



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

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevinç Tuğçe GÜVENİR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



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

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevinç Tuğçe GÜVENİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Özkan KANAT

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY.....	iv
GENEL BİLGİLER.	1
MATERYALVE METOD.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	37
KAYNAKLAR	45
TEŞEKKÜR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	57

ÖZET

Renal Hücreli Karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'lük kısmını oluşturmaktadır. En yüksek insidans, gelişmiş ülkelerde görülür. Tüm dünyada ve Avrupa'da hastalığın insidansında yıllık yaklaşık %2 oranında artış gözlenmektedir. RHK, böbrek içinde en sık gelişen kitlesel lezyondur. Klinik olarak sessiz ilerleyen ve yüksek oranda metastatik seviyede tespit edilen renal hücreli kanserlerde tedavi seçeneklerinin sırası ve etkisi yapılan araştırmalarla önem kazanmaktadır.

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

Tanı anında %20-30, takiplerinde %20-40 oranında metastaz saptanan RHK'larının ülkemizde ilk basamak tedavisi interferon alfa olarak uygulansa da genellikle sonrasında progresyon gözlenen hastalarda, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) , vasküler endotelial growth faktör (VEGF) yolu ve rapamisin protein kompleksinin mekanistik hedefi (m TOR) inhibisyonuyla geliştirilen tedavilerin daha etkin olduğu gösterilmiştir. Fakat ülkemizde halen 1. basamak tedavide TKI ve VEGF reseptör inhibitörlerinin ödemesi devlet tarafından yapılmamaktadır.

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

Bu çalışmanın amacı; merkezimizdeki 01.01.1998 - 31.12.2016 arasında RHK tanısı almış 98 hastada, hastaların tedavisinde uygulanan

tirozin kinaz inhibitörü, m TOR inhibitörü ve VEGF inhibitörü gruplarının yanıtlarının değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik renal hücreli kanser, Tirozin kinaz inhibitörü, Vasküler endotelyal growth faktörü inhibitörü, prognostik faktörler.



SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMAS

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 2-3% of all cancers. The highest incidence is seen in developed countries. The incidence of the disease is increasing by about 2% annually in the whole world and in Europe. RCC is the most common massive leuconium in the kidney. In renal cell carcinomas with clinically silent progression and at high metastatic levels, the order and effect of the treatment options gain importance.

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

In patients with RCC who have metastasized 20-30% at the time of diagnosis and 20-40% of follow-up, they are treated with interferon alpha as the first line therapy in our country, and in patients with progression usually followed by tyrosine kinase inhibitors (TKIs), vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway and rapamycin (mTOR) of the protein complex has been shown to be more effective. However, in our country, payment of TKI and VEGF receptor inhibitors is not done by the state at the first step treatment.

Blockage of the VEGF pathway occurs in two ways; Small molecule TKIs (sunitinib, pazopanib, cabozantinib, axitinib, sorafenib) that block the intracellular part of the VEGF receptor are monoclonal antibodies

(bevacizumab) that bind to circulating VEGF, which prevents binding to the VEGF receptor.

The purpose of this study is; to evaluate the response of tyrosine kinase inhibitor, mTOR inhibitor and vascular endothelial growth factor inhibitor groups in 98 patients who were diagnosed with RCC between 01.01.1998 and 31.12.2016 in our center.

Key words: Metastatic renal cell carcinoma, Tyrosine kinase inhibitor, Vascular endothelial growth factor inhibitor, prognostic factors.







GENEL BİLGİLER

1. Renal Hücreli Karsinomun Özellikleri

1.1 Tanım, Epidemiyoloji ve Tipleri

Böbrekten kaynaklanan malign neoplazmların % 90-95'ini renal hücreli karsinom (RHK) oluşturmaktadır. Tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturan RHK'lar, erkeklerde yedinci en sık, kadınlarda dokuzuncu en sık kanserdir.

Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %50 daha sıktır. Genellikle altıncı ve sekizinci dekatlar arasında görülür ve medyan yaş 65'tir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 65.000 yeni RHK vakası ve buna bağlı 13.500 ölüm görülmektedir (1). 1999-2005 yılları arasında yıllık insidans artışı ortalama %2 olarak saptanmıştır (2-4). Yeni gelişen tedaviler ve tümörün daha düşük boyutta olduğu dönemde saptanmasıyla birlikte sağkalım süresi artmaktadır ve günümüzde ortalama sağkalım süresi 2 yılı aşındır (5).

Primer renal neoplazmların %80-85'i renal korteksten köken alır. Renal pelvisin ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinomu böbrek tümörlerin %8'ini oluştururken, onkositom, toplayıcı kanal tümörleri ve renal sarkomları gibi diğer parankimal epitel tümörleri daha nadir görülür.

1.2 Risk Faktörleri

Sigara içmenin, günlük içilen sayıyla doğru orantılı olarak net bir şekilde RHK lar için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (6). Yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek kan basıncı, birbirinden bağımsız olarak , erkeklerde RHK için uzun dönem risk faktörleridir. Kan basıncının düşmesinin, RHK riskini de düşürdüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (7). Bu üç faktör birlikte vakaların %49'u ile ilişkilidir.

Değiştirilebilir diğer risk faktörleri, asbest, trikloroetilen veya tiazid ile asetaminofen veya diğer analjezik ilaçların kullanımını içerir. Renal hücreli karsinom, genel popülasyona göre kronik hepatit C enfeksiyonu (8), son

dönem böbrek yetmezliği, edinilmiş renal kistik hastalık (9) ve tuberoskleroza (10) olan hastalarda daha sık görölmektedir.

Ailesinde RHK öyküsü olan bireylerin yaşamları boyunca 2.8 kat (11) daha fazla renal kanser gelişme şansı vardır ve tüm RHK vakalarının yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır.

Kalıtsal RHK öyküsü olan ailelerle yapılan çalışmalarda, 6 tane sendrom varlığı tanımlanmıştır: von Hippel-Lindau (VHL), Herediter Papiller Renal Karsinom (HPRC), Birt-Hogg-Dub sendromu (BHD), Ailesel leyomiyomatozis Renal Hücreli Kanser (HLRCC), süksinat dehidrojenaz (SDH) ile ilişkili ailesel kanser ve tüberoskleroz kompleksi (TSC). Bu sendromlarla ilişkili predispozan genler sırasıyla VHL, MET, FLCN, FH, SDH, TSC1 ve TSC2'dir (12).

Tablo-1: Histopatolojik tipler

Histoloji	Sıklık	Hücre Orijini	Özellikleri
Clear cell	%60-70	Proksimal tubul	Akici veya sarkomatoid büyüme paterni ile açık sitoplazmalı hücreler.
Papiller	%5-15	Proksimal tubul	Tip I: soluk sitoplazma ve düşük dereceli çekirdekler ile tümör hücreleri tabakası ile kaplı papiller. Tip II: bol miktarda eozinofilik sitoplazma ve önde gelen nükleolili büyük pseudo tabakalı çekirdekler; agresif alt tip
Kromofobik	%5-10	Kortikal toplayıcı tübül	Hücreler büyüktür, ince eozinofilik sitoplazmaya, ve katı, boru şekilli veya sarkomatoid büyüme paternine sahip perinükleer halosu olan atipik çekirdeklere sahiptir.
Onkositik	%5-10	Kortikal toplayıcı tübül	Benign neoplazi
Toplayıcı kanal	< %1	Medüller toplayıcı tübül	Papiller veya sarkomatoid büyüme paterni

1.3 Semptom ve Bulgular

RHK 'nin klasik üçlüsü (yan ağrı, hematüri ve palpe edilebilen abdominal böbrek kitlesi) hastaların en fazla %9'unda görülür; mevcut olduğunda, lokal ileri hastalığı göstermektedir (13,14). Diğer belirtiler ve bulgular komşu yapıların veya uzak metastazların mevcut oluşuyla ile ilgilidir.

- Hematüri, yalnızca toplayıcı sistemin tümör invazyonunda gözlenir. Eski bir seride hastaların neredeyse %40'ında hematüri gözlenmiştir (15).
- Alt kutup tümörleri ile ilişkili bir abdominal veya lomber kitlesi, zayıf yetişkinlerde daha sık palpe edilir.
- Çoğunluğu sol taraf olan skrotal varikoseller, RHK olan erkeklerin % 11'inde görülür (16).
- Alt vena kava tutulumu, alt ekstremité ödemi, assit, hepatik disfonksiyon (muhtemelen bir Budd-Chiari sendromuyla ilgili) ve pulmoner emboli gibi çeşitli klinik bulguları görülebilir.
- Yaygın hastalığı olan hastalarda metastatik tümöre dair işaret veya semptomlar olabilir; En sık rastlanan tutulum yerleri arasında akciğer, lenf düğümleri, kemik, karaciğer ve beyin bulunur. Tutulum yerine göre semptom ve bulgular çeşitlilik gösterir.

1.4 Paraneoplastik Semptomlar

Çeşitli hormonların (örneğin, eritropoietin, paratiroid hormonu ile ilgili protein, gonadotropinler, insan koryonik somatomammotropin, ACTH benzeri bir madde, renin, glukagon, insülin) ektopik üretimine bağlı olabilir (17).

Anemi, ileri hastalığı olan hastaların %29-88'inde RHK tanısından önce birkaç ay süreyle görülmüştür (18-20). Anemi sıklıkla orantısız derecede şiddetlidir, normostik veya mikrositik olabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, metastaz yokluğunda da ortaya çıkabilir. O zaman Stauffer sendromu olarak adlandırılır (21,22). 365 hastadan oluşan bir seride %21'in serum alkalin fosfatazında paraneoplastik bir

yükselme görüldü (23). Karaciğer yetmezliği varsa, sıklıkla ateş, kilo kaybı, yorgunluk ve kötü prognoz ile ilişkilidir (24). Tekrarlayan yükseklikler metastazı temsil edebilir.

Ateş, hastaların %20'inde ortaya çıkar, aralıktır ve sıklıkla gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk eşlik eder (25-32). Nedeni belirsizdir (33).

Hiperkalsemi, ileri RHK'lı hastaların %15'inde hiperkalsemi meydana gelir. Litik kemik metastazları, parathormon üretimi (PTHrP) veya PTHrP etkisinin IL-6 aracılı artışı(34, 35), prostoglandin üretimi artışı (36, 37) gibi mekanizmalara bağlı oluşabilir.

Kaşeksi, diğer tümörlerde olduğu gibi RHK'lu hastalarda görülebilir (38).

Eritrositoz, ileri RHK'lu hastaların %1-5'inde görülür ve eritropoietinin üretilmesindeki artışa bağlı olduğu görülür (39).

AA amiloidoz , ikincil (AA) amiloidoz hastaların %5'inde görülür (40, 41).

Trombositoz, RHK'lu hastalarda trombositoz nadirdir ancak varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (42,43).

Polimiyalji romatika, RHK ile birlikte polimiyalji romatika benzeyen bir sendrom bildirilmiştir (44). İdiyopatik hastalığın aksine, semptomlar prednizona cevap vermez, ancak çoğunlukla nefrektomi ile düzeltilir.

1.5 Tanı ve Evreleme

Açıklanamayan hematüri veya olası renal hücreli karsinomu düşündüren bulguları olan hastalar renal kitlenin varlığı için görüntülemeyle değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Buna ek olarak, ilişkisiz bir sorunu değerlendirirken rastlantısal olarak renal kitleler saptanabilir.

Böbrek kitlesi değerlendirmesi için Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile kıyasla daha az duyarlı olmasına rağmen, basit bir benign kisti daha karmaşık bir kist veya katı bir tümörden ayırt etmekte yararlı olacaktır.

Kistik karakterde ise başka bir değerlendirme yapılmasına gerek yoktur çünkü malignite olma ihtimali çok düşüktür. Ultrasonografi ile basit kist ölçütleri

karşılanmazsa, hasta iyot kontrastlı BT taramasına tabi tutulmalıdır. Kitlede görülecek düzensiz duvarlar veya septa gelişimi maligniteyi desteklemektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kontrast allerjisi olanlarda, USG ve BT ile tanı konulamayan olgularda, bir tümör varlığında ise tümörün varlığını ve/veya toplayıcı sisteme ve/veya inferior vena kavaya yayılımının belirlenmesinde yararlıdır.

Dinamik, kontrastlı MR, sinyal intensitesinde fark olan histolojik tiplerin ayırımında (45), böbrek arteriografisi (BT ya da MR anjiyografi), nefron koruyucu cerrahi öncesi vaskülaritesinin saptanması gibi kısıtlı kullanım alanına sahiptir.

Lokal ve bölgesel yayılımı saptayıp, evreleme yapmak için öncelikli olan BT dir. 100 RHK vakasının retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada, ameliyat öncesi BT'ler cerrahide elde edilen bulgularla karşılaştırıldı (46). BT, renal ven invazyonunu (%78 sensitif, %96 spesifik), metastatik adenopatiji (% 83 sensitif, %88 spesifik), perinefrik invazyonunu (%46 sensitif, %98 spesifik), komşu organ invazyonunu saptamada (%100) hassas bir yöntem olarak görüldü. Nodal metastazların 1-2 cm aralığında büyümüş olanlarında %50 metastaz görülmedi (47). BT'nin nodal metastazlarda boyuta bağlı olarak değişen duyarlılığı mevcuttur.

Uzak metastazların değerlendirilmesindeki yöntemler şunlardır;

- Kemik ağrısı ve/veya serum alkalın fosfataz yüksek hastalarda kemik taraması yapılır. Yanlışlıkla negatif olabilir çünkü kemik metastazları blastik olmaktan çok litiktir.

- Göğüs BT, pulmoner veya mediastinal lenf nodu metastazları değerlendirmek için yararlıdır.

- Tümör tutulumundan şüphelendiğinde, gadolinyum ile MRG taraması BT'den daha üstün vena kava ve sağ atriyumun değerlendirilmesinde daha başarılıdır (48).

- PET tarama primer lezyon için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. PET veya PET / BT, kemik metastazlarının saptanması için radyonüklid

taramadan daha duyarlı olmasına rağmen pahalıdır ve rutin evrelendirme için sınırlı kullanımı vardır (49-51).

Biyopsi, görüntüleme yöntemleriyle saptanan, malignite düşündüren kitleleri, nefrektomi/parsiyel nefrektomi öncesi lokalize lezyonları, tedavi sonrası takiplerde şüpheli lezyonları tanımlamak, metastazla tanı alan hastalarda doku tanısı elde etmek için kullanılır. 3 cm'den küçük renal kitlelerin iyi huylu adenomları temsil ettiği düşünülse de ayırım boyutla değil histolojik tanıyla yapılır (52). Tanıya ek olarak prognoz ve tedavi tayininde de yardım eder.

İzole kitlelerde biyopsiye nazaran nefrektomi veya kitle rezeksiyonu hem tanı hem tedavi sağladığı için tercih edilir. Preoperatif iğne biyopsileri özgüllüğü düşük ve tümörün periton ekim riski taşımasından ötürü rezeke edilebilir kitlelerde kullanılmamaktadır (53). Ayrıca daha önce teşhis edilen nonrenal malignite hastasında metastatik hastalık yeni bir primer RHK'dan daha olasıdır (54).

Evrelemede, Tümör, Nod, Metastaz (TNM) Sınıflaması kullanılır. Bu sistem hem Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) hem de Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tarafından desteklenmektedir (55). Bu TNM kriterleri prognostik evre gruplarını tanımlamak için hastalığın anatomik boyutunu kullanır.

Tablo-2: TNM evrelemesi

Primer Tumor	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	≤7 cm tümör, böbrek ile sınırlı
T1a	≤4 cm tümör, böbrek ile sınırlı
T1b	>4 cm ama ≤7 cm, böbrek ile sınırlı
T2	>7 cm, böbrek ile sınırlı
T2a	>7 cm ama ≤10 cm , böbrek ile sınırlı
T2b	>10 cm, böbrek ile sınırlı
T3	Tümör, ana damarlara veya perinefrik dokulara kadar uzanır, ancak ipsilateral adrenal bezin içine kadar uzanmaz ve Gerota fascia'nın ötesine geçmez
T3a	Tümör böbrek damarına veya segmental (kas içeren) dallara genişçe uzar veya perinefrik yağ dokusuna girer, ancak Gerota fascia ötesinde olmaz
T3b	Tümör diyaframın altındaki vena kava içine belirgin şekilde uzanır
T3c	Tümör diyaframın üstündeki vena kavaya genişçe uzanır veya vena kava duvarını istila eder
T4	Tümör, Gerota fasiyesinin ötesine geçer (aynı taraftaki adrenal bezin bitişik uzantısı dahil)

Bölgesel lenf nodu	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz

Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
IV	T4	N0 veya N1	M0
	T1-T4	N0 veya N1	M1

1.6 Tarama

Genel popülasyonda renal hücreli karsinomun (RHK) prevalansının düşük olması nedeniyle asemptomatik kişilerin taranması önerilmez. Bununla birlikte, RHK gelişimi için yüksek risk taşıyan bireylerin, erken hastalıkları saptamak için abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile periyodik olarak izlenmesi gereklidir (56).

Tarama için adaylar arasında aşağıdaki koşullardan herhangi birine sahip hastalar bulunur:

- Von Hippel-Lindau sendromu ve tuberoz skleroz dahil olmak üzere RHK veya diğer böbrek tümörlerinin görülme sıklığı ile ilişkili kalıtsal durumlar.
- Son dönem böbrek yetmezliği, özellikle de ciddi komorbid hastalıkları olmayan, 3-5 yıl veya daha uzun süre diyalize giren gençler.
- Güçlü bir aile geçmişi.
- Daha önce böbrek için radyasyon hikayesi.

1.7 Prognostik Kriterler

1.7.1. Hastalığın anatomik yayılımı: TNM evreleme sistemi, hastalığın anatomik boyutunu değerlendirmek ve prognostik aşama gruplarını tanımlamak için kullanılır. Hastalığın anatomik derecesi, hastalığın en tutarlı faktörüdür. Renal hücreli karsinomlu hastalarda prognozu etkiler.

Evre I/II : Güncel serilerde evre I RHK olan hastaların çoğunda beş yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindeyken, evre II olan hastalarinki ise yüzde 75 ile yüzde 95 arasında değişmektedir.

Üriner toplama sistemini istila eden evre I veya II RHK a sahip hastalar, önemli ölçüde daha kötü prognoza sahiptir (57).

Evre III: Nefrektomi yapılan evre III RHK tanısı olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %59-70 arasındadır. İki büyük çalışmada perinefrik yağ dokuya uzanım (T3a) gösteren primer tümörler ile benzer boyutta T1 ve T2 primer tümörler kıyaslandığında bir fark gösterilemedi (58,59). Fakat, başka iki seride perinefrik yağın tutulumu prognostik bir faktör olarak kaldı (60,61).

İnferior vena kava, renal ven yayılımı, evre III RHK olan hastalarda erken dönem etkisi görülmesi de (62) önemli prognostik faktörler olduğu (63,64) gösterilmiştir. Ek olarak, üriner toplayıcı sistem yayılımı, evre III RHK'li hastalarda prognostik bir faktör gibi görünmektedir (65).

Evre IV : Sitokin tedavilerin baskın olduğu sistemik tedavi alan evre IV hastaların ortalama sağ kalım süreleri bir yıldan biraz uzun iken, Uluslararası Metastatik RCC Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) nun hedef tedaviler alan 2200 hastayla yaptığı analizlerdeki klinik çalışmaya uygun olan hastalarda 28 aylık ortalama sağkalım elde edildi (66). Başka bir güncel çalışma (COMPARZ), hedef tedavileri kullananlarda ortalama sağ kalımını IMDC ye benzer olarak ortaya koydu, sunitinib veya pazopanib ile tedavi edilmiş hastalarda ortalama sağ kalım sırayla 28, 29 ay saptandı (67).

1.7.2 Histopatoloji

I.Tümör alt tipi (ör: papiller veya kromofob karsinomaya kıyaslama) prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Tümör, düğüm, metastaz (TNM) evresi, histolojik sınıf ve performans durumu göz önüne alındığında 4000'den

fazla hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmanın çok değişkenli analizinde prognostik bir fark saptanamamıştır (68). Buna karşılık, Mayo Kliniği'nden ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Enstitüsünden sırasıyla 3062 ve 1668 hastanın dahil edildiği tek kurum serilerinin çok değişkenli analizlerinin ikisinde de clear cell histolojik tipine sahip hastalarda daha düşük sağkalım görülmüştür (69,70).

Kanal karsinomaları, sarkomatoid açık hücreli karsinomları ve böbrek medüller karsinomalarını toplamayı içeren daha az yaygın varyantlar daha agresif ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olarak kabul edilir (71).

II. Tümör grade - Renal hücreli karsinoma (RHK)nın histolojik derecesi sağ kalımla ilişkili bağımsız bir faktördür (72-76). Derecelendirme için Fuhrman derecesi en yaygın olarak kullanılmaktadır (77-79).

III. Tümör nekrozu - Histolojik koagülatif tümör nekrozu, clear cell ve kromofob RHK için bağımsız bir prediktördür ve rutin olarak rapor edilmelidir. Ayrıca, stage, boyut, grade ve nekroz (SSIGN) puanı gibi çeşitli entegre evreleme sistemlerinin bir parçasıdır (80,81).

1.7.3 Klinik Faktörler

Klinik olarak olumsuz prognostik bulgular; yaş, kötü performans durumu, semptomların ve/veya paraneoplastik sendromların (örneğin, anemi, hiperkalsemi, hepatopati, trombositoz, ateş, kilo kaybı) ve obezite varlığıdır (82-87).

TNM, histopatoloji ve klinik prognostik parametrelerle bütünleştirmek için çoklu modeller geliştirilmiştir (88,89). En yaygın olarak çalışılan prognostik model UCLA entegre evreleme sistemi (UISS) olmuştur (90). Bu sistemin değeri daha sonra doğrulanmıştır (91,92).

1.7.4 Genetik Faktörler

Doku mikrodizilerinin kullanımı, birden fazla tümörün histolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini eşzamanlı olarak değerlendirmeye izin vermiştir (92,93). Bu teknoloji hızlı moleküler profil oluşturmayı başarabilir ve RHK için kesin prognostik göstergeleri tanımlayabilir (94-96).

Bu faktörlerden hiçbiri şu an hasta bakımı için klinik uygulamaya sahip değilse de, bazı belirteçler clear cell RHK hastalarında prognostik gösterge olmaya aday gözükmemektedir. Clear cell RHK olan hastalar için kötü prognoz ile potansiyel olarak ilişkili belirteçlerin örnekleri arasında şunlar bulunur:

- İnsan B7 homologu 1 (B7H1) ve 4 (B7H4) ifadesi (97).
- Düşük karbonik anhidraz seviyeleri IX (CAIX) (98).
- Yüksek çoğalma göstergesi, Ki67 (98).
- Daha yüksek seviyelerde hipoksi-inducible factor (HIF) -1 alfa ifadesi (99).
- U3 small nukleolar ribonükleoprotein (IMP3) (100-102) ekspresyonu, papiller ve kromofob tümörleri ile clear cell RHK ları kapsayabilir (102).
- Kromozom 9p'nin silinmesi (103-105).
- BRCA1 ile ilişkili protein-1 (BAP1) mutasyonları ve histon-lisin N-metil transferaz enzimi SETD2 dahil olmak üzere kromozom 3p21 üzerindeki tümör baskılayıcı genlerin mutasyonları (106,107).

Kanser Genom Atlası'nın (TCGA) verileri, potansiyel moleküler prognostik belirteçleri aydınlatmıştır. İyi ve kötü prognozla ilişkili olarak birçok metabolik yolda görev alan çoklu genler tanımlandı (108).

Evre I ila III berrak hücreli RHK için radikal nefrektomi uygulanan 942 hasta serisinde nüks riskini öngörmek için 16 gen içeren bir gen ekspresyon paneli geliştirildi (109). Başka bir seride tekrarlama skoru geliştirmek için kullanıldı ve tümör rekürrensi ile ilişkili bulundu. Hasta yönetiminde kullanılması için ise ek araştırmalar gerekmektedir.

1.7.5 Evre IV hastalardaki Prognostik Faktörler

Tekrarlayan veya metastatik renal hücreli karsinom (RHK) olan hastaların prognozu geçmişten beri zayıf olsa da, birçok çalışma tedaviden önceki dönemde daha uzun sağkalıma bağlı spesifik klinik özellikleri belgeledi (110). En sık kullanılan prognostikasyon sistemlerinden biri, beş olumsuz faktörü birleştiren Anma Sloan-Kettering Kanseri Merkezi (MSKCC) grubu tarafından belirlenmiştir:

- Karnofsky'nin performans durumu (KPS) < %80 olan
- Serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi> normal sınırın 1,5 katından fazla

- Düzeltilmiş serum kalsiyum> 10 mg / dL (2,5 mmol / L)
- Hemogloblin konsantrasyonu normal alt limitin altında
- Nefrektominin yokluğu (yani hastaliksız aralık yok)

Tablodaki risklerden 0, 1, 2 tanesine sahip olanlarda bir yıl için sağkalım oranları sırasıyla %71, %42, %12 ve üç yıl için sırayla %31, %7 ve %0 .

Cleveland Clinic'ten metastatik RHK'e sahip, daha önce tedavi edilmemiş 353 hasta serisinde MSKCC prognostik modeli doğrulandı ve radyoterapi öyküsü ve birden fazla metastaz varlığını da eklendi (111). Risk faktörlerinden ≤ 1 , 2, > 2 sahip olan hastaların medyan sağkalım süreleri sırasıyla 26, 14 ve 7 ay saptandı. Ayrıca kemik metastazlarının varlığı, kötü prognoza bağlı bağımsız bir faktör olabilir (112). Bu prognostik sistem, bilimsel araştırmalar için faydalıdır fakat VEGF yolu inhibitörleri kullanıldığı günümüzde klinik olarak geçerli olmayabilir.

Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC), çeşitli VEGF hedefli ajanlarla tedavi edilen 645 hastanın temel özelliklerini karşılaştırdı, birçok farklı seride prognostik faktörleri tanımlamak için analizler yapıldı (113-116).

Kötü sağkalım ile ilişkili faktörler şunları içermektedir:

- KPS <80
- Özgün tanıdan, hedeflenen terapinin başlangıcına kadar geçen süre <1 yıl
- Hemogloblin normalin alt limitinin altında
- Serum kalsiyum, nötrofil sayısı veya trombosit sayısı normalin üst sınırından yüksek

Bu faktörler daha sonra Uluslararası Metastatik RHK veri tabanından (117) 849 hastadan oluşan başka bir kohortta doğrulanmıştır.

2. Renal Hücreli Karsinom (RHK) Tedavi Yaklaşım

2.1 Lokalize RHK

RHK'da lokalize hastalığı olan hastalar definitif tedavi genellikle kür sağlayabilir. Metastaz bulunmayan evre I, II ve III hastalığı olan hastalar için cerrahi tercih edilen tedavi yöntemidir. Radikal bir nefrektomi veya uygun seçilmiş hastalar için renal parankimi korumak için parsiyel nefrektomi tercih edilir. Yaş ve komorbiditeye bağlı hastaya özgü faktörler de gözönüne alınır. Cerrahi, konvansiyonel bir yaklaşımla veya laparoskopi gibi minimal invaziv bir yaklaşımla gerçekleştirilebilir.

Tekrarlanabilir primer tümör ve eşzamanlı tek bir metastaz ile özenle seçilmiş hastalarda, radikal nefrektomi ile birlikte metastazın cerrahi rezeksiyonu iyileştirici olabilir.

Diğer ablatif prosedürler (kriyoterapi, radyofrekans ablasyon [RFA]) cerrahi aday olmayan nispeten küçük böbrek kitlelerine sahip hastalar için önemli bir alternatif olabilir.

Çoklu primer RHK - Bilateral RHK, kalıtsal özelliği olan hastalar (örn., Von Hippel-Lindau hastalığı, tuberöz skleroz, papiller RHK) arasında daha sık görülür ve bazen sporadik tümörlerde de görülür. Bu gibi durumlarda cerrahi öneriyoruz. Uygun tedavi, başlangıç tedavisi sırasında mümkün olduğunca fazla böbrek parankiminin muhafaza edilmesini ve ilave RHK gelişimi izlemeyi içermelidir.

Aktif gözetim - Yaşlı hastalar ve önemli komorbiditesi olan hastalar cerrahi rezeksiyon için aday olmayabilir (118). Cerrahi olmayan prosedürler (örneğin, kriyoablasyon, RFA) yararlı olsa da, çoğu küçük tümör yavaş büyür ve semptomatik ya da metastaz yapmaz (119-123). Buna ek olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin %40'ına kadar benign olabilir (124). Bu ortamda periyodik yeniden değerlendirme ile gözlem makul bir seçenektir.

2.2 Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi - Tam cerrahi rezeksiyon sonrası herhangi bir sistemik adjuvan tedavinin net olarak rolü, resmi olarak bir tane klinik çalışmanın dışında, gösterilmemiştir. Anti-anjiyojenik ajan olan sunitinib, S-TRAC

çalışmasında yüksek riskli hastalarda (125) plasebo uygulamasıyla karşılaştırıldığında hastalısız sağkalım iyileştirmelerine dayanan adjuvan tedavi için onaylanmış olmasına rağmen, faz III araştırmasında genel sağkalım için anlamlı iyileştirme göstermedi ve kullanımı ciddi toksisite ile ilişkilendirildi.

2.2.1 İmmünoterapi

İmmünoterapi cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak ileri RHK'lu bazı hastalarda objektif tümör yanıtlarını indükleme kabiliyeti olması nedeniyle interferon-alfa, interlökin-2 ve otolog tümör aşıları bu aşama için değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, çoklu randomize çalışmalar bu yaklaşımlardan herhangi birinden sağkalım yararı sağlamamıştır.

2.2.2 Antianjiyojenik ve hedefe yönelik tedavi

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu hedefleyen ajanlarla adjuvan tedavisi, genel sağkalımda herhangi bir iyileşme göstermemiştir, ASSURE, S-TRAC çalışmaları (126-128) ve Girentixumab kullanılan çalışma gösteriyor ki adjuvan denemelerin etkin bir şekilde yürütülmesi oldukça güçtür. Başka bir VEGF reseptör inhibitörü, axitinib ve rapamisin mekanistik hedef inhibitörü (m TOR), everolimus ile olan çalışmalar devam ediyor.

2.3 İleri Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Metastatik veya lokal olarak ilerlemiş hastalık olmak üzere rezeke edilemeyen hastalık mevcut olduğunda sistemik tedavi derhal başlatılır. Bu hastalarda tedavi seçimi için IMDC'nin belirlediği 6 prognostik risk faktörü dikkate alınmalıdır (129). Hiçbirine sahip olmayanlar iyi, 1-2 tanesine sahip olanlar orta , üç ve fazla risk faktörü bulunanlar kötü risk olarak değerlendirilir.

2.3.1 Clear Cell Karsinomun Sistemik Tedavisi

İmmünoterapi (yüksek-doz interlökin-2 , nivolumab) ve moleküler hedefli tedaviler, primer sistemik tedavi modaliteleridir.

2.3.1.1 İmmünoterapi

İnterferon-alfa (IFN a) kullanımı yerini artık moleküler hedef tedavi ajanları ve yüksek doz IL-2 veya nivolumablı immünoterapilere bıraktı. Eski

çalışmalarda tüm yanıt oranı %15 kaddı , ama çoğu parsiyel , bir yıl boyunca sürekliliği seyrekti.

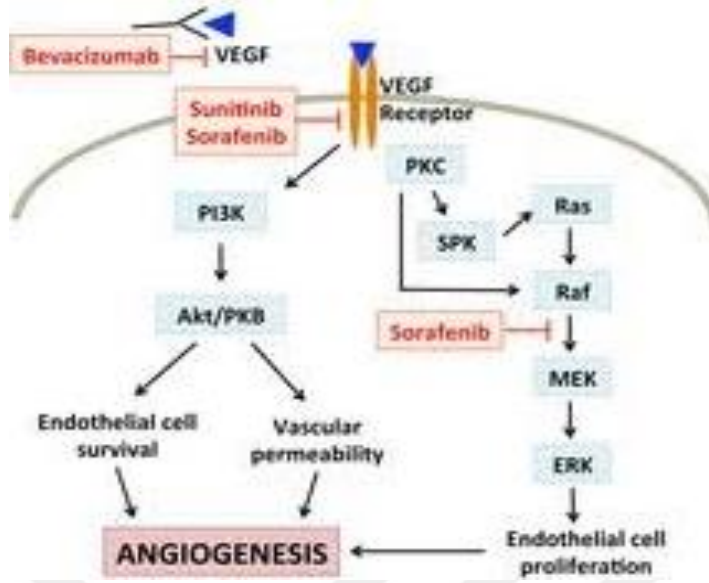
Yüksek doz bolus interlökin-2 (IL-2), özenle seçilmiş (Karnofsky performans skoru yüksek , ileri sağlık merkezine ulaşımı kolay) azınlık bir grup hastaya uygulanabilir ve yaklaşık %10'unda dayanıklı tam remisyona neden olur, ancak kullanımı toksisite ve tedavi sırasında ciddi bakım gereksinimi nedeniyle sınırlıdır.

Kontrol Noktası İnhibitörü İmmünoterapisi; programlanmış hücre ölüm reseptör 1 (PD-1) yolunu veya sitotoksik T lenfosit-ilişkili antijen 4'ü (CTLA-4) hedefleyen kontrol noktası inhibisyonunu içerir. Çoklu malign tümörlerin tedavisinde önemli bir gelişme sağlamıştır. Nivolumab, başlangıçta ileri melanom ve küçük hücre dışı akciğer kanseri için geliştirilmiş bir anti – PD-1 antikordur. Nivolumab (anti-PD-1 antikoru) tek başına ve ipilimumab (anti-CTLA-4 antikoru) kombinasyonuyla sağkalım üstüne olumlu etkileri oldu.

2.3.1.2 Anti anjiogenik tedaviler(VEGF yolu)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yol inhibitörleri renal hücreli karsinoma (RHK) tedavisinde önemli ajanlardır. Veriler, önceden tedavi edilmemiş ileri veya metastatik RHK'ye sahip hastalarda interferon-alfa (IFNa) veya plaseboya kıyasla, seğici bir VEGF yol inhibitörü ile monoterapinin yararlarını sürekli olarak desteklemektedir. Buna ek olarak, bu ajanlar, immünoterapiden sonra veya ileride moleküler hedefi olan terapi sonrasında ilerleyen hastaların daha sonraki tedavileri için anlamlı bir role sahiptir.

İki farklı yaklaşım VEGF yolunun blokajında klinik aktiviteye sahip; VEGF reseptörünün intrasellüler parçasını bloke eden küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib , pazopanib, cabozantinib, axitinib, sorafenib), VEGF reseptörüne bağlanmayı engelleyen, dolaşan VEGF'ye bağlanan monoklonal antikor (bevacizumab) (130).

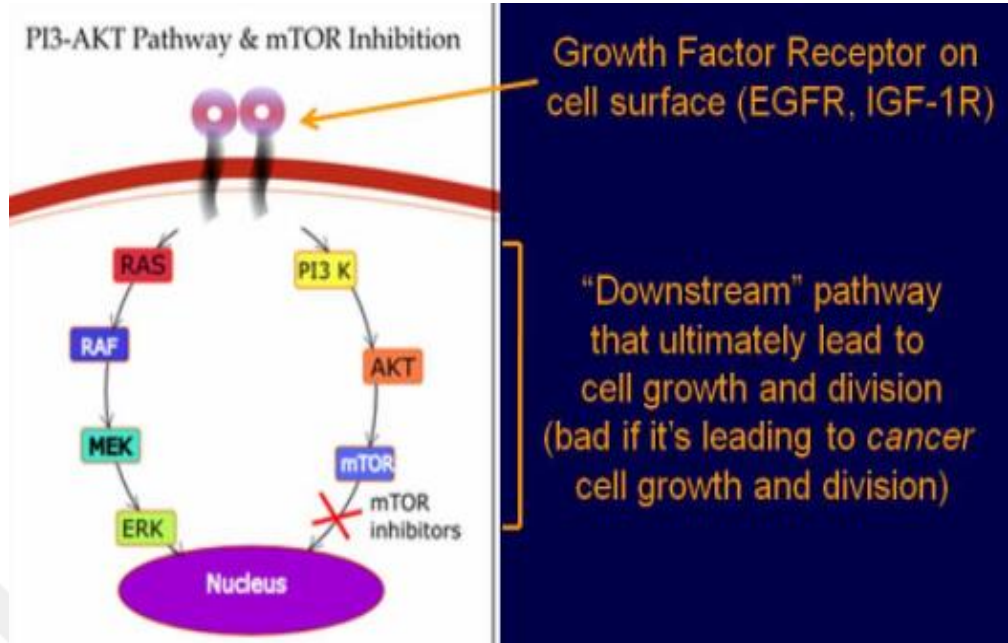


Şekil-1 : VEGF inhibitörleri etki mekanizması

2.3.1.3 m TOR(rapamisinin memeli hedefi) yolu inhibitörleri

m TOR yolu, fosfataz ve tensin homolog (PTEN) tümör süpresör geni tarafından regüle edilen fosfoinositol 3-kinaz ve Akt yolu akışıdır. m TOR yolu inhibisyonu tümör progresyonunu birçok seviyede engelleme potansiyeline sahiptir. m TOR inhibitörleri; Everolimus, Temsirolimustur.

m TOR inhibitörleri ileri RCC llerde tek ajan olarak sınırlı role sahiptir. Onların asıl yararı, VEGF reseptör TKI'lar ile başlangıç tedavisine refrakter hastalığı olan ve/veya PI3K yolu mutasyonuna sahip tümörü olan hastalar üstünde olabilir. Bunun haricinde onların kullanımı çoklu VEGF yolu inhibitör, nivolumab, cabozantinib tedavisiyle progresyon gösteren hastalığı olan hastalarda beşinci veya daha ileri seçim tedavi olarak geriye düşmüştür.



Şekil-2: m TOR inhibitörleri etki mekanizması

Kemoterapi ve hormonal tedavi :Hem kemoterapi hem de progesteron ajanlar immünoterapi ve moleküler hedefli terapi gelişmeden önceki erken çalışmalarında çok sınırlı bir aktiviteye sahiptir (131-134). Toplayıcı kanal kanserli hastalarda gemcitabin / sisplatin'in potansiyel kullanımı haricinde hiçbir rolleri bulunmamaktadır.

Kombine antianjiyojenik artı kontrol noktası inhibisyon tedavisi - kontrol noktası inhibisyon immünoterapideki hızlı gelişmeler kombine immünoterapi artı antianjiyojenik tedavinin değerlendirilmesine yol açmıştır. Faz III çalışmalarında çeşitli kombinasyon rejimleri halen değerlendirilmektedir.

2.3.2 Tedavi Basamakları

İlk seçenek tedavi

- Orta veya kötü riskli hastalar için, bu rejim mevcut olduğunda, nivolumab artı ipilimumab kombinasyonu ile immünoterapi tercih edilir.

Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun mevcut olmadığı, sistemik tedavi almamış ve IL-2 tedavisine aday olmayan veya tedaviyi reddeden , orta ve kötü riskli hastalar için moleküler hedefli tedavi birincil seçenektir. İlk tedavi seçenekleri olan pazopanib, sunitinib ve bevacizumab artı interferon-alfa (IFNa) alternatiflerin kendi arasında karşılaştırıldığı çalışmalar çok kısıtlıdır.

Mevcut ajanlar arasında, başlangıç tedavisi için tercih edilen ajanlar pazopanib ve sunitinib'dir.

- Düşük riskli hastalar için antiangiogenic hedefli tedavi birincil seçenektir. Diğer seçenekler; nivolumab(tek veya ipilimumab kombinasyonu) veya yavaş ilerleyen hastalığı olan düşük riskli hasta gruplarında dikkatli takip ve gözlemdir.

m TOR inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda; temsirolimus, daha önce hedefe yönelik tedavi almayan hastaların dört kollu faz II BEST çalışmasında, temsirolimus artı bevacizumab veya sorafenib, tek başına bevacizumab veya bevacizumab artı sorafenib kombinasyonundan daha kötü bir terapötik indeks gösterdi (135). RECORD-3 çalışmasında, everolimus, ileri RHK'li ilk basamak tedavi olarak sunitinib'den daha düşüktü (136).

İkinci seçenek tedavi

- İlk immünoterapiden sonra ilerleyen hastalar için (kontrol noktası blokajı), bir vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ile tedavi öneriliyor. Seçenekler arasında aksitinib, cabozantinib, sunitinib ve pazopanib bulunur.

- Bir VEGF yol inhibitörü ile ilk tedaviden sonra ilerlemiş hastalar için, nivolumab ile tedavi önermekteyiz. Hiçbir veri olmamasına rağmen, nivolumab artı ipilimumab kombinasyonu da bir seçenek olabilir. VEGF TKI tedavisinden sonra progresyon gösteren hastalarda ikinci tedavi seçeneği olarak everolimusa kıyasla nivolumab tedavisi tüm sağ kalımları uzattı(137). Temsirolimusta, daha önce sunitinib ile tedavi edilen hastalarda yapılan INTORSECT çalışmasında, genel sağkalım sorafenib ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha kötüdür (138).

Sonraki tedavi - İmmünoterapi ve bir veya iki antianjiyogenik tedavi aldıktan sonra fayda görmeyen hastalar, alternatif bir VEGF veya rapamisin mekanistik hedefli ajan (mTOR) veya nivolumab ile tedaviden fayda görebilir. Mümkün olduğunca hastalar resmi klinik araştırmalara katılmaya teşvik edilmelidir.

2.3.3 Non –clear cell Karsinomanın Sistemik Tedavisi

Moleküler hedefe yönelik tedavilerin (sunitinib, sorafenib, temsirolimus) non–clear cell (berrak hücreli dışındaki) RHK da faz 3 çalışması henüz yapılmadı. Gerçi çeşitli faz 2 çalışma ve retrospektif çalışmaların meta-analizi ve sistemik analizinde berrak hücreli dışındaki RHK’da berrak hücreli RHK lardaki cevaba oranla anlamlı düşük olarak, sınırlı aktivite görüldü. Ek olarak MET onkojen inhibitörüyle tedavi özellikle papiller RHK’da anlamlı olabilir. Berrak hücre dışı RHK’lar sitokin temelli immünoterapiye cevapsız görünmektedir. Bir vaka bildiriminde sarkomatoid özellik gösteren bir papiller RHK hastasında nivolumaba dramatik cevap gözlenmiş olup, fakat bu tedavi yaklaşımı onaylanmadan önce doğrulayıcı verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Non clear cell hücreli tümörlerin altgruplarında esas cevaplar platin grubu, taxanlar, gemsitabin veya ifosfomidlerle çeşitli kombinasyonlarla toplayıcı kanal tümörü olan hastalarda, sarkomatoid RHK’larda kaydedilmiş. Renal meduller karsinom, platin temelli kombinasyon kemoterapi rejimlerine, antrasiklinler ve bortezomib cevaplı olabilir.

2.3.4 Cerrahi ve Radyoterapi

Radikal nefrektomi, sadece direkt ipsilateral adrenal gland invazyonu bulunan hasta grubu için adrenektomiye de içererek potansiyel olarak küratif olabilir. Primer tümörün yok edilmesi (sitoredüktif veya debulking nefrektomi), sistemik tedaviye başlamadan önce klinik olarak uygun olan tüm hastalarda uygulanmalıdır. Metastazektomi, dikkatlice seçilmiş hastalarda tek veya sınırlı sayıda metastazların cerrahi rezeksiyonu makul bir seçenektir. Bu, genellikle

radikal nefrektomiyle birlikte yapılır, aynı zamanda cerrahi sonrası nükslerde de uygulanabilir

Radyasyon terapi- Gerçi RCC konvansiyonel ve stereotaktik radyasyon tedavisine radyorezistan tümör olarak karakterize edilse de genellikle tek veya sınırlı sayıdaki metastazlar için faydalı olabilir. Bu şekilde , RT'nin faydası diğer tümör tiplerindeki metastazlardakiyle benzer şekildedir.

RT'nin faydalı olduğu örnekler :

- Ağrılı kemik metastazları
- Beyin metastazları
- Renal yataktaki ağrı atakları

RT, lokal rekürrens riski yüksek hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan olarak yapılır, fakat bunun rolü kanıtlanmamıştır.

2.3.5 Metastatik Karsinomda Definitif Tedavi Sonrası Takip

Renal hücreli karsinom (RHK) olan hastalarda rezeksiyon sonrası nüks sık görülür ve prognoz bu vakalarda kötüdür. Ayrıca RHK'lı hastaların yaklaşık %3'ünde ya senkron ya da metakronöz görüntü ile ikinci bir primer renal tümör gelişir (139).

Sürveyans protokolünü optimize etmede önemli faktörler, tedaviden sonraki metastaz olasılığı yüksek olan süre, yaygın tutulum yerleri ve tekrarlamaların belirlenmesinde en etkili olan tanı yaklaşımlarıdır.

2.3.5.1 Sürveyans Süresi

RHK rezeksiyonu sonrası en büyük tekrarlama riski ilk iki ila üç yıldır. Sonuç olarak, birincil gözetim çabaları bu döneme odaklanmalıdır. 3. yıldan 5. yıla kadar görüntüleme ile izlem sıklığı azaltılır.

Tedaviden 10 yıl sonra, lokal ya da uzak rekürrensi olan hastalar olduğu için, sürveyansı durdurmak için en uygun zaman belirsizdir (140). 1088 hastalık bir seride sürveyansın 15 yıla çıkarılması rekürrensinin %95'ini saptadığımızı fakat maliyetin arttığını gösterdi (141). Çoğu gözlem protokolleri,

beş yıllık sürenin takip planının tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı olarak bireyselleştirilmesini önermektedir.

2.3.5.2 Metastaz Alanları

Renal hücreli karsinomadan (RHK) kaynaklanan en yaygın metastaz hastalığı akciğerler, kemikler, karaciğer, renal fossa ve beyindir, ancak başka yerlerde nüks gelişebilir.

Akciğer metastazları - Tekrarlayan RHK'lu hastaların %29- 54'ünde akciğer metastazları bildirilmiştir ve metastatik hastalığın en sık görülen yeri dir. Sürveyans göğüs radyografileri yapıldığında, hasta asemptomatik olduğu zaman akciğer metastazlarının %90'dan fazlasına teşhis konur (142-145). Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da düz göğüs radyografisi optimal olup olmadığı bilinmemektedir, ancak CT bugün artık daharutin olarak kullanılmaktadır. Birçok risk katmanlı protokol, yüksek riskli popülasyonlar için göğüs BT'sini kullanır, ancak göğüs radyografisi ile dönüşümlü kullanımdan bahsetmektedir (146).

Kemik metastazları - Tekrarlayan RHK'li hastaların %16-31'inde kemik metastazları, kemik metastazı olanların ise %67-91'i lokalize ağrı mevcuttu (6-9). Kemik metastazı saptamak için yapılan birçok gözlem stratejisi, öykü, fizik muayene ve serum alkalın fosfataz ölçümüne dayanır.

- Kemik taraması - Tarihin ve fizik muayenenin ötesinde radyonüklid kemik taramasının kullanımı genellikle semptomatik hastalarla sınırlıdır.

- Alkalın fosfataz - Serum alkalın fosfatazı izlemek basit ve ucuzdur, ancak belgelenmiş kemik metastazı olan hastaların sadece %40-55'inde yüksek değerler görülür; Buna ek olarak, özgüllüğü zayıftır (147-151).

Karaciğer metastazları - Tekrarlayan RHK'lu hastaların %8-30'unda karaciğer metastazları bildirilmiştir (142-145,151) Olguların yaklaşık yüzde 90'ında, bu metastazlar semptomlar veya anormal laboratuvar değerleri nedeniyle saptanır. Abdominal BT, karaciğer metastazlarının saptanması için en iyi araçtır (143-145).

Beyin metastazları - Beyin metastazları, nükseden RHK'lı hastaların %2-10'unda görülür (142-145) ve vakaların ≥ 80 olgusunda semptomatiktir (152-154). Etkilenen hastalar baş ağrısı, davranış değişikliği, nöbetler veya fokal nörolojik semptomlar gösterebilir. 138 hastadan oluşan tek merkezli bir seride beyin metastazları teşhis edildiğinde %95'in ekstrakraniyal metastaz yerleri mevcuttu (155). Asemptomatik hastaların taranması önerilmez (142-145).

ARAŞTIRMA PROTOKOLLERİ - RHK için kesin tedaviyi takiben en yaygın kullanılan iki gözetim protokolü, Amerikan Ürolojik Birliği (AUA) ve Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı'ndan (NCCN) oluşur. Bu gözetim protokollerinin her ikisi de bir risk katmanlı yaklaşımı kullanırken, birinci kuşak modeller evre veya tümör derecesine göre yaklaşım göstermez (156).

AUA yönergeleri - 2013 yılında AUA, BHK'nin cerrahi tedavisi sonrası gözlem için özel kurallar getirdi (157). Bu yönergeler, literatürü sistematik olarak gözden geçirmeye dayalı olarak geliştirildi:

Evre I veya T1N0 / X (kısmi veya radikal nefrektomi)

- 6, 12, 24 ve 36 aylarda geçmiş ve fizik muayene ve tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı olarak takip.

- Serum kan üre azotu (BUN) veya kreatinin ve idrar analizi önerilir ve diğer testler klinik olarak belirtilir.

- Karın görüntüleme:

Kısmi nefrektomiden sonra: 6. ayda Bazal abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) / manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sonra 12, 24 ve 36 ayda abdominal BT / MR / orofarmasötik (US).

Radikal nefrektomiden sonra: 6. ayda başlangıçtaki abdominal BT, MRG, daha sonra görüntüleme klinik olarak endikedir.

- Göğüs görüntüleme: Klinik olarak belirtildiği gibi, üç yıl boyunca her yıl göğüs radyografisi veya BT çekilmesi.

- Merkezi sinir sistemi (CNS) görüntüleme, pelvik görüntüleme, kemik görüntülemenin klinik olarak endikasyon konulduğunda yapılması

PT2-4N0 / X veya pTanyN1

- Her altı ayda bir beş yıla kadar hikaye ve fizik muayene, tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı olarak takip.

- BUN veya kreatinin ve idrar tahlili; klinik olarak gerekli görülen diğer testler.

- Abdominal görüntüleme: 6. ayda CT / MRI önerilir ve bundan sonra CT / MRI / US, beş yıla kadar 6 ayda bir abdominal görüntüleme için kullanılabilir, tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı olarak daha ileri izlem de uygulanabilir.

- Göğüs görüntüleme: Başlangıçta 6. ayda göğüs BT, ardından beş yılda bir altı ayda bir göğüs radyografisi veya CT uygulanır ve tedavi eden klinisyenin takdirine bağlı olarak takip yapılır.

- MSS görüntüleme, pelvik görüntüleme ve kemik görüntüleme klinisyenin endikasyonuna göre .

NCCN yönergeleri - 2015 yılında güncellenen NCCN yönergeleri aşağıdaki risk katmanlı önerileri içerir (157):

Evre I

- İlk iki yıl boyunca altı ayda bir, daha sonra yılda beş kez temel fizik muayene ve temel laboratuvar çalışmaları. Beyin, kemik veya pelvisin klinik endikasyonlara dayalı ek görüntülemesi.

- İlk üç yılda göğüs görüntüleme (BT veya düz grafi) her yıl

- Cerrahiden sonraki ilk yıl boyunca BT, MR veya US ile abdominal görüntüleme. Radikal nefrektomiden ziyade parsiyel nefrektomi uygulananlar için bu, 2. ve 3. yıllarda tekrarlanmalıdır.

Evre II / III

- İlk yıl için her üç ayda bir, 3 yıla kadar altı ayda bir ve daha sonra 5 yıla kadar yıllık anamnez ve fizik muayene. Klinik endikasyonlara dayalı beyin, kemik veya pelvis ek görüntüleme.

- İlk üç yılda altı ayda bir, 5 yıla kadar yılda bir temel laboratuvar çalışmaları.

- İlk yılda üçer ayda bir, 3 yıla kadar altı ayda bir ,5 yıla kadar yılda bir göğüs CT'si.

- İlk üç yılda üç ila altı aylık aralıklarla BT ve MR ile abdominal görüntüleme, daha sonra yılda beş yıla kadar yıllık abdominal görüntüleme.

TERMOABLASYON SONRASI GÖZLEM - Termoablasyon, klinik T1 renal hücreli karsinom (RHK) için nefrektomiye alternatif olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Kısmi nefrektomi ile karşılaştırıldığında, lokal rekürrens için 5-20 kat artmış risk bulunurken, uzak metastaz gelişme riski benzer gözükmetedir (158,159).



MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 20.02.2018 tarihli, 2018-4/40 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür.

Uludağ Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.1998- 31.12.2016 tarihleri arasında polikliniğimizce metastatik renal hücreli karsinom tanı almış 130 hastadan istenilen kriterlere uyan 98 adedi retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

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

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Primer tümörün böbrek dışı bir organda lokalize olması.
2. Hastanın tüm tedavilerinin tirozin kinaz inhibitörü dışında olması.
3. Hastanın takibinin dış merkezde olması.

Hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir;

Hastaların demografik verileri

Hastaların histopatolojik sınıflandırması

Hastaların aldıkları tedavilerde gelişen yan etki oranları

Hastaların aldıkları tedavilerdeki toplam progresyonsuz sağ kalım oranları

Birinci ve ikinci seçim tedavilerde tüm sağkalım oranları karşılaştırması

Hastaların ölüm tarihleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir.

Sağ kalım ve radyolojik progresyona kadar geçen süre için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır

Verilerin istatistiksel analizi; bilgisayarda The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 98 adet hasta mevcuttu. Demografik veriler ve ilaç kullanım oranları Tablo 3 de görülmektedir.

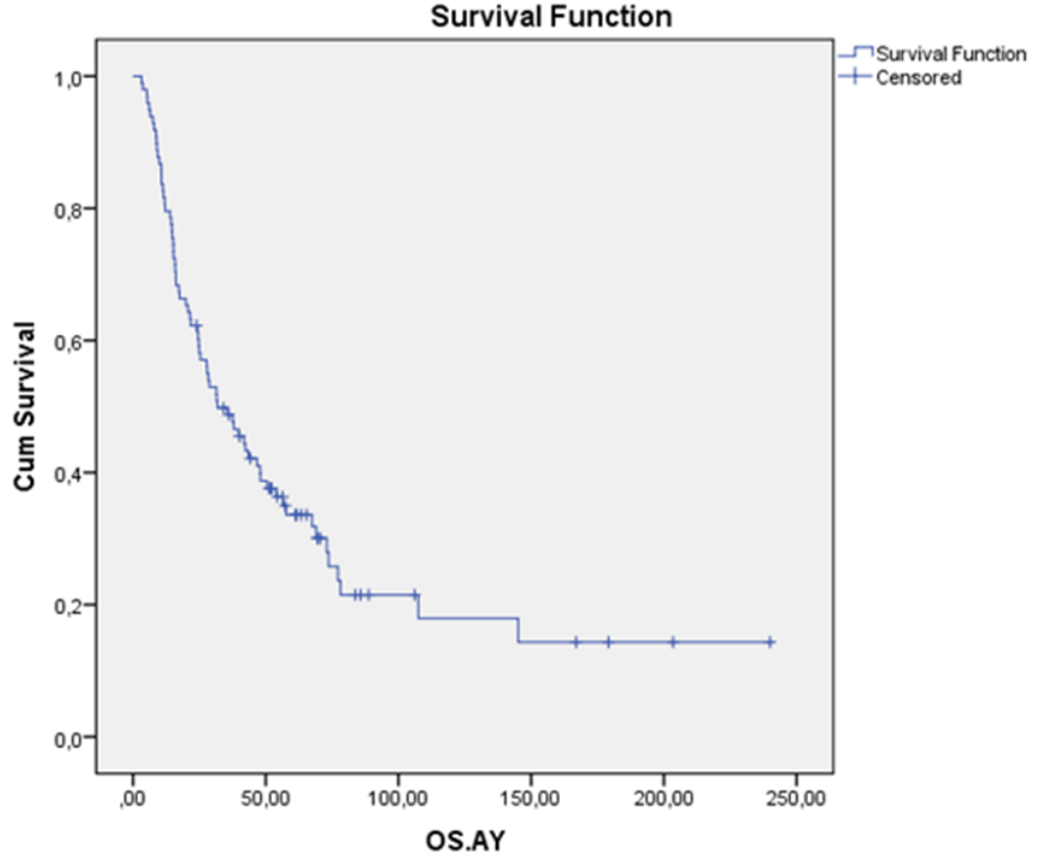
Çalışmamızda incelenen 98 hastanın 74 tanesi (%75,5) kadın, 24 tanesi (%24,5) erkekti. Tanı anındaki kadın (56,6081) ve erkek (56,2800) cinsiyetine ait yaş ortalamaları aynıydı.

Histolojik tanı oranları karşılaştırıldığında %38,4 oranıyla berrak hücreli karsinom en sık tipi iken , patolojik tanısı konamayan hasta sayısı %33,3 kadardı. Eozinofilik ve papiller eşit oranla %9,1 kadar, kombine histolojik özellik gösteren (berrak+papiller, berrak+eozinofilik, papiller+eozinofilik..vs) tip %8,1 oranında mevcuttu. %2 oranıyla sarkomatoid tip en az oranda görülen histolojik tipti.

Tedavi seçenekleri incelendiğinde değerlendirilen tüm hastalar parsiyel veya total nefrektomi sonrası interferon tedavisi aldı. İnterferon sonrasında tedavi seçenekleri sırayla birinci, ikinci, üçüncü tedaviler olarak basamaklandırıldı. Bu basamaklardaki tedavi seçim oranları tablo 3'de yer almaktadır. Çok düşük sayılarda olduğu için interferon sonrası üçüncü tedavi seçeneğinden sonraki tedaviler tabloya eklenmedi. Progresyonsuz sağ kalım ve tüm sağ kalım oranları karşılaştırmak için anlamlı sayıdaki ilaç grupları seçildi. Birinci tedavi seçimi için sunitinib ve pazopanib, ikinci tedavi seçiminde aksitinib ve everolimus alan grup karşılaştırıldı.

Tablo-3 : Demografik dağılım ve ilaç kullanım oranları		
Cinsiyet (%)	Kadın	75,5
	Erkek	24,5
Yaş (Ortalama)	Kadın	56,608
	Erkek	56,280
	Toplam	56,525
Patoloji (%)	Bilinmeyen	33,3
	Berrak	38,4
	Papiller	9,1
	Eozinofilik	9,1
	Kombine	8,1
	Sarkomatoid	2,0
İnterferon alma durumu		%100
Birinci seçenek (İnterferon sonrası) tirozinkinaz inhibitörü alanlar (Sayı / %)	Sunitinib	82/83,67
	Pazopanib	13/13,26
	Sorafenib	3/3,06
İkinci Seçenek (İnterferon sonrası) tedavi alanlar (Sayı/%)	Everolimus	43/70,49
	Aksitinib	15/24,59
	Sorafenib	1/1,63
	Pazopanib	2/3,26
Üçüncü Seçenek (İnterferon sonrası) tedavi alanlar (Sayı/%)	Everolimus	3/13,63
	Aksitinib	13/59,09
	Nivolumab	3/13,63
	Pazopanib	2/9,09
	Bevacizumab	1/4,54

İncelenen metastatik renal hücreli kanser hastalarının tanı anından itibaren hesaplanan tüm sağkalım oranları herhangi bir değişken gözetilmeksizin $31,770 \pm 6,124$ ay olarak hesaplandı.



Şekil-3: Tüm RHK hastalarının sağ kalım ortalaması

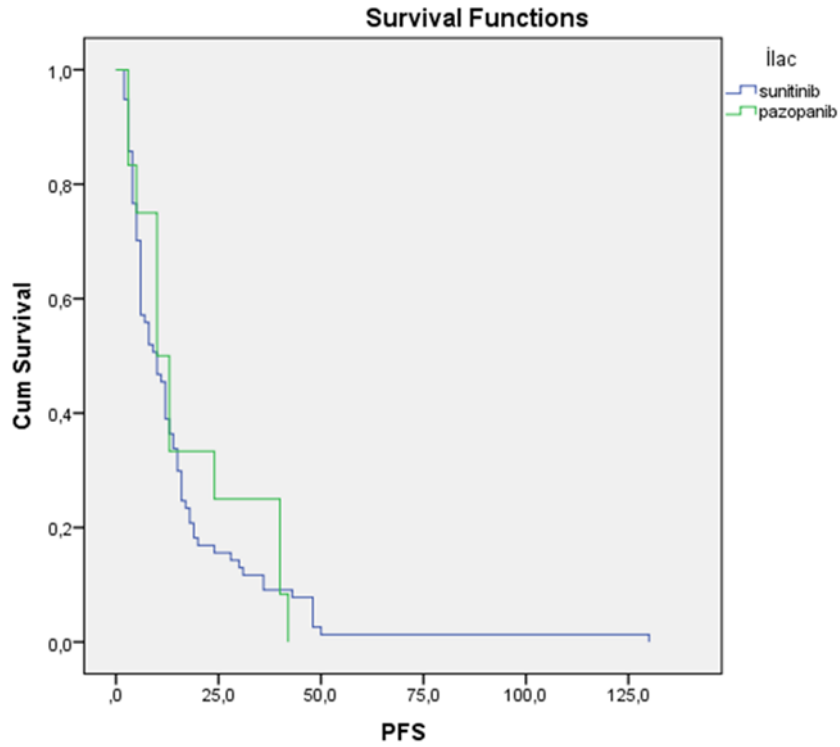
İnterferondan sonra birinci seçenek tedavi alan 98 hastadan ikinci seçenek tedavi planlanıp, ölüm nedeniyle başlanamayan 30 kişi mevcutken 7 kişinin birinci seçenek tirozinkinaz inhibitörüne olumlu yanıtı devam ettiği için önceki tedavisi sürdürüldü ve ikinci seçeneğe geçilmedi. İkinci seçenek tedavi alanlardan 39 kişi ise ölüm nedeni üçüncü seçenek tedaviye geçemedi.

İnterferon sonrası birinci, ikinci, üçüncü tedavi seçeneklerini alan hastaların progresyonsuz sağ kalım oranları ortalaması ay cinsinden aşağıda verildiği gibidir.

Sunitinib alan 83 hastanın 6'sında, pazopanib alan 13 hastanın 1'inde yan etki nedeniyle ilaç değişimi yapıldı veya ölüm nedeniyle tedaviyi alamadı,

değerlendirmeye dahil edilmedi. Dahil edilen hastaların analizi sonucunda sunitinib (10±1,684) ve pazopanib (10±2,771) arasında progresyonsuz sağ kalım oranlarında (PFS) anlamlı fark saptanmadı (p:0,681). Tablo 4 ve şekil 4 de sonuçlar görülmektedir.

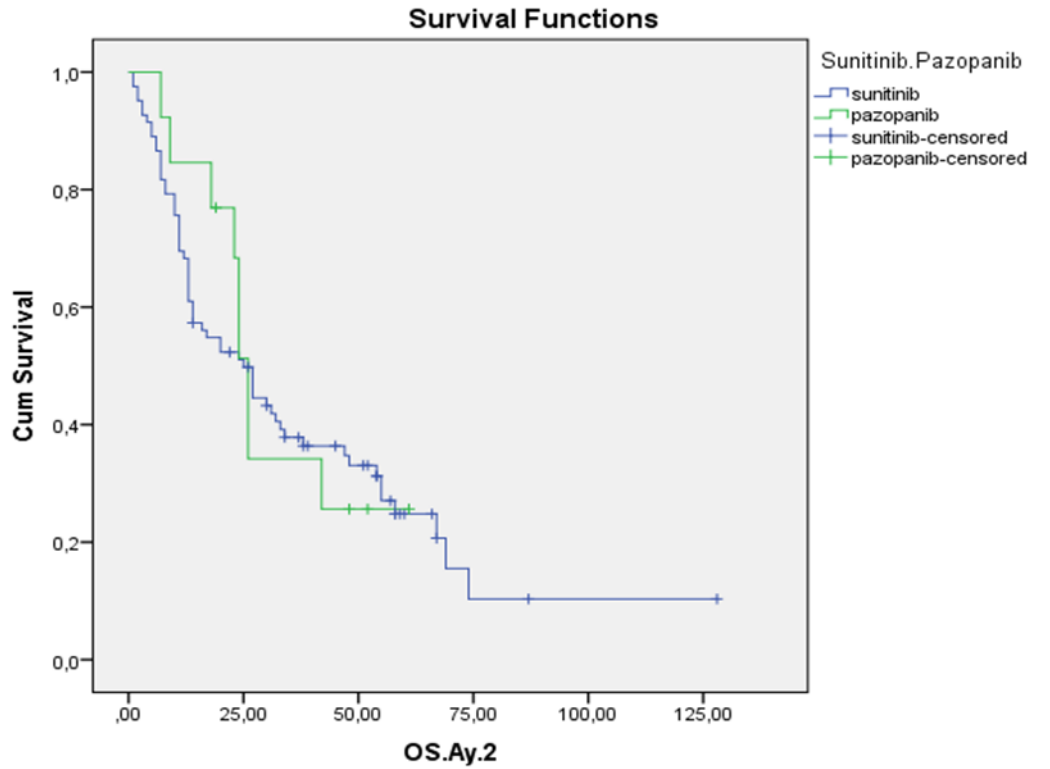
Tablo-4: Sunitinib ve pazopanibin progresyonsuz sağ kalım(PFS) karşılaştırması				
İlaç	Progresyonsuz sağ kalım ortalama süre(ay)	Standart sapma	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Sunitinib	10,000	1,684	6,69	13,3
Pazopanib	10,000	2,771	4,568	15,432



Şekil-4: Sunitinib ve pazopanibin PFS karşılaştırma eğrisi

Tüm sağ kalım oranlarına baktığımızda sunitinib ($25\pm 5,28$) ile pazopanib ($26\pm 1,2$) arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi ($p:0,881$). Tablo 5 ve şekil 5 te sonuçlar görülmektedir.

Tablo-5: Sunitinib ve pazopanibin tüm sağ kalım oranlarının karşılaştırılması				
İlaç	Tüm sağ kalım ortalama süre(ay)	Standart sapma	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Sunitinib	25,000	5,28	14,63	35,36
Pazopanib	26,000	1,2	23,63	28,36

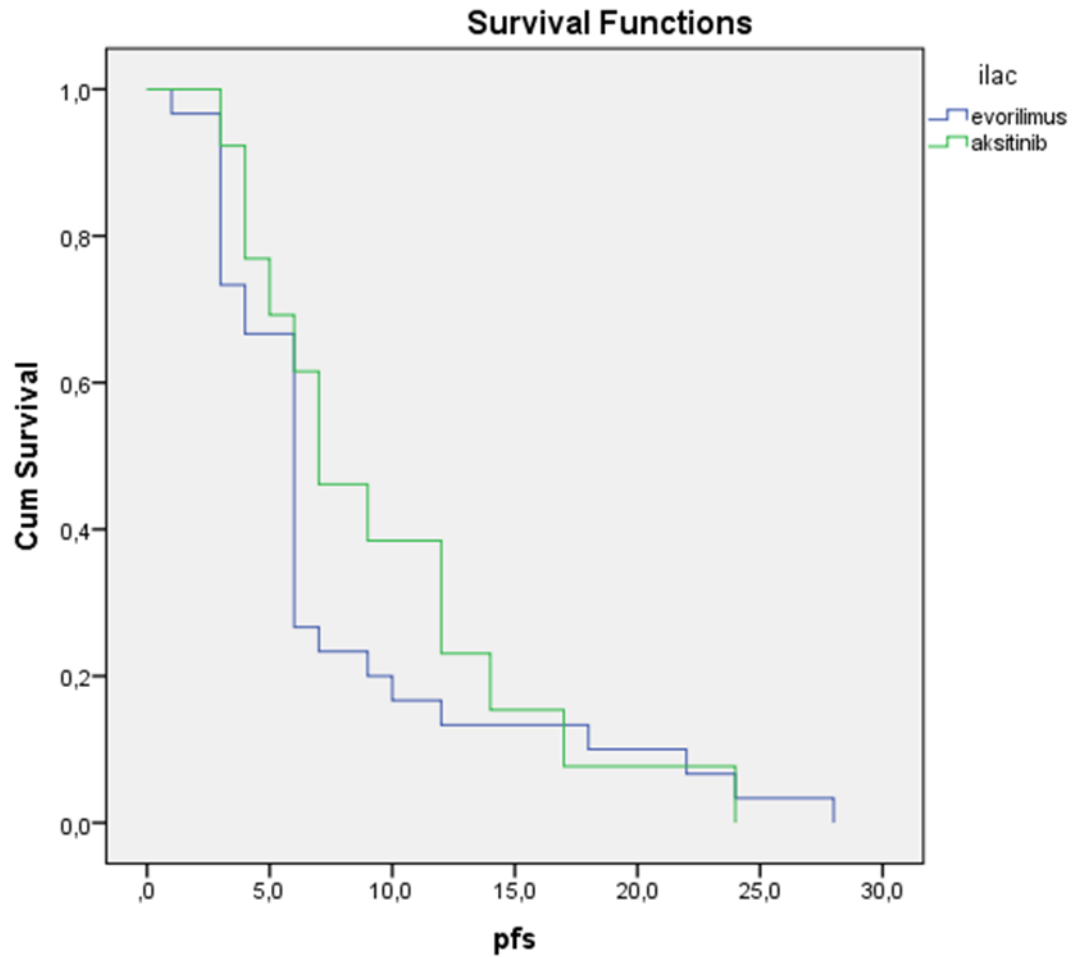


Şekil-5: Sunitinib ve pazopanibin tüm sağ kalım karşılaştırma eğrisi

İkinci seçenek tedavilerde anlamlı sayıya sahip, everolimus ve aksitinib alan iki grup karşılaştırıldı. Everolimus alan grupta 13, aksitinib alanda 2 kişi

yan etki ve ani ölüm nedeniyle anlamlı süre tedavi takibi ve değerlendirilmesi yapılamadığı için analize alınmadı. Progresyonsuz sağ kalımlarda everolimus ($6\pm 0,404$) ile aksitinib ($7\pm 1,797$) anlamlı fark saptanmadı ($p:0,500$)

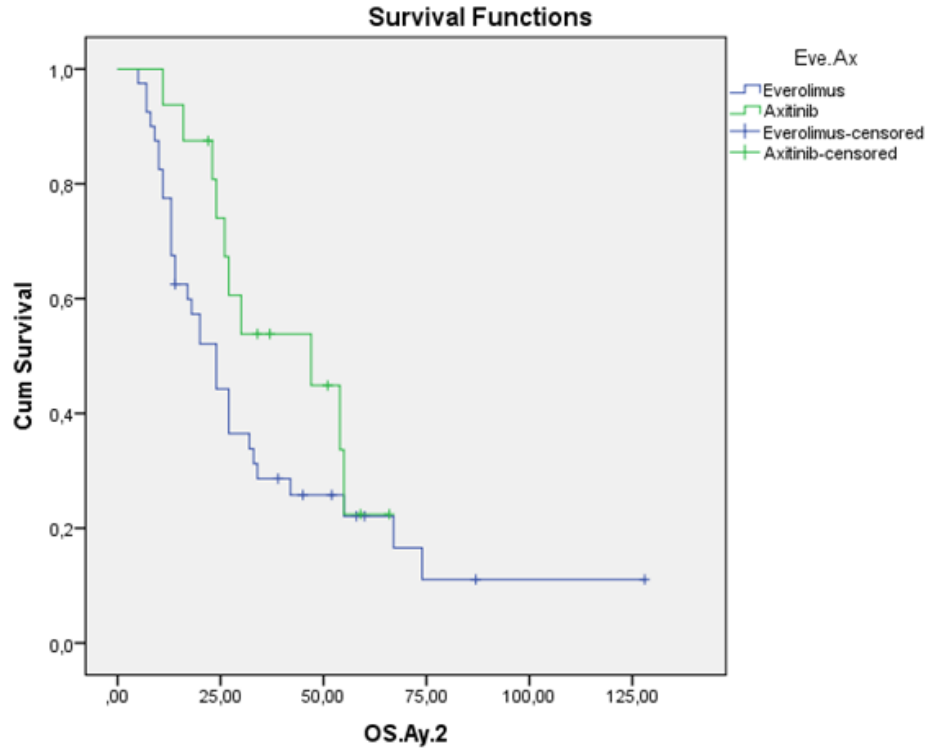
İlaç	Progresyonsuz sağ kalım ortalama süre(ay)	Standart sapma	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Everolimus	6,000	0,404	5,209	6,291
Aksitinib	7,000	1,797	3,477	10,573



Şekil-6: Everolimus ve aksitinibin PFS karşılaştırma eğrisi

Tüm sağ kalımlara baktığımızda everolimusa göre erken dönemde aksitinib için lehine hafif üstünlük saptandı. Fakat tüm tedavi dönemi karşılaştırmasında everolimus (24±3,658) ve aksitinib (47±17,175) arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,166). Tablo 7 ve şekil 7 te sonuçlar görülmektedir.

Tablo-7: Everolimus ve aksitinib tüm sağ kalım karşılaştırma sonuçları				
İlaç	Tüm sağ kalım ortalama süre(ay)	Standart sapma	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Everolimus	21,000	16,830	14,63	31,170
Aksitinib	47,000	17,175	13,337	80,663



Şekil-7: Everolimus ve aksitinibin tüm sağ kalım karşılaştırma eğrisi

Yan etki profili çok geniş olarak saptandı, tüm sunitinib kullanan hastalarda görülen yan etkiler Tablo 8 de belirtilmektedir.

Tablo-8: Sunitinib yan etki sayısı/oranları(%)			
Renal yetmezlik	9/10,8	Anemi	2/2,4
Mukozit	9/10,8	Hiperurisemi	2/2,4
Hipertansiyon	8/9,63	Hiperurisemi	2/2,4
Lökopeni	8/9,63	Hemoptizi	2/2,4
Bulantı	6/7,22	Hematüri	2/2,4
Hipotiroidi	6/7,22	Proteinüri	1/1,2
Trombositopeni	5/6,02	Hipopotasemi	1/1,2
Dermatit	5/6,02	Nöropati	1/1,2
Hepatotoksisite	5/6,02	Ödem	1/1,2
Diyare	4/4,81	Hiponatremi	1/1,2

Tüm seçeneklerde değişen oranlarda kullanılan pazopanib için toplam yan etkiler ve oranları aşağıdaki Tablo 9 de belirtilmiştir.

Tablo-9: Pazopanib yan etki sayısı ve oranları(%)			
Hipotiroidi	3/17,64	Hepatotoksisite	1/5,8
Bulantı	2/11,76	Lökopeni	1/5,8
Diyare	2/11,76	Trombositopeni	1/5,8
Mukozit	2/11,76	Kalp yetmezliği	1/5,8
Dermatit	1/5,8		

Tüm seçenek tedavilerde az sayıda tercih edilmiş olan sorafenibin yan etkisi olarak 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada renal yetmezlik ve 1 hastada el-ayak döküntüsü görüldü.

Everolimus alan tüm hastalarda görülen yan etki dağılımları Tablo 10 da görüldüğü şekildedir.

Tablo-10: Everolimus yan etki sayı ve oranları(%)			
Renal yetmezlik	3/6,52	Bulanti	1/2,17
Mukozit	3/6,52	Anemi	1/2,17
Dermatit	3/6,52	Tromboz	1/2,17
Ödem	3/6,52	Kalp yetmezliği	1/2,17
Hiperpotasemi	2/4,34	Hiperlipidemi	1/2,17
Hipotiroidi	2/4,34	Pnömonit	1/2,17

Tüm seçeneklerdeki aksitinib kullanan hastalarda görülen yan etki dağılımları Tablo11 da görüldüğü gibidir

Tablo-11:Aksitinib yan etki sayı ve oranları(%)			
Hipertansiyon	4/14,28	Diyare	1/3,57
Hiperglisemi	2/7,14	Hemoptizi	1/3,57
Renal yetmezlik	1/3,57	Hiperpotasemi	1/3,57
Mukozit	1/3,57	El-ayak döküntüsü	1/3,57

Üçüncü seçenek ve sonrasında tercih edilen nivolumab için yan etki olarak, bu tedaviyi alan toplam 7 hastadan 1 tanesinde renal yetmezlik, 1 hastada hemoptizi gözlemlendi. Bevazicumab için herhangi bir yan etki gösterilmedi.

TARTIŞMA

Renal hücreli kanser, tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturan, erkeklerde yedinci, kadınlarda dokuzuncu en sık kanser tipi olarak bilinmektedir. Siegel R. ve ark. (160) tarafından yapılan istatistiksel incelemeye dayanarak erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre %50 oranında daha fazla iken, görülme yaşı ortalama 65'tir. Fakat bizim çalışmamızda kadınlarda görülme sıklığı, erkeklere oranla 3 kat fazla iken, iki cinsiyette tanı konma yaşı ortalama 56 olarak saptanmıştır.

Histopatolojik dağılımdaki oranlarda Rini Bl ve ark tarafından %60-70 sıklıkla berrak hücreli tipin en sık görülen tip olduğu, sonrasında sırayla papiller (%5-15), kromofobik (%5-10), onkositik (%5-10), toplayıcı kanal (<%1) tiplerinin geldiği ortaya konmuştur (161). Bizim çalışmamızda da %33,3 oranında patolojik tanısı net ortaya konmamış veya tanı tarihiyle ilgili olarak kayda ulaşılamamış popülasyon haricinde, analize dahil edilen tüm metastatik renal hücreli kanserde benzer şekilde %38,4 oranla en sık berrak hücreli kanser en sık görülen histopatolojik tip olup, ikinci sırada %9,1 ile papiller tip ikinci en sık tiptir. Sonrasında sırayla görülen eozinofilik (%9,1), kombine tipler (berrak+ papiller, papiller+ eozinofilik, berrak+ eozinofilik gibi) (%8,1), sarkomatoid (%2) tipler bilinen çeşit ve sıralamaya göre farklılık göstermektedir.

Tedavi seçeneklerinde etki ve yan etki noktasında büyük hasta gruplarıyla belirgin üstünlüğü saptanan bir ajan gösterilmese de birbirlerine çeşitli üstünlükleri mevcuttur. İmmünoterapinin ileri RHK'lu bazı hastalarda objektif tümör yanıtlarını indüklemeye kabiliyeti cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak interferon-alfa, interlökin-2 ve otolog tümör aşılarının değerlendirilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, çoklu randomize çalışmalar ile bu yaklaşımlardan herhangi birinden sağkalım yararı sağlanmadığı gösterilmiştir. Nefrektomi veya lokorejyonel tedaviler sonrasında adjuvan amaçlı ya da ileri dönemde saptanan-ki vakaların çoğunluğu belirgin semptom

verdiği aşamada metastatik saptanmaktadır-renal hücreli kanserlerde kullanılan sistemik tedavilerin ilk seçeneği olarak, dünyada, yan etki yönetimi zor olması sebebiyle, ancak Karnofsky risk skalasında risk skoru düşük ve müdahale edebilecek sağlık merkezine ulaşma imkanı rahat olan populasyonda interlökin-2 ve nivolumab (anti-PD 1) lı rejimler tercih edilmekte, eğer bu ajanlara uyum sağlanamazsa moleküler hedefli terapiler başlanmaktadır. Fakat ülkemizde sosyal sigorta kapsamında, metastatik renal hücreli karsinomlu (RHK) hastalarda ilk sistemik tedavi seçeneği olarak interferon- α (IFN- α) kullanılabilir. Dolayısıyla sağlık uygulama tebliği (SUT) üzerinde yapılacak değişikliklere kadar sürecek şekilde çalışmamızda da, dahil edilen tüm metastatik RHK lu vakalarda değişen sürelerde IFN- α tedavisi uygulanmıştır. Hepsinde yan etki veya progresyon nedeniyle tedavi değişikliği yapılmış, moleküler hedefli tedavilere geçilmiştir. İleri dönem RHK hastalarının tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri; sorafenib, bevacizumab, sunitinib ve pazopanib yanı sıra rapamisin memeli hedef inhibitörleri temsirolimus ve everolimus'un da plasebo ve immünoterapi alan gruplara kıyasla, birinci ve ikinci seçenek tedavilerde progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği (PFS) yönünde çalışmalar mevcuttur (5,162-164).

Pazopanib, VEGF, trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ve Kit reseptörleri ile ilişkili TKI'leri inhibe eden oral bir ajandır. Pazopanib'in aktivitesi başlangıçta, iyi veya orta derecede riskli hastalığa sahip olan pazopanib veya plaseboya random şekilde atanan 435 hastayı içeren bir faz III çalışmasında gösterildi (165). Yaklaşık yarısı tedavi naif ve diğer yarısı öncesinde sitokin tedavisi almıştı. Pazopanib plasebo ile karşılaştırıldığında: gözlenen sonuçlarda pazopanib için PFS de belirgin bir artış (medyan, 9'a karşı 4 ay, tekrarlama için tehlike oranı HR 0,46, %95 GA 0,34-0,62) mevcutken, genel sağkalımda anlamlı fark yoktu (medyan, 23'e karşı 21 ay, HR için mortalite 0,91, %95 GA 0,71-1,16). Bununla birlikte, genel sağkalımda fayda olmaması büyük olasılıkla yüksek çapraz geçiş oranından ve plasebo kolundaki

hastalardaki hastalık ilerlemesinden sonraki diğer tedavilerin kullanılmasından kaynaklanmıştır.

PROTECT çalışmasında, tamamen rezeke edilen RHK tanılı, hepsi metastatik olmayan 1538 hasta, randomize olarak pazopanib veya plasebo grubuna atanmıştır (166). Protokol, çalışma başında 403 hastaya pazopanibin 800 mg/gün olarak başlanması şeklinde iken daha sonraki hastalarda hepatoksisite riski artışı nedeniyle 600 mg/gün dozuna indirilip başlanması şeklinde değiştirilmiştir. Araştırmanın birincil son noktası olan 600 mg/gün analiz için PFS, pazopanib ve plasebo arasında istatistiksel olarak farklı değildir (üç yıllık oran %67'ye karşı %64, HR 0,94, %95 CI 0,77-1,14). Başlangıçta pazopanib 800 mg / gün'e ayrılanlarda anlamlı bir fark görülmüştür (%66'ya karşı %56, İK 0,66, %95 CI 0,49-0,90).

Sunitinib, VEGF reseptör TKI'lerini ve PDGF reseptörü ve c-kit onkojeniyile ilişkili diğer TKI'leri inhibe eder. Kullanımı, yapılan çalışmalara dayalı olarak üç haftalık döngüler halinde (50 mg'lık tedaviyi aldığı iki hafta, tedavi almadığı 1 hafta şeklinde)dir. Sunitinib faydası, randomize sunitinib ve IFNa grubuna atanan 750 hastadan oluşan faz III çalışmasında gösterildi (5,167). Yanıtlarda (sırayla %47 ye karşı %12), PFS de (11'e karşı 5 ay, İK 0,54) ve genel sağkalımda (medyan, 26.4'e karşı 21.8 ay, İK 0,82,%95 GA 0,67-1,00) anlamlı etkili bulundu. S-TRAC çalışmasında, yüksek riskli berrak hücreli RHK tanılı olan 615 hasta randomize olarak sunitinib'e (altı haftalık döngüden dört hafta boyunca 50 mg/gün) veya plaseboya atandı. Ortalama 5.4 yıllık takipte, araştırmanın birincil son noktası olan DFS, sunitinib alan grupta anlamlı şekilde arttı (beş yıl median 6,8'e karşı 5,6 yıl, 59,3'e karşı% 51,3 hastalısız, İK 0,76, %95 CI 0,59-0,95).

ASSURE çalışmasında, orta, yüksek veya çok yüksek riskli RHK tanılı, tamamen rezeke edilen 1943 hasta randomize olarak bir yıl kadar süreyle sunitinib, sorafenib veya plasebo grubuna atanarak izlenmiştir. Bu çalışmada Haas NB ve ark. bu üç grup arasında PFS (Sırasıyla sunitinib, sorafenib ve plasebo için medyan 5,8 , 6,1 ve 6,6 yıl. Plaseboya karşı sunitinib için tehlike oranı [HR] 1.02,% 97.5 CI 0.85-1.23, plaseboya karşı sorafenib için,

HR 0,97, % 97,5 CI 0,80-1,17) ve OS(plaseboya karşı sunitinib için HR 1,17,% 97,5 CI 0,90-1,52, plaseboya karşı sorafenib için HR 0,98, %97,5 CI 0,75-1,28) açısından hiçbir anlamlı fark saptamamıştır (168).

Bazı faz III randomize çalışmalarda ileri / metastatik RHK tanılı, tedavi naif hastalarda, pazopanib doğrudan sunitinib ile karşılaştırılmıştır. Randomize 1110 hastayla yapılan pazopanib veya sunitinib etkinlik çalışmasında, sırayla cevap oranında anlamlı fark görülmüşken (%31'e karşı %25), PFS (medyan, 9,4 a karşı 8,4 ay, İK 1,05, %95 GA 0,90-1,22), OS(medyan, 29.1'e karşı 28.3, İK 0.92,% 95 GA 0.79-1.06) arasında fark gözlenmedi(67). COMPARZ çalışması(160) da pazopanibin progresyonsuz sağ kalım(PFS)'ye göre sunitinib ile karşılaştırıldığında noninferioritesini gösteren randomize, açık etiketli, paralel gruplu bir çalışmadır. Bunun yanı sıra pazopanib alan hastalar, 14 sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi karşılaştırmasında 11'inde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi puan almışlardır ve tedavinin ilk 6 ayında sunitinib alan hastalarla karşılaştırıldığında, işe yaramayan tıbbi kaynak kullanım oranlarının nominal olarak düşük olduğu belirtilmiştir.

İnterferon sonrası geçilen diğer tedavi seçenekleri, çalışmamızda sırayla birinci, ikinci, üçüncü..vs şeklinde sıralandırılmıştır. Birinci seçenek olarak başladığımız tedaviler(Birinci seçenek olan grup tirozin kinaz inhibitörü grubudur): Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib dir. Bizim çalışmamızda interferon sonrası birinci seçenek tedavide PFS, tüm sağ kalım (OS) karşılaştırmasına da sunitinib ve pazopanib dahil edilmiş, sorafenib grubu sayı yetersizliği nedeniyle dahil edilmemiştir. Analiz sonuçlarımızda PFS (sunitinib:10±1,684ay, pazopanib:10±2,771ay, p:0,681) ve OS (sunitinib:25±5,28ay, pazopanib:26±1,2ay, p:0,881) açısından sunitinib ve pazopanib arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

RECORD-3 çalışmasında ilk seçim terapide sunitinib everolimusa üstün görüldü (169). Öncesinde tedavi görmüş hastalarla yapılan faz 3 çalışmasında nivolumab (137) ve cabozantinib (170) everolimus a üstün olarak sonuçlandı.

İlk seçenek tirozin kinaz inhibitör(TKI)lerinde belirlenen yan etki oranlarına baktığımızda, ASSURE çalışmasında grade 3 veya daha büyük toksisite plaseboya kıyasla hem sunitinib hem de sorafenib ile anlamlı şekilde artmıştır (168) (hipertansiyon %17 ve %16'ya karşı %4, el ayak sendromu %15 ve %33'e karşı %1, döküntü %2 ve %15'e karşı %1'in altında ve yorgunluk %18 ve %7 karşısında %3). S-TRAC çalışmasında toksisite, plaseboya kıyasla sunitinib ile anlamlı şekilde artmış olup, en sık görülen yan etkiler palmar-plantar eritrosistezi ve hipertansiyondur (161).

PISCES(randomize çift kör) çalışmasında, toksisite farklılıklarının hasta tercihlerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için pazopanib ve sunitinib için toleransları karşılaştırılmıştır (171). 169 hastaya randomize olarak 10 haftalık iki ilaçtan biri uygulaması sonrasında washout süresinin ardından 10 haftalık alternatif ajan kullanımı yapıldı, sonunda hastanın ve klinisyenin tercihleri anketlerle belirlendi. Sonuçlarda hastanın (%22 ye karşı %70) da klinisyenin(%22 e %61) de tercihleri sırayla sunitinibe karşı pazopanip için daha yüksekti

Bizim çalışmamızda sunitinib alan 82 hastadan 34 ünde (%42,6) yan etki görülmüştür. Tablo 7 de belirtildiği gibi 20 kadar farklı yan etki gözlenen hastalarda en sık renal yetmezlik, mukozit, hipertansiyon, lökopeni mevcuttur. Pazopanib alan 13 hastanın 4 ünde (%30,76) görülen yan etki dağılımı Tablo 8 de belirtilmiş olup, en sık mukozit, hipotiroidi gözlenmiştir. Sorafenib yan etkisi olarak 4 hastanın 1 inde hipotiroidi, 1 hastada renal yetmezlik, 1 hastada hiperpotasemi ve 1 hastada el-ayak döküntüsü görülmüştür.

İlk seçim tirozin kinaz inhibitörlerinde progresyon gösterildikten sonra genellikle tedavi seçimi başka bir tirozin kinaz inhibitörü (örneğin VEGF aracılı endotelial hücre proliferasyonunu potent olarak inhibe eden aksitinib gibi) veya mTOR(mammalian target of rapamycin-rapamisininin memeli hedefi) inhibitörü olan everolimus olmaktadır. İkinci seçim ve sonrasındaki tedavi etki ve yan etkilerini karşılaştıran randomize çalışmalar mevcuttur.

Buchler T. ve ark. yaptıkları çalışmada TKI'leri takiben ikinci (n = 350) veya üçüncü (n=112) hedefli ajan olarak, everolimus alan 483 hastayı inceledi.

Hedefe yönelik tedavinin ikinci veya üçüncü basamağında everolimusun başlangıcından itibaren ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS), her iki alt grup için 6,1 ay idi (P = 0,863). TKI-TK-everolimus (n = 112) ve TK-everolimus-TKI (n=27) sekansları ile 3 sıra tedavi alan hastalar için ilk hedef ajan başlangıcından üçüncü hedef ajan üzerine progresyona kadar olan ortalama toplam PFS 28,3 aylara karşılık 31,3 ayda (P=0,16), genel sağ kalımda anlamlı bir fark yoktu. Çalışma sonucunda etkinlik değişimi olmadan, toksisitesinden kaçınma amaçlı everolimusun 3. sıraya ertelenebileceği, 3 seçenek alabilen %13 gibi çok düşük oranda hasta grubu olduğu görüldü (172).

Sherman S. ve ark., RECORD-1 çalışmasında sunitinib sonrası progresyon gösteren hastalarda everolimus cevabını araştırdılar (173). Randomize everolimus ve plasebo koluna atandığı popülasyonunda kullanımını araştırdıkları PFS de everolimusun plaseboya anlamlı üstünlüğü görüldü (PFS 4,6'ya karşı 1,8 ay, İK = 0,22;%95 CI, 0,09-0,55, tehlike oranı HR = 0,33; %95 GA, 0,25-0,43, P 0 0.001).

Randomize Faz III AXIS çalışmasıyla sunitinibe cevapsız hastalarda aksitinib, sorafenib tedavi cevabı karşılaştırıldı. Aksitinibin, sorafenibe oranla PFS (6,7'ye 4,7 ay; p <0,0001) ve iyileştirilmiş objektif cevap oranının (%19'a karşı %09; p=0,0001) anlamlı yüksek olduğu gözlenerek, aksitinibin bir sistemik tedavinin başarısız olmasından sonra ileri veya metastatik RHKda onaylanmasıyla sonuçlanmıştır. Ancak, genel sağkalım aksitinib, sorafenib ile benzerdir. Aksitinib ile ilişkili sık karşılaşılan advers olaylar diyare, hipertansiyon ve yorgunlukları içermiştir. Bu çalışmanın sonucunda uzman fikri olarak aksitinibin iyi tolere edilen, ileri veya metastatik RHK olan hastalarda ikinci basamak tedavide yarar sağlayan tirozin kinaz inhibitörü olduğu ortaya konmuştur. Fakat aynı sınıftaki diğer tirozin kinaz inhibitörleri gibi, aksitinib genel sağ kalımı uzatmaması nedeniyle, her bir hasta için sonuçları en üst düzeye çıkarmak için aksitinib de dahil olmak üzere ikinci seçenek tirozin kinaz inhibitörü tedavisinin seçimi dikkatle düşünülmelidir (174).

Sherman S. ve ark. sunitinib başarısız hastalarda ikinci tedavi seçeneği olarak everolimus ve aksitinib etkinliğini RECORD-1 ve AXIS

çalışmaları üzerinden indirekt olarak analiz etti (175). RECORD-1 ortalama yaşı, aksitinib popülasyonuna kıyasla, everolimus popülasyonu için hafif düşük kaldı. MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) kriterlerine dayanan zayıf riskli hastaların oranı, RECORD-1'de (%30) AXIS'e (%36) göre daha düşüktü örtüşen benzer median PFS puan tahminleri (4.7 ve 4.8 ay), everolimus ve axitinib'in benzer etkinliğe sahip olduğunu düşündürmektedir.

Aksitinib için yan etki açısından randomize bir faz II çalışmasında 213 hasta dört hafta boyunca axitinib (günde iki defa 5 mg) ile tedavi edildi ve uygun hastalara ek olarak aksitinib doz titrasyonu ile daha ileri tedavi (günde iki kez 5 ila 7 ila 10 mg arasında tolerabilite), diğer kısma axitinib ile plasebo doz titrasyonu uygulandı (176). Uygunluk kriterleri; dört hafta sonunda şiddetli hipertansiyon (kan basıncı $\leq 150 / 90$ mmHg ve iki veya daha az eşzamanlı antihipertansif ilaç), grade 3/4 axitinib ile ilişkili toksisiteler yoktu. Tüm hastalar arasında progresyonsuz sağkalım ortancası 14.5 ay ve objektif cevap oranı %48 idi. Daha yüksek bir axitinib maruziyeti (eğri altında 24 saat boyunca ölçülen alan [AUC₂₄] ≥ 300 ng · h / mL), daha yüksek bir objektif cevap oranı (%59'a karşı yüzde 40) ve progresyonsuz sağkalımdaki iyileşme ile anlamlı ilişkili olduğu gösterildi (14 karşı 11 ay). Birinci döngüde 15. günde diastolik kan basıncındaki artış, sonuçlardaki iyileşme ile ilişkilendirildi. Daha düşük diastolik kan basıncına sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında diastolik kan basıncının ≥ 90 mm / Hg olan hastalarda, objektif cevap oranları (%65'e karşı %50) ve medyan progresyonsuz sağkalım (23 ay - 14 ay) daha yüksekti.

Bizim çalışmamızda interferon ve tirozin kinaz inhibitörü kullanımı (TKI) sonrasında, ikinci seçim olarak belirttiğimiz tedaviler içinde everolimus ve aksitinib için karşılaştırmalı etkinlik ve yan etkiler incelendi. PFS açısından everolimus ($6 \pm 0,404$ ay) ile aksitinib ($7 \pm 1,797$ ay) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,500$). Tüm sağ kalım (OS) açısından da iki ajan arasında anlamlı fark görülmedi (everolimus: $24 \pm 3,658$, aksitinib: $47 \pm 17,175$ ay, $p:0,166$).

Yan etki profillerine baktığımızda everolimus alanların % 19,27 sinde, aksitinib alanların %20 sinde yan etki gözlenmiş olup, bu yan etkiler içinde Tablo 10 da belirtildiği gibi everolimusta en sık renal yetmezlik, mukozit, dermatit, ödem, Tablo 11 de görüldüğü şekilde aksitinib alanlarda en sık hipertansiyon ve hiperglisemi saptandı.

Sonuç olarak çalışmamız; birimimiz, Uludağ Üniversitesi Onkoloji bölümünce 01.01.1998- 31.12.2016 tarihleri arasında takip edilmiş, metastatik renal hücreli karsinom tanılı, en az bir tirozin kinaz inhibitör almış 98 hastanın retrospektif olarak demografik, histopatolojik özellikleri ve tedavi değerlendirmesi yapıldı. Ülkemizdeki sosyal sigorta kapsamında ilk basamak olarak interferon alfa ($ifn \alpha$) ödeme kapsamında olduğu için tüm hastalarımız $ifn \alpha$ tedavisi aldı ve sonraki tedavi tercihleri değerlendirildi. Tedavi cevaplarında, $ifn \alpha$ sonrasındaki birinci tedavi seçeneklerinden sunitinib ve pazopanip, ikinci tedavi seçeneklerinden aksitinib ve everolimus yanıtları karşılaştırıldı. Literatürde tirozin kinaz inhibitörü ve sonrasında tercih edilebilen m TOR inhibitörlerinin plaseboya kıyasla yapılan çalışmalarda anlamlı yanıt görülmüş olup, genel olarak birbirlerine etki bakımından anlamlı üstünlükleri yoktu. Yan etki profillerinde farklar gözlemlendi. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da literatüre paralel şekilde sunitinible pazopanib arasında ve everolimusla aksitinib arasında benzer sağkalıma rastlandı, geniş yan etki profilleri, özellikle renal parametrelerde bozukluk, cilt döküntüsü, mukozit, hipertansiyon ve elektrolit bozuklukları gözlemlendi. Üçüncü seçenek tedaviye geçen RHK tanılı hasta oranı oldukça düşük olup, tedavi seçimlerindeki asimetric dağılım nedeniyle tüm seçenekler arasında karşılaştırma yapılacak sayı elde edilmedi.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
2. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2397-400.
3. Stafford HS, Saltzstein SL, Shimasaki S, Sanders C, Downs TM, Sadler GR. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival. *J Urol.* 2008;179(5):1704-08.
4. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-57.
5. "Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: *Journal of Clinical Oncology: Vol 27, No 22*".
6. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114(1):101-8.
7. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1305-11.
8. Gordon SC, Moonka D, Brown KA et al Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(4):1066-73.
9. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol.* 2003;59(3):153-9.
10. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70(10):1777-82.
11. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):801-7.
12. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):277-85.
13. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-77.
14. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology* 2005; 66:1186 -91 .
15. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ Jr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 1976; 8: 201-6

16. PINALS RS, KRANE SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38(443): 507–19.
17. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14(4):216-22.
18. Cherukuri SV, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* 1977; 10(2):93-7.
19. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 2000; 14(4):216-22.
20. Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, et al. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977; 117(4): 433–8.
21. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122(3):214-22.
22. Utz DC, Warren MM, Gregg JA, et al. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc* 1970; 45(3):161-9.
23. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997; 158:1684-7.
24. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978; 119(4):468-71.
25. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14(4):216-22.
26. Cherukuri SV, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* 1977; 10(2):93-7.
27. Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, et al. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977; 117:433-8.
28. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968; 122:214-22.
29. Utz DC, Warren MM, Gregg JA, et al. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc* 1970; 45:161-9.
30. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997; 158:1684-7.
31. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978; 119:455-64.
32. Cranston WI, Luff RH, Owen D, Rawlins MD. Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:459-67.
33. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Presentations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1997; 20:226-32.
34. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest* 1995; 95:2846-52.
35. Weissglas M, Schamhart D, Löwik C, et al. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J Urol* 1995; 153:854-7.

36. Robertson RP, Baylink DJ, Marini BJ, Adkison HW. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:164-7.
37. Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14:216-30.
38. Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 1990; 75:577-60.
39. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73:426-41.
40. Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230:403-15.
41. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86:203-40.
42. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, et al. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* 2002; 168:1378-80.
43. Sidhom OA, Basalae M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153:2043-50.
44. Sun MR, Ngo L, Genega EM, et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes--correlation with pathologic findings. *Radiology* 2009; 250:793-96.
45. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:59-62.
46. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990; 144:243-9.
47. Semelka RC, Shoenut JP, Magro CM, et al. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3:597-602.
48. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:825-30.
49. Wu HC, Yen RF, Shen YY, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 49(4):267-71.
50. Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, et al. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol* 1997; 52:510-5.

51. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995; 197:589-92.
52. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003; 169:71-6.
53. Sánchez-Ortiz RF, Madsen LT, Bermejo CE, et al. A renal mass in the setting of a nonrenal malignancy: When is a renal tumor biopsy appropriate? *Cancer* 2004; 101:2195-200-04.
54. Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, et al. Kidney. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.739-42.
55. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet* 1998; 352:1691-96.
56. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182:854-59
57. Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173:33-8.
58. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology* 2006; 68:287-92.
59. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177:59-63.
60. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2015; 194:310-6.
61. Waters WB, Richie JP. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. *J Urol* 1979; 122:306-11.
62. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991; 145:20-7.
63. Cherrie RJ, Goldman DG, Lindner A, deKernion JB. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma. *J Urol* 1982; 128:910.
64. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 78:99-103.
65. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25:149-55.
66. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769-74.
67. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763-9.

68. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183:1309-13.
69. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 182:2132-7.
70. Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:235-40.
71. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163:1090-3.
72. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649-52.
73. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988; 61:1639-42.
74. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177:430-5.
75. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 109:868-72.
76. Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 165:430-33.
77. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-9.
78. Karakiewicz PI, Trinh QD. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 109:868-71.
79. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005; 104:511-14.
80. Ficarra V, Novara G, Galfano A, et al. The 'Stage, Size, Grade and Necrosis' score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103:165-69.
81. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-33.
82. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107:1793-7.
83. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175:859-61.

84. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 145:248-52.
85. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* 2004; 172:2167-70.
86. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-8.
87. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4559-62.
88. Pantuck AJ, Wieder J Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 18:3500-05.
89. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58:141-4.
90. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Improved Prognostication of Renal Cell Carcinoma Using an Integrated Staging System. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1649-57.
91. Zisman A, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Validation of the ucla integrated staging system for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3792-6.
92. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 2007; 109:205-8.
93. Kosari F, Parker AS, Kube DM, et al. Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5128-31.
94. Jones J, Otu H, Spentzos D, et al. Gene signatures of progression and metastasis in renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5730-4.
95. Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Yan G, et al. Molecular profiling and classification of sporadic renal cell carcinoma by quantitative methylation analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:7276-9.
96. Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 5:206-9.
97. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2461-5.
98. Klatter T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:7388-92.
99. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006; 7:556-60.

100. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112:1471-5.
101. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, et al. Oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer* 2008; 112:2676-80.
102. La Rochelle J, Klatte T, Dastane A, et al. Chromosome 9p deletions identify an aggressive phenotype of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116:4696-9.
103. Brunelli M, Eccher A, Gobbo S, et al. Loss of chromosome 9p is an independent prognostic factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2008; 21:1-6.
104. Klatte T, Rao PN, de Martino M, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:746-49.
105. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3259-62.
106. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 2013; 14:159-61.
107. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013; 499:43-8.
108. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol* 2015; 16:676-80.
109. Heng DY, Choueiri TK. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2012; :299-302.
110. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. 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* 2005; 23:832-6.
111. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011; 22:794-7.
112. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 113:1552-6.
113. Bukowski RM, Figlin RA. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 101:1402-5.
114. Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115:776-80.

115. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-9.
116. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141-4.
117. Santos Arrontes D, Fernández Aceñero MJ, García González JI, et al. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol* 2008; 179:857-60.
118. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004; 64:909-11.
119. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995; 197:589-97.
120. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 100:738-42.
121. Rendon RA, Stanietzky N, Panzarella T, et al. The natural history of small renal masses. *J Urol* 2000; 164:1143-50.
122. Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004; 64:49-55.
123. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1281-7.
124. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 14;387(10032):2008-16.
125. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375(23):2246-54.
126. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm585657.htm>.
127. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *J Oncology* 2014;298(5): 137-52.
128. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141-8.
129. Atkins MB. Management of advanced renal cancer. *Kidney Int* 2005; 67:2069-75.

130. Vogelzang NJ. Another step toward the cure of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:5017-25.
131. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20:303-11.
132. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1988; 15:195-202.
133. Stahl M, Wilke H, Schmoll HJ, et al. A phase II study of high dose tamoxifen in progressive, metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 1992; 3:167-76.
134. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol* 2015; 33:2384-91.
135. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:2765-72.
136. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-10.
137. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:760-68.
138. Klatte T, Patard JJ, Wunderlich H, et al. Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *J Urol* 2007; 177:2081-90.
139. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007; 99:296-303.
140. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2014; 32:4059-63.
141. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999; 84:405-12.
142. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159:1163-70.
143. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157:2067-77.

144. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995; 154:28.
145. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol* 2013; 190:407-15-25.
146. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996; 48:692-71.
147. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168:2395-403.
148. Baloch KG, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Radical surgery for the solitary bony metastasis from renal-cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82:62-70.
149. Kollender Y, Bickels J, Price WM, et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000; 164:1505-14.
150. Shvarts O, Lam JS, Kim HL, et al. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol* 2004; 172:867-78.
151. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000; 164:322-31.
152. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83:344-51.
153. Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* 2002; 9:618-22.
154. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008; 113:1641-50.
155. Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994; 21:589-95.
156. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed on October 07,2015)
157. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179:1227-40.
158. Klatte T, Grubmüller B, Waldert M, et al. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *Eur Urol* 2011; 60:435-46.
159. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
160. Rini BI, Campbell SC, Escudier B, Renal Cell Carcinoma, *The Lancet* Vol. 373, p 1119-32.

161. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al.. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-70.
162. Motzer vd. Efficacy of Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Lancet* 2008;372, p449-56.
163. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.
164. Davis ID, Mardiak J, et al.. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;25(6):1004-10.
165. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
166. Cai W., Zhang J., Chen Y. et al. Association of post-treatment hypoalbuminemia and survival in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma *Chin J Cancer* 2017; 36: 47-53.
167. Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 387(10032):2008-16.
168. Motzer vd. Phase II Randomized Trial Comparing Sequential First-Line Everolimus and Second-Line Sunitinib Versus First-Line Sunitinib and Second-Line Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J.Clinic Oncology* 2014;2765-72
169. Choueiri vd. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 25 Sep 2015, 373(19):1814-23.
170. Motzer vd Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *Eur Urol*. 2018 Jan;73(1):62-8.
171. Buchler vd. Efficacy of Everolimus in Second- and Third-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):569-75.
172. Akaza H., Fukuyama T. Axitinib for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma". *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Feb;15(2):283-97.
173. Rini BI, Garrett M, Poland B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol* 2013;53:491-504
174. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108:1556-63
175. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028-43

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana güç veren; annem ve ilk öğretmenim Hülya Karayel, kendi yolundan gitmek konusunda ilham vermiş olan yol göstericim, meslektaşım, babam Kadir Karayel'e ve biricik kardeşim, arkadaşım, meslektaşım Dr.Tuğba Karayel'e ,

Her zaman yanımda olan en büyük destekçim, sevgili eşim Ö.Çağrı Güvenir'e ,

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Özkan KANAT'a ve hekimlik sanatını bana öğreten, tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan tüm diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına,

Zorlu asistanlık sürecini başından sonuna kadar birlikte tecrübe ettiğim, sırt sırta verdiğim, bana gerçek ve kadim dost olmuş Dr. Buket Biçer'e, asistanlığımın son dönemindeki tez ve idarecilik çalışmalarımındaki büyük destek ve katkılarından dolayı Ahmet Bilgehan Şahin'e,

Kasım 2013 tarihinden itibaren bir ferdi olmaktan gurur duyduğum Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

27 Haziran 1987 tarihinde Manisa ili Merkez ilçesinde doğdum. Annem Hülya Karayel ve babam Kadir Karayel'in ilk çocuğuyum. H.Tuğba Karayel isminde bir kız kardeşim var. İlk ve ortaöğrenimimi Ali Rıza Çevik İlkokulu'nda tamamladıktan sonra 2001 yılında Manisa Fatih Anadolu Lisesi'ni kazandım,hazırlık ve lise birinci sınıftan sonra lise ikinci ve üçüncü sınıfı geçirdiğim Özel Doruk Kolejinden ise 2005 yılında mezun oldum. 2005-2011 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 9 ay kadar Afyonkarahisar Sinanpaşa ilçesindeki Toplum Sağlığı Merkezi'nde zorunlu hizmetimi yaptıktan sonra istifa ederek Tıpta Uzmanlık Sınavına(TUS) hazırlandım. 2013 yılında TUS'u kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iç hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda görevime devam etmekteyim.

