T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARINDA SIRALI TEDAVİDE SAĞKALIM, TOKSİSİTE VE MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

DR. OKAN TURHAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET ÖZET

ANKARA

AĞUSTOS 2021

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARINDA SIRALI TEDAVİDE SAĞKALIM, TOKSİSİTE VE MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

DR. OKAN TURHAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET ÖZET

ANKARA

AĞUSTOS 2021

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Okan TURHAN
Baba Adı	Selim
Doğum Yeri/Tarihi	İskenderun / 30.08.1992
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2016 / 16.311.116
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl: 4** **Ay:48**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Metastatik Renal Hücreli Karsinom Hastalarında Sıralı Tedavide Sağkalım, Toksisite ve Maliyet Etkinlik Analizi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Okan Turhan'ın "Metastatik Renal Hücreli Karsinom Hastalarında Sıralı Tedavide Sağkalım, Toksisite ve Maliyet Etkinlik Analizi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Ahmet ÖZET

Prof. Dr. Ahmet ÖZET
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Uzmanı Öğr. Gör.
Dip.No: 03AA054 Dip.Tes.No: 33979

ÜYE
Prof. Dr. Ömer DİZDAR

Prof. Dr. Ömer DİZDAR
Hacettepe Üniversitesi Mezunlarıdır
Diploma No: 02.22.2000
Diploma Tes. No: 9984
İç Hastalıkları - Tıbbi Onkoloji

ÜYE
Doç. Dr. Ozan YAZICI

Doç. Dr. Ozan YAZICI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Medikal Onkoloji B.D.
Tes. No: 06392105 - Uzm. Tes. No: 117 Kü?

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm aşamalarında bilgisi ve deneyimiyle yol gösterici olan, geri bildirimleriyle son halini almasında büyük emeği geçen değerli tez danışman hocam ve meslek büyüğüm sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZET'e,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimimi sağlayan, tababeti öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İlhan YETKİN başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma; bu süreçte katkıları olan tüm uzmanlarıma ve kıdemlilerime,

Tezimi oluştururken her basamağında yardımcı olan, görüşleri kıymetli Tıbbi Onkoloji yan dal araştırma görevlileri Uzm. Dr. Osman SÜTÇÜOĞLU'na ve Uzm. Dr. Fatih GÜRLER'e,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma, özellikle kuzenim ve bir dönem ev arkadaşım Dr. Ergin AYDEMİR'e ve değerli eşkıdemim Dr. Alper ŞENKALFA'ya,

Tıp fakültesi birinci sınıftan beri yanımda olan başta Dr. Yankı GEZER, Dr. Hüseyin BÜLÜÇ, Dr. Cem DİREYBATOĞULLARI ve Dr. Simge UZMAN olmak üzere tüm dostlarıma,

Anneme, babama ve kardeşime,

Hastalıkta ve sağlıkta sevgili eşim Hatice TURHAN'a

Sonsuz teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY I

TEŞEKKÜR II

İÇİNDEKİLER III

TABLO LİSTESİ VI

ŞEKİL LİSTESİ VII

KISALTMALAR DİZİNİ VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji 3

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 4

2.3. Histopatoloji 6

2.4. Semptom ve Bulgular 8

2.5. Tanı ve Evreleme 11

2.6. Prognostik Faktörler 16

2.6.1. Anatomik Faktörler 17

2.6.2. Histolojik Faktörler 17

2.6.3. Klinik Faktörler 19

2.6.4. Moleküler Faktörler 19

2.7. Prognostik Modeller 20

2.7.1. Lokalize Hastalık 20

2.7.2. Metastatik Hastalık 22

2.8. Tedavi Yaklaşımları 23

2.8.1. Lokalize Hastalık 23

2.8.2. İleri/Metastatik Hastalık 27

2.9. Takip 36

2.10. İlaçlar ve Toksisite 38

2.10.1. İmmünoterapiler (Hedefe yönelik dışı tedaviler) 38

2.10.2. Hedefe yönelik tedaviler 41

3. GEREÇ VE YÖNTEM 48

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri 48

3.2. İstatiksel Analiz 49

4. BULGULAR 50

5. TARTIŞMA 66

6. SONUÇLAR 75

7. KAYNAKLAR 79

8. ÖZET 96

9. SUMMARY 98

ETİK KURUL 100

ÖZGEÇMİŞ..... 101

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1: Histopatolojik Tipler 7

Tablo 2-2: TNM Evrelendirmesi 14

Tablo 2-3: TNM ve AJCC'ye göre 5 yıllık sağkalım oranları 17

Tablo 2-4: Lokalize RHK'de SSIGN skoru 21

Tablo 2-5: UISS risk grubu ve 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım 21

Tablo 2-6: Berrak Hücreli RHK'nin (ccRHK) Sistemik Tedavisi [132] 34

Tablo 2-7: Bazı tedavi ajanlarının yan etkileri (168) 47

Tablo 4-1: Demografik, klinik ve patolojik özellikler 51

Tablo 4-2: Hastaların tedavi basamakları 56

Tablo 4-3: Hastaların tanı anındaki bazı laboratuar değerleri 61

Tablo 4-4: İlaç gruplarının toksisite dağılımları 64

Tablo 4-5: Toplam basamak sayısı ve maliyet 65

Tablo 4-6: Birinci basamak tedavi ve maliyet 65

Tablo 4-7: Toplam 3 basamak tedavi alan hastalar ve maliyet 65

Tablo 5-1: İkinci basamak tedavide median OS/PFS, literatür karşılaştırması 69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2-1: Berrak Hücreli Dışı RHK'nin sistemik birinci basamak tedavisi(122) 35

Şekil 2-2: RHK tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik ajanların etki mekanizmaları (143)..... 38

Şekil 4-1: Cinsiyet ve OS..... 53

Şekil 4-2: ECOG ve OS 54

Şekil 4-3: Metastaz ve OS 55

Şekil 4-4: Birinci basamak tedavi ve OS 57

Şekil 4-5: Birinci basamak tedavi ve PFS 58

Şekil 4-6: Birinci basamak tedavide risk grupları ve PFS 59

Şekil 4-7: İkinci basamak tedavi ve OS..... 60

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

AUA: Amerikan Üroloji Derneği

BT: Bilgisayarlı tomogradi

ccRHK: Berrak hücreli RHK

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4

EAU: Avrupa Üroloji Birliği

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

EPO: Eritropoietin

ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

IFN-α: İnterferon alfa

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IMDC: Uluslararası Metastatik RCC Veritabanı Konsorsiyumu

mRHK: Metastatik renal hücreli karsinom

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi

mTOR-i: "Mechanistic target of rapamycin" inhibitörü

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

non-ccRHK: Berrak hücreli dışı RHK

ORR: Objektif yanıt oranı

OS: Genel sağkalım

PD-1: programlanmış hücre ölümü 1

PFS: Progresyonsuz sağkalım

RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

RHK: Renal hücreli karsinom

SSIGN: Evre, Boyut, Derece ve Nekroz Skoru

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

UISS: California Üniversitesi Los Angeles Entegre Evreleme Sistemi

USG: Ultrasonografik görüntüleme

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO/ISUP: World Health Organization/International Society of Urological Pathology

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), dünya genelinde tüm erişkin kanserlerinin kadınlarda %3'ünü, erkeklerde ise %5'ini oluşturur (1). Batı dünyasında insidansı 5,8/100.000, mortalitesi 1,4/100.000 olarak saptanmıştır (2). Hastaların %30'u metastatik hastalıkla başvurmaktadır (3).

Metastatik renal hücreli karsinomda (mRHK), ülkemizde birinci basamak tedavide interferon alfa (IFN-α) tedavisi, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) başlıca tedavi ajanları olarak kabul görmektedir. IFN-α gibi sitokin temelli tedavilerin küratif olmasa da tümör büyümesini ve hastalık progresyonu geciktirmede etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu ajanlarla tedavi edilen hastaların yanıt oranları son derece düşük olup toksisiteleri doz sınırlayıcıdır (4). İkinci ve üçüncü basamaklarda ise ek olarak mTOR inhibitörleri (mTOR-i) ve immünoterapi içeren kombinasyon rejimleri kullanılır. Spesifik olmayan tedavilerden günümüze, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi kullanılan RHK hastalarında 5 yıllık sağkalım oranlarında bir miktar iyileşme göstermiş olsa da, genel prognoz özellikle ileri evre hastalığı olan hastalar için hala kötüdür.

RHK hastalarının tedavisi ve bakımı ülkelerin sağlık sistemleri için ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), tüm RHK vakalarının yıllık ekonomik yükünün 0,60 milyar ABD Doları (USD) ile 5,19 milyar USD arasında olduğu tahmin edilmektedir ve hasta başına maliyeti 16.488 ila 43.805 USD arasındadır (5). Yeni veya daha etkili tedavi seçenekleri

keşfedildikçe doktorlar ve hastalar farklı tedavi rejimlerine yönelecektir. Bu nedenle, maliyetler ve sağlık sonuçları açısından hangi tedavi dizilerinin optimal olduğunu anlamak çok önemlidir.

Çalışmamızda ileri evre renal hücreli karsinom tanısı konan hastalarda uygulanan basamaklı tedavilerin genel sağkalıma (OS) olan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmanın ikinci amacı olarak, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toksisite ile güncel tedavilerinin ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ek olarak uygulanan tedavilerin maliyet-etkinlik açısından değerlendirmeleri de ele alınacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom (RHK), dünya genelinde en sık teşhis edilen erkeklerde altıncı, kadınlarda onuncu kanser türüdür (6).

RHK ağırlıklı olarak yaşamın altıncı ila sekizinci dekatları arasında ortaya çıkar ve tanı anında ortalama yaş 64 civarındadır. 40 yaşından önce nadiren görülür (7).

RHK tüm erişkin kanserlerinin kadınlarda %3'ünü, erkeklerde ise %5'ini oluşturur (1). Batı dünyasında insidansı 5,8/100.000, mortalitesi 1,4/100.000 olarak saptanmıştır (2). En yüksek insidans oranları Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da gözlenmiştir (8). 2016 yılına ait verilerde Türkiye'deki insidans erkeklerde 7,4/100.000, kadınlarda 3,7/100.000 olarak saptanmıştır (9). İnsidansın yıllar içinde artış göstermesi; radyolojik görüntüleme olanaklarının yaygınlaşması ve buna bağlı olarak insidental olarak tanı alan hasta sayısının yükselmesiyle ilişkilendirilmektedir (10). Artan insidansla beraber tanı anındaki tümör boyutları küçülme göstermiştir. Tanı anında metastatik hastalıkla başvurma oranları %27'lerdan %18'lere gerilemiştir (11). Yeni tedavi olanaklarının da gelişmesiyle son dekatlarda göreceli olarak sağkalım iyileşmiştir. Ancak buna rağmen ileri evre hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca %12'dir (12).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Demografik nitelikler, tütün kullanımı, fenasetin içeren analjezik kullanımı, obezite, sedanter yaşam, endüstriyel veya çevresel ajanlara maruz kalma ve metabolik sendroma (MS) ait hipertansiyon, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gibi komorbiditeler RHK ile ilişkilendirilmiştir (13).

Sigara kullanımı, RHK geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir. Hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içen populasyonda risk artışı erkeklerde yaklaşık %50, kadınlarda ise %20 bulunmuştur (14). Yirmi dört çalışmadan elde edilen verileri içeren bir meta-analizde ise tüm sigara içenler, halihazırda sigara içenler ve eskiden sigara içmiş olanlar için RHK için göreceli riskler sırasıyla 1.31, 1.36 ve 1.16 saptanmıştır (15). Ayrıca sigara kullanımının artması, hastalığın ileri evre prezentasyonunda artış ile ilişkili görünmektedir (16).

Artmış vücut ağırlığının Amerika Birleşik Devletleri'nde RHK'nin %40'ından fazlasını ve Avrupa'da ise %30'undan fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir (17). Gözlemsel çalışmalardan edinildiği üzere, tüm RHK hastalarının neredeyse yarısının vücut kitle indeksi'nin (VKİ) >30 kg/m2 olduğu görülmüş olup VKİ'de her 5 kg/m2 artışın hastalık riskinde %25-30 artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18). Obez bireylerde renal hücre kanseri gelişimini açıklamaya yönelik çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında kronik doku hipoksisi, insülin direnci, hücre-stroma etkileşimi, anjiyogenez, adipokin üretimi, obezite kaynaklı inflamatuar yanıt, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres

bulunur (19). Bununla birlikte yeni tanı almış RHK'li hastalarda artmış vücut ağırlığı daha düşük evre ile ilişkilidir (20). Dahası, metastatik hastalığı olan hastalarda RHK, normal veya normalin altında olanlara kıyasla aşırı vücut ağırlığı olanlarda daha uzun bir genel sağkalım ile ilişkilidir (21, 22). Bu hastalardaki iyileşmiş prognoz, yağ asiti sentaz enziminin azalmış ekspresyonu ile ilişkili olabilir (21).

Obezite ve hipertansiyon arasındaki yüksek korelasyona rağmen, RHK ile ilişkilerinin birbirinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Hem obez hem de hipertansif olan kişilerde risk, bu koşullardan yalnızca birine sahip olanlara göre daha yüksektir (23, 24). Hipertansiyon ve RHK arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar belirsizdir, ancak kronik renal hipoksiyi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile lipid peroksidasyonunu içerdiği varsayılmaktadır (25, 26).

Diyalize bağımlı son dönem kronik böbrek hastalarında artmış sıklıkta görülen edinilmiş kistik böbrek hastalığının normal popülasyona kıyasla 50 kata kadar artmış RHK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Erkeklerde daha yaygın görülür. Sıklıkla bilateral ve multisentriktir (28).

Epidemiyolojik çalışmalar, yoğun aspirin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) ve asetaminofen kullanımı ile RHK için artmış risk göstermiştir (29). Ancak sonuçlar tartışmalıdır. Başka geniş katılımlı prospektif çalışmaların birinde RHK geliştirme riskinin ajana göre değiştiği ve düzenli aspirin veya asetaminofen kullanımının RHK gelişimiyle ilişkili olmadığı görülmüştür (30).

2.3. Histopatoloji

Revize edilmiş WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırması, renal hücreli tümörlerin moleküler patolojik epidemiyolojisinin yeni tanımlanan özelliklerinin anlaşılmasındaki gelişmelere dayanmaktadır. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Vancouver renal neoplazi sınıflandırmasının çoğunluğu, renal hücreli tümörlerin revize edilmiş 2016 WHO sınıflandırması için de benimsenmiştir. 2016 WHO sınıflandırmasındaki renal hücre tümörlerinin mevcut ana alt tipleri, moleküler patolojik epidemiyolojilerine odaklanılarak kısaca özetlenmiştir (Tablo 2-1) (31).

Tablo 2-1: Histopatolojik Tipler

Histoloji	**Sıklık**	**Orjini**	**Morfolojik Özellikleri**
Berrak Hücreli	%65-70	Proksimal tübül	• İnce duvarlı, berrak, eozinofilik hücreler • Geyikboynuzu şeklinde damarlanma
Papiller	%15-20	Proksimal tübül	• Papiller yapı • Köpüklü makrofajlar • Nekroz ve hemoraji sık Tip 1: Küçük sitoplazma Tip 2: Geniş eozinofilik sitoplazma
Kromofob	%5-7	Kortikal toplayıcı tübül	• Belirgin hücre zarı • Düzensiz şekilli nükleus • Perinükleer halo • Soluk eozinofilik sitoplazma
Onkositik	%3-7	Kortikal toplayıcı tübül	• Çok sayıda mitokondri nedeniyle yoğun eozinofilik sitoplazma • İyi farklılaşmış neoplastik hücreler
Toplayıcı Kanal	<%2	Medüller toplayıcı tübül	• Tübülopapiller mimari • Atipik hiperplazi • Berrak sitoplazma • Hobnail hücreler
Sınıflandırılamayan	≈%5	Belirsiz	

2.4. Semptom ve Bulgular

RHK, vakaların çoğunda klinik olarak sessiz seyreder. Başvuru sırasında, bireylerin yaklaşık %25'inde ya uzak metastazlar ya da ilerlemiş lokal hastalık vardır. Lokalize hastalığı olan hastalar çok çeşitli semptomlar ve / veya laboratuvar anormallikleri ile gelebilir veya tesadüfen teşhis edilebilir. Tesadüfen teşhis edilmeyen hastalar için semptomlar ve belirtiler genellikle bitişik yapıların veya uzak metastazların invazyonu ile ilgilidir. Başvuru esnasında klasik triad (yan ağrısı, hematüri ve palpe edilebilen abdominal renal kitle) en fazla %10 oranında görülür ve kuvvetle lokal ileri hastalığı düşündürür (32). Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve halsizlik gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Erkek hastaların %2'si, testiküler venlerin tıkanması nedeniyle genellikle sol tarafta bir varikosel ile başvurabilir (33).

Güncel serilerde, daha az hastada tipik semptomlar görülmekte ve diğer endikasyonlar için uygulanan radyolojik prosedürler nedeniyle rastlantısal tanı sıklığı artmaktadır. Tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler ile bir araya gelince bu durum genel sağkalım açısından olumlu görünmektedir. 701 hastadan oluşan bir seride, tesadüfen teşhis konulanlar, beş yılda hastalığa özgü genel sağkalımda, semptomatik olanlara göre anlamlı derecede daha iyi bulundu (%76'ya karşı %44) (34).

Hastaların %25 ila %30'unda ilk başvuruda metastaz vardır. Sık görülen bölgeler arasında akciğer parankimi (%50-60), kemik (%30-40), karaciğer (%30-

40) ve beyin (%5) bulunur (33). Olağandışı metastaz bölgeleri böbrek kanserinin karakteristiğidir ve tiroid, pankreas, iskelet kası ve deri veya altta yatan yumuşak doku dahil hemen hemen her organ bölgesi tutulabilir.

Lokalize ve metastatik RHK'li hastalar arasında yapılan kapsamlı tanımlayıcı bir çalışmada anemi (vakaların% 52.1'i), hematüri (% 35.2) ve karaciğer disfonksiyonu (% 31.5) en sık görülen bulgular olmuştur (35). Anemi, hastalığın evresiyle orantısız düzeyde şiddetlidir ve biyokimyasal demir parametreleri çalışmaları kronik hastalık anemisiyle uyumludur. Bu hastalarda eritopoietin (EPO) düzeyleri de artmıştır; ancak anemi düzeyi ve hastalık evresiyle korele bulunmamıştır (36).

RHK'li hastalar %20'ye varan oranlarda paraneoplastik sendromlar belirtileri gösterebilir (37). Ya malignitenin ilk belirtisi ya da kanser nüksünün habercisi, bir paraneoplastik sendromun varlığı olabilir.

Hiperkalsemi, RHK'li hastalarda en sık görülen paraneoplastik sendromdur. Hastaların %13-%20'sini etkiler ve bunların yaklaşık %75'inin yüksek evreli lezyonları vardır; ancak hiperkalseminin varlığı veya derecesi sağkalım ile korelasyon bulunmamıştır (38-40). Metastatik ve metastatik olmayan hiperkalsemi olarak ikiye ayrılabilir. Metastatik olmayan hiperkalsemi, artmış paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (PTHrP) ve IL-6 ilişkilidir (41, 42)

RHK'li kişilerde bulunan bir başka yaygın paraneoplastik sendrom hipertansiyondur. Yaşa uygun kontroller arasında hipertansiyon insidansı %20 'ye

yakın iken, RHK'li olanların neredeyse %40'ı hipertansiyon yaşamaktadır (43). Hipertansiyon varlığı ile prognoz arasındaki ilişki net değildir (44). Bu hastalardaki potansiyel hipertansiyon mekanizmaları arasında artmış renin sekresyonu, üreteral veya parankimal kompresyon, arteriyovenöz fistül varlığı ve polisitemi yer alır (45, 46).

Polisitemi, RHK vakalarının %1 ila %8'inde kaydedilmiştir. Tümör hücrelerinden salınan ve perineoplastik hücrelerden de lokal tümör kompresyonu sonucu ortaya çıkan doku hipoksisine ikincil salgılanan EPO düzeyleri etkendir (47).

Karaciğer disfonksiyonu, RHK'li hastalarda karaciğer metastazı yokluğunda ortaya çıktığında buna Stauffer sendromu adı verilir. Nadir görülür (%3-6) (48). Karaciğer enzimlerinde anikterik geri dönüşebilir artış, alkalen fosfataz yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızında artış, trombositoz, protrombin zamanında artış ve hepatosplenomegali ile ilişkilidir. Patofizyolojisi net olmamakla beraber tümör hücreleri tarafından salgılanan granülosit-makrofaj koloni stimüle edici hormon (GM-CSF) ve IL-6 ile ilişkili olması muhtemeldir (49, 50).

RHK ile ilişkili diğer paraneoplastik durumlar arasında Cushing sendromu, hiper / hipoglisemi, sekonder amiloidoz ve bazı nöromiyopatiler yer alır (44).

2.5. Tanı ve Evreleme

Fizik muayenenin klinik olarak lokalize hastalık tanısında sınırlı rolü vardır. Bununla birlikte fizik muayenenin, ilerlemiş hastalığın belirti ve semptomlarını ayırt etmede değeri olabilir.

Böbrek malignitelerini teşhis etmek için kullanılan biyobelirteçler veya rutin laboratuvar testleri yoktur. Bu nedenle laboratuvar testleri, böbrek fonksiyonunun (glomerüler filtrasyon hızı) değerlendirilmesinde ve metastatik hastalık değerlendirmesi için faydalıdır. Renal kitle değerlendirmesi için rutin laboratuvar testleri arasında tam metabolik panel, tam kan sayımı ve idrar tahlili bulunur (51).

Şüpheli böbrek kanserini değerlendirmek ve evrelendirmek için bir dizi görüntüleme yöntemi kullanılır. Hastalıktan genellikle ultrasonografi (US) ile şüphelenilir. Böbrek kitlesini saptamada, bilgisayarlı tomografiden (BT) daha az duyarlı olsa da basit bir kisti daha kompleks kistlerden veya solid tümörlerden ayırt etmekte hızlı ve maliyet etkin bir yöntemdir. Aynı zamanda hastayı radyasyonun zararlı etkilerine maruz bırakmaz. US ile değerlendirilen kitle, kontrastlı BT'yle ileri şekilde karakterize edilir; lokal yapılarla ilişkisine ve lenf nodu tutulumuna göre evrelendirilir. Çoğu durumda, BT görüntüleme kistik kitleleri katı kitlelerden ayırt edebilir; renal ven ve inferior vena kava tutulumu hakkında bilgi sağlar. Kronik böbrek hastalığı veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <45 ml/dk/1.73m^2 olan hastalarda, iyotlu kontrast maddeler, geçici veya

kalıcı kontrast ilişkili nefropati riskine sebep olabileceğinden dikkatli olunmalıdır (52).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi ve / veya BT sonuçsuz kaldığında veya alerji/bozulmuş böbrek fonksiyonu nedeniyle iyotlu kontrast uygulanamadığında yararlı olabilir. MRG, bir neoplazmanın teşhis edildiği durumlarda özellikle yararlıdır; çünkü tümörün, toplayıcı sisteme veya damarlara invazyonunu diğer yöntemlerden daha iyi değerlendirir. Dinamik gadolinyum kontrastlı MRG papiller veya berrak hücreli RHK'yi diğer iyi huylu ve kötü huylu solid böbrek neoplazilerinden ayırt etmede faydalı olabilir; ancak tanı için doku ihtiyacını ortadan kaldırmaz (53). Akut böbrek yetmezliği veya kronik böbrek hasarı olan (GFR <30 mL/dk/1.73 m^2) hastalarda, nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle, gadolinyum bazlı kontrast kullanımından kaçınılmalıdır (54).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET) yeri, böbrek kanserinde tartışmalıdır. PET taramasının şu an için RHK'nin rutin tanısında veya nefrektomi sonrası relaps takibinde rolü yoktur (55).

Renal tümör kor biyopsisi, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile malignitenin histopatolojik olarak doğrulanmasını sağlar. Bir kitlenin hematolojik, metastatik, inflamatuar veya enfeksiyöz olduğundan şüphelenildiğinde renal kitle biyopsisi düşünülmelidir. Ameliyat öncesinde; özellikle görüntüleme çalışmalarıyla net olarak tanı konulabilen hastalarda her zaman gerekli değildir. Seçilmiş hastalarda

küçük lezyonların biyopsisi, bir malignite teşhisi elde etmek veya doğrulamak; sürveyans, kriyocerrahi ve radyofrekans ablasyon stratejilerine rehberlik etmek için düşünülebilir. Komplikasyonlar (örn. kanama veya tümör ekilmesi) nadirdir (51) (56, 57).

Renal kitlenin yönetimi için 2017 Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzu, böbrek fonksiyonu yeterliyse, önce intravenöz kontrastsız ve ardından intravenöz kontrastlı yüksek kaliteli kesitsel BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önermektedir. Hedefler aşağıdaki gibidir (51):

- Mümkünse anjiyomiyolipomu radyografik olarak ekarte et
- Lokal invaziv özellikler için değerlendir
- İlgili anatomiyi incele
- Etkilenmemiş böbreğin ve damar sisteminin durumunu belirle

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) böbrek kanseri kılavuzları ise, ilk değerlendirmenin bir parçası olarak aşağıdakileri önermektedir (58):

- Tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel, laktat dehidrogenaz (LDH)
- Tam idrar tetkiki
- Böbrek yetmezliğine bağlı olarak abdominal / pelvik BT veya kontrastlı veya kontrastsız abdominal MRG
- Akciğer grafisi

- Klinik olarak endike ise kemik taraması, beyin MRG, akciğer BT veya kor biyopsi
- Eğer ürotelyal karsinomdan şüpheleniliyorsa; idrar sitolojisi, üreteroskopi veya perkütan biyopsi
- Eğer multipl kitle varsa, ≤46 yaş ise veya aile öyküsü varsa genetik değerlendirme düşün

RHK, tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sınıflandırması olarak da bilinen, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından desteklenen evreleme sistemi kullanılarak tüm histolojik varyantlar için evrelendirilir (Tablo 2-2) (59).

Tablo 2-2: TNM Evrelendirmesi

Birincil Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤7 cm, böbrekle sınırlı.
T1a	Tümörün en büyük boyutu ≤4 cm, böbrekle sınırlı
T1b	4 cm <tümörün en büyük boyutu ≤7 cm, böbrekle sınırlı.

T2	Tümörün en büyük boyutu> 7 cm, böbrekle sınırlı.
T2a	7 cm <tümörün en büyük boyutu ≤10 cm, böbrekle sınırlı.
T2b	Tümörün en büyük boyutu> 10 cm, böbrekle sınırlı.
T3	Tümör, ana damarlara veya perinefrik dokulara uzanır; ancak ipsilateral adrenal bezin içine ve Gerota fasyasının ötesine geçmez.
T3a	Tümör renal ven veya segmental dallarına uzanır veya pelvikaliksal sistemi istila eder veya perirenal ve / veya renal sinüs yağını invaze eder; ancak Gerota fasyasının ötesine geçmez.
T3b	Tümör, diyaframın altında büyük ölçüde vena kavaya uzanır.
T3c	Tümör, diyaframın üstündeki vena kavaya büyük ölçüde uzanır veya vena kava duvarını invaze eder.
T4	Tümör, Gerota fasyasının ötesine yayılır (ipsilateral adrenal bezine bitişik genişleme dahil).

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Bölgesel lenf nodlarında metastazlar.

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz.

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

2.6. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler tarihsel olarak anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörlere ayrılmıştır. Genel olarak, anatomik ve histolojik prognostik faktörlerin kullanımı, klinik ve moleküler prognostik faktörlerin kullanımından daha yüksek düzeyde kanıtlarla desteklenmektedir (60).

2.6.1. Anatomik Faktörler

Tümör boyutu, venöz invazyon, toplayıcı sistem invazyonu, perinefrik ve sinüs yağ invazyonu, adrenal tutulum ve LN ve uzak metastaz TNM sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir (tablo 2-3) (61).

Tablo 2-3: TNM ve AJCC'ye göre 5 yıllık sağkalım oranları

Bulgular	TNM	AJCC	5 yıllık sağkalım (%, aralık)
Böbrekte sınırlı	pT1-2 N0 M0	I/II	74–96
Perinefrik yağ veya adrenal tutulumu	pT3a N0 M0	III	65–80
Venöz tutulum	pT3b-c N0 M0	III	40–60
Lokal ileri	pT4 N0 M0	IV	0–20
Lenfatik tutulum	pTX N1M0	IV	0–20
Sistemik metastaz	pTX NX M1	IV	0–10

2.6.2. Histolojik Faktörler

Histolojik faktörler arasında tümör derecesi, RHK alt tipi, lenfovasküler invazyon, tümör nekrozu ve toplayıcı sistemin invazyonu yer alır (62, 63).

Tümör derecesi, en önemli histolojik prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilir. Bir çalışmada tümör derecesine dayalı beş yıllık sağkalım oranları

histolojik derece 1, 2 ve 3-4 tümörler için sırasıyla %89, %65 ve %46 gösterilmiştir (64). Fuhrman tümör nükleer derecelendirme sistemi en sık kullanılan derecelendirme sınıflandırması olup; nükleer boyut, nükleer şekil ve nükleolar belirginliğin eşzamanlı araştırılmasına dayanmaktadır (65). Son yıllarda yerini büyük ölçüde World Health Organisation/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) derecelendirme sınıflandırmasına bırakmıştır. Bu, yalnızca derece 1-3 tümörler için nükleolar belirginliğe dayanır ve gözlemciler arası daha az değişkenlik gösterilmesini sağlar. WHO/ISUP derecelendirmesinin Fuhrman derecelendirmesine kıyasla, özellikle derece 2 ve derece 3 tümörler için üstün prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (66, 67).

En yaygın RHK beş alt tipi arasında, toplayıcı kanal ve sınıflandırılmamış RHK'li hastaların en kötü sağkalım sonuçlarına sahip olduğu iyi bilinmektedir (66). Berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK için yapılan çalışmalar, cerrahi ile tedavi edilen berrak hücreli RHK'li hastaların tek değişkenli analizde daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, evre ve tümör derecesinin de dahil olduğu çok değişkenli analizlerde bu fark ortadan kalkar (68, 69). Buna karşılık, Mayo Clinic'ten ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nden (MSKCC) tek merkezli vaka serilerinin, sırasıyla 3062 ve 1668 hastayı içeren çok değişkenli analizleri, her iki çalışmada da berrak hücreli histolojisine sahip hastalarda sağkalımın anlamlı derecede daha kötü olduğunu buldu (70, 71).

Medüller karsinomlar, sarkomatoid veya rabdoid özellikli herhangi bir histoloji, daha az yaygın varyantlar olup daha agresif kabul edilir ve daha kısa bir sağkalımla ilişkilidir (72).

Tümör nekrozu, berrak hücreli ve kromofob RHK için bağımsız bir prediktördür. Ayrıca Evre, Boyut, Derece ve Nekroz (SSIGN) skoru gibi birçok entegre evreleme sisteminin bir parçasıdır (Tablo 4) (73, 74).

2.6.3. Klinik Faktörler

Klinik faktörler arasında performans durumu (PS), semptomlar, paraneoplastik sendromlar, kaşeksi, hemoglobin, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), albümin ve kalsiyum yer alır. mRHK'deki çoklu retrospektif çalışmaların verilerine dayanarak, çeşitli klinik faktörlere dayanan prognostik modeller, büyük klinik araştırmalara dahil edilmenin ve ardından rutin risk grubu ataması ve tedavi kararlarının temelini oluşturur (75). Rutin olarak kullanılmamalarına rağmen metastatik olmayan hastalıkta prognostik yeteneklerini gösteren düşük düzeyli kanıtlar da vardır (70).

2.6.4. Moleküler Faktörler

Moleküler belirteçlerin tanımlanması, RHK biyolojisine ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yönelik yeni anlayışlara yol açmıştır. Prognostik belirteçlerle ilgili kanıtlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir. Kısaca, Ki-67, p53, PTEN gibi proliferasyon ve protein boyama belirteçlerinin yanı sıra;

karbonik anhidraz IX ve VEGF ailesi gibi hipoksi ile indüklenebilir faktör yollarının faktörleri kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (62). Ayrıca, somatik mutasyonların, gen metilasyonlarının, gen ekspresyon verilerinin, germline varyasyonlarının, CD8 ve PD-L1 gibi immün biyobelirteçlerin prognozla ilişkileri hakkında ortaya çıkan veriler vardır (76-83). Bu belirteçlerin bazıları, özellikle kombinasyon halinde kullanıldığında, mevcut prognostik modellere katkı sağlamıştır; ancak hiçbiri kapsamlı bir şekilde doğrulanmamıştır. Metodolojik sorunlar devam etmektedir. Bu nedenle, klinik pratikte rutin kullanımları şu anda önerilmemektedir (84).

2.7. Prognostik Modeller

2.7.1. Lokalize Hastalık

Bu modeller histolojik ve klinik faktörlerden oluşur. Evre, boyut, derece ve nekroz (SSIGN) skorunun (85) (Tablo 2-4) ve California Üniversitesi Los Angeles Entegre Evreleme Sistemi (UISS) (86) (Tablo 2-5) skorları sıklıkla kullanılmaktadır.

Tablo 2-4: Lokalize RHK'de SSIGN skoru

Özellik		**Skor**
Primer tümörün patolojik T kategorisi	T1a	0
	T1b	2
	T2	3
	T3	4
	T4	4
Primer tümörün patolojik N kategorisi	Nx veya N0	0
	N1	2
Tümör boyutu	<10 cm	0
	≥10 cm	1
Nükleer evre	1 veya 2	0
	3	1
	4	3
Histolojik tümör nekrozu	Yok	0
	Var	1
Skor	**Grup**	**5 yıllık metastazsız sağkalım oranı (%)**
0-2	Düşük risk	97,1
3-5	Orta risk	73,8
≥6	Yüksek risk	31,2

Tablo 2-5: UISS risk grubu ve 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım

Risk grubu	**T kategorisi**	**Fuhrman evresi**	**ECOG**	**5 yıllık hastalığa özgü sağkalım (%)**
Düşük risk	1	1-2	0	91,1
Orta risk	1	1-2	≥1	80,4
	1	3-4	Herhangi	
	2	Herhangi	Herhangi	
	3	1	Herhangi	
	3	2-4	Herhangi	
Yüksek risk	3	2-4	≥1	54,7
	4	Herhangi	Herhangi	

2.7.2. Metastatik Hastalık

Metastatik renal hücreli karsinomlu (mRHK) hastalarda riski hesaplamak için yaygın olarak, benzer iki prognostik sistem kullanılır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) / Motzer skoru aşağıdaki kriterleri içerir (87):

- Teşhisten sistemik tedaviye kadar geçen süre 1 yıldan az
- Normalin alt sınırının altında hemoglobin konsantrasyonu
- Serum kalsiyum konsantrasyonu >10 mg / dL (2.5 mmol / L)
- Laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, normalin üst sınırının 1,5 katından fazla
- Performans durumu (Karnofsky) %80'den az

Heng ve arkadaşları tarafından doğrulanan ve daha da geliştirilen Uluslararası Metastatik RHK Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modeli aşağıdaki prognostik kriterleri içerir (75) :

- Teşhisten sistemik tedaviye kadar geçen süre 1 yıldan az
- Karnofsky performans durumu %80'den az
- Normalin alt sınırının altında hemoglobin konsantrasyonu
- Düzeltilmiş serum kalsiyumu normalin üst sınırının üzerinde
- Normalin üst sınırının üzerinde trombosit sayısı
- Normalin üst sınırının üzerinde nötrofil sayısı

Her iki sistem de hastaları aşağıdaki 3 risk grubuna ayırır:

- İyi risk (risk faktörü yok)- Medyan sağkalım 20 ay (MSKCC / Motzer); 2 yıllık genel sağkalım (2y OS) %75 (IMDC)
- Orta risk (1 veya 2 risk faktörü)- Medyan sağkalım 10 ay; 2y OS %53
- Zayıf / yüksek risk grubu (3 veya daha fazla risk faktörü)- Medyan sağkalım 4 ay; 2y OS %7

2.8. Tedavi Yaklaşımları

RHK'li bir hastanın tedavisi evresine göre belirlenir.

- Lokalize hastalık: Evre I, II veya III hastalık
- İleri hastalık: Evre IV hastalık, relaps veya rekürrens

2.8.1. Lokalize Hastalık

Klinik olarak lokalize RHK açısından şüpheli sporadik kitlelerin yönetimi için bir dizi strateji mevcuttur. Dört strateji, temel bakım standartları olarak kabul edilir;

- Aktif sürveyans
- Radikal nefrektomi (RN)
- Parsiyel nefrektomi (PN)
- Ablasyon

Aktif sürveyans, yüksek cerrahi risk altındaki hastaya müdahaleyi geciktirmek veya önlemek için kabul edilebilir bir yaklaşım olabilir. Önemli komorbiditeleri veya kısa yaşam beklentisi olan ve <4 cm solid böbrek tümörleri olan yaşlı hastalarda bir seçenektir (88). Cerrahi olmayan prosedürler (örn. Kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon (RFA)) yararlı olsa da, böbrek tümörlerinin büyümesi (ortalama 3 mm / yıl) çoğu vakada düşüktür ve metastatik hastalığa ilerleme hızı % 1–% 2 oranında bildirilmiştir (89). Böbrek biyopsisi, malign olmayan tümör insidansı nedeniyle, aktif sürveyansa aday küçük kitleli hastaları yüksek doğrulukla seçmek için önerilir (90)

Radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA) veya kriyoablasyon (CA) tedavileri; küçük kortikal tümörlü (≤3 cm), özellikle kırılgan, yüksek cerrahi riskli ve soliter böbreği, bozulmuş böbrek fonksiyonu, kalıtsal RHK'si veya çoklu bilateral tümörleri olan hastalarda kullanılabilir. Ablatif tekniklerin ve geleneksel cerrahinin rekürrenssiz sağkalım oranları karşılaştırılabilir olmasına rağmen, ablatif teknikler, artmış lokal nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (91, 92). Makul hasta seçimi, bu daha az invaziv teknolojiler için son derece önemli olmaya devam etmektedir.

AUA kılavuzu, daha büyük tümörlerin (> 3,5 cm) ve düzensiz şekle veya infiltratif görünüme sahip olanların, termal ablasyon ile tedavi edildiğinde artmış nüks riski ile bağlantılı olabileceği konusunda görüş belirtmektedir (51).

2.8.1.1. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi, lokalize RHK için tek küratif tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Radikal nefrektomi, lokalize tümörü olan tüm hastalar için hala altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (93). Primer tümörün doğru karakterizasyonu, Gerota fasyasının ve ilişkili adrenal bezin tüm içeriğinin çıkarılmasını içeren bu açık ameliyat, potansiyel olarak kanserli tüm alanların çıkarılmasını sağlamak için gerekli kabul edilir (94). Parsiyel nefrektomi, soliter böbreği veya fonksiyonel olarak riskli kontralateral böbreği olanlar da dahil olmak üzere seçilmiş hastalarda veya bilateral RHK'li hastalarda daha sık kullanılmaktadır (93). Nefron koruyucu, parsiyel nefrektomi artık ameliyattan 10 yıl sonra %73'ün üzerinde hayatta kalma oranları ile ilişkilendirilmiştir (95).

2.8.1.1.1. Evre I Kanser

7 cm'ye kadar olan, organa sınırlı tümörlerde tercih edilen seçenek parsiyel nefrektomidir (PN). Bu, çok sayıda retrospektif çalışmaya ve normal kontralateral böbrek fonksiyonu olan, <5 cm olan soliter T1a-b N0M0 böbrek tümörlerinde PN ile radikal nefrektomiyi (RN) karşılaştıran prospektif, randomize kontrollü bir çalışmayı içeren sistematik bir incelemeye dayanmaktadır (96).

NCCN kılavuzu, T1a tümörleri için mümkün olduğunca radikal nefrektominin kullanılmaması gerektiğini belirterek parsiyel nefrektomiyi önermektedir. T1b tümörleri için bakım standardının ya radikal nefrektomi ya da parsiyel nefrektomi (mümkünse) olması gerektiğini belirtir (58).

AUA kılavuzu, T1 renal kitlesi olan hastalarda, kronik böbrek hastalığı (KBH) veya KBH progresyonu riskini en aza indirdiği ve mükemmel lokal kontrol dahil olmak üzere olumlu onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu için parsiyel nefrektomiye öncelik verilmesini önermektedir (51).

2.8.1.1.2. Evre II ve III Kanser

Evre II ve III hastalığı olan hastalar için küratif tedavi radikal nefrektomidir (97).

Büyük üst pol tümörleri veya BT'de anormal görünen adrenal bezleri olan hastalarda ipsilateral adrenal bez rezeksiyonu düşünülmelidir (98, 99). Görüntülemede normal adrenal bez görüldüğünde veya tümör, boyut ve konuma bağlı olarak yüksek riskli değilse adrenalektomi endike değildir (100).

Lenf nodu diseksiyonunun terapötik fayda sağladığı kesin olarak gösterilmemiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) faz III çalışması, radikal nefrektomiyle birlikte yapılan lenf nodu diseksiyonunu, tek başına radikal nefrektomiyle karşılaştırdı. Sonuçlar, iki çalışma grubu arasında genel sağkalımda (OS), hastalığın ilerlemesine kadar geçen sürede veya progresyonsuz sağkalımda (PFS) önemli bir fark göstermedi (101). Bununla birlikte, nükleer derece, sarkomatoid bileşen, tümör boyutu, evresi ve tümör nekrozu varlığı gibi birincil tümör patolojik özellikleri, bölgesel lenf nodu tutulumu olasılığını etkileyen faktörlerdir (102). NCCN kılavuzu, preoperatif görüntüleme testlerinde tespit edilen veya palpe edilebilen büyümüş lenf nodları

olan hastalar için bölgesel lenf nodu diseksiyonunu, prognostik değeri olduğu için önerir (58).

2.8.1.2. Adjuvan tedavi

Adjuvan sunitinib (S-TRAC, ASSURE), sorafenib (ASSURE) ve pazopanib (PROTECT) ile ilgili birkaç randomize kontrollü çalışma bildirilmiştir (103-105). Yalnızca S-TRAC çalışması, sunitinib'in plaseboya göre hastalıksız sağkalımda iyileşme gösterdiğini ortaya koydu (6,8'e karşılık 5,6 yıl, HR 0.76, %95 CI 0.59-0.95, p=0.03); ancak OS açısından herhangi bir yararı yoktu. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi, bu ilaç sınıfıyla ilişkili toksisite % 60,5 gibi yüksek bir orandaydı (106). Bu sonuç, sunitinib'in Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmasına yol açtı. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), risk ve klinik yarar arasındaki dengesizlik nedeniyle bu ilaçlardan herhangi biriyle adjuvan tedaviyi onaylamamıştır.

2.8.2. İleri/Metastatik Hastalık

2.8.2.1. Cerrahi ve lokal tedavi

mRHK'de, genellikle sitoredüktif nefrektomi (CN) olarak da adlandırılan radikal nefrektomi, sistemik tedaviyi içeren multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası kabul edilir. Tümör rezeksiyonu, ancak tüm tümör dokuları eksize edildiğinde potansiyel olarak iyileştiricidir. Bu, primer tümörü sınırlı olan ve tek veya oligometastatik rezektabl hastalığı olan hastaları için geçerlidir. Primer tümörün rezeksiyonu, hastalığın daha fazla yayılmasını, kanamayı ve ağrıyı

önleyebilir. CN'nin varsayılan diğer avantajları arasında; metastatik implantların primer tümör ile humoral etkileşiminin engellenmesi ve cerrahiyi takiben immün aracılı yanıtın tetiklenmesi yer alır. Metastatik hastalığı olan çoğu hasta için CN palyatiftir ve sistemik tedaviler gereklidir (107). CN + interferon (IFN) bazlı immünoterapi ile sadece IFN bazlı immünoterapiyi karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmanın birleşik analizinde, CN ile tedavi edilen hastalarda OS'nin arttığı bulunmuştur (108). Daha önce vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü inhibitörü tedavisi (VEGFRi) almayan metastatik hastalar arasında yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışma CN'yi, CN uygulanmayan hastalarda 9,4 aya kıyasla 19,8 aylık medyan OS ile ilişkilendirerek etkinliğini ortaya koymuştur (HR 0.44; %95 CI 0.32, 0.59; $p < 0.01$) (109).

IFN bazlı immünoterapi, artık çağdaş klinik uygulamada geçerli değildir. Hedefe yönelik tedavilerin çağında, daha yakın zamanlarda CN'nin mRHK'deki rolü, VEGFRi ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile tedavi bağlamında incelenmiştir. CARMENA çalışması, IMDC sınıflamasına göre orta ve kötü mRHK'li hastalarda CN ile karşılaştırıldığında sunitinibin tek başına daha aşağı olmayan OS sağladığını göstermiştir. Medyan OS, tek başına sunitinib grubunda 18,4 ay, nefrektomi+sunitinib grubunda 13,9 ay olarak saptanmıştır. (HR 0,89; %95 CI 0.71, 1.1) (110). SURTİME çalışması ise ilk önce CN uygulanması şeklinde bir yaklaşımın, sunitinib + ertelenmiş CN'ye kıyasla PFS açısından fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte sekonder sonlanım

analizinde acil CN’de 15 aya karşılık sunitinib + ertelenmiş CN kolunda median OS 32,4 ay bulunmuştur (HR: 0,57,% 95 CI: 0,34–0,95, p = 0,032) (111).

Mevcut verilere dayanarak, IMDC-İyi hastalara ve düşük metastatik yüke sahip IMDC-Orta mRHK'li seçilmiş hastalara CN önermek hala makul olmaya devam etmektedir. IMDC-Kötü, küçük primerleri ve yüksek metastatik yükü ve / veya sarkomatoid tümörü olan hastalarda acil CN önerilmemektedir (112). Bu veriler CARMENA tarafından doğrulanmıştır. Cerrahi öncesi VEGFR hedefli tedavi ve ardından CN tarafından takip edilmesi yararlı görünmektedir (113).

Metastazektomi ve radyoterapi modalitelerini içeren lokal tedavi stratejileri seçilmiş hasta grupları için uygulanabilir. RHK’de metastazların lokal tedavi stratejileri için standart belirlemeye çalışan 2350 hastayı içeren 16 çalışmanın sistematik bir incelemesinde sonuçlar tutarlı bir şekilde OS ve hastalığa özgü sağkalım için tam metastazektominin yararını göstermiştir. Ancak seçim yanlılığı olduğu için sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir (114).

Metastazların lokal tedavisine yönelik genel bir kılavuz yoktur. Hasta bazında multidispliner şekilde tartışılmalıdır. İyi performans skoru, soliter veya oligometastazlar, hastalıksız geçen 2 yıl sonrası metakron hastalık, sistemik tedaviye yanıtsızlık, düşük veya orta Fuhrman nükleer derecesi ve primer tümörün tam rezeksiyonu; metastazların lokal tedavisinde olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Tam metastazektomiden sonra sistemik tedavi önerilmez (115).

2.8.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi, çeşitli sarkomların tedavisinde rol oynar; bu nedenle sarkomatoid RHK hastalarında kullanımı araştırılmıştır. Doksorubisin veya kapesitabin ile kombine gemsitabin tedavisi, sarkomatoid özellikleri olan berrak hücreli dışı veya berrak hücreli RHK hastalarında bir miktar aktivite göstermiştir (116-119). Sunitinibin gemsitabin ile kombine tedavisinin sarkomatoid RHK'de potansiyel rolü, bir faz 2 çalışmasında araştırılmıştır (120). Kapesitabin ve gemsitabin ile kombine bevacizumabın sarkomatoid RHK'de rolü, bir faz 2 çalışmasında incelenmiştir. Düşük yanıt oranlarına sahip olduğu görülmüştür (121). Sonuçlar, kombinasyonun iyi tolere edildiğini göstermektedir. Sarkomatoid özellikleri olan hastalarda tek başına sunitinib ile gemsitabinle kombine sunitinib tedavisini karşılaştıran çalışmalar devam etmektedir

NCCN Böbrek Kanseri Kılavuzu bir dipnotta kemoterapinin, baskın sarkomatoid özelliklere sahip berrak hücreli ve berrak hücreli dışı RHK'nin tedavisinde bir seçenek olduğunu kaydetmiştir. Baskın sarkomatoid özelliklere sahip hastalar için bir miktar fayda gösteren kemoterapi rejimleri şunlardır: doksorubisin veya sunitinib ile kombine gemsitabin. Ek olarak kılavuz, toplayıcı kanal veya medüller gibi berrak hücreli dışı alt tiplere sahip hastalarda, sitotoksik kemoterapiye kısmi yanıtların gözlendiğini (karboplatin veya cisplatin ile kombine gemsitabin veya karboplatin ile kombine paklitaksel) belirtmiştir (58).

2.8.2.3. Radyoterapi

RHK'nin radyosensitivitesi mükemmel olmasa da, radyasyona dirençli bir hastalık değildir. RT'nin verilen doza bağlı olarak RHK'de iyi semptom palyasyonu ve lokal kontrol sağladığı gösterilmiştir. RT, lokal kontrolü iyileştirmek amacıyla rezeke edilemeyen lokal veya tekrarlayan hastalığı tedavi etmek için kullanılabilir. Zayıf PS veya uygun olmayan klinik durum nedeniyle ameliyat yapılamayan hastalar için, RFA gibi diğer lokal tedaviler uygun değilse RT bir alternatif olabilir (122)

2.8.2.4. Berrak Hücreli RHK'nin (ccRHK) sistemik tedavisi

IL-2 ve IFNa ile tedavi, kabul edilebilir seçenekler olmaya devam etse de, anti-VEGF ajanları ve mTOR inhibitörleri, IFNa'ya üstünlük gösterdiği için kullanımları artık çok sınırlıdır (123-126). Günümüzde tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle hasta bazlı doğru tedaviyi seçebilmek için uygun kriterler belirlemek gerekir. Şu anda en çok kabul gören iki kriter; risk grubu ve histolojik alt tiptir. Tüm birinci basamak randomize çalışmalar berrak hücreli alt tip üzerine olduğu için, yüksek kanıt düzeyleri yalnızca ccRKH için vardır. Risk grubu belirlemek için MSKCC veya IMDC modellemeleri kullanılır.

Üç vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) hedefli ajanın, çoğunlukla iyi ve orta düzey hastalara odaklanan bazı önemli faz III çalışmalarında etkinlik gösterdiği kaydedilmiştir: bevacizumab (IFN ile kombine), sunitinib ve pazopanib (123, 125, 127). Bu ajanların üçü de EAU, ESMO ve NCCN tarafından fikir

birliğiyle önerilmektedir. Her üç ilaç da IFN veya plaseboya göre progresyonsuz sağkalımda (PFS) üstünlük göstermiştir. Dahası, pazopanibin geniş bir faz III çalışmasında sunitinibden daha geride olmadığı gösterilmiştir (128). Gerçek yaşam verileri sunitinib ve pazopanibin etkinliklerini doğrulamıştır ve bu iki TKI şu anda iyi/orta riskli hastalarda en sık kullanılan tedavilerdir. Ek olarak, selektif bir VEGF inhibitörü olan tivozanibin, özellikle iyi riskli hastalarda sorafenibe göre PFS yanıt oranını iyileştirdiği gösterilmiştir (129). Tivozinib, Avrupa İlaç Kurumu tarafından birinci basmak tedavide onaylanmıştır.

NCCN Kılavuzlarında şu anda önerilen birinci basamak tedavi seçenekleri; pazopanib, sunitinib, axitinib, ve cabozantinib dahil olmak üzere tek ajanlı TKI'ler veya VEGF inhibitörleridir. Ayrıca bir m-TOR yolak inhibitörü olan temsirolimus da birinci basamakta yer alır.

TKI ve immünoterapi kombinasyon tedavilerinin denendiği iki başarılı çalışma, NNCN 2020 güncelleme toplantısından tartışıldı. KEYNOTE-426 (randomize kontrollü, açık etiketli, faz 3 çalışma) daha önce tedavi almamış ileri evre 861 ccRHK hastasını sunitinib’e karşı axitinib+pembrolizumab olarak randomize etti (130). OS ve PFS’de axitinib+pembrolizumab tedavisinin anlamlı üstünlük göstermesi üzerine tüm risk gruplarındaki hastalar için bu kombinasyon tedavisi birinci basamağa eklendi. JAVELIN Renal 101 çalışması, önceden tedavi edilmemiş ileri evre ccRHK'li 886 hastada axitinib + avelumab ile sunitinib'i karşılaştırdı. Median PFS, axitinib+avelumab kombinasyon tedavisinde daha üstün bulundu (131). Mevcut verilere ve FDA onayına dayanarak axitinib +

avelumab, NCCN Kılavuzlarında daha önce tedavi edilmemiş evre IV ccRHK'li hastalar için tüm risk gruplarında birinci basamak tedavi olarak kabul edildi (132). Bu sonuçlar sunitinib ve diğer VEGF inhibitörleri, TKİ monoterapilerin kullanımını destekleyen kanıtların gücünü azaltmıştır.

Orta ve kötü riskli hastalar için, güncel immünoterapi kombinasyon çalışmalarından yüksek kaliteli veriler mevcuttur. İpilimumab + nivolumab için genişletilmiş takip verileri, orta veya kötü riskli hastalar için sunitinib ile karşılaştırıldığında kullanımını desteklemeye devam ediyor (133). Sunitinib ile karşılaştırıldığında PFS'deki önemli iyileşme ve OS faydası göz önüne alındığında, NCCN kılavuzu, ipilimumab + nivolumab ve axitinib + pembrolizumab'ı tercih edilen tedavi seçenekleri olarak listelemiştir (tablo 6) (132).

Cabozantinib ile tedavi edilen hastalar, sunitinib alanlara kıyasla önemli ölçüde artmış bir medyan PFS (8.2'ye karşı 5.6 ay) ve anlamlı şekilde daha yüksek bir genel yanıt oranı (ORR) (%46'ya karşı % 18) göstermiştir (134). Bu sonuçlara dayanarak, NCCN kılavuzu, cabozantinib’in, orta ve kötü riskli hastalarda ccRHK'nin birinci basamak tedavisi için tercih edilen bir tedavi seçeneği olduğunu yeniden onayladı (132).

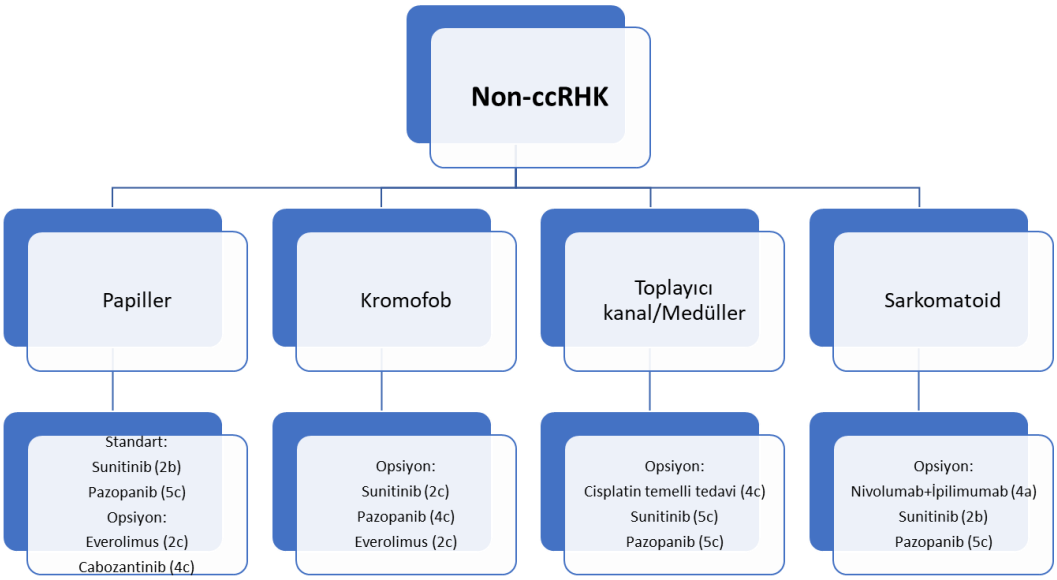
BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ			
Risk	**Tercih edilen rejimler**	**Önerilen diğer rejimler**	**Bazı özel durumlarda kullanılabilenler**
İyi	• Axitinib + pembrolizumab • Pazopanib • Sunitinib	• Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib (kategori 2B) • Axitinib + avelumab	• Aktif sürveyans • Axitinib (kategori 2B) • Yüksek doz IL-2
Kötü/Orta	• Ipilimumab + nivolumab (kategori 1) • Axitinib + pembrolizumab (kategori 1) • Cabozantinib	• Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + avelumab	• Axitinib (kategori 2B) • Yüksek doz IL-2 • Temsirolimus

SONRAKİ TEDAVİ BASAMAKLARI		
Tercih edilen rejimler	**Önerilen diğer rejimler**	**Bazı özel durumlarda kullanılabilenler**
• Cabozantinib (kategori 1) • Nivolumab (kategori 1) • Ipilimumab + nivolumab	• Axitinib (kategori 1) • Lenvatinib + everolimus (kategori 1) • Axitinib + pembrolizumab • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + avelumab (kategori 3)	• Bevacizumab (kategori 2B) • Sorafenib (kategori 2B) • Yüksek doz IL-2 seçilmiş hastalarda (kategori 2B) • Temsirolimus (kategori 2B)

Tablo 2-6: Berrak Hücreli RHK'nin (ccRHK) Sistemik Tedavisi [132]

2.8.2.5. Berrak Hücreli Dışı RHK'nin (non-ccRHK) sistemik tedavisi

Bu nadir histolojik alt tiplerde klinik veriler sınırlıdır. Genellikle kontrollü faz 3 çalışmaların dışında tutulurlar. Bu nedenle, mevcut tüm bilgiler faz 2 çalışmalarından, gerçek yaşam verilerinden ve non-ccRHK içeren randomize çalışmaların alt grup analizlerinden gelmektedir (124). Çalışmaların çoğu papiller ve kromofob alt tipleri içerir. Genel olarak, en sağlam veriler sunitinib kullanımı için mevcuttur. Bu çalışmalar ayrıca hücre histolojisi net olmayan hastaların everolimus, sorafenib, pazopanib veya temsirolimus tedavisinden fayda görebileceğini düşündürmektedir (135, 136).



Şekil 2-1: Berrak Hücreli Dışı RHK'nin sistemik birinci basamak tedavisi(122)

Birinci basamak tedaviden sonra, mevcut verilere göre olası bir öneri yoktur. Bununla birlikte, en azından en yaygın non-ccRHK papiller tümörler için, ccRHK algoritmasının kullanılması kabul edilebilir bir seçenektir.

Bazı özel durumlar da dikkate alınmalıdır (şekil 1):

- cMET inhibitörleri, cMET mutasyonu veya amplifikasyonu olan papiller RHK'de aktivite göstermiştir (137). Krizotinib veya cabozantinib gibi diğer cMET inhibitörleri, VEGFi ve TKI'lerin yerine kabul edilebilir bir seçenek olarak görünmektedir.
- Kromofob RHK'li bazı hastalar, kromozom 7'deki mutasyonun mTOR'un upregülasyonu ile folikülin geninin kaybına yol açtığı gösterildiğinden, mTOR inhibitörlerinden fayda görebilir (138).
- Son olarak, toplayıcı tübül alt tipinin (ve ayrıca medüller karsinomların) RHK'lerden ziyade agresif ürotelyal tümörlere benzediği ve bu nedenle kemoterapi için düşünülebilecekleri bildirilmiştir (122).

2.9. Takip

Uluslararası kılavuzların üzerinde uzlaştığı bir hasta takip kılavuzu bulunmamaktadır. Şimdiye kadar, metastazın erken tedavisinin, gecikmiş tedavi ile karşılaştırıldığında metastatik hastalığın daha iyi sonucuna yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur. Ameliyat sonrası daha sık görüntüleme aralıklarının, rekürrensin erken tespitinde ve sağkalımda bir iyileşme sağlamadığını düşündüren

sınırlı düzeyde kanıt vardır (139). Bu nedenle, tüm hastalar için yoğun radyolojik gözetim gerekli olmayabilir. Takip aynı zamanda fonksiyonel sonuçları değerlendirmek ve böbrek fonksiyon bozukluğu, son dönem böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olaylar gibi uzun vadeli sekelleri sınırlamak için de önemlidir (140)

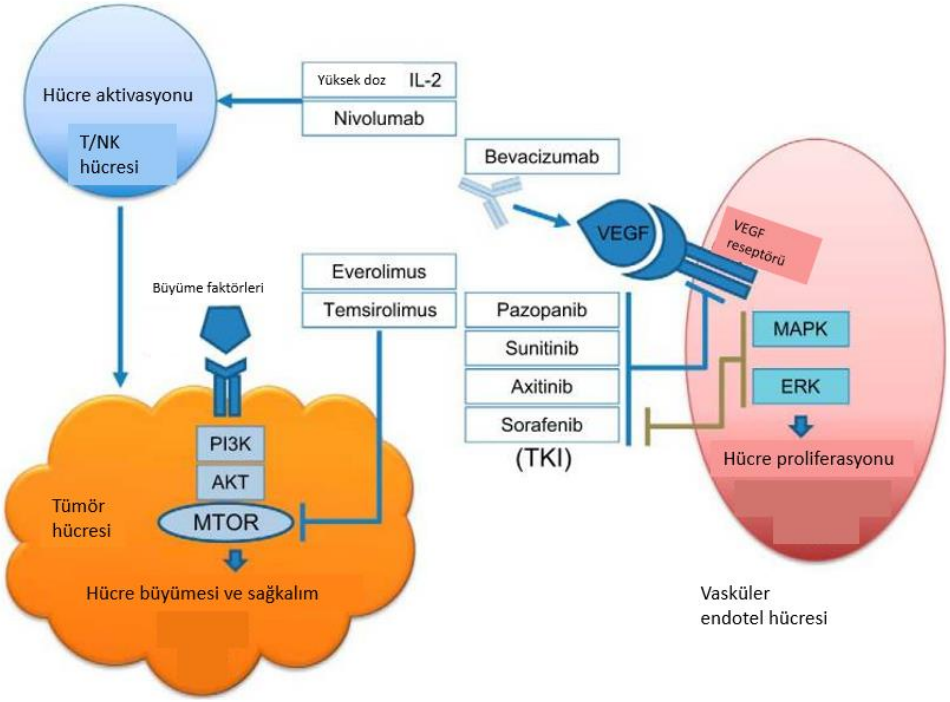
Cerrahi eksizyon sonrası, lokalize tümörü olan hastaların %20-30 kadarı relaps gösterir. Akciğer metastazı, bu hastaların %50-60 kadarında görülüp en yaygın metastaz bölgesidir. Ameliyattan sonra relaps için median süre 1-2 yıldır. Çoğu 3 yıl içinde gerçekleşir (141).

Cerrahi sonrası lokalize RHK için takip şeması, rekürrens üzerine terapötik olasılıklara bağlı olmalıdır. T1a için ameliyat sonrası sonuç hemen her zaman mükemmeldir. Bir çalışma, bir sürveyans protokolü dahilinde takip edilen hastalarda, takip edilmeyen hastalara karşı bir sağkalım avantajı göstermiştir (142). Akciğer ve karın BT taramaları, risk faktörlerine bağlı olarak belirli zaman aralıklarıyla rutin olarak gerçekleştirilir. İlk 2 yıl boyunca yüksek riskli hastalarda her 3-6 ayda bir BT taraması yapılması tavsiye edilirken, düşük riskli hastalarda yıllık BT taraması muhtemelen yeterlidir (uzman görüşü) (122).

mRHK hastalarında sistemik tedavi sırasında, yanıtı ve direnci belirlemek için BT taraması ile 2-4 aylık takip şemaları tavsiye edilmektedir. Mükemmel olmasa da, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST), ilaç

etkinliğini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir (122).

2.10. İlaçlar ve Toksisite



Şekil 2-2: RHK tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik ajanların etki mekanizmaları (143)

2.10.1. İmmünoterapiler (Hedefe yönelik dışı tedaviler)

2.10.1.1. Sitokin immünoterapisi

IFN-α ve IL-2'yi içeren sitokin tedavileri, hedefe yönelik ajanların onaylanmasından önce mRHK için ana tedaviydi. Yüksek doz IL-2, sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu ve T helper hücrelerinin büyümesi yoluyla etki ederken,

interferon; antijen sunumunu ve dendritik hücre olgunlaşmasını teşvik eden antianjiyojenik etkilere sahiptir.

2.10.1.1.1. Interlökin-2

Yüksek doz IL-2 (HD IL-2) tedavisi, %10 ile %20 arasındaki bir objektif yanıt oranına (ORR) dayanarak mRHK tedavisi için ilk olarak 1992 yılında onaylandı (144). Yanıtların çoğu kalıcıydı ve uzun süre devam etti. Bununla birlikte, hipotansiyon, trombositopeni, nefes darlığı, nefrotoksisite ve dezoryantasyon gibi toksisiteler nedeniyle tedavinin önemli kısıtlamaları vardır (145)

2.10.1.1.2. İnterferon Alfa

mRHK hastaları için IFN-α'nın etkinliği ilk olarak 1989'da bildirildi (146). IFN-α'nın yanıt oranı, OS'de 3-7 aylık artışla % 15 idi (147). Bununla birlikte, IFN-a'ya verilen yanıtların çoğu uzun süreli olmadı ve az sayıda hasta tam yanıt gösterdi. Ek olarak, grip benzeri semptomlar ve karaciğer toksisitesi gibi yan etkiler, IFN-α'nın uzun dönem kullanımını engelledi.

Sitokin monoterapisi, içinde bulunduğumuz hedef yönelik tedavi ve immünoterapi çağında, birinci basamak tedaviden başlayarak kademeli olarak gözden düşmüştür (148).

2.10.1.2. İmmün kontrol noktası inhibitörleri:

Son zamanlarda, CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen 4) ve PD-1 (programlanmış hücre ölümü 1) dahil olmak üzere bağışıklık kontrol noktası blokaj moleküllerine karşı monoklonal antikorların, RHK dahil birçok kansere karşı klinik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Kontrol noktası inhibitörleri, sağlıklı dokularda hiper-aktive edilmiş T-hücre tepkisine bağlı olarak bağışıklık ile ilişkili olumsuz olaylara neden olur. En yaygın yan etkiler arasında deri döküntüsü, yorgunluk ve kolit bulunur. CTLA-4 antikorlarının neden olduğu toksisite insidansı ve derecesi, PD-1 / PD-L1'e yönelik monoterapiden daha büyüktür. Bazen asemptomatik hepatit ve endokrinopatilere de rastlanır. Diğer nadir etkilenen organlar arasında gözler, akciğerler, böbrekler, pankreas ve hematolojik sistem bulunur (149).

2.10.1.2.1. Nivolumab

Nivolumab, PD-1 ile PD-L1 ve PD-L2 ligandları arasındaki etkileşimi seçici olarak inhibe eden, insan immünoglobulin (Ig) G4 anti-PD-1 monoklonal antikorudur. mRHK'li hastalarda ikinci basamak tedavi olarak 2015 yılında FDA onayı aldı. Bu onay, Faz 3 CheckMate-025 çalışmasının sonuçlarına dayanıyordu. Nivolumab uygulanan hastalarda (n = 406), everolimus uygulanan hastalara göre (n = 397; sırasıyla 25'e karşı 19.6 ay) daha yüksek OS oranı gösterilmiştir (150).

Şu anda, nivolumab monoterapisi ile tedavi, bir VEGF inhibitörü ile ilk tedaviden sonra progresyon gösteren hastalar için endikedir (122).

2.10.1.2.2. İpilimumab

Bir anti-CTLA-4 IgG1 monoklonal antikoru olan ipilimumab, 2011 yılında melanom tedavisi için FDA onayı almıştır (151) . Nivolumab+ipilimumab, mRHK'li orta ve kötü riskli hastaların tedavisinde ilk basamak tedavi olarak 2018'de onaylanmıştır. Bu onay, Faz 3 CheckMate 214 çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır (152). Bu çalışmada beş yüz elli hastaya nivolumab artı ipilimumab, 546 hastaya sunitinib uygulandı. Orta ve kötü riskli hastalarda 25,2 aylık medyan takip süresinde nivolumab+ipilimumab grubunun sağkalım oranı %75 iken sunitinib grubu oranı %60 idi.

Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, IMDC orta ve kötü riskli hastalarda standart bakımdır (132).

2.10.2. Hedefe yönelik tedaviler

2.10.2.1. VEGFR Bazlı Tedaviler:

Anjiyogenez, mRHK tedavisi için anahtar hedeftir. Berrak hücreli RHK’lerin çoğunun, anjiyogenezi uyaran sitokinlerin yapısal üretimiyle sonuçlanan bir mutasyon taşıdığını gösteren araştırmalara dayanarak, VEGF aracılı yolları hedefleyen ajanlar geliştirildi. Terapötik stratejiler, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGFR) reseptörünün tirozin kinaz inhibitörleri tarafından inhibisyonunu ve ligandın kendisinin (VEGF) monoklonal antikorlar tarafından bloke edilmesini içerir (Şekil 2).

Antianjiyojenik tedavi ile ilişkili yan etkiler arasında, hipertansiyon ve proteinüri sıklıkla görülür. İyi tanımlanmış olmakla birlikte, aralarındaki ilişki hala net olarak anlaşılamamıştır (153, 154). Sınırlı veriler, podositler tarafından üretilen VEGF'nin önemli rolünü ortaya koymaktadır (155). Her ikisi yan etki de doza bağımlı görünmektedir ve doz azaltılması, tedavinin kesilmesi veya genellikle bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) olan bir antihipertansif ajanın eklenmesi ile azalmaktadır (156).

2.10.2.1.1. Bevacizumab

Biyolojik olarak aktif olan VEGF'nin tüm izoformlarını bağlayan ve nötralize eden rekombinant bir insan monoklonal antikorudur. İntravenöz formda kullanılır (157). Bevacizumab, ileri RHK'de klinik etkinlik gösteren ilk antianjiyojenik tedaviydi (158). İki önemli Faz 3 çalışmasında, bevacizumab artı IFN-α'nın tek başına IFN-α ile karşılaştırıldığında daha yüksek yanıt oranı ve PFS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (123, 159). Bu sonuçlara dayanarak, bevacizumab artı IFN-α, 2016 yılında FDA tarafından ilk basamak tedavi olarak onaylandı.

2.10.2.1.2. Sunitinib

Hem VEGFR'yi hem de trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörlerini inhibe eden oral bir ajandır. Motzer ve arkadaşları, sunitinib'i metastatik RHK'de birinci basamak tedavi olarak IFN- α ile karşılaştırdıklarında, progresyonsuz sağkalım sunitinib'de (11 ay), IFN- α (5 ay) ve son analizlerinde

sunitinib için objektif yanıt oranı, IFN- α için %12'ye kıyasla %47 idi. Bildirilen en yaygın 3. derece yan etkiler hipotiroidizm (% 14), hipertansiyon (% 12), yorgunluk (% 11), el ayak sendromu (% 9) ve ishal (% 9) idi (160).

İlaç, ileri RHK'li tedavi edilmemiş hastalardaki çalışma bulguları nedeniyle Şubat 2007'de hem FDA hem de EMA'dan tam onay aldı.

2.10.2.1.3. Pazopanib

VEGFR 1, 2 ve 3, PDGF reseptörlerini ve diğer tirozin kinazları inhibe eden oral ikinci nesil bir multikinaz inhibitördür. Bir Faz 3 çalışmasında, birinci basamak tedaviler olarak, pazopanib'in sunitinib'e karşı PFS açısından daha düşük olmadığı bulundu (medyan: 8.4'e karşı 9.5 ay, HR: 1.05, % 95 CI: 0.99–1.22). Son analizde, sunitinib grubunun medyan OS süresi (28.3 ay) pazopanib grubuna (29.3 ay) benzerdi (HR: 0.92, % 95 CI: 0.79-1.06). Ayrıca sunitinib'e göre daha düşük yorgunluk, el ayak sendromu ve dizguzi; daha yüksek ishal ve hepatotoksisite ile ilişkili bulundu (128, 161).

Pazopanib, mRHK tanısı almış hastalar için birinci basamak tedavide endikedir.

2.10.2.1.4. Sorafenib

VEGFR 1-3, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), c-Kit, serin-treonin Kinaz Raf-1, fetal karaciğer tirozin kinaz 3 (FLT-3) ve kök hücre faktör reseptörünü inhibe eden oral bir çok hedefli kinaz inhibitörüdür.

Daha önce sitokin tedavisi alan hastaların da olduğu bir randomize kontrollü faz 3 çalışma grubunda plaseboya göre PFS de anlamlı iyileşme görülmüştür. OS'de anlamlı fark görülmemiştir. Sorafenib ile ilişkili en yaygın grade 3 veya 4 advers olaylar şu şekildedir: el-ayak sendromu (% 86), yorgunluk (% 5), dispne (% 4) ve hipertansiyon (% 4) (162).

Sorafenib, sitokine dirençli ileri RHK hastaları için Aralık 2005'te FDA onayı almıştır.

2.10.2.1.5. Axitinib

VEGFR-1, -2 ve -3'ü inhibe eden oral bir ajan olan Axitinib, sitokine dirençli mRHK'de etkindir. Randomize bir Faz 3 çalışması (AXIS çalışması), daha önce tedavi görmüş hastalarda sorafenibe karşı axitinib'in etkililiğini ve güvenliğini araştırdı. Aksitinib grubu, sorafenib grubuna kıyasla daha yüksek objektif yanıt oranları (ORR) ve daha iyi medyan PFS gösterdi (medyan: 8.3'ye karşı 5.7 ay, HR: 0.656,% 95 CI: 0.55-0.77). Öte yandan, iki grup arasında OS'de anlamlı bir fark yoktu (medyan: 20.1'e karşı 19.2 ay, HR: 0.97,% 95 CI: 0.80-1.17). Axitinible ilişkili en yaygın grade 3 advers olaylar; el-ayak sendromu (%17), hipertansiyon (%12) ve diyare (%8) idi (163).

Axitinib, Ocak 2012'de FDA tarafından onaylandı. Yararlı bir ikinci sıra tedavi ajanı olarak kabul edilir.

2.10.2.1.6. Cabozantinib

MET, AXL ve VEGF reseptörlerinin oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Son zamanlarda, daha önce tedavi almamış mRHK hastalarını içeren randomize Faz 2 CABOSUN çalışmasında, cabozantinib, birinci basamakta sunitinib ile karşılaştırılmıştır. Orta veya kötü riskli hastalığa sahip popülasyonda cabozantinib'in OS üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmamasına rağmen (medyan: 30,3'e karşı 21,8 ay, HR: 0,80,% 95 CI: 0,50–1,26), PFS'yi önemli ölçüde uzattığı görülmüştür (medyan: 8,2'ye karşı 5,6 ay, HR: 0,66,% 95 CI : 0,46-0,95) (134).

FDA, daha önce antianjiyojenik tedavi almış ileri RHK'li hastaların tedavisi için 2016 yılında cabozantinib'i onaylamıştır.

2.10.2.2. mTOR (Rapamisin) inhibitörleri:

TORC1 ve TORC2, "rapamisinin mekanik hedefi" (mTOR) olarak adlandırılan bir serin-treonin kinazı içeren iki farklı multiprotein kompleksidir. Her iki kompleks de, RHK'de terapötik hedefler arasında olan, hücre proliferasyonu ile ilişkili protein ekspresyonunun birçok yönünü düzenler (164). mTOR inhibitörlerinin böbrek transplant popülasyonunda akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu ve azalmış nefron hacmine sahip hayvan modellerinde önemli glomerüloskleroz ve proteinüriye neden olduğu bildirilmiştir (165, 166).

mRHK tedavisi için kayıtlı iki mTOR inhibitörü vardır: temsirolimus ve everolimus

2.10.2.2.1. Temsirolimus

İntravenöz olarak uygulanan bir mTOR inhibitörüdür. Bir Faz 3 çalışmasında, daha önce tedavi edilmemiş ve kötü riskli hastalığı olan hastalar; tek başına IFN-α, tek başına temsirolimus ve temsirolimus + IFN-α kombinasyon gruplarına ayrılmıştır. Temsirolimus grubu, IFN-α grubuna göre anlamlı bir OS yararı göstermişti. (Median 10.9'a karşı 7.3 ay, HR: 0.73,% 95 CI: 0.58-0.92). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %20'sinde berrak hücreli dışı RHK vardı ve onlar da temsirolimus tedavisinden fayda gördü (124).

2007 yılında berrak hücreli dışı RHK hastalarında kabul edilebilir bir alternatif olarak, birinci basamak mRHK'nin tedavisi için FDA tarafından onaylandı.

2.10.2.2.2. Everolimus

Oral yoldan uygulanan bir mTOR inhibitörüdür. İkinci basamak tedavide kullanılmaktadır. İki büyük randomize çalışma, everolimus alan hastaların daha önce tedavi edilmiş hastalarda cabozantinib (METEOR çalışması) veya nivolumab (CheckMate-025) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük sonuçlara sahip olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle mevcut kılavuzlar, VEGF

hedefli tedavi kontrendike olmadıkça mTOR inhibitörlerinin kullanımını önermemektedir (150, 167).

Tablo 2-7: Bazı tedavi ajanlarının yan etkileri (168)

İlaç	Yan etki
Axitinib	Hipertansiyon, diyare, hipotiroidizm ve el-ayak sendromu
Bevacizumab	Proteinüri, hipertansiyon ve kanama
Cabozantinib	Diyare, el-ayak sendromu, hipertansiyon, bulantı ve hipotiroidizm
Everolimus	Stomatit, hiperkolesterolemi, hiperglisemi ve pnomoni
Nivolumab	Kolit, pnomoni ve endokrinopati
Pazopanib	Diyare, hipertansiyon, hepatotoksiste ve el-ayak sendromu
Sorafenib	Hipertansiyon, diyare, el-ayak sendromu ve döküntü
Sunitinib	Diyare, el-ayak sendromu, mukozit ve hipertansiyon
Temsirolimus	Stomatit, hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve ödem

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, 2005-2020 yılları arasında tanı almış 50 hasta değerlendirildi. Çalışmaya yönelik olarak Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 10.11.2020 tarihli ve 91610558-604.01.02- sayılı etik komisyon onayı alınmıştır. Hasta bilgilerine, arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılmıştır. Araştırmanın retrospektif olması nedeniyle bütçe kullanılmamıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. 18 yaş ve üzeri olması
2. Patolojik olarak RHK tanısın dökümante edilmiş olması
3. Radyolojik olarak de-novo metastatik veya nüks metastatik olması

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1. 85 yaş ve üzeri olması
2. İkinci bir primer malignitesinin olması
3. ECOG performans skorunun 3 ve üzeri olması

3.2. İstatiksel Analiz

Veri analizinde IBM© SPSS© Version 26.0.0.0 for Windows paket programı ve Microsoft© Excel© programı kullanılmıştır. Deskriptif veriler için frekans ve yüzdelik dağılım hesaplandı. Hastaların tedavileriyle genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve toksisite ilişkileri incelendi. Genel sağ kalım süresi (OS), tanı koyulan tarihten hastanın son kontrole geldiği ya da öldüğü tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS), hastanın kemoterapiye başlangıç tarihinden, aynı kemoterapi altında hastalığın progrese olduğu tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Tedavilerle ilişkili toksisiteler, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 kullanılarak derecelendirilerek sınıflanmıştır. Sağkalım analizlerinde tek değişkenli veriler Kaplan-Meier yöntemi ile ve grup içi karşılaştırmalar Log Rank testi ile yapılmıştır. Sonuçlar, %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen 50 mRHK hastasının 41'i erkek (%82) 9'u kadındı. 65 yaş altı 35 (%70), 65 yaş ve üstü 15 hasta (%30) vardı. Hastaların tanı anındaki median yaşı 58,50 (±11,275) bulundu. Kadın hastaların median yaşı 62(±12,708), erkek hastaların median yaşı 58(±10,979) bulundu. Sigara kullanan hasta sayısı 23 (%46) idi. 10 hasta diabetes mellitus (DM), 14 hasta hipertansiyon (HT), 5 hasta koroner arter hastalığı (KAH), 5 hasta kronik böbrek hastalığı (KBH), 3 hasta konjestif kalp yetmezliği (KKY), 3 hasta astım, 2 hasta kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve 2 hasta hipotiroidi tanılarına sahipti. Hastalar, performans skorları açısından değerlendirildikleri zaman ECOG 0 olanlar 21 (%42), ECOG 1-2 olanlar 29 (%58) kişiydi. IMDC risk modellemelerine göre değerlendirildikleri zaman hastaların %8'iyi, %38'i orta, %54'ü kötü risk grubundaydı. Berrak hücreli patolojiye sahip 39 (%78) hasta bulunuyordu. 6 tanesi (%12) sarkomatoid differansiasyon gösteriyordu. Hastaların 40'ı de-novo, 10'u nüks metastatikti. Tanı anında metastatik olan hastalarda en sık üç metastaz; akciğer 27 (%67,5), kemik 11 (%27,5), karaciğer 6 (%15) idi (Tablo 4-1).

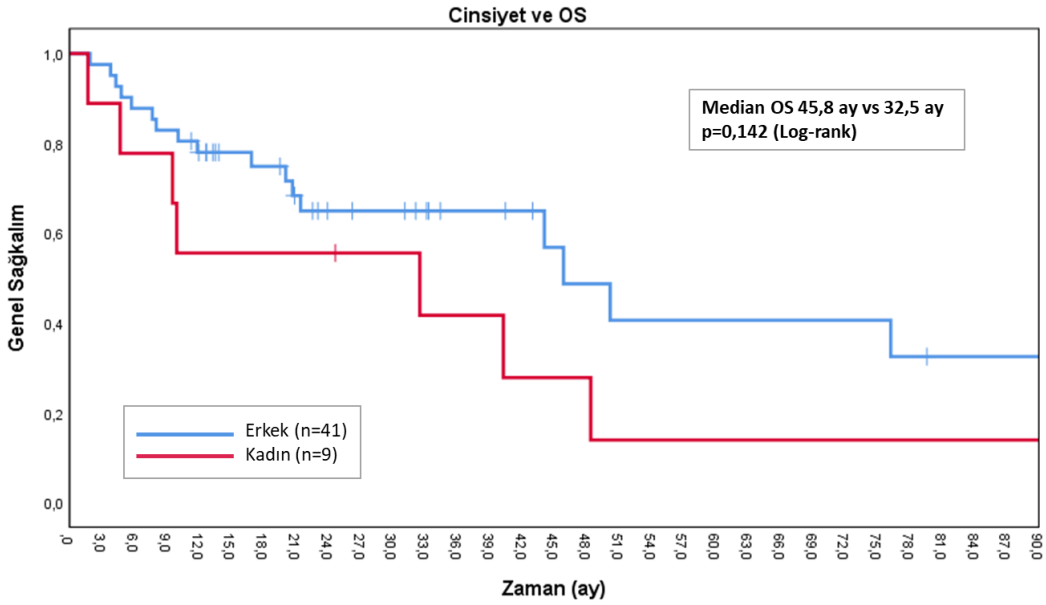
Tablo 4-1: Demografik, klinik ve patolojik özellikler

Cinsiyet		
Erkek	41	%82
Kadın	9	%18
Yaş		
<65	35	%70
≥65	15	%30
sigara kullanımı		
Var	23	%46
Yok	27	%54
ECOG		
0	21	%42
1	18	%36
2	11	%22
Patoloji		
berrak hücreli	39	%78
diğer/bilinmiyor	11	%22
Sarkomatoid diferansiasyon		
Var	6	%12
Yok	39	%78
Bilinmiyor	5	%10
Nefrektomi		
Var	36	%72
Yok	14	%28
cerrahi sınır		
Negatif	30	%60
Pozitif	6	%12
Bilinmiyor	14	%28
Metastaz durumu		
de-novo	42	%84
Nüks	8	%16
tanıda görülen metastaz		
Akciğer	27	%67,5
Kemik	11	%27,5
Karaciğer	6	%15
uzak lenf nodu	5	%12,5
İMDC skoru		
iyi risk	4	%8

orta risk	19	%38
kötü risk	27	%54
MSKCC skoru		
iyi risk	4	%8
orta risk	23	%46
kötü risk	23	%46
DM	10	%20
HT	14	%28
KAH	5	%10
KBH	5	%10
KKY	3	%6
Astım	3	%6
KOAH	2	%4
Hipotiroidi	2	%4

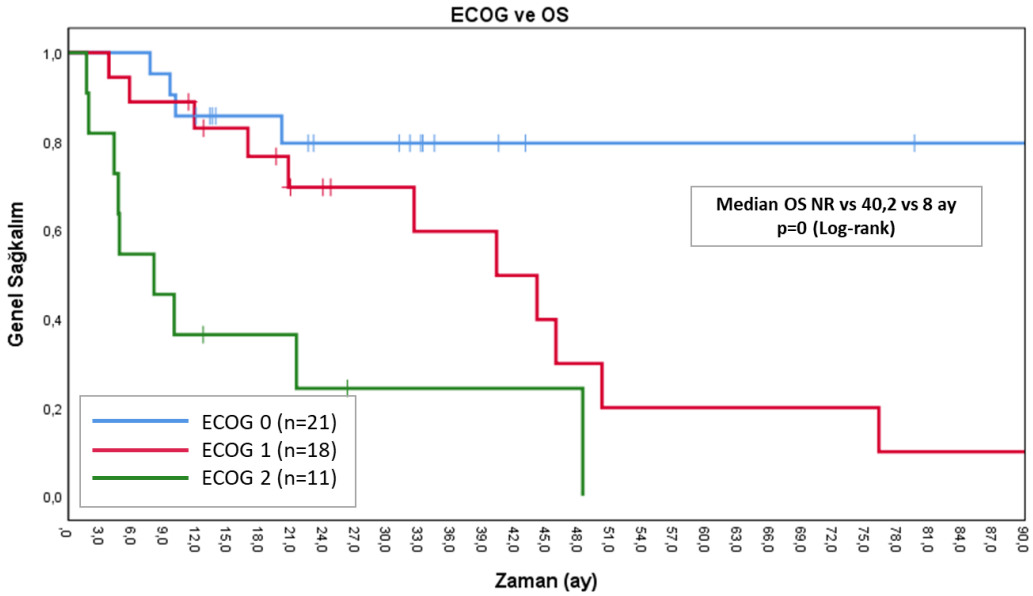
- Median izlem süresi 21,1 ay idi (min. 1,7 ay - maks. 192,5 ay).
- Yaş ortalaması 60,08±11,27 yıl
- Median tanı yaşı 58,5 yıl
- Erkek yaş ortalaması 59,3±10,97 yıl
- Kadın yaş ortalaması 63,3±12,7 yıl

Tüm hasta grubunda median OS 44 aydı. Erkek hastalarda 45,8 ay, kadın hastalarda 32,5 ay bulundu. Cinsiyetler arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,142) (şekil 4-1).



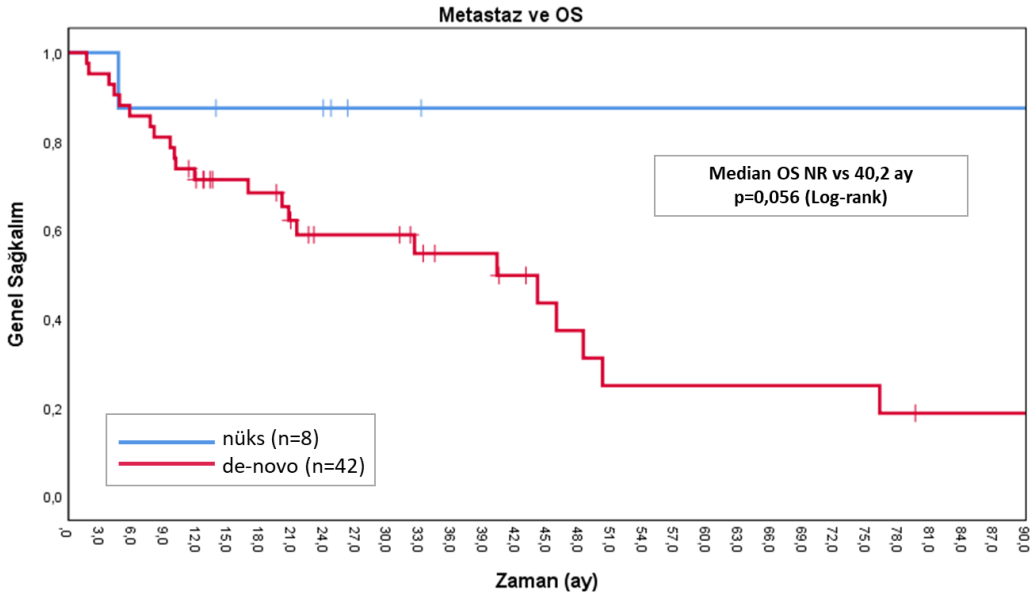
Şekil 4-1: Cinsiyet ve OS

ECOG performans skorlarının sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. ECOG 0 olan hastalarda median OS NR, ECOG 1 olan grupta 40,2 ay ve ECOG 2 olanlarda 8 ay bulundu. Farklar istatiksel olarak anlamlıydı (p=0) (şekil 4-2).



Şekil 4-2: ECOG ve OS

Berrak hücreli histopatolojiye sahip hastaların, diğer alt tiplere sahip hastalara kıyasla median OS'leri sırasıyla 50,2 ve 40,2 ay bulundu. Fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,305)



Şekil 4-3: Metastaz ve OS

De-novo metastatik hastaların nüks metastatik olan hastalara göre median OS süreleri daha düşüktü (şekil 4-3).

Birinci basamak tedavi olarak 27 hasta IFN-α (%54), 23 hasta TKİ (%46) aldı. TKİ alanlar içinde 12 sunitinib, 10 pazopanib, 1 sorafenib kullanan hasta vardı. 4 hastada yan etkiler nedeniyle, 1 hastada kullanmakta olduğu ilacı temin edemediği için ikinci basamak tedaviye geçildi. 1 hasta exitus oldu. 24 hasta ise birinci basamak tedavi altında progrese oldu. Geri kalan hasta grubunu takipten çıkanlar, stabil hastalar ve remisyon altında olanlar oluşturuyordu.

İkinci basamak tedavi olarak 26 hasta TKİ, 2 hasta mTOR-i, 1 hasta ise anti PD-1 tedavisi gördü. TKİ grubunda 17 kişi sunitinib, 5 kişi axitinib ve 4 kişi

pazopanib kullanıyordu. mTOR-i alanları everolimus oluşturuyordu. Nivolumab alan 1 kişi vardı.

Üçüncü basamakta 7 kişi TKİ, 5 kişi mTOR-i, 2 kişi anti PD-1, 1 kişi de IFN-α tedavisi gördü. TKİ grubunda 5 kişi axitinib, 2 kişi pazopanib aldı. mTOR-i alanların tamamı everolimus aldı. Anti PD-1 alan grubu nivolumab oluşturdu (Tablo 4-2).

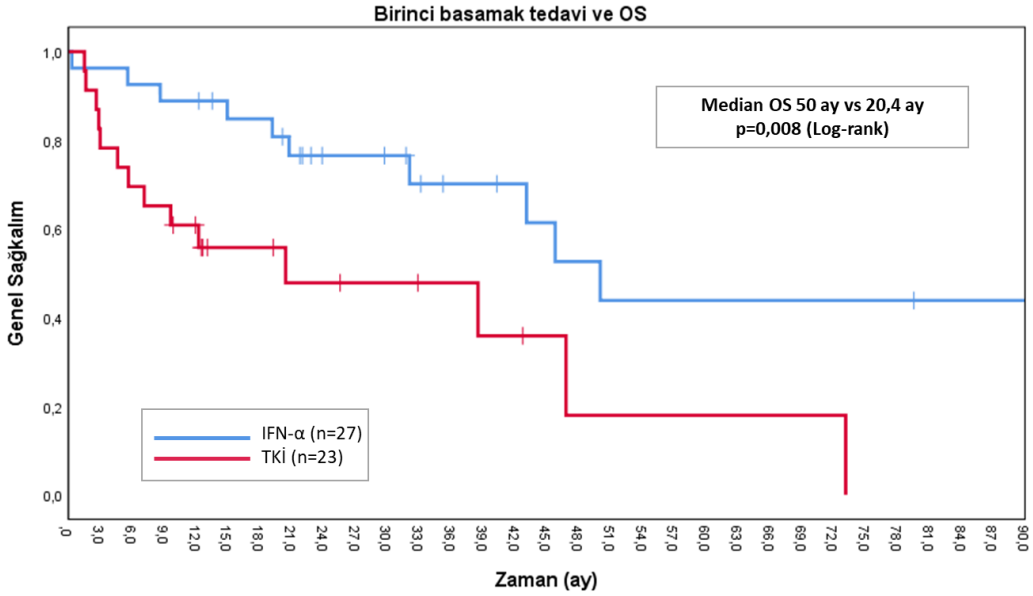
Tablo 4-2: Hastaların tedavi basamakları

1. basamak tedavi		
IFN-α	27	%54
TKİ	23	%46
2. basamak tedavi		
TKİ	26	%89,65
mTOR-i	2	%6,89
Anti PD-1	1	%3,44
3. basamak tedavi		
TKİ	7	%46,6
mTOR-i	5	%33,3
Anti PD-1	2	%13,3
IFN-α	1	%6,66

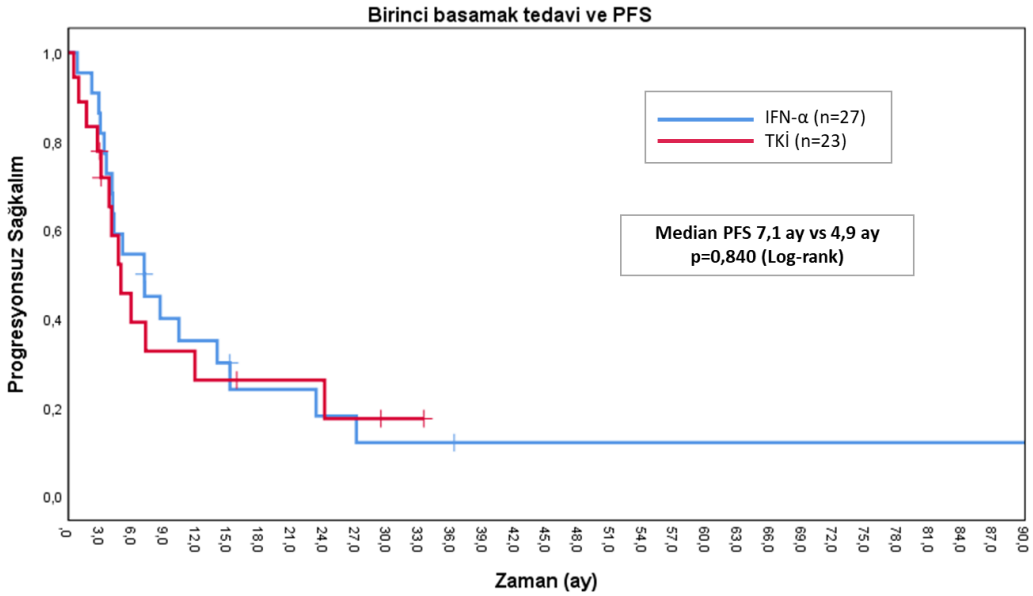
- Birinci basamakta median OS 43,1 ay, median PFS 5,9 ay
- İkinci basamakta median OS 35,1 ay, median PFS 4,6 ay
- Üçüncü basamakta median OS 15,7 ay, median PFS 7,4 ay

Birinci basamak tedavide IFN-α alan hastalar, istatistiksel olarak anlamlı şekilde TKİ alan hastalara kıyasla daha iyi bir median OS süresine sahipti (median

OS sırasıyla 50 ay, 20,4 ay) (şekil 4-4). Median PFS ise IFN-α grubu için 7,1 ay, TKİ grubu için 4,9 ay idi; ancak istatistiksel anlamlılık yoktu (p=0,840) (şekil 4-5).

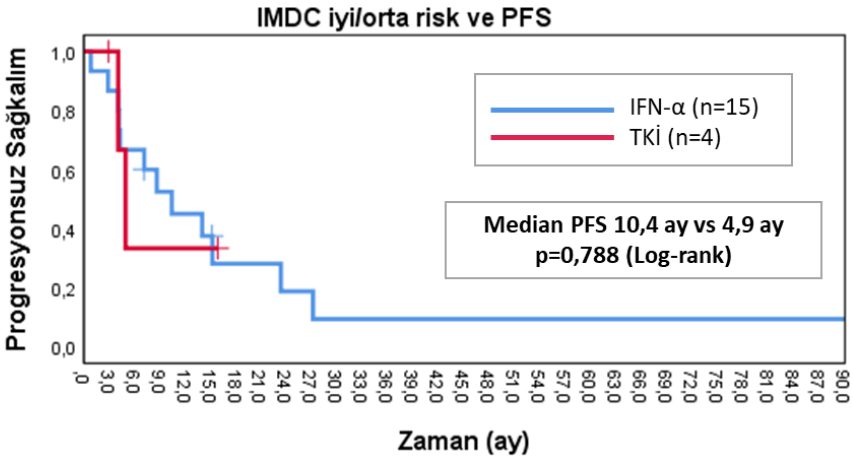


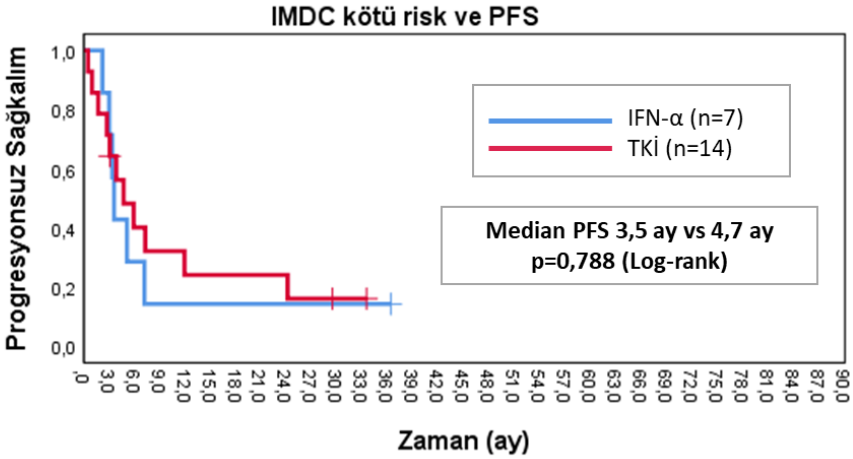
Şekil 4-4: Birinci basamak tedavi ve OS



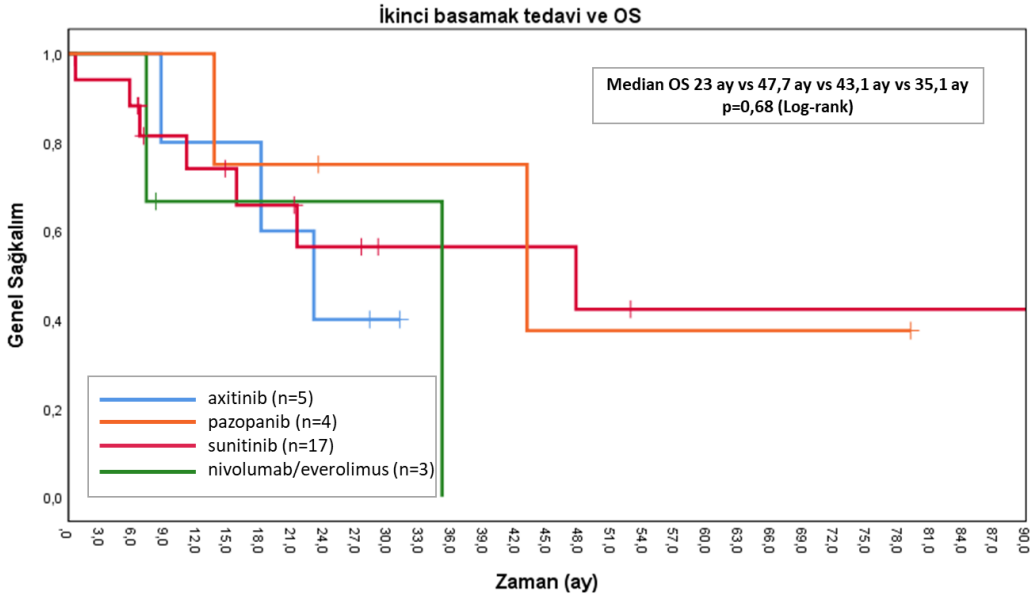
Şekil 4-5: Birinci basamak tedavi ve PFS

IMDC risk sınıflamasına göre değerlendirildiği zaman median PFS süreleri iyi, orta ve kötü gruplar için sırasıyla 15,2 ay, 8,6 ay ve 4,7 ay olarak bulundu (p=0,6). Tedavi gruplarına göre incelendiğinde ise sonuçlar şekildeki gibidir (şekil 4-6).





Şekil 4-6: Birinci basamak tedavide risk grupları ve PFS



Şekil 4-7: İkinci basamak tedavi ve OS

İkinci basamak tedavi alan hastalarda, TKİ grubu ilaçlardan axitinib, pazopanib, sunitinib'in median OS'leri, sırasıyla 23 ay, 47,7 ay ve 43,1 ay görüldü; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,68) (şekil 4-7). Median PFS süreleri değerlendirildiği zaman axitinib, pazopanib, sunitinib için sırasıyla 7,2 ay, 22 ay, 13,4 ay görüldü. Nivolumab/everolimus grubu için ise 3,5 ay görüldü. İstatistiksel anlamlılık sağlandı (p=0,013).

Üçüncü basamak tedavide TKİ grubunun diğer tedavi gruplarına göre belirgin OS avantajı sağladığı görüldü (32 aya karşılık 7.6 ay). İstatistiksel anlamlılık sağlandı (p=0,047) (grafik 4.8). TKİ alan hastalarda median PFS 13 ay; IFN-α, mTOR-i veya anti PD-1 alan hastalarda median PFS 6,2 ay görüldü. Sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (p=0.149)

Hastaların tanı anındaki bazı laboratuar değerlerine bakıldığı zaman ortalama değerlerde anlamlı bir bozukluk görülmemiştir (tablo 4-3).

Tablo 4-3: Hastaların tanı anındaki bazı laboratuar değerleri

	Ortalama±SD	
Hemoglobin	12,29±1,89	g/dl
Nötrofil	5688±2100	/µl
Lenfosit	1894±735	/µl
Trombosit	320.604±126.989	/µl
Kalsiyum (düzeltilmiş)	9,67±0,68	U/L
Albumin	3,80±0,67	g/dl
Total protein	6,89±0,95	g/dl
LDH	224±82,6	mg/dl

Tedavi gruplarının toksisitelerine bakıldığı zaman birinci basamakta 41 hastanın kayıtlarına ulaşılabilmiştir. 16 hastada yan etki görülmüştür (%39). Toksisite oranları ikinci basamakta %65,5, üçüncü basamakta ise %64,3 saptanmıştır. Şiddete göre toksisite dağılımları tablo 8.4. ‘te verilmiştir.

- Birinci basamakta görülen yan etkilerin dağılımı: %68,75 TKİ %31,25 IFN-α
- İkinci basamakta görülen yan etkilerin dağılımı: %52,6 sunitinib %21 pazopanib %15,7 axitinib %10,7 everolimus/nivolumab
- Üçüncü basamakta görülen yan etkilerin dağılımı: %40 everolimus %20 nivolumab %20 (axitinib+pazopanib) %20 IFN-α

Çalışmamızda herhangi bir basamakta IFN-α kullanan hastaların 5'inde (%17) yan etki gerçekleşmiştir. Bunların 2'sinde grade 3 ve/veya daha şiddetli yan etki gelişmiştir (%7). 3 hastada anemi (%10), 3 hastada flu-like sendrom (%10), 1 hastada ateş (%3), 1 hastada dizüri (%3), 1 hastada yüz ödemi (%3), 1 hastada hipotiroidi (%3), 1 hastada hipertiroidi (%3), 1 hastada trombositopeni (%3), lökopeni (%3), 1 hastada lenfopeni (%3), 1 hastada hipofosfatemi (%3), 1 hastada glukoz intoleransı (%3), 1 hastada b12 eksikliği (%3), 1 hastada aby (%3), 1 hastada asidoz (%3), 1 hastada hiponatremi (%3), 1 hastada öksürük (%3), 1 hastada hipoksi (%3), 1 hastada pnomoni (%3), 1 hastada sepsis (%3), 1 hastada hepatotoksisite (%3), 1 hastada hepastosteatoz (%3), 1 hastada vertigo (%3), 1 hastada hiperürisemi gelişmiştir. Hastalardan biri 2 doz IFN-α sonrası pnömosepsis'e sekonder exitus olmuştur. 1 hastada doz azaltımı gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir basamakta sunitinib kullanan hastaların 15'inde (%53) yan etki görülmüştür. 8 hastada grade 3 ve/veya daha şiddetli yan etki gelişmiştir (%28). En sık görülen şiddetli yan etki pnomoni olmuştur (%10). 3 hastada hipotiroidi (%10), 3 hastada aby (%10), 2 hastada bulantı/kusma (%7), 2 hastada ekstremite ödemi (%7), 2 hastada asidoz (%7), 2 hastada sepsis (%7), 2 hastada anemi (%7), 1 hasta halsizlik/yorgunluk (%3), 1 hastada hematom (%3), 1 hastada yüz ödemi (%3), 1 hastada hipertiroidi (%3), 1 hastada trombositopeni (%3), 1 hastada lökopeni (%3), 1 hastada hipoalbuminemi (%3), 1 hastada hipoksi (%3), 1 hastada dispne (%3), 1 hastada plevral effüzyon (%3), 1hastada pulmoner ödem

(%3), 1 hastada hepatotoksisite (%3), 1 hastada asit (%3), 1 hastada bel ağrısı (%3), 1 hastada vaskulit (%3) gelişmiştir.

Herhangi bir basamakta pazopanib alanların 10'unda (%62) yan etki görülmüştür. 5 hastada (%31) grade 3 ve/veya daha şiddetli advers olay görülmüştür. En sık görülen şiddetli yan etki hepatotoksisite olmuştur (%18). 5 hastada diyare (%31), 4 hastada hipotiroidi (%25), 3 hastada ALP artışı (%18), 3 hastada halsizlik/yorgunluk (%18), 2 hastada AST artışı (%12), 2 hastada AST artışı (%12), 2 hastada GGT artışı (%12), 2 hastada döküntü (%12), 1 hastada bulantı/kusma (%6), 1 hastada aby (%6), 1 hastada kalp yetmezliği (%6), 1 hastada hepatotoksisite (%6), 1 hastada mukozit (%6), 1 hastada hipertansiyon (%6) görülmüştür.

Herhangi bir basamakta axitinib kullanan hastaların 6'sında yan etki gözlenmiştir (%60). 2 hastada grade 3 ve/veya daha şiddetli advers olay gözlenmiştir (%20). 2 hastada diyare (%20), 2 hastada hipertansiyon (%20), 1 hastada hipotiroidi (%10), 1 hastada halsizlik/yorgunluk (%10), 1 hastada ekstremite ödemi (%10), 1 hastada anemi (%10), 1 hastada aby (%10), 1 hastada hipoksi (%10), 1 hastada dispne (%10), 1 hastada hepatotoksisite (%10), 1 hasta alt artışı (%10), 1 hastada ast artışı (%10), 1 hastada alp artışı (%10), 1 hastada ggt artışı (%10), 1 hastada asit (%10) görülmüştür.

- IFN-α ile en sık görülen yan etki: anemi (3 hastada)

- IFN-α ile en sık görülen grade 1-2 yan etki; anemi (2 hastada), flu-like sendrom (2 hastada)
- IFN-α ile en sık görülen grade 3-4 yan etki hipoksi (1 hastada), ateş (1 hastada), hiponatremi (1 hastada)
- TKİ ile en sık görülen yan etki: hipotiroidi (9 hastada)
- TKİ ile en sık görülen grade 1-2 yan etki: hipotiroidi (8 hastada) ve diyare (8 hastada)
- TKİ ile en sık görülen grade 3-4 yan etki: aby (3 hastada)
- mTor-i ile en sık görülen yan etki: aby (3 hastada)

Tablo 4-4: İlaç gruplarının toksisite dağılımları

	Grade 1-2	**Grade 3-4**	**Toplam grade 1-4 yan etki sayısı**	**Grade 5**
1.Basamakta yan etki				
IFN-α	22	5	27	1
TKİ	12	18	30	1
2.basamakta yan etki				
TKİ	25	10	35	1
mTor-i	0	1	1	0
anti pd-1	1	0	1	0
3.Basamakta yan etki				
IFN-α	0	0	0	0
TKİ	8	8	16	0
mTor-i	3	2	5	0
anti pd-1	1	0	1	0

- 1 hastada sunitinib kullanımıyla birlikte torakal aortada trombüs gelişmiştir; ancak direk ilaç ile ilişkilendirilememiştir.
- 1 hasta, ilk basamak tedavide aldığı 2 doz IFN-α sonrası pnömosepsis ilişkili exitus olmuştur.

Çalışmamızda yer alan hastaların Euro cinsinden ilaç maliyetleri de hesaplanmıştır. Median maliyet 20 806 € bulunmuştur.

Tablo 4-5: Toplam basamak sayısı ve maliyet

	Median maliyet
Toplam 1 basamak tedavi alanlar	5 005 €
Toplam 2 basamak tedavi alanlar	31 572 €
Toplam 3 basamak tedavi alanlar	50 386 €

Tablo 4-6: Birinci basamak tedavi ve maliyet

	Median maliyet
IFN-α	1 647 €
TKİ	8 620 €

Tablo 4-7: Toplam 3 basamak tedavi alan hastalar ve maliyet

	Median izlem süresi	**Median maliyet**	**Median OS**
IFN-α; TKİ; TKİ	45,8 ay	72 803 €	NR
IFN-α;TKİ;everolimus	26,9 ay	45 670 €	20,7 ay
TKİ;TKİ; nivolumab	29,8 ay	91 984 €	46,8 ay

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 41'i erkek, 9'u kadın olmak üzere toplam 50 hasta değerlendirildi. 4,5:1 olan oran, literatüre göre erkek baskınlığı açısından uyumlu olup oransal olarak yüksektir. Sürveyans Epidemiyolojisi ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanını inceleyen bir çalışmada erkek-kadın oranı 1,7:1 bulunmuştur (169). Yine 1995-2005 yılları arası Avrupa popülasyonu içinde yapılan bir kohort çalışmasında oran 1,56:1 bulunmuştur (170). Östrojenin etkisi olabileceği düşünülmektedir; ancak cinsiyet prognozda bağımsız bir risk faktörü değildir. İleri evre hastalığın erkeklerde daha sık görülmesi, çalışmamızda olduğu gibi mRHK popülasyonunda erkek cinsiyet baskınlığını daha da yukarıya taşıyabilecek bir etmen olarak görülebilir. Median tanı yaşı, çalışmamızda 58,5 olup literatürle uyumludur. Cinsiyete göre median OS erkeklerde 45,8, kadınlarda 32,5 ay olarak saptanmıştır. Yine SEER veri tabanından yapılan bir çalışmada kadın popülasyonda, median OS daha yüksek bulunmuştur; ancak çok değişkenli analizde kanser spesifik sağkalımın, cinsiyetler arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (171).

Çalışma grubumuzun %78'ini berrak hücreli karsinom oluşturuyordu. Geriye kalanlar, diğer alt tipler veya patolojik tanısı olmayanlardı. EUA tarafından yapılan geniş bir sistemik inceleme ve meta-analizde, popülasyondaki tüm RHK hastalarında berrak hücre histopatolojisine sahip hasta oranı %88 bulunmuştur (172). 2016 WHO sınıflamasına göre bu oran %65-70'tir (31).

Metastatik hastaları inceleyen bir kohortta ise berrak hücreli hasta oranı %88,6 bulunmuştur (173).

Çalışmamızın birinci basamağında hasta sayısının azlığından dolayı IFN-α dışındaki ilaçlar, TKİ olarak tek grup olarak altında analiz edildi. Median OS ve PFS TKİ grubunda (sunitinib, sorafenib veya pazopanib) sırasıyla 20,4 ay ve 4,9 ay; IFN-α grubunda ise sırasıyla 50 ay ve 7,1 ay bulundu. Motzer ve arkadaşları, sunitinib'i metastatik RHK'de birinci basamak tedavi olarak IFN-α ile karşılaştırdıklarında, PFS'yi sunitinib'de 11 ay, IFN-α grubunda 5 ay bulmuşlardır (125). Sorafenib'in etkinliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, sorafenib ile tedavi edilen koldaki medyan PFS, IFN ile tedavi edilen koldaki medyan PFS'ye benzerdi ve 5.5 ila 5.7 ay arasında değişiyordu (174). Yakın dönemde, birinci basamak tedavi olarak sunitinib alan 2390 mRHK hastasıyla yapılan retrospektif bir çalışmada median OS ve PFS sırasıyla 28,5 ve 10,6 ay bulunmuştur. MSKCC risk gruplarına göre analiz edildiğinde ise iyi, orta ve kötü risk gruplarında, median PFS sırasıyla 17, 9 ve 4,5 ay; median OS ise sırasıyla 44,7, 24,1 ve 9,5 bulunmuştur (175). Çalışmamızda IFN-α tedavisi alan grubun median PFS sürelerinin TKİ grubuna göre literatüre zıt olacak şekilde üstün çıkma nedeninin "selection bias" (seçim yanlılığı) olabileceği düşünüldü. Risk gruplarının karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak adına tedavi grupları, IMDC risk kategorilerine göre analiz edildi. İyi, orta ve kötü risk gruplarında median PFS sırasıyla 15,2 ay, 8,6 ay ve 4,7 ay olarak referans çalışmayla benzer bulundu (p=0,6). İyi/orta risk grubunda olan hastalar içinde median PFS IFN-α alan

hastalarda 10,4 ay, TKİ alanlarda 4,9 ay; kötü risk grubunda olan hastalar içinde ise median PFS, IFN-α ve TKİ gruplarında sırasıyla 3,5 ay ve 4,7 ay bulunmuştur (p=0,788). Median OS süreleri ise iyi risk grubu altındaki hastaların tamamı sağ olduğu için hesaplanamadı. Sonuçlar, iyi prognostik özelliklere sahip hastalarda IFN-α tedavisini önceleme açısından daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. İnterferon tedavisinin, doz kısıtlayıcı etkileri bir yana hedefe yönelik tedavi çağında sağkalım açısından hala etkili bir seçenek olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda 29 hastaya ikinci basamak tedavi uygulanmıştır. TKİ olarak 17 kişi sunitinib, 5 kişi axitinib ve 4 kişi pazopanib kullandı. 2 hastaya everolimus, 1 hastaya nivolumab verildi. Birinci basamak tedavide immünoterapi ile başarısız olan 33 mRHK hastasında ikinci basamak TKİ üstünlüğünü araştıran bir çalışmada, sunitinib, axitinib, pazopanib veya cabozantinib için median PFS süreleri sırasıyla 8 ay, 7 ay, 5 ay bulundu (p=0,35). Sunitinib, axitinib ve pazopanib/cabozantinib için median OS sırasıyla 11 ay, NR ve 13 ay bulundu (p=0,043) (176). Çalışmamızdaki hastaların birinci basamakta IFN- α monoterapisi veya TKİ almış olması; Auvray ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların birinci basamakta nivolumab+ipilimumab kombinasyon tedavisi almış olması, iki çalışma arasındaki temel farkı oluşturmaktadır (tablo 5-1).

Tablo 5-1:İkinci basamak tedavide median OS/PFS, literatür karşılaştırması

	sunitinib (OS/PFS)	**axitinib (OS/PFS)**	**pazopanib (OS/PFS)**	**pazopanib veya cabozantinib (OS/PFS)**	**everolimus veya nivolumab (OS/PFS)**	**p (OS/PFS)**
Auvray ve ark. (2019)	11/8 ay	NR/7 ay	-	13/5 ay	-	0,043/0,35
Çalışmamız	43,1/13,4 ay	23/7,2 ay	47,7/22 ay	-	35,1/3,5 ay	0,68/0,013

Üçüncü basamak tedavi alan 15 hasta olan çalışmamızda TKİ grubunun (5 axitinib, 2 pazopanib) diğer tedavi gruplarına göre belirgin OS avantajı sağladığı görüldü. Uluslararası, çok merkezli, daha önce en az bir hedefe yönelik tedavi almış 1012 hasta içinde üçüncü basamak tedavinin analiz edildiği retrospektif bir çalışmada, everolimus en yaygın üçüncü basamak tedaviydi (%27.5); sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus ve aksitinib hastaların %9'undan fazlasında kullanıldı. Herhangi bir üçüncü basamak tedavi alan hastaların median OS'si 12,4 ay, PFS’si 3,9 ay idi. Bunlar içinde axitinib’in OS ve PFS süreleri everolimusa göre daha üstündü (sırasıyla 19,2 ve 12,4 ay; 5,9 ay ve 3,7 ay). Aynı çalışmada pazopanib’in median OS süresi 13.7 aydı (177). Çalışmamız, genel median OS süreleri ve TKİ’lerin tedavide OS avantajı sağlaması açısından literatürle uyumlu görünmektedir.

Ülkemizde, RHK için hedefe yönelik tedaviler 2007 yılından beri kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kuralları gereği sitokin tedavileri (interferon ya da interlökin) sonrasında progresyon gelişmiş lokal ileri ya da metastatik evredeki RHK tedavisinde kullanılabilmektedir. Bu nedenle güncel uluslararası kılavuzlarda (NCCN, EUA, ESMO…) monoterapi olarak artık yeri olmamasına rağmen ülkemizde interferon tedavileri uygulanmaktadır; ancak interferon'un üretiminin durdurulması kaynaklı olarak piyasada ve ecza depolarında bulunamaması nedeniyle birinci basamak tedavide TKİ'ler de kullanılabilmektedir.

Çalışmamızda tanı anındaki metastaz alanları sıklık sıralamasına göre; akciğer (%67,5), kemik (%27,5), karaciğer (%15) uzak lenf nodu (%12,5), ipsilateral adrenal (%10), kontralateral adrenal (%10), beyin (%7,5) şeklinde bulunmuştur. 1 hastamızda izole mesane metastazı, 1 hastamızda akciğer+kemik ile birlikte kolon, 1 hastamızda ise akciğer+karaciğer+kemik ile birlikte dalak metastazı görülmüştür. Literatüre bakıldığı zaman metastaz için sık görülen bölgeler arasında akciğer parankimi (%50-60), kemik (%30-40), karaciğer (%30-40) ve beyin (%5) şeklinde sıralanabilir (2). Literatürdeki olağandışı metastazları gözden geçiren retrospektif bir çalışmada dalak (%0,6), kolon (%2,7) bulunmuştur (178) . Mesane metastazı da çok nadirdir (%<0,3) (179).

mRHK'de sunitinib alan 4552 hastanın incelendiği çok merkezli genişletilmiş erişimli bir çalışmada %95 oranında herhangi bir derecede advers olay bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülenleri ishal (%47), yorgunluk (%40),

bulantı (%36) ve iştahsızlık (%31) olmuştur. Hipotiroidizm %11 olarak bulunmuştur. Grade 3-4 yan etkiler arasında trombositopeni (%10), yorgunluk (%9), asteni, el-ayak sendromu ve nötropeni (her biri %7), hipertansiyon (%6) ve diyare (%5) bulunmaktadır. Çalışmamızda az sayıda hasta olması nedeniyle uyumlu sonuçlar olmasa da hipotiroidi oranlarının (%10) referans çalışmayla benzer olduğu görülmüştür (180).

Pazopanib ile ilgili yapılan en geniş kapsamlı prospektif gözlemsel bir çalışma olan PRINCIPAL çalışmasında, genel olarak 486 (%74) hasta tarafından en az bir yan etki bildirilmiştir. En sık bildirilenler; hipertansiyon (%22,8), diyare (%12,8), artmış ALT (%11,1), artmış AST (%7), hipotiroidizmdir (%6,1). Tedaviye bağlı grade 3-4 yan etkiler 64 (%9,7) hasta tarafından bildirilmiştir. Genel olarak, yeni başlayan veya kötüleşen hipertansiyon (%24), hepatotoksisite (%20), tiroid disfonksiyonu (%9) bu şiddetli yan etkiler arasındadır (181). Çalışmamız her ne kadar az sayıda hasta içeriyor olsa da, referans çalışmayla uyumlu oranda bir ciddi hepatotoksisite (%18) görülmüştür.

Randomize faz 3 AXIS çalışmasında sık görülen tüm yan etkiler arasında diyare (%55), kreatinin artışı (%55) hipertansiyon (%40), yorgunluk (%39), hipokalsemi (%39) bulunmuştur. Grade 3 ve 4 yan etkiler arasında diyare (%11), hipertansiyon (%16) ve yorgunluk (%11) üst sıralarda yer almıştır (182). Çalışmamızda kısıtlı hasta sayıları nedeniyle anlamlı oranlara ulaşılamamış olup, referans çalışmaya benzer şekilde diyare ve hipertansiyon en sık görülen advers olaylar olmuştur.

Çalışmamızda tüm TKİ alan hastalar dikkate alındığında en sık görülen yan etkiler %16 ile hipotiroidi ve %14 ile diyare olarak gözlenmiştir. Grade 3 ve/veya daha şiddetli yan etki görülen hasta sayısı 15'ti (%26). Bu grupta en yüksek oranda grade 3-4 yan etki akut böbrek yetmezliğidir (%9). İkinci basamak tedavi olarak TKİ tedavisi verilen 33 mRHK hastası ile yapılan bir çalışmada, %42 oranında grade 3 veya daha şiddetli bir advers olayla karşılaşılmıştır (176). TKİ grubu ilaçların sık yan etkileri arasında hipertansiyon olduğu bilinmektedir. Arşiv dosyalarında hastaların tansiyon takip kayıtlarının optimal şekilde tutulmaması, verilerimizde çok az hipertansiyon sayılarına ulaşılmasının muhtemel sebebidir.

mTOR-i ve anti PD-1 tedavisi alan hasta sayımız az olduğu için anlamlı toksisite oranlarından bahsedilememektedir.

Yaptığımız çalışmada ilk basamak tedavide IFN- α alan hastalarda hasta başına maliyet median değeri 1 647 €, TKİ alan hastalarda hasta başına maliyet median değeri 8 620 € bulunmuştur. Hastalar içinde takip süreleri nedenli maliyetler arasında belirgin farklar olduğu için hesaplamada ortalama yerine median değerler kullanılmıştır. Finlandiya'da, birinci basamak IFN-α alan mRHK hastalarıyla yapılan bir çalışmada (n = 83), IFN tedavisi, takip sürecinin tamamı boyunca tüm ilaç maliyetlerinin % 89'u (hasta başına ortalama maliyet 7 130 €) olarak bulunmuştur (183). Çalışmamızda 3 basamak tedavi alan hastaları kıyaslarken birebir literatür çalışması bulunamamıştır; ancak herhangi bir basamakta hedefe yönelik tedavi veya anti PD-1 tedavisi alan hastalar için yapılan

ilaç harcamalarının sitokin tedavilerine kıyasla belirgin olarak yüksek olduğu söylenebilir.

Hesaplamada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 12.05.2021 tarihli referans bazlı ilaç fiyat listesi kullanılmıştır (184). Referans fiyat depocuya satış fiyatı olarak tanımlanmıştır. Resmi Gazete'de yayınlanan karara göre beşeri tıbbi ürünlerin fiyatlandırılmasında kullanılacak Türk Lirası cinsinden 1 Euro değeri; bir önceki yılın Resmî Gazete'de ilan edilen gösterge niteliğindeki Türkiye Cumhuriyet Merkez Bankasının günlük Euro döviz satış kuru gerçekleşmeleri esas alınarak hesaplanacak olan yıllık ortalama Euro değerinin yüzde 70 olarak belirlenen uyarlama katsayısı ile çarpılması suretiyle belirlenir. İlaçların devlete ve sosyal güvenlik kurumuna maliyetleri farklı olabilir.

Literatürde tedavilerin maliyet etkinlikleri ile ilgili az sayıda çalışma olsa da son yıllarda giderek artmaktadır. Tam kapsamlı bir maliyet etkinlik analizi oluşturmak için anti-kanser ilaç tedavilerinin maliyeti dışında, hastanın sağlık merkezine başvurusundan itibaren faturalandırılan her aşamanın (doktor muayenesi, lab. ve görüntüleme tetkikleri, servis yatışı, kullanılan diğer ilaçlar, yardımcı sağlık personeli hizmetleri… vs.) kaydına ulaşılması gerekir. Çalışmamızda sadece tedavide kullanılan temel ilaçlar üzerinden maliyet analizi yapılmıştır. Elde edilen finansal veriler, maliyet etkinlik analizinden çok tedavi protokolleri için genel bir çerçeve çizmektedir. Hesaplamada kullanılan değerler güncel fiyat listelerine dayandığı için geçmiş yıllarda uygulanan tedavilerin maliyeti doğru olarak tahmin edilememektedir.

Çalışmamızın retrospektif kurgusu ve hasta sayısının az olması, en önemli kısıtlayıcı faktörler oldu. Takipli hastaların bazılarının arşiv dosyasına ulaşılamamış olması, seçilme yanlılığına ve tedavi gruplarında heterojeniteye neden oldu. Bazı hastaların takipten çıkması da zorlayıcı faktörlerdendi. Hasta gözlem notlarında, ilaç toksisiteleri ile ilgili ayrıntılı bilgilere her zaman ulaşılamaması toksisite istatistiğini sınırlandırdı. Retrospektif yapı nedeniyle daha uzun sağkalımı olan hastaların dosyalarının lehine seçim yanlılığı olma ihtimali, ECOG performans skoru 3-4 olan hastaların çalışmaya alınmaması, popülasyonumuzdaki 5 hastanın 4., 2 hastanın 5. basamak tedaviye kadar ulaşması ve IFN-α tedavisinin ülkemiz mevzuatındaki yeriyle klinik yaklaşım arasındaki farklar, median OS sürelerinin literatürden farklı olarak daha uzun çıkmasının muhtemel nedenleridir.

6. SONUÇLAR

41'i erkek, 9'u kadın olmak üzere toplam 50 hasta değerlendirildi (4,5:1).

Yaş ortalaması 60,08±11,27 yıl idi. Median tanı yaşı 58,5 yıl idi.

Erkek yaş ortalaması 59,3±10,97 yıl, kadın yaş ortalaması 63,3±12,7 yıl idi.

Median izlem süresi 21,1 ay idi (min. 1,7 ay - maks. 192,5 ay).

Tüm hasta grubunda median OS 44 aydı. Erkek hastalarda 45,8 ay, kadın hastalarda 32,5 ay bulundu (p=0,142).

ECOG 0 olan hastalarda median OS NR, ECOG 1 olan grupta 40,2 ay ve ECOG 2 olanlarda 8 ay bulundu (p=0).

Berrak hücreli histopatolojiye sahip hastaların, diğer alt tiplere sahip hastalara kıyasla median OS'leri sırasıyla 50,2 ve 40,2 ay bulundu (p=0,305).

Birinci basamak tedavi olarak 27 hasta IFN-α (%54), 23 hasta TKİ (%46) aldı. TKİ alanlar içinde 12 sunitinib, 10 pazopanib, 1 sorafenib kullanan hasta vardı.

İkinci basamak tedavi olarak 26 hasta TKİ, 2 hasta mTOR-i, 1 hasta ise anti PD-1 tedavisi gördü.

Üçüncü basamakta 7 kişi TKİ, 5 kişi mTOR-i, 2 kişi anti PD-1, 1 kişi de IFN-α tedavisi gördü.

Birinci basamakta median OS 43,1 ay, median PFS 5,9 ay idi.

İkinci basamakta median OS 35,1 ay, median PFS 4,6 ay idi.

Üçüncü basamakta median OS 15,7 ay, median PFS 7,4 ay idi.

Birinci basamak tedavide IFN-α alan hastalar, istatistiksel olarak anlamlı şekilde TKİ alan hastalara kıyasla daha iyi bir median OS süresine sahipti (median OS sırasıyla 50 ay, 20,4 ay) (p=0,008). Median PFS ise IFN-α grubu için 7,1 ay, TKİ grubu için 4,9 ay idi (p=0,840). IMDC risk sınıflamasına göre değerlendirildiği zaman median PFS süreleri iyi, orta ve kötü gruplar için sırasıyla 15,2 ay, 8,6 ay ve 4,7 ay olarak görüldü (p=0,6). İyi/orta risk grubunda olan hastalar içinde median PFS IFN-α alan hastalarda 10,4 ay, TKİ alanlarda 4,9 ay; kötü risk grubunda olan hastalar içinde ise median PFS, IFN-α ve TKİ gruplarında sırasıyla 3,5 ay ve 4,7 ay bulunmuştur (p=0,788).

İkinci basamak tedavi alan hastalarda, TKİ grubu ilaçlardan axitinib, pazopanib, sunitinib'in median OS'leri, sırasıyla 23 ay, 47,7 ay ve 43,1 ay görüldü (p=0,68). Median PFS süreleri değerlendirildiği zaman axitinib, pazopanib, sunitinib için sırasıyla 7,2 ay, 22 ay, 13,4 ay görüldü. Nivolumab/everolimus grubu için ise 3,5 ay görüldü (p=0,013).

Üçüncü basamak tedavide TKİ grubunun diğer tedavi gruplarına göre belirgin OS avantajı sağladığı görüldü (median OS sırasıyla 32 ay ve 7,6 ay) (p=0,047). TKİ alan hastalarda median PFS 13 ay; IFN-α, mTOR-i veya anti PD-1 alan hastalarda median PFS 6,2 ay görüldü (p=0.149).

Hastaların tanı anındaki hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, kalsiyum, albümin, total protein ve LDH değerlerine bakıldığı zaman ortalama değerlerde anlamlı bir bozukluk görülmemiştir.

IFN-α ile en sık görülen yan etki: anemi (3 hastada)

IFN-α ile en sık görülen grade 1-2 yan etki; anemi (2 hastada), flu-like sendrom (2 hastada)

IFN-α ile en sık görülen grade 3-4 yan etki: hipoksi (1 hastada), ateş (1 hastada), hiponatremi (1 hastada)

TKİ ile en sık görülen yan etki: hipotiroidi (9 hastada)

TKİ ile en sık görülen grade 1-2 yan etki: hipotiroidi (8 hastada) ve diyare (8 hastada)

TKİ ile en sık görülen grade 3-4 yan etki: aby (3 hastada)

mTor-i ile en sık görülen yan etki: aby (3 hastada)

Çalışmamızda yer alan hastaların Euro cinsinden ilaç maliyetleri de hesaplanmıştır. Median maliyet 20 806 € bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.

2. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer treatment reviews. 2008;34(3):193-205.

3. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. European urology. 2011;60(4):615-21.

4. Eton DT, Cella D, Bacik J, Motzer RJ. A brief symptom index for advanced renal cell carcinoma. Health and quality of life outcomes. 2006;4(1):1-6.

5. Shih Y-CT, Chien C-R, Xu Y, Pan I-W, Smith GL, Buchholz TA. Economic burden of renal cell carcinoma in the US. Pharmacoeconomics. 2011;29(4):331-41.

6. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019;75(1):74-84.

7. Surveillance E, Program ER. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. 2017.

8. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nature Reviews Urology. 2010;7(5):245.

9. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK İSTATİSTİKLERİ YILLIĞI. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü; 2018.

10. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. The Lancet. 2016;387(10021):894-906.

11. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer. 2008;113(1):78-83.

12. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. World Journal of Oncology. 2020;11(3):79.

13. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc. 2016;160(2).

14. 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. International journal of cancer. 2005;114(1):101-8.

15. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. European urology. 2016;70(3):458-66.

16. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 2011;29(15):2027-31.

17. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nature Reviews Cancer. 2004;4(8):579-91.

18. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. The lancet. 2008;371(9612):569-78.

19. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. Expert review of anticancer therapy. 2009;9(7):975-87.

20. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. International journal of cancer. 2013;132(3):625-34.

21. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, McKay RR, Simantov R, Lin X, et al. Body mass index and metastatic renal cell carcinoma: clinical and biological correlations. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(30):3655.

22. Sanchez A, Furberg H, Kuo F, Vuong L, Ged Y, Patil S, et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study. The Lancet Oncology. 2020;21(2):283-93.

23. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Järvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. New England Journal of Medicine. 2000;343(18):1305-11.

24. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. American journal of epidemiology. 2008;167(4):438-46.

25. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan J-M, Ross RK, Mimi CY. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). Cancer Causes & Control. 2002;13(3):287-93.

26. Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? Medical hypotheses. 2006;66(4):732-5.

27. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. International journal of nephrology and renovascular disease. 2016;9:45.

28. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. American journal of kidney diseases. 1995;26(1):1-12.

29. Karami S, Daughtery SE, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Wacholder S, et al. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: A case-control, cohort and meta-analytic assessment. International journal of cancer. 2016;139(3):584-92.

30. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. Archives of internal medicine. 2011;171(16):1487-93.

31. Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. International journal of molecular sciences. 2017;18(10):2195.

32. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer. 1971;28(5):1165-77.

33. Ritchie A, Chisholm G, editors. The natural history of renal carcinoma. Seminars in oncology; 1983.

34. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. Urology. 2005;66(6):1186-91.

35. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han K-r, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. The Journal of urology. 2003;170(5):1742-6.

36. Sufrin G, Mirand E, Moore R, Chu T, Murphy G. Hormones in renal cancer. The Journal of urology. 1977;117(4):433-8.

37. Gold P, Fefer A, Thompson J, editors. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Seminars in urologic oncology; 1996.

38. Muggia FM, editor Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. Seminars in oncology; 1990.

39. Buckle RM, McMillan M, Mallinson C. Ectopic secretion of parathyroid hormone by a renal adenocarcinoma in a patient with hypercalcaemia. British Medical Journal. 1970;4(5737):724.

40. Plimpton CH, Gellhorn A. Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction. The American journal of medicine. 1956;21(5):750-9.

41. Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, Posillico JT, Ikeda K, Weir EC, et al. Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1988;85(2):597-601.

42. De La Mata J, Uy HL, Guise TA, Story B, Boyce BF, Mundy GR, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. The Journal of clinical investigation. 1995;95(6):2846-52.

43. Kirchner Jr FK, Braren V, Smith C, Wilson JP, Foster JH, Hollifield JW, et al. Renal carcinoma discovered incidentally by arteriography during evaluation for hypertension. The Journal of urology. 1976;115(6):643-5.

44. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Reviews in urology. 2002;4(4):163.

45. Fichman M, Bethune J. Effects of neoplasms on renal electrolyte function. Annals of the New York Academy of Sciences. 1974;230:448-72.

46. Dahl T, Eide I, Fryjordet A. Hypernephroma and hypertension: two case reports. Acta Medica Scandinavica. 1981;209(1-6):121-4.

47. Erslev A. Erythropoietin coming of age. Mass Medical Soc; 1987.

48. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Kofteridis DP. Unusual causes of intrahepatic cholestatic liver disease. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(12):1879.

49. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. International Journal of Cancer. 1997;72(3):424-30.

50. Sharma N, Darr U, Darr A, Sood G. Stauffer syndrome: a comprehensive review of the icteric variant of the syndrome. Cureus. 2019;11(10).

51. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. The Journal of urology. 2017;198(3):520-9.

52. Subramaniam RM, Wilson RF, Turban S, Suarez-Cuervo C, Zhang A, Sherrod C, et al. Contrast-induced nephropathy: comparative effectiveness of preventive measures. 2016.

53. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic accuracy of MRI for detection of papillary renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Roentgenology. 2018;211(4):812-21.

54. Manual A. On contrast media. 2020.

55. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. BJU international. 2009;103(5):615-9.

56. Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. The Journal of urology. 2007;178(2):379-86.

57. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. The Journal of urology. 2008;180(4):1257-61.

58. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(6):804-34.

59. Amin MB, Edge SB. AJCC cancer staging manual: springer; 2017.

60. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. World journal of urology. 2018;36(12):1943-52.

61. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. The Urologic clinics of North America. 2003;30(3):467-80.

62. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. European urology. 2011;60(4):644-61.

63. Zhang L, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng Y, et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC cancer. 2018;18(1):1-13.

64. Tsui K-H, SHVARTS O, SMITH RB, FIGLIN RA, deKERNION JB, BELLDEGRUN A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. The Journal of urology. 2000;163(4):1090-5.

65. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. The American journal of surgical pathology. 1982;6(7):655-63.

66. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. The American journal of surgical pathology. 2013;37(10):1490-504.

67. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. European urology. 2018;73(4):560-9.

68. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(12):2763-71.

69. Klatte T, Han K-r, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al., editors. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 2008: Elsevier.

70. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2010;183(4):1309-16.

71. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2009;182(5):2132-6.

72. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted therapy. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(2):235-41.

73. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Brunelli M, Cavalleri S, Martignoni G, 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 international. 2009;103(2):165-70.

74. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2005;104(3):511-20.

75. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, 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. Journal of clinical oncology. 2009;27(34):5794-9.

76. de Martino M, Haitel A, Schatzl G, Klatte T. The protease activated receptor 1 gene variation IVSn–14 A> T is associated with distant metastasis and cancer specific survival in renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2013;190(4):1392-7.

77. Stewart GD, O'Mahony FC, Laird A, Rashid S, Martin SA, Eory L, et al. Carbonic anhydrase 9 expression increases with vascular endothelial growth factor–targeted therapy and is predictive of outcome in metastatic clear cell renal cancer. European urology. 2014;66(5):956-63.

78. Sim S, Messenger M, Gregory W, Wind T, Vasudev N, Cartledge J, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. British journal of cancer. 2012;107(7):1131-7.

79. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. Cancer. 2007;109(11):2257-67.

80. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, et al. Hypoxia-inducible factor 1α in clear cell renal cell carcinoma. Clinical Cancer Research. 2007;13(24):7388-93.

81. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, Eckel-Passow JE, Parasramka M, Ho T, et al. Loss of BAP1 protein expression is an independent marker of poor prognosis in patients with low-risk clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2014;120(7):1059-67.

82. Miao D, Margolis CA, Gao W, Voss MH, Li W, Martini DJ, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. Science. 2018;359(6377):801-6.

83. George DJ, Martini J-F, Staehler M, Motzer RJ, Magheli A, Escudier B, et al. Immune biomarkers predictive for disease-free survival with adjuvant sunitinib in high-risk locoregional renal cell carcinoma: from randomized phase III S-TRAC study. Clinical Cancer Research. 2018;24(7):1554-61.

84. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European association of urology. 2013;2013.

85. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2003;97(7):1663-71.

86. Patard J-J, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(16):3316-22.

87. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 1999;17(8):2530-.

88. 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(5):909-13.

89. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. European urology. 2011;60(1):39-44.

90. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. European urology. 2016;69(4):660-73.

91. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. Journal of endourology. 2009;23(1):81-8.

92. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. BJU international. 2007;99(2):395-8.

93. Lee F, Patel HR. Kidney cancer: current management guidelines. Hospital Medicine. 2002;63(4):214-7.

94. Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. Annual review of medicine. 2002;53(1):393-407.

95. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. The Journal of urology. 2000;163(2):442-5.

96. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. European urology. 2012;61(5):972-93.

97. Luo J-H, Zhou F-J, Xie D, Zhang Z-L, Liao B, Zhao H-W, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. World journal of urology. 2010;28(3):289-93.

98. Kuczyk M, Münch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU international. 2002;89(6):517-22.

99. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. The Journal of urology. 2009;181(5).

100. Lane BR, Tiong H-Y, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. The Journal of urology. 2009;181(6):2430-7.

101. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. European urology. 2009;55(1):28-34.

102. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2004;172(2):465-9.

103. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, 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. The Lancet. 2016;387(10032):2008-16.

104. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. New england journal of medicine. 2016;375(23):2246-54.

105. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(35):3916.

106. Motzer RJ, Ravaud A, Patard J-J, Pandha HS, George DJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival results. European urology. 2018;73(1):62-8.

107. Tenold M, Ravi P, Kumar M, Bowman A, Hammers H, Choueiri TK, et al. Current approaches to the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2020;40:187-96.

108. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. The Journal of urology. 2004;171(3):1071-6.

109. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. The Journal of urology. 2011;185(1):60-6.

110. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018;379(5):417-27.

111. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, Van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. JAMA oncology. 2019;5(2):164-70.

112. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European urology. 2014;66(4):704-10.

113. de Bruijn R, Wimalasingham A, Szabados B, Stewart GD, Welsh SJ, Kuusk T, et al. Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Presurgical Vascular Endothelial Growth Factor Receptor–targeted Therapy in Patients with Primary Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pooled Analysis of Prospective Trial Data. European urology oncology. 2020;3(2):168-73.

114. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TB, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. The Lancet Oncology. 2014;15(12):e549-e61.

115. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN, Zagouri F, Dellis A, Djavan B, et al. Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: a systematic review and critical evaluation. The oncologist. 2017;22(6):667.

116. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer. 2004;101(7):1545-51.

117. Dutcher JP, Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. Medical Oncology. 2011;28(4):1530-3.

118. Richey SL, Ng C, Lim ZD, Jonasch E, Tannir NM. Durable remission of metastatic renal cell carcinoma with gemcitabine and capecitabine after failure of targeted therapy. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(8):e203.

119. Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Medical Oncology. 2012;29(2):761-7.

120. Michaelson MD, McKay RR, Werner L, Atkins MB, Van Allen EM, Olivier KM, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2015;121(19):3435-43.

121. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, Blitman NM, Li M, Hugec V, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. Urology. 2007;70(5):878-82.

122. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019;30(5):706-20.

123. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. The Lancet. 2007;370(9605):2103-11.

124. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(22):2271-81.

125. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(2):115-24.

126. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. Journal of clinical oncology. 2010;28(13):2137.

127. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Wagstaff J, Salman P, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology. 2010.

128. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2013;369(8):722-31.

129. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. Journal of clinical oncology. 2013;31(30):3791.

130. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. American Society of Clinical Oncology; 2019.

131. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019;380(12):1116-27.

132. Motzer RJ, Jonasch E, Michaelson MD, Nandagopal L, Gore JL, George S, et al. NCCN Guidelines Insights: kidney cancer, version 2.2020: featured updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(11):1278-85.

133. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(10):1370-85.

134. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(6):591.

135. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(3):378-88.

136. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non–clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. European urology. 2016;69(5):866-74.

137. Schöffski P, Wozniak A, Escudier B, Rutkowski P, Anthoney A, Bauer S, et al. Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. EORTC 90101 CREATE trial. European Journal of Cancer. 2017;87:147-63.

138. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer cell. 2014;26(3):319-30.

139. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized RCC: results from a European multicenter database (RECUR). Scandinavian journal of urology. 2019;53(1):14-20.

140. Capitanio U, Larcher A, Cianflone F, Trevisani F, Nini A, Mottrie A, et al. Hypertension and cardiovascular morbidity following surgery for kidney cancer. European urology oncology. 2020;3(2):209-15.

141. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. Journal of clinical oncology. 2006;24(19):3101-6.

142. Beisland C, Guðbrandsdottir G, Reisæter LA, Bostad L, Hjelle KM. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. World journal of urology. 2016;34(8):1087-99.

143. Shingarev R, Jaimes EA. Renal cell carcinoma: new insights and challenges for a clinician scientist. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017;313(2):F145-F54.

144. Floros T, Tarhini AA, editors. Anticancer cytokines: biology and clinical effects of interferon-α2, interleukin (IL)-2, IL-15, IL-21, and IL-12. Seminars in oncology; 2015: Elsevier.

145. Han K-r, Pantuck AJ, Belldegrun AS. A randomized phase III trial of high dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2/interferon. Current urology reports. 2002;3(1):11-2.

146. Oliver R, Nethersell A, Bottomley J. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. British journal of urology. 1989;63(2):128-31.

147. Fosså S, editor Interferon in metastatic renal cell carcinoma. Seminars in oncology; 2000.

148. Qu L, Wu D, He H, Xu X, Chen C. Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma. Evolving Trends in Kidney Cancer: IntechOpen; 2018.

149. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2015;35(1):76-83.

150. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(19):1803-13.

151. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. New England Journal of Medicine. 2010;363(8):711-23.

152. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018.

153. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. European Journal of Cancer. 2010;46(2):439-48.

154. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand J-B, Elliott WJ, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(9):596-604.

155. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. Current opinion in nephrology and hypertension. 2004;13(1):9-15.

156. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, Schellens JH, Unger C, Hoekman K, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(36):6152-9.

157. Presta LG, Chen H, O'connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer research. 1997;57(20):4593-9.

158. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti–vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. New England Journal of Medicine. 2003;349(5):427-34.

159. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010;28(13):2144-50.

160. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 2009;27(22):3584.

161. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. New England Journal of Medicine. 2014;370(18):1769-70.

162. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. Journal of clinical oncology. 2009;27(20):3312-8.

163. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(6):552-62.

164. Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, Del Alba AG, Duran I. Systemic treatment of renal cell cancer: a comprehensive review. Cancer treatment reviews. 2017;60:77-89.

165. Barbari A, Maawad M, Kamel G. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Nephrotoxicity: Fact or Fiction. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation. 2015;13(5):377-86.

166. Vogelbacher R, Wittmann S, Braun A, Daniel C, Hugo C. The mTOR inhibitor everolimus induces proteinuria and renal deterioration in the remnant kidney model in the rat. Transplantation. 2007;84(11):1492-9.

167. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(19):1814-23.

168. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nature reviews Disease primers. 2017;3(1):1-19.

169. Qu Y, Chen H, Gu W, Gu C, Zhang H, Xu J, et al. Age-dependent association between sex and renal cell carcinoma mortality: a population-based analysis. Scientific reports. 2015;5(1):1-6.

170. Hew MN, Zonneveld R, Kümmerlin IP, Opondo D, de la Rosette JJ, Laguna MP. Age and gender related differences in renal cell carcinoma in a European cohort. The Journal of urology. 2012;188(1):33-8.

171. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. European urology. 2008;54(1):133-42.

172. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non–clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. European urology. 2015;67(4):740-9.

173. Kroeger N, Xie W, Lee JL, Bjarnason GA, Knox JJ, MacKenzie MJ, et al. Metastatic non–clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. Cancer. 2013;119(16):2999-3006.

174. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2011;31(6):799-806.

175. Fiala O, Finek J, Poprach A, Melichar B, Kopecký J, Zemanova M, et al. Outcomes According to MSKCC Risk Score with Focus on the Intermediate-Risk Group in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated with First-Line Sunitinib: A Retrospective Analysis of 2390 Patients. Cancers. 2020;12(4):808.

176. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, Bono P, Kellokumpu-Lehtinen P, Gross-Goupil M, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. European Journal of Cancer. 2019;108:33-40.

177. Wells JC, Stukalin I, Norton C, Srinivas S, Lee JL, Donskov F, et al. Third-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European urology. 2017;71(2):204-9.

178. Villarreal-Garza C, Perez-Alvarez SI, Gonzalez-Espinoza IR, Leon-Rodriguez E. Unusual metastases in renal cell carcinoma: a single institution experience and review of literature. World Journal of Oncology. 2010;1(4):149.

179. Arpita S, Manoj J, Kaushik S, Anish S. Metastasis of renal cell carcinoma to urinary bladder: A rare case report with review of literature. Journal of laboratory physicians. 2017;9(4):322.

180. Gore M, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason G, Oudard S, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. British journal of cancer. 2015;113(1):12-9.

181. Schmidinger M, Bamias A, Procopio G, Hawkins R, Sanchez AR, Vázquez S, et al. Prospective observational study of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (PRINCIPAL study). The oncologist. 2019;24(4):491.

182. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. The Lancet. 2011;378(9807):1931-9.

183. Purmonen T, Nuttunen P, Vuorinen R, Pyrhönen S, Kataja V, Kellokumpu-Lehtinen P. Current and predicted cost of metastatic renal cell carcinoma in Finland. Acta Oncologica. 2010;49(6):837-43.

184. T.C. Sağlık Bakanlığı. REFERANS BAZLI İLAÇ FİYAT LİSTESİ. In: Kurumu TİvTC, editor. 2021.

8. ÖZET

Amaç: Metastatik renal hücreli karsinom tanısı konan hastalarda uygulanan basamaklı tedavilerin genel sağkalıma olan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmanın ikincil amacı olarak, progresyonsuz sağkalım ve toksisite ile güncel tedavilerinin ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ek olarak kullanılan anti-kanser ajanlarda maliyet-etkinlik açısından bir perspektif oluşturmak hedeflenmektedir.

Materyal ve Yöntem: G.Ü.T.F. Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2005-2020 yılları arasında tanı almış, 18 yaş üstü, patolojik veya radyolojik olarak RHK tanısı dökümante edilmiş, basamaklı tedavi alan, de-novo veya nüks metastatik 50 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Analizde ilk 3 basamağın verileri dikkate alınmıştır. İkinci primer malignitesi, 85 yaş üstü, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru ≥3 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler, hasta arşiv dosyaları ve hastane dijital veri tabanından edinilmiştir.

Bulgular: 41'i erkek (%82), 9'u kadın (%18) olmak üzere toplam 50 hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması 60,08±11,27 yıl idi. De-novo metastatik hasta sayısı 42 (%84), nüks metastatik hasta sayısı 8 (%16) idi. 28 hasta IFN-α tedavisi aldı. Herhangi bir basamakta 29 kişi sunitinib (%49), 16 kişi pazopanib (%32), 10 kişi axitinib (%20), 1 kişi sorafenib (%2), 7 kişi everolimus (%14) ve 3 kişi nivolumab (%6) aldı. Populasyondaki median OS 44 aydı. Birinci basamak tedavide PFS, TKİ grubunda 4,9 ay, IFN-α grubunda ise 7,1 ay bulundu (p=0,840). IMDC'ye göre iyi/orta risk grubunda olan hastalar içinde median PFS IFN-α alan hastalarda 10,4 ay, TKİ alanlarda 4,9 ay; kötü risk grubunda olan hastalar içinde ise median PFS, IFN-α ve TKİ gruplarında sırasıyla 3,5 ay ve 4,7 ay bulunmuştur (p=0,788). İkinci basamak tedavide median PFS süreleri değerlendirildiği zaman axitinib, pazopanib, sunitinib için sırasıyla 7,2 ay, 22 ay ve 13,4 ay görüldü (p=0,013). Üçüncü basamakta TKİ alan hastalarda median PFS 13 ay; IFN-α, mTOR-i veya anti PD-1 alan hastalarda median PFS 6,2 ay görüldü

(p=0,149). IFN-α kullanan hastaların 5'inde (%17) yan etki görüldü. Sunitinib kullanan hastaların 15'inde (%53) yan etki görüldü. 8 hastada grade 3 ve/veya daha şiddetli yan etki gelişmiştir (%28). En sık görülen şiddetli yan etki pnomoni olmuştur (%10). Pazopanib alanların 10'unda (%62) yan etki görülmüştür. 5 hastada (%31) grade 3 ve/veya daha şiddetli advers olay görülmüştür. En sık görülen şiddetli yan etki hepatotoksisite olmuştur (%18). Tüm TKİ alan hastalar dikkate alındığında en sık görülen yan etkiler %16 ile hipotiroidi ve %14 ile diyare olarak gözlenmiştir. En yüksek oranda grade 3-4 yan etki akut böbrek yetmezliğidir (%9). Üç basamak tedavi alan hastalarda IFN-α; TKİ; TKİ alan grupta median maliyet 72 803 €, TKİ; TKİ; nivolumab alan grupta median maliyet 91 984 € bulunmuştur.

Sonuç: Hedefe yönelik tedavilerin OS ve sitokin tedavisine göre kötü risk grubunda PFS avantajı sağladığı görülmüştür. Aynı zamanda bu tedavilerin etkinliklerine oranla güvenli; ancak pahalı tedaviler olduğu görülmüştür. Bu ajanlardan kaynaklanan renal yan etkilerin farkına varmak, özellikle önceden böbrek hastalığı olanlarda güvenli tedavi stratejileri için gereklidir. TKİ'lerle devam ettirilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerine ilişkin farkındalığın artması ve izlenmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: renal hücreli karsinom, metastatik, maliyet, sağkalım, toksisite

9. SUMMARY

Objective: It was aimed to retrospectively evaluate the effects of stepwise treatments on overall survival in patients diagnosed with metastatic renal cell carcinoma. As a secondary aim of the study, it is aimed to determine the relationship between progression-free survival and toxicity and current treatments. It is aimed to create a perspective in terms of cost-effectiveness in anti-cancer agents used in addition.

Material and Method: Fifty patients who were diagnosed between 2005 and 2020 in the Department of Medical Oncology, G.U.T.F, over the age of 18, with a documented pathological or radiological diagnosis of RCC, receiving stepwise treatment, de-novo or recurrent metastatic were retrospectively analyzed. The data of the first 3 digits were taken into account in the analysis. Patients with a second primary malignancy, over the age of 85, and with an ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance score of ≥3 were not included in the study. Data were obtained from patient archive files and hospital digital database.

Results: A total of 50 patients, 41 (82%) male and 9 (18%) female, were evaluated. The mean age was 60.08±11.27 years. The number of de-novo metastatic patients was 42 (84%), and the number of recurrent metastatic patients was 8 (16%). 28 patients received IFN-α therapy. At any step, 29 subjects were sunitinib (49%), 16 subjects were pazopanib (32%), 10 subjects were axitinib (20%), 1 subjects were sorafenib (2%), 7 subjects were everolimus (14%), and 3 subjects were nivolumab (6%). took. The median OS in the population was 44 months. In the first-line treatment, PFS was 4.9 months in the TKI group and 7.1 months in the IFN-α group (p=0.840). According to the IMDC, among patients in the good/moderate risk group, the median PFS was 10.4 months in patients receiving IFN-α and 4.9 months in those receiving TKI; among the patients in the bad risk group, the median PFS was 3.5 months and 4.7 months in the IFN-α and TKI groups, respectively (p=0.788). When the median PFS times were evaluated

in second-line therapy, it was 7.2 months, 22 months and 13.4 months for axitinib, pazopanib, and sunitinib, respectively (p=0.013). Median PFS was 13 months in patients who received TKI in tertiary care; Median PFS was 6.2 months in patients receiving IFN-α, mTOR-i, or anti-PD-1 (p=0.149). Side effects were seen in 5 (17%) patients using IFN-α. Side effects were seen in 15 (53%) of the patients using sunitinib. Grade 3 and/or more severe side effects developed in 8 patients (28%). The most common severe adverse event was pneumonia (10%). Side effects were seen in 10 (62%) patients who took pazopanib. Grade 3 and/or more severe adverse events occurred in 5 (31%) patients. The most common severe adverse event was hepatotoxicity (18%). Considering all TKI patients, the most common side effects were hypothyroidism (16%) and diarrhea (14%). The highest rate of grade 3-4 adverse events is acute renal failure (9%). IFN-α in patients receiving three-line therapy; TKI; In the group receiving TKI, the median cost was 72 803 €, TKI; TKI; The median cost in the group receiving nivolumab was 91 984 €.

Conclusion: It has been observed that targeted therapies provide PFS advantage in the poor risk group compared to OS and cytokine therapy. At the same time, these treatments are safe compared to their effectiveness; however, it has been seen that there are expensive treatments. Awareness of the renal side effects resulting from these agents is essential for safe treatment strategies, especially in those with pre-existing kidney disease. It is important to increase awareness and monitor thyroid function tests in patients continuing with TKIs.

Key words: renal cell carcinoma, metastatic, cost, survival, toxicity

ETİK KURUL

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.11.2020-E.122719

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu

Sayı : 91610558-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZET
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Ahmet ÖZET, Okan TURHAN ve Osman SÜTÇÜOĞLU'ndan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Okan TURHAN'ın uzmanlık tez çalışması olan ***"Metastatik Renal Hücreli Karsinom Hastalarında, Sıralı Tedavinin Genel Sağkalım, Progresyonsuz Sağkalım ve Toksisite ile İlişkisi"*** başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Kurulumuzun **10.11.2020** tarih ve **11** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Kurul Başkanı

Araştırma Kod No: 2020 - 605

Ek: 1 Liste

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/
Bilgi için :Nursel Güner
Birim Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME ETİK ALT ÇALIŞMA GRUBU
KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 10.11.2020	TOPLANTI SAYISI : 11
ADI – SOYADI	İMZA
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA Başkan	
Prof.Dr.C.Haluk BODUR	
Prof.Dr.Seçil ÖZKAN	
Prof.Dr.Cevriye TEMEL GENCER	
Prof.Dr.İsmet YÜKSEL	KATILAMADI
Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ	
Prof.Dr.Gülay BAYRAMOĞLU	
Prof.Dr.Makbule GEZMEN KARADAĞ	
Prof.Dr.Kemal ÖZTEMEL	
Doç.Dr.Zehra GÖÇMEN BAYKARA	
Doç.Dr.Nihan KAFA	
Doç.Dr.İlyas OKUR	
Doç.Dr.Melek Gülşah ŞAHİN	

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Okan

Soyadı: Turhan

Doğum Yeri ve Tarihi: Hatay – 30.08.1992

Eğitimi:

Araştırma Görevlisi Dr./Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD, Eylül 2017- Halen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi/Türkçe Tıp, 2010-2016

Mersin Fen Lisesi 2006-2010

Yabancı Dili: İngilizce

E Posta Adresi: drokanturhan@gmail.com

Bilimsel Etkinlikleri/Yayınlar:

- 42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 19-23 Mayıs 2021, "Şiddetli hipertrigliseridemiye eşlik eden hemoglobin yüksekliği görülen bir olgu" başlıklı poster bildirimi
- Gürler F, İlhan A, Güven DC, Turhan O, Kurt İnci B, Sütçüoğlu O, Yildiz F, Arik Z, Öksüzoğlu B, Yalçin Ş, Özdemir N, Yazici O, Özet A. Does docetaxel matter in metastatic gastric cancer? FOLFOX versus FLOT regimens as first-line treatment. Anticancer Drugs. 2021 Jul . doi:10.1097/cad.0000000000001143. PMID: 34261917.