

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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ'NDE TAKİP
EDİLEN METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSER
HASTALARININ SAĞKALIMLARININ ZAMAN İÇİNDE
DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ**

Uzman. Dr. Zafer ARIK

TIBBİ ONKOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2013

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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ'NDE TAKİP
EDİLEN METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSER
HASTALARININ SAĞKALIMLARININ ZAMAN İÇİNDE
DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ**

Uzman. Dr. Zafer ARIK

TIBBİ ONKOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa Erman

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi ve deneyimiyle, desteğini esirgemeyen, yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mustafa Erman'a yakın ilgisi ve özverisinden dolayı teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca büyük katkıları olan Medikal Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kadri Altundağ'a ve bana onkolojiyi sevdiren, onkoloji alanında çalışmam konusunda beni cesaretlendiren onkoloji ünitesi öğretim üyeleri değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Onkoloji eğitimimin ilk yılını geçirdiğim Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği şefi ve Başhekim Prof. Dr. Nurullah Zengin nezdinde tüm klinik çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim. Araştırmanın analiz kısmında istatistik yorumları ile destek veren Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan aileme, eşim Güneş'e ve kızlarım Nisan ve İnci'ye destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Arık Z., Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde Takip Edilen Metastatik Renal Hücreli Kanser Hastalarının Sağkalımlarının Zaman İçinde Değişiminin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Tezi, Ankara, 2013. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kanser Kayıt Birimi verilerine göre Ocak 2003 - Aralık 2012 tarihleri arasında renal hücreli kanser (RHK) tanısı ile izleme giren erişkin hastaların arşiv dosyaları değerlendirildi. Hastaların dosyaları, demografik ve klinik özellikleri, uygulanan tedaviler, uygulanan tedaviden progresyona kadar geçen süre ve hastaların genel sağkalımları araştırılmıştır.

Çalışmada 209'u (%68,5) erkek ve 96'sı (%31,5) kadın toplam 305 renal hücreli kanser hastasının verileri analiz edildi. Hastaların yaş ortalaması 55,4±12,2 yıl idi. 305 hastanın 176'sının (%57,7) metastatik olduğu saptandı. 107 hasta (%60,2) interferon ile tedavi edildi. Metastatik hastaların 74'ü (%41,5) en az bir hedefe yönelik tedavi (HYT) aldı. Herhangi bir basamakta 51 hasta (%28,4) sunitinib, 16 hasta (%7,4) pazopanib, 17 hasta (%9,7) sorafenib ve 27 hasta (%14,8) everolimus ile tedavi edilmişti.

Metastaz gelişen hastalarda metastaz geliştikten sonraki ortalama izlem süresi 19,1 (1-97) ay ve ortalama genel sağkalım süresi 24,6 (%95 GA= 20,4-28,9) ay idi. HYT almamış hastaların ortalama genel sağkalımı 19,4 (%95 GA=14,2-24,6) ay iken herhangi bir HYT almış hastaların ise 29,1 (%95 GA=21,4-36,8) ay saptanmıştır (p=0,036). 2-yıllık genel sağkalım oranı HYT almamış hastalarda %42 iken, HYT alanlarda %59 saptandı (p=0,036).

2007 yılından itibaren RHK tedavisinde HYT'ler kullanılmaya başlanmıştır. 2007 yılı öncesi ve sonrası metastatik hastalık tanısı alan hastaların ortalama genel sağkalım sürelerinde anlamlı fark izlenmedi. 2007 yılı öncesinde ortalama genel sağkalım 24,6 ay (%95 GA=16,9-32,4 ay) iken 2007 yılı ve sonrasında ise 25,6 ay (%95 GA=19,3-31,8 ay; p=0,995) saptandı.

Çalışma periyodu olan 2003-2012 yılları zaman dilimlerine göre gruplandırıldığında genel sağkalımda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan fakat ilerleyen yıllar ve HYT sık kullanımı lehine olan artış saptandı (p=0,09)

HYT alan hastaların HYT almayanlara göre daha uzun yaşadıkları saptanmıştır. Özellikle Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) orta ve kötü risk kategorisinde HYT'lerin daha etkin olduğu saptandı. Çalışmamızda incelediğimiz yılları belirli gruplara ayırıp analiz ettiğimizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan fakat yıllar ilerledikçe olan sağkalım artışı ortaya çıkmıştır. Bulgular hedefe yönelik tedavilerin, metastatik RHK'da etkin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: renal hücreli kanser, metastatik, hedefe yönelik tedaviler, MSKCC.

ABSTRACT

Arik Z., The analysis of metastatic renal cell cancer patients' survival changes over time at Hospitals of Hacettepe University. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis of Medical Oncology, Ankara, 2013. Data from the hospital charts of adult renal cell cancer (RCC) patients treated between January 2003 and December 2012 were analyzed using the Hacettepe University Cancer Registry Unit database. Demographic and clinical findings along with patient, tumor, treatment related prognostic factors , progression free survival, and overall survival were analyzed.

A total of 305 RCC patient (209 male, 96 female) were included in the analysis. Mean age was 55.4 ± 12.2 years. 176 patients (57.7%) developed distant metastasis. 107 (60.2%) of metastatic patients received at least one dose of IFN- α . 74 (41.5%) of metastatic patients received at least one targeted therapy. With in the targeted therapy group, 51 (28.4%) patients received sunitinib, 16 (7.4%) patients received pazopanib, 17 (9.7%) patients received sorafenib, and 27 (14.8%) patients received everolimus.

Median follow-up was 19.1 months (range 1-97 months) and median overall survival was 24.6 months (95% CI, 20.4-28.9). Median overall survival of patients who received targeted therapy was significantly better compared to who not received (29.1 months (95% CI, 21.4-36.8) versus 19.4 months (95% CI, 14.2-24.6 month); $p=0,036$). 2-year overall survival was significantly better for targeted therapy; 59% versus 42%, respectively ($p=0,036$).

The introduction of targeted therapy in metastatic RCC treatment was at 2007. Median overall survival of patients which was metastatic before 2007 do not differ from the patients which was metastatic after 2007 (24.6 months (95% CI, 16.9-32.4 months) versus 25.6 months (95% CI, 19.3-31.8 months; $p=0,99$), respectively.

The study period of 2003-2012 was subdivided into 4 consecutive groups. Although not statistically significant a trend toward better survival was associated with progressing years and targeted therapy usage ($p=0,09$).

Patients who received targeted therapy lived longer compared to who did not received. Especially patients in the intermediate and poor risk Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) groups were benefited more from targeted

therapies. Trend toward better survival was associated with progressing years and targeted therapy usage. Results indicate that targeted therapy is an effective treatment in RCC.

Key words: renal cell cancer, metastatic, targeted therapy, MSKCC.

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society Of Clinical Oncology
BEV	Bevacizumab
BHD	Birt-Hogg-Dube
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GA	Güven Aralığı
GS	Genel Sağkalım
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF	Hypoxia Inducible Factor
HLRHK	Hereditör Leimyomatöz Renal Hücreli Kanser
HPRC	Hereditör Papiller Renal Kanser
HS	Hastaliksız Sağkalım
HYT	Hedefe Yönelik Tedavi
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
LAK	Lenfokinle Aktive Killer
LDH	Laktat Dehidrogenaz

MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PDGF	Platelet İlişkili Büyüme Faktörü
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PS	Progresyonsuz Sağkalım
RHK	Renal Hücreli Kanser
SDH	Süksinat Dehidrogenaz
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF	Transforming Growth Factor
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocyte
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
TSC	Tüberoz Skleroz Kompleksi
UCLA	University of California Los Angeles
UISS	UCLA Integrated Staging System
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	Von Hippel-Lindau
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
İÇİNDEKİLER	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Etiyoloji	2
2.2. Hereditör Böbrek Kanseri	3
2.2.1. Von Hippel-Lindau: Berrak Hücreli Renal Kanseri	4
2.2.2. Hereditör Papiller Renal Kanseri	5
Rezeke edilemeyen veya metastatik hastalıkta MET yolağını hedefleyen moleküller geliştirilmiştir. Bir faz II çalışmada dual MET/VEGF reseptör-2'yi hedefleyen foretinib ile HPRK hastalarında yüksek yanıt oranları elde edilmiştir	6
2.2.3. Birt-Hogg-Dube Sendromu	6
2.2.4. Hereditör Leimyomatöz Renal Kanseri: Tip 2 Papiller Renal Kanseri	6
2.2.5. Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanseri	6
2.2.6. Tüberöz Skleroz Kompleksi	7
2.3. Histopatoloji	7
2.4. Klinik Bulgular	8
2.5. Tanı Yöntemleri	9
2.6. Evreleme ve Prognoz	10
2.7. Prognostik Faktörler	12
2.8. Evre IV'te Prognostik Faktörler	14
2.9. Renal Hücreli Kanseri Tedavisi	15
2.9.1. Lokal Renal Hücreli Kanseri Tedavisi	15
2.9.1.2. Diğer Lokal Tedavi Seçenekleri	16
2.9.2. İleri Evre Renal Hücreli Kanseri Tedavisi	19
2.9.2.3. İleri Evre Renal Hücreli Kanseri Tedavisinde Kemoterapi	21

3. OLGULAR ve YÖNTEM	32
3.1. Olgu Grubu	32
4. BULGULAR	33
4.1. Olgu Özellikleri	33
4.2. Tümör Özellikleri	33
4.3. Renal Hücreli Kanser Olgularında Sağkalım Analizi	35
4.4. Metastatik Renal Hücreli Kanser Hastalarının Genel Özellikleri	35
4.5. Metastatik RHK Hastaların MSKCC ve Heng Risk Kategorileri	35
4.6. Metastatik RHK Hastalarında Uygulanan Tedaviler	36
4.7. Metastatik RHK Hastalarının Progresyonsuz Sağkalım Analizi	36
4.8. Metastatik RHK Hastalarında Genel Sağkalım Analizi	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	52

TABLolar

Tablo 2.1. Renal Kanseri Herediter Formları	4
Tablo 2.2. Renal Hücreli Kanseri İçin TNM Evrelendirme Sistemi	11
Tablo 2.3. UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz	13
Tablo 2.4. MSKCC Risk Skolama Sistemi	14
Tablo 2.5. Heng Risk Skolama Sistemi	15
Tablo 4.1. Olgular ve Tümör Genel Özellikleri	34
Tablo 4.2. Metastatik Hastaların Progresyonsuz Sağkalımları	36
Tablo 4.3. Metastatik Hastaların Aldıkları Tedaviye Göre Genel Sağkalımları	38
Tablo 4.4. MSKCC ve Heng Risk Kategorileri ve Aldıkları Tedavilere Göre Hastaların Genel Sağkalımları	39
Tablo 4.5. Metastatik Hastalarda Yıllara Göre Genel Sağkalım	40

ŞEKİLLER

Şekil 1. MSKCC Risk Kategorilerine Göre Genel Sağkalım	37
Şekil 2. Heng Risk Kategorilerine Göre Genel Sağkalım.....	38
Şekil 3 Metastatik Hastaların Aldıkları Tedaviye Göre Genel Sağkalımları.....	39
Şekil 4 Yıllara Göre Metastatik Hastaların Genel Sağkalımları	41

1. GİRİŞ

Renal hücreli kanser (RHK), erişkinlerde görülen kanserlerin %3'ünü oluşturmakta olup böbreğin en sık görülen kanseridir. 50-70 yaş arasında insidansı en yüksek olup 40 yaşın altında çok nadir olarak görülmektedir. Dünya genelinde son 20 yıl içindeki böbrek tümörlerinin insidans artışı durmuştur ve son yıllarda insidansı stabilleşmiştir. Fakat ABD'de RHK insidansındaki artış devam etmektedir ve her yıl RHK nedeniyle 65.000 yeni olgu ve 14.000 ölüm ortaya çıkması beklenmektedir (1-3) . RHK hastalarının 5 yıllık sağkalımları lokalize hastalıkta %91,7, bölgesel lenf nodları tutulumunda %64,2, metastatik hastalıkta ise %12,3 bulunmuştur (4) . 2000'li yılların başında, metastatik RHK tedavisinde etkili olan ajanlar interferon ve interlökin ile sınırlı durumdaydı. 2007 yılında ise ilk kez hedefe yönelik tedavilerin etkin olabileceği gösterilmiş, ülkemizde de hedefe yönelik tedaviler bu dönemden itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Sayısı giderek artan hedefe yönelik ajanların metastatik RHK tedavisinin çehresini değiştirdiği aşikar olsa da, hedefe yönelik tedavilerin IFN-alfa ile karşılaştırıldığı Faz III çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı olmadığı görülmüştür. Halbuki, literatürde hedefe yönelik tedavilerin kullanılmadığı dönemdeki sağkalımlar ile kullanılmaya başlandıktan sonraki dönemdeki sağkalımlar arasında belirgin farklılık olduğu görülmektedir (5) . Sağkalım farkının olmamasının nedeni olarak da interferon grubunda olan hastaların progresyon halinde hedefe yönelik tedavi grubuna geçmelerinin olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada 2003-2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde metastatik renal hücreli kanser tanısı ile takip ve tedavi edilen erişkin olgulara ait hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu şekilde, hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesinin hastaların seyri ve sağkalımı açısından avantaj sağlayıp sağlamadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Renal hücreli kanser olgularının;

1. Demografik ve klinik özellikleri,
2. Uygulanan tedaviler,
3. Olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırılmıştır.
4. Yaşam analizlerinin yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Renal hücreli kanser (RHK), erişkinlerde görülen kanserlerin %3'ünü oluşturmakta olup böbreğin en sık görülen kanseridir. 50-70 yaş arasında insidansı en yüksek olup 40 yaşın altında çok nadir olarak görülmektedir. Erkeklerde daha sık olup erkek/kadın oranı 1,6'dır. Böbrek tümörlerinin %90'ını RHK oluşturmaktadır. Dünya genelinde son 20 yıl içindeki böbrek tümörlerinin insidans artışı durmuştur ve son yıllarda insidansı stabilleşmiştir. Fakat ABD'de RHK insidansındaki artış devam etmektedir ve her yıl RHK nedeniyle 65.000 yeni olgu ve 14.000 ölüm olması beklenmektedir (1-3) .

ABD'ne ait 2003-2009 yılları arasındaki veriler incelendiğinde RHK ile başvuran hastaların %63'ünde hastalık sadece böbreğe lokalize, %17'sinde bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %17'sinde metastatik durumda olup, %3'ünün ise evresinin bilinmediği saptanmıştır. (4) .

29.000 RHK hastasının bilgilerinin toplandığı SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanındaki hastaların tanı anındaki tümör boyutlarının yıllar içinde küçüldüğü anlaşılmıştır. Bu boyut küçülmesinin nedeni olarak da son yıllarda çekilen abdominal görüntülemelerdeki artış olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tanı anındaki metastatik hasta oranının da zaman içinde %28'den %16'ya gerilediği saptanmıştır (6) .

RHK hastalarının 5 yıllık sağkalımları lokalize hastalıkta %91,7, bölgesel lenf nodları tutulumunda %64,2, metastatik hastalıkta ise %12,3'tür (4) .

2.1. Etiyoloji

RHK gelişiminde çok sayıda çevresel, hormonal, hücresel ve genetik faktörün olabileceği bildirilmiştir. Sigara içilmesinin RHK gelişim riskini kullanılan süre ile ilişkili olarak artırdığı ve RHK hastalarının %30'unun etiyolojik nedeninin sigara olduğu bildirilmiştir (7) . Ayrıca sigara içenlerde tanı esnasında daha ileri T evresi, daha fazla lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (8) .

Hipertansiyonun, kullanılan antihipertansif ilaçlar ve obeziteden bağımsız olarak RHK gelişiminde risk olduğu bildirilmektedir. Fakat hipertansiyonun hangi mekanizma ile RHK'ye neden olduğu anlaşılamamıştır (1,9) .

Artmış vücut kitle indeksi RHK için bir risk faktörüdür. 300.000 kişinin prospektif olarak izlendiği bir çalışmada kilo artışı ile RHK arasında ilişki saptanmış, özellikle 18-50 yaş arasında alınan kilolarda riskin daha da arttığı belirlenmiştir (10)

Edinsel polikistik böbrek hastalığı olan diyaliz hastalarında RHK gelişim riski sağlıklı bireylere göre 30 kat artmıştır (11) . Kronik diyaliz hastalarının %35-50'sinde edinsel kistik hastalık gelişmektedir ve bunların %6'sında RHK gelişmektedir (12) .

Kadmiyum, asbest ve trikloretilen gibi petrol ürünlerine olan çevresel maruziyetin RHK için risk olduğu bildirilmiştir (13) .

Asetaminofen, aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların uzun süreli kullanımının RHK için risk oldukları bildirilmiştir (14) . Fakat büyük bir prospektif çalışmada aspirin ve parasetamol kullanımının risk oluşturmadığı, aspirin dışı non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların ise artmış risk getirdiği bildirilmiştir. Özellikle kronik kullanımın riski çok arttırdığı bildirilmiştir (15) .

Çocukluk çağı tümörleri için kemoterapi almış olmak, kronik hepatit C enfeksiyonu, orak hücreli aneminin de RHK riskini artırdığı bildirilmiştir (16-18) .

Çoğu RHK vakası sporadik gelişmesine rağmen pek çok sendromla ilişkili RHK vakaları da saptanmaktadır. Herediter geçişli RHK'yi telkin eden bulgular birinci derece akrabada tümör bulunması, 40 yaşından küçük iken tanı konulması, bilateral veya multifokal tümör varlığıdır (19) .

2.2. Herediter Böbrek Kanseri

Herediter böbrek kanser sendromları klinik gözlemlere dayandırılarak saptanmıştır. Aile çalışmaları ve moleküler genetikteki gelişmeler sayesinde RHK patogenezindeki yollar daha iyi anlaşılmıştır (20) . Bu sendromların her birinde ayrı moleküler değişiklikler, özel histolojik bulgular ve hastalık seyri bulunmaktadır. Tüm RHK vakalarının %5'inden herediter sendromlar sorumludur (21) . Altı ana herediter RHK formu vardır: von Hippel Lindau (VHL), herediter papiller renal kanser (HPRC), Birt-Hogg-Dube, herediter leiomyomatöz renal kanser (HLRHK),

süksinat dehidrogenaz (SDH) ailesel renal kanser ve tüberoz skleroz kompleksi (TSC). (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Renal Kanser Herediter Formları

	Histolojik Özellik	Gen
Von-Hippel Lindau	Berrak Hücreli RHK	VHL
Herediter Papiller Renal Kanser	Tip 1 Papiller RHK	MET
Birt Hogg-Dube	Kromofob RHK/Onkositoma	FLNC
Herediter Leimyomatöz RHK	Tip 2 Papiller RHK	FH
Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanser	Berrak Hücreli ve Kromofob RHK	Süksinat Dehidrogenaz D
Tüberoz Skleroz Kompleksi	Anjiyomyolipom, Berrak Hücreli ve Kromofob Hücreli RHK	TSC1/TSC2

2.2.1. Von Hippel-Lindau: Berrak Hücreli Renal Kanser

VHL, otozomal dominant geçişli bir sendrom olup pek çok benign ve malign tümör gelişebilmektedir. 36.000 kişide bir görülmektedir. Hastalığın ilk bulguları genellikle çocuklukta veya erken adolesan dönemde saptanabilmekle birlikte ortalama yaş 26'dır. VHL ilişkili tümörler santral sinir sistemi hemanjiyoplastomları, retinal anjiyomlar, berrak hücreli RHK, feokromasitoma, orta kulağın endolenfatik kese tümörleri, pankreasın seröz kistadenomu ve nöroendokrin tümörü ve epididimin papiller kistadenomudur (22) . VHL hastalarında berrak hücreli RHK gelişmektedir, bu hastaların böbreklerinde yüzlerce küçük berrak hücreli tümör ve kistler bulunabilmektedir. Bu tümörler hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkıp malign olabilmektedir (23) .

VHL geni ilk kez 1993'te tanımlanmıştır (24) . Riskli bireylerin erken dönemde saptanması ile erken müdahale edilebilmekte ve metastaz gelişmesinin önüne geçilerek ölümcül sonuçlardan kaçınılabilmektedir. Neredeyse VHL hastalarının %100'ünde bu gende mutasyon saptanmaktadır (25) .

VHL geni 3p25'te bulunmaktadır. Bu genin ürünü olan pVHL, tümör supresör proteini olarak görev almaktadır. Diğer tümör supresör genlerde olduğu gibi VHL sendromunda da 'çift vuruş' hipotezi geçerlidir. Kalıtsal olarak tüm hücrelerde gen

allelinden birinde defekt vardır. VHL ilişkili tümörlerin gelişebilmesi için diğer allelde de somatik mutasyon veya delesyonun gelişmesi gerekmektedir. Sporadik RHK vakalarının pek çoğunda VHL geninin iki allelinin somatik mutasyonuna sık olarak rastlanılmaktadır (24,26) .

VHL geninin mutasyonu veya hipermetilasyonu sporadik berrak hücreli kanser vakalarının %90'ında da bulunmaktadır. VHL gen mutasyonu diğer herediter sendromlarda veya berrak hücreli dışı RHK vakalarında ise saptanmamaktadır. VHL geni ile ilgili yolların anlaşılmasıyla RHK patogenezi daha iyi anlaşılabilmiş ve hedefe yönelik ajanların geliştirilmesi mümkün olmuştur (27) .

HIF-1(hypoxia-inducible factor 1)- α ve HIF-2- α , pVHL tarafından kontrol edilen iki ana proteindir. HIF-1- α ve HIF-2- α oksijene duyarlı olup pVHL protein kompleksi için substrattır. Normal oksijen varlığında HIF-1- α ve HIF-2- α hidroksillenirler. Hidroksillenmiş olan HIF-1- α ve HIF-2- α pVHL protein kompleksine bağlanıp hızlıca proteozomlar tarafından parçalanırlar. Hipoksi durumunda ise hidroksillenme gelişmediği için pVHL protein kompleksine bağlanma gerçekleşmemektedir ve HIF-1- α ve HIF-2- α düzeyleri artmaktadır. Artmış HIF-1- α ve HIF-2- α düzeyi nedeniyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet-derived büyüme faktörü (PDGF)- beta ve transforming growth faktör (TGF)- α gibi çeşitli anjiyojenik proteinlerin RNA transkripsiyonu gerçekleşmektedir (26,28) .

VHL sendromunda fonksiyon gören VHL olmadığı için aynı hipoksi durumunda olduğu gibi HIF-1- α ve HIF-2- α degrade edilememektedir ve VEGF düzeyi yükselmektedir (26) .

2.2.2. Herediter Papiller Renal Kanser

Herediter papiller renal kanser (HPRK) ailesel geçişli bir sendrom olup etkilenen bireylerde tip 1 papiller RHK gelişim riski artmaktadır. Yüksek derecede penetran olup otozomal dominant geçişlidir. Hem erken yaşlarda, hem de ileri yaşlarda gelişen vakalar bildirilmiştir. Tümörler çoğunlukla multifokal ve bilateraldirler. Görüntüleme tetkiklerinde hipovasküler olup yavaş büyüme göstermektedirler. Genetik anormallik 7. kromozomun uzun kolunda bulunan MET protoonkogeninde olmaktadır. Bu protoonkogen, hepatosit büyüme faktörünün (HGF) reseptörü ve hücre içi tirozin kinazını kodlamaktadır. MET'teki mutasyon ile

HPRK hastalarında bu tirozin kinaz aktivitesi sürekli olarak yüksek düzeyde kalmaktadır (29-32) .

Rezeke edilemeyen veya metastatik hastalıkta MET yolağını hedefleyen moleküller geliştirilmiştir. Bir faz II çalışmada dual MET/VEGF reseptör-2'yi hedefleyen foretinib ile HPRK hastalarında yüksek yanıt oranları elde edilmiştir (33)

2.2.3. Birt-Hogg-Dube Sendromu

Birt-Hogg-Dube (BHD) sendromlu bireylerde benign saç folikül tümörleri (fibrofolliküloma), akciğer kistleri ve bilateral, multifokal böbrek tümörleri gelişmektedir. BHD'de görülen böbrek tümörleri kromofob RHK, onkositik neoplaziler, berrak hücreli RHK ve onkositomadır. BHD ile ilişkili olan gen FLNC'dir. Bilateral, multifokal kromofob veya hibrid onkositik böbrek kanserlerinde BHD gen mutasyonunun bakılması önerilmektedir (34,35) .

2.2.4. Herediter Leimyomatöz Renal Kanser: Tip 2 Papiller Renal Kanser

Herediter leimyomatöz renal hücreli kanser (HLRHK) sendromlu hastalarda cilt ve uterus leimyomları ile tip 2 papiller renal kanser gelişim riski artmıştır. Bu sendroma ayrıca Reed sendromu da denilmektedir. HLRHK'daki genetik bozukluk 1. kromozomun uzun kolunda bulunan fumarat hidrataz geninde gelişmektedir. Fumarat hidrataz Krebs döngüsündeki enzimlerden bir tanesidir. Hastalığa bağlı olarak genç kadınlarda semptomatik uterin fibroidler görülebilmektedir. Renal kanserler hastaların sadece %20-30'unda gelişmekte ve oldukça agresif davranmaktadırlar. Çok küçük olmasına rağmen erken dönemde metastaz yapabilmektedirler (36-38) .

2.2.5. Süksinat Dehidrogenaz Ailesel Renal Kanser

Süksinat dehidrogenaz genindeki bozukluk nedeniyle ailesel paraganglioma veya feokromasitoma ve oldukça agresif renal hücreli kanser gelişebilmektedir. Hastalık otozomal dominant geçişlidir. Süksinat dehidrogenaz da Krebs döngüsünde yer alan enzimlerden bir tanesidir. Hastalar çoğunlukla 30'lu yaşlarda RHK

geliştirmektedirler. RHK, berrak hücreli veya kromofob hücreli olabilmektedir. 45 yaş altında bilateral veya multifokal RHK geliştiren ailesel feokromasitoma veya paraganglioma öyküsü olan hastalarda süksinat dehidrogenaz genine bakılması önerilmektedir (39-41) .

2.2.6. Tüberoz Skleroz Kompleksi

Tüberoz skleroz iki adet tümör süpresör gen olan hamartin (TSC1) veya tuberindeki (TSC2) bozukluğa bağlı gelişen herediter sendromdur. Böbrek manifestasyonu olarak en sık karşılaşılan durum anjiyomyolipomdur. Hastaların %5'inden azında RHK gelişmektedir ve çoğunlukla kadınlarda görülmektedir. Tümörler genellikle berrak hücrelidir (42) .

2.3. Histopatoloji

Daha önceleri 3 cm'nin altındaki böbrek lezyonlarının benign adenom oldukları düşünülmekteydi. Fakat şimdi küçük tümörlerin bile malign davranış gösterdikleri bilinmektedir. Bu nedenle malign- benign ayrımı için tek başına boyut yeterli olmamaktadır. Temel histolojik kriterler kullanılarak benign-malign ayrımı yapılmaktadır. Solid böbrek kitlelerinde kesin tanı için rezeksiyon veya biyopsi önerilmektedir (43) .

RHK'in proksimal renal tübül epitelden köken aldığı düşünülmektedir. RHK sınıflamasında hücrelerin morfolojik, büyüme paterni, orijini, histokimyasal ve moleküler özellikleri göz önünde bulundurulmaktadır. Pek çok tipi bulunabilmekle birlikte hastaların çoğunluğu berrak hücreli (tüm tümörlerin%75-85'i), papiller (kromofilik %10-15), kromofob (%5-10), onkositik (%3-7), Bellini toplayıcı kanal (<%1) alt tiplerine aittir (44) . Olguların %5'inden azında sınıflandırma yapılamamaktadır ve bunların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (45) .

Berrak hücreli RHK'da, tipik olarak kromozom 3p delesyonu bulunmakta ve proksimal tübülden gelişmektedir (46) . En sık görülen tiptir. Çoğunlukla solid olmakla birlikte bazen kistik olabilmektedir. VHL gen düzenlenmesi patogenezinde çok önemlidir. Bir yayında sporadik gelişen berrak hücreli RHK'da hastaların %91'inde VHL gen düzenlenmesi olduğunu gösterilmiştir (27) .

Papiller RHK da proksimal tübül epitelinde gelişmektedir. Fakat morfolojik ve genetik olarak farklılık göstermektedir. Multifokal ve bilateral olabilmektedirler. Çoğunlukla küçük, erken evrede saptanırlar. Vakaların %75'i T1 evresindedir. Erken evrede yakalandıkları için iyi sağkalımlara sahiptirler. 5 yıllık sağkalım %82, 10 yıllık sağkalım ise %68'dir (47) . Tip 1 papiller ve Tip 2 papiller RHK olarak iki tipi bulunmaktadır. Kromozom 7'de bulunan MET mutasyonları saptanmaktadır (32) .

Kromofob hücreli RHK, berrak hücreli RHK'ya göre daha iyi prognoza sahiptir. Daha iyi prognozun nedeninin de hastaların daha erken evrede tespit edilmelerinin olduğu düşünülmektedir. Evrelere göre bakıldığında aslında berrak hücreli ile benzer prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (48) . Toplayıcı kanalın kortikal interkaler hücrelerinden köken almaktadırlar (49) .

Onkositoma da kromofob hücreli RHK gibi toplayıcı kanalın kortikal interkaler hücrelerinden köken almaktadır (49) . Çoğunlukla benign, tek taraflı ve soliter bir lezyon şeklindedirler. Çok büyümüş olsalar bile iyi bir kapsüle sahip olup çoğunlukla invazyon göstermezler (50) . Bazen malign olabilmektedirler ve malign davranış gösterenlerin aslında kromofob RHK oldukları düşünülmektedir (51) .

Bellini toplayıcı kanal tümörleri çok nadir görülmektedirler. Çoğunlukla erken yaşlarda görülmektedirler. Agresif davranış göstermektedirler (52) .

Sarkomatoid diferansiasyon tüm histolojik subtiplerde gelişebilmektedir. Prognozu belirgin olarak kötüleştirmektedir. Sarkomatoid tipte ortalama sağkalım 6,6 ay iken, sarkomatoid komponenti olmayanlarda 19 ay bulunmuştur (53) .

2.4. Klinik Bulgular

Renal hücreli kanser çoğunlukla asemptomatik olarak saptanmaktadır. Retroperitonda bulunan bir organ olması nedeniyle ancak ileri evrede semptomatik hale gelmektedir. Klasik triadı olan ağrı, hematüri ve ele gelen kitle hastaların yalnızca %9'unda görülmekte olup, bu triad bulunduğunda hastalar genellikle ileri evrededirler (54) . Tanı esnasında hastaların %30'unda metastaz, %25'inde lokal ileri hastalık bulunmaktadır (55) . Metastatik hastaların %75'inde akciğer, %36'sında yumuşak dokulara, %20'sinde kemiklere, %18'inde karaciğere, %8'inde cilde, %8'inde santral sinir sistemine metastaz gelişmektedir (56) .

Semptomatik hastalarda sağkalım insidental tanı konularına göre daha kötü bulunmuştur (5 yıllık sağkalım %76'ya karşılık %44) (57) . İleri analizler, insidental olarak tanı konulan grupta erken evre hastaların daha fazla olmasının bu sonuçtan sorumlu olduğunu göstermiştir. Renal ven aracılığıyla inferior vena kava içinde tümör trombusları gelişmesi RHK'de nispeten sık karşılaşılan bir durum olup tedavide büyük zorluk yaratabilir. Buna bağlı olarak ekstremitelerde ödem, asit, karaciğer yetmezliği ve pulmoner emboli gelişebilmektedir (58) .

Anemi çoğunlukla kronik hastalık anemisi şeklinde olup hastaların %29-88'inde görülmektedir (59) . Diğer taraftan hastaların %1-5'inde artmış eritropoietin nedeniyle eritrositoz gelişebilmektedir (60) .

Metastaz olmadan gelişen karaciğer disfonksiyonu Stauffer sendromu olarak adlandırılmaktadır. Renal hücreli kansere karaciğer fonksiyon bozukluğu, ateş, halsizlik kilo kaybı eşlik etmektedir. Bazı serilerde hastaların %7'sinde geliştiği bildirilmektedir. Nefrektomi sonrası sendrom düzelebilmektedir (61) .

Ateş hastaların %20'sinde olmaktadır. Çoğunlukla süreğen değildir. Genellikle gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik de eşlik etmektedir. Nedeni net olarak bilinmemektedir (62) .

Hiperkalsemi hastaların %15'inde litik kemik metastazlarına, paratiroid benzeri peptid salgınımına, artmış IL-6 düzeyine, artmış prostaglandin düzeyine bağlı olarak gelişebilmektedir Artmış prostaglandine bağlı olan hiperkalseminin indometasine yanıt verdiği bildirilmiştir (63,64) .

Sekonder amiloidoz (AA tip) hastaların %3-5'inde gelişmektedir (65) .

2.5. Tanı Yöntemleri

Nedeni bilinmeyen hematüri veya RHK'yı düşündürülen belirti ve bulgular olduğunda ilk yapılması gereken renal ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografidir (BT). Çoğunlukla USG BT'ye göre böbrek lezyonlarında daha az duyarlı olsa bile basit kist, kompleks kist ve böbrek solid lezyonları ayırabilmektedir. Eğer kist yuvarlak, düzgün sınırlı, anekoik ve posterior duvar ekosu güçlü ise basit kist olarak tanımlanmaktadır ve başka bir test yapmaya gerek yoktur. Şayet bu kriterler sağlanamıyorsa BT önerilmektedir. BT'de kist duvarları kalın, irregüler ise veya kontrast tutuyorsa malign olduğunu düşündürür. Magnetik rezonans (MR) ise

USG veya BT ile karakterize edilemeyen lezyonlarda, radyokontrast verilemeyen hastalarda ve damar tutulumunu göstermede yararlıdır (66) .

RHK tanısı nadir olarak böbrek biyopsisi ile konulmaktadır. Histolojik tanı çoğunlukla görüntüleme testlerinden sonra yapılan nefrektomi ile konulmaktadır. Abdominal BT hastalığın lokal evrelendirmesinde çoğunlukla doğru sonuçlar vermektedir (67) .

Kemik sintigrafisi hastada kemik ağrısı veya alkalen fosfataz yüksekliğinde önerilmektedir. Bir çalışmada asemptomatik hastaların %5'inde kemik metastazı saptanmıştır (68) .

Pozitron emisyon tomografisinin renal hücreli kanserin tanı ve takibinde kullanımı rutinde önerilmemektedir (69) .

Daha önceleri 3 cm'in altındaki böbrek kitlelerinin benign adenom oldukları düşünülmekteydi. Fakat çok küçük tümörler bile metastaz yapabilmektedirler. Bu nedenle solid böbrek kitlelerinde histolojik tanı konulması önerilmektedir (70) .

2.6. Evreleme ve Prognoz

Renal hücreli kanser evrelendirmesinde TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (71) .

Tablo 2.2. Renal Hücreli Kansere İçin TNM Evrelendirme Sistemi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör böbreğe sınırlı olup 7 cm'den küçüktür T1a: Tümör 4 cm'den küçüktür T1b: Tümör 4-7 cm
T2	Tümör 7 cm'den büyük olup böbreğe sınırlıdır. T2a:Tümör 7-10 cm arasında böbreğe sınırlıdır T2b: Tümör 10 cm'den büyüktür ve böbreğe sınırlıdır.
T3	Tümör majör venlere invazyon yapmış veya sürenal bezi veya perirenal bölgeyi tutmuş ancak gerotayı aşmamıştır.
	T3a:Tümör renal veni veya sürenal bezi veya perirenal dokuyu tutmuştur.
	T3b:Tümör renal ven ya da inferior vena kavayı diyafram altında tutmuştur.
T4	Tümör gerota fasyasını aşmıştır. (İpsilateral adrenal gland invazyonu dahil)
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre I	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0
Evre III	T1 veya T2, N1, M0
	T3, N0 veya N1, M0
Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1
	Veya T4, herhangi bir N, M0

BT ve USG'nin sık kullanılması nedeniyle insidental saptanan böbrek tümörleri artmaktadır. 37.166 böbrek kanseri hastasının incelenmesi ile saptanan 5 yıllık sağkalımlar evre I'de %81, evre II'de %74, evre III'de %53 ve evre IV'de %8 saptanmıştır. Evre 4 olan 7.859 böbrek kanserli hastanın 2 yıllık sağkalımları 2001-2002 yılları için %19 olarak hesaplanmıştır (71) .

2.7. Prognostik Faktörler

Renal hücreli kanser lokal hastalık durumunda saptandığında cerrahi eksizyon ile kür şansı olmaktadır. Fakat genellikle RHK sinsi bir seyir izleyip lokal ileri veya metastatik durumda karşımıza çıkmaktadır. Başlangıçta küratif amaçlı nefrektomi uygulanan hastaların %20-30'unda daha sonradan ortanca 1,3 yıl içinde metastaz gelişmektedir (72,73) . TNM evrelendirme sistemi tümörün anatomik yayılımını kullanmaktadır. Tümörün anatomik yayılımı RHK hastalarında prognozun en iyi göstergesidir (71) . Bir önceki bölümde de belirtildiği gibi evre arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

Histolojik özelliklere göre de sağkalım değişmektedir. Nefrektomi yapılmış 2.385 sporadik böbrek kanserinin incelendiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım berrak hücreli RHK'da %68,9, papiller tipte %87,4 bulunmuştur (74) . Toplayıcı kanal karsinomu papiller karsinomun nadir görülen bir varyantı olup daha çok genç bireylerde gelişmektedir ve oldukça agresiftir. Medüller renal kanser de özellikle orak hücreli anemi taşıyıcılarında gelişen ve agresif seyir izleyen nadir görülen tiptir (75) .

Histolojik özelliklere göre berrak hücreli kanserlerin daha iyi prognoza sahip olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur. M.D Anderson kanser merkezinden bildirilen bir çalışmada metastatik olan 606 hastanın verileri retrospektif incelenmiş, berrak hücreli dışındaki renal hücreli kanser hastalarının sağkalımı 9,7 ay iken berrak hücrelilerininki 20,3 ay bulunmuştur (76)

Tümörün gradı histolojik tipten bağımsız olarak prognozu etkilemektedir. En sık kullanılan grad sistemi Fuhrman sistemidir. Buna göre yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım grad 1'de %89, grad 2'de %65 ve grad 3-4'te %46 bulunmuştur (77) .

Anatomik ve histolojik faktörlerin yanında klinik faktörler de prognozu etkilemektedir. Kötü performans durumu, semptomatik olması, anemi, hiperkalsemi,

hepatopati, trombositoz, ateş, gece terlemesi ve obezite negatif prognostik faktörler olarak bulunmuştur. 20 ile 40 yaş arasındaki genç hastalar semptomatik olmasına rağmen nodal tutulumun az olması nedeniyle daha iyi prognoza sahiptirler (3,78,79) .

Tümörün anatomik yayılımı, histopatoloji ve klinik faktörlerin bir arada kullanıldığı pek çok sistem kullanılmıştır. En sık kullanılan UCLA (University of California, Los Angeles) Integrated Staging System (UISS)'dir (80) . UISS'de beş ayrı kategori oluşmakta ve nefrektomi sonrası sağkalımlar öngörülebilmektedir (Tablo 2-3).

İnsan genom atlasının çıkarılması ile yapılan çalışmalarda tümörün moleküler genetik özelliklerinin prognostik önemi olduğu anlaşılmıştır. Görece yeni olan bu alandaki çalışmalar hala devam etmektedir (81) .

Tablo 2.3. UISS Kategorilerine Göre Renal Hücreli Kanserde Prognoz

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

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

Pek çok kan parametresine renal hücreli kanserde prognostik amaçla bakılmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri bunlardan birkaç tanesidir. Artmış ESR, CRP, trombositoz, anemi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Artmış kalsiyum ve laktat dehidrogenaz (LDH) durumunda ölüm riski 2-3 kat artmaktadır. Serum alkalen fosfataz, kreatinin, gamma glutamil transferaz ve trigliserid düzeyi ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (82,83) .

2.8. Evre IV'te Prognostik Faktörler

Metastatik hastalıkta renal hücreli kanserin prognozu kötüdür. Hastaların seyrinin değişken olması ve bazı hastaların diğerlerinden daha uzun yaşamaları bazı prognostik faktörlerin önemini ortaya çıkarmıştır. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'de tedavi edilen 463 hastanın olduğu çalışmada beş faktörün prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (83,84) . Bu faktörler Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. MSKCC Risk Skorlama Sistemi

1) Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
2) Serum laktat dehidrogenaz düzeyinin normalin üst sınırından 1,5 kat yüksek olması
3) Düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl'den yüksek olması
4) Hemoglobin düzeyin normalin alt sınırından düşük olması
5) Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması

MSKCC risk skorlama sistemi, hedefe yönelik tedaviler olmadan önce sadece interferon alan hastalar ile oluşturulmuş bir sistemdir. Bu çalışmada hastaların ortanca sağkalımları 13 aydır. Ortanca progresyona kadar geçen süre 4,7 aydır. Bu beş risk faktöründen hiç biri olmayanlar iyi risk kategorisi olarak adlandırılmış ve ortanca sağkalım 30 ay olarak bulunmuştur. Bir veya iki risk faktörü bulunduranlar orta risk kategorisinde olup ortanca sağkalımları 14 ay bulunmuştur. Üç veya daha fazla risk faktörü bulunduranlar kötü risk kategorisi olarak sınıflandırılmış ve ortanca sağkalımları 5 ay olarak bulunmuştur (84) .

Hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı günümüzde yeni risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Heng modeli de denilen bu sistemde sunitinib, sorafenib veya bevacizumab+interferon kullanan 645 hastanın verileri incelenmiştir (85) . Bu modelde 6 risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Heng Risk Skorlama Sistemi

1) Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
2) Düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl'den yüksek olması
3) Hemogloblin düzeyin normalin alt sınırından düşük olması
4) Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması
5) Nötrofil sayısının normalin üst sınırından yüksek olması
6) Trombosit sayısının normalin üst sınırından yüksek olması

Hastalar yine üç gruba ayrılmıştır. Herhangi bir risk faktörünün olmadığı iyi risk kategorisinde ortalama sağkalıma ulaşılmadığı, 2 yıllık genel sağkalımın %75 olduğu görülmüştür. Bir veya iki risk faktörünün olduğu orta risk kategorisinde ortalama sağkalımın 27 ay olduğu ve 2 yıllık genel sağkalımın %53 olduğu gözlenmiştir. Üç veya daha yüksek risk faktörünün olduğu yüksek risk kategorisinde ortalama sağkalımın 8,8 ay olduğu ve 2 yıllık genel sağkalımın %7 olduğu saptanmıştır (85) .

2.9. Renal Hücreli Kansere Tedavisi

2.9.1. Lokal Renal Hücreli Kansere Tedavisi

2.9.1.1 Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyon lokal hastalıkta en etkili tedavi yöntemidir. Cerrahi olarak iki temel yöntem uygulanmaktadır: Radikal nefrektomi ve nefron koruyucu cerrahi. İki yöntemin de riskleri ve avantajları bulunmaktadır.

Radikal nefrektomide böbreğin perifasyal rezeksiyonu ile birlikte perirenal yağ doku, bölgesel lenf nodları ve ipsilateral lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Radikal nefrektomi tümörün inferior vena kavayı infiltre ettiği durumda önerilen cerrahi tedavidir. Böyle hastaların yarısında bu tedavi şekliyle uzun süreli

sağkalımlar elde edilebilmektedir. Açık, laparoskopik veya robotik yöntemlerle radikal nefrektomi yapılabilmektedir. Laparoskopik cerrahinin açık cerrahi ile benzer uzun süreli sağkalımları bulunmaktadır (86) .

Lenf nodu diseksiyonunun tedavi edici etkisinin olmadığı fakat prognostik öneminin olduğu bilinmektedir. Lenfadenektomi yapılmış olsa bile lenf nodu tutulumu olan tüm hastalarda daha sonra mutlaka metastaz gelişmektedir. Yapılan bir faz III çalışmada lenfadenektominin radikal nefrektomiye eklenmesinin progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma hiçbir katkısının olmadığı gösterilmiştir (87) .National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ele gelen veya BT’de izlenen büyük lenf nodlarının eksizyonunu önermektedir (88) .

İpsilateral adrenal bez rezeksiyonu büyük üst pol tümörlerinde veya BT’de adrenal bez düzensizliği olan durumlarda önerilmektedir. Genelde görüntüleme yöntemleri ile yüksek riskli olmadığı saptanan olgularda adrenalectomi önerilmemektedir (89) .

Eğer radikal nefrektomi ile hasta diyalize bağımlı kalacaksa, hasta soliter böbrekli ise ve bilateral senkron böbrek tümörü var ise nefron koruyucu cerrahi (parsiyel nefrektomi) önerilmektedir. Parsiyel nefrektominin radikal nefrektomi ile benzer onkolojik sonuçları mevcuttur. Radikal nefrektomide daha kötü kardiyovasküler sonuçlar elde edilmektedir. Günümüzde T1a ve T1b tümörlü hastalara karşı taraf böbrek normal bile olsa parsiyel nefrektomi önerilebilmektedir ve elde edilen yanıtlar radikal nefrektomi ile benzer bulunmaktadır. Şayet parsiyel nefrektomi yapılabilecekse radikal nefrektomi önerilmemektedir. Yeni yapılan bir çalışmada erken evre renal hücreli kanserde parsiyel nefrektomi radikal nefrektomiye göre daha iyi sağkalım sonuçları vermiştir (90-92) .

Evre II ve III’te parsiyel nefrektomi önerilmemektedir. Bu aşamadaki küratif tedavi şekli radikal nefrektomidir (93) .

2.9.1.2. Diğer Lokal Tedavi Seçenekleri

Renal hücreli kanserin lokal tedavisinde kullanılabilecek diğer tedavi seçenekleri olarak kriyoterapi ve radyo frekans ablasyon kullanılmaktadır. Bu tedaviler daha çok yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalara önerilmektedir. Bu

tedaviler cerrahiye göre daha az morbididir. Bu tedavi yöntemlerinin gelecek vaat ettiği düşünülmektedir (94,95) .

2.9.1.3. Aktif Gözlem

Görüntüleme metodlarının yaygın kullanıma girmesiyle çok sayıda küçük böbrek tümörleri ile karşılaşmaktadır. Küçük lezyonları olup önemli komorbiditeleri olan hastalara aktif gözlem önerilebilecek yöntemlerden bir tanesidir (96) .

Bir retrospektif çalışmada 75 yaşından büyük, T1 tümörü olan 537 hasta analiz edilmiştir. Radikal nefrektomi, nefron koruyucu modaliteler (radyo frekans ablasyon, kriyoablasyon) veya aktif gözlem gibi tedaviler uygulanmış, 5 yıllık kansere spesifik mortalite üç grupta da benzer bulunmuştur. Komorbiditesi olan bu grupta en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklar olmuştur (94) . Bu nedenle yaşlı, komorbiditeleri olan hastaların aktif gözlem ile izlenebileceği yorumuna ulaşılmıştır.

Aktif gözlem ile takip edilen hastalarda hangi görüntüleme yöntemlerinin uygun olduğuna dair prospektif çalışma bulunmamaktadır.

Cerrahi yapılabilecek tüm hastalara ise günümüz koşullarında ameliyat önerilmektedir. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi küçük olmalarına rağmen tip 2 papiller, toplayıcı kanal ve medüller renal kanser gibi histolojik alt tipler agresifler ve erken dönemde metastaz yapabilmektedirler.

2.9.1.4. Cerrahi Sonrası Takip

Renal hücreli kanserin küratif cerrahi rezeksiyonu sonrası hastaların takibinde %20-30'unda metastaz gelişmektedir. En sık metastaz akciğere olmaktadır. Çoğunlukla ilk 2 yıl içinde metastaz gelişmekte olup ortanca süre 1,3 yıl bulunmuştur. Üçüncü yıldan sonra ise metastaz nadir olmaktadır (72,73,97) . Fakat bazen nefrektomiden 10 yıl sonra bile hastaların %6'sında metastaz gelişebildiği bildirilmektedir (98) .

NCCN, opere renal hücreli kanser hastalarına ilk 2 yılda altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yıllık kontrol önermektedir. Her kontrolde öykü, fizik muayene, kan biyokimyası ve toraks-abdomen-pelvik görüntüleme yapılması önerilmektedir (88) .

Aynı takip programı tüm hastalar için uygun olmayabilmektedir. Tümörün boyutu, evresi, gradı ile rölatif risk belirlenebilmekte ve ona göre takip edilebileceği bildirilmektedir. Operasyon sonrası kullanılan risk belirleme sistemi UISS (Tablo2.3.) ile hastalar düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmaktadırlar. Genel olarak UISS evre I'dekiler düşük risk, evre 2-3'tekiler orta risk, evre 4-5'tekiler yüksek risk kategorilerini oluşturmaktadır. Hastaların buldukları risk kategorisine göre takip edilmesi önerilmektedir (99) .

Düşük risk kategorisindeki hastalara yıllık öykü, muayene, kan biyokimyası ve akciğer tomografisi önerilmektedir. Düşük risk kategorisindeki hastalara 24. ve 48. aylarda abdomen BT önerilmektedir. 5 yıldan sonra relaps olmadığı için bu gruba 5 yıldan sonra takip önerilmemektedir (99) .

Orta risk kategorisindeki hastalara 3 yıl boyunca altı ayda bir, 3. yıldan sonra ise yılda bir kontrol önerilmektedir. Kontrollerde öykü, muayene, kan biyokimyası, toraks BT önerilmektedir. Abdomen BT 1. yılda ve sonraki her iki yılda bir çekilmelidir. Bu gruptaki hastalar beş yıldan sonra da takip edilmelidirler (99) .

Yüksek risk kategorisindeki hastalara ilk 3 yıl boyunca altı ayda bir, 3. yıldan sonra ise yılda bir kontrol önerilmektedir. Kontrollerde öykü, muayene, kan biyokimyası, toraks BT önerilmektedir. Abdominal görüntüleme ilk 2 yıl boyunca altı ayda bir, sonraki yıllarda ise yılda bir önerilmektedir. Beş yıldan sonra da takip önerilmektedir (99) .

2.9.1.5. Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi

Renal hücreli kanserde metastaz geliştikten sonra sağkalımların belirgin olarak düşük olması nedeniyle nefrektomi sonrası adjuvan tedaviler ile ilgili çalışmalar yürütülmüştür. Interferon, interlökin-2 (IL-2), aşı, 5-fluorourasil ile ilgili yapılan hiçbir adjuvan çalışmada hastalıksız sağkalım veya genel sağkalım faydası görülmemiştir. Çalışmalardan bir tanesinde ise interferon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha kötü sağkalım saptanmıştır (100-103) .

Operasyon sonrası adjuvan radyoterapi ile yapılan çalışmalarda lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği durumunda bile radyoterapinin faydasının olmadığı gösterilmiştir (104) .

Hedefe yönelik tedavilerin metastatik renal hücreli kanserde etkin olması nedeniyle bu ajanların adjuvan tedavide de kullanılabileceği düşünülmüştür. Sunitinib, sorafenib, aksitinib, pazopanib bu endikasyondaki çalışmaları halen devam etmektedir (105-108) .

2.9.2.İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisi

2.9.2.1. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Cerrahi

Metastatik renal hücreli kanserde primer böbrek kitlesinin rezeksiyonu sonrası metastatik odakların regresyona uğrayabileceği bildirilmiştir. Fakat bu regresyon hastaların yalnızca %1'inde olmaktadır (109) .

Metastatik renal hücreli kanserde sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarla ilgili bir retrospektif çalışmada sağkalım farkı gösterilmemiştir. Bu nedenle tek başına sitoredüktif cerrahi ağrı, kanama gibi semptomların kontrolü amacı dışında yapılmamalıdır (110,111) .

Fakat sitoredüktif nefrektomi sonrası interferon bazlı tedaviler uygulanan berrak hücreli renal hücreli kanser hastalarında sağkalımın tek başına interferon kullanan gruba göre daha iyi olduğuna dair iki tane prospektif çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hastalar sitoredüktif nefrektomi + interferona karşılık yalnız interfeeron uygulanacak şekilde randomize edilmişlerdir (112,113) .

Flanigan ve arkadaşlarının çalışmasında 246 metastatik RHK hastasında sitoredüktif nefrektomi sonrası interferon kullanan grubun sağkalımı yalnız interferon kullanan gruba göre daha iyi bulunmuştur (11 aya karşılık 8 ay, $p=0,05$) (113) .

Miskisch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi + interferon kullanılan grubun ortanca sağkalımı yalnız interferon kullanılan grubun ortanca sağkalımına göre daha iyi bulunmuştur (17 aya karşılık 7 ay; 0,54, 0,31-0,94) (112) .

Bu iki prospektif çalışmanın sonuçlarına dayanılarak metastatik RHK hastalarında cerrahi sonrası şayet interferon uygulanacaksa sitoredüktif cerrahi önerilmektedir (114) .

Berrak hücreli dışı renal hücreli kanser olgularında ise sitoredüktif cerrahinin faydasının olmadığını bildiren bir çalışma mevcuttur (76) .

Sitoredüktif nefrektomi sonrası hedefe yönelik tedaviler uygulanan çalışmalar da yapılmaktadır. Bir retrospektif çalışmada vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedefleyen ajan kullanan hastalar incelenmiş. Çok değişkenli sağkalım analizinde bile sitoredüktif nefrektomi uygulanan hastaların sağkalımlarının daha iyi olduğu bulunmuştur (20 aya karşılık 9 ay, $p=0,04$) (115) .

Sitoredüktif cerrahi sonrası hedefe yönelik ajanlardan sunitinib ile yapılan prospektif CARMENA çalışması hasta alımına devam etmektedir (116) . Bu çalışma ile hedefe yönelik tedavi öncesi sitoredüktif cerrahinin katkısının belirlenebileceği düşünülmektedir.

Metastatik berrak hücreli RHK hastalarından iyi performansla sahip ve rezeke edilebilecek primeri olan hastalara nefrektomi önerilmektedir. Fakat bazen klinikte cerrahiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle hastalar sistemik tedavi alamamaktadırlar. Bu nedenle hangi hastalara sitoredüktif cerrahi uygulanacağı iyi düşünülmelidir. Bir çalışmada bazı kriterlerin uygulanmasıyla hastaların %90'ından fazlasının immünoterapi aldıkları belirlenmiştir (117) . Bu kriterler şunlardır:

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

Sitoredüktif cerrahi ile ilgili çalışmaların tamamına yakınının hedefe yönelik tedaviler öncesi olduğunun akılda tutulması önerilmektedir. Ancak elimizde yeterli veri olana dek, hedefe yönelik tedavi planlanan hastalara da, yukarıdaki şartları karşılamak kaydıyla, sitoredüktif nefrektomi uygulanmasına devam edilmesi kabul gören yaklaşımdır.

Metastazektomi şayet tüm odaklar küratif olarak çıkarılabilecekse önerilmektedir. 278 rekürren RHK hastasının olduğu bir çalışmada %51 hastaya küratif metastazektomi, %25 hastaya parsiyel metastazektomi uygulanmış ve %24 hastaya ise cerrahi uygulanmamış, 5 yıllık sağkalımlar sırasıyla %44, %14 ve %11 bulunmuştur. Uzamış sağkalımın en güçlü belirleyicisi rekürrens nefrektomiden ne kadar sonra ortaya çıktığıdır. Nefrektomiden sonraki bir yıl içinde metastaz

geliştirenlerde 5 yıllık sağkalım %9 iken bir yıldan sonra geliştirenlerde %55 bulunmuştur. Soliter metastazı olanların 5 yıllık sağkalımı %54 iken multipl metastazı olanlarda ise %29 olmuştur (118) .

Başka bir çalışmada akciğere metastazektomi uygulanan hastaların diğer organ metastazektomi uygulananlara göre daha iyi sağkalım gösterdiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada soliter metastazın senkron olmasının metakron olmasına göre daha kötü prognozlu olduğu belirlenmiştir (119) .

Küratif amaçlı metastazektomi sonrası izlem önerilmektedir. Klinik bir çalışma haricinde hastaların saptanabilir hastalığı yoksa ilaçsız izlem önerilmektedir. Metastazektomi sonrası adjuvanda pazopanib kullanımı ile ilgili çalışma devam etmektedir (120) .

2.9.2.2. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Radyoterapi

Renal hücreli kanser radyorezistan bir tümördür. Konvansiyonel ve stereotaktik radyoterapi ağırlı kemik metastazlarında, ağırlı lokal nükslerde ve beyin metastazlarında etkin olarak kullanılmaktadır. Yüksek riskli hastalarda tümör yatağının adjuvan radyoterapisi ile ilgili çalışmalarda ise radyoterapinin anlamlı faydası saptanmamıştır (121) .

2.9.2.3. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Kemoterapi

Kemoterapotikler renal hücreli kanser tedavisinde etkili değildir. Pek çok kemoterapi ajanıyla yapılan çalışmalarda en iyi yanıt oranları %5-10 civarındadır. Bilinen en etkili kemoterapi ajanı fluorourasildir (122) . Berrak hücreli dışındaki alt tiplerde kemoterapotik ajanların etkin olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur.

Toplayıcı kanal tümöründe ürotelyal karsinomlara benzer şekilde, paklitaksel + karboplatin, ifosfamid+paklitaksel+sisplatin ve gemsitabin+sisplatin rejimlerinin etkin olduğu gösterilmiştir (123-126) .

Sarkomatoid diferansiasyon gösteren tümörlerde adriamisin + ifosfamid, tek ajan gemsitabin ve gemsitabin + adriamisin ile yanıt alınan çalışmalar bildirilmiştir. Gemsitabin + adriamisin alan 2 vakada 6 ile 8 yıl süren tam yanıt bildirilmiştir (127) .

2.9.2.4. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Hormonal Tedavi

Daha önceki yıllarda kemoterapotik ajanların etkili olmaması nedeniyle ve renal hücreli karsinom hücrelerinde steroid reseptörlerinin gösterilmesi nedeniyle hormonal ajanlar da kullanılmıştır. En sık kullanılan ajan medroksiprogesteron olmuş, ancak etkinliğin düşük olduğu gözlenmiştir (128) .

2.9.2.5. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde İmmünoterapi

2.9.2.5.1. İnterlökin-2

Klinik çalışmalarda interferon-alfa (IFN) ve interlökin-2'nin (IL-2) metastatik RHK tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. IL-2 immün sistemi aktive ederek RHK'de tümör regresyonu sağlayabilmektedir. 1990'larda organ fonksiyonları ve performansı iyi olan hastalara yüksek doz IL-2 sık kullanılan tedavilerden biri olmuştur. Nadir de olsa yüksek doz IL-2 ile kalıcı tam yanıtlar elde edilebilmektedir, bu nedenle de yüksek toksisite riskinin göze alınabileceği seçilmiş hastalara, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde uygulanabileceği kabul görmektedir. (129,130) .

Klapper ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları makalede yüksek doz IL-2 almış 259 hastanın 20 yıllık sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 53'ünde (%20'sinde) objektif yanıt alınmış. Bunların 33'ünde parsiyel yanıt, 20'si ise tam yanıt şeklinde gerçekleşmiştir. Tam yanıt alınan 20 hastanın 16'sında ise relaps gelişmemiştir. Bütün grubu oluşturan 259 hastanın ortanca sağkalımı 19 ay iken, parsiyel yanıt alınanlarda 39 ay bulunmuş, tam yanıt alınanlarda ise ortanca sağkalıma ulaşamamıştır. Yüksek doz IL-2 çok toksik olmasına rağmen sadece 2 hastanın ilaca bağlı kaybedildiği bildirilmiştir (130) .

Benzer şekilde 212 metastatik RHK hastasının incelendiği çalışmada hastaların %7'sinde tam yanıt alınmış. Ortanca sağkalım tam yanıt alınanlarda 120 ay iken, parsiyel yanıt alınanlarda (%15) 42 ay, stabil yanıt alınanlarda 38 ay, progresif yanıt alınanlarda ise 11 ay bulunmuştur (131) . Bu gibi yayınlardan sonra immünoterapinin kanserde umut vaat eden bir tedavi olduğuna dair ilk veriler elde edilmiştir. Bu veriler ümit verici görünmekle birlikte, bu hastaların gerek genel durum, gerek ise hastalık yükü açısından seçilmiş hastalar olduğu, genel RHK popülasyonunu yansıtmadığı akılda tutulmalıdır.

Etkin olmasına rağmen yüksek doz IL-2'in çok ciddi toksisitesi gelişmektedir. Ciddi hipotansiyon, sıvı retansiyonu, vasküler kaçak sendromu, multiorgan yetmezlik, azotemi, oliguri, kardiyak aritmiler, ateş, metabolik asidoz, dispne, dermatolojik komplikasyonlar görülen yan etkilerdendir. %2-4 arasında tedaviye ilişkin mortalite bildirilmiştir. Bu nedenle uygun hasta seçiminin çok dikkatli yapılması, iyi kan basıncı desteğinin verilmesi ve deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir (132) .

Yüksek doz IL-2'in ciddi olarak toksik olması nedeniyle alternatif şemalar ile ilgili çalışmalar yürütülmüştür. Yapılan orta veya düşük doz IL-2 çalışmalarında; orta-düşük doz IL-2'in yüksek doz kadar etkin olmadığı anlaşılmıştır. Fakat çalışmalarda yüksek IL-2'in objektif yanıtının daha yüksek olmasına rağmen diğer dozlarla sağkalım farkının olmadığı saptanmıştır. Fakat yazarlar IL-2'in yüksek dozlarının sağkalım farkının saptanması için daha uzun süreli takip edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Çünkü yüksek doz IL-2'den fayda gören hastaların daha süregelen yanıtının olduğunu ve bu yüzden takip süresi arttıkça yanıt gören hastalarının daha uzun yaşadığının ortaya çıkacağını ve sağkalım farkı olacağını belirtmişlerdir (133) .

193 hastanın incelendiği başka bir çalışmada yüksek doz IL-2 ile orta doz IL-2+IFN karşılaştırılmış,yüksek doz IL-2'in istatistiksel olarak anlamlı olmayan sağkalım farkının olduğu gösterilmiş (17,5 ay karşılık 13 ay, p=0,24) (134) .Bu çalışmanın yazarları standart tedavi olarak yüksek doz IL-2 önermişlerdir, ancak bu yaklaşım genel kabul görmemiştir.

2.9.2.5.2. Interferon-alfa

İnterferon-alfa'nın antiviral, immünolojik, antiproliferatif ve antianjiyojenik özellikleri vardır. Orijinal olarak insan lökositlerinden elde edilmektedir. Fakat daha sonra teknolojik işlemler sonrası da rekombinant olarak elde edilebilmiştir. 1980'nin ortalarında antitümöral etkinliğini araştıran klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (135) .

Değişik dozlarda, şemalar, formülasyonlarda kullanılmıştır. Ortalama yanıt oranları %15 düzeyindedir. Ortalama yanıt süresi 4 ay olarak saptanmış ve bir yıldan uzun süre kullanımı çok nadir olmuştur. Doz-cevap ilişkisi net olarak

saptanmamıştır. Haftada üç gün 5-10 milyon ünite/m² gibi dozlar uygulanmıştır. IFN tedavisinden fayda gören hastaların iyi performans durumuna sahip, nefrektomi yapılmış, yalnız akciğer metastazına sahip olduğu gözlenmiştir (84,113,136-139) .

2008 yılında yapılan bir metaanalizde metastatik RHK hastalarında IFN kullanan hastaların ortanca sağkalımı 11,4 ay iken IFN kullanmamış hastaların 7,6 ay bulunmuştur. IFN alan hastaların 3,8 ay daha uzun yaşadıkları saptanmıştır. Metaanalizde de değinildiği gibi IFN ile yüksek doz IL-2 karşılaştırılması hiç yapılmamıştır. IFN ile düşük doz IL-2'in karşılaştırıldığı çalışmalarda ise düşük doz IL-2 ile IFN benzer düzeyde etkili bulunmuştur. Düşük doz IL-2 alanlarda IFN alanlara göre daha çok toksisite yaşanmıştır (137) .

IFN'un medroksiprogesteron asetat ile karşılaştırıldığı 335 metastatik RHK hastasının dahil edildiği çalışmada IFN kullanan hastaların ortanca sağkalımı 8,5 ay iken medroksiprogesteron alanlarda 6 ay saptanmıştır (p=0,017) (139) .

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

2.9.2.5.3. Aşılar, İmmünmodulator Antikorlar, Hücresel Tedavi ve Kök Hücre Nakli

İmmün sistemin renal hücreli kanser tedavisinde etkili olduğu görüldükten sonra aşı çalışmaları yapılmıştır. Almanya'dan bildirilen dendritik aşının kullanıldığı 17 metastatik RHK hastasında ortanca 13 aylık takip sonrası 4 hastada tam yanıt, 2 hastada ise parsiyel yanıt alınmıştır. Yazarlar aşı tedavisinin RHK tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (140) .

Lenfokinle aktive killer (LAK) hücrelerin RHK hastalarında kullanımına dair ilk çalışmalarda IL-2 ile birlikte uygulanmıştır. Yüksek doz IL-2 ile birlikte hastalara LAK hücre infüzyonu yapılmış, bazı faz II çalışmalarda etkin olduğu gözlene de klinik çalışmalarda sağkalım farkı yaratmamıştır. Günümüzde etkin bir tedavi olmadığı düşünülmektedir (141) .

Renal kanser hücrelerini infiltre eden lenfositler (tümör infiltre eden lenfositler) (TIL) ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerin hastalara infüzyonu denenmiş, randomize çalışmalarda etkinliği gösterilmemiştir (142) .

İpilimumab bir monoklonal antikör olup lenfositler üzerine inhibitör görevi yapan CTLA4 reseptörünü bloke etmektedir. Böylelikle tümöre karşı hücrenin aktif olması sağlanmaktadır. Malign melanomda CTLA4 inhibitörü ipilimumabın etkin olduğu saptandıktan sonra renal hücreli kanserde etkinliği araştırılmıştır. Yapılan faz II çalışmada metastatik RHK hastalarında yüksek doz ipilimumabın 40 hastadan 5'inde parsiyel regresyon sağladığı saptanmıştır (143) . İpilimumab ile yapılan başka bir faz II çalışma bitmesine rağmen henüz sonuçları açıklanmamıştır (144) .

Kök hücre nakli ile yapılan çalışmalarda graft versus host etkisinden yararlanılmak istenmiştir. Bazı çalışmalarda etkili olduğu, yanıt oranlarının yüksek olduğu fakat etkinliğin ortaya çıkması için graft versus host etkisinin belirgin olması gerektiği belirtilmiştir. Graft versus host etkisinin yüksek olması da tedavi ilişkili mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle sadece klinik çalışmalarda dikkatli hasta seçiminden sonra yapılması önerilmektedir (145) .

2.9.2.6. İleri Evre Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Hedefe Yönelik Ajanlar

Renal hücreli kanserin moleküler patogenezinin anlaşılmasından sonra hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Moleküler patogenezin anlaşılmasında en önemli destek von Hippel-Lindau sendromundan gelmiştir. Tümör supresör gen olan VHL geninin disfonksiyonu sonrası HIF-1 α ve HIF-2 α düzeyi yükselmekte ve bir takım reaksiyonlardan sonra VEGF ve PDGF gibi anjiyojenik faktörlerin transkripsiyonu artmaktadır. Sporadik berrak hücreli RHK hastalarının %90'ında da VHL gen disfonksiyonu mevcuttur. Bu nedenle anti-anjiyojenik hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir (24,26,27) .

VEGF yolağının inhibisyonu için iki ayrı yaklaşım geliştirilmiştir. Birincisi VEGF bağlayan monoklonal antikör bevasizumab ile olan yaklaşımdır. İkincisi ise VEGF yolağında intrasellüler tirozin kinazların inhibisyonunu sağlayan küçük moleküller (sunitinib, sorafenib, pazopanib, aksitinib gibi...) kullanımınıdır (146) .

RHK patogenezinde diğer bir alternatif yolak fosfoinositid 3-kinaz ve Akt yolağıdır. PTEN süpresör geni ile düzenlenmektedir. Bu yolakta bulunan mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibisyonu ile anjiyogenez ve tümör hücre

proliferasyonu inhibe edilmektedir (146) . Onkolojide klinik kullanıma giren iki tane mTOR inhibitörü bulunmaktadır: Temsirolimus ve everolimus.

2.9.2.6.1. Sunitinib

Sunitinib bir multi kinaz inhibitör olup PDGF reseptör alfa ve beta, VEGF reseptör-1, -2, -3, c-KIT, FMS-like tirozin kinaz (FLT-3), koloni stimulan faktör (CSF-1R) gibi tirozin kinazları inhibe etmektedir (147) .

Sunitinibin faz I ve faz II çalışmalarında metastatik RHK hastalarında başarılı olduğu görülmüştür. Tümörlerde beklenen küçülme olmamasına rağmen belirgin hastalık stabilizasyonu yaptığı saptanmıştır (148) .

2007 yılında yayınlanan faz III sunitinib çalışmasında daha önce hiç tedavi almamış 750 metastatik berrak hücreli RHK hastası sunitinib veya IFN alacak şekilde randomize edilmiştir. Ortanca progresyonsuz sağkalım sunitinib alanlarda 11 ay iken IFN alanlarda 5 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Objektif yanıt oranı sunitinib alanlarda %31 iken IFN alanlarda %6 ($p<0,001$) saptanmıştır. Ortanca sağkalım sunitinib alanlarda 26,4 ay iken IFN alanlarda 21,8 ay olarak gerçekleşmiş ve aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,051$) (147) . IFN kolundaki hastaların progresyondan sonra tirozin kinaz inhibitörü kullanması nedeniyle sağkalım farkının gözlenemediği ileri sürülmüştür.

Çalışmanın 2009'da son güncel verileri açıklanmıştır. Sunitinib alanlardan 11 tanesinde tam yanıt, IFN alanlardan ise 4 hastada tam yanıt alınmıştır. IFN kolundaki hastaların daha sonra %33'ünün sunitinib, %32'sinin ise diğer VEGF'e yönelik tedaviler aldığı saptanmıştır. Çalışma ilacı dışında RHK'ya yönelik tedavi almamış hastalar incelenmiş, sunitinib kullanan 193 hasta, IFN alan 162 hasta herhangi bir başka tedavi almadığı görülmüştür. Bu iki alt grup karşılaştırma yapılmak üzere eşleştirilmiştir. Eşleştirme yapıldıktan sonra yapılan sağkalım analizinde sadece sunitinib tedavisi almış hastaların ortanca sağkalımı 28,1 ay iken IFN alanların ise 14,1 ay bulunmuş ($p=0,003$) (5) . Ayrıca grade 3-4 yan etkiler sunitinib alanlarda IFN kolundakilere göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

ABD'de metastatik berrak hücreli RHK hastalarının ilk basamak tedavisinde sunitinib 2006 yılında onay almıştır.

Sunitinibin ikinci basamakta IFN sonrası kullanımına dair yayınlarda da etkili olduğu görülmüştür (148,149) . Başka bir tirozin kinaz kullanımı sonrası progresyon durumunda kullanımına dair veriler çoğunlukla retrospektif çalışmalardan gelmektedir. Küçük ölçekli çalışmalarda bir tirozin kinaza direnç geliştiği durumda diğer tirozin kinazın değişik yolların inhibisyonu sayesinde aktif olabileceği saptanmıştır (150,151) . Bu nedenlerle NCCN kılavuzu tarafından da IFN sonrası sunitinib kullanımı kategori 1 düzeyinde, başka bir tirozin kinaz inhibitörü kullanımı sonrası sunitinib kullanımı kategori 2A düzeyinde önerilmektedir (88) .

2.9.2.6.2. Sorafenib

Sorafenib bir multikinaz inhibitördür. VEGF reseptör 1,2 ve 3, PDGF reseptör-beta, RAF, c-KIT inhibisyonu yapmaktadır (152,153) .

İlk basamakta kullanımına dair yapılan faz II çalışmada 190 berrak hücreli RHK hastası IFN veya sorafenibe randomize edilmiştir. Progresyon halinde sorafenib kolundakilerin dozunun 2x400 mg'dan, 2x600 mg'a yükseltilmesi, IFN alanların ise sorafenibe geçmesine izin verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım sorafenib kolunda 5,7 ay iken IFN kolunda 5,6 ay bulunmuştur. Progresyon halinde sorafenib dozu artırılanlar veya IFN kolundan sorafenib koluna geçenlerde progresyonsuz sağkalımın arttığı görülmüştür. Sorafenib kolundakilerde yan etkiler daha az görülmüştür. Sorafenib kolundakilerde tümör regresyonu %68,2 iken IFN kolunda %39 bulunmuştur (154) . Metastatik RHK hastalarında birinci basamak tedavisinde IFN ile benzer progresyonsuz sağkalım gösterdiği anlaşılmıştır. Sorafenibin birinci basamakta kullanılabilmesi için daha büyük ölçekli çalışma yapılması önerilmiştir (88) .

İkinci basamakta kullanılabileceğine dair ilk veriler TARGET çalışmasından elde edilmiştir. Daha önceden sitokin tedavisi alıp progresyon gösteren 903 berrak hücreli RHK hastası sorafenib veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Plasebo kolundakilerin progresyon halinde sorafenib koluna geçmesine izin verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım sorafenib kolunda 5,5 ay iken plasebo kolunda 2,8 ay bulunmuştur (p<0,01). Ortanca sağkalım sorafenib kolunda 17,8 ay iken plasebo kolunda 15,2 ay olmuştur (p=0,146). Fakat plasebo kullandıktan sonra sorafenibe geçen hastaların dahil edilmediği analizde sorafenib alanların istatistiksek olarak

plaseboya göre anlamlı sağkalım farkı olduğu anlaşılmıştır (17,8 aya karşılık 14,3 ay, hazard oranı:0,78; $p=0,029$) (155,156) .Çalışmanın ilk analiz sonuçlarının açıklanmasından sonra ABD’de Aralık 2005’te metastatik RHK hastalarında kullanım onayı almıştır.

2.9.2.6.3. Pazopanib

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

Daha önce hiç tedavi almamış veya sadece sitokin kullanmış 435 metastatik berrak hücreli RHK hastası pazopanib veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Çalışmada hastaların 233’ü daha önce hiçbir tedavi almamış hastalardan oluşmaktaydı. Tüm hastaların olduğu analizde pazopanib alanlarda progresyonsuz sağkalım 9,2 ay iken plasebo kolunda 4,2 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Daha önce tedavi almamış olan hastalarda progresyonsuz sağkalım pazopanib kolunda 11,1 ay iken plasebo kolunda 2,8 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Daha önce sitokin tedavisi almış hastalarda progresyonsuz sağkalım pazopanib alanlarda 7,4 ay iken plasebo alanlarda 4,2 ay bulunmuştur ($p<0,001$) (157) .

2009 yılında ABD’de pazopanib metastatik RHK hastalarının ilk basamak tedavisinde ve sitokin tedavisi sonrası ikinci basamak tedavisinde onay almıştır.

Hasta alımı biten fakat izlemleri devam eden ve ilk verilerinin 2012 ASCO (American Society of Clinical Oncology) kongresinde açıklandığı PISCES çalışmasında hastalara ardışık olarak sunitinib veya pazopanib uygulanmış, daha sonra hastalara hangisini tercih ettikleri sorulmuş. Hastaların %70’inin yan etkilerinin az olmasından dolayı pazopanibi tercih ettikleri görülmüştür (158) .

İlk basamakta sunitinib ve pazopanib karşılaştırılması olan COMPARZ çalışmasının ilk verileri 2012 ESMO kongresinde bildirilmiştir. Buna göre progresyonsuz sağkalım iki kolda da benzer bulunmuştur (pazopanib kolunda 8,4 ay karşılık sunitinib 9,5 ay, $p>0,05$) (159) . COMPARZ çalışmasının açıklanan sağkalım verilerinde de pazopanib ve sunitinibin benzer genel sağkalım gösterdiği saptanmıştır (pazopanib kolunda 28,4 ay iken sunitinib kolunda 29,3 ay, $p=0,28$)

(160) . Yan etkiler ve hayat kalitesi testlerine göre pazopanibin daha iyi tolere edildiği saptanmıştır.

2.9.2.6.4. Aksitinib

Aksitinib ikinci nesil bir VEGF reseptör inhibitörüdür. Birinci nesil VEGF inhibitörlerine yönelik gelişen direnci yenmek için geliştirilmiştir. Aksitinibin in vitro deneylerde VEGF-2 inhibisyonu sunitinibe göre 40 kat daha yüksektir (161) .

İlk basamakta kullanımına dair yapılan randomize çalışmada 288 hasta aksitinib 2x5 mg veya sorafenib 2x400 mg olarak randomize edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte progresyonsuz sağkalım aksitinib alanlarda 10 ay iken sorafenib alanlarda 6,5 ay bulunmuştur. Objektif yanıt oranı aksitinib alanlarda %32 iken sorafenib alanlarda %15 bulunmuştur (p=0,02) (162) .

İkinci basamakta aksitinib ile ilgili AXIS çalışması mevcuttur. Bu çalışmada daha önceden tedavi almış 723 metastatik RHK hastası aksitinib veya sorafenibe randomize edilmiş. Daha önceki basamakta hastaların %35'i sitokin tedavi, %54'ü sunitinib, %8'inin bevacizumab ve %3'ünün everolimus kullandığı saptanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım aksitinib kolunda sorafenibe göre istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur (8 aya karşılık 6 ay, HR 0,66, %95 güven aralığı 0,55-0,78). Daha önce sitokin almış olanlarda ortanca progresyonsuz sağkalım aksitinib kolunda 12 ay iken sorafenib alanlarda 8 ay olmuştur. Daha önce sunitinib kullanmış olanlarda bile ortanca progresyonsuz sağkalım aksitinib kolunda 6,5 ay iken sorafenib kolunda 4,4 ay bulunmuştur. 2013'te yayınlanan ve genel sağkalımlarının da verildiği final analizinde aksitinibin sorafenibe göre sağkalım farkı yaratmadığı saptanmıştır (aksitinib kolunda 20 ay iken sorafenib kolunda 19 ay, HR:0,96, %95 Güven Aralığı 0,80-1,17) (163,164) .

Aksitinib, ABD'de Ocak 2012'de metastatik RHK hastalarının ikinci basamak tedavisinde endikasyon almıştır.

2.9.2.6.5. Bevasizumab

Bevasizumab bir monoklonal antikör olup dolaşımda bulunan VEGF'leri bağlamaktadır. Metastatik RHK hastalarında iki prospektif faz III çalışma yapılmıştır.

AVOREN çalışmasında daha önceden hiç tedavi almamış 649 metastatik RHK hastası IFN veya bevacizumab + IFN'a randomize edilmiştir. İstatistiksel anlamlı olacak şekilde ortanca progresyonsuz sağkalım bevasizumab + IFN kolunda daha iyi bulunmuştur (10,2 aya karşılık 5,4 ay, $p<0,0001$). Ayrıca objektif yanıt oranı da bevasizumab + IFN kolunda anlamlı olarak daha yüksektir (%31'e karşılık %13, $p<0,0001$). Bu çalışmanın final analizi 2010 yılında yayınlanmıştır. Ortanca sağkalımın iki kolda da benzer olduğu saptanmıştır. Bevasizumab + IFN alanlarda ortanca sağkalım 23,3 ay iken sadece IFN alanlarda 21,3 ay bulunmuştur ($p=0,336$) (165,166) . Yazarlara göre, sağkalım farkının olmamasının altında, hastaların %60'ın progresyondan sonra diğer tedavileri alması yatmaktadır.

Bevasizumab ile yapılan diğer büyük ölçekli çalışma CALGB 90206 çalışmasıdır. AVOREN çalışması ile aynı dizaynda yapılmıştır. Bevacizumab + IFN kolunda ortanca progresyonsuz sağkalım 8,5 ay iken yalnız IFN alanlarda 5,2 ay bulunmuştur ($p<0,0001$) (167) . 2010 yılında final verilerinin açıklandığı çalışmada bevasizumab + IFN alanların ortanca genel sağkalımı 18,3 ay iken yalnız IFN alanların ise 17,4 ay bulunmuştur ($p=0,069$). Yazarlar yalnız IFN alanların progresyon durumunda %46'sının diğer anti-VEGF tedavileri alması nedeniyle sağkalım farkının gelişmediğini savunmuşlardır (167,168) .

ABD'de Temmuz 2009'da metastatik RHK hastalarının birinci basamak tedavisinde IFN ile birlikte bevasizumab kullanımına onay verilmiştir.

2.9.2.6.6. Temsirolimus

Temsirolimus intravenöz uygulanan bir mTOR inhibitörüdür. Metastatik RHK hastalarında etkili olduğu saptanmıştır. Yapılan faz II çalışmalarda özellikle kötü riskli hastalarda daha da etkili olması nedeniyle faz III çalışmasında kötü risk kategorisindeki hastalar çalışmaya alınmıştır. Aşağıdaki 6 prognostik faktörden en az 3'üne sahip olanlar kötü risk kategorisine alınmıştır:

- 1) Tanı tarihinden sistemik tedaviye kadar geçen sürenin 1 yıldan az olması,
- 2) Karnofsky performans skorunun %60-70 olması,
- 3) Hemoglobinin normal limitin alt sınırından düşük olması ,
- 4) Düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl'den düşük olması,

5) LDH düzeyinin normal limitin üst sınırından 1,5 kat ve üstü yüksek olması,

6) Metastatik organ sayısının 1'den fazla olması.

626 kötü risk kategorisindeki hasta temsirolimus 25 mg/hafta veya IFN veya temsirolimus 15 mg/hafta + IFN kollarından birine randomize edilmişlerdir. Yalnız temsirolimus alan kolda yalnız IFN alan kola göre belirgin genel sağkalım farkı saptanmıştır (10,9 aya karşılık 7,3 ay, $p=0,0069$). Temsirolimus + IFN alan kol yalnız IFN alan kolla benzer genel sağkalım göstermiştir (8,4 aya karşılık 7,3 ay; $p=0,69$). Yazarlar kombinasyon kolunda daha sık yan etkinin olduğunu, bu nedenle hastaların gerekli dozu alamadığını ve sonuçların tek ajan interferona benzer olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir (169) .

Temsirolimus ABD'de metastatik RHK hastalarının tedavisinde onayı Mayıs 2007'de almıştır.

2.9.2.6.7. Everolimus

Everolimus oral uygulanan bir mTOR inhibitörüdür. Faz III çalışmasında daha önceden sorafenib veya sunitinib kullanmış 410 hasta everolimus veya plaseboya randomize edilmiştir. Ortanca progresyonsuz sağkalım everolimus kolunda 4,9 ay iken plasebo kolunda 1,9 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Everolimus alanların %1'inde parsiyel yanıt, %63'ünde stabil yanıt alınmıştır. Daha sonra açıklanan final verilerinde genel sağkalımın iki kolda da 14 ay olup benzer olduğu bildirilmiştir. Fakat plasebo kolundaki hastaların %80'i progresyon sonrası everolimus kullandığı için sağkalım farkının olmadığı ileri sürülmüştür (170,171) .

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

3. OLGULAR ve YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kanseri Kayıt Birimi verilerine göre Ocak 2003 - Aralık 2012 tarihleri arasında RHK tanısı ile izleme giren erişkin olguların arşiv dosyaları değerlendirildi.

Olguların dosyaları, demografik bilgileri, tümörün histopatolojik tipi, derecesi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi, metastaz zamanı, metastaz bölgeleri, uygulanan tedaviler, uygulanan tedaviden progresyona kadar geçen süre, hastaların genel sağkalımları incelendi. Patoloji bilgilerine, dosyalardaki patoloji raporlarından ulaşıldı. Eksik bilgiler, diğer hastane kayıtları, hastalar veya birinci derece yakınları ile telefonla görüşülerek tamamlanmaya çalışıldı.

3.2. İstatistik Yöntem

Prognostik faktörlerin, genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi.

GS, metastatik hastalık tanı tarihinden ölüme kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. PS, tedavi başlangıcından hastalık progresyonuna veya tedaviyle elde edilen yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesine karar verildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Sağkalım analizleri; tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, grup içi karşılaştırmalar için Log Rank testi ile yapıldı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri analizi için, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olgu Özellikleri

Çalışmada 209'u (%68,5) erkek ve 96'sı (%31,5) kadın toplam 305 renal hücreli kanser hastasının verileri analiz edildi. 305 hastanın yüzyetmişaltısının (%57,7) metastatik olduğu saptandı. Hastaların yaş ortalaması $55,4 \pm 12,2$ yıl idi. Kadın ve erkek hastaların yaşları benzer bulundu ($54,0 \pm 12,6$ vs $56,0 \pm 12,0$; $p=0,175$). Hastaların 98'inde (%32,1) sigara, %14,1'inde diyabet ve %32,5'inde hipertansiyon öyküsü vardı. Sadece 2 olguda ailede de renal hücreli kanser öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan renal hücreli kanser hastalarının özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

4.2. Tümör Özellikleri

En sık görülen histoloji %67,2 (n=205) ile şeffaf hücreli tip iken, papiller alt tip %8,9 oranında izlendi. Otuzdört hastada ise (%11,1) histolojik alt tipe ulaşamadı. Olguların %7,2' sinde sarkomatoid tümör izlenmişti. Yüzde 8,2 (n=25) olguda ise ikincil bir kanser mevcuttu. On hastada (n=%3,3) tümör multifokal yerleşimli iken, %4,9 olguda ise kontralateral böbrekte de tümör izlendi.

201 (n=%65,9) hastaya açık radikal nefrektomi, %13,1 olguya parsiyel ve %2 olguya laparoskopik nefrektomi yapılmıştı. En sık izlenen T evresi T3 (%38,8) idi. En sık izlenen tümör gradı ise %35,5 ile grad 2 idi. Hastaların %10,8'inde ise vena kava trombüsü izlenmiş idi.

Tablo 4.1. Olgu ve Tümör Genel Özellikleri

Hasta sayısı	305
İzlem Süresi (ay) Ortanca	62,6 (1-320)
Yaş (yıl) Ortalama	55,4±12,2
Cinsiyet Erkek Kadın	209 (%68,5) 96 (%31,5)
Metastatik Hastalık Yok Var	129 (%42,3) 176(%57,7)
Histolojik Tip Şeffaf Papiller Belirtilmemiş	205 (%67,2) 27 (%8,9) 34 (%11,1)
Metastaz Bölgeleri n (%) Akciğer Kemik Karaciğer Adrenal Plevra Beyin Cilt	126 (% 71,6) 68(%38,6) 54 (%30,7) 41 (%23,3) 33 (%18,8) 28 (%15,9) 8 (%4,5)
Metastaza Kadar Geçen Süre (ay) Ortanca	15,3 (1-289)
Heng Risk Kategorisi n (%) İyi Orta Kötü Belirlenemeyen	33 (%18,8) 82 (%46,6) 28 (%15,9) 33 (%18,8)

4.3. Renal Hücreli Kanser Olgularında Sağkalım Analizi

Metastatik olan ve olmayan tüm hasta grubunun ortanca izlem süresi 62,6 ay idi (1-302 ay). Metastatik olan ve olmayan tüm hasta grubu değerlendirildiğinde kadın cinsiyette 5-yıllık genel sağkalım oranı daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamadı (%74 vs %64; $p=0,069$). Tanı tarihine göre analiz yapıldığında 2007 öncesi ve sonrası hastalarda 5-yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %41 vs %48 bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,834$). Benzer şekilde şeffaf hücreli histolojik tip ve diğer histolojik tipler arasında da genel sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,815$). Şeffaf hücreli renal hücreli kanserli tüm olgularda 5-yıllık genel sağkalım oranı %67,5 idi.

4.4. Metastatik Renal Hücreli Kanser Hastalarının Genel Özellikleri

176 (%57,7) hastada uzak metastaz saptandı. Kadın ve erkek cinsiyette metastaz görülme oranı benzerdi (%54 vs %63; $p=0,317$). Metastatik hastalarda en sık gözlenen ECOG performans statusu %67,6 ile ECOG "0" olarak izlendi. En sık gözlenen uzak metastaz yeri %71,6 ile ($n=126$) akciğer idi. Diğer metastaz yerleri %18,8 plevra, %30,7 karaciğer, %23,3 adrenal, %38,6 kemik, %15,9 beyin %4,5 cilt idi. Ayrıca dalak, pankreas, endobronş, parmak, meme, tiroid ve vajen gibi atipik bölgelere de metastaz yaptığı saptandı. Yüzde 32,2 olguda abdominal, %27,8 olguda torakal ve %2 olguda ise periferik lenfadenopati mevcuttu. Lokal nüks 45 hastada (%14,8) hastada gözlemlendi.

4.5. Metastatik RHK Hastaların MSKCC ve Heng Risk Kategorileri

Metastatik hastaların %34,1'inde hemoglobin düzeyi düşük izlenirken, %3,4'ünde LDH, %17,6'sında serum kalsiyum düzeyleri yüksek bulundu. Metastatik hastaların %12,5'inde nötrofili ve %10,2'sinde trombositoz olduğu görüldü. Metastatik hastalarda MSKCC kategorisine göre sınıflandırıldığında hastaların %18,8'i iyi, %46,6'sı orta ve %15,9'u kötü risk grubunda değerlendirilirken, %18,8 hasta kategorize edilemedi. HENG kategorisine göre değerlendirildiğinde ise hastaların %18,8'i iyi, %41,5'i orta ve %21'i kötü risk olarak kategorize edildi. Yine

%18,8 olguda sınıflama yapılamadı. Her iki sınıflama sistemi arasında sadece 15 (%10,4) olguda risk kategorileri farklı olarak sınıflandırılırken, 129 (%89,6) olguda her iki risk kategorisine göre hastalar benzer risk kategorisinde sınıflandırılmışlardı. İstatistiksel olarak her iki risk kategori sınıflamasında anlamlı derecede bir uyumluluk olduğu gözlemlendi ($p=0,025$).

4.6. Metastatik RHK Hastalarında Uygulanan Tedaviler

Metastatik hastaların 34'üne (%19,3) metastazektomi yapılmıştı. 107 hasta (%60,2) interferon ile tedavi edildi. Metastatik hastaların 74'ü (%41,5) en az bir hedefe yönelik tedavi (HYT) aldı. Herhangi bir basamakta 51 hasta (%28,4) sunitinib, 16 hasta (%7,4) pazopanib, 17 hasta (%9,7) sorafenib ve 27 hasta (%14,8) everolimus ile tedavi edilmişti. Radyoterapi hastaların %27,8'ine ($n= 49$) verilmiş idi. 14 hasta (%8,0) ise IL-2 ile tedavi edilmişti. 31 hasta (%17,6) ise herhangi bir zamanda kemoterapi almış idi. Ayrıca 6 hastaya (%3,4) allojenik KİT yapılmıştı.

2003-2005 yıllarında metastatik olan hastaların sadece 3'ü (%6) HYT almıştı. 2006-2007 yıllarında metastatik olanların 9'u (%42) HYT almıştı. HYT kullanımını 2008 yılından itibaren artmıştır. 2008 ve sonrasında metastaz gelişen hastaların 62'si (%73) HYT almışlardı.

4.7. Metastatik RHK Hastalarının Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Hastaların progresyonsuz sağkalımları incelendiğinde İFN alanların 3,7 ay (2,2-5,2 ay), sunitinib alanların 9,6 ay (8,2-11,0 ay) , pazopanib alanların 11,6 ay (1-17 ay), sorafenib alanların 5,6 ay (3,3-7,9 ay) ve everolimus alanların 12,3 ay (1,0- 17,5) olduğu saptandı (Tablo 4.2).

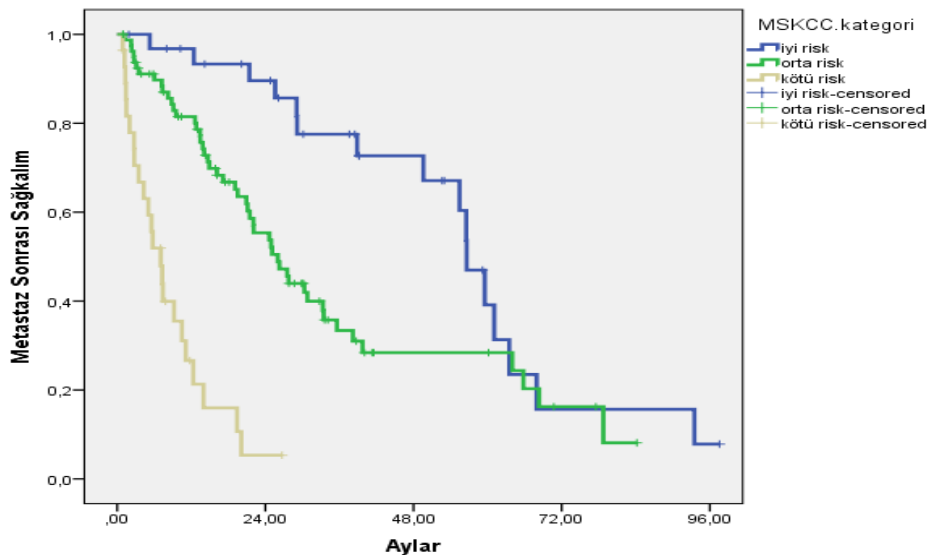
Tablo 4.2. Metastatik Hastaların Progresyonsuz Sağkalımları

İlaç	Ortanca PS (ay)
İFN (n=107)	3,7 (2,2-5,2)
Sunitinib (n=51)	9,6 (8,2-11,0)
Pazopanib (n=16)	11,6 (1-17)
Sorafenib (n=17)	5,6 (3,3-7,9)
Everolimus (n=27)	12,3 (1,0- 17,5)

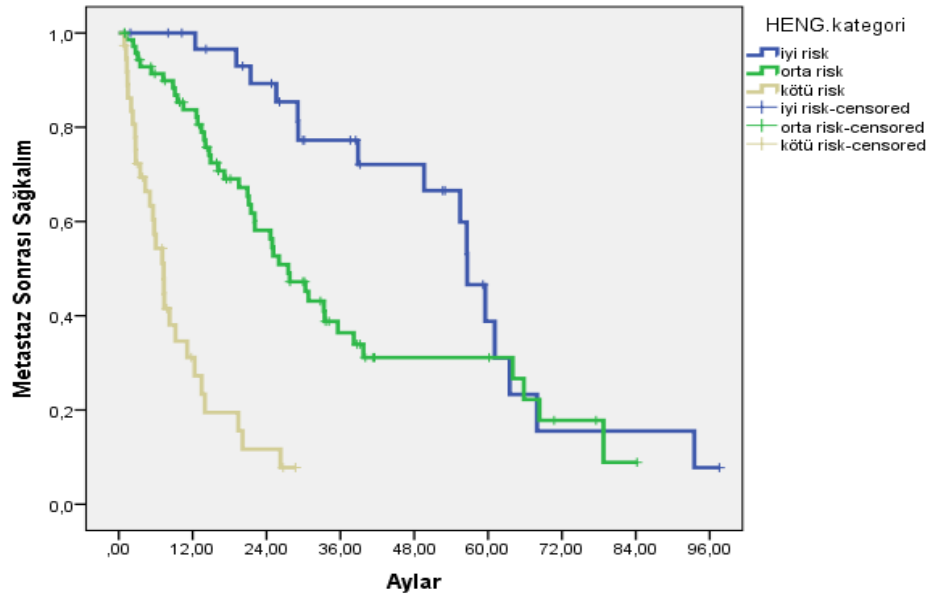
4.8. Metastatik RHK Hastalarında Genel Sağkalım Analizi

Tanı esnasında metastatik olmayan hastalarda, ortalama 15,3 ay (1-289 ay) sonra metastaz gelişmiştir. İlk tanıdan >10 yıl sonra metastaz gelişen sekiz hasta saptandı. Bir hastada ise tanıdan 289 ay sonra metastaz gelişmişti. Tek değişkenli sağkalım analizinde metastatik hastalar arasında trombositoz ($p=0,016$), lökositoz ($p<0,001$), tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması ($p<0,001$), düşük ECOG performans statusu ($p<0,001$), hemoglobin düşüklüğü ($p=0,005$), hiperkalsemi ($p=0,013$) sağkalım için prognostik faktörler iken, LDH yüksekliği ve tanı yaşının sağkalım açısından prognostik olmadıkları gözlemlendi. Yapılan çok değişkenli sağkalım analizinde lökositoz, düşük ECOG performans statusu, hemoglobin düşüklüğü, tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması sağkalım için prognostik faktörler iken hedefe yönelik tedavi almak ise sağkalım açısından prognostik olarak saptanmadı.

Hem MSKCC hem de HENG kategorilerine göre değerlendirildiğinde metastatik hastalarda risk grupları arasında sağkalım süreleri farklı idi ($p<0,001$). (Şekil 1 ve 2). MSKCC iyi risk kategorisinde olan hastaların ortalama genel sağkalımları 56,6 (%95 GA=52,1-61,0) ay, orta risk kategorisinde 26,0 (%95 GA=20,0-32,0) ay ve kötü risk kategorisinde ise 7,0 (%95 GA=4,2-9,8) ay olduğu saptandı.



Şekil 1. MSKCC Risk Kategorilerine Göre Genel Sağkalım

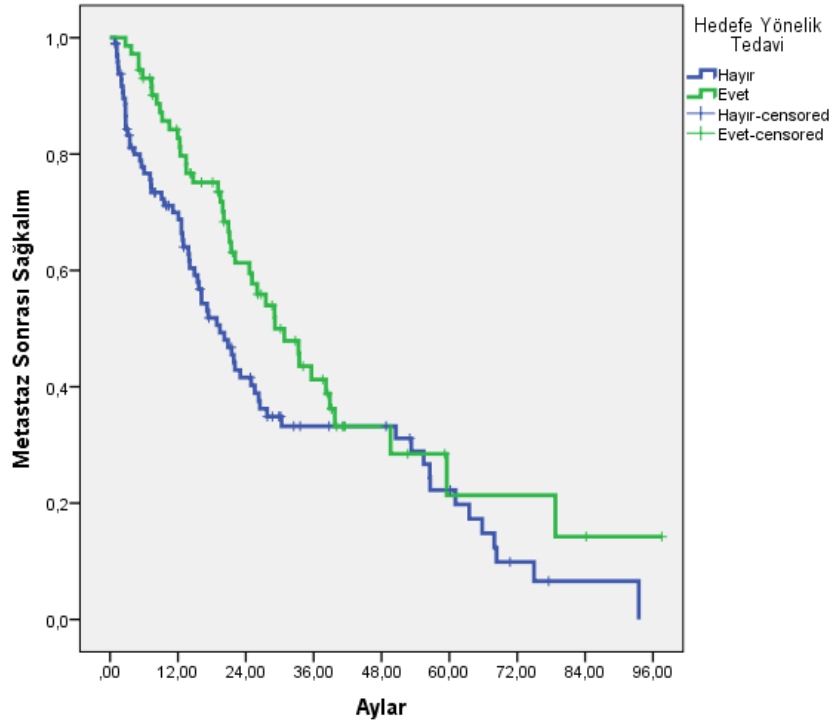


Şekil 2.Heng Risk Kategorilerine Göre Genel Sağkalım

Metastaz gelişen hastalarda metastaz geliştikten sonraki ortalama izlem süresi 19,1 (1-97) ay ve ortalama genel sağkalım süresi 24,6 (%95 GA= 20,4-28,9) ay idi. Hedefe yönelik tedavi (HYT) almamış hastaların ortalama genel sağkalımı 19,4 (%95 GA=14,2-24,6) ay iken herhangi bir HYT almış hastaların ise 29,1 (%95 GA=21,4-36,8) ay saptanmıştır ($p=0,036$). (Tablo 4.3 ve şekil 3). 2-yıllık genel sağkalım oranı HYT almamış hastalarda %42 iken, HYT alanlarda %59 saptandı ($p=0,036$).

Tablo 4.3. Metastatik Hastaların Aldıkları Tedaviye Göre Genel Sağkalımları

		HYT almamış	HYT almış	p
Ortanca	Genel	19,4	29,1	0,036
Sağkalım (ay)		(%95 GA=14,2-24,6)	(%95 GA=21,4-36,8)	
2-yıllık	Genel	42,0	59,0	
Sağkalım (%)				



Şekil 3 Metastatik Hastaların Aldıkları Tedaviye Göre Genel Sağkalımları

Hem HYT alanlarda hem de HYT almamış hastalarda MSKCC risk faktörlerine göre genel sağkalım gruplar arasında anlamlı derecede farklı idi (her iki analiz için p değeri <0,001). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. MSKCC ve Heng Risk Kategorileri ve Aldıkları Tedavilere Göre Hastaların Genel Sağkalımları

Grup	Risk	Ortanca Genel Sağkalım (ay)		p
		HYT (-)	HYT (+)	
MSKCC	İyi	56,6 (%95 GA=50,3-63,0)	59,5 (%95 GA=38,8-80,3)	0,001
	Orta	22,1 (%95 GA=10,1-34,0)	26,0 (%95 GA=18,1-34,0)	
	Kötü	3,5 (%95 GA=1,4-5,6)	10,5 (%95 GA=6,7-14,3)	
HENG	İyi	61,1 (%95 GA=55,1-67,1)	49,6 (%95 GA=32,2-67,0)	0,001
	Orta	22,1 (%95 GA=11,3-32,9)	30,8 (%95 GA=22,0-39,7)	
	Kötü	4,3 (%95 GA=0,3-8,3)	9,2 (%95 GA=3,4-15,0)	

6 hastaya (%3,4) allojenik KİT yapılmıştı. AKİT sonrası ortalama genel sağkalım süresi 16,6 ay (2-63 ay) idi. Metastaz sonrası ortalama genel sağkalım ise 55,5 ay (9,5-67,9 ay) olarak bulundu. Hastalardan ikisi MSKCC iyi risk kategorisinde, üç hasta ise orta risk kategorisindeydi. AKİT yapılan hastalardan bir tanesi allojenik transplantasyon yapılan yatışında enfeksiyon komplikasyonu nedeniyle kaybedildi. AKİT 5 hastaya 2002-2005 yılları arasında yapılmıştı. Bir hastaya 2011 yılında yapılmıştı.

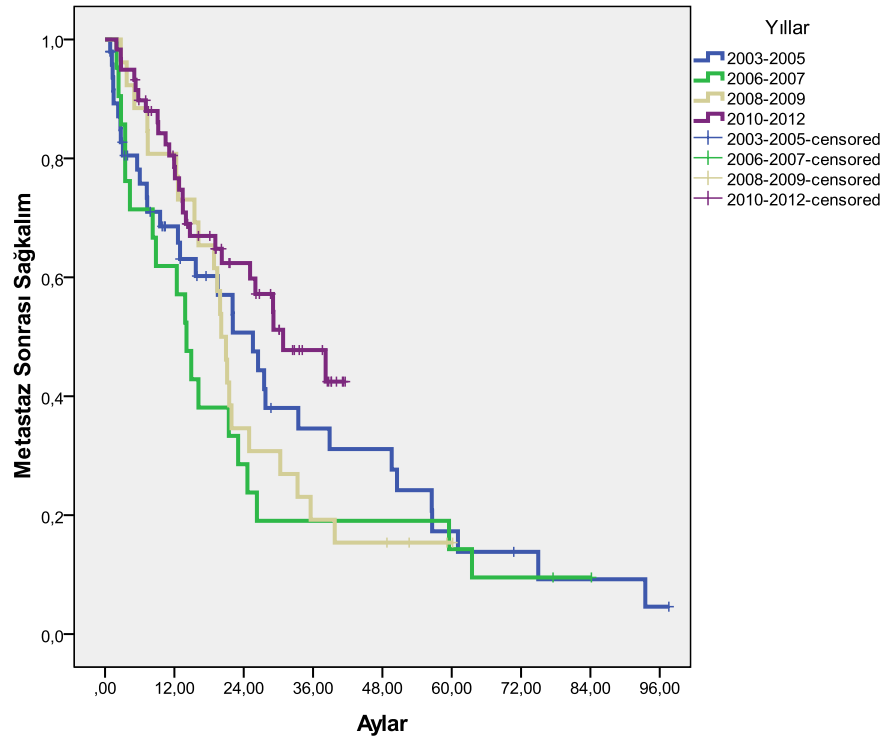
2007 yılı öncesi ve sonrası metastatik hastalık tanısı alan hastaların ortalama genel sağkalım sürelerinde anlamlı fark izlenmedi. 2007 yılı öncesinde ortalama genel sağkalım 24,6 ay (%95 GA=16,9-32,4 ay) iken 2007 yılı ve sonrasında ise 25,6 ay (%95 GA=19,3-31,8 ay; p=0,995) saptandı.

2007 yılı öncesinde metastatik olan hastaların ortalama takip süresi 19,3 (2-97) ay iken 2007 yılı ve sonrasında metastaz gelişenlerde ise 17,2 (1-77) ay saptandı (p>0,05).

Hasta sayısı ve hedefe yönelik ilaçların kullanımına başlandığı zamana göre 2003-2012 yılları belirli gruplara ayrılıp analiz edildi. 2003-2005 yılları I.grup, 2006-2007 yılları II.grup, 2008-2009 yılları III.grup ve 2010-2012 yılları IV.grubu oluşturdu. Bu gruplara göre yapılan sağkalım analizinde ortalama genel sağkalım I.grupta 25,6 (%95 GA=16,7-34,5) ay, II.grupta 14,1 (%95 GA=10,4-17,8) ay, III.grupta 20,1 (%95 GA=18,0-22,4) ay ve IV.grupta 30,8 (%95 GA=18,3-43,3) ay saptandı (p=0,09).(Tablo 4.5 ve şekil 4)

Tablo 4.5. Metastatik Hastalarda Yıllara Göre Genel Sağkalım

Yıllar	Hasta Sayısı,n	Ortalama Genel Sağkalım (ay)	
2003-2005	49	25,6 (%95 GA=16,7-34,5)	p=0,09
2006-2007	21	14,1 (%95 GA=10,4-17,8)	
2008-2009	26	20,1 (%95 GA=18,0-22,4)	
2010-2012	59	30,8 (%95 GA=18,3-43,3)	



Şekil 4 Yıllara Göre Metastatik Hastaların Genel Sağkalımları

Şeffaf hücreli histolojide non-şeffaf hücreli tümörlere göre metastaz sonrası ortalama genel sağkalım süresi anlamlı derecede daha uzun idi (26,5 ay vs 14,9 ay; $p=0,045$).

Sarkomatoid diferansiyasyon olan tümörlerde diğerlerine göre metastaz sonrası genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük saptandı (16,2 ay vs 29,1 ay; $p=0,016$). Sarkomatoid diferansiyasyona göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde diferansiyasyon izlenen ve izlenmeyen hasta grupları arasında HYT kullanımı sağkalımı etkilememekte idi. (Sarkomatoid olmayanlarda 25,6 vs 30,8 ay; $p=0,599$ ve sarkomatoid olanlarda ise 16,2 vs 19,9 ay; $p=0,632$).

5. TARTIŞMA

Ülkemizde 2007 yılından önce interlökin ve interferon dışında metastatik RHK tedavisinde kullanılabilecek etkin ajan bulunmamaktaydı. Hedefe yönelik tedaviler 2007 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Faz III çalışmalarda hedefe yönelik tedaviler ile IFN- α karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı sağlamadığı görülmüştür. Ancak progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranı açısından hedefe yönelik ajanların interferona göre belirgin bir üstünlükleri vardır. Sağkalım farkının olmamasının nedeni olarak da interferon grubunda olan hastaların progresyon halinde hedefe yönelik tedavi grubuna geçmelerinin olduğu düşünülmektedir. Yeni ajanların aktivitesi ve interferonun hastaların önemli çoğunluğunda etkisiz olması göz önüne alındığında, bu tür bir çapraz geçişin engellenmesi etik görünmemektedir. Dolayısıyla hedefe yönelik ajanların sağkalım açısından katkısını randomize bir çalışma ile doğrudan göstermek mümkün görünmemektedir. Literatürde hedefe yönelik tedavilerin kullanılmadığı dönemdeki sağkalımlar ile kullanılmaya başlandıktan sonraki dönemdeki sağkalımlar arasında ise belirgin farklılık olduğu görülmektedir (5,156,168) . Bu da hedefe yönelik ajanların hastaların yaşamını uzattığı konusunda önemli bir ipucu vermektedir.

2007 yılında yayınlanan faz III sunitinib çalışmasında daha önce hiç tedavi almamış 750 metastatik berrak hücreli RHK hastası sunitinib veya IFN olarak randomize edilmiştir. Ortanca progresyonsuz sağkalım sunitinib alanlarda 11 ay iken IFN alanlarda 5 ay bulunmuş ($p<0,0001$). Ortanca sağkalım sunitinib alanlarda 26,4 ay iken IFN alanlarda 21,8 ay saptanmıştır ve aradaki fark, p değeri tam sınırdadır da olsa, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,051$) (147) . Bu çalışmanın 2009'da açıklanan final veri analizinde, çapraz geçiş olmayan, yani sadece sunitinib alan 193 hasta ve sadece interferon kullanan 162 hasta ayrıca ele alınmıştır. Bu iki grup içinde karşılaştırma amaçlı eşleştirme yapılmış, Sadece sunitinib tedavisi almış hastaların ortanca sağkalımı 28,1 ay iken IFN alanların ise 14,1 ay bulunmuştur ($p=0,003$) (5) . Tüm hasta grubunun ele alındığı analizde interferon kolunda elde edilen 21,8 aylık genel sağkalım süresi, hedefe yönelik ajanlar kullanıma girmeden önceki dönemde elde edilebilen sürelerle göre oldukça uzun görünmektedir. İnterferon kolundaki hastaların %33'ünün sonradan sunitinib, %32'sinin de başka bir VEGF inhibitörü kullanmış olmalarının, sonuçların bu kadar olumlu çıkmasında

katkısı olduğu düşünülebilir. Sadece interferon kullanmış hastalardaki 14,1 aylık sağkalım ise, sadece bu ve benzer ajanların kullanıldığı dönemlerdeki sonuçlarla daha uyumludur. Ancak sadece iki çalışma ilacını kullanan hastaların karşılaştırıldığı analizde, hastaların tüm çalışma grubunu temsil etmeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Bizim hasta grubumuzda metastatik RHK hastalarının ortanca takip süresi 19,1 ay ve ortanca genel sağkalım süresi 24,6 (%95 GA=20,4-28,9) ay olarak saptandı. Hastalarımızdan 74'ü (%41,5) izlemleri boyunca en az bir tane hedefe yönelik tedavi HYT almıştı. HYT almamış hastaların ortanca genel sağkalımı 19,4 (%95 GA=14,2-24,6) ay iken herhangi bir HYT almış hastaların ise 29,1 (%95 GA=21,4-36,8) ay bulundu ($p=0,036$). Çalışmamızda HYT alan hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde HYT almamış hastalara göre daha uzun süre yaşamışlardır. 2-yıllık genel sağkalım oranı da HYT alanlarda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (%59 vs %42; $p=0,036$). Çalışmamızda HYT kullanımının 2008'den sonra arttığı saptandı. 2008 yılından önce metastaz gelişen hastaların 12'si (%17) HYT almışlardı. 2008 yılı ve sonrasında metastaz gelişen hastaların 62'si (%73) HYT almışlardı.

Çalışmamızda HYT alan hastaların genel sağkalımı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde HYT ile bildirilen ortanca sağkalımlar sunitinib ile 26,4 - 29,3 ay, sorafenib ile 17,8 ay, pazopanib ile 28,4 ay, bevasizumab+IFN ile 23,3 ay olarak bildirilmiştir (147,156,160,166) .

Ayrıca, ülkemizde metastatik RHK tedavisinde HYT kullanımı konusunda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Kullanılan ilaçların her birinin maliyetinin yüksekliği göz önüne alındığında, bazı düzenleme ve kısıtlamalar getirilmesi kaçınılmaz görünmektedir. En temel kısıt, bir HYT kullanımı öncesi, hastaların mutlaka interferon kullanmaları ve bu tedaviye direnç geliştiğinin gösterilmesidir. Bu yaklaşımdaki temel dayanak, faz III çalışmalarda HYT'lerin interferona göre sağkalım açısından üstünlük gösterememiş olmasıdır. Bazı hastalar interferona dramatik yanıt verse de, bu tedavi hastaların çok önemli kısmına hiç fayda sağlamamakta, genellikle birkaç ay içinde bir HYT'ye geçilmektedir. Bu yaklaşım genel olarak çok riskli olmasa bile, tümörü agresif davranış gösteren bazı hastaların interferon altında kötüleşmesi ve hiç HYT alamadan kaybedilmeleri söz konusu olabilmektedir. Beklendiği gibi, interferon kullanan hastalarda HYT ile elde

edilebilen progresyonsuz sağkalım süreleri de, ilk basamakta HYT ile elde edilebilenlere göre daha kısadır. Birinci basamakta interferon kullanma zorunluluğunun, en azından hastaların bir kısmı için, HYT'lerden optimal fayda elde edilmesini güçleştirebileceği akılda tutulmalıdır. Bu şartlarda merkezimizde elde edilen sağkalım sonuçları gerçekten de olumlu görünmektedir. Diğer taraftan birinci basamak interferon kullanma zorunluluğu, bizim çalışmamızda pozitif sonuç alma olasılığını da azaltıyor olabilir.

Yapılan çalışmalarda HYT alan ve almayan hastalar MSKCC risk kategorisine göre incelendiğinde kategoriler arasında sağkalım farkı olduğu bildirilmiştir. Sunitinibin interferon ile karşılaştırıldığı çalışmada MSKCC orta risk kategorisinde olup sunitinib kolunda olan hastaların ortanca sağkalımı 20,7 ay iken IFN kolundakilerin 15,4 ay bulunmuştur. Kötü risk kategorisinde olup sunitinib kolunda ortanca sağkalımı 5,3 ay iken IFN kolunda 4,0 ay bulunmuştur. İyi risk kategorisinde olan hastalarda ortanca sağkalıma henüz ulaşılmadığı fakat 2-yıllık sağkalım oranının sunitinib kolunda %72 ve IFN kolunda %76 olduğu bildirilmiştir (5) .

HYT öncesi yapılan bir çalışmada ortanca sağkalım MSKCC iyi risk kategorisinde olan hastalarda 28,6 ay, orta risk kategorisinde 14,6 ay ve kötü risk kategorisinde 4,5 ay bulunmuştur. Hastaların %19'u iyi risk, %70'i orta risk ve %11'i kötü risk kategorisinde olduğu bildirilmiş ve tüm hastaların ortanca sağkalımının 14,8 ay olduğu saptanmıştır (172) .

Bevasizumab+IFN tedavisinin IFN ile karşılaştırıldığı çalışmada ortanca genel sağkalım MSKCC iyi risk kategorisinde BEV+IFN ile 32,5 ay iken IFN kolunda 33,5 ay, orta risk kategorisinde BEV+IFN kolunda 17,7 ay iken IFN kolunda 16,1 ay ve kötü risk kategorisinde BEV+IFN kolunda 6,6 ay iken IFN kolunda 5,7 ay bulunmuştur (168) .

Sunitinib ve bevasizumabın IFN ile karşılaştırıldığı çalışmalarda MSKCC risk kategorisine göre sağkalımlar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda MSKCC kategorilerine göre sağkalıma bakıldığında aslında HYT'den en fazla fayda gören grup orta risk ve kötü risk kategorisinde olmaktadır (5,168) . İyi risk kategorisinde olan hastaların ortanca sağkalımları IFN ile benzer bulunmuştur.

Sorafenibin ikinci basamakta plasebo ile karşılaştırıldığı TARGET çalışmasında MSKCC skoru arttıkça VEGF düzeyinin arttığı ve prognozun kötüleştiği saptanmıştır. VEGF düzeyi arttıkça sorafenibden görülen yanıt oranı da artma eğiliminde bulunmuştur (156) . Ayrıca aynı yazarlar tarafından yapılan sorafenibin birinci basamakta IFN ile karşılaştırıldığı çalışmada iyi ve orta risk grubundan hastalar incelenmiş, sorafenibden yarar gören hastaların çoğunluğunun orta risk kategorisinde oldukları izlenmiştir (154) .

MSKCC risk kategorisi bulunmadan önce yapılan çalışmalarda hastalar prognostik özelliklerine göre iyi, orta ve kötü gruplara ayrılmış. İyi risk grubunda olan hastaların interferondan yarar gördüğü ve orta-kötü grupta olanların ise interferondan yarar görmediği bildirilmiştir (173,174) .

Bizim çalışmamızda MSKCC'ye göre incelendiğinde risk kategorilerine göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan sağkalım farkı bulunmuştur. Ortanca genel sağkalım iyi risk kategorisinde olup HYT almamış hastalarda 56,6 (% 95 GA= 50,3-63,0) ay iken HYT almışlarda 59,5 (%95 GA=38,8-80,3) ay bulundu. Orta risk kategorisinde HYT almamış hastaların ortanca genel sağkalımı 22,1 (%95 GA=10,1-34,0) ay iken HYT almışlarda 26,0 (%95 GA= 18,1-34,0) ay saptandı. Kötü risk kategorisinde HYT almamış hastalarda ortanca genel sağkalım 3,5 (%95 GA= 1,4-5,6) ay iken HYT almışlarda 10,5 (%95 GA= 6,7-14,3) ay saptandı. Hedefe yönelik tedaviden en fazla yarar gören hasta grubumuz literatür ile uyumlu olacak şekilde MSKCC orta ve kötü risk kategorisinde olan hastalar olmuştur.

Çalışmamızda iyi risk kategorisinde olan hastalarda aldıkları tedaviden bağımsız olarak literatüre göre daha iyi sağkalım sonuçları alındı. MSKCC iyi risk kategorisindeki metastatik RHK hastalarımızın ortanca genel sağkalımı 56,6 (%95 GA=52,1-61,0) ay idi. Bizim çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Kanser Kayıt Birimi'nden alınan veriler ile hasta dosyalarına ulaşılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi tersiyer bir sağlık birimi olup, Türkiye'nin her tarafından hastaları izlemektedir. Daha iyi prognozlu bir hastanın yaşamının bir noktasında Hacettepe'ye ulaşma olasılığı, çok saldırgan hastalığı olan ve hızla kötüleşen bir hastaya göre daha yüksek olabilir. Ayrıca dosyasına ulaşılamayan veya birkaç kez gelip dosyasında yeterli bilgi olmayan hastalar da çalışmamıza alınmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda hasta seçilme yanlılığı olabileceğini (selection bias) düşündük.

2007 yılından önce kullanılabilir interlökin ve interferon dışında etkin tedavi bulunmamaktaydı. Hedefe yönelik tedaviler ülkemizde de 2007 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda 2007 yılı öncesi ve sonrası metastaz gelişen hastaların ortanca sağkalım sürelerinde anlamlı fark izlenmedi (24,6 ay, %95 GA=16,9-32,4 ay vs 25,6 ay, %95 GA=19,3-31,8 ay ; p=0,995).

2007 yılı öncesi ve sonrası sağkalım farkı olmamasının nedeni olarak takip sürelerinin farklı olabileceğini düşündük. Yapılan analizde takip sürelerinde de istatistiksel fark saptanmadı. 2007 yılı öncesinde metastatik olan hastaların ortanca takip süresi 19,3 ay iken 2007 yılından sonra metastaz gelişenlerde ise 17,2 ay saptandı (p>0,05). 2007 öncesi metastatik olan hastalardan bir tanesinin tedavisi devam etmekteyken 2007 yılı ve sonrasında metastaz olanların 28'inin tedavisi halen devam etmektedir. 2007 yılı ve sonrasında metastatik olanların takip süresi arttıkça sağkalım farkının ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer taraftan, hedefe yönelik ajanların kullanılabilir hale gelmesi ile hekimler tarafından yaygın olarak kullanılır hale gelmesi arasında belirli bir süre geçmesi kaçınılmazdır. HYT'lerin kullanılma oranlarının yıllar içinde artıyor olması, bu görüşü desteklemektedir. Benzer şekilde, ilk yıllar içinde bir hastaya sadece bir HYT vermek mümkün olabilirken, 2012 yılı ortasından itibaren hastalar interferon sonrasında 3 HYT kullanma şansına sahip olabilmektedirler. Etkin tedavi alternatiflerinin artması, hastaların sağkalımına olumlu olarak yansiyabilir. Ayrıca hekimlerin alışıldık kemoterapi ve hormonoterapilerden tamamen farklı etki ve yan etki profillerine ve ayrı bir tedavi mantığına sahip bu yeni ajanları tanımaları ve daha etkin bir şekilde kullanmaları da vakit almış olabilir.

Bu hipotezi test etmek amacıyla, hasta sayısı ve hedefe yönelik ilaçların kullanımına başlandığı zamana göre 2003-2012 yılları belirli gruplara ayrılıp analiz edildi. 2003-2005 yılları I. grup, 2006-2007 yılları II. grup, 2008-2009 yılları III. grup ve 2010-2012 yılları IV. grubu oluşturdu. Bu gruplara göre yapılan sağkalım analizinde ortanca genel sağkalım I. grupta 25,6 ay, II. grupta 14,1 ay, III. grupta 20,1 ay ve IV. grupta 30,8 ay saptandı (p=0,09).

Gruplar incelendiğinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan fakat yıllar ilerledikçe olan sağkalım artışı ortaya çıkmaktadır. I. gruptaki hastaların

sağkalımının göreceli olarak iyi olmasının nedeni olarak hasta seçilme yanlılığı olabileceğini (selection bias) düşündük.

Çalışmamızda II. gruptan itibaren sağkalımlar artmaktadır. Bu artışın nedeni olarak HYT kullanımının artışı, yeni HYT'lerin bulunması ve sağlık personelinin HYT'lerin yan etkilerini daha iyi kontrol edebilmesi olarak düşündük. I. gruptaki hastalardan sadece 3'ü (%6) HYT, II. gruptaki hastaların 9'u (%42) HYT almıştır. HYT kullanımı III. ve IV. grupta artmıştır. III ve IV. gruptaki hastaların 62'si (%73) HYT almışlardı. Özellikle IV.gruptaki hastaların 3 HYT kullanma şansına sahip olabildiği saptandı. IV.grupta bulunan hastalarımızın 30,8 ay gibi ortalama sağkalıma ulaştığı bulundu.

Çalışmamızda 6 hastaya allojenik KİT yapıldığı saptandı. Metastaz sonrası ortalama genel sağkalım ise 55,5 (9,5-67,9) ay olarak bulundu. AKİT yapılan hastalar nispeten daha iyi risk kategorisine sahip idi. Hastalardan ikisi MSKCC iyi risk kategorisinde, üç hasta ise orta risk kategorisindeydi. AKİT 5 hastaya 2002-2005 yılları arasında yapıldı. Bir hastaya 2011 yılında yapılmıştı.

Hedefe yönelik tedaviler kanser tedavinde sık kullanılmaya başlanmıştır. HYT'lerin geniş bir spektrumda olan yan etkileri vardır ve bazıları ölümcül olabilmektedir. Konvansiyonel sitotoksik kemoteraplere benzeyen yan etkileri olmakla birlikte kendilerine özgü yan etkileri de mevcuttur. Zaman içinde HYT'lere özgü yan etkileri daha iyi anlaşılmıştır (175,176) . RHK tedavisinde kullanılan ajanlar genellikle oral yolla alınan, kronik kullanımın ön plana çıktığı tedavilerdir. Elde edilen nispeten uzun progresyonsuz sağkalım süreleri, bir ilacın aylar boyunca kullanılması gereğini doğurmaktadır. HYT'lerin akut toksisiteleri kemoterapiye göre belirgin olarak daha düşük olmakla birlikte, düşük düzeydeki bir yan etkinin aylar boyunca devam etmesi, hasta ve yakınları için yıpratıcı hal alabilmektedir. Yan etkiler uygun şekilde yönetilemezse, tedaviye ara verilmesi veya doz azaltımı yapılması gerekmekte, dolayısıyla da doz yoğunluğu korunamamaktadır. Yan etki yönetiminin öğrenilmesi ve bu şekilde doz yoğunluğunun korunabilmesi, tedavi etkinliğinin artması ve hastaların daha uzun yaşaması sonucunu getirebilir.

Metastatik renal hücreli kanser hastalarımız arasında trombositoz, lökositoz, düşük ECOG performans statusu, hemoglobin düşüklüğü, hiperkalsemi, MSKCC risk kategorisi sağkalım için prognostik faktörler iken LDH yüksekliği ve tanı

yaşının sağkalım açısından prognostik olmadıkları gözlemlendi. Çalışmamızda HYT alan hastaların HYT almayanlara göre daha uzun yaşadıkları saptandı. MSKCC orta ve kötü risk kategorisinde HYT'lerin daha etkin olduğu saptandı. 2007 yılı öncesi ve sonrası olarak incelendiğinde ise sağkalım farkı saptanmadı. Çalışmamızda incelediğimiz yılları belirli gruplara ayırıp analiz ettiğimizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan fakat yıllar ilerledikçe olan sağkalım artışı ortaya çıkmıştır. 2007 sonrası takip süresinin artmasıyla sağkalım farkının ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Hedefe yönelik tedaviler, metastatik RHK tedavisini ve bu hastaların sonuçlarını dramatik olarak değiştirmiştir. Sağkalıma katkısının doğrudan gösterilememesi, büyük ölçüde çalışmalardaki çapraz geçişe bağlı görünmektedir. Bizimki gibi historik kontrolleri baz alan çalışmalar ise, dolaylı da olsa, bu ajanların sağkalım katkısını göstermek açısından önem taşımaktadır. Ancak hasta grubunun heterojen olması ve hasta kayıtlarındaki eksiklikler, somut sonuçlara ulaşılmasını engelleyebilir. Yine de, HYT'lerin bu hastalara olan katkısı yadsınamaz düzeydedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmada 2003 - 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde renal hücreli kanser tanısı ile takip ve tedavi edilen 305 erişkin olguya ait hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik ve klinik özellikleri, olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Olguların 209'u (%68,5) erkek ve 96'sı (%31,5) kadın idi.

Olguların yaş ortalaması $55,4 \pm 12,2$ yıl idi.

Hastaların 98'inde (%32,1) sigara, %14,1'inde diyabet ve %32,5'inde hipertansiyon öyküsü vardı.

En sık görülen histoloji %67,2 (n=205) ile şeffaf hücreli tip iken, papiller alt tip %8,9 oranında izlendi. Olguların %7,2 sinde sarkomatoid diferansiasyon mevcut idi.

Tüm hasta grubunun ortanca izlem süresi 62,6 ay (1-302) idi. Şeffaf hücreli histolojik tip ve diğer histolojik tipler arasında genel sağkalım süreleri benzerdi (p=0,815). Şeffaf hücreli renal kanser olgularının 5-yıllık genel sağkalım oranı %67,5 idi.

2007 öncesi tanı alan renal hücreli kanser hastalarının 5-yıllık genel sağkalımları %41 iken 2007 yılı ve sonrasında tanı alanların ise %48 idi (p=0,834)

176 olguda uzak organlara metastaz gelişmiş idi. En sık gözlenen metastaz bölgesi %71,6 ile akciğer idi. Sıklık sırasına göre kemik, karaciğer, adrenal, plevra, beyin ve cilt metastazları da saptandı. Ayrıca dalak, pankreas, endobronş, parmak, meme, tiroid ve vajen gibi atipik bölgelere de metastaz yaptığı gözlemlendi.

Tanıdan metastaza kadar geçen ortanca süre 15,3 ay (1-289) idi. İlk tanıdan >10 yıl sonra metastaz gelişen sekiz hasta saptandı. Bir hastada tanıdan 289 ay sonra metastaz gelişmişti.

Metastatik hastalar MSKCC kriterlerine göre sınıflandırıldığında hastaların %18,8'i iyi, %46,6'sı orta ve %15,9'u kötü risk grubunda değerlendirilirken, %18,8 hasta kategorize edilemedi.

İzlemlerinde metastatik hastaların 34'üne (%19,3) metastazektomi yapıldı.

107 hasta (%60,2) interferon ile tedavi edildi. Metastatik hastaların 74'ü en az bir hedefe yönelik tedavi aldı.

51 (%28,4) hasta sunitinib, 16 (%7,4) hasta pazopanib, 17 (%9,7) hasta sorafenib, 27 (%14,8) hasta everolimus ile tedavi edildi.

İzlemlerinde hastaların 49'una (%27,8) radyoterapi uygulanmış idi.

Altı hastaya allojenik KİT yapılmış idi. AKİT sonrası ortalama genel sağkalım süresi 16,6 ay (2-63) idi.

Progresyonsuz sağkalım interferon alanlarda 3,7 ay, sunitinib alanlarda 9,6 ay, pazopanib alanlarda 11,6 ay, sorafenib alanlarda 5,6 ay ve everolimus alanlarda 12,3 ay idi.

Metastatik hastalarda trombositoz ($p=0,016$), lökositoz ($p<0,001$), düşük ECOG performans statusu ($p<0,001$), hemogloblin düşüklüğü ($p=0,005$), tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması ($p<0,001$), hiperkalsemi ($p=0,013$) sağkalım için prognostik faktör idi. LDH yüksekliği ve tanı yaşı sağkalım için prognostik bulunmadı.

Metastatik hastaların ortalama takip süresi 19,1 ay (1-97) ve ortalama genel sağkalım süresi 24,6 (%95 GA= 20,4-28,9) ay idi.

Metastatik hastaların ortalama genel sağkalımı MSKCC iyi risk kategorisinde 56,6 (%95 GA=52,1-61,0) ay, orta risk kategorisinde 26,0 (%95 GA=20,0-32,0) ay ve kötü risk kategorisinde ise 7,0 (%95 GA=4,2-9,8) ay saptandı.

Şeffaf hücreli histolojide şeffaf hücreli olmayan tümörlere göre metastaz sonrası ortalama genel sağkalım süresi anlamlı derecede daha uzun idi (26,5 ay vs 14,9 ay; $p=0,045$).

Sarkomatoid diferansiyasyon olan tümörlerde diğerlerine göre metastaz sonrası genel sağkalım anlamlı olarak daha düşük saptandı (16,2 ay vs 29,1 ay; $p=0,016$)

Hedefe yönelik tedavi almamış hastaların ortalama genel sağkalımı 19,4 (%95 GA=14,2-24,6) ay iken herhangi bir hedefe yönelik tedavi almış hastaların ise 29,1 (%95 GA=21,4-36,8) ay idi ($p=0,036$).

2007 yılı öncesi ve sonrası metastaz gelişen hastaların ortalama genel sağkalım sürelerinde anlamlı fark izlenmedi (24,6 ay vs 25,6 ay; $p=0,995$).

2007 yılı öncesinde metastatik olan hastaların ortalama takip süresi 19,3 ay iken 2007 yılı ve sonrasında metastaz gelişenlerde ise 17,2 ay saptandı ($p>0,05$).

Ortalama genel sağkalım, metastaz zamanı 2003-2005 yılları olan hastalarda 25,6 (%95 GA=16,7-34,5) ay, 2006-2007 yıllarında olanlarda 14,1 (%95 GA=10,4-

17,8) ay, 2008-2009 yıllarında olanlarda 20,1 (%95 GA=18,0-22,4) ay ve 2010-2012 yıllarında olanlarda ise 30,8 (%95 GA=18,3-43,3) ay saptandı ($p=0,09$).

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. Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A. (2013) Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63 (1), 11-30.
3. Siemer, S., Hack, M., Lehmann, J., Becker, F., Stockle, M. (2006) Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol*, 175 (4), 1240-1243; discussion 1243-1244.
4. (2013). Ağ Sitesi: www.seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html
5. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., Michaelson, M.D., Bukowski, R.M., Oudard, S. ve diğerleri. (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27 (22), 3584-3590.
6. Kane, C.J., Mallin, K., Ritchey, J., Cooperberg, M.R., Carroll, P.R. (2008) Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*, 113 (1), 78-83.
7. 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.
8. Tsvivan, M., Moreira, D.M., Caso, J.R., Mouraviev, V., Polascik, T.J. (2011) Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 29 (15), 2027-2031.
9. Weikert, S., Boeing, H., Pischon, T., Weikert, C., Olsen, A., Tjønneland, A. ve diğerleri. (2008) Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 167 (4), 438-446.
10. Adams, K.F., Leitzmann, M.F., Albanes, D., Kipnis, V., Moore, S.C., Schatzkin, A. ve diğerleri. (2008) Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*, 168 (3), 268-277.
11. Brennan, J.F., Stilmant, M.M., Babayan, R.K., Siroky, M.B. (1991) Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol*, 67 (4), 342-348.
12. Truong, L.D., Krishnan, B., Cao, J.T., Barrios, R., Suki, W.N. (1995) Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 26 (1), 1-12.
13. Mandel, J.S., McLaughlin, J.K., Schlehofer, B., Møller, A., Helmert, U., Lindblad, P. ve diğerleri. (1995) International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*, 61 (5), 601-605.
14. Sorensen, H.T., Nørgaard, B., Friis, S., Laurberg, S., Olsen, J.H., Kronberg, O. (2003) [Non-steroidal anti-inflammatory agents and prevention of colorectal cancer and other types of cancer]. *Ugeskr Laeger*, 165 (12), 1260-1261.
15. 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.
16. Argani, P., Lae, M., Ballard, E.T., Amin, M., Manivel, C., Hutchinson, B. ve diğerleri. (2006) Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol*, 24 (10), 1529-1534.

17. Gordon, S.C., Moonka, D., Brown, K.A., Rogers, C., Huang, M.A., Bhatt, N. ve diğerleri. (2010) Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19 (4), 1066-1073.
18. Schultz, W.H., Ware, R.E. (2003) Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*, 74 (4), 249-253.
19. 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.
20. Hwang, J.J., Uchio, E.M., Linehan, W.M., Walther, M.M. (2003) Hereditary kidney cancer. *Urol Clin North Am*, 30 (4), 831-842.
21. Zbar, B., Glenn, G., Merino, M., Middleton, L., Peterson, J., Toro, J. ve diğerleri. (2007) Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. *J Urol*, 177 (2), 461-465; discussion 465.
22. 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.
23. 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.
24. Latif, F., Tory, K., Gnarr, J., Yao, M., Duh, F.M., Orcutt, M.L. ve diğerleri. (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 260 (5112), 1317-1320.
25. Stolle, C., Glenn, G., Zbar, B., Humphrey, J.S., Choyke, P., Walther, M. ve diğerleri. (1998) Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat*, 12 (6), 417-423.
26. Kim, W.Y., Kaelin, W.G. (2004) Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*, 22 (24), 4991-5004.
27. Nickerson, M.L., Jaeger, E., Shi, Y., Durocher, J.A., Mahurkar, S., Zaridze, D. ve diğerleri. (2008) Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res*, 14 (15), 4726-4734.
28. Sufan, R.I., Jewett, M.A., Ohh, M. (2004) The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *Am J Physiol Renal Physiol*, 287 (1), F1-6.
29. Zbar, B., Tory, K., Merino, M., Schmidt, L., Glenn, G., Choyke, P. ve diğerleri. (1994) Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol*, 151 (3), 561-566.
30. Schmidt, L.S., Nickerson, M.L., Angeloni, D., Glenn, G.M., Walther, M.M., Albert, P.S. ve diğerleri. (2004) Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol*, 172 (4 Pt 1), 1256-1261.
31. Herts, B.R., Coll, D.M., Novick, A.C., Obuchowski, N., Linnell, G., Wirth, S.L. ve diğerleri. (2002) Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol*, 178 (2), 367-372.
32. Schmidt, L., Duh, F.M., Chen, F., Kishida, T., Glenn, G., Choyke, P. ve diğerleri. (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*, 16 (1), 68-73.

33. Choueiri, T.K., Vaishampayan, U., Rosenberg, J.E., Logan, T.F., Harzstark, A.L., Bukowski, R.M. ve diğerleri. (2013) Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 31 (2), 181-186.
34. 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.
35. Schmidt, L.S., Nickerson, M.L., Warren, M.B., Glenn, G.M., Toro, J.R., Merino, M.J. ve diğerleri. (2005) Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Hum Genet*, 76 (6), 1023-1033.
36. Alam, N.A., Bevan, S., Churchman, M., Barclay, E., Barker, K., Jaeger, E.E. ve diğerleri. (2001) Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43. *Am J Hum Genet*, 68 (5), 1264-1269.
37. 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.
38. Grubb, R.L., 3rd, 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.
39. Ricketts, C.J., Shuch, B., Vocke, C.D., Metwalli, A.R., Bratslavsky, G., Middleton, L. ve diğerleri. (2012) Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol*, 188 (6), 2063-2071.
40. Ricketts, C., Woodward, E.R., Killick, P., Morris, M.R., Astuti, D., Latif, F. ve diğerleri. (2008) Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 100 (17), 1260-1262.
41. Vanharanta, S., Buchta, M., McWhinney, S.R., Virta, S.K., Peczkowska, M., Morrison, C.D. ve diğerleri. (2004) Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*, 74 (1), 153-159.
42. 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 (4), 1201-1208.
43. Schlomer, B., Figenschau, 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.
44. 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.
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, J.C., Jr., Rao, P.H., Chen, Q., Reuter, V.E., Li, F.P., Fair, W.R. ve diğeri. (1991) Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res*, 51 (5), 1544-1552.
47. 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.
48. Klatte, T., Han, K.R., Said, J.W., Bohm, M., Allhoff, E.P., Kabbinnar, F.F. ve diğeri. (2008) Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 26 (6), 604-609.
49. Kuroda, N., Toi, M., Hiroi, M., Shuin, T., Enzan, H. (2003) Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*, 18 (3), 935-942.
50. 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.
51. Chao, D.H., Zisman, A., Pantuck, A.J., Freedland, S.J., Said, J.W., Belldegrun, A.S. (2002) Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology*, 59 (5), 635-642.
52. Wright, J.L., Risk, M.C., Hotaling, J., Lin, D.W. (2009) Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol*, 182 (6), 2595-2599.
53. Cangiano, T., Liao, J., Naitoh, J., Dorey, F., Figlin, R., Belldegrun, A. (1999) Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol*, 17 (2), 523-528.
54. 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.
55. Golimbu, M., Joshi, P., Sperber, A., Tessler, A., Al-Askari, S., Morales, P. (1986) Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology*, 27 (4), 291-301.
56. Maldazys, J.D., deKernion, J.B. (1986) Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol*, 136 (2), 376-379.
57. Gudbjartsson, T., Thoroddsen, A., Petursdottir, V., Hardarson, S., Magnusson, J., Einarsson, G.V. (2005) Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*, 66 (6), 1186-1191.
58. Gibbons, R.P., Monte, J.E., Correa, R.J., Jr., Mason, J.T. (1976) Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology*, 8 (3), 201-206.
59. Cherukuri, S.V., Johanning, P.W., Ram, M.D. (1977) Systemic effects of hypernephroma. *Urology*, 10 (2), 93-97.
60. Da Silva, J.L., Lacombe, C., Bruneval, P., Casadevall, N., Leporrier, M., Camilleri, J.P. ve diğeri. (1990) Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood*, 75 (3), 577-582.
61. Chuang, Y.C., Lin, A.T., Chen, K.K., Chang, Y.H., Chen, M.T., Chang, L.S. (1997) Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell

- carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol*, 158 (5), 1684-1687.
62. Gold, P.J., Fefer, A., Thompson, J.A. (1996) Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*, 14 (4), 216-222.
63. 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.
64. 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.
65. Pras, M., Franklin, E.C., Shibolet, S., Frangione, B. (1982) Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med*, 73 (3), 426-428.
66. Israel, G.M., Bosniak, M.A. (2005) How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 236 (2), 441-450.
67. Johnson, C.D., Dunnick, N.R., Cohan, R.H., Illescas, F.F. (1987) Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 148 (1), 59-63.
68. Koga, S., Tsuda, S., Nishikido, M., Ogawa, Y., Hayashi, K., Hayashi, T. ve diğ erleri. (2001) The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 166 (6), 2126-2128.
69. Ramdave, S., Thomas, G.W., Berlangieri, S.U., Bolton, D.M., Davis, I., Danguy, H.T. ve diğ erleri. (2001) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*, 166 (3), 825-830.
70. Bosniak, M.A., Birnbaum, B.A., Krinsky, G.A., Waisman, J. (1995) Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*, 197 (3), 589-597.
71. Edge, S.B., Byrd, D.R., Compton, C.C., al., E. (2010). AJCC cancer staging manual. 7th ed.: New York: Springer,
72. Gupta, K., Miller, J.D., Li, J.Z., Russell, M.W., Charbonneau, C. (2008) Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*, 34 (3), 193-205.
73. Leibovich, B.C., Blute, M.L., Cheville, J.C., Lohse, C.M., Frank, I., Kwon, E.D. ve diğ erleri. (2003) Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 97 (7), 1663-1671.
74. Cheville, J.C., Lohse, C.M., Zincke, H., Weaver, A.L., Blute, M.L. (2003) Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 27 (5), 612-624.
75. Figenshau, 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.
76. Kassouf, W., Sanchez-Ortiz, R., Tamboli, P., Tannir, N., Jonasch, E., Merchant, M.M. ve diğ erleri. (2007) Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol*, 178 (5), 1896-1900.

77. Tsui, K.H., Shvarts, O., Smith, R.B., Figlin, R.A., deKernion, J.B., Belldegrun, A. (2000) Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*, 163 (4), 1090-1095; quiz 1295.
78. Bensalah, K., Leray, E., Fergelot, P., Rioux-Leclercq, N., Tostain, J., Guille, F. ve diğerleri. (2006) Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*, 175 (3 Pt 1), 859-863.
79. Zisman, A., Pantuck, A.J., Dorey, F., Said, J.W., Shvarts, O., Quintana, D. ve diğerleri. (2001) Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 19 (6), 1649-1657.
80. 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.
81. Cancer Genome Atlas Research, N., Analysis working group: Baylor College of, M., Creighton, C.J., Morgan, M., Gunaratne, P.H., Wheeler, D.A. ve diğerleri. (2013) Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*, 499 (7456), 43-49.
82. Atzpodien, J., Royston, P., Wandert, T., Reitz, M., Group, D.G.C.R.C.C.-I.T. (2003) Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer*, 88 (3), 348-353.
83. Motzer, R.J., Mazumdar, M., Bacik, J., Berg, W., Amsterdam, A., Ferrara, J. (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 17 (8), 2530-2540.
84. Motzer, R.J., Bacik, J., Murphy, B.A., Russo, P., Mazumdar, M. (2002) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 20 (1), 289-296.
85. Heng, D.Y., Xie, W., Regan, M.M., Warren, M.A., Golshayan, A.R., Sahi, C. ve diğerleri. (2009) Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 27 (34), 5794-5799.
86. Berger, A., Brandina, R., Atalla, M.A., Herati, A.S., Kamoi, K., Aron, M. ve diğerleri. (2009) Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol*, 182 (5), 2172-2176.
87. Blom, J.H., van Poppel, H., Marechal, J.M., Jacqmin, D., Schroder, F.H., de Prijck, L. ve diğerleri. (2009) 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*, 55 (1), 28-34.
88. Kidney Cancer, NCCN Guidelines Version 1.2013. (2013).
89. Lane, B.R., Tiong, H.Y., Campbell, S.C., Fergany, A.F., Weight, C.J., Larson, B.T. ve diğerleri. (2009) Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 181 (6), 2430-2436; discussion 2436-2437.
90. Leibovich, B.C., Blute, M., Chevillet, J.C., Lohse, C.M., Weaver, A.L., Zincke, H. (2004) Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*, 171 (3), 1066-1070.

- 91.Chen, D.Y.,Uzzo, R.G. (2009) Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *J Natl Compr Canc Netw*, 7 (6), 635-642; quiz 643.
- 92.Tan, H.J., Norton, E.C., Ye, Z., Hafez, K.S., Gore, J.L.,Miller, D.C. (2012) Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*, 307 (15), 1629-1635.
- 93.Luo, J.H., Zhou, F.J., Xie, D., Zhang, Z.L., Liao, B., Zhao, H.W. ve diğerleri. (2010) Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol*, 28 (3), 289-293.
- 94.Lane, B.R., Abouassaly, R., Gao, T., Weight, C.J., Hernandez, A.V., Larson, B.T. ve diğerleri. (2010) Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*, 116 (13), 3119-3126.
- 95.Gill, I.S. (2003) Minimally invasive nephron-sparing surgery. *Urol Clin North Am*, 30 (3), 551-579.
- 96.Campbell, S.C., Novick, A.C., Belldgrun, A., Blute, M.L., Chow, G.K., Derweesh, I.H. ve diğerleri. (2009) Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*, 182 (4), 1271-1279.
- 97.Eggerer, S.E., Yossepowitch, O., Pettus, J.A., Snyder, M.E., Motzer, R.J.,Russo, P. (2006) Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol*, 24 (19), 3101-3106.
- 98.Miyao, N., Naito, S., Ozono, S., Shinohara, N., Masumori, N., Igarashi, T. ve diğerleri. (2011) Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*, 77 (2), 379-384.
- 99.Lam, J.S., Shvarts, O., Leppert, J.T., Pantuck, A.J., Figlin, R.A.,Belldgrun, A.S. (2005) Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*, 174 (2), 466-472; discussion 472; quiz 801.
- 100.Smaldone, M.C., Fung, C., Uzzo, R.G.,Haas, N.B. (2011) Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 25 (4), 765-791.
- 101.Messing, E.M., Manola, J., Wilding, G., Propert, K., Fleischmann, J., Crawford, E.D. ve diğerleri. (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol*, 21 (7), 1214-1222.
- 102.Atzpodien, J., Schmitt, E., Gertenbach, U., Fornara, P., Heynemann, H., Maskow, A. ve diğerleri. (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 92 (5), 843-846.
- 103.Wood, C., Srivastava, P., Bukowski, R., Lacombe, L., Gorelov, A.I., Gorelov, S. ve diğerleri. (2008) An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after

- nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*, 372 (9633), 145-154.
104. Tunio, M.A., Hashmi, A., Rafi, M. (2010) Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*, 21 (9), 1839-1845.
105. A Clinical Trial Comparing Efficacy And Safety Of Sunitinib Versus Placebo For The Treatment Of Patients At High Risk Of Recurrent Renal Cell Cancer (S-TRAC). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00375674?term=renal+adjuvant&rank=1>
106. A Multi-Center, Non-Controlled Clinical Study of Sorafenib Adjuvant Therapy in Advanced Renal-Cell Carcinoma (AGuo). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01041482?term=renal+adjuvant&rank=6>
107. Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients (ATLAS). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599754?term=renal+adjuvant&rank=7>
108. A Study to Evaluate Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma (RCC) (PROTECT). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01235962?term=renal+adjuvant&rank=11>
109. Elhilali, M.M., Gleave, M., Fradet, Y., Davis, I., Venner, P., Saad, F. ve diğerleri. (2000) Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The Canadian Urologic Oncology Group. *BJU Int*, 86 (6), 613-618.
110. 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.
111. Walther, M.M., Yang, J.C., Pass, H.I., Linehan, W.M., Rosenberg, S.A. (1997) Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 158 (5), 1675-1678.
112. Mickisch, G.H., Garin, A., van Poppel, H., de Prijck, L., Sylvester, R., European Organisation for, R. ve diğerleri. (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*, 358 (9286), 966-970.
113. Flanigan, R.C., Salmon, S.E., Blumenstein, B.A., Bearman, S.I., Roy, V., McGrath, P.C. ve diğerleri. (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*, 345 (23), 1655-1659.
114. Flanigan, R.C., Mickisch, G., Sylvester, R., Tangen, C., Van Poppel, H., Crawford, E.D. (2004) Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 171 (3), 1071-1076.
115. Choueiri, T.K., Xie, W., Kollmannsberger, C., North, S., Knox, J.J., Lampard, J.G. ve diğerleri. (2011) The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*, 185 (1), 60-66.

116. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00930033>
117. Fallick, M.L., McDermott, D.F., LaRock, D., Long, J.P., Atkins, M.B. (1997) Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 158 (5), 1691-1695.
118. Kavolius, J.P., Mastorakos, D.P., Pavlovich, C., Russo, P., Burt, M.E., Brady, M.S. (1998) Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 16 (6), 2261-2266.
119. van der Poel, H.G., Roukema, J.A., Horenblas, S., van Geel, A.N., Debruyne, F.M. (1999) Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*, 35 (3), 197-203.
120. Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer Who Have No Evidence of Disease After Surgery. (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01575548>
121. Dutcher, J.P., Mourad, W.F., Ennis, R.D. (2012) Integrating innovative therapeutic strategies into the management of renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)*, 26 (6), 526-530, 532, 534.
122. Yagoda, A., Petrylak, D., Thompson, S. (1993) Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 20 (2), 303-321.
123. 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.
124. 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.
125. Peyromaure, M., Thiounn, N., Scotte, F., Vieillefond, A., Debre, B., Oudard, S. (2003) Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases. *J Urol*, 170 (4 Pt 1), 1138-1140.
126. Oudard, S., Banu, E., Vieillefond, A., Fournier, L., Priou, F., Medioni, J. ve diğerleri. (2007) Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J Urol*, 177 (5), 1698-1702.
127. Dutcher, J.P., Nanus, D. (2011) Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol*, 28 (4), 1530-1533.
128. Kjaer, M. (1988) The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*, 15 (3), 195-209.
129. 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.
130. 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.
131. Belldegrun, A.S., Klatte, T., Shuch, B., LaRochelle, J.C., Miller, D.C., Said, J.W. ve diğerleri. (2008) Cancer-specific survival outcomes among patients

- treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer*, 113 (9), 2457-2463.
132. Beldegrun, A., Webb, D.E., Austin, H.A., 3rd, Steinberg, S.M., White, D.E., Linehan, W.M. ve diğerleri. (1987) Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med*, 106 (6), 817-822.
 133. Yang, J.C., Sherry, R.M., Steinberg, S.M., Topalian, S.L., Schwartzentruber, D.J., Hwu, P. ve diğerleri. (2003) Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, 21 (16), 3127-3132.
 134. McDermott, D.F., Regan, M.M., Clark, J.I., Flaherty, L.E., Weiss, G.R., Logan, T.F. ve diğerleri. (2005) Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 23 (1), 133-141.
 135. Quesada, J.R., Swanson, D.A., Trindade, A., Gutterman, J.U. (1983) Renal cell carcinoma: antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res*, 43 (2), 940-947.
 136. Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., Douillard, J.Y., Savary, J., Chevreau, C. ve diğerleri. (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med*, 338 (18), 1272-1278.
 137. Coppin, C., Porzsolt, F., Awa, A., Kumpf, J., Coldman, A., Wilt, T. (2005) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD001425.
 138. Quesada, J.R. (1989) Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 34 (4 Suppl), 80-83; discussion 87-96.
 139. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. (1999) *Lancet*, 353 (9146), 14-17.
 140. Kugler, A., Stuhler, G., Walden, P., Zoller, G., Zobywalski, A., Brossart, P. ve diğerleri. (2000) Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med*, 6 (3), 332-336.
 141. Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Yang, J.C., Topalian, S.L., Chang, A.E., Schwartzentruber, D.J. ve diğerleri. (1993) Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85 (8), 622-632.
 142. Figlin, R.A., Thompson, J.A., Bukowski, R.M., Vogelzang, N.J., Novick, A.C., Lange, P. ve diğerleri. (1999) Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 17 (8), 2521-2529.
 143. Yang, J.C., Hughes, M., Kammula, U., Royal, R., Sherry, R.M., Topalian, S.L. ve diğerleri. (2007) Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother*, 30 (8), 825-830.
 144. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. (2013). Ağ Sitesi:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00057889?term=ipilimumab+renal+cell&rank=2>

145. Massenkeil, G., Roigas, J., Nagy, M., Wille, A., Stroszczyński, C., Mapara, M.Y. ve diğerleri. (2004) Nonmyeloablative stem cell transplantation in metastatic renal cell carcinoma: delayed graft-versus-tumor effect is associated with chimerism conversion but transplantation has high toxicity. *Bone Marrow Transplant*, 34 (4), 309-316.
146. Rini, B.I., Campbell, S.C., Escudier, B. (2009) Renal cell carcinoma. *Lancet*, 373 (9669), 1119-1132.
147. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Tomczak, P., Michaelson, M.D., Bukowski, R.M., Rixe, O. ve diğerleri. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2), 115-124.
148. Motzer, R.J., Rini, B.I., Bukowski, R.M., Curti, B.D., George, D.J., Hudes, G.R. ve diğerleri. (2006) Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 295 (21), 2516-2524.
149. Motzer, R.J., Michaelson, M.D., Redman, B.G., Hudes, G.R., Wilding, G., Figlin, R.A. ve diğerleri. (2006) Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 24 (1), 16-24.
150. Sablin, M.P., Negrier, S., Ravaud, A., Oudard, S., Balleyguier, C., Gautier, J. ve diğerleri. (2009) Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol*, 182 (1), 29-34; discussion 34.
151. Zimmermann, K., Schmittel, A., Steiner, U., Asemisen, A.M., Knoedler, M., Thiel, E. ve diğerleri. (2009) Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology*, 76 (5), 350-354.
152. Lyons, J.F., Wilhelm, S., Hibner, B., Bollag, G. (2001) Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer*, 8 (3), 219-225.
153. Wilhelm, S.M., Carter, C., Tang, L., Wilkie, D., McNabola, A., Rong, H. ve diğerleri. (2004) BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 64 (19), 7099-7109.
154. Escudier, B., Szczylik, C., Hutson, T.E., Demkow, T., Staehler, M., Rolland, F. ve diğerleri. (2009) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27 (8), 1280-1289.
155. Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W.M., Szczylik, C., Oudard, S., Siebels, M. ve diğerleri. (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (2), 125-134.
156. Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W.M., Szczylik, C., Oudard, S., Staehler, M. ve diğerleri. (2009) Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 27 (20), 3312-3318.
157. Sternberg, C.N., Davis, I.D., Mardiak, J., Szczylik, C., Lee, E., Wagstaff, J. ve diğerleri. (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell

- carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 28 (6), 1061-1068.
158. Patient Preference Study of Pazopanib Versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer (PISCES). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064310?term=pazopanib+pisces&rank=1>
159. Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ). (2013). Ağ Sitesi: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00720941?term=COMPARZ+renal&rank=1§=X6015#outcome1>
160. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., Guo, J. ve diğerleri. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 369 (8), 722-731.
161. Hu-Lowe, D.D., Zou, H.Y., Grazzini, M.L., Hallin, M.E., Wickman, G.R., Amundson, K. ve diğerleri. (2008) Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res*, 14 (22), 7272-7283.
162. Hutson TE, G.J., Lesovoy V, et al. (2013) Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 6; abstr LBA348).
163. Rini, B.I., Escudier, B., Tomczak, P., Kaprin, A., Szczylik, C., Hutson, T.E. ve diğerleri. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378 (9807), 1931-1939.
164. Motzer, R.J., Escudier, B., Tomczak, P., Hutson, T.E., Michaelson, M.D., Negrier, S. ve diğerleri. (2013) Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14 (6), 552-562.
165. Escudier, B., Pluzanska, A., Koralewski, P., Ravaud, A., Bracarda, S., Szczylik, C. ve diğerleri. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 370 (9605), 2103-2111.
166. Escudier, B., Bellmunt, J., Negrier, S., Bajetta, E., Melichar, B., Bracarda, S. ve diğerleri. (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 28 (13), 2144-2150.
167. Rini, B.I., Halabi, S., Rosenberg, J.E., Stadler, W.M., Vaena, D.A., Ou, S.S. ve diğerleri. (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 26 (33), 5422-5428.
168. Rini, B.I., Halabi, S., Rosenberg, J.E., Stadler, W.M., Vaena, D.A., Archer, L. ve diğerleri. (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 28 (13), 2137-2143.

- 169.Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., Figlin, R., Kapoor, A. ve diğerleri. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356 (22), 2271-2281.
- 170.Motzer, R.J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T.E., Porta, C., Bracarda, S. ve diğerleri. (2008) Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372 (9637), 449-456.
- 171.Motzer, R.J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T.E., Porta, C., Bracarda, S. ve diğerleri. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 116 (18), 4256-4265.
- 172.Mekhail, T.M., Abou-Jawde, R.M., Boumerhi, G., Malhi, S., Wood, L., Elson, P. ve diğerleri. (2005) Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 23 (4), 832-841.
- 173.Negrier, S., Gomez, F., Douillard, J.Y., Ravaud, A., Chevreau, C., Buclon, M. ve diğerleri. (2005) Prognostic factors of response or failure of treatment in patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *World J Urol*, 23 (3), 161-165.
- 174.Negrier, S., Perol, D., Ravaud, A., Chevreau, C., Bay, J.O., Delva, R. ve diğerleri. (2007) Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 110 (11), 2468-2477.
- 175.Ranpura, V., Hapani, S.,Wu, S. (2011) Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*, 305 (5), 487-494.
- 176.Schutz, F.A., Je, Y., Richards, C.J.,Choueiri, T.K. (2012) Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*, 30 (8), 871-877.