

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



BOLU ABANT İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ TIBBİ ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM
TANILI HASTALARIN İKİNCİ BASAMAKTA ALDIKLARI
TEDAVİLERİN SAĞ KALIMA KATKILARI ARASINDAKİ
FARKLARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİDAR NACAĞI KİRİŞ

BOLU, ARALIK - 2025

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**BOLU ABANT İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ TIBBİ ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM
TANILI HASTALARIN İKİNCİ BASAMAKTA ALDIKLARI
TEDAVİLERİN SAĞ KALIMA KATKILARI ARASINDAKİ
FARKLARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİDAR NACAKÇI KİRİŞ

BOLU, ARALIK - 2025

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 310 sayısı ile etik izin alınmıştır.

DİDAR NACAĞCI KİRİŞ

KABUL VE ONAY SAYFASI

Didar NACAĞI KİRİŞ tarafından hazırlanan “**Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine Başvuran Metastatik Renal Hücreli Karsinom Tanılı Hastaların İkinci Basamakta Aldıkları Tedavilerin Sağ Kalıma Katkıları Arasındaki Farkların Retrospektif Olarak İncelenmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 9/12/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ Bolu Abant
İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV Bolu Abant İzzet
Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Müjgan GÜRLER Bolu Abant İzzet
Baysal Üniversitesi

.....

Üye (Yedek)
Dr. Öğr. Üye. Murat TAŞÇI Bolu Abant İzzet
Baysal Üniversitesi

.....

Üye (Yedek)
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her aşamada destek ve sabırla rehberlik eden danışman hocam Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitim hayatım boyunca bana rehberlik eden, akademik gelişimime katkı sağlayan ve bilgi birikimleriyle vizyonumu genişleten anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Gülali AKTAŞ, Prof. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Mehmet Ali Kösekli, Doç. Dr. Burçin Meryem ATAK TEL ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI değerli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte bana destek olan değerli iş arkadaşlarım, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı uzmanları ve asistanlarına, bu süreci birlikte atlattığımız desteklerini hep hissettiğim başta kıdemlim Melis YAVUZ ÇAPACI ve meslektaşlarım Ezgi Nur BAYRAM, Tuğçe YAŞ AKYOL'a Zor zamanlarımda hep yanımda olan, tez sürecimin başından itibaren bana yol gösteren arkadaşım, dostum Uzm. Dr. Hilmiye TOKMAK'a,

Tüm hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Günay NACAĞI, canım babam Zikri NACAĞI, ablam Özge GÜÇLÜ, abim Caner GÜÇLÜ ve biricik yeğenim Beren GÜÇLÜ'ye,

Her zaman yanımda olduğumu bildiğim, tökezlediğimde elimi tutan, yoğun stresli günlerimi atlatmamı sağlayan, sabrı ve sevgisiyle beni anlayışla karşılayan en büyük destekçim, yol arkadaşım, sevgili eşim Salih Vahit KİRİŞ'e Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	iii
ETİK BEYAN	iv
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2 Risk Faktörleri.....	3
2.3 Histopatoloji.....	8
2.3.1 Berrak Hücreli Karsinom.....	9
2.3.2 Papiller Böbrek Hücreli Karsinom.....	10
2.3.3 Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom (ChRCC)	10
2.3.4 Toplayıcı Kanal Karsinomu	10
2.4 Klinik Özellikler	10
2.5 Görüntüleme.....	11
2.5.1 Ultrasonografi.....	11
2.5.2 Bilgisayarlı Tomografi.....	12
2.5.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	12
2.5.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	12
2.6 Doku Tanısı.....	12
2.7 Evreleme	13
2.8 Derecelendirme	15
2.9 Prognostik Faktörler.....	15
2.9.1 TNM Evrelemesi.....	15
2.9.2 Histolojik Prognostik Faktörler.....	15
2.9.3 Klinik Faktörler.....	15
2.9.4 Metastatik Hasta Değerlendirilmesi	16
2.9.5 Moleküler Faktörler	17
2.10 Tedavi	17
2.10.1 Cerrahi ve Lokal Tedavi.....	17
2.10.2 İleri Basamak Tedavi.....	18
2.10.3 Radyoterapi.....	22

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	23
3.1 Araştırmanın Modeli	23
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	23
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	23
3.4 Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	23
3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri	23
3.4.2 Dışlama Kriterleri	24
3.5 Veri Toplama Yöntemleri ve Araçları	24
3.6 İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR	44



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 HIF aktivasyonu(Edeline vd., 2012)	6
Şekil 2.2 VEGF, mTOR, PDL-1 yolakları(Roberto vd., 2021).....	21
Şekil 4.1 Genel Sağkalım	29
Şekil 4.2 Operasyon Durumuna Göre Genel Sağkalım	30
Şekil 4.3 Nivolumab Kullanımına Göre Genel Sağkalım	31
Şekil 4.4 İkinci Basamak Tedaviden Sonra Progresyonsuz Sağkalımın Nivolumab Kullanıma Göre Karşılaştırılması	35



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 RCC'de genetik kalıtım (Makino vd., 2022).....	7
Tablo 2.2 RCC sınıflandırılması(Alaghehbandan vd., 2023)	9
Tablo 2.3 TNM sınıflandırılması (Koordinatörü vd., 2024)	14
Tablo 2.4 TNM evrelemesi (Koordinatörü vd., 2024).....	14
Tablo 2.5 Karnofsky Performans Skoru(Péus vd., 2013)	16
Tablo 2.6 ECOG performans değerlendirmesi(West & Jin, 2015).....	16
Tablo 2.7 IMDC sınıflandırması risk profili (Heng vd., 2009).....	17
Tablo 2.8 RCC tedavisi- NCCN önerileri (Motzer vd., 2025).....	21
Tablo 4.1 Demografik Verilerin Dağılımı	25
Tablo 4.2 Ek Hastalık Veri Dağılımı	26
Tablo 4.3 Operasyon-Patoloji Veri Dağılımı.....	27
Tablo 4.4 metastaz bölgelerinin bulguları	27
Tablo 4.5 Tedavi Veri Dağılımları.....	28
Tablo 4.6 Tedavi Gruplarına Göre Veri Dağılımı	28
Tablo 4.7 genel sağkalım ve 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları	33
Tablo 4.8 İkinci Basamak Tedaviden Sonra Progresyonsuz Sağkalım ve 1,3 ve 5 Yıllık Sağkalım Oranları	34

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

BT: bilgisayarlı tomografi

ccRCC: berrak hücreli renal hücreli karsinom

ChRCC: kromofob böbrek hücreli karsinom

DM: diyabetes mellitus

DSÖ:Dünya sağlık örgütü

EPO: eritropoetin

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IL-2: interlökin-2

IMDC: Uluslararası Metastatik Veri tabanı konsorsiyumu

İO: immunoterapi

mRCC: metastatik renal hücreli karsinom

MRI: manyetik rezonans görüntüleme

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi

mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar

OD: otozomal dominant

ODPKH: otozomal dominant Kalıtmı polikistik böbrek hastalığı

OS: genel sağkalım

PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PET: Pozitron Emisyon tomografisi

PFS:progresyonsuz sağ kalım

RCC:Renal hücreli karsinom

TGF- α : transforme edici büyüme faktörü

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

USG: ultrasonografi

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

VHL: Von Hippel–Lindau



ÖZET

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN METASTATİK
RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARIN İKİNCİ
BASAMAKTA ALDIKLARI TEDAVİLERİN SAĞ KALIMA KATKILARI
ARASINDAKİ FARKLARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİDAR NACAKÇI KİRİŞ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, ARALIK - 2025

XIII + 58

Amaç: Bu çalışma metastatik renal hücreli karsinom tanılı hastalarda ikinci basamak tedavilerin sağkalım farklarının retrospektif incelenmesi

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 2015-2025 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü metastatik renal hücreli karsinom tanısı ile ikinci basamak tedavi almış 58 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilerek hastaların demografik özelliklerinin ve aldıkları tedavilerin sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm kohortta 1-, 3- ve 5-yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %70,7; %39,7 ve %22,4 olarak hesaplandı. Median OS 47,6 ay olarak bulundu. Nivolumab alan hastalarda median OS'ye ulaşamadı; 5 yıllık sağkalım %57 idi. İmmünoterapi dışı hedefe yönelik tedavi grubunda median OS 38,8 ay olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,163$), immünoterapi alan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu gözlemlendi. Median PFS tüm grupta 15 ay bulundu. Nivolumab alan hastalarda median PFS 12,3 ay, İmmünoterapi dışı hedefe yönelik tedavi grubunda 48,5 ay idi ($p=0,439$). Metastaz bölgeleri arasında OS ve PFS açısından anlamlı fark saptanmadı. Cerrahi uygulanmış hastalarda OS anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$)

Sonuç: Bu çalışma, metastatik RCC hastalarında ikinci basamak tedavilerin sağkalım sonuçlarının heterojen olduğunu ve özellikle immünoterapilerin (nivolumab) uzun genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir. Hedefe yönelik tedavilerin erken progresyon kontrolünde etkin olabileceği, immünoterapilerin ise uzun dönem OS üzerinde daha belirgin katkı sunduğu gözlemlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Metastatik renal hücreli karsinom, ikinci basamak tedavi, nivolumab, sağkalım analizi, retrospektif çalışma

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE DIFFERENCES IN SURVIVAL RATES AMONG PATIENTS DIAGNOSED WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO APPLIED TO THE MEDICAL ONCOLOGY CLINIC OF BOLU ABANT İZZET BAYSAL TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

DİDAR NACAĞCI KIRIŞ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT
(SUPERVISOR: PROF.DR. NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)

BOLU, DECEMBER 2025

XIII + 58

Objective: This study aims to retrospectively evaluate the differences in survival outcomes associated with second-line treatments in patients diagnosed with metastatic renal cell carcinoma

Materials and Methods: Data from 58 patients aged 18 years or older who were diagnosed with metastatic renal cell carcinoma and received second-line systemic therapy at the Medical Oncology Clinic of Bolu Abant İzzet Baysal Training and Research Hospital between 2015 and 2025 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, clinical features, and the impact of administered treatments on survival outcomes were evaluated.

Results: In the entire cohort, the 1-, 3-, and 5-year overall survival (OS) rates were calculated as 70.7%, 39.7%, and 22.4%, respectively. The median OS was found to be 47.6 months. In patients who received nivolumab, the median OS was not reached, and the 5-year survival rate was 57%. In the non-immunotherapy targeted treatment group, the median OS was 38.8 months. Although the difference between the groups was not statistically significant ($p = 0.163$), overall survival tended to be longer in patients who received immunotherapy.

The median progression-free survival (PFS) was 15 months in the entire cohort. In patients treated with nivolumab, the median PFS was 12.3 months, whereas it was 48.5 months in the non-immunotherapy targeted treatment group ($p = 0.439$). No statistically significant differences were observed in OS and PFS among different metastatic sites. Overall survival was significantly higher in patients who underwent surgical intervention ($p = 0.001$).

Conclusion: This study demonstrates that survival outcomes associated with second-line treatments in metastatic RCC are heterogeneous and indicates that immunotherapies, particularly nivolumab, are associated with prolonged overall survival. While targeted therapies may be effective in controlling early disease progression, immunotherapy appears to provide a more pronounced contribution to long-term OS.

KEYWORDS: Metastatic renal cell carcinoma, second-line therapy, nivolumab, survival analysis, retrospective study

1. GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RCC), görülme sıklığı giderek artan üroepitelyal karsinomlar içerisinde en sık karşılaşılan kanserdir.(Capitanio vd., 2019; Tarihi, 2014) Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte çoğunlukla unilateral olarak karşımıza çıkar. Sadece %4'lük bir dilimde bilateralidir.(Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BRHK), t.y.) Sigara kullanımı başta olmak üzere hipertansiyon, obezite RCC gelişimdeki risk faktörleridir.(Ljungberg vd., 2007)

Hastalardan farklı sebeplerle istenen görüntülemelerdeki artış sayesinde, hastalarda klasik triad (hematüri, yan ağrısı, ele gelen kitle) semptom olarak başlamadan kitleler tesadüfi olarak ileri evre olmadan tanı almaktadır. Semptomatik olan hastaların yaklaşık %30'u karşımıza paraneoplastik sendrom olarak gelmektedir.(Hegemann vd., 2018; Ljungberg vd., 2007) RCC'de görülen paraneoplastik sendromlar sadece tümör invazyonu sebebiyle görülmeyip kitleden salınan proteinlerle de olmaktadır. Paratiroid hormonu benzeri bir peptidin salınımı ile hiperkalsemi görülürken; eritropoetin salınımına bağlı sekonder polisitemi görülebilir.(Kim vd., 2003)

Tüm primer böbrek kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturan berrak hücreli renal hücreli karsinom (ccRCC), RCC'nin en yaygın görülen histolojik alt tipidir.(Petejova & Martinek, 2016) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırılmasına göre diğer alt tipler; papiller, kromofob, onkositik, toplayıcı kanal tümörleri, moleküler olarak tanımlanmış renal karsinomlar ve diğer renal tümörler olarak sınıflandırılmıştır. RCC hem herediter hem sporadik geçiş gösterebilir. En iyi bildiğimiz ve ccRCC tanılı hastalarda sık karşılaştığımız Von Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonu sonucu vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α) salınımının artmasının tümöral kitle oluşumuna yol açtığı bulunmuş ve tedavi şekillenmesinde bu faktörler rol oynamıştır.(Nelson vd., 2007)

Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine Başvuran Metastatik Renal Hücreli Karsinom Tanılı Hastaların İkinci Basamakta Aldıkları Tedavilerin Sağ Kalıma Katkıları Arasındaki Farkların Retrospektif Olarak İncelenmesi isimli çalışmamızda, hastalığın görülme

sıklığındaki artış ve tedavi basamaklarının araştırılmaya devam etmesi nedeniyle başka araştırmalara katkı sağlaması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

RCC en sık görülen üroteryal karsinom türüdür. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla birlikte RCC insidansı giderek artmaktadır. Herhangi bir sebeple yapılan abdominal görüntülemeler kitlelerin tesadüfen saptanmasını arttırmıştır.(Capitanio vd., 2019)

Dünyadaki RCC görülme sıklığını değerlendirecek olursak en sık Çekya ve Kuzey Amerika ülkelerinde görülmektedir.(Garfield & LaGrange, 2024) Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış olan 2025 yılı kanser istatistikleri çalışmasında 80 bin kişinin RCC tanısı alacağı tahmin edilmekte ve bunların arasından 52 bin kişinin erkek cinsiyetten oluşacağı tahmin edilmektedir.(Siegel vd., 2025) Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün en son yaptığı kanser istatistik çalışmasının 2020 yılına dair olduğu görülmüş ve bu çalışmada RCC tanılı 3165 erkek 1505 kadın vaka bildirilmiştir. Erkeklerde en sık görülen 7. Kanser olarak yerini almıştır.(*Kanser İstatistikleri*, t.y.)

Hastaların çoğu lokal tedavi evresinde saptanırken 1/3'lük kesim karşımıza metastatik olarak çıkar. Sağkalım istatistiklerini değerlendirdiğimizde ise lokal tedavi ile takipli hastaların 5 yıllık sağkalımın %93 olduğu görülmüş ancak metastatik olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %15,3 olarak değerlendirilmiştir.(Iskandar vd., 2024)

2.2 Risk Faktörleri

RCC oluşumunda en güçlü risk faktörleri arasında tütün kullanımı, obezite ve hipertansiyon bulunmaktadır. (Tarihi, 2014)

Sigara; İnsan sağlığını en fazla tehdit eden kanserojen ajan tütün dumanıdır. Sigara kullanımı, oksijen radikallerinin oluşumunu artırarak DNA hasarına yol açmakta ve bu mekanizma aracılığıyla kanserojen etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar, sigara içmeyenlere kıyasla aktif sigara kullanıcılarında ve exsmoker bireylerde RCC gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.(Cumberbatch vd., t.y.) Yapılan bir çalışmada sigara içmenin ileri evre RCC ile ilişkili olduğu saptanmış hatta günlük kullanım miktarının artması ve sigara içme süresinin uzamasının ileri evre RCC ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sigara bırakan hastalarda ise agresif progresyon gözlenmediği

görülmüştür. Bu sebeple sigara değiştirilebilir risk faktörlerinden olup bırakılması çok kıymetlidir.(Tsivian vd., 2011)

Obezite; DSÖ, yetişkin bireylerde beden kitle indeksi değerine göre ≥ 25 kg/m²'yi 'fazla kilolu', ≥ 30 kg/m²'yi ise 'obez' olarak sınıflandırmaktadır.(*Obezite ve aşırı kilo*, t.y.) Obezitenin RCC riskini artırmasıyla ilişkili birden fazla biyolojik mekanizma tanımlanmıştır. İnterlökin-6, leptin gibi tümör gelişimini sağlayan adipokinler yağ dokusu salgılar fakat tümör baskılayıcı adiponektinler daha azdır. Ayrıca in vitro çalışmalarda lipid peroksidasyonunun arttığı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptör salgılarının arttığı ve bunların tümör oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir.(Kabaria vd., 2016)

Hipertansiyon (HT); Hipertansif seyreden hastalarda RCC gelişme insidansının arttığı gösterilmiştir. Avrupa Kanseri ve Beslenme Prospektif Araştırması'nda ortalama 6.2 yıllık takip ile sistolik kan basıncı 160 mmHg'nin üzerinde seyreden hastalarda sistolik kan basıncı 120 mmHg'nin altında seyredenlere göre RCC saptanma riski 2.48, diyastolik kan basıncı 100 mmHg'nin üzerinde seyreden hastalarda diyastolik kan basıncı 80 mmHg'nin altında seyredenlere göre RCC saptanma riski 2.34 olarak bulunmuştur.(Weikert vd., 2008) Antihipertansif tedavilerin özellikle proksimal tübül üzerinden etkili olan diüretiklerin RCC gelişimde risk faktörü olduğu düşünülmüş (Ozdemir, t.y.) fakat ispatlanmamıştır.(Kabaria vd., 2016) Hipertansiyon tedavisi ile birlikte RCC gelişme riskinin azaldığı bilinmektedir.(Gül, 2014)

Otozomal Dominant Kalıtmı Polikistik Böbrek Hastalığına (ODPKH) Bağlı Gelişen Kronik Böbrek Yetmezliği; ODPKH ve kronik böbrek yetmezliği tanısıyla nefrektomi uygulanan olguların değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; nefrektomi yapılan, bir yıldan uzun süredir diyaliz tedavisi alan ya da böbrek nakilli edinilmiş kistik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarında RCC görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir. Özellikle son dönem böbrek yetmezliği olgularında RCC gelişme olasılığının normal popülasyona kıyasla yaklaşık 2–3 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle klinisyenlerin bu hasta grubunda RCC yönünden dikkatli olmaları önem taşımaktadır.(Hajj vd., 2009) Ayrıca, böbrek nakli yapılan hastalarda RCC insidansının, nakil yapılmamış bireylere oranla 10–30 kat arttığı bildirilmiştir. Bu

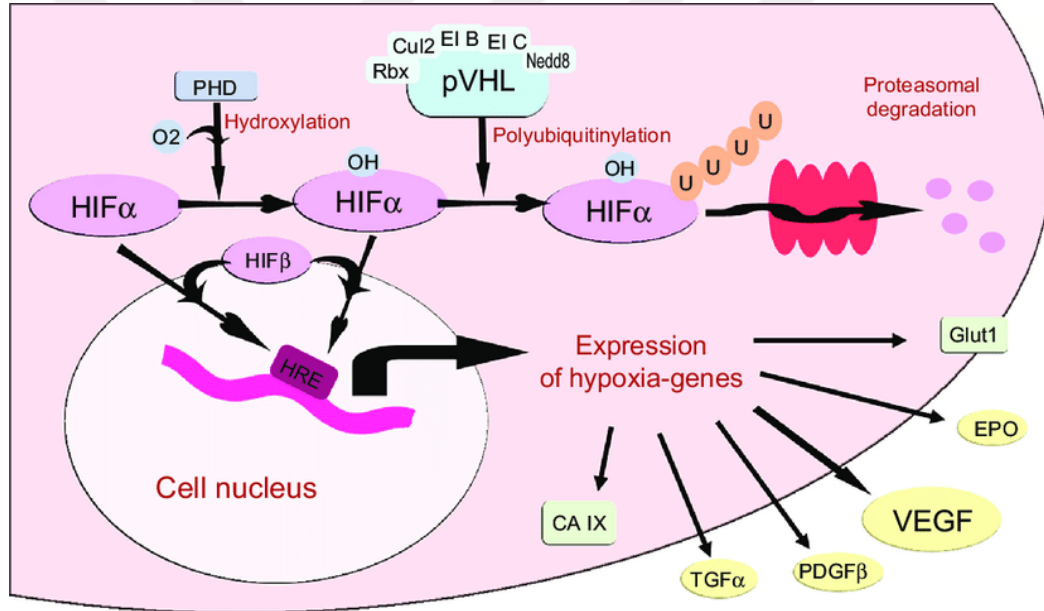
artışın kesin nedeni açıklığa kavuşturulamamış olsa da büyük ölçüde uzun süreli immünsüpresif tedaviye bağlı olduğu düşünülmektedir.(Trushkin vd., 2024)

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç (NSAİİ) kullanımı; Kadın ve erkekleri kapsayan geniş ölçekli prospektif çalışmalarda, aspirin dışındaki NSAİİ kullanımının, özellikle uzun süreli kullanım durumunda, RCC riskini artırdığı gösterilmiştir.(Cho vd., 2011) Her ne kadar yapılan çalışma aspirin türevi ağrı kesicilerin riski arttırmadığını söylese de Kaliforniya'da yürütülmüş olan bir vaka kontrol çalışmasında aspirin, aspirin dışındaki NSAİİ'ler, asetaminofen ve fenasetin grubu ağrı kesicilerin hepsinde ilaç kullanımının RCC riskini arttırdığı görülmüştür.(Gago-Dominguez vd., 1999)

Mesleki maruziyet; Kuru temizlikçilerin, tamircilerin, yağ işleyicilerinin maruz kaldığı trikloroetilen maruziyeti RCC için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(Gray & Harris, 2019a) Asbest, kadmiyum, kurşun, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, silika, lehim ve benzen maruziyetinin RCC etkisi araştırılmış fakat net sonuçlar elde edilememiştir.(Kabaria vd., 2016)

Genetik; RCC vakalarının çoğu sporadik nitelikte olsa da bazı olgular belirli germ hattı mutasyonlarının varlığıyla ortaya çıkar. Dolayısıyla bu mutasyonlara sahip genetik sendromlar risk faktörü olarak kabul edilir.(Makino vd., 2022)Sporadik seyirli RCC'ler çoğunlukla tek kitle olarak karşımıza çıkarken genetik geçişli olanlar çoğunlukla erken yaşta bilateral ve multiple formda karşımıza çıkabilmektedir. En sık genetik geçiş VHL hastalığı ile bağlantılıdır.(Nezami & MacLennan, 2025) VHL geni, kromozom 3p üzerinde yer almakta olup, ccRCC bu genetik değişikliklerle ilişkilidir. (Iskandar vd., 2024) Hipoksi koşullarında veya VHL tümör baskılayıcı protein (pVHL) kaybı olan hücrelerde, HIF proteininin birikimiyle HIF aracılı gen ekspresyonu aktive olur. Bu aktivasyon; VEGF- β , PDGF- β , TGF- α , eritropoetin ve glukoz taşıyıcı protein-1 gibi tümör gelişimi ve anjiyogeneze rol oynayan çok sayıda genin transkripsiyonunu uyarır. Özellikle artmış anjiyogeneze, bu kanser tipinin patogenezi ve progresyonunda temel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. (Şekil 2.1) Kromozom 7'de yer alan MET onkogen mutasyonu ile otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren kalıtsal papiller böbrek hücreli karsinomu görülür. Fumarat hidrataz genindeki mutasyon sonucu fumarik asit malik aside dönüşemez ve OD kalıtım gösteren kalıtsal leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom

karşımıza çıkar. Paraganglioma, feokromositoma, gastrointestinal stromal tümör ve RCC birlikteliğinin görüldüğü Kalıtsal paraganglioma-feokromositoma sendromu, süksinat dehidrogenaz genindeki mutasyonla ilişkilidir. Birt–Hogg–Dubé sendromu, 17. kromozom üzerinde bulunan FLCN genindeki mutasyon sonucu gelişir ve benign cilt lezyonları, pnömotoraks riskini artıran akciğer kistleri ile karaciğer ve böbreklerde gelişen çoklu kistlerle karakterize, OD geçişli bir genetik hastalıktır. Tüberöz Skleroz Kompleksi, OD kalıtılan bir genetik hastalık olup; deri (anjiyofibrom), kalp (rabdomiyom) ve böbrek (anjiyomiyolipom, kist, RCC) başta olmak üzere çeşitli organlarda lezyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bu sendromda, tümör baskılayıcı özellikteki TSC1 veya TSC2 genlerinde fonksiyon kaybına neden olan germ hattı mutasyonları görülmektedir.(Makino vd., 2022) Genetik geçiş gösteren hastalıklar ve klinik bulgular Tablo 2.1’de özetlenmiştir.



Şekil 2.1 HIF aktivasyonu(Edeline vd., 2012)

Tablo 2.1 RCC'de genetik kalıtım (Makino vd., 2022)

Sendrom	Gen	Kalıtım	Klinik
Von Hippel Lindau	VHL	OD	➤ Renal hücreli karsinom ➤ Beyin ve omurilik hemanjiyoblastoması ➤ Retina hemanjiyoblastoması ➤ Feokromasitoma ➤ Epididim ve geniş ligament kistadenomları ➤ Endolenfatik kese tümörü ➤ Pankreas nöroendokrin tümörleri ➤ Böbrek ve pankreas kistleri
Kalıtsal Papiller Böbrek Hücreli Karsinomu	MET	OD	➤ Papiller Renal Hücreli Karsinom
Kalıtsal Paraganglioma-Feokromositoma	SDH	OD	➤ Paraganglioma ➤ Feokromositoma ➤ GIST ➤ RCC
Birt-Hogg-Dubé	FLCN	OD	➤ Akciğer kistleri ➤ Benign cilt tümörleri ➤ RCC
Tüberöz Skleroz Kompleksi	TSC1 & TSC2	OD	➤ Anjiyofibrom ➤ Rabdomiyom ➤ Anjiyomiyolipom-RCC

2.3 Histopatoloji

2022 yılında DSÖ tarafından RCC histopatolojik sınıflaması güncellenmiştir. (Tablo 2.2) Güncelleme ile DSÖ RCC'yi 4 ana sınıfa ayırmıştır. Bunlar; berrak hücreli böbrek tümörleri, papiller böbrek hücreli tümörler, onkositik ve kromofob böbrek tümörleri ve toplayıcı kanal tümörleri. Ek iki kategori daha belirtilmiştir; moleküler olarak tanımlanmış böbrek karsinomları ve diğer böbrek tümörleridir. (Goswami vd., 2024) DSÖ 2022 yılı sınıflandırmasında papiller böbrek tümörleri için tip 1 ve tip 2 ayrımını ortadan kaldırmıştır.(Lobo vd., 2022) Onkositik ve kromofob böbrek tümörleri; böbrek onkositoması, kromofob böbrek hücreli karsinom ve böbreğin diğer onkositik tümörleri olarak düzenlenmiş, böbreğin diğer onkositik tümörleri bu sınıflandırmada eklenmiştir. (Lobo vd., 2022)

Tablo 2.2 RCC sınıflandırılması(Alaghebandan vd., 2023)

Renal Hücreli Tümörlerin Sınıflandırılması	
1. Clear hücreli renal tümörleri	➤ Clear hücreli renal hücreli karsinom
	➤ Düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazmi
2. Papiller renal tümörleri	➤ Renal papiller adenom
	➤ Papiller renal hücreli karsinom
3. Onkositik ve kromofob renal tümörleri	➤ Renal onkositomu
	➤ Kromofob renal hücreli karsinom
	➤ Diğer onkositik renal tümörleri
4. Toplayıcı kanal tümörleri	➤ Toplayıcı kanal karsinomu
5. Diğer renal tümörler	➤ Clear hücreli papiller renal hücreli tümör
	➤ Müsinöz tübüler ve iç hücreli karsinom
	➤ Tübülökistik renal hücreli karsinom
	➤ Kazanılmış kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom
	➤ Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom
	➤ Renal hücreli karsinom, NOS (başka türlü tanımlanmamış)
6. Moleküler olarak tanımlanmış renal karsinomlar	➤ TFE3 yeniden düzenlenmiş renal hücreli karsinomlar
	➤ TFEB değişiklikli renal hücreli karsinomlar
	➤ ELOC (önceki adıyla TCEB1) mutasyonlu renal hücreli karsinom
	➤ Fumarat hidrataz eksikliği olan renal hücreli karsinom
	➤ Süksinat dehidrogenaz eksikliği olan renal hücreli karsinom
	➤ ALK yeniden düzenlenmiş renal hücreli karsinomlar
	➤ SMARCB1 eksikliği olan renal medüller karsinomu

2.3.1 Berrak Hücreli Karsinom

En sık görülen RCC tipi, tüm RCC'ler arasında %70-80 görülme sıklığıyla berrak hücreli karsinomdur. (Meng vd., 2023a) En sık karşımıza çıkan berrak hücreli karsinom ile ilgili yapılan bir literatür taramasında genetiğin rolü araştırılmış, özellikle VHL, DNA onarım genleri, kromatin modulatorleri,

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), siklin bağımlı kinazlar ve tümör mutasyon rolünün yeri anlamlı saptanmıştır. (Pezzicoli vd., 2023)Yapılan genetik incelemeler tanı koymada ve özellikle tedavi geliştirilmesinde önem arz etmektedir.

2.3.2 Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

RCC’de berrak hücreli karsinom sonrası en sık görülen alt tip papiller böbrek hücreli karsinomdur.(Le vd., 2020)Görülme oranı %15 ile %20 arasındadır.(Angori vd., 2022) Yalnızca morfolojik ve immuno-histokimyasal özelliklerine göre papiller renal hücreli karsinom yıllarca tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılmıştı.(Castillo vd., 2024) Takip edilen hastalarda tip1 ve tip2 ayrımının klinik farklılıklar yaratmaması ve tip 1- tip 2 alanlarında karışıklar meydana gelmesi sebebiyle artık DSÖ tarafından ayırım kaldırılmıştır.(Angori vd., 2022)

2.3.3 Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom (ChRCC)

Berrak hücreli dışı renal karsinomların genç kadınlarda en sık görülen alt tipidir. (Pashai Fakhri vd., 2025) ChRCC yavaş seyirli ve erken evrede iyi prognozlu kliniğinin olması sevindirici olsa da metastatik hastalığı olanlar için sağ kalımın 2 yılın biraz üzerinde olduğu düşünülmektedir. (Henske vd., 2023) Berrak hücreli böbrek karsinomundan farklı bir genetik mutasyon olduğu gösterilmiş, TP53 ve PTEN gen mutasyonu en sık mutasyona uğrayan genler olarak belirlenmiştir.(Moch & Ohashi, 2021)

2.3.4 Toplayıcı Kanal Karsinomu

Distal kıvrımlı tübüllerden kaynaklanan RCC’nin agresif seyirli ve nadir görülen bir alt tipidir. (Cabanillas vd., 2022) Tanı anında çoğu hasta metastatik olarak karşımıza çıkar.(Petejova & Martinek, 2016)Nadir görülmesi nedeniyle yeterli araştırılma yapılamamış olup bu sebeple etiyoloji, moleküler değişiklikler hakkında literatürde yeterli bilgi yoktur.(Guan vd., 2024)

2.4 Klinik Özellikler

Başka sağlık problemlerinden dolayı çekimi yapılan torakoabdominal görüntülemeler ile RCC tanılı hastaların %50’si ileri hastalık süreçlerinde görülen hematüri, yan ağrısı ve elle hissedilen kitle üçlüsü olmadan asemptomatik dönemde tanı alabiliyor.(Gray & Harris, 2019a)

Klasik semptom üçlüsü (hematüri, yan ağrısı ve ele gelen kitle) RCC'li hastaların sadece %10'nunda semptom olarak gözlenmektedir. Çoğunlukla ileri evrede görülebilir.(Garfield & LaGrange, 2024) Hematüri yalnızca strip ile değil mikroskopik incelemede üç veya daha fazla eritrositin gösterilmesi ile de teşhis edilmelidir.(Gray & Harris, 2019b) Sol testis drenajı sol renal ven üzerinden olduğu için sol böbrekteki büyük kitlelerin renal vene bası yapması sonucu sol testiste varikozel gelişebilir.

RCC tanılı hastaların yaklaşık %40'ında paraneoplastik sendrom görülür.(Ellez vd., 2023) RCC rezeksiyonu veya metastaza yönelik tedavi altında paraneoplastik sendromların çoğu düzelir.(Kim vd., 2003) RCC'de tanımlanan paraneoplastik sendromlar 15'ten fazladır. Bu sendromlara göz atacak olursak karşımıza en sık çıkan hiperkalsemi olmakla birlikte hipertansiyon ve polisitemi en tipik olanlarıdır. (Hegemann vd., 2018)

Hiperkalsemi paraneoplastik sendrom olarak görülebilmekle birlikte metastaza sekonder olarak da karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Hiperkalsemi tümör hücrelerinden parathormon ve paratiroid hormonuyla ilişkili protein salınmasına sekonder meydana gelir.(Hegemann vd., 2018)

Polisitemi nedenleri birincil ve ikincil olarak ayrılmaktadır. Birincil neden genetik mutasyona sekonder eritrositoz artışıdır. İkincil neden de ise EPO üretiminin artışı ile eritrositoz gerçekleşir. RCC'de görülen polisitemi ikincil nedene bağlı gelişir ve tümör veya doku üretiminde EPO üretiminin artışı asıl sebeptir. (Guo vd., 2017)

Kaşeksi ve halsizlik, tümör hücreleri ya da tümör bölgesine infiltre olan immün hücreler tarafından salgılanan tümör nekroz faktörü- α , IL-1 veya IL-6 gibi sitokinlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır.(Kim vd., 2003)

2.5 Görüntüleme

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) böbrek kitlelerini değerlendirmek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir.(Vogel vd., 2019)

2.5.1 Ultrasonografi

Renal kitle değerlendirilmesinde tek başına nadiren kullanılır.(Leveridge vd., 2010) USG değerlendirilme sonucunda kitle saptanması halinde BT gibi ileri

görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır. Hastalarda şüphelenilmesi halinde veya olası durumlarda Doppler USG ile trombüs değerlendirilmesi yapılması önerilir.(Ljungberg vd., 2007)

2.5.2 Bilgisayarlı Tomografi

BT, şüpheli kitle varlığında görüntüleme yöntemi olarak altın standarttır. Renal kitlelerin görüntülenmesi haricinde metastaz (Lenfadenopati, sürrenal kitle, akciğer tutulumu vb.) değerlendirmesinde de önem arz etmektedir. (Leveridge vd., 2010)

2.5.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI, iyonize radyasyon kullanmadan manyetizma ve radyo dalgaları ile yapılan kesitsel görüntüleme yöntemidir. (“What is an MRI scan and what can it do?”, 2011) İyonize radyasyon ve kontrast olmadan görüntüleme imkânı sağlamasına rağmen görüntülemelerin uzun süreli olması ve hasta hareketlerinden kolay etkilenmesi MRI çekimlerinde dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca tüm vücut görüntülemelerinin kısıtlı olması akciğer metastazlarını göstermede yetersiz olması nedeni MRI daha spesifik görüntülemeler için tercih edilmektedir.(Mueller-Lisse & Mueller-Lisse, 2010)

2.5.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin (F-18 florodeoksiglukoz) üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. Florodeoksiglukozun böbrek tarafından atılımı olması nedeni tanı koymada renal kitlelerin gözden kaçırılmasına sebep olabilir fakat uzak metastaz saptanmasında faydalı bir yöntemdir.(Rasmussen, 2013)

2.6 Doku Tanısı

Histopatolojik tanı zorunludur. Parsiyel veya radikal nefrektomi örneği ya da metastaz bölgesinden alınan biyopsi örneğinin incelenerek histopatolojik tanı konulması şarttır.(Powles vd., 2024)

Perkütan biyopsiler tanı koymada her zaman yeterli doku elde edilememesi nedeni ilk tercih yöntemi olarak kabul edilmemektedir. Cerrahiye gidemeyecek hastalarda, kitle takibine devam edilmesi planlananlarda, böbrek dışı epitelyal

primerler açısından şüpheli lezyonları olan hastalarda ön planda düşünölmelidir.(Crispen & Blute, 2009)

2.7 Evreleme

Amerikan Ortak Kanseri Komitesinin 8. Baskısındaki evreleme kılavuzundaki TNM evrelemesi en sık kullanılan evreleme sistemidir. Hastalarda tedavi planlaması ve prognoz değeriendirilmesinin yapılabilmesi için ortak bir dil oluşturur. (Elkassem vd., 2021)

T evrelemesi; tümör boyutu ve primer tümörün lokal yayılımını, N evrelemesi; lokal lenf düğümlerinin tutulumunu, M evrelemesi; uzak metastaz varlığı gösterir. (Tablo 2.3) (Tablo 2.4) (Elkassem vd., 2021)

Evre I hastalığı bulunan olgularda beş yıllık nüksüz sağkalım oranı %92'nin üzerinde iken, evre II ve III hastalarda nüks riski %40'a kadar yükselmektedir (Barata & Rini, 2017)

Tablo 2.3 TNM sınıflandırılması (Koordinatörü vd., 2024)

T: Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör saptanamamıştır.
T1	Tümör ≤ 7 cm ve böbreğe sınırlı
	➤ T1a: Tümör ≤ 4 cm ve böbreğe sınırlı ➤ T1b: Tümör > 4 cm ve ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T2	Tümör > 7 cm ve böbreğe sınırlı
	➤ T2a: Tümör > 7 cm ve ≤ 10 cm, böbreğe sınırlı ➤ T2b: Tümör > 10 cm ve böbreğe sınırlı
T3	Tümör majör venlere veya perinefrik dokuya invaze, ipsilateral adrenal beze uzanmaz, gerota fasyasını aşmamış
	➤ T3a: Tümör renal vene veya segmental dallarına, pelvikalisijel sisteme veya perirenal/renal sinüs yağ dokusuna invazyon, fakat gerota fasyasını aşmamış ➤ T3b: Tümör diyafram altındaki vena kavaya yayılmış ➤ T3c: Tümör diyaframın üstündeki vena kavaya yayılmış veya vena kava duvarına invaze
T4	Tümör gerota fasyasını aşmış ya da aynı taraf adrenal bez tutulumu mevcut
N: Bölgesel Lenf Dügümleri	
Nx	➤ Bölgesel lenf nodlarının varlığı kesin olarak değerlendirilemiyor
N0	➤ Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	➤ Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
M0	➤ Uzak metastaz yok
M1	➤ Uzak metastaz var

Tablo 2.4 TNM evrelemesi (Koordinatörü vd., 2024)

TNM EVRESİ	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 veya T2 T3	N1 Herhangi bir N	M0 M0
IV	T4 Herhangi bir T	Herhangi bir N Herhangi bir N	M0 M1

2.8 Derecelendirme

8. baskı TNM evreleme göre artık WHO/ISUP nükleolar derecelendirme sistemi Furhman nükleolar derecelendirme sisteminin yerine kabul görmektedir.(KARABULUT, 2018) WHO/ISUP nükleolar derecelendirme sistemi berrak hücreli karsinom ve papiller renal hücreli karsinom için kullanılmakta olup kromofob renal hücreli karsinom için kullanımı önerilmemektedir.(Moch, 2016)

2.9 Prognostik Faktörler

Her ne kadar genetik profil ve hücresel değişikliklere dayalı moleküler çalışmalar hastalık prognozunun öngörülmesinde önemli ilerlemeler sağlamış olsa da böbrek tümörlerinin prognozu; tümör alt tipi, WHO/ISUP derecesi ve TNM evrelemesi ile belirlenmektedir.(Syed vd., 2022) Diğer prognostik faktörler; tümör boyutu, histolojik alt tip, nükleer derecelendirme, DNA içeriği ve hücre çekirdeğine ait morfometrik özelliklerdir.(Ficarra vd., 2002)

2.9.1 TNM Evrelemesi

RCC’de patolojik evreleme prognozun en önemli göstergesidir. Evre I veya Evre II tanılı hastaların beş yıllık sağ kalım oranı %80-90’dır.(Gray & Harris, 2019c) AJCC TNM evreleme sisteminin temel prensiplerinden biri, daha ileri evrelerin genellikle daha olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğudur.(Swami vd., 2019)

2.9.2 Histolojik Prognostik Faktörler

125 RCC tanılı hasta ile yapılan çalışmanın histopatolojik değerlendirmesinde, onkositomların daha iyi prognozla, sarkomatöz renal hücreli karsinomların ise daha olumsuz prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.(Magyarlaki vd., 2001)

2.9.3 Klinik Faktörler

Ameliyat öncesi anemi (erkeklerde hemoglobin <13,5 g/dL, kadınlarda <12,0 g/dL) olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, son dönem çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranının, ccRCC tanılı hastalarda nüks riskinin öngörülmesinde önemli bir belirteç olduğu doğrulanmıştır.(Grivas vd., 2014) Kötü prognoz ile anlamlı düzeyde ilişkili sürekli değişkenler arasında; düşük serum albümin düzeyi, yüksek serum alkalen fosfataz düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, artmış serum laktat dehidrogenaz düzeyi, yüksek

düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonu ve tanı ile kurtarıcı tedavi arasındaki sürenin kısa olması yer almaktadır.(Motzer vd., 2004) Yapılan retrospektif bir analizde crp değerinin yüksekliği de hastalık progresyonunda etkisi olduğu bulunmuştur.(Atzpodien vd., 2003)

ECOG ve Karnofsky performans değerlendirmeleri hastaların tedavi öncesi ve tedavi esnasında değerlendirilmeye yarayan parametreler olup ECOG; Karnofsky performans puanlamasının 5 maddeye indirgenmiş formatıdır. Hekim temelli değerlendirmeler çoğu zaman öznellik içerdiğinden, bu ölçüt taraflılık riskini barındırmaktadır. (Tablo 2.5) (Tablo 2.6) (Simcock & Wright, 2020)

Tablo 2.5 Karnofsky Performans Skoru(Péus vd., 2013)

Karnofsky skoru	Performans Durumu
100	➤ Normal
90	➤ Normal aktivite, minör bulgular
80	➤ Gayretle normal aktivite, bazı bulgular
70	➤ Kendine bakabilir, normal aktivite yapamaz
60	➤ Gereksinimlerinin çoğunu kendisi karşılar, yardım gerekebilir
50	➤ Belirgin yardım ve sık tıbbi yardım gerekir
40	➤ Özel bakım yardım gerekir
30	➤ Ciddi şekilde yardım ve hastanede kalış gerekli
20	➤ Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekli
10	➤ Ölmek üzere, fatal seyir
0	➤ Ölü

Tablo 2.6 ECOG performans değerlendirmesi(West & Jin, 2015)

ECOG	
0	➤ Aseptomatik
1	➤ Semptomatik ama günlük işlerini yapabiliyor
2	➤ Günün <%50'sini yatakta geçiriyor. (Çalışamaz ama destekle işlerini yapabilir.)
3	➤ Günün>%50 'si yatakta geçiriyor (Kendine bakamıyor)
4	➤ Yatağa bağımlı
5	➤ Ölüm

2.9.4 Metastatik Hasta Değerlendirilmesi

Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) modeli metastatik RCC'de prognoz belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemdir.(Heng vd., 2013a) Öncelikle ccRCC tanılı hastalarda doğrulanan bu model, daha sonraki çalışmalarda berrak hücre dışı RCC olgularında da sağkalımı güvenilir biçimde öngörebilmiştir.(Y. W. Chen vd., 2023) İnterferon (IFN) bazlı tedaviler alan

hastalarda geliştirilen bu model Uluslararası Metastatik Veri Tabanı Konsorsiyumu (IMDC) tarafından hedefe yönelik tedavi başlanan hastaların risk ve progresif değişkenlerinin dahil edilmesiyle düzenlenmiş; hemoglobin, düzeltilmiş kalsiyum, performans durumu, tanıdan tedaviye kadar geçen süre, nötrofil ve trombosit sayısı olarak son halini almıştır.(Tablo 2.7)(Heng vd., 2009; motzer2002, t.y.)

CheckMate 214, KEYNOTE-426 ve CheckMate 9ER çalışmalarında IMDC kriterlerine yer verilmiş, tedavi kararı verilmesinde algoritma oluşturulmasına kılavuz olmuştur.(Iskandar vd., 2024)

Bu modelde beş tedavi öncesi değişken (Karnofsky performans durumu, serum laktat dehidrogenaz düzeyi, hemoglobin düzeyi, serum kalsiyum düzeyi ve ilk tanı ile sistemik tedavi başlangıcı arasındaki süre) değerlendirilmiş ve hastalar, prognozları farklı üç risk kategorisine ayrılmıştır.(Galsky, 2013)

Tablo 2.7 IMDC sınıflandırması risk profili (Heng vd., 2009)

IMDC Sınıflandırılması	Risk Profili
➤ Karnofsky performans durumu %80 altında olması ➤ Tanıdan tedaviye kadar geçen süre 1 yıldan az olması	➤ Düşük risk:0
➤ Hemoglobin seviyesinin laboratuvar değerinin altında olması ➤ Düzeltilmiş kalsiyum değerinin üst sınırdan yüksek olması	➤ Orta risk:1-2
➤ Trombositoz ➤ Nötrofili	➤ Yüksek risk:>3

2.9.5 Moleküler Faktörler

Cerrahi yapılmış veya tedavi altına alınmış hastalar progresyon gelişip gelişmeyeceği konusunda takibe alınırken klinisyenlere yardımcı olabilecek moleküler biyobelirteçler araştırılmaktadır. Araştırması devam etmekte olup RCC için 3 biyobelirteç üzerinde durulmaktadır. VHL, VEGF ve karbonik anhidraz IX.(Rabjerg vd., 2017)

2.10 Tedavi

2.10.1 Cerrahi ve Lokal Tedavi

Erken evre RCC hastalarında standart uygulama, cerrahi rezeksiyon olup bu işlem radikal veya parsiyel nefrektomi şeklinde gerçekleştirilmektedir.(Y. W. Chen

vd., 2023) Çapı 7 cm'ye kadar olan ve böbrek dışına yayılmamış tümörlerde parsiyel nefrektomi standart yaklaşım olarak önerilir. Renal fonksiyon kaybı olan, tek böbreği bulunan veya her iki böbreğinde tümör saptanan olgularda, tümör çapına bakılmaksızın parsiyel nefrektomi, standart ve zorunlu cerrahi yöntemdir. Kortikal yerleşimli, 3 cm'den küçük tümörlerde radyofrekans, mikrodalga veya kriyoablasyon yöntemleri tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir.(Escudier vd., 2019) Ablasyon yönteminde tekrar nüks olasılığı ve tümöral oluşumun tamamen ortadan kaldırılmama riski mutlak göz önünde bulundurulmalı ve hastaya bu konuda bilgi verilmelidir.(Campbell vd., 2017)Böbrekle sınırlı ve 7 cm'den büyük T2 tümörlerde, parsiyel nefrektomi uygun seçilmiş olgularda böbrek fonksiyonunu koruma avantajı nedeniyle kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir.(Y. W. Chen vd., 2023) Operasyon öncesi yapılan görüntülemelerde adrenal bez invazyonu görülmesi, tümörün 7 cm'den büyük üst pol yerleşimli olması, renal ven invazyonu olması halinde nefrektomi ile birlikte adreneloktomi yapılması da önerilmektedir. (Bekema vd., 2013) Görüntülemede adrenal veya lenf nodu tutulumu saptanmadığı durumlarda, sistematik adreneloktomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu endike değildir.(Escudier vd., 2019)

Yüksek riskli RCC tanılı hastalarda yapılan ASSURE çalışmasında tirozin kinaz inhibitörlerinin adjuvan tedavide yeri araştırılmış ve adjuvan tedavide tirozin kinaz inhibitörlerinin başlanmasını önermemiştir. İmmunoterapilerin adjuvan tedavideki yerinin araştırılması önerilmiştir.(Haas vd., 2016)

KEYNOTE-564 çalışmasının sonuçları doğrultusunda araştırmacılar, evre 2 RCC, evre 4 ya da sarkomatoid özellikler taşıyan ve berrak hücreli histolojiye sahip hastalarda pembrolizumabın adjuvan tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini önermektedir.(Motzer vd., 2025)

2.10.2 İleri Basamak Tedavi

Hastalarda tedavi planlanması yapılırken ek hastalıkları, metastaz yeri, tümör histolojisi, daha önce adjuvan tedavi alıp almadığı göz önüne alınmalıdır.(Ivanyi vd., 2024)

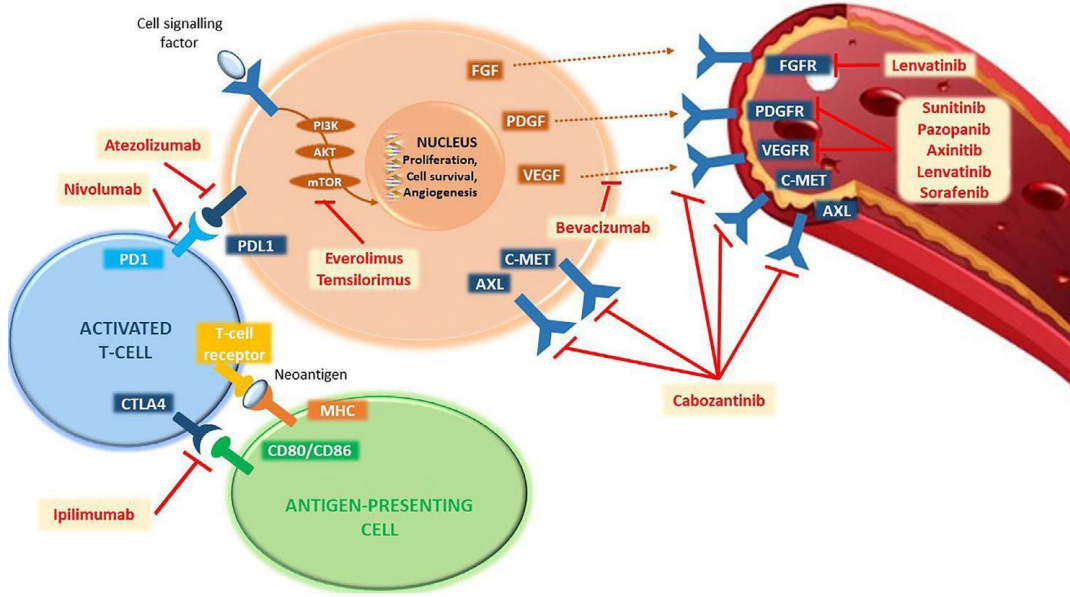
Cerrahi; Semptomatik eş zamanlı metastatik RCC olgularında, düşük risk grubuna giren ve lokal oligometastazları küratif olarak tedavi edilebilen hastalarda sitoredüktif nefrektomi bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir.(Ivanyi vd.,

2024) 12 aydan daha kısa sağkalım süresi olan hastalar ve IMDC puanlamasında 4 ve/veya daha fazla risk faktörünün olan hastalar sitoredüktif cerrahiden fayda görmeyebilir.(Heng vd., 2014) Hedefe yönelik tedavilerin kullanılması ile birlikte sitoredüktif cerrahi oranlarında yıllar içinde azalma görülmeye başlanmıştır.(Tsao vd., 2013) Rogrebniak ve arkadaşları tarafından yapılan akciğer metastazı olan RCC hastalarında metastazektomi ile sağkalımın arttığı gösterilmiştir. (Pogrebniak vd., 1992) İmmünoterapi veya hedefe yönelik tedavi alan hastalarda yapılan diğer çalışmalarda metastazektominin faydalı olduğunu göstermiştir.

mRCC’de birinci basamak tedavi; mRCC tedavisinde kemoterapötik ajanlarla yapılan çalışmalar sonucunda kemoterapötik ajanların tedavide yeri olmadığı kabul edilmiştir. Metastatik RCC’nin sistemik tedavisinde öne çıkan iki ana yaklaşım; hedefli tedavi seçenekleri ve immünoterapilerdir.(Meng vd., 2023b) Hedefli tedavi stratejileri, RCC gelişiminde kilit öneme sahip sinyal moleküllerini hedef alır. Bunlardan en önemlileri, anjiyogenezi destekleyen VEGF yolu ile temel hücresel aktiviteleri kontrol eden mTOR yoludur. (Şekil 2.3) (Meng vd., 2023b) PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 gibi temel T hücresi düzenleyicilerini hedefleyen kontrol noktası inhibitörleri, ccRCC’de hem tek başına hem de kombinasyon tedavilerinde güçlü klinik yanıtlar sağlamıştır.(Meng vd., 2023b) Hedefe yönelik tedavilerin kullanılmaya başlanmasından önce IFN- α ve interlökin-2 (IL-2) ile yapılan sitokin temelli immünoterapiler, ileri evre RCC’nin standart tedavi yaklaşımını oluşturuyordu. Yapılan bazı çalışmalarda IL-2 ve IFN kombinasyonun yüksek doz IL-2 ye göre sağ kalımı daha fazla uzattığı gösterilmiştir.(McDermott vd., 2005) Bu tedaviler, önemli toksisite profilleri ve sınırlı genel yanıt oranlarına rağmen uygulanmaktaydı.(Barata & Rini, 2017) Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) klinik uygulama kılavuzuna göre, ileri evre RCC hastalarında birinci basamak tedavi olarak ikili immünoterapi (İÖ/İÖ) veya immünoterapi ile antianjiyojenik tirozin kinaz inhibitörünün (İÖ-TKI) kombinasyonu önerilmektedir.(Y. Wang vd., 2024) Sunitinib, pazopanib ve sorafenib RCC tedavisinde kullanılmakta olan tirozin kinaz inhibitörleridir.(Renal cell carcinoma: treatment options, t.y.) KEYNOTE-426 çalışmasında daha önce sistemik tedavi almamış ileri evre böbrek hücreli karsinom olgularında, pembrolizumab ile aksitinib kombinasyonu; sunitinib tedavisine kıyasla anlamlı derecede daha uzun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın yanı sıra daha yüksek objektif yanıt oranı sağlamıştır.(Rini vd., 2019)

CheckMate 214 çalışmasının bulguları, orta ve düşük risk grubundaki hastalarda nivolumab ile ipilimumab kombinasyonunun sağkalımı uzattığını, buna karşılık uygun riskli hastalar için sunitinibin daha etkili bir seçenek olduğunu göstermiştir.(Hahn vd., 2019) Orta/düşük risk grubundaki olgularda kabozantinib, avelumab ile aksitinib kombinasyonu ve pembrolizumab ile aksitinib kombinasyonu öne çıkan en uygun tedavi seçenekleridir.(Hahn vd., 2019) mRCC’de birinci basamak tedavide tirozin kinaz inhibitörlerinden sunitinib ve pazopanib ilk sıralarda tercih edilse de axitinib, kabozantinib de yapılan çalışmalar sonucu birinci basamak tedavide yer almıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri arasında karşılaştırılma çalışmaları olmayıp hekimin tecrübesine ve ilaçların yan etkilerine dayanılarak başlanması önerilmektedir. TKI içeren rejimlerin progresyonsuz geçen sürenin arttığı gösterilmiştir.(Koordinatörü vd., 2024)

mRCC’de ikinci basamak tedavi; Birinci basamakta immunoterapilerin fayda görmeyen hastalar için ikinci basamakta tek ajan TKI veya everolimus tedavisi önerilmektedir.(Koordinatörü vd., 2024) mRCC tedavisinde kabozantinib ve everolimus karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada kabozantinib’in everolimusa göre progresyonsuz sağkalım süresinin daha fazla olduğunu göstermiştir.(Choueiri vd., 2015) Axitinib ve sorafenib arasında yapılan AXIS çalışmasında ise axitinibin sorafenibe göre daha iyi progresyonsuz (PFS) sağkalımla sonuçlandığı, ikinci basamak tedavide önerildiği görülmüştür.(Rini vd., 2011) Everolimus ve sorafenib, sunitinib (ayrı ayrı kullanım veya birlikte kullanımda) medyan PFS değerinin everolimusta daha iyi olduğu görülmüştür.(Koordinatörü vd., 2024) Nivolumab ve everolimus arasında yapılan bir çalışmada genel sağkalım (OS) ve PFS’de nivolumabın daha etkin cevap oluşturduğu görülmüştür.(Motzer vd., 2015) İkinci basamak tedavi kapsamında yürütülen klinik çalışmalar, hedefe yönelik tedavi almış ileri RCC hastalarında nivolumabın tek ajan tedavisinin uygun bir seçenek olabileceğini ortaya koymuştur. (Tablo 2.8) (Meng vd., 2023b)



Şekil 2.2 VEGF, mTOR, PDL-1 yolları(Roberto vd., 2021)

Tablo 2.8 RCC tedavisi- NCCN önerileri (Motzer vd., 2025)

	Düşük Risk	Yüksek Risk
Öncelikli Tercih	➤ Axitinib + Pembrolizumab	➤ Axitinib+ Pembrolizumab
	➤ Kabozantinib + nivolumab	➤ Kabozantinib+ nivolumab
	➤ Lenvatinib + Pembrolizumab	➤ İpilimumab + nivolumab
	➤ İpilimumab + nivolumab	➤ Lenvatinib+ Pembrolizumab
		➤ Kabozantinib
Alternatif Tercih	➤ Axitinib + avelumab	➤ Axitinib + avelumab
	➤ Kabozantinib	➤ Pazopanib
	➤ Pazopanib	➤ Sunitinib
	➤ Sunitinib	

RCC tedavisi standart 1. basamak sunitinib/pazopanib gibi Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI)(Hutson, 2011), 2. basamak immünoterapi şeklinde iken son yıllardaki gelişmelerle immünoterapiler 1. Basamakta yerini almaya başladı hatta kombine tedaviler ön plana çıktı(Christensen vd., 2021). Ancak ülkemizde ödeme koşulları nedeniyle kombine tedaviler yeni kullanıma girdi. Ayrıca iyi risk faktörlerine sahip hastalarda 1. Basamakta tek ajan TKI, İÖ/TKI ve İÖ/İÖ

kombinasyonları arasında sağ kalım farkı olmadığı yayınlarda tespit edilmiştir(Rassy vd., 2020). Bu konuda kılavuzlarda tezatlık mevcuttur.

İlaç yan etkisi; Nivolumab üzerine yapılmış farklı hastalık gruplarındaki FAZ1 çalışmasında hastalarda en sık lenfopeni, yorgunluk, inflamatuvar kolit, hipotiroidi ve artrit şikayetlerine rastlanmıştır. (Brahmer vd., 2010) tirozin kinaz inhibitörlerinin yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada da kardiyak yan etkilerin sık görüldüğü özellikle en sık şikâyetin HT olduğu belirtilmiştir. Arteriyel tromboz, EKG’de QT uzamasının görülebilmesi dikkat edilmesi gereken yan etkilerdendir. Kardiyak dışı yan etkilerine bakılacak olursa; yorgunluk, hipotiroidi, döküntü, gastrointestinal semptomlar ve kanama da görülmekteydi.(Shyam Sunder vd., 2023)

2.10.3 Radyoterapi

RCC tedavisinde radyoterapiye dair yapılan ilk çalışmalarda anlamlı yanıt alınamamıştır. Stereotaktik vücut radyoterapisinin (etkin radyasyon dozlarının hassas bir şekilde kullanılması) böbrek fonksiyonları üzerinde sınırlı etkisi ve düşük toksisite profiliyle, renal tümörlerde uygulandığında yaklaşık %95 oranında uzun süreli lokal kontrol sağladığı rapor edilmiştir.(Leeman, 2023)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Uzmanlık tez çalışması olarak yürütülen bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.06.2025 tarihinde 2025/263 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.1 Araştırmanın Modeli

Bu araştırma retrospektif çalışma modelinde planlanmış olup, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Bu araştırma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2015 ve 2025 yılları arasında başvuran metastatik renal hücreli karsinom tanısı almış hastalar üzerinde yapılmıştır. Ölen hastaların ölüm tarihlerine Bolu İl Sağlık Müdürlüğü eğitim birimine başvurularak çalışmamız için onay alınmış ve ilgili birimden ulaşılmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2015-2025 yılları arasında başvuran hastalar oluşturmaktadır. Araştırma Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurup metastatik renal hücreli karsinom tanısı alan hastalar ile yapılmıştır. Ön planda onkoloji polikliniğe başvuran Renal Hücreli Karsinom tanısı almış hasta listesi çıkarılmış, 201 tane Renal Hücreli Karsinom tanısı almış hastalardan en az 50 tane metastatik hasta üzerinde çalışma yapılması planlanmıştır. Araştırmamız toplam 58 hasta ile yürütülmüştür.

3.4 Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri

Abant İzzet Baysal Eğitim ve Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2015 ve 2025 yılları arasında başvuran, verilerine hastane bilgi sistemi ve arşivden erişilebilen, 18 yaş üzeri, histopatolojik olarak ispatlanmış metastatik renal hücreli karsinom tanılı hastalar dahil edilmiştir.

3.4.2 Dışlama Kriterleri

18 yaş altında olmak, başka primer malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.5 Veri Toplama Yöntemleri ve Araçları

Hastane bilgi sistemi ve arşivinden retrospektif olarak taranarak hastalar toplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), alışkanlıkları (sigara, alkol), ek hastalıkları, RCC tanısını aldığı tarih, opere olduğu tarih ve metastaz saptanma tarihleri not düşülmüştür. Metastaz yerleri, aldıkları tedavileri, tedaviye başlanma ve sonlanma tarihleri sırasıyla incelenmiş, kaydedilmiştir.

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi.

Survival analizi için kaplan meier metodu-log rank testi kullanıldı. OS hesaplanırken hastaların ilk metastaz tarihleri ile son kontrol süresi arasında geçen süre hesaplandı. Sağkalım eğrisinin %50 sağkalım düzeyine ulaşmadığı alt gruplarda median sağkalım hesaplanamamış olup, güven aralıkları Brookmeyer–Crowley yöntemine göre tahmin edilmiştir. Elde edilemeyen değerler ‘NA’ olarak gösterilmiştir. Koyu p-değerleri $\alpha=0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 58 hastanın tanı yaşı ortalama $61,1 \pm 10,3$ (41-86) yıldır. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, hastaların %75,9'unun erkek, %24,1'inin ise kadın olduğu görülmüştür. Alkol kullanım durumu değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun alkol kullanmadığı (%82,8), yalnızca %1,7'sinin aktif alkol tükettiği ve %15,5'inin alkolü bırakmış olduğu belirlenmiştir. Sigara kullanımında ise hastaların %51,7'si sigara kullandığı ve sigara kullanım yılının ortanca 40 (5-75) yıl olduğu saptanmış, %48,3'ü ise sigara kullanımı bulunmamaktadır. Komorbidite varlığı açısından bakıldığında, hastaların %60,3'ünde en az bir ek hastalık bulunduğu, %39,7'sinde ise herhangi bir komorbidite olmadığı saptanmıştır. Tanı zamanı değerlendirildiğinde, hastaların %62,1'inin tanı anında metastatik olduğu, %37,9'unun ise primer tümör nedeniyle opere edildikten sonra takip sürecinde metastaz geliştirdiği görülmüştür. Sağkalım durumuna bakıldığında, hastaların %51,7'sinin eksitus, %48,3'ünün ise çalışmanın son değerlendirme tarihinde hayatta olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.1 Demografik Verilerin Dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	44	75,9
	Kadın	14	24,1
Alkol	Yok	48	82,8
	Aktif	1	1,7
	Bırakmış	9	15,5
Sigara	Yok	28	48,3
	Var	30	51,7
Ek hastalık	Yok	23	39,7
	Var	35	60,3
Tanı zamanı	Tanı anında metastatik	36	62,1
	Opere takipte metastatik	22	37,9
Ex	Yok	28	48,3
	Var	30	51,7

Hastaların komorbidite profili incelendiğinde, diyabetes mellitus (DM) tanısının toplam %18,7 oranında görüldüğü saptandı. DM, bazı hastalarda tek başına mevcutken bir kısmında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi ve kronik böbrek hastalığı gibi ek sistemik hastalıklarla birlikte izlendi. Hipertansiyon ise komorbiditeler arasında en sık görülen durum olup, hastaların %37,6'ında mevcuttu. HT tanısı tek başına görülebildiği gibi, bazı hastalarda DM, atriyal

fibrilasyon, serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı, hipotiroidi veya kronik böbrek hastalığı ile birlikte de bulgulanmıştır. Bu veriler, çalışma popülasyonunda kardiyometabolik komorbiditelerin belirgin sıklıkta olduğunu ve özellikle HT'nin önemli bir eşlik eden hastalık olarak öne çıktığını göstermektedir.

Tablo 4.2 Ek Hastalık Veri Dağılımı

	n	%
Yok	23	39,7
Diyabetes mellitus	11	18,7
Hipertansiyon	22	37,6
Kardiyak (ky,kah,aritm,HL)	11	18,7
Kbh	1	1,7
Nörolojik-psikiyatrik svo,epilepsi,depresyon)	4	6,8
Hipotiroidi	4	6,8
Astım, koah	3	5,1
Bph	4	6,8

Hastaların büyük çoğunluğuna ameliyat ile tanı konmuş olup oran %77,6 olarak bulundu. Biyopsi ile tanı alanlar %15,5 iken, metastaz biyopsisi ile tanı konan hasta oranı %6,9 idi. Hastaların %74,1'ine radikal nefrektomi uygulanmıştı. %1,7 hastada parsiyel nefrektomi mevcuttu. Ayrıca 1 hastada sağ parsiyel ve sol radikal nefrektomi birlikte uygulanmıştı. Cerrahi uygulanan hastalarda operasyon tarafı dağılımı incelendiğinde; sağ taraf operasyon oranı %50,0, sol taraf operasyon oranı %41,4, bilateral (sağ + sol) müdahale %1,7 olarak saptandı.

Renal hücreli karsinom alt tipleri değerlendirildiğinde: Berrak hücreli RCC: %84,5, Papiller RCC: %5,2, Kromofob RCC: %4,3, diğer alt tipler: %6,9 olduğu görülmüştür. Berrak hücreli alt tipin belirgin olarak baskın olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3 Operasyon-Patoloji Veri Dağılımı

		n	%
Tanı Tipi	Ameliyat	45	77,6
	Biyopsi	9	15,5
	Metastaz Biyopsisi	4	6,9
Operasyon Tarafı	Sağ	29	50
	Sol	24	41,4
	Sağ + Sol	1	1,7
Operasyon	Biyopsi	13	22,4
	Parsiyel	1	1,7
	Radikal	43	74,1
	Sağ parsiyel+ Sol radikal	1	1,7
RCC Tipi	Berrak	49	84,5
	Papiller	3	5,2
	Kromofob	2	3,4
	Diğer	4	6,9

Çalışmada metastatik tutulum bölgeleri detaylı olarak incelendiğinde, en sık metastaz alanlarının akciğer %51 ve onu kemik %35,7 ile takip ettiği görülmüştür. Lenf nodu metastazı %32,3 ve sürrenal bez metastazı %18,7 çalışmamızda üçüncü ve dördüncü sıklıkta izlenen metastaz bölgeleri olmuştur. Daha az sıklıkla tespit edilen metastaz bölgeleri arasında karaciğer metastazı %8,5 ve beyin metastazı %11,9 yer almaktadır. Daha seyrek izlenen metastatik tutulum bölgeleri arasında pankreas %3,4, tiroid %1,7, kalp (atrium) tutulumu %1,7, trombozis %5,1 ve peritenoel karsinomatozis %1,7 yer almaktadır. Bu metastazlar renal hücreli karsinomun heterojen ve geniş spektrumlu yayılım modeli olduğunu göstermektedir. Ayrıca operasyon lojunda nüks %1,7 saptanması, cerrahi sonrası izlemde lokal rekürrens riskini hatırlatmaktadır.

Tablo 4.4 metastaz bölgelerinin bulguları

	n	%
Akciğer	30	51
Kemik	21	35,7
Lenf Nodu	19	32,3
Sürrenal	11	18,7
Karaciğer	5	8,5
Beyin	7	11,9
Peritenoel karsinomatozis	1	1,7
Kalp	1	1,7
Trombozis	3	5,1
Pankreas	2	3,4
Tiroid	1	1,7
Nüks	1	1,7

Hastaların birinci basamak tedavi dağılımı incelendiğinde en sık kullanılan ajan pazopanib olup hastaların %39,7'si (n=23) pazopanib ile tedavi edilmiştir.

Bunu kabozantinib (%22,4; n=13) ve sunitinib (%20,7; n=12) takip etmektedir.

Daha düşük oranlarda interferon (%6,9; n=4) ve nivolumab (%3,4; n=2) kullanılmıştır. Ayrıca %6,9 (n=4) hastaya birinci basamak tedavi uygulanmamıştır.

Çalışmada ikinci basamak tedavi uygulamalarına bakıldığında, en sık tercih edilen ajan nivolumab olup hastaların %32,7'ı (n=19) bu immünoterapötik tedaviyi almıştır. Hedefe yönelik tedaviler arasında axitinib (%6,9; n=4) ve pazopanib (%6,9; n=4) benzer oranlarda kullanılırken, everolimus %5,2 (n=3) oranında tercih edilmiştir. Daha düşük sıklıkla kabozantinib (%1,7; n=1) ve sunitinib (%1,7; n=1) ikinci basamak seçenekleri olarak uygulanmıştır. Bununla birlikte, hasta grubunun yaklaşık yarısının (%44,9; n=26) ikinci basamak tedavi almadığı görülmüştür. Tedaviler kategorik olarak değerlendirildiğinde, hastaların %32,7'ı nivolumab tedavisi almış olup, %22,4'ü hedefe yönelik diğer ajanlar ile tedavi edilmiştir. Takip edilen süreç boyunca 11 hastada 3. Basamak tedaviye geçildiği görüldü.

Tablo 4.5 Tedavi Veri Dağılımları

	1. Basamak		2. Basamak		3. Basamak	
	n	%	n	%	n	%
Yok	4	6,9	26	44,9	47	81,1
İnterferon	4	6,9				
Sunitinib	12	20,7	1	1,7		
Pazopanib	23	39,7	4	6,9		
Kabozantinib	13	22,4	1	1,7	2	3,4
Axitinib			4	6,9	7	12,1
Everolimus			3	5,2	1	1,7
Nivolumab	2	3,4	19	32,7	1	1,7

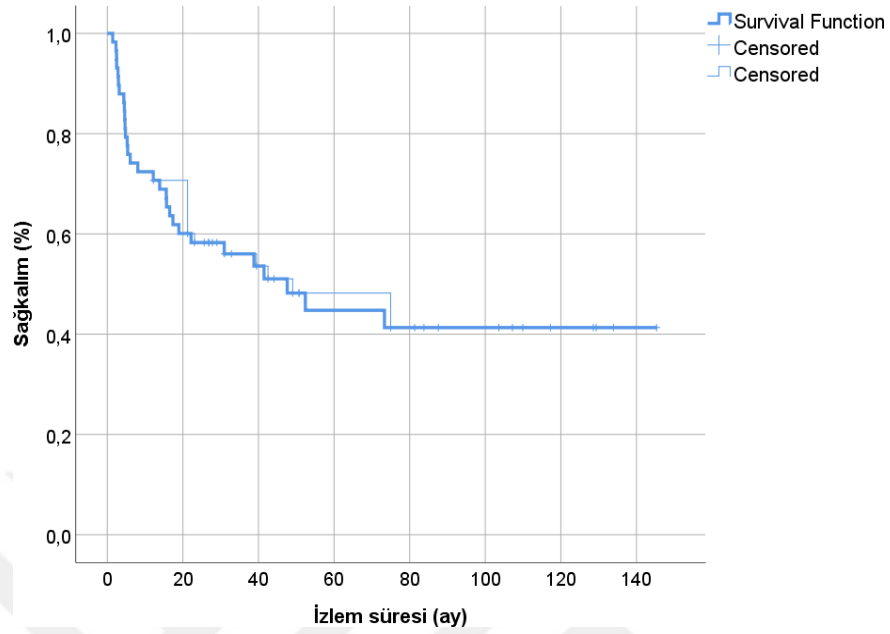
Tablo 4.6 Tedavi Gruplarına Göre Veri Dağılımı

		n	%
İkinci basamakta tedavi grupları	Yok	26	44,9
	Nivolumab	19	32,7
	TKI	13	22,4
Tüm basamaklarda Nivolumab kullanımı	Yok	36	62,1
	Var	22	37,9

4.1.Survival Analiz

Çalışmada toplam 58 hastanın metastaz sonrası genel sağkalımı değerlendirilmiştir. Genel sağkalım oranları sırasıyla 1 yıl %70,7 (42/58), 3 yıl %39,7 (23/58) ve 5 yıl %22,4 (13/58) olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım 47,6

ay olup 95% güven aralığı 2,1–74,1 aydır. Genel sağkalım süreleri Şekil 4-1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Genel Sağkalım

Cinsiyet değişkeni değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.895$). Erkeklerde medyan sağkalım 38,8 ay olarak belirlenirken, kadınlarda medyan 47.6 olup sağkalım daha uzun seyretmiştir.

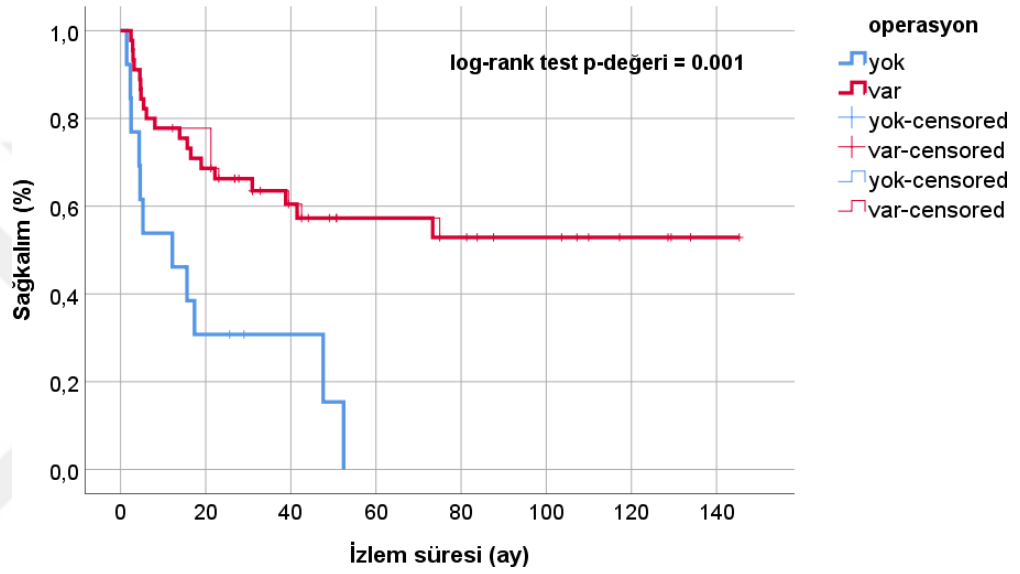
Tanı yaşı ≤ 60 olan medyan sağkalım 73,3 ay iken, >60 yaş grubunda bu süre 38,8 aya düşmektedir. Ayrıca 5 yıllık sağkalım oranı genç hastalarda %55,4 ile belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak sayısal farklılıklara rağmen tanı yaşına göre sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.364$).

Sigara kullanım durumuna göre değerlendirildiğinde, sigara içen hastalarda medyan sağkalım 22,2 ay bulunmuştur. Bununla birlikte, 1., 3. ve 5. yıllık sağkalım oranları sigara içen ve içmeyen gruplar arasında benzer seyretmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0.242$).

Alkol kullanımının genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde, alkol kullanan hastalarda medyan sağkalım 41,4 ay olup alkol kullanmayanlarda bu değer 52,4 aya kadar çıktığı görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre alkol

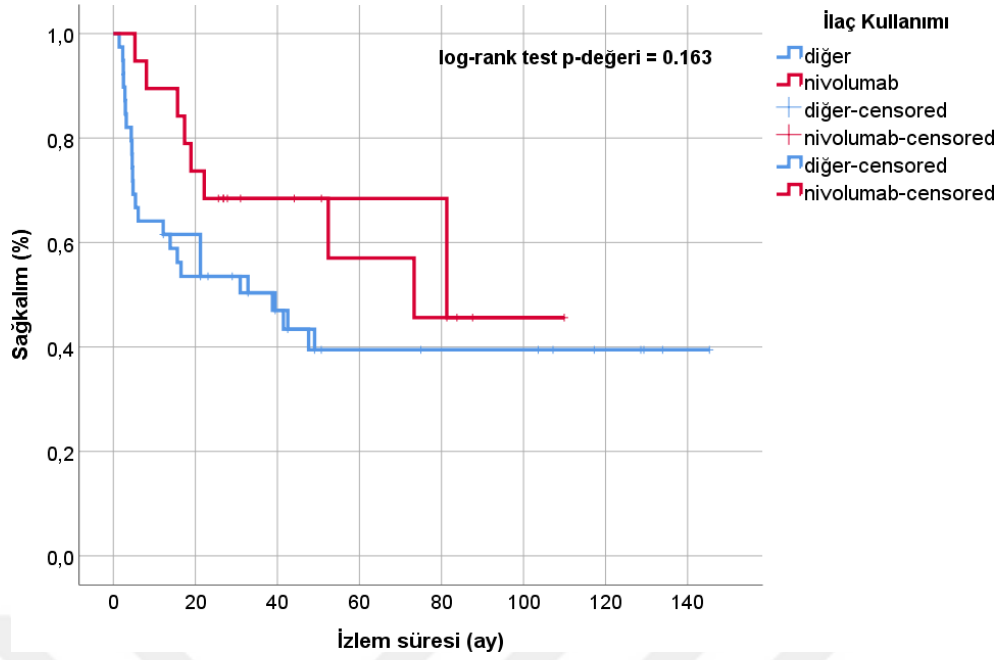
tüketiminin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($p=0.382$).

Operasyon uygulanan hastaların %57,3'ü 5 yılın sonunda sağkalmışken, operasyon uygulanmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım gözlenmemiştir. Ayrıca operasyon yapılmayan hastalarda medyan sağkalım 12,2 ay gibi oldukça düşük bir seviyededir. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Operasyon uygulanan ve uygulanmayan hastaların sağkalım süreleri Şekil 4-2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Operasyon Durumuna Göre Genel Sağkalım

Uygulanan sistemik tedavi şekline göre yapılan değerlendirmede, nivolumab kullanan hastalarda medyan sağkalıma ulaşamamış olup sağkalımın immunoterapi dışı hedefe yönelik tedavi kullanan veya hiç ilaç kullanmayan hastalara göre daha uzun sürdüğü anlaşılmaktadır. Bu durum Nivolumab kullanan ve kullanmayan hastaların sağkalım sürelerinin gösterildiği Şekil 4-3'ten de anlaşılmaktadır. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.163$). Sonuç olarak, tedavi türü sağkalımı etkileme eğilimi göstermiş olsa da bu çalışmada istatistiksel anlamlı bir üstünlük ortaya konulamamıştır.



Şekil 4.3 Nivolumab Kullanımına Göre Genel Sağkalım

Hipertansiyon varlığına göre değerlendirildiğinde, HT bulunan hastalarda sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.370$). Diyabeti olan hastalarda medyan sağkalım 16,5 ay iken diyabet olmayan hastalarda 52,4'tür. Sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.196$).

Akciğer metastazı varlığında medyan sağkalım 38,8 ay iken metastaz olmayanlarda bu değer 73,3 ay olarak hesaplanmıştır. Ancak sağkalım oranları değerlendirildiğinde her iki grup arasında belirgin bir fark olmadığı ve istatistiksel anlamlılık sağlanamadığı görülmektedir ($p=0.385$). Kemik metastazı bulunan hastalarda medyan sağkalım 47,6 ay olarak hesaplanmış olup, metastazı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.885$). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda medyan sağkalım 52,4 ay olup, metastazı olmayanlarla karşılaştırıldığında sağkalım oranları arasında belirgin bir fark bulunmamıştır ($p=0.601$). Sürrenal metastazı olan hastalarda medyan sağkalım 30,9 ay olup metastazı olmayanlara göre daha kısa bir sağkalım göstermektedir ($p=0.190$). Karaciğer metastazı bulunan hastalarda medyan sağkalım 16,5 ay ile çalışmadaki en düşük sürelerden biri olarak belirlenmiştir. Karaciğer metastazı olmayan hastalarda medyan sağkalıma ulaşamamıştır. Ancak grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir ($p=0.179$).

Beyin metastazı bulunan hastalarda medyan sağkalım 8,1 ay olup tüm gruplar içinde en düşük sağkalım değerlerinden biridir. Sağkalım oranları belirgin olarak düşmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.156$) (Tablo 4.7).



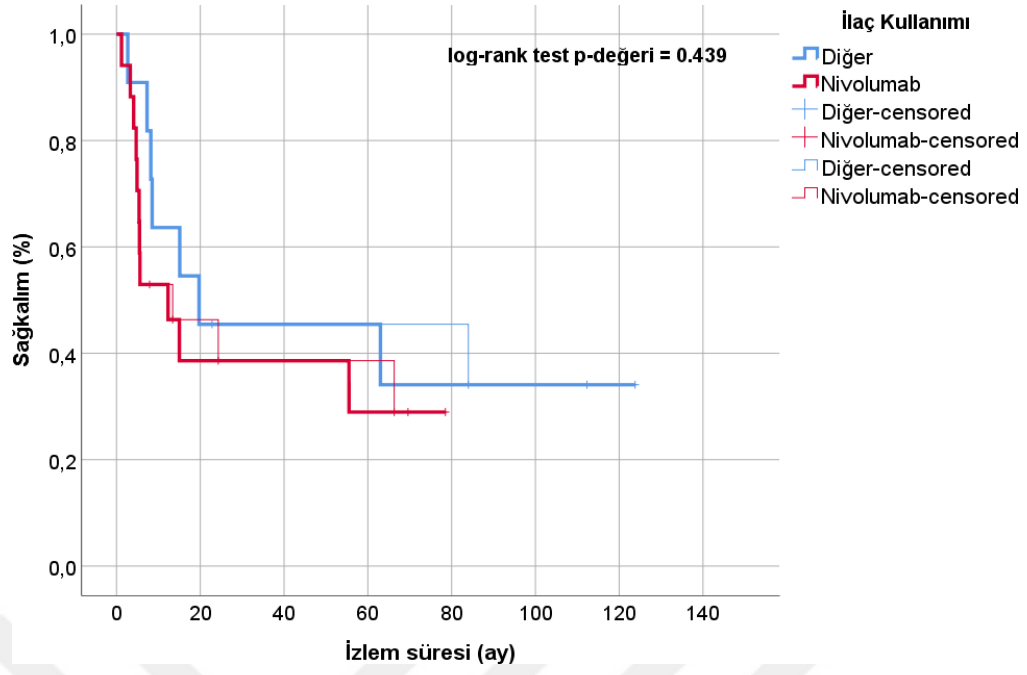
Tablo 4.7 genel sağkalım ve 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları

		Sağkalım Oranları			Genel sağkalım süresi (ay)		
		1 yıl	3 yıl	5 yıl	Medyan	%95 GA	p
	N	n (%)	n (%)	n (%)			
Genel sağkalım	58	42 (%70,7)	23 (%39,7)	13 (%22,4)	47.6	21.1-74.1	-
Cinsiyet							
Erkek	44	32 (%72,7)	15 (%53,6)	10 (%45,5)	38.8	0-89.4	0.895
Kadın	14	10 (%71,4)	8 (%64,3)	3 (%46,9)	47.6	NA	
Tanı yaşı							
≤ 60	26	19 (%73,1)	13 (%61,5)	9 (%55,4)	73.3		0.364
> 60	32	23 (%71,9)	10 (%50,7)	4 (%33,8)	38.8	14.1-63.5	
Sigara							
Var	30	20 (%66,7)	11 (%49,8)	7 (%39,6)	22.2	0-59.0	0.242
Yok	28	22 (%78,6)	12 (%63)	6 (%50,9)	NA	NA	
Alkol							
Var	10	9 (%90)	4 (%70)	2 (%46,7)	41.4	8.8-74.1	0.382
Yok	48	33 (%68,7)	19 (%53,3)	11 (%44,3)	52.4		
Operasyon							
Var	45	35 (%77,8)	21 (%63,5)	13 (%57,3)	NA	NA	0.001
Yok	13	7 (%53,8)	2 (%30,8)	0 (0 %)	12.2	0-25.1	
Tedavi							
Nivolumab	19	17 (%89,5)	8 (%68,4)	5 (%57)	NA	NA	0.163
Diğer	39	25 (%64,1)	15 (%50,4)	8 (%39,4)	38.8	6.0-71.6	
HT							
Var	22	16 (%72,7)	11 (%57,8)	9 (%57,8)	NA	NA	0.370
Yok	36	26 (%72,2)	12 (%55,4)	4 (%32)	41.5	11.5-71.5	
DM							
Var	10	6 (%60)	3 (%36)	2 (%24)	16.5	0-49.8	0.196
Yok	48	36 (%75)	20 (%60,3)	11 (%49,1)	52.4	11.1-93.8	
Akciğer							
Var	31	20 (%64,5)	11 (%50,9)	6 (%39,7)	38.8	3.2-74.4	0.385
Yok	27	22 (%81,5)	12 (%62,2)	7 (%51,9)	73.3	17.7-12.9	
Kemik							
Var	22	17 (%77,3)	10 (%59,1)	4 (%45)	47.6	0-99.6	0.885
Yok	36	25 (%69,4)	13 (%54)	9 (%44,9)	38.8	0-79.3	
Lenf nodu							
Var	18	12 (%66,7)	5 (%48,6)	3 (%36,5)	52.4	6.3-98.5	0.601
Yok	40	30 (%75)	18 (%59,4)	10 (%48)	30.9	0-70.7	
Sürrenal							
Var	11	9 (%81,8)	4 (%40,9)	0 (0%)	30.9	8.1-53.7	0.190
Yok	47	33 (%70,2)	19 (%59,6)	13 (%52,2)	NA	NA	
Karaciğer							
Var	4	3 (%75)	1 (%25)	1 (%25)	16.5	0-42.1	0.179
Yok	54	39 (%72,2)	22 (%58,9)	12 (%46,4)	NA	NA	
Beyin							
Var	5	2 (%40)	1 (%20)	1 (%20)	8.1	3.7-12.4	0.156
Yok	53	40 (%75,5)	22 (%59,4)	12 (%46,8)	52.4	13.8-91.0	

Çalışmada ikinci basamak tedaviden sonra 32 hastanın progresyonsuz sağkalımı değerlendirilmiştir (Tablo 3). İkinci basamak tedavi sonrası sağkalım oranları sırasıyla 1 yıl %53,6, 3 yıl %28,6 ve 5 yıl %25,0 olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım 15 ay olup %95 güven aralığı 4,5–25,5 ay arasında hesaplanmıştır. Kullanılan tedavi açısından değerlendirildiğinde, nivolumab kullanan hastalarda medyan hastalıksız sağkalım 12,3 ay olup diğer tedavileri kullanan hastalardan daha kısa bulunmuştur. Diğer ilaç kullanan hastalarda medyan sağkalım 48,5 ay olarak hesaplanmıştır. Ancak gruplar arasında bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.439$). Nivolumab kullanan ve kullanmayan hastalarda hastalıksız sağkalım süreleri tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 İkinci Basamak Tedaviden Sonra Progresyonsuz Sağkalım ve 1,3 ve 5 Yıllık Sağkalım Oranları

		Progresyonsuz Sağkalım Oranları			Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)		
		1 yıl n (%)	3 yıl n (%)	5 yıl n (%)	Medyan	%95 GA	p
Progresyonsuz Sağkalım	32	15 (53,6)	8 (28,6)	7 (%25,0)	15,0	4,5- 25,5	-
İlaç							
Nivolumab	19	10 (52,6)	6 (31,6)	3 (%15,8)	12,3	1,0- 23,6	0,439
İmmünoterapi dışı tedavi	13	10 (23,1)	6 (%46,2)	5 (38,5)	48,5	0,0- 73,9	



Şekil 4.4 İkinci Basamak Tedaviden Sonra Progresyonsuz Sağkalımın Nivolumab Kullanıma Göre Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda dışlama kriterleri dahil edilerek yapılan taramada 58 hasta üzerinde tarama yapılmış, mRCC hastalarının sağkalım sonuçları değerlendirilmiş ve demografik, klinik, patolojik ve tedaviye ilişkin değişkenlerin genel sağkalım (OS) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, mevcut literatürle genel olarak uyumlu olmakla birlikte, bazı parametrelerde çalışmamızın kendine özgü özellikler taşıdığını göstermektedir.

Çalışmanın sonucunda mRCC tanı yaş ortalaması $61,1 \pm 10,3$ (41-86) olup Massari ve arkadaşlarının 2021 yılında 1073 kişinin dahil edildiği çalışmada yaş ortalaması 56-59 olarak bulunmuş. Yapılan çalışmamızda yaş ortalaması biraz yüksek saptanmıştır. (Massari vd., 2021) Bianca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise yaş ortalaması 64 olarak saptanmış, çalışmamızda saptanan yaş ortalaması ile benzer olduğu görülmüştür. (Bianchi vd., 2012)

Çalışmamızda hastaların %75,9'u erkek %24.'i ise kadın olduğu görülmüştür. Massari ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da erkeklerde mRCC görülme oranı %74,1, Bianca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkeklerde hastalık görülme oranı %64 olarak bulunmuş. Bu bulgular, RCC'nin erkeklerde daha yüksek görülme sıklığının merkezler arasında değişmekle birlikte tutarlı bir eğilim olduğunu göstermektedir. (Bianchi vd., 2012; Massari vd., 2021) Cinsiyete göre sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,895$). Erkeklerin mRCC açısından daha yüksek risk taşıdığı bilinse de (Capitanio vd., 2018), sağkalım açısından belirgin bir avantaj veya dezavantaj literatürde de tutarlı biçimde gösterilememiştir. Çalışmamızdaki benzer sağkalım oranları, cinsiyetin prognostik etkisinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir. Tanı yaşı açısından <60 ve >60 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ($p=0,364$), kronolojik yaştan mRCC 'de tek başına güçlü bir prognostik belirteç olmadığını gösteren çalışmalarla uyumludur (Heng vd., 2013b). Ancak 60 yaş üzerindeki hastalarda 5 yıllık sağkalımın daha düşük bulunması, ileri yaşla birlikte artan komorbidite yükü ve tedavi toleransının azalması ile ilişkili olabilir.

Tamoyukı makıno ve arkadaşlarının yaptığı hipertansiyonun RCC klinik patolojik sonuçları üzerine yaptığı çalışmada, RCC tanılı hastaların %50,6 da HT saptanmıştır. Tarafımızca yapılan çalışmada komorbid hastalıklardan HT %38 oranında en sık komorbid hastalık olduğu görülmüştür. Makıno ve arkadaşları ile

yapılan çalışmaya uymasa da mevcut farklılığın onların çalışmasında RCC tanılı hastaların dahil edilmesi bizim çalışmamızda da metastatik hastalıkların kabul edilmesi olduğu düşünülmüştür.(Makino vd., 2020) Çalışmamızda RCC tanısı almış DM ek hastalık öyküsü olan hastalar %18,7'lik kısmı oluşturmaktaydı. Pd Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermiş ki DM tanılı hastalarda RCC gelişme ihtimali yüksek. Yine Joh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da DM tanılı hastalarda RCC riskinin gelişme sıklığının fazla olduğu gösterilmiş özellikle DM tanılı hastaların obezite ve HT birlikteliğinin bu riski arttırdığını söylemişlerdir.(Gupta vd., 2012; Joh vd., 2011) Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 'Diyabetin Renal Hücreli Karsinom Prognozu Üzerine Etkisi' konulu meta analiz çalışmasında DM tanılı RCC hastalarında daha düşük sağkalım olduğunu göstermişler özellikle opere RCC ile takip edilen hastalarda komplikasyon ve ölüm artışı olduğu gösterilmiştir.(L. Chen vd., 2015) Çalışmamızda RCC ve ek hastalık birlikteliği gösterilmiş fakat ek hastalığı olanların sağ kalım üzerine anlamlı olumsuz etkisi görülmemiştir. Hastalarımızın çoğunun ilk basamak tedavide TKI tedavisi almıştır ve TKI tedavi ajanlarının en sık görülen yan etkilerinden biri HT olup TKİ'nin hastanın hipertansif tedavisini predikte ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.(Barata & Rini, 2017)

Yapılan çalışmamızdaki alkol birlikteliği olan hastaların %17,2'lik yüzdelik dilime sahip olduğu görüldü. Karami ve arkadaşlarının yapmış olduğu alkol kullanımı olan hastaların RCC ile ilişkisi araştırılmış ve alkol alımında artış ile RCC gelişme sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda alkol tüketim miktarı ve alkol tüketimi olup RCC gelişmeyen hastalar incelenmemiştir fakat mRCC tanılı hastalarda alkol tüketim oranının yüksek olmadığı görülmüştür.(Karami vd., 2014) Minami ve arkadaşlarının Asyalı bir popülasyonda yapmış oldukları çalışmada alkol kullanımı ile RCC arasında anlamlı olmayan bir ilişki bulurken yoğun sigara kullanımı olan (≥ 40 paket/yıl) hastalarda RCC'de artış olduğu gözlenmiştir.(Minami vd., 2021) California'da yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında sigara içimi ile RCC arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sigarayı bırakanlarda bu riskin azaldığını hatta 10 yıl önce bırakmış olanlarda %30 RCC gelişme riskinin azaldığını göstermişlerdir. (Parker vd., 2008) Bizim çalışmamızda da hastaların %51,7sinin sigara kullandığı ve sigara kullanım yılının ortanca 40 (5-75) yıl olduğu saptanmıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında aktif sigara içicilerinde sigarayı

bırakmış olanlara göre artmış ölüm riski olduğunu göstermiştir. (Hunt vd., 2005) bizim çalışmamızda sigara kullanımının median OS üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ($p=0,242$) görülmüştür. Alkol kullanımının sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmaması ($p=0,382$) da literatürle paraleldir; alkol ile RCC prognozu arasındaki ilişkinin belirgin olmadığı daha önce gösterilmiştir.(Lew vd., 2011)

Yapılan çalışmamızda RCC alt tipleri incelendiğinde %84,5 ile en çok berrak hücreli RCC görülmüş bunu %5,2'lik oranla papiller alt tip izlemiştir. %3,4 kromofob ve %6,9 diğer RCC alt tipi görülmüştür. 350 tane RCC tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada %81,71berrak hücreli RCC %8,00 papiller tip RCC ve %10,29 diğer RCC alt tipleri olduğu görülmüştür. (T. Wang vd., 2022) Yapılan çalışmamızda da literatüre uyumlu ccRCC alt tipi en fazla görülmüştür. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ile de ccRCC yüksek oranda saptanması benzer bulunmuş, papiller RCC ve diğer alt tipleri için yüzdelerimizde farklılıklar olsa da mevcut hasta sayısı göz önüne alındığında anlamlı bir fark olduğu düşünülmemiştir.

Yapılan çalışmamızda %51 oranı ile en çok akciğere metastaz yapıldığı görülmüş sırasıyla %35,7 kemik, %32,3 lenf nodu %18,7 sürrenal ve %11,9 beyin metastazının takip ettiği görülmüştür. Bianca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık akciğer (%45,2) ve sırasıyla kemik (%29,5), lenf düğümleri (%21,8), karaciğer (%20,3), adrenal (%8,9), beyin (%8,1) beyin metastazı olduğu görülmüştür.(Bianchi vd., 2012) 2010-2015 yılları arasında yapılan SEER veri analizine göre mRCC de akciğer metastazı %54,9, kemik metastazı %37,7, karaciğer metastazı %19,5 ve beyin metastazı %10,4 olarak görüldüğü kaydedilmiştir.(Wei vd., 2021) Diğer yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında RCC'nin en sık akciğere ve daha sonra kemik metastazı yaptığı görülmüştür. Bulgularımız literatür destekler niteliktedir. Genel sağkalım değerlendirilmesine bakılacak olursa beyin metastazı gelişmiş hastaların OS 8.1 ay ile en düşük değere sahip olduğu görülmüş, beyin metastazı saptanan RCC tanılı hastalar üzerinde yapılmış çalışmanın OS 10,7 ay ile benzerlik göstermiştir.(Shuch vd., 2008) Farklı RCC tipleri ve metastaz bölgelerinin sağkalım değerlendirilmesi içeren başka bir çalışmada da mRCC 'de beyin ve karaciğer metastazlarının azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiş, çalışmamız da literatüre uygun en az sağkalımın sırasıyla beyin ve karaciğerde olduğu görülmüştür.(Dudani vd., 2021)

Hastalar kliniğimizde nefrektomi materyali, böbrek biyopsisi ve metastaz yerinden biyopsi ile tanı almışlardır. Çalışmamızda tanı anında metastatik olan hastalarda medyan OS'inin düşük opere takipte iken metastaz gelişenlerde ise medyan OS daha uzun hesaplanmıştır. Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da operasyon sonrası metastazın görülme süresi arttıkça sağ kalım süresinin arttığı belirtilmiştir(Gürkan vd., t.y.). Kliniğimizde sitoredüktif cerrahi uygulanan hasta grubu veya metastazektomi yapılan hasta grubu da mevcuttur fakat örneklem grubumuzun küçük olması nedeni sadece tanı anında opere olan hastalar üzerinde sağkalım değerlendirilmesi yapılmıştır. Seçilmiş vakalarda sitoredüktif cerrahinin özellikle immünoterapi alacak hastalar için genel sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(Kwan & Kapoor, 2009). Yine RCC ile takipte olup akciğer metastazı gelişmiş hastalarda metastazektomi yapılan ve metastazektomi yapılmayan arasındaki sağkalım çalışmasında metastazektomi yapılan hastaların genel sağkalımının daha yüksek olduğu görülmüştür(Pogrebniak vd., t.y.).

Tüm hasta grubunda 1 yıllık sağkalım oranının %70,7, 3 yıllık sağkalımın %39,7 ve 5 yıllık sağkalımın %22,4 olması, mRCC için beklenen mortalite eğrisini yansıtmaktadır.(Raimondi vd., 2019) Literatürde mRCC 'de 1 yıllık sağkalım oranları %60–75 arasında bildirilmiştir. Modern hedefe yönelik tedavi döneminde median OS'nin 25–30 aylara yükseldiği büyük faz III çalışmalarda gösterilmiş olsa da (Choueiri vd., 2016a; Motzer vd., 2015) , gerçek yaşam verilerinde bu oranlar geniş varyasyonlar göstermektedir. Çalışmamızda median OS'inin 47,6 ay olarak hesaplanması, hastalarımızın daha uzun izlem sürelerine sahip olması ve bir alt grubun uzun dönem sağkalım göstermesi ile ilişkili olabilir.

Tedavi alt gruplarına bakıldığında, nivolumab alan hastalarda median OS'e ulaşamaması ve 5 yıllık sağkalımın %57 olması, immünoterapilerin mRCC 'de sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı CheckMate-025 çalışması ile uyumludur. (Motzer vd., 2015) Ancak gruplar arası farkın anlamlı çıkmaması ($p=0,163$), hasta sayısının nispeten düşük olması ve tedavi heterojenliğinden kaynaklanmış olabilir. İmmünoterapi dışı hedefe yönelik tedavi alan grubun genel sağkalım süresi 38,8 ay saptanmış olup Choueiri ve arkadaşlarının yapmış olduğu Faz 3 çalışmasındaki OS oranının (18,8 ay) üzerinde olduğu görülmüştür(Choueiri vd., 2016b). Mevcut farklılığın hedefe yönelik tedavilerin tamamını tek bir grupta değerlendirilmesi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) hastalarında PFS değerlendirilmiş ve toplam 32 hastanın dahil edildiği analizde 1 yıllık PFS oranı %53,6, 3 yıllık PFS oranı %28,6, 5 yıllık PFS oranı ise %25,0 olarak bulunmuştur. Median PFS'nin 15 ay olarak hesaplanması, ileri evre RCC'de progresyonsuz sürenin genellikle kısa olduğunu gösteren mevcut literatürle uyumludur. Birçok faz III çalışmada mRCC için median PFS'nin 4–11 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (Choueiri vd., 2016b). Bu açıdan çalışmamızdaki PFS'nin daha yüksek bulunması, hasta seçimi, tedavi yanıtı ve izlem süreleri ile ilişkili olabilir.

Tedavi alt grupları incelendiğinde, nivolumab alan hastalarda 1-, 3- ve 5-yıllık PFS oranları sırasıyla %52,6, %31,6 ve %15,8 olarak bulunmuştur. Median PFS değeri bu grupta 12,3 ay olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, immün kontrol noktası inhibitörlerinin PFS'ye sınırlı katkı sağladığını belirten CheckMate-025 çalışması ile uyumludur; söz konusu çalışmada nivolumabın PFS katkısı everolimus ile benzer iken esas etkinliğin genel sağkalım (OS) üzerinde ortaya çıktığı bildirilmiştir.(Motzer vd., 2015) Nivolumab dışı verilen tedaviler tirozin kinaz inhibitörleri olarak tek grupta incelendiği tek tek ajan olarak karşılaştırma yapılmadığı göz önüne alınmalıdır. Pehlivan ve arkadaşlarının tek merkezli mRCC 'de ikinci basamak tedavilerin incelenmesi üzerine yapılan başka bir çalışmada progresyonsuz sağ kalım karşılaştırıldığında nivolumabın tirozin kinaz inhibitörü axitinibe göre PFS sağkalımın daha yüksek olduğu görülmüştür.(Pehlivan vd., 2023) El Rassy'nin yapmış olduğu bir meta analiz çalışmasında (çalışmalarda en sık everolimus olduğu için ana karşılaştırılma ajanı everolimus seçilmiş) everolimus'a göre PFS'ye daha iyi yanıt alınmış üç ajandan biri nivolumab olarak gösterilmiş.(El Rassy vd., 2017)

İmmünoterapi dışı hedefe yönelik tedavileri alan hastalarda ise 1 yıllık PFS'nin %23,1, 3 yıllık PFS'nin %46,2, 5 yıllık PFS'nin ise %38,5 olduğu görülmüştür. Median PFS değeri bu grupta 48,5 ay olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p=0,439$), bazı hastaların hedefe yönelik tedavilere erken ve güçlü yanıt göstermiş olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde hedefe yönelik ajanların (sunitinib, pazopanib, kabozantinib vb.) bazı hastalarda erken dönem PFS kazanımı sağladığını göstermiştir.(Rini vd., 2011) İmmünoterapi ve TKI tedavisinin karşılaştırıldığı CheckMate 214 çalışmasında

benzer PFS görülmüşken OS'nin İO kolunda belirgin uzun olduğu görülmüştür.(Motzer vd., 2018)



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma metastatik renal hücreli karsinom tanılı hastalarda ikinci basamak tedavilerin sağkalım üzerine etkisinin araştırılması için yapılmış retrospektif bir çalışmadır.

Çalışma 2015-2025 yılları arasında Bolu Abant izzet baysal üniversitesi tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran 58 metastatik renal hücreli karsinom tanılı hasta ile yapılmıştır. Hastaların ikinci basamak tedavilerini sağkalım değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların aldıkları tedaviler immünoterapi ve immünoterapi dışı hedefe yönelik tedavilerin karşılaştırılması için nivolumab alanlar ve immünoterapi dışı tedavi alanlar olarak sınıflandırılmıştır. Tedavide sağkalımı etkileyebilecek olan ek hastalıklar, demografik özellikler, metastaz bölgeleri incelenmiştir.

Yaş, cinsiyet, ek hastalıkların varlığı, sigara-alkol alışkanlıklarının sağkalım üzerine anlamlı etkisi istatistiksel olarak bulunmamıştır. Metastaz bölgeleri arasında sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Opere takipte metastaz gelişenler ve biyopsi ile tanı alanlar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Biyopsi ile tanı alan hastalar tanı anında metastaz saptanan hastalar ile aynı grupta olması nedeni sağkalım beklentisi daha düşük olup istatistiksel olarak sağkalım düşük çıkmıştır. Opere takipte olup metastaz saptanan RCC tanılı hastaların ise sağkalım istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

Tedavide immünoterapiler ve immünoterapi dışı hedefe yönelik ajanlar karşılaştırılmasında istatistiksel olarak sağkalımda üstünlükleri bulunmamakla birlikte literatürü destekleyecek şekilde nivolumabın sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur. Yine progresyonsuz sağkalım değerlendirilmesine bakılacak olunursa immünoterapi dışı hedefe yönelik tedavilerin PFS de daha etkin olduğu fakat OS değerlendirilmelerinde nivolumabın daha etkin olması literatür ile uyumludur.

RCC tanı insidansının son dönemlerde artması ve RCC tedavisi hala araştırılmaya, geliştirilmeye devam edilen bir süreçte tek merkezli bir çalışma ile kliniğimizdeki sağkalım verilerinin literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır. Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif taramada geniş tarih aralığının değerlendirilmesi, örnekleme sadece metastatik RCC tanılı hastaların dahil edilmesinden kaynaklı hasta sayısının az olması göz önünde bulundurularak

istatistiksel farklılıkların olduğu düşünölmüştür. Bu tarz çalışmaların geliştirilebilmesi için çok merkezli, çalışma tarihlerinin kısa tutulduğu, belirli tedavilerin ikili kıyaslamasının yapıldığı çalışmaların arttırılması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında APA atıf sistemi kullanılmıştır.

Alaghehbandan, R., Siadat, F., & Trpkov, K. (2023). What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? *Pathologica*, 115(1), 8. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-818>

Angori, S., Lobo, J., & Moch, H. (2022). Papillary renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Current Opinion in Urology*, 32(4), 344. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001000>

Atzpodien, J., Royston, P., Wandert, T., & Reitz, M. (2003). Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *British Journal of Cancer*, 88(3), 348. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6600768>

Barata, P. C., & Rini, B. I. (2017). Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), 507-524. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21411>

Bekema, H. J., MacLennan, S., Imamura, M., Lam, T. B. L., Stewart, F., Scott, N., MacLennan, G., McClinton, S., Griffiths, T. R. L., Skolarikos, A., MacLennan, S. J., Sylvester, R., Ljungberg, B., & N'Dow, J. (2013). Systematic Review of Adrenalectomy and Lymph Node Dissection in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 64(5), 799-810. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2013.04.033>

Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BRHK). (t.y.).

Bianchi, M., Sun, M., Jeldres, C., Shariat, S. F., Trinh, Q. D., Briganti, A., Tian, Z., Schmitges, J., Graefen, M., Perrotte, P., Menon, M., Montorsi, F., & Karakiewicz, P. I. (2012). Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Annals of Oncology*, 23(4), 973-980. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362>

Brahmer, J. R., Drake, C. G., Wollner, I., Powderly, J. D., Picus, J., Sharfman, W. H., Stankevich, E., Pons, A., Salay, T. M., McMiller, T. L., Gilson, M. M., Wang, C., Selby, M., Taube, J. M., Anders, R., Chen, L., Korman, A. J., Pardoll, D. M., Lowy, I., & Topalian, S. L. (2010). Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *Journal of Clinical Oncology*, 28(19), 3167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609>

- Cabanillas, G., Montoya-Cerrillo, D., Kryvenko, O. N., Pal, S. K., & Arias-Stella, J. A. (2022). "Collecting duct carcinoma of the kidney: diagnosis and implications for management". *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 40(12), 525-536. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.04.041>
- Campbell, S., Uzzo, R. G., Allaf, M. E., Bass, E. B., Cadeddu, J. A., Chang, A., Clark, P. E., Davis, B. J., Derweesh, I. H., Giambarrresi, L., Gervais, D. A., Hu, S. L., Lane, B. R., Leibovich, B. C., & Pierorazio, P. M. (2017). Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology*, 198(3), 520-529. <https://doi.org/10.1016/J.JURO.2017.04.100>;SUBPAGE:STRING:FULL
- Capitanio, U., Bensalah, K., Bex, A., Boorjian, S. A., Bray, F., Coleman, J., Gore, J. L., Sun, M., Wood, C., & Russo, P. (2018). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European urology*, 75(1), 74. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2018.08.036>
- Capitanio, U., Bensalah, K., Bex, A., Boorjian, S. A., Bray, F., Coleman, J., Gore, J. L., Sun, M., Wood, C., & Russo, P. (2019). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 75(1), 74-84. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2018.08.036>
- Castillo, V. F., Trpkov, K., & Saleeb, R. (2024). Contemporary review of papillary renal cell carcinoma—current state and future directions. *Virchows Archiv* 2024 485:3, 485(3), 391-405. <https://doi.org/10.1007/S00428-024-03865-X>
- Chen, L., Li, H., Gu, L., Ma, X., Li, X., Gao, Y., Zhang, Y., Shen, D., Fan, Y., Wang, B., Bao, X., & Zhang, X. (2015). The Impact of Diabetes Mellitus on Renal Cell Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Medicine*, 94(26), e1055. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001055>
- Chen, Y. W., Wang, L., Panian, J., Dhanji, S., Derweesh, I., Rose, B., Bagrodia, A., & McKay, R. R. (2023). Treatment Landscape of Renal Cell Carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, 24(12), 1889. <https://doi.org/10.1007/S11864-023-01161-5>
- Cho, E., Curhan, G., Hankinson, S. E., Kantoff, P., Atkins, M. B., Stampfer, M., & Choueiri, T. K. (2011). Prospective Evaluation of Analgesic Use and Risk of Renal Cell Cancer. *Archives of Internal Medicine*, 171(16), 1487-1493. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTERNMED.2011.356>
- Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., Mainwaring, P. N., Rini, B. I., Donskov, F., Hammers, H., Hutson, T. E., Lee, J.-L., Peltola, K., Roth, B. J., Bjarnason, G. A., Géczi, L., Keam, B., Maroto, P., Heng, D. Y. C., Schmidinger, M., Kantoff, P. W., Borgman-Hagey, A., ... Motzer, R. J. (2015). Cabozantinib versus Everolimus

in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373(19), 1814-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1510016>

Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., Tannir, N. M., Mainwaring, P. N., Rini, B. I., Hammers, H. J., Donskov, F., Roth, B. J., Peltola, K., Lee, J. L., Heng, D. Y. C., Schmidinger, M., Agarwal, N., Sternberg, C. N., McDermott, D. F., Aftab, D. T., Hessel, C., Scheffold, C., ... Motzer, R. J. (2016a). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(7), 917-927. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., Tannir, N. M., Mainwaring, P. N., Rini, B. I., Hammers, H. J., Donskov, F., Roth, B. J., Peltola, K., Lee, J. L., Heng, D. Y. C., Schmidinger, M., Agarwal, N., Sternberg, C. N., McDermott, D. F., Aftab, D. T., Hessel, C., Scheffold, C., ... Motzer, R. J. (2016b). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(7), 917-927. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

Christensen, B. R., Hajja, Y. M., Koshkin, V., & Barata, P. C. (2021). Update on First-Line Combination Treatment Approaches in Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. İçinde *Current Treatment Options in Oncology* (C. 22, Sayı 2). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00814-z>

Crispen, P. L., & Blute, M. L. (2009). Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: Classic, fat poor, tuberous sclerosis associated, and epithelioid. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, Zhou M, Remer EM, Novick AC, Campbell SC, Glickman Urological and Kidney Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH. İçinde *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (C. 27, Sayı 1, ss. 105-106). <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.11.012>

Cumberbatch, M. G., Rota, M., & Catto, J. W. (t.y.). more author) (2016) The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *European Urology*, 1, 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>

Dudani, S., De Velasco, G., Wells, J. C., Gan, C. L., Donskov, F., Porta, C., Fraccon, A., Pasini, F., Lee, J. L., Hansen, A., Bjarnason, G. A., Beuselinck, B., Pal, S. K., Yuasa, T., Kroeger, N., Kanesvaran, R., Reaume, M. N., Canil, C., Choueiri, T. K., & Heng, D. Y. C. (2021). Evaluation of Clear Cell, Papillary, and

- Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Network Open*, 4(1), e2021869-e2021869. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.21869>
- Edeline, J., Vauléon, E., Rioux-Leclercq, N., Perrin, C., Bensalah, C. V. K., & Laguerre, B. (2012). Safety and Efficacy of Sorafenib in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Growth and Metastasis*, 5, CGM.S7526. <https://doi.org/10.4137/cgm.s7526>
- El Rassy, E., Aoun, F., Sleilaty, G., Kattan, J., Banyurwabuke, B., Zanaty, M., Bakouny, Z., Albisinni, S., Peltier, A., & Roumeguere, T. (2017). Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: Efficacy and safety. *İçinde Future Oncology* (C. 13, Sayı 29, ss. 2709-2717). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0268>
- Elkassam, A. A., Allen, B. C., Sharbidre, K. G., Rais-Bahrami, S., & Smith, A. D. (2021). Update on the role of imaging in clinical staging and restaging of renal cell carcinoma based on the AJCC 8th edition, from the AJR special series on cancer staging. *American Journal of Roentgenology*, 217(3), 541-555. https://doi.org/10.2214/AJR.21.25493/ASSET/IMAGES/LARGE/09_21_25493_12B.JPEG
- Ellez, H. İ., Bayram, E., Demirciler, E., & Semiz, H. S. (2023). Paraneoplastic Hypereosinophilia in Locally Advanced Clear Cell Renal Carcinoma. *Cureus*, 15(5), e39726. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.39726>
- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Grünwald, V., Gillessen, S., & Horwich, A. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(5), 706-720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>
- Ficarra, V., Righetti, R., Pillonia, S., D'amico, A., Maffei, N., Novella, G., Zanolla, L., Malossini, G., & Mobilio, G. (2002). Prognostic Factors in Patients with Renal Cell Carcinoma: Retrospective Analysis of 675 Cases. *European Urology*, 41(2), 190-198. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(01\)00027-6](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(01)00027-6)
- Gago-Dominguez, M., Yuan, J. M., Castelao, J. E., Ross, R. K., & Yu, M. C. (1999). Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 81(3), 542. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6690728>
- Galsky, M. D. (2013). A prognostic model for metastatic renal-cell carcinoma. *The Lancet Oncology*, 14(2), 102-103. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70581-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70581-8)
- Garfield, K., & LaGrange, C. A. (2024). Renal Cell Cancer(Archived). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470336/>

- Goswami, P. R., Singh, G., Patel, T., & Dave, R. (2024). The WHO 2022 Classification of Renal Neoplasms (5th Edition): Salient Updates. *Cureus*, 16(4), e58470. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.58470>
- Gray, R. E., & Harris, G. T. (2019a). Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 99(3), 179-184. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0201/p179.html>
- Gray, R. E., & Harris, G. T. (2019b). Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 99(3), 179-184. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0201/p179.html>
- Gray, R. E., & Harris, G. T. (2019c). Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 99(3), 179-184. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0201/p179.html>
- Grivas, N., Kafarakis, V., Tsimaris, I., Raptis, P., Hastazeris, K., & Stavropoulos, N. E. (2014). Clinico-pathological prognostic factors of renal cell carcinoma: A 15-year review from a single center in Greece. *Urology Annals*, 6(2), 116. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.130552>
- Guan, P., Chen, J., Mo, C., Fukawa, T., Zhang, C., Cai, X., Li, M., Hong, J. H., Chan, J. Y., Ng, C. C. Y., Lee, J. Y., Wong, S. F., Liu, W., Zeng, X., Wang, P., Xiao, R., Rajasegaran, V., Myint, S. S., Lim, A. M. S., ... Tan, J. (2024). Comprehensive molecular characterization of collecting duct carcinoma for therapeutic vulnerability. *EMBO Molecular Medicine*, 16(9), 2132-2145. <https://doi.org/10.1038/S44321-024-00102-5>,
- Guo, R., Liang, Y., Yan, L., Xu, Z., & Ren, J. (2017). Erythrocytosis caused by giant chromophobe renal cell carcinoma: a case report indicating a 9-year misdiagnosis of polycythemia vera. *Chinese Journal of Cancer*, 36(1), 72. <https://doi.org/10.1186/S40880-017-0238-Z>
- Gupta, S. P., Mittal, A., Jha, D. K., Pandeya, D. R., & Sathian, B. (2012). Diabetes mellitus and renal cell carcinoma-a hospital based study from kathmandu valley. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(10), 4963-4965. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.10.4963>
- Gül, Ü. (2014). Böbrek Hücreli Karsinomda Risk Faktörleri ve Etyoloji. *Üroonkoloji Bülteni*, 13(3), 135-138. <https://doi.org/10.4274/uob.78>
- Gürkan, V., Erdoğan, Ö., Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, B., ve Travmatoloji Anabilim Dalı, O., Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, H., & ve Travmatoloji Kliniği, O. (t.y.). *TOTBİD Dergisi Türk Ortopedi ve Travmatoloji*

Birliđi Derneği Böbrek hücreli karsinomda kemik metastazı Bone metastasis in renal cell carcinoma. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.76>

- Haas, N. B., Manola, J., Uzzo, R. G., Flaherty, K. T., Wood, C. G., Kane, C., Jewett, M., Dutcher, J. P., Atkins, M. B., Pins, M., Wilding, G., Cella, D., Wagner, L., Matin, S., Kuzel, T. M., Sexton, W. J., Wong, Y. N., Choueiri, T. K., Pili, R., ... Dipaola, R. S. (2016). 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 (London, England)*, 387(10032), 2008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
- Hahn, A. W., Klaassen, Z., Agarwal, N., Haaland, B., Esther, J., Ye, X. Y., Wang, X., Pal, S. K., & Wallis, C. J. D. (2019). First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology oncology*, 2(6), 708-715. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.09.002>
- Hajj, P., Ferlicot, S., Massoud, W., Awad, A., Hammoudi, Y., Charpentier, B., Durrbach, A., Droupy, S., & Benoît, G. (2009). Prevalence of Renal Cell Carcinoma in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Chronic Renal Failure. *Urology*, 74(3), 631-634. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.078>
- Hegemann, M., Kroeger, N., Stenzl, A., & Bedke, J. (2018). Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. İçinde *World Journal of Urology* (C. 36, Sayı 6, ss. 849-854). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2215-9>
- Heng, D. Y. C., Wells, J. C., Rini, B. I., Beuselinck, B., Lee, J. L., Knox, J. J., Bjarnason, G. A., Pal, S. K., Kollmannsberger, C. K., Yuasa, T., Srinivas, S., Donskov, F., Bamias, A., Wood, L. A., Ernst, D. S., Agarwal, N., Vaishampayan, U. N., Rha, S. Y., Kim, J. J., & Choueiri, T. K. (2014). Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology*, 66(4), 704-710. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.034>
- Heng, D. Y. C., Xie, W., Regan, M. M., Harshman, L. C., Bjarnason, G. A., Vaishampayan, U. N., Mackenzie, M., Wood, L., Donskov, F., Tan, M. H., Rha, S. Y., Agarwal, N., Kollmannsberger, C., Rini, B. I., & Choueiri, T. K. (2013a). External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 14(2), 141. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)

- Heng, D. Y. C., Xie, W., Regan, M. M., Harshman, L. C., Bjarnason, G. A., Vaishampayan, U. N., Mackenzie, M., Wood, L., Donskov, F., Tan, M. H., Rha, S. Y., Agarwal, N., Kollmannsberger, C., Rini, B. I., & Choueiri, T. K. (2013b). External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 14(2), 141. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)
- Heng, D. Y. C., Xie, W., Regan, M. M., Warren, M. A., Golshayan, A. R., Sahi, C., Eigl, B. J., Ruether, J. D., Cheng, T., North, S., Peter, V., Knox, J. J., Chi, K. N., Kollmannsberger, C., McDermott, D. F., Oh, W. K., Atkins, M. B., Bukowski, R. M., Rini, B. I., & Choueiri, T. K. (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. *Journal of Clinical Oncology*, 27(34), 5794-5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION
- Henske, E. P., Cheng, L., Hakimi, A. A., Choueiri, T. K., & Braun, D. A. (2023). Chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell*, 41(8), 1383-1388. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.07.006>
- 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. *International journal of cancer*, 114(1), 101-108. <https://doi.org/10.1002/IJC.20618>
- Hutson, T. E. (2011). Targeted Therapies for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Evidence. *The Oncologist*, 16(S2), 14-22. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-s2-14>
- Iskandar, A. S., Zarrabi, K. K., & Tester, W. J. (2024). Renal cell carcinoma: entering the age of biomarkers. *The Canadian Journal of Urology™*, 31(4), 11921-11930.
- Ivanyi, P., Fröhlich, T., Grünwald, V., Zschäbitz, S., Bedke, J., & Doehn, C. (2024). The Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Deutsches Ärzteblatt International*, 121(17), 576. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.M2024.0147>
- Joh, H. K., Willett, W. C., & Cho, E. (2011). Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. *Diabetes Care*, 34(7), 1552-1556. <https://doi.org/10.2337/DC11-0132>;/DC1

- Kabaria, R., Klaassen, Z., & Terris, M. K. (2016). Renal cell carcinoma: links and risks. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 9, 45. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S75916>
- Kanser İstatistikleri. (t.y.). Geliş tarihi 15 Ağustos 2025, gönderen <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html>
- KARABULUT, Y. Y. (2018). Summary of the changes in 8th tnM staging of urological and male genital organs cancers. *Journal of Current Pathology*, 2(2), 57. <https://doi.org/10.5146/jcpath.2018.27>
- Karami, S., Daugherty, S. E., & Purdue, M. P. (2014). Short Report: A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 137(1), 238. <https://doi.org/10.1002/IJC.29359>
- Kim, H. L., Beldegrun, A. S., Freitas, D. G., Bui, M. H. T., Han, K. R., Dorey, F. J., & Figlin, R. A. (2003). Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: Implications for prognosis. *Journal of Urology*, 170(5), 1742-1746. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a>
- Koordinatörü, S., Murat, A., & Çeviri Editörleri, S. (2024). *Kanser 12. BASKI DEVITA, HELLMAN ve ROSENBERG ONKOLOJİNİN İLKELERİ VE UYGULAMASI*. <https://doi.org/10.37609/akya.3064>
- Kwan, K. G., & Kapoor, A. (2009). Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: The evolving role of surgery in the era of molecular targeted therapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3(3), 157-165. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e32832e466b>
- Le, X., Wang, X. B., Zhao, H., Chen, R. F., & Ge, P. (2020). Comparison of clinicopathologic parameters and oncologic outcomes between type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *BMC Urology*, 20(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/S12894-020-00716-0/TABLES/4>
- Leeman, J. E. (2023). Role of Radiation in Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 37(5), 921-924. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2023.04.015>
- Leveridge, M. J., Bostrom, P. J., Koulouris, G., Finelli, A., & Lawrentschuk, N. (2010). Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. İçinde *Nature Reviews Urology* (C. 7, Sayı 6, ss. 311-325). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.63>

- Lew, J. Q., Chow, W. H., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., & Park, Y. (2011). Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *British Journal of Cancer*, 104(3), 537. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6606089>
- Ljungberg, B., Hanbury, D. C., Kuczyk, M. A., Merseburger, A. S., Mulders, P. F. A., Patard, J. J., & Sinescu, I. C. (2007). Renal Cell Carcinoma Guideline. İçinde *European Urology* (C. 51, Sayı 6, ss. 1502-1510). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.03.035>
- Lobo, J., Ohashi, R., Amin, M. B., Berney, D. M., Comp  rat, E. M., Cree, I. A., Gill, A. J., Hartmann, A., Menon, S., Netto, G. J., Raspollini, M. R., Rubin, M. A., Tan, P. H., Tickoo, S. K., Tsuzuki, T., Turajlic, S., Zhou, M., Srigley, J. R., & Moch, H. (2022). WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology*, 81(4), 426-438. <https://doi.org/10.1111/HIS.14700>,
- Magyarl  ki, T., Busog  ny, I., Kaiser, L., S  k  sd, F., D  br  nte, R., Simon, B., Fazekas, A., & Nagy, J. (2001). Prognostic histological and immune markers of renal cell carcinoma. *Pathology and Oncology Research*, 7(2), 118-124. <https://doi.org/10.1007/BF03032577>,
- Makino, T., Izumi, K., Iwamoto, H., Kadomoto, S., Naito, R., Yaegashi, H., Shigehara, K., Kadono, Y., & Mizokami, A. (2020). The Impact of Hypertension on the Clinicopathological Outcome and Progression of Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Research*, 40(7), 4087-4093. <https://doi.org/10.21873/ANTICANRES.14407>
- Makino, T., Kadomoto, S., Izumi, K., & Mizokami, A. (2022). Epidemiology and Prevention of Renal Cell Carcinoma. İçinde *Cancers* (C. 14, Sayı 16). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers14164059>
- Massari, F., Di Nunno, V., Guida, A., Costa Silva, C. A., Derosa, L., Mollica, V., Colomba, E., Brandi, G., & Albiges, L. (2021). Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. *Clinical Genitourinary Cancer*, 19(1), 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.06.003>
- McDermott, D. F., Regan, M. M., Clark, J. I., Flaherty, L. E., Weiss, G. R., Logan, T. F., Kirkwood, J. M., Gordon, M. S., Sosman, J. A., Ernstoff, M. S., Tretter, C. P. G., Urba, W. J., Smith, J. W., Margolin, K. A., Mier, J. W., Gollob, J. A., Dutcher, J. P., & Atkins, M. B. (2005). Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients

- with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(1), 133-141. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206>
- Meng, L., Collier, K. A., Wang, P., Li, Z., Monk, P., Mortazavi, A., Hu, Z., Spakowicz, D., Zheng, L., & Yang, Y. (2023a). Emerging Immunotherapy Approaches for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cells*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.3390/CELLS13010034>
- Meng, L., Collier, K. A., Wang, P., Li, Z., Monk, P., Mortazavi, A., Hu, Z., Spakowicz, D., Zheng, L., & Yang, Y. (2023b). Emerging Immunotherapy Approaches for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cells*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.3390/CELLS13010034>
- Minami, T., Inoue, M., Sawada, N., Yamaji, T., Iwasaki, M., & Tsugane, S. (2021). Alcohol consumption, tobacco smoking, and subsequent risk of renal cell carcinoma: The JPHC study. *Cancer Science*, 112(12), 5068. <https://doi.org/10.1111/CAS.15129>
- Moch, H. (2016). WHO-ISUP-Graduierungssystem für Nierenkarzinome. *Pathologe*, 37(4), 355-360. <https://doi.org/10.1007/S00292-016-0171-Y>,
- Moch, H., & Ohashi, R. (2021). Chromophobe renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Pathology*, 53(1), 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.09.015>
- Motzer, R. J., Bacik, J., Schwartz, L. H., Reuter, V., Russo, P., Marion, S., & Mazumdar, M. (2004). Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 22(3), 454-463. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.132>
- Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., Tykodi, S. S., Sosman, J. A., Procopio, G., Plimack, E. R., Castellano, D., Choueiri, T. K., Gurney, H., Donskov, F., Bono, P., Wagstaff, J., Gaur, T. C., Ueda, T., Tomita, Y., ... Sharma, P. (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373(19), 1803-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1510665>
- Motzer, R. J., Memorial Sloan Kettering Cancer Center, P., Jonasch, E., Agarwal, N., Bagshaw, H., Baine, M., Carlo, M. I., Sloan Kettering Cancer Center Toni Choueiri, M. K., Costello, B. A., Derweesh, I. H., Desai, A., Ged, Y., Hopkins Kimmel Cancer Center Saby George, J., Gore, J. L., ω, M., Gunn, A., Haas, N., Jia, A. Y., Kaffenberger, S., ... MaryElizabeth Stein, B. (2025). *NCCN Guidelines Version 1.2026 Kidney Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures*. <https://www.nccn.org/home/>

Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Arén Frontera, O., Melichar, B., Choueiri, T. K., Plimack, E. R., Barthélémy, P., Porta, C., George, S., Powles, T., Donskov, F., Neiman, V., Kollmannsberger, C. K., Salman, P., Gurney, H., Hawkins, R., Ravaud, A., Grimm, M.-O., ... Escudier, B. (2018). Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 378(14), 1277-1290. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712126>

motzer2002. (t.y.).

Mueller-Lisse, U. G., & Mueller-Lisse, U. L. (2010). Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World Journal of Urology*, 28(3), 253-261. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0557-z>

Nelson, E. C., Evans, C. P., & Lara, P. N. (2007). Renal cell carcinoma: Current status and emerging therapies. *İçinde Cancer Treatment Reviews* (C. 33, Sayı 3, ss. 299-313). <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.12.005>

Nezami, B. G., & MacLennan, G. T. (2025). Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of its Histopathology, Genetics, and Differential Diagnosis. *International Journal of Surgical Pathology*, 33(2), 265-280. <https://doi.org/10.1177/10668969241256111>

Obezite ve aşırı kilo. (t.y.). Geliş tarihi 27 Ağustos 2025, gönderen <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Ozdemir, H. G. (t.y.). *Renal Hücreli Tümörlerin Genel Özellikleri*. <https://www.researchgate.net/publication/352063588>

Parker, A., Lohse, C., Cheville, J., Leibovich, B., Igel, T., & Blute, M. (2008). Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*, 15(4), 304-308. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.01994.x>

Pashai Fakhri, M., Serth, J., Bräsen, J. H., Ivanyi, P., Kuczyk, M. A., & Tezval, H. (2025). Chromophobe renal cell carcinoma – a rare kidney cancer with limited therapy options: a narrative review. *BMC Urology*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/S12894-025-01816-5>,

Pehlivan, M., Paksoy, N., Aydin, E., Basaran, M., & Ekenel, M. (2023). Comparison of second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma patients: A single-center experience. *Medicine*, 102(41), e35245. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035245>

- Petejova, N., & Martinek, A. (2016). Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. İçinde *Biomedical Papers* (C. 160, Sayı 2, ss. 183-194). PALACKY UNIV. <https://doi.org/10.5507/bp.2015.050>
- Péus, D., Newcomb, N., & Hofer, S. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. İçinde *BMC Medical Informatics and Decision Making* (C. 13, Sayı 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-72>
- Pezzicoli, G., Ciciriello, F., Musci, V., Salonne, F., Ragno, A., & Rizzo, M. (2023). Genomic Profiling and Molecular Characterization of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Current Oncology*, 30(10), 9276. <https://doi.org/10.3390/CURRONCOL30100670>
- Pogrebniak, H. W., Haas, G., Linehan, W. M., Rosenberg, S. A., & Pass, H. I. (t.y.). *Renal Cell Carcinoma: Resection of Solitary and Multiple Metastases*. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91136-W](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)91136-W)
- Pogrebniak, H. W., Haas, G., Linehan, W. M., Rosenberg, S. A., & Pass, H. I. (1992). Renal cell carcinoma: Resection of solitary and multiple metastases. *The Annals of Thoracic Surgery*, 54(1), 33-38. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91136-W](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)91136-W)
- Powles, T., Albiges, L., Bex, A., Comperat, E., Grünwald, V., Kanesvaran, R., Kitamura, H., McKay, R., Porta, C., Procopio, G., Schmidinger, M., Suarez, C., Teoh, J., de Velasco, G., Young, M., & Gillessen, S. (2024). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 35(8), 692-706. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2024.05.537/ATTACHMENT/DDC8D209-4331-47CC-AD80-DE8E0D7751C9/MMC1.PDF>
- Rabjerg, M., Guerra, B., Oliván-Viguera, A., Mikkelsen, M. L. N., Köhler, R., Issinger, O. G., & Marcussen, N. (2017). Nuclear localization of the CK2α-subunit correlates with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 8(1), 1613-1627. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13693>
- Raimondi, A., Randon, G., Sepe, P., Claps, M., Verzoni, E., De Braud, F., & Procopio, G. (2019). The Evaluation of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Open Challenges in the Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4263. <https://doi.org/10.3390/IJMS20174263>
- Rasmussen, F. (2013). Metastatic renal cell cancer. *Cancer Imaging*, 13(3), 374. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.9035>

Rassy, E., Flippot, R., & Albiges, L. (2020). Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12. <https://doi.org/10.1177/1758835920907504>;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION

Renal cell carcinoma: treatment options. (t.y.). <http://www.cancerhelp.org.uk>

Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., Kaprin, A., Szczylik, C., Hutson, T. E., Michaelson, M. D., Gorbunova, V. A., Gore, M. E., Rusakov, I. G., Negrier, S., Ou, Y. C., Castellano, D., Lim, H. Y., Uemura, H., Tarazi, J., Cella, D., Chen, C., Rosbrook, B., ... Motzer, R. J. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 378(9807), 1931-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)

Rini, B. I., Plimack, E. R., Stus, V., Gafanov, R., Hawkins, R., Nosov, D., Pouliot, F., Alekseev, B., Soulières, D., Melichar, B., Vynnychenko, I., Kryzhanivska, A., Bondarenko, I., Azevedo, S. J., Borchiellini, D., Szczylik, C., Markus, M., McDermott, R. S., Bedke, J., ... Powles, T. (2019). Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 380(12), 1116-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1816714>

Roberto, M., Botticelli, A., Panebianco, M., Aschelter, A. M., Gelibter, A., Ciccarese, C., Minelli, M., Nuti, M., Santini, D., Laghi, A., Tomao, S., & Marchetti, P. (2021). Metastatic Renal Cell Carcinoma Management: From Molecular Mechanism to Clinical Practice. *Frontiers in Oncology*, 11, 657639. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.657639/FULL>

Shuch, B., La Rochelle, J. C., Klatte, T., Riggs, S. B., Liu, W., Kabbinavar, F. F., Pantuck, A. J., & Belldegrun, A. S. (2008). Brain metastasis from renal cell carcinoma: Presentation, recurrence, and survival. *Cancer*, 113(7), 1641-1648. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23769>;WEBSITE:WEBSITE:ACSJOURNALS.ONLINEINELIBRARY.WILEY.COM;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:10970142;WGROU P:STRING:PUBLICATION

Shyam Sunder, S., Sharma, U. C., & Pokharel, S. (2023). Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 262. <https://doi.org/10.1038/S41392-023-01469-6>

- Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H., & Jemal, A. (2025). Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 75(1), 10-45. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21871;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>
- Simcock, R., & Wright, J. (2020). Beyond Performance Status. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 32(9), 553. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2020.06.016>
- Swami, U., Nussenzeig, R. H., Haaland, B., & Agarwal, N. (2019). Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Annals of Translational Medicine*, 7(Suppl 1), S18. <https://doi.org/10.21037/ATM.2019.01.50>
- Syed, M., Loya, A., Hameed, M., Akhtar, N., Mushtaq, S., & Hassan, U. (2022). Prognostic Significance of Percentage Necrosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Study of Factors Associated With Survival in Pakistani Patients. *American Journal of Clinical Pathology*, 157(3), 374-380. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAB136>
- Tarihi, G. (2014). Böbrek Hücreli Karsinomda Risk Faktörleri ve Etiyoloji Risk Factors and Etiology in Renal Cell Carcinoma. *Bulletin of Urooncology*, 13, 135-138. <https://doi.org/10.4274/uob.78>
- Trushkin, R. N., Isaev, T. K., Medvedev, P. E., Shcheglov, N. E., Variasin, V. V., Lysenko, M. A., Dmitriev, I. V., Balkarov, A. G., & Kesaeva, L. A. (2024). Renal cell carcinoma in a transplanted kidney: a retrospective evaluation. *BMC Nephrology*, 25(1), 237. <https://doi.org/10.1186/S12882-024-03673-0>
- Tsao, C. kai, Small, A. C., Kates, M., Moshier, E. L., Wisnivesky, J. P., Gartrell, B. A., Sonpavde, G., Godbold, J. H., Palese, M. A., Hall, S. J., Oh, W. K., & Galsky, M. D. (2013). Cytorductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World journal of urology*, 31(6), 1535-1539. <https://doi.org/10.1007/S00345-012-1001-3>
- Tsvian, M., Moreira, D. M., Caso, J. R., Mouraviev, V., & Polascik, T. J. (2011). Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 2027-2031. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9484>
- Vogel, C., Ziegel Müller, B., Ljungberg, B., Bensalah, K., Bex, A., Canfield, S., Giles, R. H., Hora, M., Kuczyk, M. A., Merseburger, A. S., Powles, T., Albiges, L., Stewart, F., Volpe, A., Graser, A., Schlemmer, M., Yuan, C., Lam, T., & Staehler, M. (2019). Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review.

Clinical Genitourinary Cancer, 17(2), e345-e355.
<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.024>

Wang, T., Huang, Y., Yang, L., Yang, Y., Li, D., Zhang, X., Ding, X., Wang, B., & Ma, X. (2022). Histological features suggestive of survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: A single-center experience. *Frontiers in Oncology*, 12, 980564. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.980564/FULL>

Wang, Y., Suarez, E. R., Kastrunes, G., de Campos, N. S. P., Abbas, R., Pivetta, R. S., Murugan, N., Chalbatani, G. M., D'Andrea, V., & Marasco, W. A. (2024). Evolution of cell therapy for renal cell carcinoma. *Molecular Cancer*, 23(1), 8. <https://doi.org/10.1186/S12943-023-01911-X>

Wei, H., Miao, J., Cui, J., Zheng, W., Chen, X., Zhang, Q., Liu, F., Mao, Z., Qiu, S., & Zhang, D. (2021). The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database. *Scientific Reports*, 11(1), 17822. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-97365-6>

Weikert, S., Boeing, H., Pischon, T., Weikert, C., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., Becker, N., Linseisen, J., Trichopoulou, A., Mountokalakis, T., Trichopoulos, D., Sieri, S., Palli, D., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P. H. M., Bueno-De-Mesquita, H. B., Verschuren, W. M. M., ... Riboli, E. (2008). Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *American journal of epidemiology*, 167(4), 438-446. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWM321>

West, H., & Jin, J. O. (2015). Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncology*, 1(7), 998-998. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2015.3113>

What is an MRI scan and what can it do? (2011). *Drug and Therapeutics Bulletin*, 49(12), 141-145. <https://doi.org/10.1136/DTB.2011.02.0073>,