



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ONKOLOJİ
HASTANESİNDE
TAKİBİ VE TEDAVİSİ YAPILAN BÖBREK HÜCRELİ
KARSİNOM HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

**DR. ÖMER FARUK ELÇİÇEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR 2021



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ONKOLOJİ
HASTANESİNDE
TAKİBİ VE TEDAVİSİ YAPILAN BÖBREK HÜCRELİ
KARSİNOM HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

**DR. ÖMER FARUK ELÇİÇEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET KÜÇÜKÖNER**

DİYARBAKIR 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	2
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3. Herediter Böbrek Kanseri	4
2.4. Histopatoloji	6
2.5. Klinik Bulgular.....	8
2.6. Tanı.....	9
2.6.1. Görüntüleme	9
2.6.2. Histolojik Tanı	10
2.7. Tarama.....	11
2.8. Evreleme.....	11
2.9. Prognostik Faktörler	13
2.9.1. Tümörün Anatomik Yayılımı	13
2.9.2. Histopatoloji.....	13
2.9.3. Klinik Faktörler.....	14
2.9.4. Moleküler Faktörler	14
2.9.5. Evre IV Hastalıkta Evreleme	14
2.10. Böbrek Hücreli Kanseri Tedavisi	16
2.10.1. Lokalize Hastalıkta Tedavi	16
2.10.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi.....	20
3.MATERYAL VE METOT.....	27
4.BULGULAR	28
4.1. Tanı Anında Erken Evre (Evre I-II-III) Hastaların Analizi.....	30
4.2. Tanı Anında İleri Evre (Evre IV) Hastaların Analizi	41
4.3. TKİ Tedavisi Alan Hastaların Analizi.....	48

5.TARTIŞMA	58
6.KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ.....	78



ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi ve deneyimiyle desteğini esirgemeyen ve bana değerli zamanını ayıran tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER'e teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca büyük katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ'a, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Zülfükar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım. Rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tüm yandal asistanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini hissettiğim, yolumu aydınlatan, hayatımın her aşamasında örnek aldığım babama ve anneme, hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli kardeşlerime teşekkür ederim.

Bu yoğun süreçte sabır gösteren, sevgisini ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili eşime, hayatıma anlam katan canım kızlarım Hafize Zeynep ve Sara'ya, son olarak asistanlık sürecimde hayatıma yeni bir renk katan küçük kızım Mahabad'a teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

ÖMER FARUK ELÇİÇEK

DİYARBAKIR 2021

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	5 Florourasil
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMPK	Adenozin monofosfat aktive protein kinaz
APC	Antijen prezente eden hücreler
BHK	Böbrek Hücreli Karsinom
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
Cr	Kreatinin
CRP	C-Reaktif Protein
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen-4
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPO	Eritropoetin
FDA	Food and Drug Administration
FLT3	FMS Related Tyrosine Kinase
GSK	Genel Sağlık
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C Virüsü
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF	Hypoxia Induced Factor
HPRC	Hereditör Papiller Renal Kanseri
HSK	Hastaliksız Sağlık
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MR	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PDGF	Platelet İlişkili Büyüme Faktörü
PDL-1	Programmed death-ligand 1
PET BT	Pozitron Emisyon Tomografisi

PSK	Progresyonsuz Sağkalım
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PTHrP	Parathormon benzer peptid
RCC	Renal cell carcinoma
RT	Radyoterapi
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF	Transforming Growth Factor
TKİ	Tyrosine Kinase Inhibitor
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
TSC	Tübero Skleroz Kompleksi
UICC	Union for International Cancer Control
UISS	UCLA Integrated Staging System
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	Von Hippel-Lindau

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Renal kanserlerin herediter formları	4
Tablo 2.2: Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2016 Böbrek karsinomu sınıflaması	6
Tablo 2.3: BHK için TNM evreleme sistemi AJCC UICC 8. Versiyon (2017)	12
Tablo 2.4: MSKCC risk skoru	15
Tablo 2.5: IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) kriterleri	15
Tablo 2.6: Berrak Hücreli Karsinomda birinci basamak tedavi	25
Tablo 2.7: Berrak Hücreli Karsinomda birinci basamaktan sonraki tedaviler	25
Tablo 2.8: Berrak Hücreli dışı karsinomda sistemik tedaviler	26
Tablo 4.1: Hastaların genel özellikleri	29
Tablo 4.2: Tanı anında erken evre (Evre I-II-III) hastaların genel özellikleri	31
Tablo 4.3: Tanı anında erken evre (Evre I-II-III) hastaların hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) sürelerinin analizi	40
Tablo 4.4: Tanı anında ileri evre (Evre IV) hastaların genel özellikleri	46
Tablo 4.5: Tanı anında ileri evre (Evre IV) hastaların genel sağkalım sürelerinin analizi	47
Tablo 4.6: TKİ alan hastaların genel özellikleri	49
Tablo 4.7: TKİ tedavisi alan hastaların progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) sürelerinin analizi	53
Tablo 4.8: TKİ alan hastaların bazı laboratuvar parametreleri	53
Tablo 4.9: Laboratuvar parametrelerinin sağkalıma etkisi	57

ŞEKİLLER

Şekil2.1: Kontrastlı BT görüntüsü, sağ böbrekte kitle	10
Şekil 4.1: Cinsiyete göre genel sağkalım grafiği	32
Şekil 4.2: Evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği	33
Şekil 4.3: Evreye göre genel sağkalım grafiği	33
Şekil 4.4: T Evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği	34
Şekil 4.5: T Evreye göre genel sağkalım grafiği	35
Şekil 4.6: N Evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği	36
Şekil 4.7: MSKCC risk skoruna göre hastalıksız sağkalım grafiği	37
Şekil 4.8: MSKCC risk skoruna göre genel sağkalım grafiği	37
Şekil 4.9: ECOG performans skoruna göre hastalıksız sağkalım grafiği	38
Şekil 4.10: ECOG performans skoruna göre genel sağkalım grafiği	39
Şekil 4.11: Evre 4 hastalarda cinsiyete göre genel sağkalım grafiği	41
Şekil 4.12: Evre 4 hastalarda Karnofsky skoru göre genel sağkalım grafiği	42
Şekil 4.13: Evre 4 hastalarda MSKCC risk skoruna göre genel sağkalım	43
Şekil 4.14: Evre 4 hastalarda ECOG performans skoruna göre genel sağkalım grafiği	44
Şekil 4.15: Evre 4 hastalarda nefrektomi durumuna göre genel sağkalım	45
Şekil 4.16: TKİ alan hastalarda MSKCC risk skoruna göre progresyonsuz sağkalım Grafiği	51
Şekil 4.17: TKİ alan hastalarda MSKCC risk skoruna göre genel sağkalım	51
Şekil 4.18: TKİ alan hastalarda cerrahi durumuna göre genel sağkalım grafiği	52
Şekil 4.19: Kalsiyum düzeyinin progresyonsuz sağkalıma etkisi	54
Şekil 4.20: Kalsiyum düzeyinin genel sağkalıma etkisi	55
Şekil 4.21: Nötrofil sayısının progresyonsuz sağkalıma etkisi	56
Şekil 4.22: Nötrofil sayısının genel sağkalıma etkisi	56

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Böbrek Hücreli Karsinom tanısı konan ve tedavi edilen hastaların demografik, klinik, patolojik özelliklerinin incelenmesi, sağkalım analizleri ve tedaviye ait prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca tirozin kinaz inhibitörlerinden Sunitinib ve Pazopanib tedavisi alan hastalarda etki, yan etki analizleri ve karşılaştırılması da amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 2006–2020 tarihleri arasında Böbrek Hücreli Karsinom tanısı konulmuş erişkin 202 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, patolojik özellikleri ve prognostik faktörler araştırıldı. Tümörün histopatolojik tipi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, nüks ve metastaz zamanı ve bölgeleri incelendi. Tirozin kinaz tedavisi kullanan hastalarda yanıt durumları ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım analizleri gruplar arasında yapıp prognostik faktörler incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 202 hastanın 55'i kadın (%27,2) 147'si erkekti (%72,8). Ortanca yaş 57 yıldır (21-83). En sık histolojik tip Berrak Hücreli karsinomdu (%59). Başvuru anında hastaların %57'si erken evre (Evre 1, 2, 3), %43'ü Evre 4'tü. Erken evre hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 47,5 ay, genel sağkalım 82,5 aydır. Erken evre hastalarda prognozu belirleyen faktörler tümörün evresi ($p=0,002$), MSKCC risk skoru ($p<0,001$), ECOG performans skoru ($p=0,002$) olduğu görüldü. Evre 4 hastalarda ortalama genel sağkalım 16,8 aydır. Evre 4 hastalarda prognozu anlamlı derecede değiştiren faktörler nefrektomi ($p=0,001$), Karnofsky skoru ($p<0,001$), MSKCC risk skoru ($p<0,001$), ECOG performans skoru ($p<0,001$) olarak görüldü. Ayrıca kalsiyum yüksekliği ($p<0,001$) ve nötrofil yüksekliğinin ($p=0,012$) genel sağkalımı kısalttığı görüldü. Sunitinib alan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım 11,1 ay, Pazopanib alan hastalarda 12,2 aydır. Her iki ilacın sağkalım açısından (sırasıyla $p=0,278$ ve $p=0,403$) farkı yoktu ancak Pazopanib alan hastalarda yan etki ve ilaç doz değişikliği daha az görülmüştü.

Sonuç: Tanıda BHK'li hastaların yaklaşık yarısı ileri evrede saptanmaktadır. Metastatik evrede prognostik faktörler özellikle hastanın performans skoru ve

MSKCC skoru iken erken evrede bunlara tanıda tümörün hangi evrede olduğu eklenmektedir. Tedavide kullanılan Sunitinib ve Pazopanib ilaçları arasında etkililikte fark olmadığı, yan etkiler açısından Pazopanib'in daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Böbrek hücreli karsinom, prognoz, tirozin kinaz inhibitör



ABSTRACT

Purpose: The aim of our study was to analyze patients who were diagnosed and treatment for renal cell carcinoma. We analyzed the demographics, clinical, pathological characteristics, survival analysis and prognostic factors of cases and their treatment. We also aimed to view patients who received tyrosine kinase inhibitors Sunitinib and Pazopanib and determine the effectiveness, side effects and comparison of these patients.

Method: Our study included the cases of 202 adult patients who received treatment for renal cell carcinoma between 2006 and 2020. Patients analyzed for demographic, clinical, laboratory, pathological characteristics and for treatment received as well as prognostic factors. We reviewed the histopathologic type of the tumor and the stage which the diagnosis was made. We studied the type of surgical treatment that was performed, as well as relapse and metastasis time and area. The response status of patients using tyrosine kinase inhibitors was evaluated. Comparison was made between the groups. We calculated the overall survival length and disease-free survival length and compared them between the groups.

Results: Of the 202 participants there were 55 females (%27,2) and 147 males (%72,8). The median age was 57 years (21-83). The most common histologic tumor type was Clear cell carcinoma (%59). At time of presenting %57 of patients was early stage (Stage 1,2,3), %43 were stage 4 patients. Metastasis was present in %39 of patients. Early-stage patients had a median disease-free survival of 47.5 months, and a overall survival length of 82.5 months. For early-stage patients prognostic factors included stage of the tumor ($p=0.002$), MSKCC risk score ($p=0.000$), and ECOG performance score ($p=0.002$). Stage 4 patients had a median overall survival length of 16.8 months. Stage 4 patients had prognostic factors that included nephrectomy ($p=0.001$), Karnofsky score ($p=0.000$), MSKCC score ($p=0.000$), and ECOG score ($p=0.000$). In addition, it was observed that correct calcium elevation ($p<0,001$) and neutrophil height ($p=0,012$) shorten overall survival. Patients who received Sunitinib had a median progression-free survival length of 11.1 months, where as patients who received Pazopanib were 12.2 months. Both drugs did not differ in terms of survival

(in order of $p=0,278$ and $p=0,403$), but less side effects and drug dose changes were observed in patients who received Pazopanib.

Conclusion: Approximately half of the patients with RCC at diagnosis are detected at advanced stage. While the prognostic factors in the metastatic stage are especially the patient's performance score and the MSKCC score, in the early stage, the stage of the tumor at the diagnosis is added to these. There was no difference in efficacy between Sunitinib and Pazopanib drugs used in the treatment. It was concluded that Pazopanib is more advantageous in terms of side effects.

Keywords: Renal cell carcinoma, prognosis, tyrosine kinase inhibitors



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hücreli karsinom (BHK) yetişkinlerde en sık görülen böbrek kanseri olup, adenokarsinom hücre tipinde olan böbrek parankim kanserleridir. Yetişkin malignitelerinin yaklaşık %3'ünü ve böbreklerden kaynaklanan neoplazmların %90'dan fazlasını oluşturur (1). Son yıllarda BHK insidansının giderek arttığı gözlenmektedir. Bunun değişik nedenlerle yapılan görüntülemelerin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konan olguların artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür (2). ABD'ye ait 2009-2015 yılları arasındaki veriler incelendiğinde böbrek hücreli karsinom ile başvuran hastaların %65'inde hastalık sadece böbreğe lokalize, %17'sinde bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %16'sında metastatik durumda olup, %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır (3).

Böbrek hücreli karsinom, böbreklerin retroperitoneal yerleşimi nedeniyle sıklıkla hastalığın doğal seyrinin ileri dönemlerine kadar palpe edilemez ve asemptomatik kalır. Belirti ve semptomlar daha çok lokal invazyon veya uzak metastazlarla ilgilidir. Klasik triad olarak tanımlanan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve karında ele gelen kitle ise artık hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (4,5).

Lokalize hastalıkta cerrahi rezeksiyon lokal hastalıkta en etkili, kür sağlayabilen tedavi yöntemidir. Metastatik böbrek hücreli karsinom hastalarında sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerine faydası gösterilememiştir (6). Son yıllarda moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile böbrek hücreli karsinomda hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmaktadır (7).

Bu çalışmada 2006-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Hastanesinde Böbrek Hücreli Karsinom tanısı ile takip ve tedavi edilen erişkin hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerinin incelenmesi, prognostik faktörlerin araştırılması, yaşam analizlerinin yapılmasıdır. Tümörün histopatolojik tipi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, nüks ve metastaz zamanı ve bölgeleri incelenmesi planlandı Ayrıca tirozin kinaz inhibitörlerinden Sunitinib ve Pazopanib tedavisi alan hastalarda tedavinin etki, yan etki ve sağkalım analizlerinin değerlendirilmesi ve gruplar arası karşılaştırma amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

BHK yetişkinlerde en sık görülen böbrek kanseri olup, adenokarsinom hücre tipinde olan böbrek parankim kanserleridir. Yetişkin malignitelerinin yaklaşık %3'ünü ve böbreklerden kaynaklanan neoplazmların %90'dan fazlasını oluşturur (1). Sağlık bakanlığı verilerine göre erkeklerde en sık görülen on kanser türünün toplam kanser içindeki dağılımında böbrek kanseri %2,8 ile 7.sıradadır. Böbrek kanseri insidansı 100.000'de 6,8'dir (8). Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık yüzde 50 daha yaygındır (9).

Son yıllarda böbrek hücreli karsinom insidansının giderek arttığı gözlenmektedir. Bunun değişik nedenlerle yapılan görüntülemelerin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konan olguların artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür (2).

NCI (National Cancer Institute) ve SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) tarafından 2012 ile 2016 yılları arasındaki istatistiklere göre 65 ile 74 yaş arası görülme sıklığı en yüksek yaş grubu olup, ortalama görülme yaşı 64'tür. 40 yaşın altı nadir ve çocuklarda çok nadirdir (3, 10, 11).

SEER kaydından gelen 29.000'den fazla vakanın analizinde, başvuru sırasında tümörlerin boyutunda düzenli bir azalma olmuştur. Bu muhtemelen abdominal görüntülemede saptanan çok sayıda tesadüfi tümörden kaynaklanmaktadır. Ulusal Kanser Veri tabanından elde edilen veriler, Evre I tümörlerin büyüklüğü 1993 yılında ortalama 4,1 cm iken 2003'te 3,6 cm'ye düştüğünü göstermiştir (3).

ABD'ye ait 2009-2015 yılları arasındaki veriler incelendiğinde böbrek hücreli karsinom ile başvuran hastaların %65'inde hastalık sadece böbreğe lokalize, %17'sinde bölgesel lenf nodlarına yayılmış, %16'sında metastatik durumda olup %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır (3).

Son otuz yıldaki istatistikler incelendiğinde hastaların 5 yıllık sağkalım oranları artmaktadır. 1975'lerde 5 yıllık sağ kalım %50 civarı iken SEER'in 2009-2015 yılları arası istatistiklerinde %74,8 olarak bulunmuştur (3).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

BHK etiyojisinde birçok çevresel, hormonal, hücresel ve genetik faktörün etkili olduğu bildirilmiştir. Sigara içilmesinin BHK gelişim riskini, kullanılan süre ile ilişkili olarak arttırdığı ve BHK hastalarının %30'unun etiyojik nedeni sigaradır. Hiç sigara içmeyenlere kıyasla risk erkeklerde yaklaşık %50, kadınlarda %20 artmıştır. Sigara kullananlarda başvuru esnasında daha ileri evre hastalık olduğu görünmektedir (12,13).

Obezite ve hipertansiyonun bağımsız olarak böbrek kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu ve hipertansiyonun erkek ve kadınlarda uzun süreli takipte böbrek kanseri ile güçlü bir ilişki gösterdiği görülmüş. Bu ilişkilerin mekanizmaları bilinmemektedir ve spesifik antihipertansif ilaç tedavisinin böbrek kanseri riskini azaltmada rolü yoktur (14,15).

Yapılan bir meta analizde böbrek taşı olanlarda BHK ve böbrek kökenli transizyonel hücreli karsinom riski yüksek bulunmuştur (16).

Edinilmiş kistik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda BHK sıklığı daha yüksek bulunmuştur (17,18).

Nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımı ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Parasetamol, asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçların uzun süreli kullanımını ile ilgili yapılan bir meta analizde BHK riskini arttırdıkları bildirilmiştir (19). Geniş kapsamlı bir çalışmada ise parasetamol ve asetilsalisilik asit kullanımının risk arttırmadığı, asetilsalisilik asit dışı nonsteroidal antiinflatuar ilaçların riski arttırdığı bildirilmiştir. Bu risk artışı kronik kullanımında daha yüksek bulunmuştur (20).

HCV pozitif hastalarda BHK görülme sıklığı artmış olup, bu hastalarda daha genç yaşlarda BHK görülmektedir (21).

Trikloretilen, X ışınları, gamma radyasyon, arsenik, kadmiyum ve içme suyundaki radonun BHK ile ilişkili olabileceği bildirilmişse de daha net çalışmalara ihtiyaç vardır (22).

Böbrek kanserleri çoğunlukla sporadik olmakla beraber yaklaşık %3-5 oranında herediter geçişli formları da mevcuttur (23).

2.3. Herediter Böbrek Kanseri

BHK'nin birinci derece akrabada görülmesi, 40 yaştan önce görülmesi, bilateral ve multifokal olması herediter geçişli formları düşündürmektedir (24). Herediter geçişli olan altı sendrom tanımlanmıştır; Von Hippel Lindau (VHL), Herediter Papiller Renal Kanseri (HPRC), Birt-Hogg-Dube sendromu, Herediter Leiomyomatöz Renal Kanseri, Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanseri ve Tübero Skleroz Kompleksi (TSC) (40) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Renal Kanseri Herediter Formları.

	Gen	Histolojik özellik
Von Hippel-Lindau	VHL	Berrak Hücreli
Herediter Papiller Renal Kanseri	MET	Tip 1 Papiller hücreli
Birt-Hogg-Dube	FLCN	Kromofob hücreli/Onkositom
Herediter Leiomyomatöz Renal Kanseri	FH	Tip 2 Papiller hücreli
Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanseri	Süksinat Dehidrogenaz D	Berrak hücreli /Kromofob
Tübero Skleroz Kompleksi	TSC1/TSC2	Anjiyomyolipom, Berrak Hücreli, Kromofob

Von Hippel-Lindau (VHL) otozomal dominant geçişli, birçok benign ve malign tümörle ilişkilidir. VHL geni 3. kromozomun kısa kolunda yer alır ve bu gen bozukluğunun görülme sıklığı 36000'de 1'dir. Bu sendromla ilişkili tümörler; hemanjiomlar, hemanjioblastomlar, Berrak hücreli böbrek karsinomu, feokromasitoma ve pankreas seröz kistadenomudur (25). Mortalitenin en sık sebebi Berrak hücreli böbrek karsinomlarıdır. VHL'de görülen Berrak hücreli tümörler, multifokal ve bilateraldir (26). VHL'de böbrekte multiple kistler görülmekte olup iyi huylu olanların da premalign lezyon olduğu düşünülmektedir. Solid kısımları hemen daima BHK ile ilişkili bulunmuştur (27). VHL geni (3p-25) tümör süpresör gen olup bu genin ürünü olan VHL proteini HIF-1 α (Hipoksi ile indüklenen faktör) ve HIF-2 α 'yı kontrol eder. Hipoksinin olmadığı durumlarda bu iki faktör hidroksillenir ve VHL proteini tarafından bağlanıp proteozomlarda hızlıca parçalanır. Hipoksik durumlarda ise bu işlemler gerçekleşmez, HIF-1 α ve HIF-2 α düzeyleri artar, vasküler endotelial growth faktörü (VEGF), platelet derived growth faktörü (PDGF), transforming growth faktörü (TGF), eritropoietinin gibi çeşitli anjiyogenik faktörlerin ekspresyonu olur. VHL sendromunda VHL geni fonksiyonel

olmadığından sürekli bir hipoksi durumu gibi bu faktörler sentezlenip karsinogeneze neden olduğu düşünülmektedir (28, 29).

Hereditör Papiller Renal Karsinom (HPRC), hereditör geçişli ve tip 1 papiller BHK riskini arttıran otozomal dominant geçişli bir sendromdur (30). HPRC 7. kromozom uzun kolunda yer alan MET protoonkogeninde bozukluk tirozin kinaz aktivitesini arttırmakta, hepatosit büyüme faktörü (HGF) üzerinden karsinogeneze sebep olmaktadır. Hastaların çoğunda tümörler bilateral ve multifokaldır (31).

Birt-Hogg-Dube sendromu, bilateral ve multifokal böbrek kanserlerinin yanı sıra çeşitli pulmoner ve dermatolojik lezyonların geliştiği hereditör bir sendromdur. 17. kromozomun kısa kolunda bulunan FLCN (folikülün) geninde mutasyon mevcuttur. Bu gen mTOR (mammalian target of rapamycin) ve AMPK (adenozin monofosfat aktive protein kinaz) yollarını düzenler (32). Bu sendromda görülen böbrek tümörleri; Kromofob hücreli karsinom, Berrak hücreli karsinom, Onkositik kanserler ve Onkositomalardır (33).

Hereditör Leiomyomatoz Renal Hücreli Kanser sendromunda, kutanöz ve cilt leiomyomları ve tip 2 Papiller BHK riski artmıştır. 1. kromozomun uzun kolunda yer alan ve krebs döngüsü enzimlerinde fumarat hidrataz enzimini kodlayan gende mutasyon mevcuttur. Fumarat birikimi psödohipoksi durumu oluşturup VHL'dekine benzer bir şekilde karsinogeneze neden olmaktadır. Hastaların %20-30'unda böbrek tümörleri görülmekte olup, erken dönemlerde bile metastaz yapma eğiliminde olan agresif seyirli tümörlerdir (34-36).

Süksinat Dehidrogenaz Hereditör Renal kanser, bir krebs döngüsü enzimi olan süksinat dehidrogenaz eksikliğine bağlı gelişen paraganglioma, feokromositoma ve böbrek hücreli kanserlerin görülebildiği otozomal dominant bir sendromdur. BHK erken yaşta ortaya çıkmakta olup çoğunlukla Berrak hücreli veya Kromofob hücreli tiplerdir. Erken başlangıçlı, bilateral veya multifokal tümörü olup ailede feokromositoma, paraganglioma öyküsü olanlarda genetik analiz önerilmektedir (37,38).

Tüberoiz Skleroz Kompleksi, hamartin (TSC-1) veya tuberin (TSC-2) tümör süpresör gen bozukluğuna bağlı gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Tipik olarak böbreklerde bilateral ve multifokal anjiyomiyolipom görülmekle beraber, %5'inden azında böbrek hücreli karsinom gelişmektedir (39).

2.4. Histopatoloji

Daha önce 3 cm'den küçük lezyonlar benign kabul edilmekteyken, artık küçük tümörlerin bile malign özellik gösterebileceği bilinmektedir. Bu nedenle boyut yerine histolojik kriterlerle sınıflandırılmaya gidilmiştir (41). Burada morfoloji, büyüme paterni, köken aldığı hücre, histokimyasal özellikler ve moleküler özelliklerine göre ayırım yapılmaktadır. Bu nedenle solid böbrek kitlelerinde tanı için rezeksiyon ve biyopsi önerilmektedir (42). DSÖ 2016'da BHK'leri pek çok alt sınıfa ayırmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 Böbrek Karsinomu sınıflaması (43).

1. Berrak hücreli karsinom	9. Herediter leiomyomatozis ilişkili böbrek hücreli karsinom
2. Papiller hücreli karsinom	10. Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili böbrek hücreli karsinom
3. Kromofob hücreli karsinom	11. Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
4. Toplayıcı kanal (Bellini) karsinomu	12. Tübulokistik böbrek hücreli karsinom
5. Renal medüller karsinom	13. Kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom
6. Onkositom	14. Berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom
7. Multiloküler şeffaf hücreli karsinom	15. MITF (Microphthalmia transcription Factor) ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinom
8. Papiller adenom	16. Böbrek hücreli karsinom, sınıflandırılmayan

BHK'nin birçok alt tipi bulunmakla birlikte çoğunluğu Berrak Hücreli (%75-85), Papiller (%10-15), Kromofob (%5-10), Onkositik (%3-7), toplayıcı kanal (Bellini) kökenli (<%1) alt tiplerine aittir (44). %5'inden azı sınıflandırılmayan tiplerdir ve bazı çalışmalarda prognozlarının Berrak Hücreli tipe göre daha kötü olduğu belirtilmiştir (45).

Berrak hücreli karsinom, en sık olan tip olup proksimal tübülden gelişmektedir. 3. kromozomda delesyon vardır. Çoğu tek taraflı ve solid olmakla birlikte, bilateral veya multifokal olması hereditör formlarda görülmektedir. Sporadik formlarda da VHL gen mutasyonu görülebilmektedir (46,47).

Papiller hücreli karsinom, sıklık olarak birçok çalışmada Berrak hücreliden sonra ikinci sırada görülmüş olup BHK'lerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Proksimal tübülden köken alıp,

bilateral ve multifokal olma ihtimali daha yüksektir. Papiller hücreli karsinomların yaklaşık üçte ikisi erken evrede tanı alıp, daha iyi sağkalım sağlamaktadırlar (48). Histopatolojik olarak tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılırlar. Tip 1 met onkogen mutasyonu ile ilişkili olup daha iyi prognoza sahiptir (49).

Kromofob hücreli karsinom, BHK'lerin %5-10'unu oluşturur, kortikal toplayıcı kanalların interkale hücrelerinden köken alır. Prognoz olarak Berrak hücreli tipten daha iyidir. Bunu nedeni daha erken evrede tanı almaları olduğu tahmin edilmektedir. Hem sporadik hem de herediter formları mevcuttur (50,51).

Onkositoma kortikal toplayıcı kanal interkale hücrelerden köken alan, çoğunlukla iyi diferansiye hücrelerden oluşmuş, benign karakterli, kapsüllü, invazyon yapmayan tümörlerdir. Böbrek tümörlerinin yaklaşık %3-7'sini oluştururlar (52,53). Sporadik olanlar tek taraflı ve tek olma eğilimindedir. Tübero Skleroz Kompleksinde ve Birt-Hogg Dube sendromunda bilateral ve multiple onkositomlar tanımlanmıştır (54,55). Bazen BHK'den ayrımı histolojik olarak zor olabilir. Metastaz gösteren onkositomların muhtemelen Kromofob hücreli karsinom oldukları düşünülmektedir (56).

Toplayıcı kanal (Bellini) kökenli karsinomlar nadir olmalarına rağmen daha genç yaşlarda görülür. Agresif seyirli bir tümör olup çoğu vaka tanıda ileri evre ve metastatiktir. Genellikle gros hematüri görülür (57,58).

Böbrek Medüller karsinomu, çoğunlukla orak hücre hastalığıyla beraber görülen nadir ve agresif seyirli tümörlerdir (59).

BHK'lerin yaklaşık %5'i sınıflandırılmayan tip olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda bu karsinomların Berrak Hücreli tipe göre daha kötü prognozlu olduğu belirtilmişse de evre göz önüne alındığında benzer prognozlu olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (60-62).

Sarkomatoid farklılaşma ayrı bir histolojik alt tip olmayıp, diğer BHK alt tipleriyle beraber gelişebilmektedir (63). Daha agresif seyirli tümörlerdir, tanı anında hastaların yaklaşık %75'inin metastatik olduğu görülmüştür (64).

2.5. Klinik Bulgular

BHK birçok farklı semptomla prezente olabilir fakat birçok hasta ileri evre olana kadar asemptomatiktir. Tesadüfen tanı konulanlar dışındaki hastalarda semptomlar lokal invazyon ve metastazlarla ilişkilidir. Tanı anında hastaların yaklaşık dörtte birinde uzak metastaz veya ilerlemiş lokal hastalık görülmüştür (65). Semptomatik hastalarda 5 yıllık sağkalım %44, tesadüfen tanı konulanlarda %76 olarak görülmüştür (66).

Hastalığın klasik triadı yan ağrısı, hematüri ve ele gelen böbrek kitlesi hastaların %9'unda görülmekte olup, ileri evre hastalıkla ilişkilidir (67). En sık semptom ağrı ve hematüridir. Hastaların neredeyse %40'ında hematüri görülmektedir. Glomerüler hematürinin aksine buradaki pıhtılaşmaya ve kolik tarzı ağrıya sebep olabilir. Zayıf kişilerde böbreğin alt polündeki kitleler palpe edilebilir (68). Vena kava inferior invazyonu ve trombüsüne bağlı alt ekstremitelerde ödem, asit, karaciğer fonksiyon bozukluğu (muhtemelen Budd-Chiari sendromu ilişkili), pulmoner emboli gelişebilir. Erkek hastalarda renal ven obstrüksiyonu sonucu gonadal ven akımının bozulmasına bağlı taraflı varikozel görülebilir. Bu varikozel tipik olarak hastanın uzanmasıyla düzelmez (69).

BHK'de anemi tanıdan birkaç ay önce gelişebileceği gibi, daha çok ileri evre hastalıkta görülmüştür (%29-88). Çoğunlukla kronik hastalık anemisi şeklinde görülmüştür (70). Hastaların %1-5'inde paraneoplastik yüksek eritropoetin (EPO) salgılamasına bağlı eritrositoz geliştiği görülmüştür (71).

Stauffer sendromu, BHK'de karaciğer metastazı olmadığı halde karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmesidir. Nefrektomi sonrası düzelebilmekte olup, tekrarlayan karaciğer enzim yüksekliği lokal rekürrens ve uzak metastaz açısından uyarıcı olabilir (72-74).

Ateş, yaklaşık %20 hastada görülmektedir. Sebebi bilinmemektedir. Aralıklı bir ateş şeklinde, sıklıkla gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik eşlik eder (75).

Hiperkalsemi ileri evre hastalarda yaklaşık %15 oranında görülür. Hiperkalsemi gelişiminde aşağıda sıralanmış farklı mekanizmalar rol oynar (76):

- Litik kemik lezyonlarına bağlı,
- Paratiroid hormon benzeri peptidin (PTHrP) aşırı üretimine veya İL-6 artışına bağlı PTHrP etkisinin artmasına bağlı,

- Prostaglandin artışına bağlı kemik rezorpsiyonunun artmasıyla görülebilir. Bu hastalarda indometazin gibi steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar hiperkalseminin düzeltilmesinde yardımcı olabilir (77).

BHK hastalarında diğer malignitelerde de görülen kaşeksi görülebilir (78).

Trombositoz nadir olarak görülmüş olup nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. İL-6 artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kötü prognozla ilişkilidir (79).

Sekonder (AA) amiloidoz hastaların yaklaşık %5’inde görülmüştür. Kronik enflamatuvar yanıtla bağlı akut faz reaktanı olan amiloid A proteininin fragmanlarının birikimine bağlı gelişir (80).

Polimiyalji romatika benzer bir sendrom da görülmüştür. Bu hastalarda kortikosteroidlerden yanıt alınamamış fakat nefrektomi sonrası düzeldiği görülmüştür (81).

2.6. Tanı

Son yıllarda böbrek tümörlerinin tanısında görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı insidental olarak görülme oranı artmıştır. Böbreklerin retroperitoneal olması nedeniyle kitlelerinin fizik muayeneyle saptanması ileri evrelere kadar zor olabilmektedir. Yine de fizik muayenede batında kitlenin palpe edilmesi, lenfadenopati saptanması, klinik bulgularla bahsedilen alt ekstremitte ödemleri, varikosel görülmesi önemli bulgulardır. Yan ağrısı, açıklanamayan hematüri gibi semptom ve bulgular renal kitle görüntülenmesi açısından uyarıcı olmaktadır.

2.6.1. Görüntüleme

Renal kitleyi düşündüren durumlarda ilk seçilecek görüntüleme yöntem ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografidir (BT) (2). BT daha duyarlıdır fakat USG; basit solid kompleks kist ayırımında yeterlidir ve basit kist olması durumunda malignite olasılığı çok düşük olduğundan başka bir değerlendirmeye gerek kalmaz. Basit kist dışındakilerin BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir. BT’de kist duvarının kalın ve irregüler olması, septalı olması, kontrast tutulumu olması maligniteyi düşündürür. BT ayrıca çevre dokulara yayılımı, lenf nodu tutulumunu ve metastazları göstermede yararlıdır (82). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1: Kontrastlı BT görüntüsü, sağ böbrekte düzensiz septalı büyük kistik kitle (83).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR); USG ve BT ile tanımlanamayan, iyotlu kontrast verilemeyen hastalarda kullanılabilir. MR kitlenin böbrek toplayıcı sistemi invazyonunu, damar invazyonunu ve vena kava inferiora uzanan trombüsü göstermede iyi bir seçenektir (84). Ayrıca doku tanısı ihtiyacını ortadan kaldırmaya bile, dinamik kontrastlı MR (gadolinium) ile Berrak hücreli ve Papiller hücreli karsinomların diğer kitlelerden ayrımını yüksek özgüllük ve duyarlılıkla yapılabilir (85,86).

Kateter bazlı anjiyografi nadiren gereklidir. Özellikle parsiyel nefrektomi planlanan hastalarda cerrahi önce vasküler durumu değerlendirmek için BT veya MR anjiyografi tercih edilebilmektedir.

2.6.2. Histolojik Tanı

Daha önceleri 3 cm'den küçük kitleler benign kabul edilirdi, artık bu kitlelerin de malign karakterde olabileceği bilindiğinden solid kitlelere histolojik tanı önerilmektedir. Malignite tanısı koymaktan ziyade histopatolojik BHK tipini belirlemeyi de sağlamaktadır. Lokal hastalıkta nefrektomi hem patolojik tanı hem de kesin tedavi şansı sağlamaktadır. Doku tanısı genellikle total veya parsiyel nefrektomi sonrası konulmaktadır. Bazen de metastaz biyopsisi ile histolojik tanı konabilmektedir. Perkütan böbrek biyopsisi ise nadiren yapılmaktadır. Hem tanı koymada düşük özgüllükte hem de tümörün peritona ekim riski mevcuttur. Özellikle lenfoma, metastatik tümör veya apse düşünülen hastalarda, soliter böbrek olup tedavi kararını değiştirebilecek durumlarda, cerrahi tercih edilmeyecek metastatik hastalarda tedaviye başlama açısından tercih edilebilmektedir (87-89).

2.7. Tarama

BHK prevelansı genel popülasyonda düşük olduğundan asemptomatik kişilerin taranması önerilmemektedir fakat BHK gelişimi açısından yüksek riskli kişilerin erken tanısı için USG, BT veya MR ile taramalar önerilmektedir (90). Tarama önerilen hastalar:

- Yukarıda sayılan herediter böbrek karsinom riski artmış kalıtsal hastalıklar
- Uzun süre diyalize giren, ciddi komorbid durumu bulunmayan genç hastalar
- Güçlü aile BHK öyküsü olanlar
- Daha önce böbrek ışınlaması yapılan hastalar.

2.8. Evreleme

BHK lokal evrelemede abdominal BT yeterli olarak görülmektedir. Preoperatif BT'ler cerrahi sonrası bulgularla karşılaştırılmış olup, renal ven invazyonunun %78 duyarlılık ve %96 özgüllükle, adrenal bez metastazını %83 duyarlılık ve %88 özgüllükle, komşu organ invazyonunun %100 özgüllükle tespit edildiği görülmüştür (91).

Vena kava inferior ve sağ atriyumun tümör tutulumunda şüphelenildiğinde, gadolinyum kontrastlı MR taraması BT'den daha üstündür (92).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET BT) primer lezyon için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir fakat pahalı olduğundan ve BT evrelemede yeterli olduğundan rutin tanı ve takipte kullanılması önerilmemektedir (93).

Akciğer metastazları ve mediastinal lenf nodu metastazlarını değerlendirmede toraks BT yeterlidir (94).

Kemik sintigrafisi, kemik ağrıları ve/veya yüksek alkalin fosfataz durumlarında endikedir. Kemik metastazları blastik olmaktan çok litik olduğundan yanlış negatiflikler olabilir. Asemptomatik hastalarda kemik metastazı %5'ten az görülmüştür (95).

Böbrek hücreli karsinom evrelemesinde TNM (Tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Böbrek hücreli karsinom için kullanılan TNM evreleme AJCC UICC 8. Versiyon (2017) Tablo 2.3'te sunulmuştur.

Bu evreleme sisteminde böbrekle sınırlı tümörler T1 ve T2 olarak sınıflandırılmıştır. T3 tümörler renal ven veya periferik dokulara uzanır ama gerota fasyasının ötesine uzanmaz. T4 tümörler ise ipsilateral adrenal beze uzanma dahil gerota fasyasının aşan tümörlerdir. Lenf nodu ve uzak metastazlar var veya yok şeklinde sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.3. BHK için TNM evreleme sistemi AJCC UICC 8. Versiyon (2017)

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 perinefritik dokuya invaze, ipsilateral adrenal beze uzanmaz, gerota fasyasını aşmamış T3a: Tümör renal vene veya onun segmental dallarına veya pelvikaliksiyel sisteme veya perirenal ve/veya renal sinüse invaze, fakat gerota fasyasını aşmamış, T3b: Tümör diyafragma altındaki vena kavaya yayılmış, T3c: Tümör diyafragma üstündeki vena kavaya yayılmış, ya da vena kava duvarına invaze
T4	Tümör gerota fasyasını aşmış, ya da aynı taraf adrenal bez tutulumu mevcut
N (Bölgesel lenf nodları)	
NX	Bölgesel lenf nodlarının varlığı kesin olarak değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Bölgesel lenf notlarında metastaz var
M (Uzak metastaz)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
EVRE	
EVRE I	T1 N0 M0
EVRE II	T2 N0 M0
EVRE III	T1-T2 N1 M0 T3 NX-N1 M0
EVRE IV	T4, herhangi bir N, M0 Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.9. Prognostik Faktörler

Lokalize BHK’de cerrahi rezeksiyon küratif tedavi olabilir. Fakat hastalığın seyri sessiz olduğundan tanı koymak lokal ileri veya metastatik olana kadar gecikebilir. Rezektabl bazı hastalarda nüks gelişir. Lokal ileri ve metastatik hastalarda prognoz genellikle kötüdür. Böbrek hücreli karsinomda prognozu etkileyen faktörler; anatomik yayılım, histopatolojik alt tip, klinik ve moleküler olarak sınıflanabilir (96).

2.9.1. Tümörün Anatomik Yayılımı

Hastalığın anatomik yayılımı prognozu etkileyen en önemli faktördür. Evre arttıkça prognoz kötüleşmektedir (97).

Evre I hastalıkta beş yıllık sağkalım %90’ın üzerindedir. Evre II hastalarda %75-%95 arasındadır. Pelvikaliksiyel yapıların tutulumunda prognoz oldukça kötüleşmektedir (98).

Evre III hastalarda beş yıllık sağkalım %59-70 arasında değişmektedir. Evre III hastalıkta vena kava invazyonu ve tümör trombüsü önemli prognostik faktörlerdir (100). Primer tümörün büyüklüğü de prognostik bir faktördür (99).

Evre IV hastalar için medyan sağkalım farklı çalışmalarda 10-28 ay arasında değişmektedir (101,108).

2.9.2. Histopatoloji

Histolojik alt tipinin prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Geniş kapsamlı bir çalışmada TNM evresi, histolojik derece ve performans durumları göz önünde alındığında histolojik alt tipin prognostik etkisi saptanmamıştır (102). Fakat başka çalışmalarda Berrak hücreli karsinomlarda sağkalımın anlamlı derecede kötü olduğu görülmüştür (103,104). Toplayıcı kanal karsinomları oldukça agresiftir. Medüller kanser ise özellikle orak hücreli anemi hastalarında gelişen ve agresif seyreden nadir bir tiptir (105).

Tümörün derecesi (grade) sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. BHK’de en sık kullanılan dereceleme sisteme Fuhrman derecesi, tümörü çekirdek yapısına göre dört histolojik dereceye ayırmaktadır. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %89, grade 2 olanlarda %65, grade 3 ve 4 olanlarda %46 bulunmuştur (106).

2.9.3. Klinik Faktörler

Hastalığın anatomik boyutu dışında, hastanın klinik faktörleri de sağkalımı etkileyebilir. Olumsuz prognostik faktörler; kötü performans durumu, anemi, hiperkalsemi, trombositoz, ateş, kilo kaybı olması ve paraneoplastik sendromlardır (107-109). Genç hastalar daha septomatik olmalarına rağmen bu hastalarda lenf nodu tutulumu ve metastaz daha az görüldüğünden, sağkalımlarının daha iyi olduğu görülmüştür (110).

Anatomik evreleme, histopatoloji ve klinik faktörleri entegre ederek prognozu öngörmeye yönelik farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı skorlama sistemi UISS'dir (University of California, Los Angeles İntegra Staging system). Burada ECOG skoru, Fuhrman histolojik grade ve TNM sınıflamasına göre beş prognostik kategori oluşturulmuştur. UISS Evre 1'de beş yıllık sağ kalım %94 iken evre 5'te %0 olarak görülmüştür (111).

2.9.4. Moleküler Faktörler

Klinik uygulamada henüz kullanıma girmese bile birçok genetik değişiklik, moleküler marker, immünohistokimyasal ayrımlar BHK için prognostik öneme sahip olabileceği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda Berrak Hücreli Karsinomda Human B7 homolog 1 ve 4 (B7H1, B7H4) ifadesi, düşük karbonik anhidraz IX (CAIX), yüksek proliferasyon faktörü Ki-67, yüksek HIF-1 α (Hipoksi ile indüklenen faktör), 9p kromozom delesyonu, 3p21 kromozomunda yer alan tümör süpresör gen mutasyonları kötü prognozla ilişkili görülmüştür (112-117).

Başka bir çalışmada Berrak Hücreli Karsinom Evre 1,2 ve 3 hastalarda nefrektomi sonrası nüks ilgili 16 gen içeren bir gen ekspresyon paneli geliştirilmiştir (118).

Ayrıca germline genetik polimorfizmi olanlarda da rekürens riski arttığı görülmüştür. (119).

2.9.5. Evre IV Hastalıkta Evreleme

Böbrek hücreli karsinomda nüks gelişmesi veya metastatik olması kötü prognozla ilişkilidir. Yeni tedaviler geliştirilmeden önce yapılan bazı çalışmalarda daha uzun sağkalımla

ilgili spesifik klinik özellikler gösterilmiş olup, bunların hala progresyonu yansıttığı düşünülmektedir. En yaygın kullanılan prognoz değerlendirme skoru Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk değerlendirme skorudur. Burada 463 hastanın alındığı çalışmada beş faktörün prognozla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Tablo 2.4). Bu çalışmada hiçbir risk faktörü olmayanlar iyi risk olarak değerlendirilmiş olup ortalama sağkalımları 30 ay, 1-2 risk faktörü olanlar orta risk olarak değerlendirilmiş olup ortalama sağkalımları 14 ay, 3 veya daha fazla faktörü olanlar ise kötü risk olarak değerlendirilmiş olup ortalama sağkalımları 5 ay olarak bulunmuştur (120,121) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: MSKCC risk skoru.

1. Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
2. Tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin 12 ayın altında olması
3. Hemogloblin düzeyinin normal alt sınırın altında olması
4. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin normal üst sınırın 1.5 katında fazla olması
5. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl'nin üstünde olması
İyi: 0 risk faktörü Orta: 1-2 risk faktörü Kötü: 3,4 veya 5 risk faktörü

Anti VEGF (vasküler endotelyal growth faktör) tedavi alan hastalarla yapılan çalışmalarda prognozu gösteren faktörler analiz edilmiştir. IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) kötü prognozla ilişkili altı faktör belirlemiştir. IMDC risk skoru sisteminde daha önce tedavi edilmiş ve tedavi edilmemiş hastalar için aynı başlangıç prognostik faktörleri kullanılır (122) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) kriterleri.

1. Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
2. Tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin 12 ayın altında olması
3. Hemogloblin düzeyinin normal alt sınırdan az olması
4. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin normal üst sınırdan fazla olması
5. Nötrofil sayısının normal üst sınırdan fazla olması
6. Trombosit sayısının normal üst sınırdan fazla olması
İyi risk: Hiçbir risk faktörünün olmaması
Orta risk: 1 veya 2 risk faktörünün olması
Kötü risk: 3 veya daha fazla risk faktörünün olması

2.10. Böbrek Hücreli Kanser Tedavisi

Böbrek Hücreli Karsinom, lokalize hastalık ve ileri evre hastalık olarak sınıflandırılabilir. Lokalize hastalık Evre I, II ve III'ü kapsar. İleri evre hastalık ise gerota fasyasını aşmış veya aynı taraftaki adrenal bezi infiltre etmiş tümörler ve metastatik tümörleri kapsar.

2.10.1. Lokalize Hastalıkta Tedavi

Lokalize hastalığı olanların çoğunda cerrahi küratif tedavi seçeneğidir. Rezektabl tümörü olup eş zamanlı tek metastazı olan seçilmiş vakalarda da radikal nefrektomiyle beraber metastaz cerrahisi küratif olabilir. Cerrahi radikal nefrektomi ve parsiyel (nefron koruyucu) nefrektomi olarak iki şekilde yapılabilmektedir. Geleneksel yöntemlerle, laparoskopik veya robotik minimal invaziv yöntemlerle yapılabilir.

Tümörün yeri, multiple veya bilateral olması, soliter böbrek olması, hereditör sendrom durumuna göre cerrahi tercihi değişebilir. 7 cm'den büyük veya santral yerleşimli tümörlerde radikal nefrektomi önerilmektedir. Ayrıcı şüpheli lenf nodu, renal ven veya vena kava trombüsü olanlarda ve adrenal bez invazyonu olanlarda radikal nefrektomi önerilmektedir.

Radikal Nefrektomi

Radikal nefrektomi lokalize BHK'de %80-90 oranlarında beş yıllık sağkalım sağlamaktadır (123). Fakat uzun süreli takiplerde yaklaşık %30'a ulaşan böbrek yetmezliği riski vardır (124). Radikal nefrektomide böbrek, gerota fasya rezeksiyonu ile birlikte perirenal yağ doku, lenf nodu disseksiyonu yapılmaktadır. Adrenal beze metastaz insidansı %10'un altında olduğundan invazyon ve/veya invazyon riski (>4cm üst pol lezyonu, üst polde T3 veya T4 tümör) yoksa adrenal bez rezeksiyonu önerilmemektedir (125). Cerrahi; açık, laparoskopik veya robotik yöntemlerle yapılabilir. Laparoskopik radikal nefrektomi ile açık cerrahi sağkalım açısından eşdeğerdir (123). Robotik cerrahi yıllar içinde artmışsa da yapılan çalışmalarda güçlüklerine karşı avantajları gösterilememiştir (126).

Parsiyel Nefrektomi

Yedi cm'den küçük tümörlerde, özellikle soliter böbreği olan, multiple küçük veya bilateral tümörü olan, kronik böbrek hastalığı veya riski olan hastalarda parsiyel nefrektomi

tercih edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda lokalize hastalıkta radikal nefrektomi ile parsiyel nefrektomili hastaların onkolojik sonuçları benzer olduğu görülmüştür (127).

Lenf Nodu Disseksiyonu

Lenf nodu disseksiyonu açısından çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Nod tutulumu ile ilgili kanıt olmayan, artmış nodal yayılım riski olmayan hastalarda genişletilmiş lenfadenektominin belirgin faydası görülmemiştir (128,129).

Diğer Yöntemler

Cerrahi yapılamayan, çok yaşlı ve komorbiditesi olan hastalar için enükleasyon, radyo frekans ablasyon, kriyoablasyon, lazer ablasyon gibi girişimsel tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Çalışmalarda olumlu sonuçlar gösterilmiştir. Cerrahi morbiditesini azaltması açısından avantajlı olabilir. Fakat daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (130).

Adjuvan Tedavi

BHK için definitif cerrahi sonrası adjuvan tedavinin yararı gösterilmemiştir. Tam cerrahi rezeksiyondan sonra hedefe yönelik ajanların ve immünoterapinin adjuvan tedavi olarak sağkalım faydaları olmayıp toksisiteyi artırırlar.

Sunitinib, Pazopanib ve Axitinib ile yapılan çalışmalarda adjuvan tedavide rekürensi engellemede ve genel sağkalımı iyileştirme faydaları gösterilmemiştir (131-135).

Girentuksimab (karbonik anhidraz IX hedefli antikor) ile yapılan büyük bir faz 3 çalışmasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine herhangi bir yarar gösterilmemiştir (142).

Evorilimus (mTOR inhibitörü) ile randomize klinik çalışmalar devam etmektedir.

İmmünoterapinin (interferon alfa, İL-2, otolog tümör aşılı) ileri evre hastalıkta yararı gösterilmişse de adjuvan tedavide herhangi bir yararı görülmemiştir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin yararını destekleyen veri yoktur. Bununla birlikte bu ilaçlarla ilgili birçok faz 3 çalışması devam etmektedir.

Aktif Takip

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygın kullanımına bağlı küçük böbrek kitlelerinin daha fazla saptanmasına yol açmıştır. Önemli komorbid durumu olan, kısa yaşam beklentisi olup böbrek kitlesi az olanlarda aktif gözlem acil tedavinin uygun bir alternatifi sayılabilir (136). Renal kitlesi >4 cm olup cerrahiye uygun olmayan hastalar izlenmiş olup yıllık kitle büyümesi 0,4 cm olarak görülmüştür (137). Cerrahi, yapılabilen hastalarda öncelikli tercih olarak önerilmektedir.

Cerrahi Sonrası İzlem

BHK'de cerrahi kür sağlasa da rezeksiyon yapılan birçok hastada nüks gelişebilmekte ve bu vakalarda prognoz kötü olmaktadır. Bu nedenle cerrahi sonrası hasta takibi önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası en yüksek risk ilk 2-3 yıldadır. Sürveyansın ne zaman sonlandırılacağı konusu belirsizdir çünkü 10 yıl sonra bile lokal veya uzak nüks olan hastalar vardır (138). Beş yıllık takiplerde çok sayıda nüks kaçırıldığı, on beş yıllık takiplerde ise %95 oranında nükslerin yakalandığı görülmüştür, fakat faydası tam olarak kanıtlanmamış olup maliyeti yüksektir (139).

Metastaz sıklığı sırasıyla akciğer, kemik, karaciğer, böbrek fossası, beyin ve diğer yerlerdir. Nüksü tespit etmek için her bölgenin spesifik görüntüleme yöntemiyle değerlendirilmesi gereklidir.

Histolojik alt tipe göre metastatik yayılımlar analiz edilmiş olup, Berrak hücreli tümörlerin daha çok akciğere, Kromofob tümörlerin daha çok karaciğere metastaz yaptığı görülmüştür (140).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) böbrek kanseri kılavuzunda Evre I (aktif takip / ablatif tedavi sonrası/ parsiyel ve radikal nefrektomi sonrası) hastalık ve Evre II/III hastalık için aşağıda bahsedilen takip protokolleri oluşturulmuştur (141).

Evre I (Parsiyel veya radikal nefrektomi sonrası)

- Yıllık öykü, fizik muayene
- Yıllık laboratuvar tetkikleri klinik belirtilere göre
- Abdominal görüntüleme
 - Cerrahiden sonra 3-12 ay içinde bazal BT, MR (tercihen) veya USG görüntüleme, 3 yıla kadar yıllık ve sonrasında klinik belirti durumuna göre
 - Kötü patolojik özellik (sarkomatoid tip, yüksek grade) veya cerrahi sınır pozitifliği varsa daha ayrıntılı bir görüntüleme programı veya modalitesi düşünülebilir.
- Toraks görüntüleme
 - 5 yıl boyunca yıllık toraks görüntülemesi (BT veya PAAC), sonrasında klinik belirti durumuna göre.
 - Kötü patolojik özellik veya cerrahi sınır pozitifliği varsa daha ayrıntılı bir görüntüleme programı veya modalitesi düşünülebilir.

Evre II/III

- **Öykü ve fizik muayene:** İlk 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, 5. yıla kadar yılda bir, sonrasında klinik belirtilere göre
- **Kapsamlı metabolik panel ve belirtilere göre diğer tetkikler:** İlk 2 yıl boyunca 6 ayda bir, 5. yıla kadar yılda bir, sonrasında klinik belirtilere göre.
- **Abdominal görüntüleme**
 - İlk 3-6 ay içinde bazal BT veya MR, sonrasında en az 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir BT, MR (tercihen) veya USG görüntüleme, 5 yıla kadar yıllık ve sonrasında klinik belirti durumuna göre.
- **Toraks görüntüleme**
 - İlk 3-6 ay içinde bazal toraks BT, sonrasında en az 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir görüntüleme (tercihen BT), 5 yıla kadar yıllık görüntüleme.
 - 5 yıldan sonra hastanın klinik durumu ve tümör risk faktörlerine göre
- Şüpheli semptom durumunda ek görüntüleme (kemik taraması, beyin görüntüleme...)

2.10.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi

Birçok BHK klinik olarak sessiz olduğundan lokal invazyon veya metastaz yaptığından tanı konmaktadır. Ayrıca başlangıçta rezektabl olan ve cerrahi yapılan hastalarda nüks gelişebilmekte, sistemik tedavi (Hedefe yönelik ajanlar, immünoterapi, RT) gerekebilmektedir. Metastatik veya lokal olarak ileri hastalıkta sistemik tedavi hemen başlatılır.

Cerrahi

Metastatik böbrek hücreli kanserde sitoredüktif nefrektomi (debulking nefrektomi) yalnızca primer tümör ile beraber tek ya da çoklu metastazların çıkarımı halinde küratiftir. Çoğu zaman sitoredüktif nefrektomi metastatik hastalık için palyatif olarak kabul edilir ve sonrasında sistemik tedavi gerekmektedir. Günümüzde sitoredüktif nefrektomi sadece performans skoru iyi, primer tümörü büyük ve metastaz yükü az olan hastalarda önerilmektedir. Performans skoru ya da IMDC skoru düşük, primer tümörü küçük, metastaz yükü fazla ve sarkomatoid varyant BHK'ye sahip olan hastalarda önerilmemektedir. Ayrıca iyi performans düzeyi olan hastalarda sitoredüktif nefrektomi ile beraber interferon alfa (IFN- α) tedavisi hasta yaşam süresini artırır (143).

Metastazektomi; nefrektomi yapılan Evre IV hastalarda, nefrektomi sonrası metastaz gelişen hastalarda ve sistemik tedaviye rağmen rezidü hastalığı olanlarda yapılabilir (144).

Cerrahiye uygun olmayan ve cerrahisi mümkün olmayan hastalarda, embolizasyon, hematüri ve yan ağrısı gibi semptomların kontrol edilmesinde kullanılabilir (144).

Kemoterapi

BHK proksimal tübülden köken alması nedeniyle çoklu ilaç direnç, proteini P-glikoprotein ekspresyonuna bağlı çoğu kemoterapi ajanlarına dirençlidir. Metastatik hastalıkta kemoterapi tek başına birinci basamak tedavi olarak önerilmez ve kemoterapötiklerden 5-fluorourasilin (5-FU) ancak diğer immünoterapötik ajanlarla kullanımı belirgin olumlu etki gösterir. Buna rağmen yapılan bir çalışmada interferon alfa (IFN- α) ile IFN- α + IL-2 + 5-FU kombinasyonunun aynı oranda etkili olduğunu göstermiştir (145).

Toplayıcı kanal kökenli tümörlerde gemsitabin+sisplatin, ifosfamid+paklitaksel+sisplatin ve paklitaksel+karboplatin gibi rejimlerinin etkin olduğu bildirilmiştir (146,147).

Gemstabin ve doxorubicin kombinasyonu ise sarkomatoid ve hızlı ilerleyen BHK' de kullanılabilir (148).

İmmünoterapi

İnterlökin-2 (IL-2), T lenfosit ve natural killer hücrelerinin aktivitesini artıran bir büyüme faktörüdür. Yüksek doz bolus IL-2 ile immünoterapi, BHK'ye karşı immün cevabı aktive edebilir, bu da az sayıda hastada (performans skoru iyi, Berrak hücreli, sadece akciğer metastazı olan hastalar) tümör gerilemesine neden olur. Her ne kadar tedavi ciddi toksisite ile ilişkili olsa da yanıtlar ek tedavinin yokluğunda bile genellikle yıllarca devam edebilir ve tam yanıt verenlerin çoğunda uzun süreli nüks yoktur. Bu etki yüksek doz IL-2 ile elde edilmiş olup ciddi toksisite görülmüştür. Tedavi ile ilişkili mortalite %4'lere ulaşmaktadır. Bu tedavi seçeneği iyi seçilmiş hastalarda, deneyimli merkezlerde uygulanabilmektedir (149-151).

İnterferon alfa (IFN- α) immünolojik ve antiproliferatif etkilidir. IFN- α 'nın metastatik BHK tedavisinde pleseboya göre ortalama yanıt oranları %15 düzeyinde bulunmuş olup, yanıtlar genellikle kısmi olup ortalama yanıt süresi ise yaklaşık 4 ay olarak bulunmuştur (152). Bevacizumabın, IFN- α tedavisine eklenmesi, düşük ve orta riskli hasta grubunda INF- α mono terapisine göre etkinliği artırır (153). Yapılan tüm çalışmalar Sunitinib, Bevacizumab ve Temsirolimus tedavilerinin, IFN- α mono terapisine üstünlüğünü ortaya koymuştur.

Yeni ajanların ortaya çıkmasıyla IL-2 ve INF- α yerini bu ajanlara bırakmıştır.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

İmmün kontrol inhibitörleri, immün sistemin kanser hücrelerine karşı saldırıya geçmesini engelleyen kontrol mekanizmasını (frenlemeyi) ortadan kaldırarak immün sistemin saldırıya geçmesini sağlamaktadır.

PD-1 (Programlanmış hücre ölüm proteini 1) T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir ve PDL-1'e (Programlanmış hücre ölüm ligandı 1) bağlanıp inhibitör etki gösterir. PD-1 ile PDL-1 etkileşimi, tümör hücresinin apoptozunu doğrudan inhibe eder.

T hücreleri, antijen sunan hücre (APC) veya tümör hücresi üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından prezante edilen antijenleri algılar ve aktifleşir. T hücre cevabının tam aktivasyonu için ko-aktivatör sinyallere (T hücresi üzerindeki CD28 molekülünün hedef hücre üzerindeki B7.1 ve B7.2 molekülüne bağlanması) ihtiyacı vardır. CTLA-4 proteini aktive T hücresi yüzeyine taşınır ve orada CD28 ile B7 bağlanma bölgesi için yarışır ve immün yanıtı kontrol eden bir inhibitör sinyal oluşturur. Sonuç olarak, CTLA-4 genel olarak APC'ler tarafından uyarılan CD4 + ve CD8 + T hücre aktivasyonu üzerinde fizyolojik bir "fren" olarak düşünülebilir.

Monoklonal antikorlar, immün kontrol noktasını hedef alarak ve inhibitör T-hücre reseptörü PD-1 ve sitotoksik T-lenfosit bağlantılı antijen 4 (CTLA-4) sinyalini bloke ederek tümöre özel T hücre bağışıklığının yeniden kazanılmasını hedeflenmektedir (154,155).

BHK'de sistemik tedavi PD-1 kontrol noktası inhibitörleri (Nivolumab ve Pembrolizumab), PDL-1 kontrol noktası inhibitörleri (Avelumab ve Atezolizumab), CTLA-4 antikorları (İpilimumab) ve hedefe yönelik tedaviler kombine olarak kullanılmaktadır.

1096 hastanın alındığı bir Faz III (CheckMate 214) çalışmada sistemik tedaviye önceden maruz kalmayan ileri BHK'li hastalar için Nivolumab ve İpilimumab kombinasyonu Sunitinib ile karşılaştırıldığında, genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı açısından üstün görülmüştür. Ayrıca, kombinasyon immünoterapisi, tüm hasta alt gruplarında tam yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (156,157).

Tek ajan Nivolumab ilk basamak antianjiyojenik tedaviden sonra ilerlemiş hastalarda genel sağkalım yararı göstermiştir (158).

Hedefe Yönelik Tedaviler

BHK'nin moleküler patogenezinin anlaşılmasında, VHL hastalığında görülen moleküler değişiklikler hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli bilgiler sağladı. Tümör süpressör gen olan VHL geninin disfonksiyonu sonucu hipoksi olmadan bile HIF-1 α ve HIF-2 α düzeyi yükselmekte ve birtakım reaksiyonlardan sonra VEGF ve PDGF gibi anjiyojenik faktörlerin transkripsiyonu artmaktadır. Bu nedenle antianjiyojenik hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir (28,29).

VEGF inhibisyonu iki farklı yolla yapılmaktadır. Birincisi VEGF’i bağlayan monoklonal antikor Bevasizumab ile ikincisi ise VEGF yolağında intrasellüler tirozin kinazların inhibisyonunu sağlayan küçük moleküllerin (Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, Axitinib, Sorafenib...) kullanımı ile yapılmaktadır.

Sunitinib VEGFR, PDGF ve c-kit onkojeni ile ilişkili oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib, yapılan çalışmalarda Berrak hücreli ve Berrak hücreli dışı BHK tedavisinde etkili bulunmuştur (159-162).

Pazopanib VEGFR, PDGF ve c-kit onkojeni ile ilişkili oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Öncesinde tedavi almamış hastalarda pleseboya göre progresyonsuz sağkalımı artırır. Sunitinib ile karşılaştırıldığı (COMPARZ) çalışmada Pazopanib kullanan hastalarda benzer sağkalım oranları ve progresyonsuz sağkalım oranları sağlanırken daha iyi hayat kalitesi elde edilmiştir (163). Başka bir çalışmada (PISCES çalışması) ise hastalar yan etkilerden dolayı Sunitinib’e göre Pazopanib’i tercih etmişlerdir (164).

Cabozantinib VEGFR’yi hedefleyen oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Faz 1 çalışmalarında VEGF ve mTOR inhibitörlerine dirençli hastalarda, hastalık kontrolü elde etmiştir. Bu bulgular ışığında öncesinde VEGF inhibitörlerinin başarısız olduğu hastalarda Everolimus ile karşılaştırılmış (METEOR çalışması), Cabozantinib Everolimus’a göre benzer yan etki oranlarıyla beraber (%74’e %65) daha iyi progresyonsuz sağkalım (7,4 aya 3,8 ay) ve yaşam süresi (21,5 aya 16,5 ay) sağlamıştır (165).

Axitinib oral olarak kullanılan selektif ikinci kuşak VEGFR1, 2, 3 inhibitörüdür. Öncesinde sitokin ya da Sunitinib tedavisi alan hastalarda Sorefenib’e göre Axitinib ile daha yüksek progresyonsuz sağkalım oranları elde edilmiştir. Birincil basamak tedavi olarak kullanıldığı çalışmada ise Axitinib ve Sorefenib arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Bu yüzden birinci basamak tedavi olarak önerilmez (166). Bununla birlikte Axitinib ilk basamakta Pazopanib veya Sunitinib ile veya sonraki tedavi olarak Cabozantinib ile doğrudan karşılaştırılmamıştır.

Sorafenib VEGFR2, FLT3, PDGF reseptörü ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1 (FGFR1) dahil olmak üzere birçok TKİ’nin güçlü küçük molekülü bir inhibitörüdür. Sorafenib, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, bir faz II çalışmasında IFN- α ile karşılaştırılmış,

Sorafenib ile daha fazla tümör küçülmesi ve daha iyi yaşam kalitesi gözlenmesine rağmen, progresyonsuz sağkalımda artış görülmemiştir (167).

Tivozanib seçici bir VEGFR inhibitörü olup, refrakter BHK tedavisinde yerleşik bir role sahip değildir.

Bevacizumab insan monoklonal antikorudur. Bevacizumab ve IFN- α kombinasyonu yalnız IFN- α tedavisine göre daha iyi cevap oranlarına sahip olduğu görülmüştür (168). Bununla birlikte Bevacizumab ve IFN- α 'yı sadece Bevacizumab ile karşılaştıran çalışma yoktur.

BHK patogenezinde diğer bir yolak ise fosfoinositid 3-kinaz ve Akt yolağıdır. PTEN süpresör geni ile düzenlenmektedir. Bu yolda mTOR inhibisyonu ile anjiyogenez ve tümör hücre proliferasyonu inhibe edilmektedir. Temsirolimus ve Everolimus BHK tedavisinde kullanılan mTOR inhibitörleridir.

Temsirolimus spesifik mTOR inhibitörüdür. Yüksek riskli hastalarda Temsirolimus, IFN- α ve kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığında, tek başına Temsirolimus verilen hastalarda yaşam süresi en uzun görülmüştür (169). INTORSECT çalışmasında öncesinde Sunitinib alan hastalarda Sorafenib ve Temsirolimus karşılaştırılmış, çalışmanın Sorafenib kolunda yaşam süresi daha uzun bulunmuştur (170).

Everolimus oral mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 çalışmasında destekleyici tedavi ile beraber Everolimus kullanımı, hastalıksız sağkalımı uzattığı görülmüştür (4,9 aya 1,9 ay) (171).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) böbrek kanseri 2020 tedavi kılavuzuna göre Berrak hücreli ve Berrak Hücreli dışı BHK tedavi önerileri Tablo 2.6, Tablo 2.7 ve Tablo 2.8'de gösterilmiştir (141).

IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) kriterlerine göre altı risk faktöründen hiçbir risk faktörüne sahip olmayanlar iyi, 1-2 tanesine sahip olanlar orta, 3 veya daha fazla risk faktörü bulunanlar kötü risk olarak değerlendirilir ve tedavi kararında göz önünde bulundurulur (122).

Tablo 2.6: Berrak Hücreli Karsinomda birinci basamak tedavi.

RİSK	Tercih edilen rejimler	Önerilen diğer rejimler	Belirli koşullarda faydalı
İyi risk	• Axitinib + pembrolizumab • Pazopanib • Sunitinib	• Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib • Axitinib + avelumab	• Aktif takip • Axitinib • Yüksek doz IL-2
Orta/Kötü risk	• Ipilimumab + nivolumab • Axitinib + pembrolizumab • Cabozantinib	• Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + avelumab	• Axitinib • Yüksek doz IL-2 • Temsirolimus

Tablo 2.7: Berrak Hücreli Karsinomda birinci basamaktan sonraki tedaviler.

Tercih edilen rejimler	Önerilen diğer rejimler	Belirli koşullarda faydalı
• Cabozantinib • Nivolumab • Ipilimumab + Nivolumab	• Axitinib • Lenvatinib + Everolimus • Axitinib + Pembrolizumab • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + Avelumab	• Bevacizumab veya biyobenzerleri • Sorafenib • Yüksek doz IL-2 (seçilmiş hastalarda) • Temsirolimus

Tablo 2.8: Berrak Hücreli dışı karsinomda sistemik tedaviler.

Tercih edilen rejimler	Önerilen diğer rejimler	Belirli koşullarda faydalı
• Klinik çalışmalar • Sunitinib	• Cabozantinib • Everolimus	• Axitinib • Bevacizumab veya biyobenzerleri • Erlotinib • Lenvatinib + Everolimus • Nivolumab • Pazopanib • Bevacizumab veya biyobenzerleri + Erlotinib seçilmiş hastalarda herediter leiomyomatoz dâhil ilerlemiş Papiller böbrek hücreli karsinomlar • Bevacizumab veya biyobenzerleri +everolimus • Temsirolimus

3.MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya 2006–2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji kliniğinde Böbrek Hücreli Karsinom tanısıyla takibi yapılp, verilerine ulaşılabilen erişkin 202 hasta dâhil edildi. Hasta dosyaları, demografik özellikleri, klinik özellikleri incelendi, olguya ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı, yaşam analizleri yapıldı. Tümörün histopatolojik tipi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, nüks ve metastaz zamanı ve bölgeleri incelendi. Ayrıca Tirozin Kinaz inhibitörlerinden Sunitinib ve Pazopanib tedavisi alan hastalarda tedavinin etki, yan etki ve sağkalım analizlerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Genel sağkalım, hastalık tanı tarihinden ölüme kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım, erken evre hastalarda kür sağlandıktan sonra nüks gelişene kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım, tedavi başlangıcından hastalık progresyonuna veya tedaviyle elde edilen yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesine karar verildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics Version 26 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortanca değer, minimum ve maksimum değer, %95 güven aralığı, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chi square) testi kullanıldı. Genel sağkalım, grup içi sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerine Kaplan-Meier testiyle bakıldı. Bu testlerde P (olasılık) değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bu tez çalışması için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.03.2020 tarihli 25 numaralı kararı ile izin alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 55'i kadın (%27,2), 147'si erkek (%72,8) toplam 202 böbrek hücreli karsinom tanılı hastanın verileri analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı 57 yıl (21-83), kadınlarda 53 yıl (22,78), erkeklerde 58 yıl (21-83) olarak hesaplandı.

Histolojik alt tipler incelendiğinde en sık görülen 119 hasta (%59) ile Berrak Hücreli karsinomdu. Sırasıyla 39 hasta (%19,3) Papiller hücreli, 15 hasta (%7,4) Kromofob, 8 hasta (%3,9) Sarkomatoid tip, 21 hasta (%10,4) sınıflandırılmamış histopatoloji olarak raporlanmıştı.

Çalışmadaki hastaların evre dağılımına bakıldığında; 48 hasta (%23,8) Evre 1, 33 hasta (%16,3) Evre 2, 34 hasta (%16,8) Evre 3 ve 86 hasta (%43) Evre 4 olarak tespit edildi. Hastaların T evrelerine bakıldığında; 56 hastanın (%28) T1, 48 hastanın (%24) T2, 56 hastanın (%28) T3 ve 40 hastanın (%20) T4 olduğu tespit edildi. Lenf nodu metastazı değerlendirildiğinde 70 hastada (%35) lenf nodu tutulumu olduğu görüldü, 129 hastada (%64) lenf nodu tutulumu izlenmedi.

Tanı anında metastazı olan 79 hasta (%39) vardı. Metastaz bölgeleri sıklık sırasına göre lenf nodu (%62,2), akciğer (%58,7), kemik (%43,4) adrenal (%18,2), karaciğer (%17,5), beyin (%9,1) ve tiroid (%0,7) idi.

Karnofsky skorlarına bakıldığında hastaların 44'ünün (%21,9) skoru <%80, 157'sinin (%78,1) skoru >%80 idi. ECOG performans skoruna göre 80 hasta (%39,6) ECOG 0, 81 hasta (%40,1) ECOG 1, 21 hasta (%10,4) ECOG 2, 20 hasta (%9,9) ECOG 3 idi.

MSKCC risk skoruna göre 66 hasta (%32,8) iyi, 93 hasta (%46,3) orta, 42 hasta (%20,9) kötü risk grubundaydı.

Hastaların 155'ine (%77,1) nefrektomi yapılmıştı. Bunların 137'sine (%88,4) total nefrektomi, 18'ine (%11,6) parsiyel nefrektomi yapılmıştı. 46 (%22,9) hastaya nefrektomi yapılmamıştı.

Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların genel özellikleri.

Ortanca Yaş (min.-maks)		57 (21-83) Erkeklerde 58 (21-83), Kadınlarda 53 (22-78)
		Hasta sayısı (yüzde)
Cinsiyet	Kadın Erkek	55 (%27,2) 147 (%72,8)
Histoloji	Berrak hücreli Papiller hücreli Kromofob Sarkomatoid Diğer Bilinmeyen	119 (%59) 39 (%19,3) 15 (%7,4) 8 (%3,9) 14 (%7) 7 (%3,4)
Evre	I II III IV	48 (%23,8) 33 (%16,3) 34 (%16,8) 86 (%43,1)
T evre	T1 T2 T3 T4	56 (%28) 48 (%24) 56 (%28) 40 (%20)
N evre	N0 N1 Nx	129 (%64) 70 (%35) 3 (%1)
Karnofsky skoru	<%80 >%80	45 (%22) 157 (%78)
MSKCC skoru	İyi Orta Kötü	66 (%32,8) 93 (%46,3) 42 (%20,9)
Ecog skoru	0 1 2 3	80 (%39,6) 81 (%40,1) 21 (%10,4) 20 (%9,9)
Cerrahi Var Yok		155 (%76,7) 47 (%23,3)
Cerrahi tipi	Parsiyel Total	18 (%11,6) 137 (%88,4)
Metastatik hastalık	Yok Var	123 (%61) 79 (%39)
Metastaz Bölgeleri	Lenf nodu Akciğer Kemik Adrenal Karaciğer Beyin Lokal nüks Tiroid	89 (%62,2) 84 (%58,7) 62 (%43,4) 26 (%18,2) 25 (%17,5) 13 (%9,1) 11 (%7,7) 1 (%0,7)

Hastaların genel ve sağkalım analizleri yapılırken tanı anında erken evre (Evre 1, 2, 3), ileri evre (Evre 4) ve TKİ tedavisi alan hastalar olacak şekilde üç ayrı grupta sağkalım analizleri yapıldı.

4.1. Tanı Anında Erken Evre (Evre I-II-III) Hastaların Analizi

Bu grupta 115 hasta olup 37'si kadın, 77'si erkek 114 hastanın sağkalım analizi yapıldı. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.2'de verildi.

47 hasta (%41,2) Evre 1, 32 hasta (%28,1) Evre 2 ve 35 hasta da (%30,7) Evre 3 idi.

T evre durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde 49 hasta (%43,8) T1, 35 hasta (%31,3) T2, 28 hasta (%25) T3 idi.

Lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildiğinde 14 hasta (%12,5) N1, 97 hasta (%86,6) N0 idi.

Lokal nüks gelişen hasta sayısı 9 (%7,9) idi. Kadınlarda lokal nüks gelişen 3 (%8,1), erkeklerde 6 hasta (%7,8) vardı.

Metastaz gelişen hasta sayısı 56 (%49,1) idi. Kadınlarda metastaz gelişen 16 (%43,2), erkeklerde 40 (%51,9) hasta vardı. Oran olarak erkeklerde metastaz gelişen hasta sayısı daha fazlaydı fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,252).

Metastaz gelişen hastaların 36'sında (%63,2) lenf nodu metastazı, 32'sinde (%56,1) akciğer metastazı, 22'sinde (%38,6) kemik metastazı, 9'unda (%15,8) beyin metastazı, 8'inde (%14) karaciğer metastazı, 8'inde (%14) adrenal bez metastazı gelişmişti.

Patoloji raporlarına ulaşılabilen 111 hastanın histolojik alt tiplere göre 64'ü (%57,7) Berrak Hücreli, 26'sı (%23,4) Papiller tip, 14'ü (%12,6) Kromofob tip, 1'i (%0,9) Sarkomatoid tip idi. 6'sının (%5,4) histolojik alt tipi belirtilmemişti.

Nefrektomi yapılan 112 hastadan 98'ine (%87,5) total nefrektomi, 14'üne (%12,5) parsiyel nefrektomi yapılmıştı.

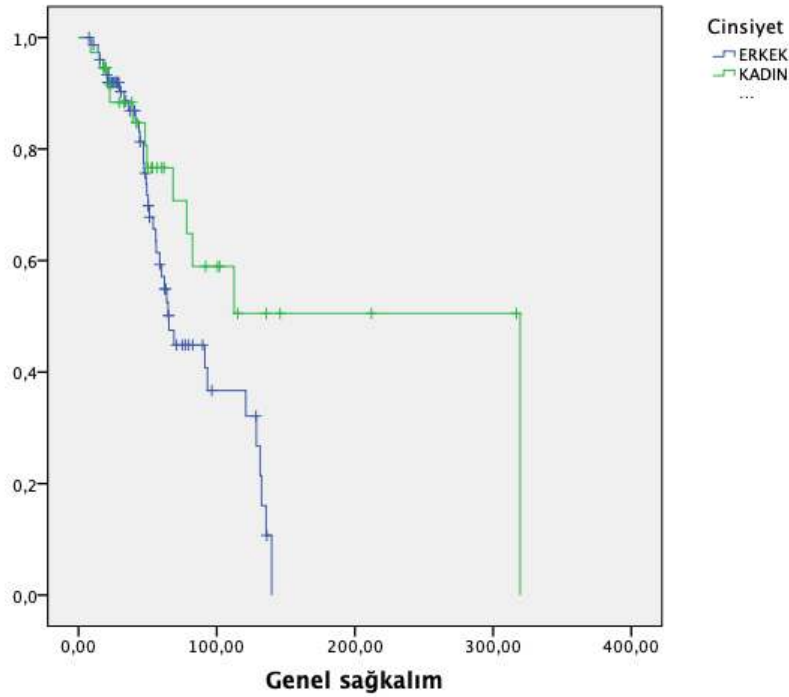
ECOG performans skoruna göre hastalar gruplandırıldığında 68 hasta (%59,6) Ecog 0, 40 hasta (%35,1) Ecog 1, 6 hasta (%5,3) Ecog 2 idi.

MSKCC risk değerlendirme skoruna göre hastalar gruplandırıldığında, iyi risk grubunda olan 62 hasta (%54,4), orta risk grubunda olan 46 hasta (%40,4), kötü risk grubunda olan 6 hasta (%5,3) vardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Tanı anında erken evre (Evre I-II-III) hastaların genel özellikleri.

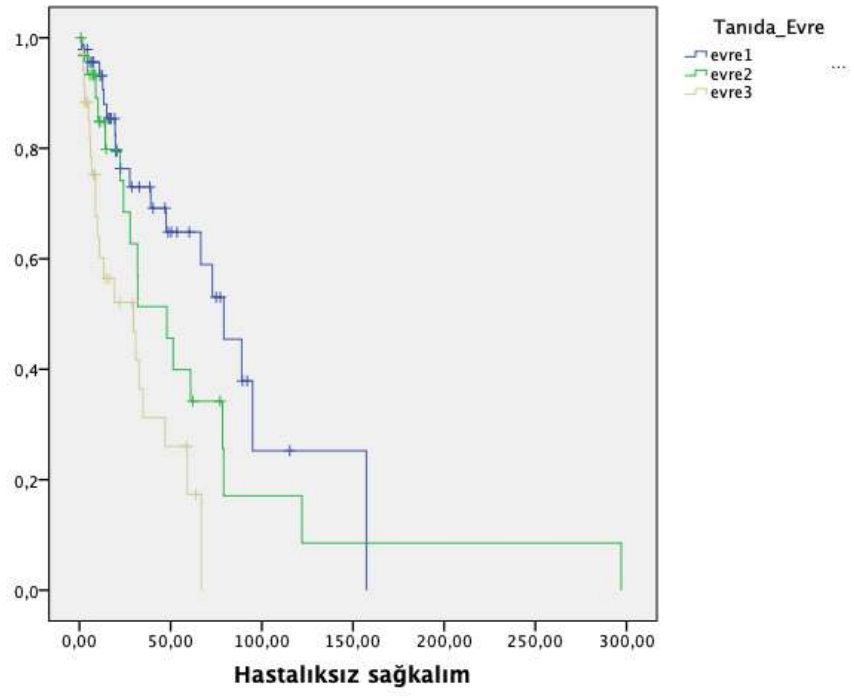
		Hasta sayısı (yüzde)
Cinsiyet	Kadın	37(%32)
	Erkek	77 (%68)
Histoloji	Berrak hücreli	64 (%57,7)
	Papiller hücreli	26 (%23,4)
	Kromofob	14 (%12,6)
	Sarkomatoid	1 (%0,9)
	Bilinmeyen	6 (%5,4)
Evre	I	47 (%41,2)
	II	32 (%28,1)
	III	35 (%30,7)
T evre	T1	49 (%43,8)
	T2	35 (%31,3)
	T3	28 (%25)
N evre	N0	14 (%12,5)
	N1	97 (%86,6)
MSKCC skoru	İyi	62 (%54,4)
	Orta	46 (%40,4)
	Kötü	6 (%5,3)
Ecog skoru	0	68 (%59,6)
	1	40 (%35,1)
	2	6 (%5,3)
Cerrahi tipi	Parsiyel nefrektomi	14 (%12,5)
	Total nefrektomi	98 (%87,5)
Lokal nüks gelişen hasta		9 (%7,9)
Metastaz gelişen hasta		56 (%49,1)
Metastaz Bölgeleri		
Lenf nodu		36 (%63,2)
Akciğer		32 (%56,1)
Kemik		22 (%38,6)
Adrenal		8 (%14)
Karaciğer		8 (%14)
Beyin		9 (%15,8)

Hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım analizleri yapıldı. Nüks ve/veya metastaz gelişme sürelerine göre ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 47,5 ay (22,6-72,3), ortalanca genel sağkalım süresi 82,5 ay (55,4-109,5) olarak hesaplandı. Erkeklerde ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 32,6 ay (22,3-42,9), genel sağkalım süresi ortalama 82,3±6 aydı. Kadınlarda ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 66,8 ay (40,8-92,9), genel sağkalım süresi ortalama 191,8±3 aydı. Erkeklerde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresi kadınlardan daha kısaydı (Hastalıksız sağkalım p=0,069, genel sağkalım p=0,029) (Tablo 4.3, Şekil 4.1).

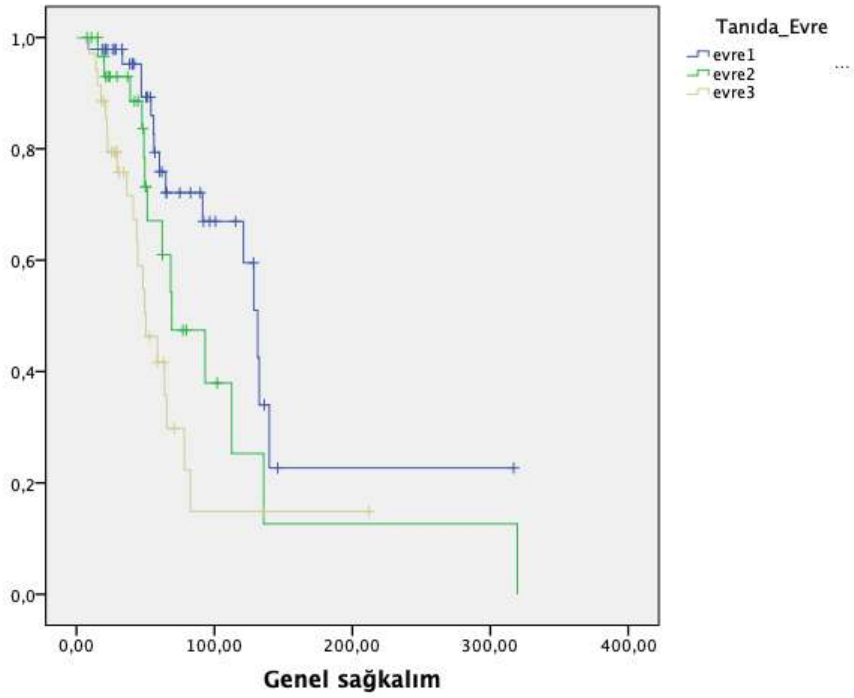


Şekil 4.1: Cinsiyete göre genel sağkalım grafiği.

Tanıdaki evreye göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım analizi yapıldığında, Evre 1 olan hastalarda ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 79,2 ay (55,6-102,7), ortalanca genel sağkalım süresi 131,3 aydı (116,2-146,4). Evre 2 olan hastalarda ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 47,9 ay (22-73,9), ortalanca genel sağkalım süresi 69 aydı (36,9-101,1). Evre 3 olan hastalarda ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 29,6 ay (6,6-52,5), ortalanca genel sağkalım süresi 50,3 aydı (34,2-66,5). Evre ilerledikçe hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresinin kısaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Hastalıksız sağkalım p=0,001, genel sağkalım p=0,002) (Tablo 4.3, Şekil 4.2, Şekil 4.3).

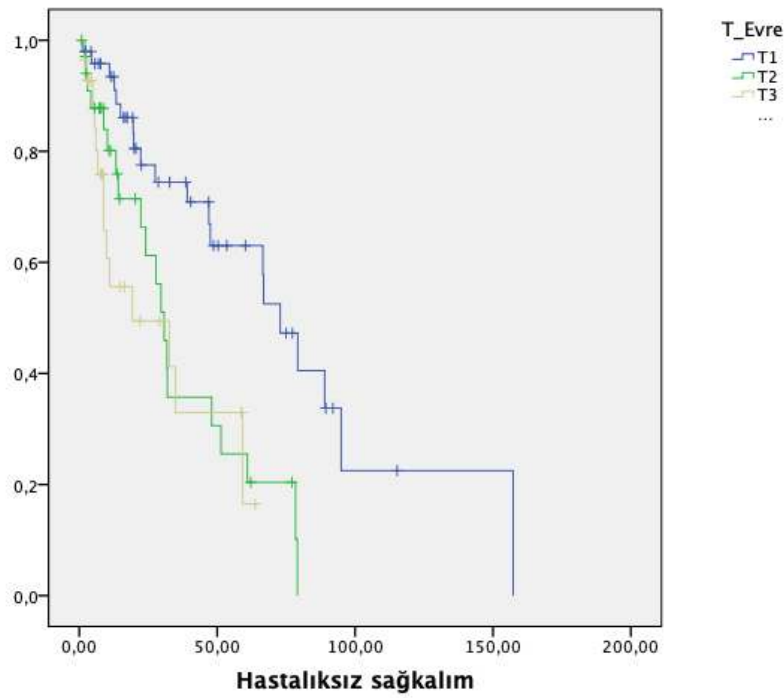


Şekil 4.2: Evreye göre hastaliksız sağkalım grafiği.

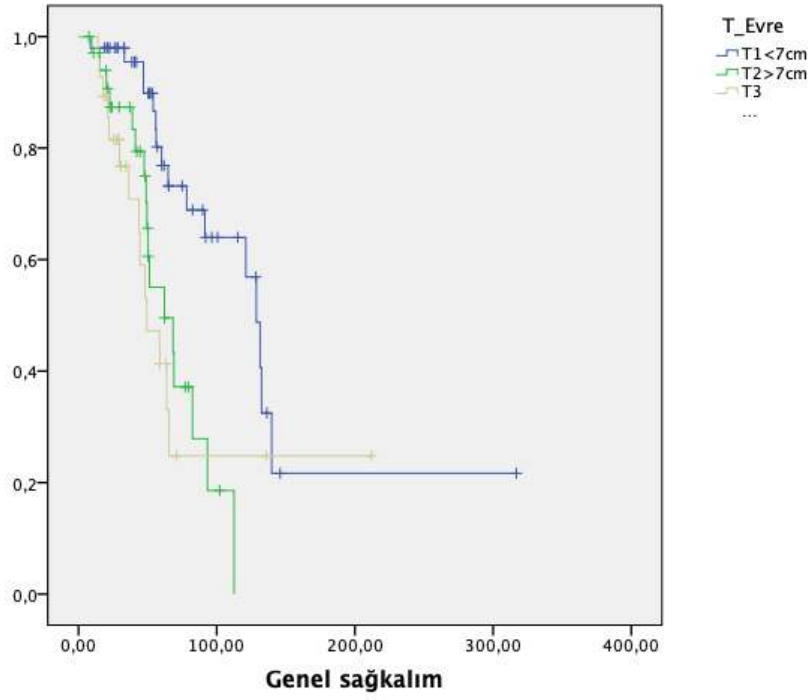


Şekil 4.3: Evreye göre genel sağkalım grafiği.

T evreye göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım analizi yapıldığında, T1 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 72,8 ay (58,2-87,4), ortalama genel sağkalım süresi 128,6 aydı (113,9-143,2). T2 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 30 ay (25,7-36,2), ortalama genel sağkalım süresi 62,1 aydı (31,1-93,1). T3 olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağkalım süresi 30 ay (25,7-36,2), ortalama genel sağkalım süresi 49,4 ay (30,9-67,9) olduğu görüldü. T evre ilerledikçe hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresinin kısaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Hastalıksız sağkalım $p=0,001$, genel sağkalım $p=0,003$) (Tablo 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5).

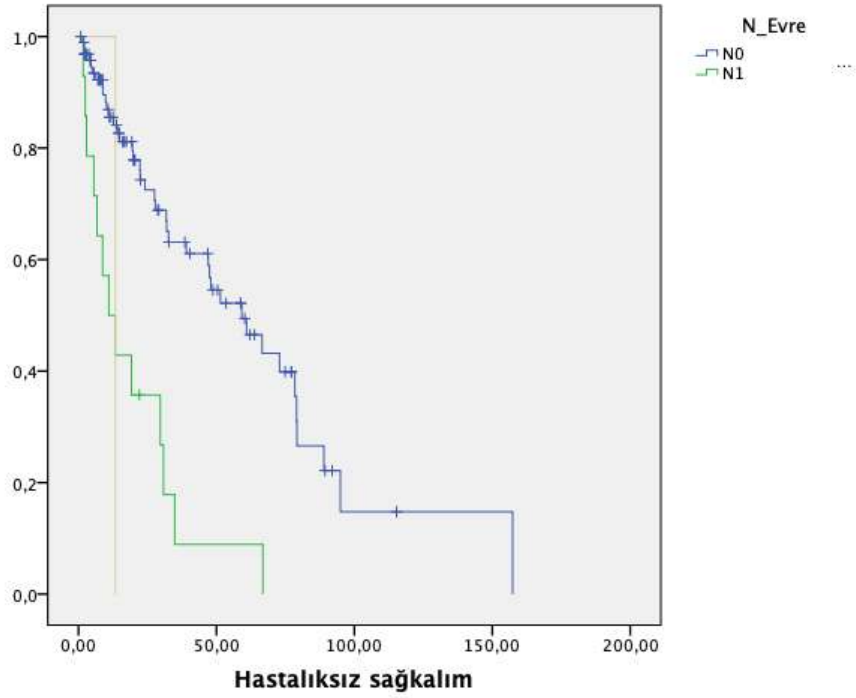


Şekil 4.4: T evreye göre hastalıksız sağkalım grafiği.



Şekil 4.5: T evreye göre genel sağkalım grafiği.

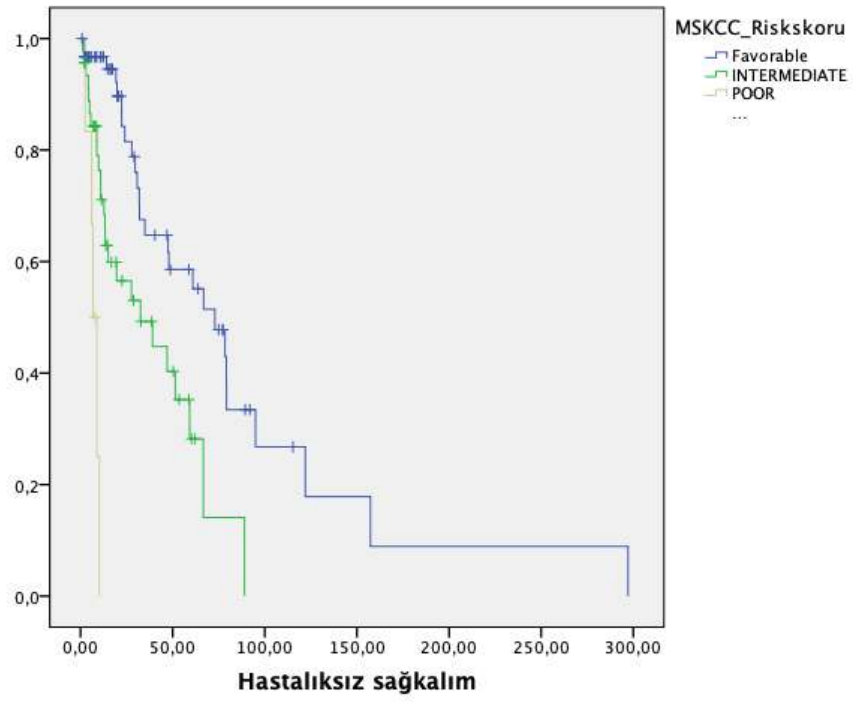
N evreye göre hastalıksız sağkalım analizi yapıldığında, N0 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 59,1 ay (40-78,3), N1 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 10,9 aydı (2,6-19,2). Lenf nodu pozitif olanlarda hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.6).



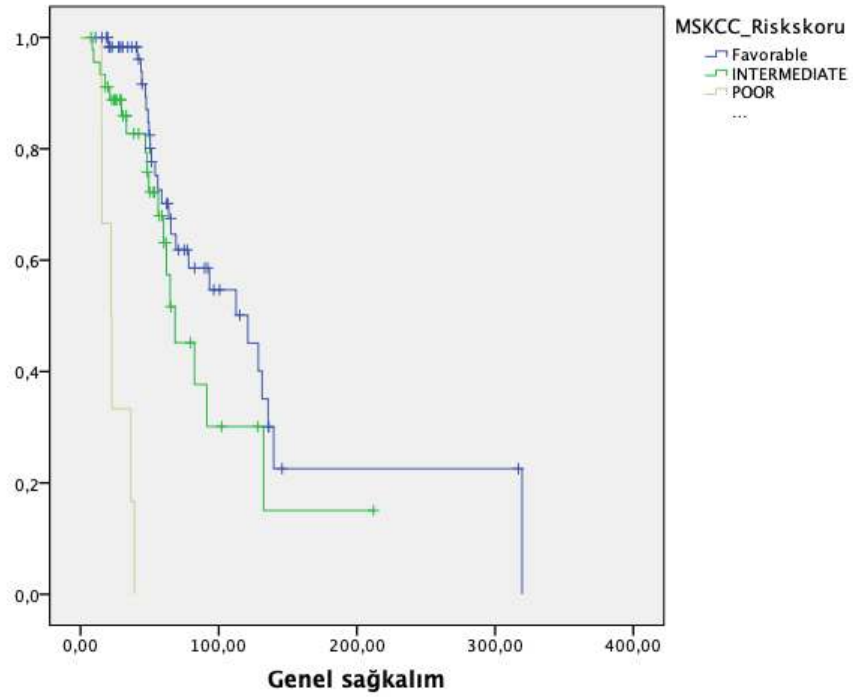
Şekil 4.6: N evreye göre hastaliksız sağkalım grafiği.

Lokal nüks gelişen hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizi yapıldığında, lokal nüks gelişmeyen hastaliksız sağkalım süresi ortalama 71,5 ay, genel sağkalım süresi ortalama 124,4 aydı. Lokal nüks gelişen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama 50 ay, genel sağkalım süresi ortalama 79 aydı. Lokal nüks gelişen hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımın kısaldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Hastaliksız sağkalım $p=0,622$, genel sağkalım $p=0,254$) (Tablo 4.3).

MSKCC risk değerlendirme skoruna göre genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizi yapıldığında, iyi risk grubunda olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 72,8 ay (48,1-97,5), ortalama genel sağkalım süresi 121 ay (71,8-170,2), orta risk grubunda olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 32,6 ay (4,7-60,4), ortalama genel sağkalım süresi 68,3 ay (46,1-90,4), kötü risk grubunda olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 6,7 ay (4-9,3), ortalama genel sağkalım süresi 22 ay (13,5-30,6) olduğu görüldü. MSKCC risk skoru arttıkça hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımın kısaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Hastaliksız sağkalım $p<0,001$, genel sağkalım $p<0,001$) (Tablo 4.3, Şekil 4.7, Şekil 4.8).

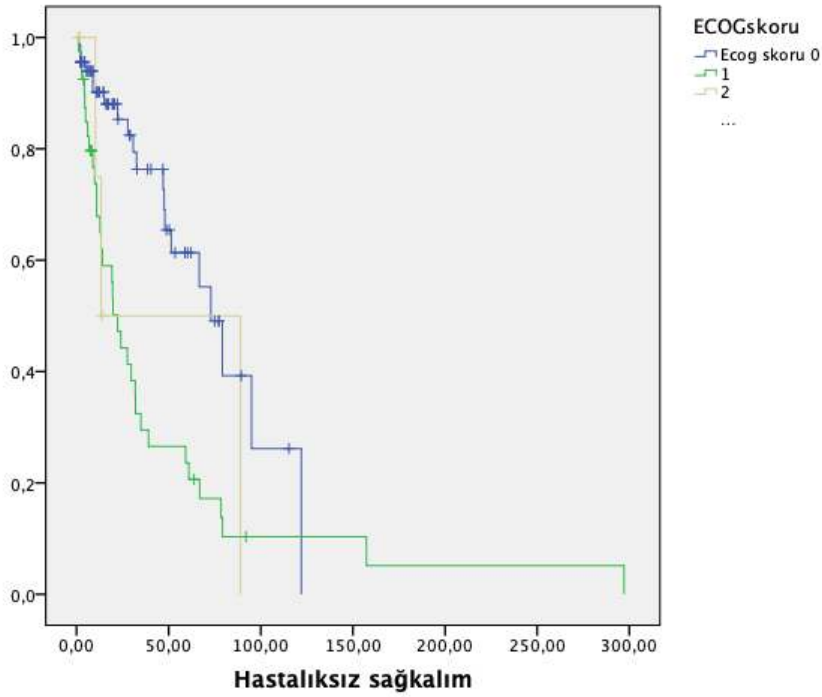


Şekil 4.7: MSKCC risk skoruna göre hastaliksız sağkalım grafiği.

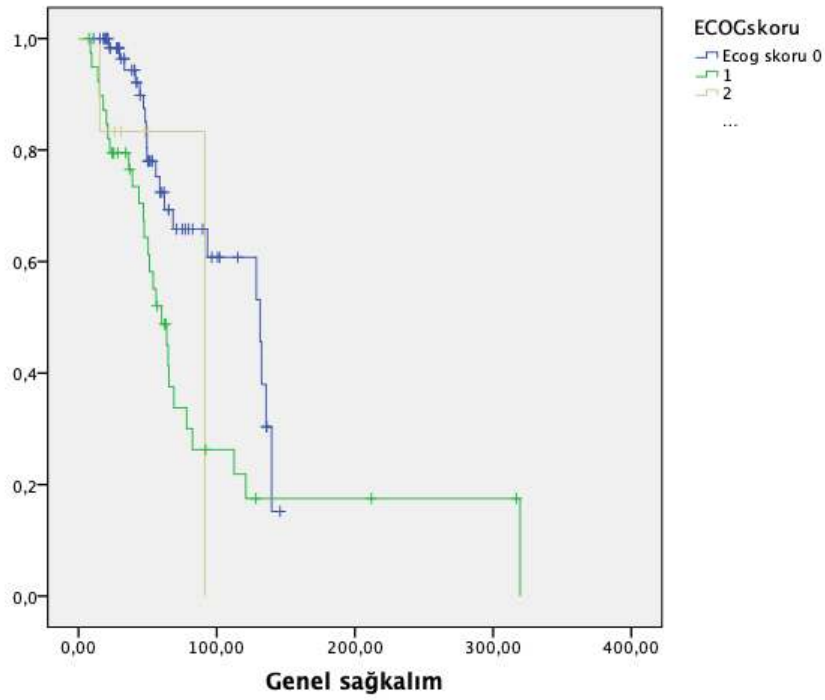


Şekil 4.8: MSKCC risk skoruna göre genel sağkalım grafiği.

ECOG performans skoruna göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizi yapıldığında, ECOG 0 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 72,8 ay (56,9-88,8), genel sağkalım ortalama süresi 105 ay, ECOG 1 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 22,3 ay (15,5-29,1), genel sağkalım süresi ortalama 100,3 ay, ECOG 2 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 13,3 ay (0-64,8), genel sağkalım ortalama süresi 78,7 ay olarak hesaplandı. ECOG performans skoru arttıkça hastalıksız sağkalımın kısaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Hastalıksız sağkalım $p=0,001$, genel sağkalım $p=0,020$) (Tablo 4.3, Şekil 4.9, Şekil 4.10).



Şekil 4.9: ECOG performans skoruna göre hastalıksız sağkalım grafiği.



Şekil 4.10: ECOG performans skoruna göre genel sağkalım grafiği.

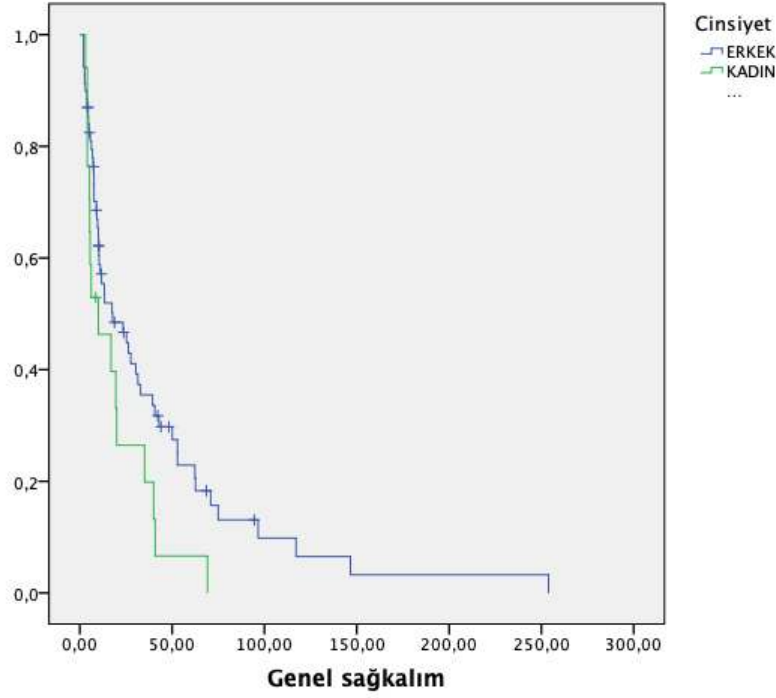
Histolojik alt tipe göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizi yapıldığında, Berrak hücreli olan hastalarda ortalanca hastalıksız sağkalım süresi 47,5 ay (26-69), ortalanca genel sağkalım süresi 68,3 aydı (51,7-84,9). Berrak hücreli dışı olan hastalarda ortalanca hastalıksız sağkalım süresi değeri 59,1 ay (17,5-100,8), ortalanca genel sağkalım süresi 135,7 ay (118-153,4) olarak hesaplandı. Berrak hücreli olanlarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha kısa görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Hastalıksız sağkalım $p=0,327$, genel sağkalım $p=0,147$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Tanı Anında Erken Evre Hastaların (Evre I-II-III) Hastalıklı Sağkalım (HSK) ve Genel Sağkalım (GSK) Sürelerinin analizi.

		HSK ortalama süre (%95 güven aralığı)	P değeri (HSK)	GSK ortalama süre (%95 güven aralığı)	P değeri (GSK)
Genel		47,5 ay (22,6-72,3)		82,5 ay (55,4-109,5)	
Cinsiyete göre	Kadın Erkek	66,8 ay (40,8-92,9) 32,6 ay (22,3-42,9)	0,069	(Ortalama) 191,8±31 82,3±6	0,029
Evreye göre	I II III	79,2 ay (55,6-102,7) 47,9 ay (22-73,9) 29,6 ay (6,6-52,5)	0,001	131,3 ay (116,2-146,4) 69 ay (36,9-101,1) 50,3 ay (34,2-66,5)	0,002
T evreye göre	T1 T2 T3	72,8 ay (58,2-87,4) 30 ay (25,7-36,2) 30 ay (25,7-36,2)	0,001	128,6 ay (113,9-143,2) 62,1 ay (31,1-93,1) 49,4 ay (30,9-67,9)	0,003
N evreye göre	N0 N1	59,1 ay (40-78,3) 10,9 ay (2,6-19,2)	<0,001		
Lokal nükse göre	Var Yok	(Ortalama) 50±14,6 ay 71,5±13,7 ay	0,622	(Ortalama) 79±23,2 124,4±17,6	0,254
Mskcc skoruna göre	İyi Orta Kötü	72,8 ay (48,1-97,5) 32,6 ay (4,7-60,4) 6,7 ay (4-9,3)	<0,001	121 ay (71,8-170,2) 68,3 ay (46,1-90,4) 22 ay (13,5-30,6)	<0,001
Ecog skoruna göre	0 1 2	72,8 ay (56,9-88,8) 22,3 ay (15,5-29,1) 13,3 ay (0-64,8)	0,001	(Ortalama) 105±6,9 ay 100,3±20 ay 78,7±16,3	0,020
Histolojik alt tipe göre	Berrak hücreli Berrak hücreli dışı	47,5 ay (26-69) 59,1 ay (17,5-100,8)	0,327	68,3 ay (51,7-84,9) 135,7 ay (118-153,4)	0,147

4.2. Tanı Anında İleri Evre (Evre IV) Hastaların Analizi

Evre 4 olan 86 hastanın 17'si kadın 69'u erkekti. Erkeklerin 15'i kadınların ise 1'i yaşıyordu. Evre 4 hastalarda ortalanca genel sağkalım süresi 16,8 ay idi (8,4-25,3). Bu süre erkeklerde 17,7 ay (1,8-33,6), kadınlarda 9,9 ay (0-24,4) olup, kadınlarda daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Şekil 4.9, Şekil 4.11).



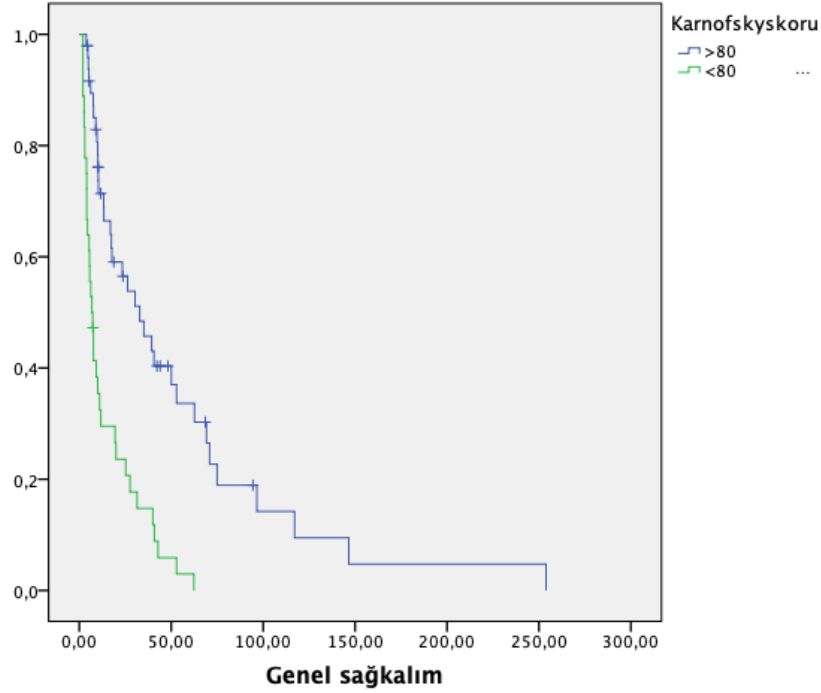
Şekil 4.11: Evre 4 hastalarda cinsiyete göre genel sağkalım grafiği.

Lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildiğinde 56 hasta N1, 30 hasta N0 idi. N0 olanlarda ortalanca sağkalım süresi 25,2 ay (12,2-38,3), N1 olanlarda 11,7 ay (7,9-15,4) idi. Tanıda lenf nodu tutulumu olanların genel sağkalımı daha kısa olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,162$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Histolojik alt tipi göre sağkalım analizinde Berrak hücreli ve diğerleri olarak iki grupta incelendi. 86 hastanın 53'ü Berrak hücreli, 33'ü diğer histolojik alt tiplerdi. Berrak hücreli olanlarda ortalanca sağkalım süresi 17,4 ay (5,1-29,6), diğerlerinde 16,8 ay (8-25,6) olarak hesaplandı, istatistiksel farklılık görülmedi ($p=0,564$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

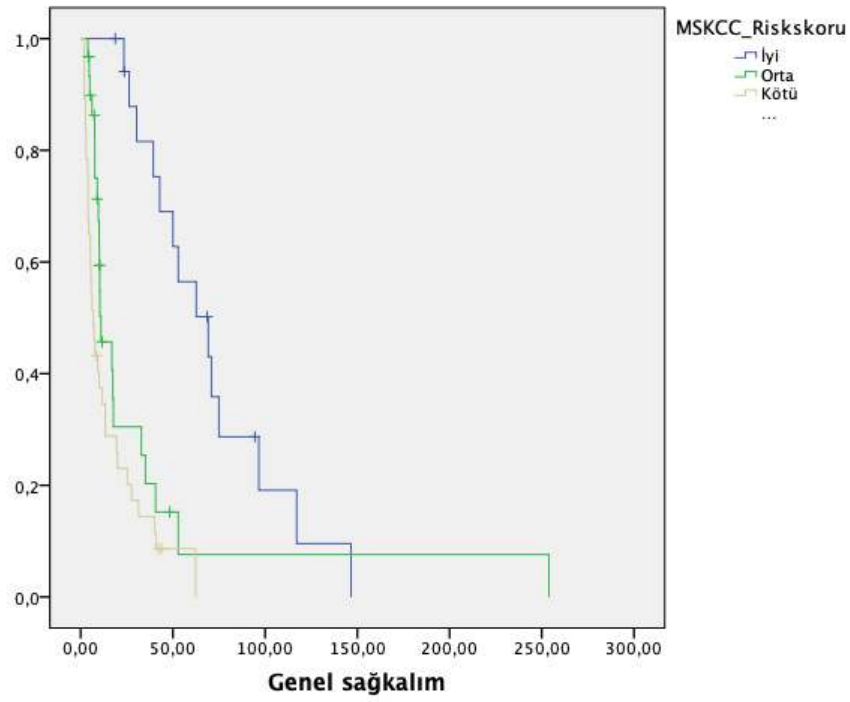
Karnofsky skoruna göre sağkalım analizi yapıldığında, karnofsky skoru >80 olanlarda ortalanca genel sağkalım süresi 32,9 ay (14,7-51), karnofsky skoru $80 <$ olanlarda 6,8 ay (4,4-

9,2) olarak hesaplandı. Karnofsky skoru düşük olanlarda sağkalım daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Şekil 4.12).



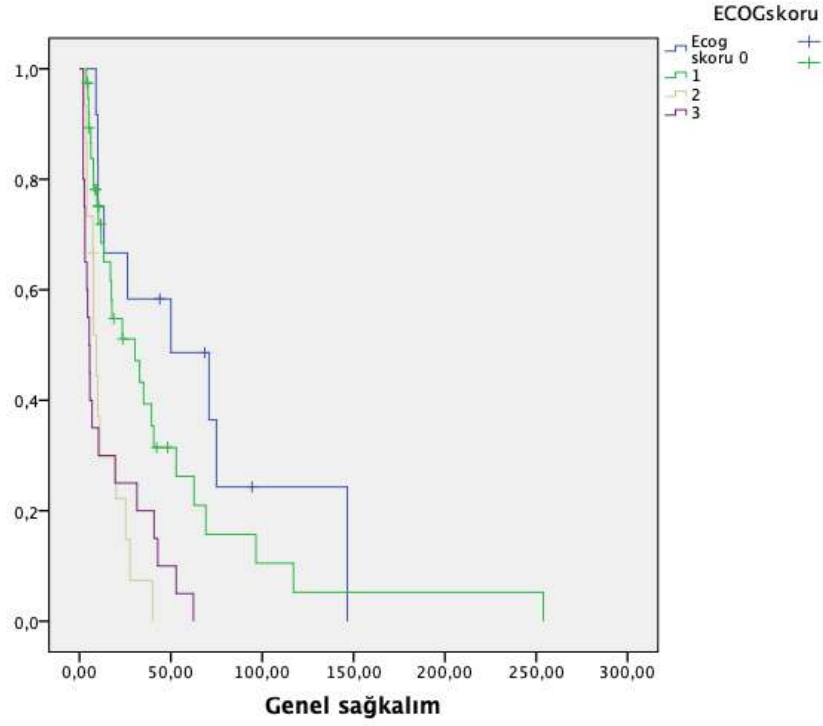
Şekil 4.12: Evre 4 hastalarda Karnofsky skoru göre genel sağkalım grafiği.

MSKCC risk değerlendirme skoruna göre sağkalım analizi yapıldığında, iyi risk grubunda olanlarda ortalama sağkalım süresi 69,1 ay (39,3-99,1), orta risk grubunda olanlarda 11,1 ay (3,9-18,2), kötü risk grubunda olanlarda 6,8 ay (4,3-9,4) olarak hesaplandı. MSKCC risk skoruna göre risk durumu kötüleştikçe sağkalım daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Şekil 4.13).



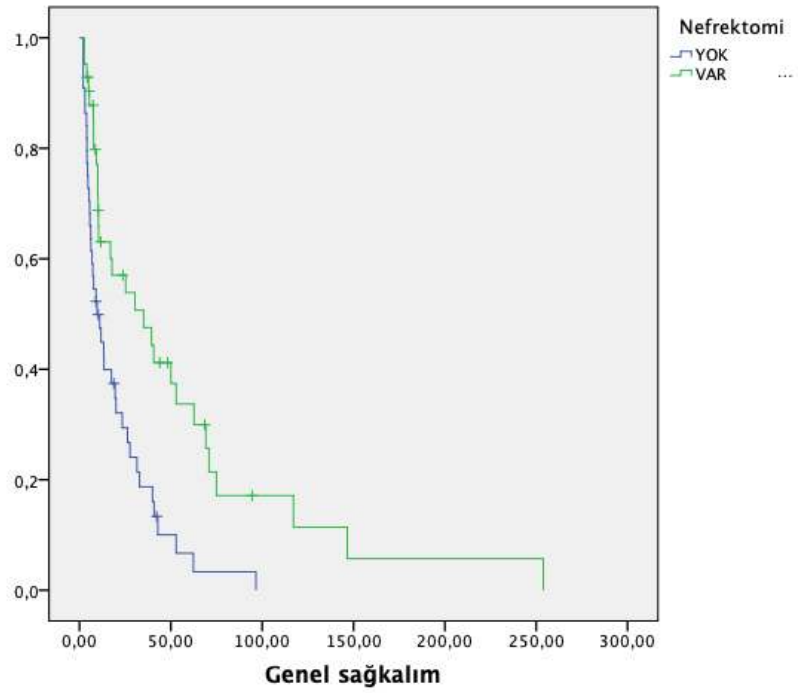
Şekil 4.13: Evre 4 hastalarda MSKCC risk değerlendirme skoruna göre genel sağkalım grafiği.

ECOG performans skoruna göre sağkalım analizi yapıldığında, ECOG 0 performans skoru olanlarda ortalama sağkalım süresi 50 ay (0-109), ECOG 1 olanlarda 30,3 ay (11,8-48,8), ECOG 2 olanlarda 9,2 ay (6,9-11,4), ECOG 3 performans skoru olanlarda ise 1,2 ay (8-25) olduğu görüldü. ECOG performans skoru kötüleştikçe sağkalım daha kısaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Şekil 4.14).



Şekil 4.14: Evre 4 hastalarda ECOG performans skoruna göre genel sağkalım grafiği.

Evre 4 hastaların 42'sinde nefrektomi yapılmış olup ortalama sağkalımları 35,1 aydı (6,7-63,5). 44 hastada nefrektomi yapılmamış olup ortalama genel sağkalım süreleri 9,5 aydı (4-15). Nefrektomi yapılan hastalarda sağkalım daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Şekil 4.15).



Şekil 4.15: Evre 4 hastalarda nefrektomi durumuna göre genel sağkalım grafiği.

Evre 4 olan 65 hastaya birinci basamak tedavide TKİ verilmişti. Sunitinib verilen 41 (%63) hastanın ortalanca sağkalımı 27,6 ay (11,3-43,9), Pazopanib verilen 24 (%37) hastanın ortalanca sağkalımı ise 19,5 ay idi (7,6-31,3), fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,343$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Evre 4 hastaların nüks ve metastaz durumları incelendi. 3 hastada lokal nüks izlenmişti. Akciğer metastazı olan 51 hastanın ortalanca sağkalım süresi 13,3 ay (4,6-21,9), akciğer metastazı olmayan 34 hastanın ortalanca sağkalım süresi 17,7 aydı (0-41,4). Akciğer metastazı gelişenlerde sağkalım daha kısa olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,249$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Evre 4 hastalardan karaciğer metastazı olan 17 hastanın ortalanca sağkalımı 9,9 ay (9,7-25), karaciğer metastazı olmayan 68 hastanın ortalanca sağkalımı 17,4 aydı (9,7-25). Karaciğer metastazı gelişenlerde sağkalım süresinin daha kısa olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,919$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Evre 4 hastalardan lenf nodu metastazı olan 52 hastanın ortalanca sağkalım süreleri 11 ay (7-15), lenf nodu metastazı olmayan 33 hastanın ortalanca sağkalım süresi 23,4 aydı (13,7-33,1).

Lenf nodu metastazı gelişenlerde sağkalımın daha kısa olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,246$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Evre 4 hastalardan adrenal metastazı olan 17 hastanın ortalama sağkalım süresi 10 ay (4-16), adrenal metastazı olmayan 68 hastanın ortalama sağkalım süresi 17,7 aydı (6-29,4). Adrenal bez metastazı gelişenlerde sağkalım süresi daha kısa olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,434$) (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Tablo 4.4: Tanı anında ileri evre (Evre IV) hastaların genel özellikleri.

		Hasta sayısı (yüzde)
Cinsiyet	Kadın	17 (%20)
	Erkek	69 (%80)
Histoloji	Berrak hücreli	53 (%62)
	Berrak hücreli dışı	33 (%38)
N evre	N0	30 (%35)
	N1	56 (%65)
MSKCC skoru	İyi	18 (%21)
	Orta	31 (%36)
	Kötü	37 (%43)
Karnofsky skoru	<%80	36 (%43)
	>%80	49 (%57)
Ecog skoru	0	12 (%14)
	1	39 (%45)
	2	15 (%18)
	3	20 (%23)
Cerrahi	Var	42 (%49)
	Yok	44 (%51)
Lokal nüks gelişen hasta		3 (%0,03)
Metastaz Bölgeleri		
Lenf nodu		52 (%60)
Akciğer		51 (%59)
Adrenal		17 (%20)
Karaciğer		17 (%20)
TKİ verilen hastalar (n=65)		
Sunitinib		41 (%63) (37 erkek, 4 kadın)
Pazopanib		24 (%37) (19 erkek, 5 kadın)

Tablo 4.5: Tanı Anında İleri Evre Hastaların (Evre IV) Genel Sağkalım Sürelerinin analizi.

Genel Sağkalım		Ortanca süre (%95 güven aralığı)	P değeri
Genel		16,8 ay (8,4-25,3)	
Cinsiyete göre	Kadın Erkek	9,9 ay (0-24,4) 17,7 ay (1,8-33,6)	0,049
N evreye göre	N0 N1	25,2 ay (12,2-38,3) 11,7 ay (7,9-15,4)	0,162
Histolojik alt tipe göre	Berrak hücreli Berrak hücreli dışı	17,4 ay (5,1-29,6) 16,8 ay (8-25,6)	0,564
Karnofsky skoruna göre	<%80 >%80	6,8 ay (4,4-9,2) 32,9 ay (14,7-51)	<0,001
Mskcc skoruna göre	İyi Orta Kötü	69,1 ay (39,3-99,1) 11,1 ay (3,9-18,2) 6,8 ay (4,3-9,4)	<0,001
Ecog skoruna göre	0 1 2 3	50 ay (0-109) 30,3 ay (11,8-48,8) 9,2 ay (6,9-11,4) 5,3 ay (2,8-7,7)	<0,001
Cerrahi duruma göre	Var Yok	35,1 ay (6,7-63,5) 9,5 ay (4-15)	0,001
TKİ tedavisine göre	Sunitinib Pazopanib	27,6 ay (11,3-43,9) 19,5 ay idi (7,6-31,3)	0,343
Akciğer metastazına göre	Var Yok	13,3 ay (4,6-21,9) 17,7 ay idi (0-41,4)	0,249
Karaciğer metastazına göre	Var Yok	9,9 ay (9,7-25) 17,4 ay (9,7-25)	0,919
Lenf nodu metastazına göre	Var Yok	11 ay (7-15) 23,4 ay (13,7-33,1)	0,246
Adrenal bez metastazına göre	Var Yok	10 ay (4-16) 17,7 ay (6-29,4)	0,434

4.3. TKİ Tedavisi Alan Hastaların Analizi

Tedavide TKİ (Sunitinib, Pazopanib) verilen 114 hastanın genel özellikleri, progresyonsuz sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri analiz edildi. Hastaların 80'i Sunitinib, 34'ü Pazopanib alan hastalardı. Tanıdaki evre açısından bakıldığında 66 hasta (%58) tanıda Evre 4'tü. Histolojik alt tip olarak genel hasta popülasyonu ile uyumluydu (%65 Berrak hücreli). Sunitinib ve Pazopanib alan hastaların genel özellikleri Tablo 4.6'de verilmiştir.

Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde, Sunitinib alan hastalardan 2 hastada (%2,8) tam yanıt, 24 hastada (%33,8) parsiyel yanıt, 15 hastada (%21,1) stabil yanıt, 30 hastada (%42,3) ise progresyon gözlenmişti. Pazopanib alan hastalardan 8 hastada (%27,6) parsiyel yanıt, 8 hastada (%27,6) stabil yanıt, 10 hastada (%44,8) ise progresyon gözlenmişti (Tablo 4.6).

Sunitinib alan 23 hastada (%30,3), Pazopanib alan 3 hastada (%8,8) yan etki ve ilacı tolere edememeye bağlı tedavide doz değişikliği yapılmıştı. Sunitinib alanlarda yan etki görülen hasta sayısı anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,019$).

Sunitinib alanlardaki en fazla görülen yan etkiler; halsizlik, el ayak sendromu ve gis yan etkileriydi. Pazopanib alan grupta ise gis yan etkileri, hematolojik yan etkiler ve tansiyon arteriyel yüksekliği idi. Sunitinib alan hastaların 26'sında (%32,5), Pazopanib alan hastaların 5'inde (%14,7) hipotiroidi gelişmişti. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: TKİ alan hastaların genel özellikleri.

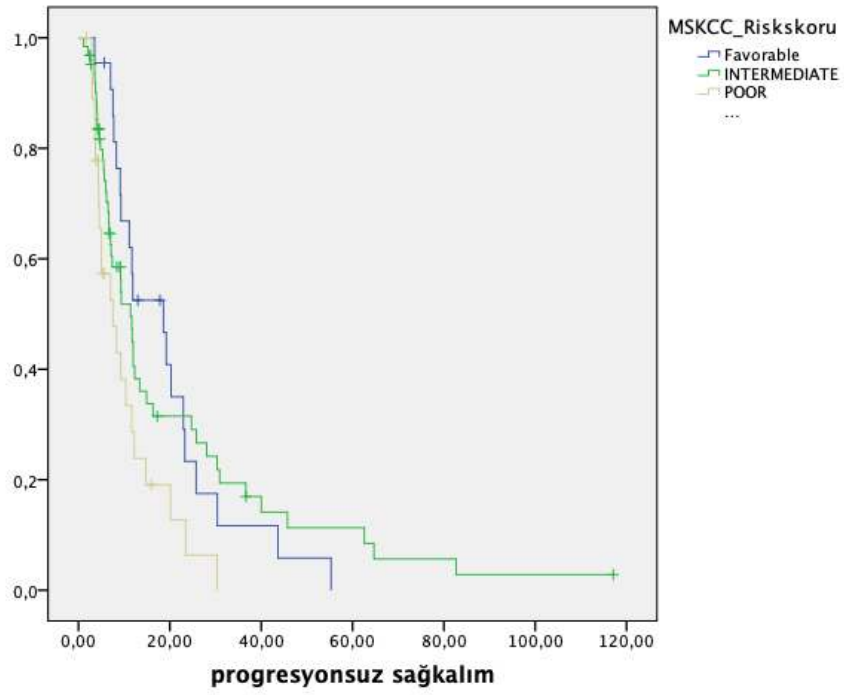
Genel	Sunitinib (80 hasta), n (%)	Pazopanib (34 hasta), n (%)	P değeri
Cinsiyete göre			p=0,69
Kadın	14 (%17,5)	7 (%20,6)	
Erkek	66 (%82,5)	27 (%79,4)	
Tanıdaki Evreye göre			p=0,13
I	12 (%15)	4 (%11,8)	
II	15 (%18,8)	2 (%5,9)	
III	12 (%15)	3 (%8,8)	
IV	41 (%51,3)	25 (%73,5)	
Histolojik alt tipe göre			p=0,14
Berrak hücreli	49 (%64,5)	25 (%73,5)	
Papiller	15 (%19,7)	5 (%14,7)	
Kromofob	5 (%6,6)	0	
Sarkomatoid	4 (%5,3)	0	
Diğer	3 (%3,9)	4 (%11,8)	
Mskcc skoruna göre			p=0,81
İyi	16 (%20)	6 (%17,6)	
Orta	45 (%56,3)	18 (%52,9)	
Kötü	19 (%23,8)	10 (%29,4)	
Karnofsky skoruna göre			p=0,01
<%80	12 (%15)	12 (%35,3)	
>%80	68 (%85)	22 (%64,7)	
Ecog skoruna göre			p=0,03
0	22 (%27,5)	4 (%11,8)	
1	47 (%58,8)	19 (%55,9)	
2	7 (%8,8)	4 (%11,8)	
3	4 (%5)	7 (%20,6)	
TKİ yanıt durumu			p=0,689
Tam	2 (%2,8)	0	
Parsiyel	24 (%33,8)	8 (%27,6)	
Stabil	15 (%21,1)	8 (%27,6)	
Progresyon	30 (%42,3)	13 (%44,8)	
Yan etki			p=0,019
Halsizlik	32 (%40)	2 (%6)	
El-ayak send.	23 (%28,7)	3 (%9)	
Tansiyon yüksekliği	11 (%13,7)	4 (%11,7)	
GİS yan etkiler	14 (%17,5)	6 (%17,6)	
Hematolojik yan etkiler	11 (%13,7)	4 (%11,7)	
Endokrin yan etkiler	12 (%15)	3 (%9)	
Hipotiroidi	26 (%32,5)	5 (%14,7)	

Bu gruptaki hastalarda ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 10,2 ay, ortalanca genel sağkalım süresi 18,2 ay olarak hesaplandı (Tablo 4.7, Şekil 4.16,4.17).

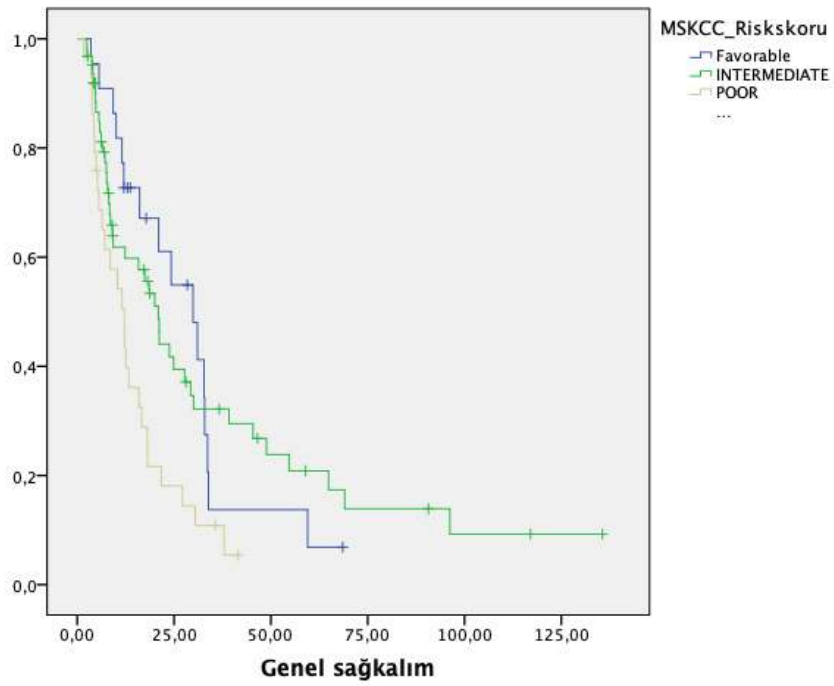
Tedavide Sunitinib verilen hastalarda ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,1 ay (8,8-13,4), ortalanca genel sağkalım süresi 18,1 aydı (10,7-25,5). Pazopanib verilen hastalarda ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 12,2 ay (3,8-20,6), ortalanca genel sağkalım süresi 17,4 aydı (8,1-26,6). Sunitinib ve Pazopanib alan hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Progresyonsuz sağkalım $p=0,278$, genel sağkalım $p=0,403$) (Tablo 4.7).

Histolojik alt tipe göre değerlendirildiğinde Berrak hücreli karsinom olan 73 hastanın ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,6 ay (8,6-14,5), ortalanca genel sağkalım süresi 18,1 aydı (12,4-23,8). Berrak hücreli dışı olan 40 hastanın ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 9,1 ay (6,3-12), ortalanca genel sağkalım süresi 12,3 ay (0-24,6) olarak hesaplandı. Her iki grup arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Progresyonsuz sağkalım $p=0,749$, genel sağkalım $p=0,616$) (Tablo 4.7).

MSKCC risk değerlendirme skoruna göre bakıldığında, iyi risk grubunda olan 22 hastada ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 18,5 ay (48,1-97,5), ortalanca genel sağkalım süresi 29,9 aydı (18-41,7). Orta risk grubunda olan 63 hastada ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,4 ay (8,9-13,9), ortalanca genel sağkalım süresi 20,9 aydı (16,3-25,4). Kötü risk grubunda olan 28 hastada ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 7,5 ay (2,9-12,1), ortalanca genel sağkalım süresi 12,1 aydı (7,4-16,9). MSKCC risk skoru arttıkça progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın kısaldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Progresyonsuz sağkalım $p=0,029$, genel sağkalım $p=0,010$) (Tablo 4.7, Şekil 4.16-4.17).



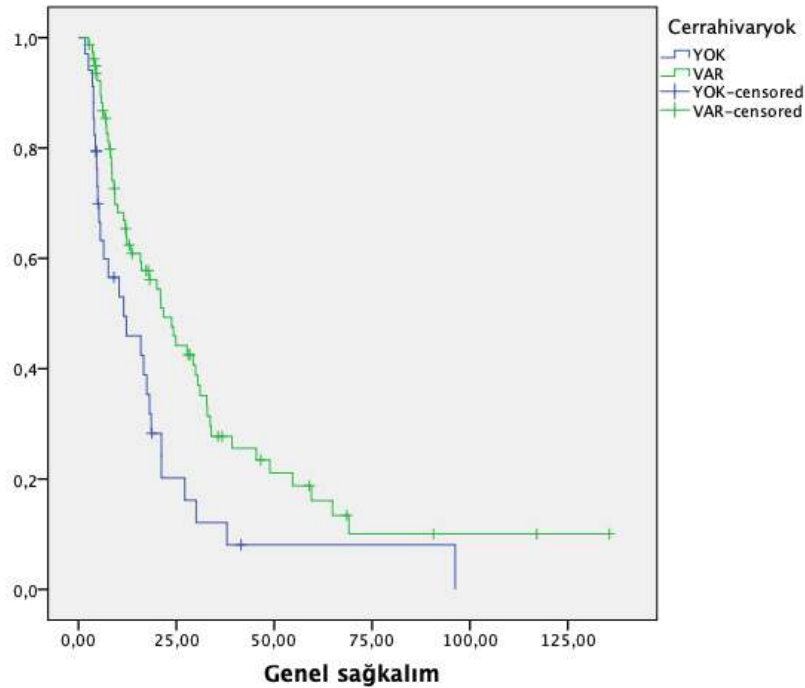
Şekil 4.16: TKİ alan hastalarda MSKCC risk skoruna göre progresyonsuz sağkalım grafiği.



Şekil 4.17: TKİ alan hastalarda MSKCC risk skoruna göre genel sağkalım grafiği.

Lokal nüks gelişmeyen 105 hastada ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,1 ay (8,7-13,5), ortalanca genel sağkalım süresi 18,1 aydı (13,3-22,8). Lokal nüks gelişen 8 hastada ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 9,2 ay (9,1-9,3), ortalanca genel sağkalım süresi 12,3 ay (0-35) olarak hesaplandı. Lokal nüks gelişen hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın kısaldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Progresyonsuz sağkalım $p=0,758$, genel sağkalım $p=0,927$) (Tablo 4.7).

Hastaların 79'una nefrektomi yapılmış olup ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,4 ay (8,9-13,8), ortalanca genel sağkalım süresi 22,7 aydı (14,8-28,5). 33 hastada nefrektomi yapılmamış olup ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 8,3 ay (2,3-14,2), ortalanca genel sağkalım süresi 11,5 aydı (1,1-21,8). Nefrektomi yapılan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri daha uzundu fakat bu durum sadece genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulundu (Progresyonsuz sağkalım $p=0,422$, genel sağkalım $p=0,005$) (Tablo 4.7, Şekil 4.18).



Şekil 4.18:TKİ alan hastalarda cerrahi durumuna göre genel sağkalım grafîği.

Tablo 4.7: TKİ tedavisi alan hastaların progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) sürelerinin analizi.

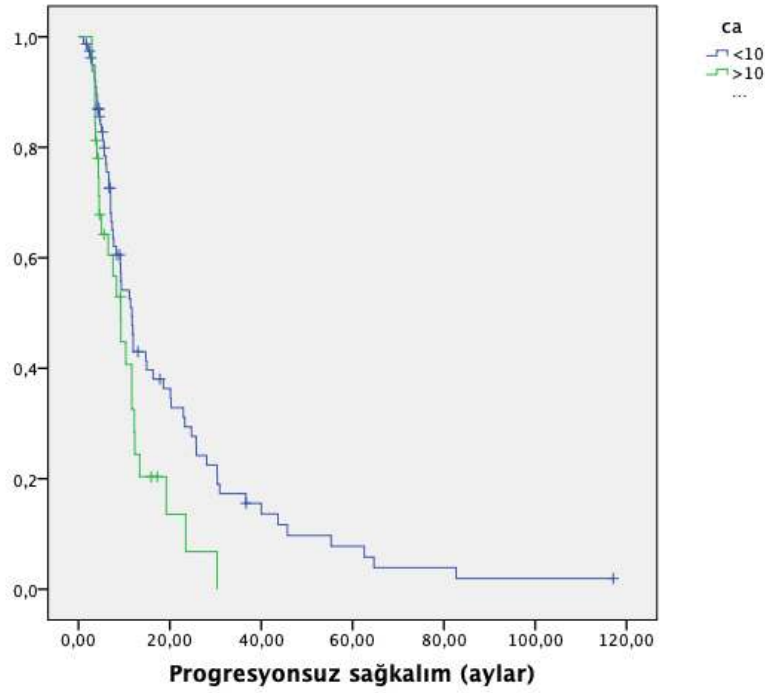
	PSK ortanca süre (%95 güven aralığı)	P değeri (PSK)	GSK ortanca süre (%95 güven aralığı)	P değeri (GSK)
Genel	10,2 ay		18,2 ay	
TKİ'ye göre		0,278		0,403
Sunitinib	11,1 ay (8,8-13,4)		18,1 ay (10,7-25,5)	
Pazopanib	12,2 ay (3,8-20,6)		17,4 ay (8,1-26,6)	
Histolojik alt tipe göre		0,749		0,616
Berrak hücreli	11,6 ay (8,6-14,5)		18,1 ay (12,4-23,8)	
Berrak hücreli dışı	9,1 ay (6,3-12)		12,3 ay (0-24,6)	
Mskcc skoruna göre		0,029		0,010
İyi	18,5 ay (48,1-97,5)		29,9 ay (18-41,7)	
Orta	11,4 ay (8,9-13,9)		20,9 ay (16,3-25,4)	
Kötü	7,5 ay (2,9-12,1)		12,1 ay (7,4-16,9)	
Lokal nükse göre		0,758		0,927
Var	9,2 ay (9,1-9,3)		12,3 ay (0-35)	
Yok	11,1 ay (8,7-13,5)		18,1 ay (13,3-22,8)	
Cerrahi duruma göre		0,422		0,005
Nefrektomi var	11,4 ay (8,9-13,8)		22,7 ay (14,8-28,5)	
Yok	8,3 ay (2,3-14,2)		11,5 ay (1,1-21,8)	

Bu gruptaki hastaların prognoz açısından önemli olabilecek bazı laboratuvar parametrelerinin başvuru anındaki değerleri Tablo 4.8'da verilmiştir. Cinsiyete göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kreatinin dışındaki tüm laboratuvar değerleri kadın ve erkeklerde benzerdi. Erkeklerin %68,5'inde, kadınların ise %28,6'sında kreatinin 1 mg/dl'den yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

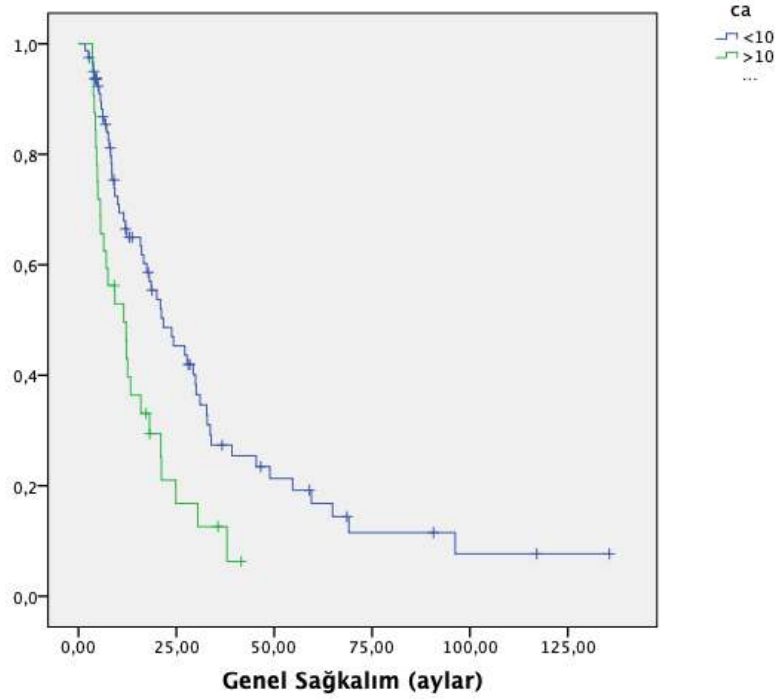
Tablo 4.8: TKİ alan hastaların bazı laboratuvar parametreleri.

	Ortanca değeri	Min.-Maks.	%95 güven aralığı
Hemoglobin (g/dL)	12,6	7-19,8	11,4-15,6
Nötrofil sayısı (10 ³ /uL)	5,29	1,9-16,3	5,4-6,5
Lenfosit sayısı (10 ³ /uL)	1,8	0,3-6	1,6-1,9
Trombosit sayısı (10 ³ /uL)	277	63-742	273-319
Kreatinin (mg/dL)	1,06	0,4-8	1,04-1,37
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,6	7,3-13,1	8,8-11,8
LDH (U/L)	219	102-1003	231-289

Hastalar, düzeltilmiş kalsiyum değerleri 10mg/dl'den büyük ve küçük olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Düzeltilmiş kalsiyumu 10mg/dl'nin altında olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 11,6 ay (9,1-14,2), ortalama genel sağkalım süresi 21,7 aydı (12,8-30,5). Düzeltilmiş kalsiyumu 10mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 9,3 ay (6,4-11,9), ortalama genel sağkalım süresi 11,5 aydı (5,3-17,7). Kalsiyum yüksekliği hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı anlamlı düzeyde kısaltıyordu (PSK için $p=0,028$, GSK için $p=0,003$) (Tablo 4.9, Şekil 4.19-4.20).



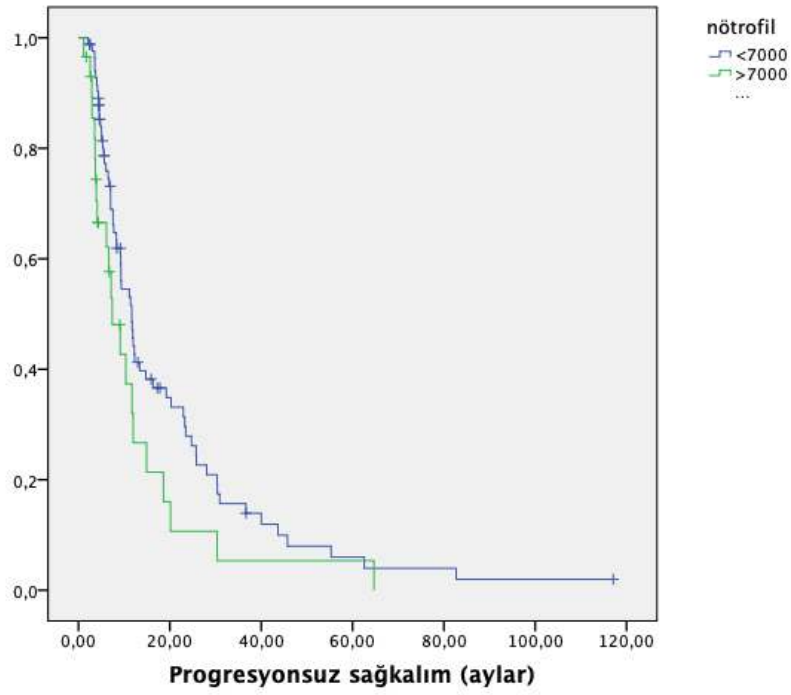
Şekil 4.19: Kalsiyum düzeyinin progresyonsuz sağkalıma etkisi.



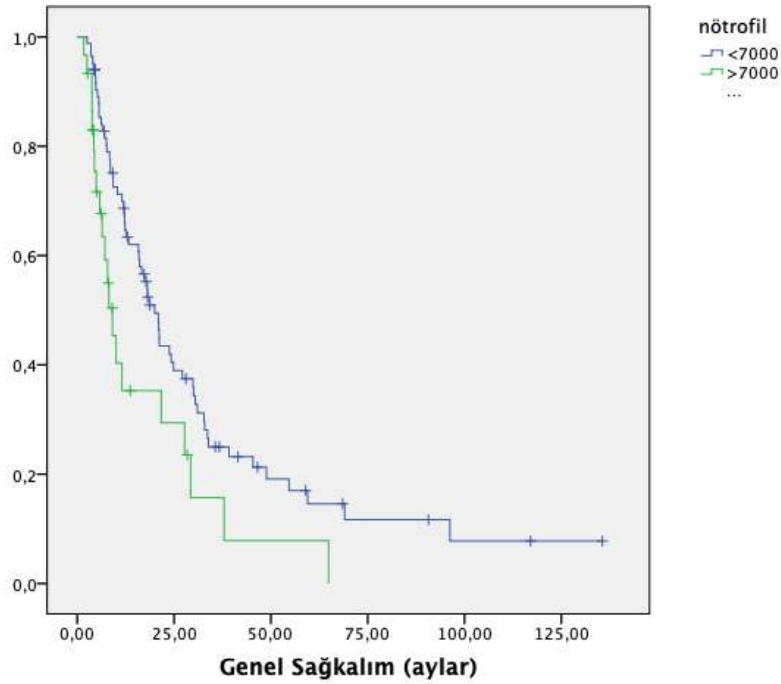
Şekil 4.20: Kalsiyum düzeyinin genel sağkalıma etkisi.

Hemoglobin değerlerinin sağkalıma etkisine bakıldığında, Hb <12g/dl olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 10,3 ay (7,4-13,2), ortalama genel sağkalım süresi 12,5 aydı (4,9-20,1). Hb>12g/dl olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 11,1 ay (8,3-13,9), ortalama genel sağkalım süresi 21,1 aydı (15,9-26,3). Hemoglobini 12 g/dl'nin altında olan hastalarda sağkalım daha kısaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (PSK için $p=0,924$, GSK için $p=0,319$) (Tablo 4.9).

Nötrofil sayısının sağkalıma etkisine bakıldığında, nötrofil sayısı 7000'den az olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 11,6 ay (8,9-14,2), ortalama genel sağkalım süresi 20 aydı (15,8-24,1). Nötrofil sayısı 7000'den yüksek olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 7,3 ay (4-10,7), ortalama genel sağkalım süresi 9,1 aydı (6-12,1). Nötrofil sayısının yüksek olması hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı anlamlı düzeyde kısaltıyordu (PSK için $p=0,048$, GSK için $p=0,012$) (Tablo 4.9, Şekil 4.21-şekil 4.22).



Şekil 4.21: Nötrofil sayısının progresyonsuz sağkalıma etkisi.



Şekil 4.22: Nötrofil sayısının genel sağkalıma etkisi.

Trombosit sayısının sağkalıma etkisine bakıldığında, trombosit sayısı 366.000'den az olan hastalarda ortalanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,6 ay (9,1-14,2), ortalanca genel

sağkalım süresi 20,9 aydı (15,9-25,8). Trombosit sayısı 366.000'den fazla olan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 7,1 ay (1,6-12,6), ortanca genel sağkalım süresi 12,2 aydı (4,6-19,7). Trombosit yüksekliği olan hastalarda sağkalım daha kısaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (PSK için $p=0,227$, GSK için $p=0,075$) (Tablo 4.9).

LDH'nin sağkalıma etkisine bakıldığında, LDH <366 U/L olan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,4 ay (9,2-13,5), ortanca genel sağkalım süresi 20,9 aydı (16,1-25,7). LDH >366 U/L olan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 7,5 ay (5,8-12,5), ortanca genel sağkalım süresi 12,1 aydı (7,2-17,1). LDH yüksekliği olan hastalarda sağkalım daha kısaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (PSK için $p=0,866$, GSK için $p=0,501$) (Tablo 4.9).

Laboratuvar parametrelerinin sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirildi. Hemoglobinin düşüklüğünün yanı sıra düzeltilmiş kalsiyum, lenfosit, trombosit ve LDH yüksekliğinin sağkalımı kısalttığı görüldü. Fakat sadece kalsiyum ve nötrofil yüksekliği istatistiksel anlamlı düzeyde progresyonsuz ve genel sağkalımı kısaltıyordu. Laboratuvar parametrelerinin sağkalım üzerine etkileri Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Laboratuvar parametrelerinin sağkalıma etkisi.

Progresyonsuz Sağkalım (PSK)				Genel Sağkalım (GSK)		
	Ortanca süre (ay)	%95 güven aralığı	P değeri	Ortanca süre (ay)	%95 güven aralığı	P değeri
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)						
<10	11,6	9,1 – 14,2	0,028	21,7	12,8-30,5	0,003
>10	9,3	6,4 – 11,9		11,5	5,3-17,7	
Hemoglobin (g/dL)						
<12	10,3	7,4-13,2	0,924	12,5	4,9-20,1	0,319
>12	11,1	8,3-13,9		21,1	15,9-26,3	
Nötrofil sayısı (10 ³ /uL)						
<7	11,6	8,9-14,2	0,048	20	15,8-24,1	0,012
>7	7,3	4 – 10,7		9,1	6-12,1	
Trombosit sayısı (10 ³ /uL)						
<366	11,6	9,1 – 14,1	0,227	20,9	15,9-25,8	0,075
>366	7,1	1,6 – 12,6		12,2	4,6-19,7	
Kreatinin (mg/dL)						
<1	9,2	5,5- 13	0,329	18,1	11,4-24,8	0,938
>1	11,1	8,1- 14		17,4	8,8-26	
LDH (U/L)						
<366	11,4	9,2-13,5	0,866	20,9	16,1-25,7	0,501
>366	7,5	5,8-12,5		12,1	7,2-17,1	

5.TARTIŞMA

BHK'nin literatüre göre en sık görüldüğü yaş grubu 65 ile 74 yaş arası olup, ortalama görülme yaşı 64'tür. Literatürde erkek kadın oranı 2/1'dir. (9,10).

Çalışmamızda ortanca görülme yaşı 57 yıl (21-83), kadınlarda 53 yıl (22,78), erkeklerde 58 yıldır (21-83).

Hastalarımızın 55'i kadın (%27,2) 147'si erkek (%72,8) olup, bizim çalışmamızda erkek kadın oran 2,6/1 olarak görüldü

ABD'ye ait 2009-2015 yılları arasındaki veriler incelendiğinde böbrek hücreli karsinom ile başvuran hastaların %65'inde hastalık sadece böbreğe lokalize, %17'sinde bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %16'sında metastatik durumda olup, %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır. (3)

Çalışmamızda hastaların %40'ında hastalık böbrekle sınırlı (T1 ve T2), %35'inde lenf nodu pozitif ve %29'unda tanı anında metastaz mevcuttu.

Histolojik alt tip olarak en sık görülen tip Berrak hücreli olup (%64-80) sonrasında Papiller hücreli (%10-20), Kromofob (%4-10), Sarkomatoid (%5-6) ve diğer tiplerdir (103, 172, 173, 174).

Çalışmamızda literatürle benzer olarak en sık Berrak hücreli (%59) sonrasında sırasıyla Papiller hücreli (%19), Kromofob (%15) ve Sarkomatoid (%3,9) alt tipleri görüldü.

Histolojik alt tipin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Mayo Clinic'ten ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinden 3062 ve 1863 BHK'li hasta serilerinde Berrak hücre histolojisine sahip hastaların, Papiller veya Kromofob BHK olanlara göre daha kötü prognoza sahip olduklarını belirtilmiş (103, 104). Bununla birlikte, sekiz uluslararası merkezden Berrak hücreli, Papiller veya Kromofob BHK'li 4000'den fazla hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada histolojik alt tipler arasında bir fark belirlenememiştir. TNM evresi, performans durumu ve Fuhrman derecesinin prognoz üzerinde histolojik alt tipe göre daha büyük etki gösterdiğini gözlemlenmiştir (42).

Çalışmamızda histolojik alt tipe göre sağkalım analizlerini Berrak hücreli ve diğer alt tipler olarak iki farklı grup olarak karşılaştırdık. Erken evre olan hastalarda Berrak hücreli olanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 47,5 ay, genel sağkalım 68,3 ay, Berrak hücreli dışı grupta ortalama hastalıksız sağkalım süresi 59,1 ay, genel sağkalım 135,7 ay olarak bulundu. Berrak hücreli dışı grupta ortalama sağkalım daha uzun olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Evre 4 hastalardan Berrak hücreli olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 17,4 ay, Berrak hücreli dışı grupta 16,8 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TKİ tedavisi alan hasta grubunda da Berrak hücreli ile diğer gruptaki hastalar arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamızda hiçbir grupta histolojik alt tip ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Prognozu etkileyen faktörlerin incelendiği farklı çalışmalarda; TNM evresi, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve histolojik nekrozun kansere özgü sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (175,176). Ayrıca 19 çalışmadan 6780 TKİ alan metastatik BHK hastasının dâhil edildiği bir meta analizde kötü performans skorunun (ECOG ve Karnofsky) kötü prognozla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir. Kötü performans skorunun hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım açısından etkili bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (177).

Çalışmamızda erken evre (Evre I-II-III) hastalarda sağkalımı anlamlı derecede etkileyen faktörler; TNM evresi, ECOG skoru ve Karnofsky skoru olarak gözlemlendi. Hastalıksız sağkalım ortalama süresi Evre I, II ve III olan hastalarda sırasıyla 79,2 ay, 47,9 ay ve 29,6 ay, genel sağkalım 131,3 ay, 69 ay, 50,3 ay olarak hesaplandı. T1, T2 ve T3 olanlarda sırasıyla hastalıksız sağkalım 72,8 ay, 30 ay, 30 ay, genel sağkalım 128,6 ay, 69 ay, 49,4 aydı. N0 olanlarda hastalıksız sağkalım 59,1 ay, N1 olanlarda 10,9 aydı. MSKCC skoruna göre hastalıksız sağkalıma bakıldığında iyi grupta 72,8 ay, orta grupta 32,6 ay, kötü grupta ise 6,7 aydı. ECOG 0, 1, 2 hastalarda hastalıksız sağkalım sırasıyla 72,8 ay, 22,3 ay, 13,3 aydı.

Çalışmamızda metastatik (Evre IV) hastalarda sağkalımı anlamlı derecede etkileyen faktörler; Karnofsky skoru, MSKCC skoru, ECOG skoru ve nefrektomi durumu olarak görüldü. Karnofsky <80 olan grupta ortalama genel sağkalım süresi 6,8 ay, >80 olanlarda 32,9 aydı. MSKCC skoru iyi, orta ve kötü olanlarda genel sağkalım ortalama süresi sırasıyla 69,1 ay, 11,1 ay, 6,8 ay olarak hesaplandı. ECOG skoru 0, 1, 2 ve 3 olanlarda genel sağkalım ortalama süresi sırasıyla 50 ay, 30,3 ay, 9,2 ay ve 5,3 ay olduğu görüldü. Nefrektomi olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 35,1 ay, olmayanlarda 9,5 aydı.

Evre 4 hastalarda akciğer metastazı (13,3 aya 17,7 ay), karaciğer metastazı (9,9 aya 17,4 ay), lenf nodu metastazı (11 aya 23,4 ay), adrenal bez metastazı (10 aya 17,7 ay) sağkalım süresini kısaltmaktadır fakat istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır.

Yapılan farklı çalışmalarda kadınların ortalama sağkalımı erkeklerden daha uzun olduğu görülmüş (178, 179). Yuanyuan ve arkadaşlarının 114.539 hastayla yaptıkları çalışmada, kadınlarda sağkalımın daha uzun olduğunu bildirmişler. Postmenopozal dönemde cinsiyete bağlı farkın azaldığını görülmüş. Çalışmalarda bu durumun cinsiyet hormonlarına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmış (180).

Çalışmamızda cinsiyete göre sağkalım analizlerinde; erken evre hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi erkeklerde 32,6 ay, kadınlarda 66,8 ay, genel sağkalım süreleri erkeklerde ortalama 82,3 ay, kadınlarda 191,8 aydı ve istatistiksel anlamlı bulundu. Evre 4 hastalarda ortalama genel sağkalım süresi erkeklerde 17,7 ay, kadınlarda 9,9 aydı ve sınırda anlamlılık derecesindeydi. Erken evre hastalarda kadınlarda genel sağkalım süresi daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Metastatik hastalarda ise genel sağkalım erkeklerde daha uzun olup sınırda anlamlı ($p=0.049$) bulundu.

Evre IV hastalığı olup hedefe yönelik tedavi alan 2210 hastada yapılan bir çalışmada ortalama sağkalım 28 ay olarak bulunmuş (101). Motzer ve arkadaşlarının 670 Evre 4 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama genel sağkalım 10 ay bulunmuş. En sık metastaz yerleri sırasıyla akciğer, mediasten, lenf nodları, kemik ve karaciğer olduğu belirtilmiş. Prognostik faktörlerden sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen faktörler; Karnofsky skoru (≤ 80), yüksek LDH (üst sınırın $>1,5$ katı), düşük hemoglobin (alt sınırın altında) ve yüksek kalsiyum olarak belirtilmiş. Karaciğer ve kemik metastazının sağkalımı kısalttığı fakat bu durumun sadece karaciğer metastazı açısından anlamlı olduğu belirtilmiş (108).

McKay ve arkadaşlarının 2028 hasta ile yaptıkları çalışmada genel sağkalımın karaciğer ve kemik metastazı olanlarda daha kısa olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtmişler. Diğer metastaz bölgelerinin genel sağkalım üzerinde etkilerinin olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiş (181).

Çalışmamızda Evre 4 olan 86 hastanın ortalama genel sağkalım süresi 16,8 ay (8,4-25,3) olarak bulundu. Metastaz bölgelerinin sıklığı sırasıyla lenf nodu (%60), akciğer (%59),

karaciğer (%20) ve adrenal bezdi (%20). Akciğer, metastazı, lenf nodu ve adrenal bez metastazı olanlarda genel sağkalım daha kısa bulundu. Fakat istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadı.

Laboratuvar değerlerinin progresyona etkisi değerlendirildiğinde hemoglobin düşüklüğünün yanı sıra düzeltilmiş kalsiyum, lenfosit, trombosit ve LDH yüksekliğinin sağkalımı kısalttığı görüldü. Fakat sadece düzeltilmiş kalsiyum ve nötrofil yüksekliği istatistiksel anlamlı düzeyde progresyonsuz ve genel sağkalımı kısaltıyordu.

Düzeltilmiş kalsiyumu <10mg/dl olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,6 ay, >10mg/dl olanlarda 9,3 aydı. Genel sağkalım ise 21,7 aya 11,5 aydı. (Psk p=0,028, gsk p=0,003)

Nötrofil sayısı 7000'den az olan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 11,6 ay, 7000'den fazla 7,3 aydı. Genel sağkalım ise 20 aya 9,1 aydı. (Psk p=0,048, gsk p=0,012)

Lam ve arkadaşlarının yaptığı, 559 hastanın değerlendirildiği çalışmada parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda 5 yıl içinde nüks oranı %5,2, radikal nefrektomi yapılanlarda %26 olduğu gözlenmiş. Lokal nüks oranları ise benzer görülmüş (44).

Çalışmamızda erken evre hastalarda parsiyel nefrektomi olanlarda ortanca sağkalım 66 ay, total nefrektomi olanlarda 47 ay idi. TKİ alanlarda ise ortalama progresyonsuz sağkalım süresi parsiyel nefrektomi olanlarda 29 ay, total nefrektomi olanlarda 18 ay olarak hesaplandı.

Motzer ve arkadaşlarının 1110 hasta ile yaptıkları prospektif randomize kontrollü faz 3 çalışmada Sunitinib ve Pazopanib verilen hastalar karşılaştırılmış. Sunitinib alan hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 29,3 ay, Pazopanib alan hastalarda 28,4 ay olarak görülmüş olup istatistiksel olarak farklılık görülmemiş. Pazopanib alanların %60'ında, Sunitinib alan hastaların %58'inde progresyon geliştiği ve ortanca progresyonsuz sağkalımın sırasıyla 10,5 ve 10,2 ay olduğu belirtilmiş olup istatistiksel fark görülmemiştir. Pazopanib ile tedavi edilenlere kıyasla Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek yorgunluk (%63'e karşı %55), el-ayak sendromu (%50'ye karşı %29) ve trombositopeni (%78'e karşı %41); Pazopanib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek alanin aminotransferaz seviyeleri gözlemlenmiş. (Pazopanib ile %60, Sunitinib ile %43). Ayrıca Pazopanib alanlarda alopesi, saç rengi değişikliği daha sık görülmüş. Araştırmacılar; Pazopanib ve Sunitinib 'in benzer etkinliğe sahip olduğu, fakat Pazopanib'in yaşam kalitesi ve yan etki açısından daha iyi bulunduğunu belirtmişler (163.)

Çalışmamızda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi Sunitinib verilen hastalarda 11,1 ay, Pazopanib verilenlerde 12,2 ay olarak bulundu. Genel sağkalım ortanca süresi Sunitinib alanlarda 18,1, Pazopanib verilen hastalarda 17,4 aydı. Sunitinib ve Pazopanib alan hastaların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Tedavide 114 hastaya TKİ verilmişti, bunların 80'ine (%70,2) Sunitinib, 34'üne (%29,8) Pazopanib verilmişti. TKİ yanıtına göre değerlendirildiğinde 2 hastada tam yanıt, 32 hastada parsiyel yanıt, 23 hastada stabil yanıt, 43 hastada progresyon görüldü. Tedavi yanıtı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Yan etkiler karşılaştırıldığında Sunitinib alan hastalarda halsizlik, el ayak sendromu, tansiyon arteriyel yüksekliği, hematolojik yan etkiler ve hipotiriodi sıklığı daha yüksek görüldü. Pazopanib alan hastalarda gastrointestinal yan etkilerin sıklığı daha yüksekti. Sunitinib alan 23 hastada (%30,3), Pazopanib alan 3 hastada (%8,8) yan etki ve ilacı tolere edememeye bağlı tedavide doz değişikliği yapılmıştı. Sunitinib alanlarda yan etki görülen hasta sayısı anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p=0,019$).

Sonuç olarak çalışmamıza Dicle Üniversitesi Onkoloji hastanesinde BHK tanısıyla takipli 202 hasta alındı. Ortanca yaş 57'ydi. Erkek/kadın oran: 2,6/1'di. Hastaların %23,8'i evre 1, %16,3'ü evre 2, %16,8'i evre 3 ve %43,1'i evre 4'tü. Metastazı olan hasta %39'du. Histolojik alt tip sıklığı sırasıyla; Berrak hücreli (%59), Papiller (%19,3), Kromofob (%7,4), Sarkomatoid (%7,4) ve diğer tiplerdi.

Evre I, II, III hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 82,5 ay iken, Evre 4 hastalarda 16,8 aydı. Prognozu etkileyen faktörler; TNM evre, MSKCC skoru, ECOG skoru, Karnofsky skoru, cerrahi durumu (nefrektomi), kalsiyum yüksekliği ve nötrofil yüksekliği olduğu görüldü. Erken evre olan hasta grubunda kadınlarda genel sağkalım süresi daha uzun bulundu. Histolojik alt tipler arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sunitinib ve Pazopanib alan hastaların tedavi yanıtı ve sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Yan etkileri daha az olması ve hastaların daha iyi tolere etmesi nedeniyle Pazopanib daha avantajlı bulundu.

6.KAYNAKLAR

1. Chow, W.H. Dong, L.M. Devesa, S.S. (2010) Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*, 7 (5), 245-257.
2. Chow W, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni, Jr JF. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. *JAMA*. 1999;281(17):1628–1631.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
4. Novick AC, Campbell SC. Renal Tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders 2002; 2672-731.
5. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al, Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7:135-140.
6. Dekernion, J.B. Ramming, K.P. Smith, R.B. (1978) The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol*, 120 (2), 148-152.
7. Motzer, R.J. Hutson, T.E. Tomczak, P. Michaelson, M.D. Bukowski, R.M., Rixe, O. ve diğeri. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2), 115-124.
8. <https://www.saglik.gov.tr/TR,52696/saglik-istatistikleri-yilligi-2017-yayinlanmistir.html> Erişim 17.02.2020
9. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
10. Siemer S, Hack M, Lehmann J, et al. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol* 2006; 175:1240.
11. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J Urol* 2006; 175:1456.
12. Hunt, J.D., van der Hel, O.L., McMillan, G.P., Boffetta, P., Brennan, P. (2005) Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 114 (1), 101-108.

13. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016; 70:458.
14. Kristen M. Sanfilippo, Kathleen M. McTigue, Christian J. Fidler, James D. Neaton, Yuefang Chang, Linda F. Fried, Simin Liu, Lewis H. KullerHypertension And Obesity And The Risk Of Kidney Cancer In Two Large Cohorts Of Us Men And WomenHypertension. Author manuscript; available in PMC 2015 May 1.Published in final edited form as: Hypertension. 2014 May; 63(5): 934–941. Published online 2014 Mar 17.
15. Xuezhen Liu, Qi Sun, Haifeng Hou, Kai Zhu, Qian Wang, Huamin Liu, Qianqian Zhang, Long Ji, Dong Li The association between BMI and kidney cancer risk: An updated dose-response meta-analysis in accordance with PRISMA guidelineMedicine (Baltimore) 2018 Nov; 97(44): e12860.
16. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O’Corragain OA, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2015; 108:205–12.
17. Christensson A, Savage C, Sjoberg DD, et al. Association of cancer with moderately impaired renal function at baseline in a large, representative, population-based cohort followed for up to 30 years. *Int J Cancer* 2013; 133:1452–8.
18. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2327–34.
19. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer* 2014; 134:384–96.
20. Cho, E., Curhan, G., Hankinson, S.E., Kantoff, P., Atkins, M.B., Stampfer, M. ve diğerleri. (2011) Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*, 171 (16), 1487-1493.
21. Gonzalez, H.C., Lamerato, L., Rogers, C.G. et al. Chronic Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Renal Cell CarcinomaDigestive Diseases and Sciences(2015) 60: 1820.
22. Capitanio, U., Bensalah, K., Bex, A., Boorjian, S. A., Bray, F., Coleman, J., Russo, P. (2018). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 75 (2019) 74-84
23. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov; 35(4): 563-72.

24. Gnarr, J.R., Glenn, G.M., Latif, F., Anglard, P., Lerman, M.I., Zbar, B. ve diğerleri. (1993) Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 20 (2), 207-216.
25. Lonser, R.R., Glenn, G.M., Walther, M., Chew, E.Y., Libutti, S.K., Linehan, W.M. ve diğerleri. (2003) von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 361 (9374), 2059-2067.
26. Linehan, W.M., Vasselli, J., Srinivasan, R., Walther, M.M., Merino, M., Choyke, P. ve diğerleri. (2004) Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 10 (18 Pt 2), 6282S-6289S.
27. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:1229.
28. Kim, W.Y., Kaelin, W.G. (2004) Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*, 22 (24), 4991-5004.
29. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Ann Rev Pathol* 2007; 2:145–173.
30. Zbar B, Tory K, Merino M, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 151:561.
31. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the Met protooncogene. *J Urol*. 2004; 172: 1256-61
32. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-HoggDube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. Toro, J. R., Wei, M. H., Glenn, G. M., Weinreich, M., Toure, O., Vocke, C. et al. s.l.: *J Med Genet* 2008; 45:321–31.
33. Pavlovich, C.P., Grubb, R.L., 3rd, Hurley, K., Glenn, G.M., Toro, J., Schmidt, L.S. ve diğerleri. (2005) Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Urol*, 173 (5), 1482-1486.
34. Isaacs, J. S., Jung, Y. J., Mole, D. R., Lee, S., Torres-Cabala, C., Chung, Y. L., et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. s.l.: *Cancer Cell* 2005; 8:143–53.
35. Wei, M.H., Toure, O., Glenn, G.M., Pithukpakorn, M., Neckers, L., Stolle, C. ve diğerleri. (2006) Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet*, 43 (1), 18-27.

36. Grubb, R.L., Franks, M.E., Toro, J., Middleton, L., Choyke, L., Fowler, S. ve diğerleri. (2007) Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*, 177 (6), 2074-2079; discussion 2079-2080.
37. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol* 2012; 188:2063.
38. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004; 74:153.
39. Bjornsson, J., Short, M.P., Kwiatkowski, D.J., Henske, E.P. (1996) Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol*, 149, 1201-1208.
40. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F53600&topicKey=ONC%2F2948&search=hereditary%20kidney%20cancer&rank=1~150&source=see_link erişim tarihi 03.03.2020
41. Schlomer, B., Figenshau, R.S., Yan, Y., Venkatesh, R., Bhayani, S.B. (2006) Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J Urol*, 176 (4 Pt 1), 1317-1320; discussion 1320.
42. Patard, J.J., Leray, E., Rioux-Leclercq, N., Cindolo, L., Ficarra, V., Zisman, A. ve diğerleri. (2005) Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 23 (12), 2763-2771.
43. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 93-105.
44. Lam, J. S., Shvarts, O., Leppert, J. T., Pantuck, A. J., et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *The Journal of Urology*, 174(2), 466–472.
45. Karakiewicz, P.I., Hutterer, G.C., Trinh, Q.D., Pantuck, A.J., Klatte, T., Lam, J.S. ve diğerleri. (2007) Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*, 100 (4), 802-808.
46. Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res* 1991; 51:1544.

47. Nickerson, M.L., Jaeger, E., Shi, Y., Durocher, J.A., Mahurkar, S., Zaridze, D. ve diğeri. (2008) Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res*, 14 (15), 4726-4734.
48. Beck, S.D., Patel, M.I., Snyder, M.E., Kattan, M.W., Motzer, R.J., Reuter, V.E. ve diğeri. (2004) Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 11 (1), 71-77.
49. Pal SK, Choueiri TK. Systemic Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma of Variant Histology. In: Renal Cell Carcinoma, Tannir NM (Ed), Oxford American Oncology Library, New York 2014.
50. Klatte, T., Han, K.R., Said, J.W., Bohm, M., Allhoff, E.P., Kabbinavar, F.F. ve diğeri. (2008) Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 26 (6), 604-609.
51. Frees S, Kamal MM, Knoechlein L, et al. Differences in Overall and Cancer-specific Survival of Patients Presenting With Chromophobe Versus Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Urology* 2016; 98:81.
52. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003; 18:935.
53. Dechet, C.B., Bostwick, D.G., Blute, M.L., Bryant, S.C., Zincke, H. (1999) Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol*, 162 (1), 40-42.
54. Al-Saleem T, Cairns P, Dulaimi EA, et al. The genetics of renal oncocytosis: a possible model for neoplastic progression. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 152:23.
55. Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:854.
56. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology* 2002; 59:635.
57. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* 2009; 182:2595.
58. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006; 176:40.
59. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1.
60. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 2002; 168:950.

61. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int* 2007; 100:802.
62. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, et al. Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy. *Urology* 2010; 76:580.
63. Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases *Am J Surg Pathol.* 2001 Mar; 25(3):275-84.
64. Renate Pichler, Eva Compérat, Tobias Klatte, Martin Pichler, Wolfgang Loidl, Lukas Lusuardi ve Manuela Schmidinger Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel).* 2019 Mar; 11(3): 422.
65. Garnick MB. Primary neoplasms of the kidney. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the Kidney*, Brady HR, Wilcox CS (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998.
66. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology* 2005; 66:1186.
67. Skinner, D.G., Colvin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C., Leadbetter, W.F. (1971) Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 28 (5), 1165-1177.
68. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 1976; 8:201.
69. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38:507.
70. Cherukuri, S.V. Johenning, P.W.Ram, M.D. (1977) Systemic effects of hypernephroma. *Urology*, 10 (2), 93-97.
71. 60.Da Silva, J.L., Lacombe, C., Bruneval, P., Casadevall, N., Leporrier, M., Camilleri, J.P. ve diğerleri. (1990) Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood*, 75 (3), 577-582.
72. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122:214.
73. Utz DC, Warren MM, Gregg JA, et al. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc* 1970; 45:161.

74. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997; 158:1684.
75. Gold, P.J. Fefer, A. Thompson, J.A. (1996) Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*, 14 (4), 216-222.
76. Robertson, R.P. Baylink, D.J. Marini, B.J. Adkison, H.W. (1975) Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 41 (1), 164-167.
77. Weissglas, M. Schamhart, D. Lowik, C. Papapoulos, S. Vos, P. Kurth, K.H. (1995) Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J Urol*, 153 (3 Pt 1), 854-857.
78. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:216.
79. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86:203.
80. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73:426.
81. Sidhom OA, Basalae M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153:2043.
82. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991; 13(1): 37-42.
83. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEPH%2F77721&topicKey=ONC%2F2983&search=renal%20cell%20carcinoma&rank=1~150&source=see_link erişim 05.03.2020
84. Israel, G.M., Bosniak, M.A. (2005) How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 236 (2), 441-450.
85. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic Accuracy of MRI for Detection of Papillary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211:812.
86. Kay FU, Canvasser NE, Xi Y, et al. Diagnostic Performance and Interreader Agreement of a Standardized MR Imaging Approach in the Prediction of Small Renal Mass Histology. *Radiology* 2018; 287:543.

87. Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154: 115-117.
88. Vassiliades VG, Bernardino ME: Percutaneous renal and adrenal biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1991;14: 50- 54.
89. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003; 169:71.
90. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet* 1998; 352:1691.
91. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:59.
92. Semelka RC, Shoenut JP, Magro CM, et al. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3:597.
93. Ramdave, S., Thomas, G.W., Berlangieri, S.U., Bolton, D.M., Davis, I., Danguy, H.T. ve diğeri. (2001) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*, 166 (3), 825-830.
94. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1112-1114.
95. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:2126.
96. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853-1862.
97. Edge, S.B. Byrd, D.R. Compton, C.C.al. E. (2010). *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer
98. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182:854.
99. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177:59.
100. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology* 2001; 61:10.

101. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25:149.
102. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763.
103. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183:1309.
104. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182:2132.
105. Figenschau, R.S. Basler, J.W. Ritter, J.H. Siegel, C.L. Simon, J.A. Dierks, S.M. (1998) Renal medullary carcinoma. *J Urol*, 159 (3), 711-713.
106. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163:1090.
107. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649.
108. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530.
109. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107:1793.
110. Siemer S, Hack M, Lehmann J, et al. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol* 2006; 175:1240.
111. Zisman, A., Pantuck, A.J., Wieder, J., Chao, D.H., Dorey, F., Said, J.W. ve diğerleri. (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 20 (23), 4559-4566.
112. Takahashi M, Rhodes DR, Furge KA, et al. Gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: gene identification and prognostic classification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:9754.
113. Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 5:206.
114. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2461.

115. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:7388.
116. La Rochelle J, Klatte T, Dastane A, et al. Chromosome 9p deletions identify an aggressive phenotype of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116:4696.
117. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3259.
118. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol* 2015; 16:676.
119. Schutz FA, Pomerantz MM, Gray KP, et al. Single nucleotide polymorphisms and risk of recurrence of renal-cell carcinoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14:81.
120. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-40.
121. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
122. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141.
123. Colombo JR Jr, Haber GP, Jellvsek JE, et al. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2008; 71:1149.
124. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:735.
125. Mitchell RE, Lee BT, Cookson MS, et al. Radical nephrectomy surgical outcomes in the University HealthSystem Consortium Data Base: Impact of hospital case volume, hospital size, and geographic location on 40,000 patients. *Cancer* 2009; 115:2447.
126. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol* 2014; 14:75.
127. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59:543.

128. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011; 59:18.
129. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60:1212.
130. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer* 2008; 113:2671.
131. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375:2246.
132. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:2008.
133. Mamtani R, Wang XV, Gyawali B, et al. Association between age and sex and mortality after adjuvant therapy for renal cancer. *Cancer* 2019; 125:1637.
134. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:3916.
135. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018; 29:2371.
136. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60:1212.
137. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55:28.
138. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011; 77:379.
139. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2014; 32:4059.
140. Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, et al. Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol* 2008; 179:474.

141. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (Version 2.2020 Erişim 09.03.2020).
142. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016.
143. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171:1071-6.
144. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *The British journal of radiology*. 2007;80:96-102.
145. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2010;375:641-8.
146. Gollob, J.A. Upton, M.P. DeWolf, W.C. Atkins, M.B. (2001) Long-term remission in a patient with metastatic collecting duct carcinoma treated with taxol/carboplatin and surgery. *Urology*, 58 (6), 1058. .
147. Milowsky, M.I. Rosmarin, A. Tickoo, S.K. Papanicolaou, N. Nanus, D.M. (2002) Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Cancer*, 94 (1), 111-116.
148. Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, Nanus D, Heath E, Wilding G, Dutcher J. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Medical Oncology*. 2012;29:761-7.
149. Fyfe, G., Fisher, R.I., Rosenberg, S.A., Sznol, M., Parkinson, D.R., Louie, A.C. (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 13 (3), 688-696.
150. Klapper, J.A., Downey, S.G., Smith, F.O., Yang, J.C., Hughes, M.S., Kammula, U.S. ve diğerleri. (2008). High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*, 113 (2), 293-301.

151. Belldegrun, A., Webb, D.E., Austin, H.A., 3rd, Steinberg, S.M., White, D.E., Linehan, W.M. ve diğ erleri. (1987) Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med*, 106 (6), 817-822.
152. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD001425.
153. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filippek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *The Lancet*. 2007;370:2103-11.
154. Postow M.A., Callahan M.K. and Wolchok J.D. (2015) Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 33, 1974–1982.
155. 188. Pardoll D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 12, 252–264.
156. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1370.
157. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277.
158. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803.
159. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:378.
160. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol* 2016; 69:866.
161. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584.
162. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:295.

163. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:722-31. 21)
164. Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, Sevin E, Negrier S, Khan S, McCann L, Mehmud F. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012
165. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Donskov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17:917-27.
166. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14:552-62
167. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1280.
168. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of clinical oncology*. 2010;28:2137- 43.
169. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Critical reviews in oncology/ hematology*. 2006; 60:216-26
170. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 32:760-7.
171. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9637):449-56.

172. Marcos F. Dall'Oglio, Alberto A. Antunes, Antonio C. Pompeo, Alcides Mosconi, Katia R. M. Leite, Miguel Srougi. Prognostic Relevance of the Histological Subtype of Renal Cell Carcinoma. *International Braz J Urol* Vol. 34(1): 3-8
173. Cohen H.T., McGovern F.J. (2005) Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353: 2477–2490
174. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract.* 1986; 181:125-143.
175. Leibovich, B. C. Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Frank, I., Kwon, E. D., Zincke, H. (2003). Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*, 97(7), 1663–1671. doi:10.1002/cncr.11234
176. Igor Frank, Michael L Blute, John C Cheville, Christine M Lohse, Amy L Weaver, Horst Zincke. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2395-400.doi: 10.1097/01.ju.0000035885.91935.d5.
177. Xu, Y., Zhang, Y., Wang, X. *et al.* Prognostic value of performance status in metastatic renal cell carcinoma patients receiving tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19, 168 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5375-0>
178. Lee S, Jeon HG, Kwak C, et al. Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2012; 110(2): 28-33.
179. Rampersaud EN, Klatte T, Bass G, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014; 32(1): 9-13.
180. Qu Y, Chen H, Gu W, et al. Age-dependent association between sex and renal cell carcinoma mortality: a population-based analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 9160.
181. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65(3): 577-84.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimimi Mardin Kızıltepe’de tamamladım. 2 yıl süreyle Bilgisayar Mühendisliği eğitimi aldım. 2005-2011 yılları arası Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde tıp eğitimi aldım. Mecburi hizmetimi Bingöl Yedisu ve Yamaç’ta yaptım. Daha sonra Mardin’in Kızıltepe ilçesinde TSM sorumlu hekimliği ve aile hekimliği yaptım. Halen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

