman LC, Drake CG, Choueiri TK. PD-1 blockade in renal cell carcinoma: to equilibrium and beyond. *Cancer Immunol Res* 2014;2(12):1132–41.
 122. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30(8):825–30.
 123. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317–20.
 124. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4991–5004.
 125. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4726–34.
 126. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373(9669):1119–32.
 127. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422–8.
 128. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(8):1470–6.
 129. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43.
 130. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24.
 131. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–24.
 132. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16–24.
 133. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182(1):29–34; discussion

34.

134. Adnane L, Trail PA, Taylor I, et al. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Meth Enzymol* 2006;407:597–612.
135. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.
136. Guevremont C, Jeldres C, Perrotte P, et al. Sorafenib in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 2009;16 Suppl 1:S27-32.
137. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
138. Cella D, Beaumont JL. Pazopanib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2016;8(1):61–9.
139. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):552–62.
140. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
141. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
142. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27.
143. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82.
144. Motzer RJ, Ravaud A, Patard J-J, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol* 2018;73(1):62–8.
145. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80.
146. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell

carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* 2008;54(1):133–40.

147. Wagener N, Edelman D, Benner A, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS ONE* 2017;12(9):e0184173.



TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini aktaran başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŐ olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanması sürecinde ve danıştığım diğer konularda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimiyle yolumu açan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU'ya,

Zorlu asistanlık sürecini beraber göğüslemekten gurur duyduğum ve dostluklarını sürekli hissettiğim kardeşlerim Dr. M. Rıdvan GÖMLEKSİZ, Dr. Murat ÇALAPKULU ve Dr. M. Fatih SAĐIROĐLU'na,

İlkokula bile başlamamışken koymuş olduğum hedef doğrultusunda desteklerini esirgemeyen, kazandırdıkları değerlerle yolumu her daim aydınlatan canım annem ve babama,

Bu yoğun süreçte sabır gösteren, enerji ve mutluluk kaynağım, oğlum Emir Burak'a ve hayatımıza farklı bir renk getiren oğlum Ömer Aras'a,

Tıp fakóltesinin hayatıma kattığı en büyük anlam olan, her zaman yanımda ve en büyük destekçim olan sevgili eşim Hatice ŞAHİN'e

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

24 Kasım 1981 tarihinde Kütahya İli Tavşanlı İlçesinde doğdum. İlk ve ortaöğrenimimi sırasıyla Tavşanlı İstiklal İlkokulu ve Fatih Ortaokulunda tamamladım. Lise Öğrenimimi Bursa Atatürk Lisesinde tamamladım. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2007 yılında mezun oldum. İlk görev yerim olan Bolu 112 Acil Sağlık Hizmetleri ve Bolu İzzet Baysal Hastanesi Acil Servisinde yaklaşık 3 yıl çalıştıktan sonra Eskişehir 112 Acil Sağlık Hizmetlerinde çalışmaya başladım. Vatani görevimi 2011 yılında Şemdinli Yeşilova Hudut Karakolunda yerine getirdim. 2014 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda görevime devam etmekteyim.