T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARIN İMMÜN-İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN SAĞKALIM VE TEDAVİYE YANIT İLE İLİŞKİSİ

DR. HAKAN ZANBAKÇI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI HASTALARIN İMMÜN-İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN SAĞKALIM VE TEDAVİYE YANIT İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN ZANBAKÇI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İLKAY TUĞBA ÜNEK

ÖNSÖZ

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca ilgi ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm hocalarıma,

Tez süreci boyunca desteğini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve anlayışıyla tez yazımının her anında katkı sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. İlkay Tuğba Ünek hocama,

Tez sürecinin en başından sonuna kadar bilgisi, güleryüzlülüğü ve yardımseverliğiyle desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr Halil İbrahim Ellez'e,

Liseden başlayıp uzmanlık eğitimimin son günlerine kadar tüm sınavlarda beraber olduğum ve tez çalışma sürecimde değerli katkıları olan sevgili arkadaşım Göğüs Hastaları Anabilim Dalı Araş. Gör. Dr. Selin Ercan'a,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, her zaman yanımda olan en büyük destekçilerim, sevgili aileme en derin şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

TABLO LİSTESİ..... iii
ŞEKİL LİSTESİ..... iv
KISALTMALAR..... v
ÖZET..... 1
ABSTRACT..... 3
1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 5
2. GENEL BİLGİLER..... 7
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji..... 7
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri..... 7
2.3. Histopatolojik Sınıflandırma..... 9
2.4. Klinik Bulgular..... 12
2.5. Tanı Yöntemleri..... 14
2.6. Evreleme..... 16
2.7. Prognostik Faktöler..... 18
2.7.1. Anatomik Yayılım..... 18
2.7.2. Histopatoloji..... 18
2.7.2.1. Tümör Tipi..... 18
2.7.2.2. Tümör Derecesi..... 18
2.7.2.3. Tümör Nekrozu..... 19
2.7.3. Klinik Faktörler..... 19
2.7.4. Moleküler Faktörler..... 21
2.7.5. Metastatik Hastalıkta Prognostik Faktörler..... 22
2.8. Renal Hücreli Kanser Tedavisi..... 23
2.8.1. Lokalize Hastalıkta Tedavi..... 23
2.8.2. İlerlemiş Hastalıkta Tedavi..... 25
2.8.2.1. Cerrahi Tedavi..... 25
2.8.2.2. Radyoterapi..... 25
2.8.2.3. Kemoterapi ve Hormonoterapi..... 25
2.8.2.4. Sistemik Tedavi..... 26
2.8.2.4.1. İmmünoterapi..... 26
2.8.2.4.2. Hedefe Yönelik Tedaviler..... 27

2.9. İmmün-İnflamasyon Belirteçleri..... 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM..... 31
3.1. Etik Kurul Onayı..... 31
3.2. Araştırmanın Tipi..... 31
3.3. Hasta Seçimi..... 31
3.4. Verilerin Toplanması..... 31
3.5. İstatistiksel Analiz..... 32
4. BULGULAR..... 33
4.1. Demografik ve klinikopatolojik bulgular..... 33
4.2. Genel sağkalım ile ilişkili bulgular..... 36
4.3. Progresyonsuz Sağkalım ile ilişkili bulgular..... 44
5. TARTIŞMA..... 49
6. SONUÇ..... 54
7. KAYNAKLAR..... 55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 2022 Dünya Sağlık Örgütü Böbrek Tümörleri Sınıflandırması

Tablo 2 Sekizinci Tümör Nod Metastaz Evreleme Sistemi

Tablo 3 Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi

Tablo 4 Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durum Skalası

Tablo 5 UCLA Entegre Evreleme Sistemi

Tablo 6 Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 7 Hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

Tablo 8 Hastaların tanı anında metastaz bölgelerine göre dağılımları

Tablo 9 Hastaların tanı anında metastaz bölgeleri ve sayılarına göre dağılımı

Tablo 10 Cerrahi rezeksiyon durumuna göre hastaların dağılımı

Tablo 11 Birinci basamak sistemik tedavideki ilaçlara göre hastaların dağılımı

Tablo 12 Hastaların tedavi öncesindeki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 13 Tedavi öncesi immün-inflamasyon belirteçlerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 14 Mortalitesi olan ve olmayan hasta grublarının demografik bilgileri, cerrahi rezeksiyon durumu, metastaz bölgesi ve bölge sayıları

Tablo 15 Tüm hastalarda tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon belirteçlerinin mortalite ile ilişkisi (ROC Analizi)

Tablo 16 Tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak oluşturulan mortalite risk gruplarının genel sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Tablo 17 Çok değişkenli COX regresyon analiz modeli (PNI, PLO, MLO ve PIV)

Tablo 18 Tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak oluşturulan risk gruplarının progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Tablo 19 Çok değişkenli COX regresyon analiz modeli (PNI ve PIV)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Tüm hastaların genel sağkalımı (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Şekil 2 PNI ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Şekil 3 PIV ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Şekil 4 MLO ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Şekil 5 PLO ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Ş**ekil 6** Tüm hastaların progresyonsuz sağkalımı (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Şekil 7 PNI ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Şekil 8 PIV ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

KISALTMALAR

AJCC : Amerika Kanser Ortak Komitesi / American Joint Committee on Cancer

BAP1 : BRCA1 ile ilişkili protein 1

bhRHK : Berrak hücreli renal hücreli karsinom

BT : Bilgisayarlı tomografi

CTLA-4 : Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 / Cytotoxic T lymphocyte antigen-4

dNLO : Deriviye Nötrofil Oranı

dNLR : Derivative Neutrophil Ratio

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

FGFR : Fibroblast büyüme faktörü reseptörü / Fibroblast Growth Factor Receptor

GA : Güven Aralığı

GM-CSF : Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör / Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

GSK : Genel sağkalım

HIF : Hipoksi ile indüklenen faktörler

IFN-α : İnterferon-alfa

IL-2 : İnterlökin 2

IL-6 : İnterlökin-6

IMDC : Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu / International Metastatik Renal Cell Carcinoma Database Consortium

kRHK : Kromofob renal hücreli karsinom

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MLO : Monosit Lenfosit Oranı

MLR : Monocyte Lymphocyte Ratio

MRG : Manyetik rezonans görüntülüleme

MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mTOR : Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi / Mammalian target of rapamycin

NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı / National Comprehensive Cancer Network

OS : Overall survival

PBRM1 : Protein polybromo 1

PD-1 : Programlanmış ölüm reseptörü-1 / Programmed Death Receptör-1

PDGF : Platelet kaynaklı büyüme faktörü / Platelet Derived Growth Factor

PD-L1 : Programlanmış hücre ölüm ligand-1/ Programmed Death Ligand-1

PET : Pozitron emisyon tomografisi

PFS : Progression-free survival

PIV : Pan İmmün-İnflamasyon Değeri / Pan Immune-inflammation Value

PLO : Platelet Lenfosit Oranı

PLR : Platelet Lymphocyte Ratio

PNI : Prognostik Nutrisyon İndeks / Prognostic Nutrition Index

pRHK : Papiller renal hücreli karsinom

PSK : Progresyonsuz sağkalım

PTHrP : Parathormon ilişkili peptid / Parathormon Related Peptid

RCCs : Renal cell carcinomas

RHK : Renal hücreli karsinom

RR : Rölatif risk

SII : Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi / Systemic Immune-inflammation Index

TKİ : Tirozin kinaz inhibitörü

TNM : Tümör Nod Metastaz

UCLA : University of California, Los Angeles

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği / Union for International Cancer Control

UISS : UCLA Entegre Evreleme Sistemi / UCLA Integrated Staging System

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü / Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü / Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VHL : von Hippel-Lindau

ÖZET

Metastatik Renal Hücreli Karsinom Tanılı Hastaların İmmün-İnflamasyon Belirteçlerinin Sağkalım Ve Tedaviye Yanıt İle İlişkisi

Dr. Hakan Zanbakçı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
35340 İnciraltı / İZMİR

Giriş ve Amaç : Renal hücreli karsinomlar (RHK) renal korteksten kaynaklanan tümörler olup böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır ve RHK'ların önemli kısmı tanı anında metastatiktir. Bu hastaların prognozu genel olarak kötü olsa da prognozları birbirinden farklıdır. Bu nedenle prognozu öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek için laboratuvar parametrelerinin ve klinik faktörlerin kullanıldığı ek sistemler kullanılmaktadır. Ayrıca metastatik RHK'lerin tedavisinde diğer kanser türlerinden farklı olarak sitotoksik kemoterapi yerine immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Çalışmamızda evre 4 olmasına rağmen heterojen prognoza sahip, tedavisinde immünoteröpatik ve moleküler hedefli ajanların kullanıldığı metastatik RHK'li hastalarda tedavi öncesindeki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri temel alan immün-inflamasyon belirteçlerinin sağkalım ve tedaviye yanıtla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : Ocak 2010-Ocak 2022 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji polikliniğinde metastatik RHK tanısıyla takibe alınmış daha önce sistemik tedavi, radyoterapi ve immünoterapi almamış 18 yaşın üzerindeki hastalar retrospektif olarak tarandı. İkinci bir malignitesi olmayan; laboratuvar bulgularına etki edebilecek komorbitidesi, ilaç kullanımı, enfeksiyöz süreci ve benzeri durumları olmayan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda tedavi öncesi hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri kullanılarak Prognostik Nutrisyon İndeks (PNI), Pan İmmün-İnflamasyon Değeri (PIV), Platelet Lenfosit Oranı (PLO), Monosit Lenfosit Oranı (MLO), Deriviye Nötrofil Oranı (dNLO) ve Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) hesaplandı. Bu değerlerin progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular : Çalışmamızdaki 88 hastanın 65'i erkek 35'i kadındır. 44 hasta berrak hücreli renal hücreli karsinom (bhRHK) histolojisine sahip olup 26 hastada alt tiplendirme yapılamamıştır.

Hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak hastalar hem GSK hem PSK için yüksek ve düşük risk grubu olarak ayrıldı. PIV için yapılan Kaplan Meier analizde; PIV>1897.8 olan yüksek riskli grupta ortanca GSK 16.5 (9.0-24.0) ay, PIV<1897.8 olan düşük riskli grupta 26.5 (15.5-37.6) ay bulundu (p=0.022). Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde PIV >1897.8 olan grubun mortalite riskinin PIV<1897.8 olan gruba göre 1.8 kat arttığı gösterildi [HR=1.8 %95 (1.2-3.2), p=0.024]. PIV için yapılan Kaplan Meier analizde PIV>1885.6 olan grupta ortanca PSK 4.0 (2.7-5.3) ay, PIV<1885.6 olan grupta 7.0 (3.8-10.2) ay bulundu (p=0.011). Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde yüksek risk grubundaki hastalarda progresyon riskinin düşük risk grubundaki hastalara göre 1.7 kat arttığı gösterildi [HR=1.7 %95 (1.1-2.8), p=0.017].

PNI için yapılan Kaplan Meier analizde; PNI<48.5 olan yüksek riskli grupta ortanca GSK 14.2 (5.7-22.7) ay, PNI>48.5 olan düşük riskli grupta 30.0 (14.9-45.0) ay bulundu (p=0.004). Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde PNI<48.5 olan grubun mortalite riskinin PIV<48.5 olan gruba göre 2.0 kat daha fazla olduğu görüldü [HR=2.0 %95 (1.2-3.2), p=0.005]. PNI için yapılan Kaplan Meier analizde PNI<48.5 olan grupta ortanca PSK 4.0 (2.8-5.2) ay, PNI>48.5 olan grupta ortanca PSK 9.0 (3.6-14.4) ay bulundu (p=0.0006). Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde yüksek risk grubundaki hastalarda progresyon riskinin düşük risk grubundaki hastalara göre 1.8 kat arttığı gösterildi [HR=1.8 %95 (1.2-2.8), p=0.009]. Çok değişkenli Cox Regresyon modelinde PNI'nın PSK üzerine etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir [HR=1.7 %95 (1.1-2.7), p=0.024].

Ayrıca GSK açısından PLO ve MLO için ayrı ayrı yapılan analizlerde yüksek riskli gruplardaki hastalarda ortanca GSK, düşük riskli hastalara göre daha kısa bulundu. Tek değişkenli analizlerde de yüksek riskli gruplardaki hastalarda mortalite riskinin arttığı görüldü.

Sonuç : Çalışma sonuçlarımız daha önce tedavi almamış metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda PIV ve PNI prognostik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi almamış renal hücreli karsinomlu hastalarda PIV ile GSK ve PSK ilişkisi literatürde ilk kez bu çalışmada saptanmış olması sebebiyle, çalışma sonuçlarımız literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler : Metastatik Renal Hücreli Karsinom, Prognostik Nutrisyon İndeks, Platelet Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı, Deriviye Nötrofil Lenfosit Oranı, Pan İmmün-İnflasmasyon Değeri, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

ABSTRACT

The Relationship of Immune-Inflammation Markers with Survival and Response to Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Introduction and Aim : Renal cell carcinomas (RCCs) are tumours originating from the renal cortex and constitute the majority of renal tumours, and the majority of RCCs are metastatic at the time of diagnosis. Although the prognosis of these patients is generally poor, it may differ among the patients. Their prognosis is different from each other. Therefore, additional systems using laboratory parameters and clinical factors are used to predict prognosis and guide treatment. In addition, unlike other types of cancer, immunotherapy and targeted therapies are used instead of cytotoxic chemotherapy in the treatment of metastatic RCCs. In our study, it was aimed to evaluate the relationship of immune-inflammation markers with survival and response to treatment, based on pre-treatment haematological and biochemical parameters, in patients with metastatic RCC who have a heterogeneous prognosis despite being stage 4, and whose treatment uses immunotherapeutic and molecular targeting agents.

Material and Methods : Patients over the age of 18 who were followed up with the diagnosis of metastatic RCC in the Medical Oncology outpatient clinic between January 2010 and January 2022 and who had not received systemic therapy, radiotherapy or immunotherapy before were retrospectively screened. Without a second malignancy; 88 patients who did not have comorbidities, drug use, infectious process and similar conditions that could affect laboratory findings were included in the study. In these patients, using pre-treatment haematological and biochemical laboratory parameters, Prognostic Nutrition Index (PNI), Pan Immune-inflammation Value (PIV), Platelet Lymphocyte Ratio (PLR), Monocyte Lymphocyte Ratio (MLR), Derivative Neutrophil Ratio (dNLR) and Systemic Immuno- inflammation Index (SII) were calculated. The relationship of these values with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was evaluated.

Results : Of the 88 patients, 65 were male and 35 were female in our study. 44 patients had clear cell renal cell carcinoma histology and subtyping could not be performed in 26 patients. The mean values of the calculated immune-inflammation parameters were taken as the cut-off value and the patients were divided into high and low-risk groups for both OS and PFS. In Kaplan Meier analysis for PIV; the median OS was 16.5 (9.0-24.0) months in the high-risk

group with PIV>1897.8, whereas 26.5 (15.5-37.6) months in the low-risk group with PIV<1897.8 (p=0.022). Univariate Cox Regression analysis showed that the mortality risk of the group with PIV >1897.8 was increased 1.8 times compared to the group with PIV<1897.8 [HR=1.8 95% (1.2-3.2), p=0.024]. In Kaplan Meier analysis for PIV, the median PFS was 4.0 (2.7-5.3) months in the group with PIV>1885.6 and 7.0 (3.8-10.2) months in the group with PIV<1885.6 (p=0.011). Univariate Cox Regression analysis showed that the risk of progression in high-risk patients was 1.7 times higher than in low-risk patients [HR=1.7 95% (1.1-2.8), p=0.017].

In Kaplan Meier analysis for PNI; the median OS was 14.2 (5.7-22.7) months in the high-risk group with PNI<48.5, and 30.0 (14.9-45.0) months in the low-risk group with PNI>48.5 (p=0.004). In the univariate Cox Regression analysis, the mortality risk of the group with PNI<48.5 was 2.0 times higher than the group with PIV<48.5 [HR=2.0 95% (1.2-3.2), p=0.005]. In Kaplan Meier analysis for PNI, the median PFS was 4.0 (2.8-5.2) months in the group with PNI<48.5 and the median PFS was 9.0 (3.6-14.4) months in the group with PNI>48.5 (p=0.0006). Univariate Cox Regression analysis showed that the risk of progression in high-risk patients was 1.8 times higher than in low-risk patients [HR=1.8 95% (1.2-2.8), p=0.009]. In the multivariate Cox Regression model, PNI was determined to be an independent prognostic factor effective on PFS [HR=1.7 95% (1.1-2.7), p=0.024].

In addition, in the analyses performed separately for PLR and MLR in terms of OS, the median OS was found to be shorter in patients in high-risk groups than in low-risk patients Univariate analyses also showed an increased risk of mortality in patients in high-risk groups.

Conclusion : Our study results suggest that PIV and PNI may be prognostic markers in untreated metastatic renal cell carcinoma patients. Our study results make an important contribution to the literature, as the relationship between PIV and OS and PFS in patients with untreated renal cell carcinoma was revealed for the first time in the literature.

Keywords : Metastatic Renal Cell Carcinoma, Prognostic Nutrition Index, Platelet Lymphocyte Ratio, Monocyte Lymphocyte Ratio, Derived Neutrophil Lymphocyte Ratio, Pan Immune-inflammation Value, Systemic Immune-inflammation Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek ve renal pelvis kaynaklı tümörler erkeklerde en sık görülen dokuzuncu, kadınlarda en sık görülen altıncı kanser türüdür. En çok ölüme neden olan kanserler arasında her iki cinsiyette de ilk 10 içerisinde yer almamaktadırlar. Buna rağmen, bir yılda yeni tanı alan hasta sayısının yaklaşık yarısı kadar ölen hasta sayısının olduğu mortalitesi yüksek tümörlerdir. Ayrıca son yıllarda görülme sıklığında ve mortalitesinde artış görülmektedir (1).

Renal hücreli karsinomlar renal korteksten kaynaklanan tümörler olup primer böbrek tümörlerinin yaklaşık yüzde 80 ile 85'ini oluşturmaktadır. Renal pelvis kaynaklı olan transizyonel hücreli karsinomlar ise yaklaşık yüzde 8 ile primer böbrek tümörlerinin ikinci en sık görülen alt tipidir. Bu iki tür tümörden sonra sıralamada onkositom, toplayıcı kanal tümörleri ve renal sarkomlar gibi diğer parankimal epitelyal tümörler görülmektedir (2).

Renal hücreli karsinom, genellikle hastalık ilerleyene kadar klinik bulgu vermemektedir. Hematüri, yan ağrısı ve palpabl abdominal kitleden oluşan klasik triad hastaların az bir kısmında görülmektedir. Klinik bulguları olan hastalar genellikle ileri evre hastalığa sahiptirler (3). Renal hücreli karsinomlu hastaların yaklaşık yüzde 25'inde başka bir amaçla yapılan görüntüleme tetkiklerinde insidental olarak saptanmaktadır. Güncel serilerde bu oranın daha da artması beklenmektedir. İnsidental olarak saptanan hastalar çoğunlukla daha erken evrede hastalığa sahiptirler (4). 2009-2015 yılları arasını kapsayan bir çalışmada RHK'li hastaların tanı anında yüzde 65'inin lokalize (böbreğe sınırlı), yüzde 16'sının bölgesel (bölgesel lenf nodlarına sınırlı), yüzde 16'sının metastatik hastalığa sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların yüzde 3'ü ise evrelendirilememiştir (5).

Renal hücreli karsinomun prognozu temel olarak anatomik yayılıma, tümörün histopatolojisine, tümörün moleküler özelliklerine ve hastalardaki klinik faktörlere bağlıdır. Bu özelliklere göre gerek prognozu ön görmek gerek tedaviyi yönlendirmek için çeşitli sistemler geliştirilmiş. Anatomik yayılıma göre yapılan Tümör Nod Metastaz (TNM) evreleme sistemi en tutarlı sistem olarak kabul görmektedir (6). Evre 4 hastalığa tekabul eden metastatik renal hücreli karsinomun prognozu genel olarak kötü olsa da bu gruptaki hastaların prognozlarında farklılıklar mevcuttur. Bu sebeple bu gruptaki hastaların prognozlarını ön görebilmek için farklı sistemlere ihtiyaç duyulmuştur (7,8).

Renal hücreli karsinomların tedavisinde çoğu kanser türünden farklı olarak sitotoksik kemoterapötik ajanlar kullanılmamaktadır. İleri hastalıkta tedavinin temelini immünoterapötik ve moleküler hedefli ajanlar oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda geliştirilen immün kontrol

noktası inhibisyonu yapan immünoteröpatik ajanlar birinci basamak tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır (9).

Bu çalışmada evre 4 olmasına rağmen heterojen prognoza sahip ve tedavisinde immünoteröpatik ajanların kullanılabildiği metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda tedavi öncesindeki hematolojik ve biyokimyasal parametreleri temel alan immün-inflamasyon belirteçlerin sağkalım ve tedaviye yanıt ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Böbrek ve renal pelvis kaynaklı tümörler Amerika Birleşik Devletleri verileri baz alındığında yeni kanser tanısı alan erkek hastalarda yaklaşık 50000 vaka sayısı ile en sık altıncı kanser türü iken, yeni kanser tanısı alan kadın hastalarda ise yaklaşık 29000 vaka sayısı ile en sık dokuzuncu kanser türüdür. Yılda 9000'i erkek hasta, 4000'i kadın hasta olmak üzere toplamda 13000 hastanın ölümüne neden olduğu tahmin edilen böbrek ve renal pelvis kaynaklı tümörler en çok ölüme neden olan kanserler arasında ilk 10 içerisinde yer almamakdır (1).

Renal hücreli karsinom insidansı küresel olarak bakıldığında coğrafi olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Özellikle Kuzey Amerika ve Çekya'da insidansı diğer bölgelere göre oldukça yüksektir (10). Ayrıca etnik köken olarak da farklılık mevcuttur. Pasifik Ada kökenli hastalarda insidans diğer etnik gruplara göre daha azdır (1).

Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla görülen RHK, ağırlıklı olarak 60-80 yaş aralığında görülmekte olup 40 yaş altında nadiren görülmektedir (11).

Renal hücreli karsinonum insidansı ve mortalitesi son 50 yılda artmakdatır. Yeni hasta sayısındaki artışa ve buna ikincil olarak ölüm sayısındaki artışa rağmen 5 yıllık sağkalım oranları son yıllarda daha yüksektir. Sağkalım oranlarının iyileşmesine görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler, evrelemenin gelişmesi, prognostik faktörlerin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniklerin gelişmesi ve ileri hastalıklarda yeni immünoterapik ajanların kullanılması gibi tıp ve teknoloji alanındaki ilerlemeler katkıda bulunmuştur (12).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Renal hücreli karsinom gelişimi için risk faktörlerinin başında sigara kullanımı gelmektedir. 19'u vaka-kontrol çalışması ve 5'i kohort olmak üzere 24 çalışma kullanılarak yapılan bir meta-analizde sigara içenlerde RHK görülme riskinin, hiç sigara içmeyenlere göre arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada rölatif risk (RR) 1.38 saptanmıştır (%95 Güven Aralığı [GA]=1.27-1.50) . Bu risk sigara içen erkekler için RR 1.54 (%95 GA = 1.42-1.68) ve sigara içen kadınlar için 1.22 (%95 GA=1.09-1.36)'dir. Aynı meta-analizde içilen sigara miktarı ile RHK görülme riskinde artış da saptanmıştır. Günde 1-9 adet sigara, 10-20 adet sigara ve 21 adet veya daha fazla sigara kullanımlarının RR'si erkeklerde sırasıyla 1.60 (%95 GA=1.21-2.12), 1.83 (%95 GA=1.30-2.57) ve 2.03 (%95 GA=1.58-2.69)'dür. Kadınlarda da riskler sırasıyla 0.98 (%95 GA=0.71-1.35), 1.38 (%95 GA=0.90-2.11) ve 1.58 (%95 GA=1.14-2.20)'dir. Ayrıca sigarayı bırakmanın avantajı da aynı çalışmada gösterilmiştir. Sigarayı

bırakalı 10 yıldan daha fazla süre geçen kişilerle, sigarayı bırakalı 1-10 yıl olan kişiler arasında RR'de azalma saptanmıştır (13). Sadece sigara kullanımının değil sigara dumanına maruz kalmanın da RHK gelişme riskini artırdığına dair çalışmalar da mevcuttur (14).

Hipertansiyon RHK gelişimi için bir risk faktörüdür. İlk olarak sadece erkeklerde yapılan çalışmalarda bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15). Sonrasında her iki cinsiyeti içeren çalışmalarla cinsiyet farkı olmaksızın risk faktörü olduğu gösterilmiştir (16). 2017 yılında yapılan 18 prospektif çalışmanın kullanıldığı meta-analizde, hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonun böbrek kanseri riskini yüzde 67 oranında arttırdığı bulunmuştur. Aynı çalışmada her 10 mm-Hg'lik sistolik kan basıncı artışının, riski yüzde 10, her 10 mm-Hg'lik diyastolik kan basıncı artışının ise riski yüzde 22 arttırdığı gösterilmiştir (17).

Artmış vücut kitle indeksi hem erkeklerde hem kadınlarda RHK gelişimi açısından bir diğer risk faktörüdür. Renal hücreli karsinomun RR'si vücut kitle indeksindeki artış ile kademeli olarak artmaktadır (18). Artmış vücut kitle indeksi RHK için her ne kadar bir risk faktörü olsa da iyi prognoz ile ilişkili olabileceği de görülmüştür. Yeni tanı alan RHK'li hastalarda yüksek vücut kitle indeksinin daha düşük tümör evresi ve derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Hatta metastatik RHK'li hastalarda artmış vücut ağırlığına sahip hastaların, normal veya normalden daha düşük vücut ağırlığına sahip hastalara göre daha uzun GSK'ye sahip olduğunun görüldüğü çalışma da mevcuttur (20).

Renal hücreli karsinom, böbreğin edinilmiş kistik hastalığının bir komplikasyonu olarak görülebilmektedir. Çalışmalarda edinilmiş böbrek hastalığı olanlarda RHK görülme riskinin normal topluma göre 30-50 kat arttığını gösterilmiştir (21,22).

Petrol yan ürünleri, asbest ve kadminyum gibi kimyasallara mesleki maruziyet RHK riskini arttırmaktadır (23).

Kronik hepatit C enfeksiyonu RHK gelişimi için bir diğer risk faktörüdür (24).

Analjezik ilaç kullanımının RHK gelişme riskini arttırdığına dair çalışmaların sonuçlarında farklılıklar mevcuttur. Aspirin, asetominofen ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanan kişileri değerlendiren bir çalışmada uzun süreli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımının RHK gelişimi açısından risk faktörü olabileceği, aspirin ve asetominofen kullanımında ise risk artışı olmadığı gösterilmiştir (25). Literatürdeki başka bir çalışmada ise yine aynı üç grup ilacı kullanan kişiler karşılaştırılarak yapılmış olup asetominofen kullanımın RHK gelişme riskini arttırabileceği sonucuna varılmıştır (26).

Böbrek taşı hikayesinin hem RHK hem de üst üriner sistemin transizyonel hücreli karsinomu riskini arttırdığına dair bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada RHK riskinin sadece erkeklerde arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, taşı olan hastalarda topluma göre daha fazla görüntüleme yapılması başta olmak üzere çeşitli sınırlamalar mevcuttur (27).

Genetik faktörler de RHK etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Renal hücreli karsinomların büyük çoğunluğu sporadik olsa da renal hücreli karsinom ile ilişkili birkaç sendrom tanımlanmıştır. 3.kromozomdaki von Hippel-Lindau (VHL) geninin etkilendiği von Hippel-Lindau sendromunda; 9. ve 16.kromozomlardaki TSC1 ve TSC2 genlerinin etkilendiği Tüberoz Sklerozis Kompleksi'nde bhRHK riski artmaktadır (28,29). 17.kromozomdaki Folliculin geninin etkilendiği Birt-Hogg-Dube Sendromu ve 5.kromozomdaki Süksinat Dehidrogenaz enziminin oluşumunda rol oynayan genin etkilendiği Herediter Paraganglioma ve Feokromositoma Sendromunda hem bhRHK hem kromofob renal hücreli karsinom (kRHK) riski artmaktadır (30,31). 1.kromozomdaki Fumarat Hidrataz geninin ettkilendiği Herediter Leiomyomatozis Renal Hücreli Karsinom Sendromu ve 7.kromozomdaki HPRC geninin (MET protoonkogeni) etkilendiği Herediter Papiller Renal Kanser sendromunda ise papiller renal hücreli karsinom (pRHK) riski artmaktadır (32,33). Ayrıca bilinen genetik hastalığı olmayan birinci derece akrabalarında tümör hikayesi olan bazı özelliklere sahip (40 yaşından genç, multifokal veya bilateral tümörü olan) kişilerde RHK görülmesi de genetik katkıyı desteklemektedir (34).

Çocukluk çağında alınan kemoterapi ve radyoterapinin RHK riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bir çalışmada çocukluk çağında otoimmün hastalık, malignite ve kemik iliği transplantasyonu nedeniyle sitotoksik kemoterapi alan kişilerde, özellikle translokasyon renal hücreli karsinomu görülme riskini arttırdığı gösterilmiştir (35). Başka bir çalışmada da çocukluk çağında renal bölgeye alınan radyoterapinin RHK riskini arttırdığını göstermiştir (36).

Hayvansal gıdalardan kaynaklı nitrit alımı da özellikle bhRHK alt tipinin görülme riskini arttırmaktadır (37).

2.3. Histopatolojik Sınıflandırma

Renal hücreli karsinomların sınıflandırılması için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi 2022 yılında yayınlanmıştır ve yeni olarak moleküler özelliklerine göre tanımlanmış alt tipler sunulmuştur (38). (Tablo 1)

Bu sınıflandırmada iğsi hücre bileşenlerinden oluşan tümör farklılaşmasının bir şekli olan sarkomoid farklılaşmanın olduğu sarkomoid tip renal hücreli karsinom; herhangi bir histolojik alt tipte değişen oranlarda görülebildiğinden farklı bir alt tip olarak yer almamaktadır (39). Ayrıca RHK'lerin yüzde 5'lik bir kısmı sınıflandırılamayan tip kabul edilir. Bazı çalışmalarda bu tümörlerin bhRHK'ye göre daha kötü prognoza sahip olduğu bazılarında da benzer prognoza sahip olduğu bulunmuştur (40–42).

Berrak hücreli renal hücreli karsinomlar, proksimal tübül kaynaklı tümörler olup tüm RHK'lerin yaklaşık yüzde 80'ini oluştururlar (43). En çok görülen alt tip olduğu için genetik özelliklerini anlamak ve bu özelliklerine göre sınıflandırmak için birçok çalışma yapılmıştır (44). En yaygın görülen kromozomal anomali 3p delesyonudur (43). Bir tümör baskılayıcı gen olan VHL geni 3. kromozomda yer alır. Bu gendeki anormallikler bhRHK'lerde görülen en sık gen anomalisidir. Hem sporadik hem ailesel formlarında görülür (45,46). Protein polybromo 1 (PBRM1) geni, 3. kromozomda yer alan bir diğer tümör baskılayıcı gendir. Bu gende görülen anomaliler bhRHK'lerdeki ikinci en sık görülen gen anomalisidir (47). BRCA1 ile ilişkili protein 1 (BAP1) de 3.kromozomda yer alır ve bhRHK'lerin yüzde 10-19'unda mutanttır. Ayrıca BAP1 mutasyonu olan tümörler diğerlerine göre daha agresif seyir göstermektedirler (48,49).

Papiller renal hücreli karsinomlar, proksimal tübül kaynaklı olup tüm renal hücreli karsinomların yaklaşık yüzde 15'ini oluştururlar (43). Eski sınıflandırmada pRHK'ler histopatolojik bulgularına göre tip 1 ve tip 2 olarak iki grubu ayrılırlardı (50). Tip 1 pRHK'lerin büyük çoğunluğunda MET geninde veya yolağında patolojiler mevcuttur. Tip 2 pRHK'lerde ise bu durumun görülme ihtimali çok daha azdır (51). Bazı tümörlerin her iki alt tipin özelliklerine sahip olması ya da iki alt tipinde özelliklerine uymaması gibi sorunların olması nedeniyle artık bu tiplendirme kullanılmamaktadır. Eskinden Tip 2 pRHK olarak sınıflandırılandıran birçok tümör Fumarat Hidrataz Eksikliği olan renal hücreli karsinom gibi moleküler olarak tanımlanmış alt tipler olarak sınıflandırılmaktadır (52).

Kromofob renal hücreli karsinomlar interkale hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir. Histolojik olarak bhRHK'ye göre daha koyu renkli hücre tabakaları içerirler. Diğer RHK'ler gibi bol glikojen ve lipid içermezler (53,54). Genetik olarak hipodiploid sayıda kromozom içerirler. Ancak 3p kromozomal lokusu silinmemiştir (55). Klinik olarak da bhRHK'lara göre daha erken evrede tanı aldıklarından dolayı daha düşük progresyon ve ölüm riskine sahip olduğu çalışmalar mevcuttur (56,57).

Tablo 1 2022 Dünya Sağlık Örgütü Böbrek Tümörleri Sınıflandırması

RENAL HÜCRELİ TÜMÖRLER	
1	**Berrak Hücreli Renal Tümörler** -Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom -Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazm
2	**Papiller Renal Tümörler** -Renal Papiller Adenom -Papiller Renal Hücreli Karsinom
3	**Onkositik ve Kromofob Renal Hücreli Tümörler** -Böbreğin Onkositomu -Kromofob Renal Hücreli Karsinom -Böbreğin Diğer Onkositik Tümörleri
4	**Toplayıcı Kanal Tümörleri** -Toplayıcı Kanal Karsinomu
5	**Diğer Böbrek Tümörleri** -Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Tümör -Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom -Tübülokistik Renal Hücreli Karsinom -Edinilmiş Kistik Hastalıkla İlişkili Renal Hücreli Karsinom -Eosinofilik Solid ve Kistik Renal Hücreli Karsinom -Renal Hücreli Karsinom NOS
6	**Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinomlar** -TFE3-rearranged Renal Hücreli Karsinomlar -TFEB-altered Renal Hücreli Karsinomlar -ELOC (eski adı TCEB1)-mutated Renal Hücreli Karsinom -Fumarat Hidrataz Eksikliği olan Renal Hücreli Karsinom -Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği olan Renal Hücreli Karsinom -ALK-rearranged Renal Hücreli Karsinomlar -SMARCB1-deficient Renal Hücreli Karsinom

Renal onkositomlar da kromofob hücreleri karsinomlar gibi interkale hücrelerden kaynaklanmakta olup renal tümörlerin yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturmaktadırlar (58). Histolojik

olarak, çok sayıda mitokondriden kaynaklanan yoğun eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip iyi diferansiye büyük neoplastik hücrelerden oluşurlar (59). Renal onkositomların kromozomal analizi oldukça heterojen olup başlıca; kombine kromozom Y ve kromozom 1 kaybı, 11.kromozomda siklin D1 lokusunu içeren yeniden düzenlenme ve 14q kaybını içerir (58). Klinik olarak genellikle iyi huylu bir tümör gibi davranış gösterirler. Çok büyük boyutlarda olsalar bile nadiren invazyon gösterirler ve metastatik olurlar (60).

Toplayıcı tübül tümörleri (Bellini Duct) daha nadir görülmektedir. Daha genç yaştaki hastalarda görülürler ve agresif seyir gösterirler. Berrak hücreli renal hücreli karsinoma göre daha mortaldirler (61).

Translokasyon renal hücreli karsinom (MiT/TFE ilişkili renal hücreli karsinom) olarak adlandırılan tümörler yeni sınıflandırmada TFE3-rearranged renal hücreli karsinomlar, TFEB-altered renal hücreli karsinomlar ve ELOC (eski adı TCEB1)-mutated renal hücreli karsinom şeklinde ayrı ayrı sınıflandırılmıştır (38,62). Translokasyon renal hücreli karsinomlar daha genç yaşta ve ağırlıklı olarak kadınlarda görülmektedir (63). Ayrıca çoçukluk çağında sitotoksik kemoterapi alan çocuklarda da görüldüğü bildirimiştir (35). Translokasyon renal hücreli karsinomlar genelde daha ileri evrede tanı alırlar ve diğer alt tiplere göre daha kötü prognoz gösterirler (64).

2.4. Klinik Bulgular

Renal hücreli karsinomlu hastalar tipik olarak hastalık ilerleyene kadar uzun süre klinik bulgu vermezler ve sadece yüzde 10 hastada hematüri, yan ağrısı ve palpabl abdominal kitleden oluşan klasik triad görülür. Klasik triad ile başvuran hastalar ise genellikle ileri evre hastalığa sahiptirler (3). Renal hücreli karsinomlu hastaların yaklaşık yüzde 25'i başka bir amaçla yapılan görüntülemelerle insidental olarak tanı alırlar. Güncel hasta serilerinde insidental tanı alan hasta sayısı artmaktadır ve bu sayının artması beklenmektedir. Ayrıca insidental saptanan kitle ile tanı alan hastaların, semptomatik hastalara göre tümör boyutu daha küçüktür ve bu hastalar daha erken evre hastalığa sahiptirler (4).

En sık görülen semptomlar makroskobik hematüri, yan ağrısı, palpabl abdominal kitle ve kilo kaybıdır (65). Hematüri sadece toplayıcı sistem invazyonu olduğunda görülür. Kanama şiddetli olursa toplayıcı sistemde pıhtı oluşabilir ve bu pıhtı kolik ağrıya neden olabilir. Pıhtı olması makroskopik hematüriyi glomerüler kaynaklı hematüriden ayırmada yardımcı olabilir.

Abdominal kitle zayıf kişilerde rahat palpe edilir. Kitle genelde sıkıdır, homojen yapıdadır ve solunumla hareket eder.

Skrotal varikosel özellikle sol taraf yerleşimli tümörü olan erkek hastaların yüzde 11'inde görülür (66). Bu tür varikoselde hasta uzandığında varikosel boşalmaz. Bu durum gonadal venin, renal vene bağlandığı noktayı tıkamış tümörü gösterebilir.

İnferior vena kava invazyonu olan durumlarda alt ekstremite ödemi, asit, hepatik disfonksiyon (Muhtemel Budd-Chiari Sendromu) ve pulmoner emboli gibi klinik belirtilere yol açabilir.

Metastatik hastalığı olan hastalarda metastaz yerine göre bulgu ve semptomlar görülebilir. Metastazların yerleşim yerleri oranlarıyla; yüzde 45.2 akciğer, yüzde 29.5 kemik, yüzde 21.8 lenf nodları, yüzde 8.9 adrenal bez ve yüzde 8.1 beyin şeklindedir (67).

Sistemik semptom ve bulguların yanında RHK'li hastaların bir kısmında paraneoplastik semptomlar da görülmektedir.

Bir gastroenterolog olan Maurice H. Stauffer tarafından 1961 yılında ''Nefrojenik Hepatomegali'' adıyla tanımlanan, karaciğer metastazı olmadan karaciğer disfonksiyonu görülmesi durumu renal hücreli karsinomlarda nadiren görülür. Genellikle kolestatik enzim yüksekliğinin görüldüğü bu duruma günümüzde Stauffer Sendromu denilmektedir. Stauffer sendromunun altında İnterlökin-6 (IL-6) ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) üretiminin artması olduğu düşünülmektedir. Nefrektomi ile karaciğer disfonksiyonunda düzelme görülebilir (68,69).

Hiperkalsemi özellikle ilerlemiş RHK'li hastalarda görülür. Hiperkalseminin altında litik kemik metastazları, parathormon ilişkili peptid (Parathormon Related Peptid / PTHrP) aşırı üretimi ve kemik rezorbsiyonunu arttıran prostoglandinlerin üretiminin artması mevcut olabilir (70,71).

Renal hücreli karsinomlu hastalarda sıklıkla gece terlemesinin eşlik ettiği ateş yüksekliği yüzde 20 oranında görülebilmektedir. Altta yatan mekanizması net olarak bilinmemektedir. Diğer tümör türlerinde olduğu gibi RHK'li hastalarda kaşeksi de görülebilmektedir (72).

Sekonder amiloidozis (AA tipi amiloidozis) RHK'li hastalarda görülen paraneoplastik durumlardan biridir. Otopsi yapılan RHK'li hastaların yüzde 2.1'inde sistemik amiloid birikimi saptanmıştır (73).

Anemi RHK'li hastalarda yüzde 25-40 arasında değişen oranlarda görülebilir. Mikrositer veya normositer olabilir. Kötü prognozu gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (74,75).

Artmış eritropoetin üretimine bağlı olarak bazı RHK'li hastalarda eritrositoz görülebilmektedir. Bu patolojinin altında mutasyona uğramış VHL proteini ile hipoksi ile indüklenen faktörler (HIF) arasında bozulmuş regülasyon yatmaktadır (76).

Renal hücreli karsinomlu hastalarda nadiren trombositoz görülebilmektedir. Bu durumun altta yatan mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte artan IL-6 üretime ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca trombositozun varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (77).

Renal hücreli karsinomu olan bir hastada Polimiyaljiya Romatika'ya benzeyen bir sendrom da bildirilmiş. Steroid tedavisine yanıt vermeyen bu durum cerrahi rezeksiyon ile gerilemiştir (78).

2.5. Tanı Yöntemleri

Renal hücreli karsinom düşündüren bulgu ve semptomları olan hastalarda renal kitle ayrıcı tanısı için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Ultrasonografi (USG), kontrastlı ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) başlıca kullanılan yöntemlerdir.

Renal hücreli karsinomlu hastalarda en sık görülen semptomlardan biri hematüri olup açıklanamayan görünür hematürisi olan hastalarda en uygun birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak BT ürografi önerilmektedir (79,80). Asemptomatik mikroskopik hematürisi olan kişilerde ise hangi görüntülüleme yöntemi kullanılması konusunda bir fikir birliği yoktur (81). Mikroskopik hematürisi olan düşük riskli genç hastalarda, başlangıçta böbrekleri ve mesaneyi değerlendirmek için üriner sistem USG'si kullanılabilir (82). Bununla birlikte USG'nin duyarlılığı 1 cm'den küçük lezyonlar için düşüktür ve toplayıcı sistemleri değerlendirilemeyebilir (83). Bu nedenle Amerikan Üroloji Derneği bu hastalarda da birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak BT ürografi önermektedir (79). Kontrast madde uygulamasını takiben yapılan BT ürografi tüm üriner sistemi değerlendirir ve böbrek tümörleri için intravenöz ürografiden daha iyi tanısal verime sahiptir (84). Manyetik rezonans ürografi , BT ürografiye kıyasla daha yüksek yumuşak doku değerlendirme avantajına sahiptir (85). Radyasyon yükü yoktur. Ancak hareketle artefakt görülme eğilimi daha fazladır ve maliyetlidir. Manyetik rezonans ürografi hamilelikte, iyotlu kontrast madde alerjisinde veya böbrek yetmezliği durumlarında kullanılabilir.

Renal hücreli karsinomların bir kısmı farklı nedenle yapılan görüntülemelerde insidental olarak renal kitlenin saptanmasıyla tanı alırlar ve bu oranının zamanla artacağı tahmin edilmektedir (4).

Kistik renal kitleler için BT bulgularına dayalı Bosniak Sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada kist duvarının görünümü, septasyonların sayısı ve kalınlığı, kalsifikasyon ve kontrastlanma özellikleri kullanılarak malignite riski öngörülür (86). Bosniak Sınıflandırmasında sınıf IIF lezyonlar için sürveyans ve sınıf III lezyonlar için operasyon önerilmektedir (87). Bu ayrımın yapılması hastalar için oldukça önemlidir. Ancak bunu ayırt etmede bazı zorluklar olabilmektedir. Manyetik rezonans görüntülülemenin bu kitlelerin ayrımında yararlı olabileceği gösterilmiştir (88).

Böbrekteki solid kitleler için USG, BT ve MRG kullanılabilir (87). Ultrasonografinin duyarlılığı düşüktür (83). Bilgisayarlı tomografi ise yağdan fakir anjiomyolipom ve onkositom ayrımı yapılamayabilir (89,90). Manyetik rezonans görüntüleme bu ayrım için daha yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme için tanısal doğruluğu ve maliyet etkinliği için prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Ancak retrospektif çalışmalarda bu tetkiğin yararlı olduğu gösterilmiştir (91,92).

Böbreklerdeki kitlelerin tanısında Flor 18-Florodeoksiglukoz PET kullanımı sınırlıdır. Görüntülemede kullanılan madde, böbreklerden atıldığı için böbreklerdeki primer RHK'yi net gösteremeyebilir. Ancak metastatik hastalarda ekstrarenal tutulumları göstermede yararlı olup tanı ve takipte kullanılmaktadır (93).

Yeni görüntüleme yöntemi olarak kontraslı ultrasonografi; mikrosirkülasyondaki yavaş ve düşük akışı tespit etme yeteneğinden dolayı renal kitleleri ayırt etmek için son yıllarda kullanılmaktadır (94). 99m Teknesyum-sestamibi tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi ile yapılan moleküler görüntülemelerin de renal kitlelerin ayrımında yararlı olduğu gösterilmiştir (95).

Görüntüleme ile olası tanı konulan hastalar, lokal tutulumun derecesi ve metastaz varlığı açısından değerlendirilir. Lokalize hastalığı olanlarda radikal veya parsiyel nefrektomi doku tanısı eldesi için yeterlidir. Operasyon öncesi biyopsi yapılması şart değildir. Perkütan böbrek biyopsisinin lokalize kitlesi olan hastalarda tanısal doğruluğu genellikle yüksektir. Ancak tanısal olmayan biyopsi oranı ve negatif preditif değeri göz önünde bulundurulduğunda biyopsi akıllıca kullanılmalıdır (96).

Rezektabl tümörü olup cerrahi yapılamayan hastalar ve tanı anında metastatik hastalığı şüphesi olup sitoredüktif nefrektomi için uygun olmayan hastalarda tedavi öncesi doku tanısı elde edilmelidir. Biyopsi bu hastalarda yararlıdır. Ayrıca metastatik hastalarda, metastatik

bölgeden doku tanısı eldesi genellikle primer tümörün biyopsisinden daha kolaydır ve daha bilgilendiricidir**.**

2.6. Evreleme

Renal hücreli karsinomların tüm histolojik alt tipleri için sekizinci TNM evreleme sistemi kullanılır. Bu sistem hastalığın anatomik yayılımı dikkate alarak hastaları gruplara ayırmaktadır. Bu sistem Amerika Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control -UICC) tarafından desteklenmektedir (6).

Tablo 2 Sekizinci Tümör Nod Metastaz Evreleme Sistemi

T	**PRİMER TÜMÖR**
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümöre ait kanıt yoktur
T1	Tümörün en büyük çapı 7 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T1a	Tümörün en büyük çapı 4 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T1b	Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük, 7 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T2	Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük ve böbreğe sınırlıdır
T2a	Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük, 10 cm veya daha küçük ve böbreğe sınırlıdır
T2b	Tümörün en büyük çapı 10 cm'den büyük ve böbreğe sınırlıdır
T3	Tümörün büyük venlere veya perirenal dokulara yayılımı vardır, fakat ipsilateral adrenal beze yayılımı yoktur ve Gerota Fasyasını aşmamıştır
T3a	Tümörün renal ven veya segmental dallarına yayılımı vardır veya pelvikaliksiyel sistem veya perirenal ve/veya renal sinüs yağlı doku invazyonu vardır, fakat Gerota Fasyasını aşmamıştır
T3b	Tümörün diyafragma altında Vena Cava yayılımı vardır
T3c	Tümörün diyafragma üstünde Vena Cava yayılımı veya Vena Cava duvarına invazyonu vardır
T4	Tümörün Gerota Fasyası dışına invazyonu vardır

N	BÖLGESEL LENF NODLARI
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodu invazyonu yoktur
N1	Bölgesel lenf nodu invazyonu vardır

M	UZAK METASTAZ
M0	Uzak metastaz yoktur
M1	Uzak metastaz vardır

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

Lokal ve bölgesel tutulumun belirlenmesi için RHK evrelmesinde öncelikle abdominal BT kullanılır. Operasyon öncesi yapılan abdominal BT ile operasyonda elde edilen bulguların karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada abdominal BT ile ilgili önemli veriler elde edilmiştir. Abdominal BT; renal ven invazyonun tespiti için yüzde 78 duyarlı ve yüzde 96 spesifik, metastatik lenfadenopati tespiti için yüzde 83 duyarlı ve yüzde 88 spesifik, perinefritik invazyon tespiti için yüzde 46 duyarlı ve yüzde 98 spesifik, komşu organ invazyonu tespiti için yüzde 100 spesifik bulunmuştur (97).

Renal ven invazyonu ve perinefritik invazyon tespiti için görüntüleme tekniklerinin sınırlamaları mevcuttur. Nefrektomi yapılan bazı hastalarda pataloji sonucu hastanın evresi

daha ileri saptanabilir. Bir çalışmada radyolojik olarak T1 lezyonları olan hastaların yüzde 9'u postoperatif T3a olarak evrelendirilmiştir (98).

Uzak metastazların değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanılması da yararlı olabilmektedir. Akciğer veya mediastinel lenf nodu metastazının belirlenmesi için toraks BT yararlıdır. İnferior vena cava ve sağ atrium tutulumun değerlendirilmesinde MRG; BT'ye göre daha üstündür (99). Kemik taraması; kemik ağrısı olan ve/veya yüksek serum alkalen fosfataz düzeyi hastalar için önerilmektedir (100). Flor18-florodeoksiglukoz PET, ekstrarenal metastazları saptamada yararlı olabilir ancak evrelemede rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (93,101).

2.7. Prognostik Faktöler

2.7.1. Anatomik Yayılım

Sekizinci TNM evreleme sistemi hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendiren ve hastaları prognostik evre gruplarına ayıran bir sistemdir. Hastalığın prognozunu etkileyen en tutarlı faktördür (6).

2.7.2. Histopatoloji

2.7.2.1. Tümör Tipi

Renal hücreli karsinomun histolopatolojik alt tiplerinin prognozları farklıdır. Berrak hücreli renal hücreli karsinomlu hastalarda mortalite ve metastaz gelişme riski, kRHK ve pRHK'lere göre daha fazladır (102,103). Berrak hücreli renal hücreli karsinomların yanı sıra daha nadir görülen toplayıcı kanal karsinomları (Bellini Duct) ve translokasyon renal hücreli karsinomlar da daha kötü prognoza sahiptir (61,64).

2.7.2.2. Tümör Derecesi

Tümör hücrelerinin çekirdek özelliklerine göre yapılmış olan Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi en yaygın kullanılan derecelendirme sistemlerinden biridir. Klinik pratikte patoloji sonuçlarında rutin olarak belirtilmektedir. Derece arttıkça daha kötü prognoz görülmektedir (104,105).

Tablo 3 Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi

Derece	**Çekirdek özellikleri**
Derece 1	Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 μm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür.
Derece 2	Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15 μm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir.
Derece 3	Çekirdek belirgin derecede düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 20 μm çapındadır. 100 büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir.
Derece 4	Çekirdek derece 3'e benzer. Ancak çok lobludur ya da garip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir

2.7.2.3. Tümör Nekrozu

Histolojik koagülasyon nekrozu bhRHK ve için bağımsız bir prediktif faktörtür ve bazı skorlama sistemlerinde kullanılmaktadır (106).

2.7.3. Klinik Faktörler

Renal hücreli karsinomlu hastalarda tümörün anatomik yayılımının derecesine ve histopatolojik özelliklerine ek olarak klinik faktörler de prognozu etkileyebilmektedir. Kötü performans durumu, semptomların ve/veya paraneoplastik sendromların varlığı kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır.

Kanser hastalarınının genel iyilik halini değerlendirilmesi için performans durumu değerlendirilmesi yapılmaktadır. Kanser hastaların performans durumununun belirlenmesi için Karnofsky Performans Skalası ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Durumu Skalası kullanılmaktadır. 1949 yılında tanımlanmış olan Karnofsky performans skalasında 0'dan 100'e kadar puan verilir. 0 ölümü 100 ise normal, şikayetin ve hastalık kanıtının olmadığı durumu belirtir. Her 10 puanlık aralık belirli bir duruma karşılık gelir (107). 1982 yılında tanımlanmış olan ECOG Performans Durum Skalasında ise 0'dan 5'e puan verilir. 0 ölümü 5 ise tamamen aktif, performans kısıtlmasının olduğu durumu belirtir (108).

Tablo 4 Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durum Skalası

Skor	Kriter
0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

Renal hücreli karsinomlu hastalarda Karnofsky Performans Skalasının prognoza etkilediğini gösteren çalışmalardan biri Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Skoru'nun (MSKCC / Motzer Skoru) temelini oluşturan çalışmadır. Bu çalışmada metastatik RHK'li hastalarda düşük Karnofsky performans durumuna (<%80) ek olarak yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi (normal üst sınırın 1.5 katından yüksek olması), düşük hemoglobulin düzeyi (normal alt sınırdan düşük olması), düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin yüksek olması (10 mg/dl'nin üstü) ve hastaya nefrektomi yapılmış olması durumlarını risk faktörü olarak kullanmaktadır. Bu beş risk faktörüne göre hastalar üç gruba katogorize edilmiştir. Risk faktörü olmayan hastalarda ortanca sağkalım süresi 20 ay, bir veya iki risk faktörü olan hastalarda 10 ay ve üç veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda 4 ay bulunmuştur (109).

Düşük performans durumu, yüksek LDH düzeyi, hiperkalsemi ve anemiye ek olarak RHK'li hastalarda paraneoplastik olarak görülebilen trombositoz da kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (77).

Renal hücreli karsinom için anatomik yayılım derecesi, histopataloji ve klinik faktörler birlikte kullanılarak prognozu öngörebilmek için çoklu değişkenli modeller geliştirilmiştir. UCLA (University of California, Los Angeles) Entegre Evreleme Sistemi [UCLA Integrated Staging System (UISS)] bunlardan biridir. Bu modelde anotomik yayılım TNM Evreleme

Sistemi ile, histopatoloji Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi ile ve klinik faktör ECOG Performans Durum Skalası ile yer almaktadır. Bu verilere göre hastalar 5 kategoriye ayrılmışlardır. UISS hastaların 2 ve 5 yıllık sağkalımı ve nefrektomi sonrası prognozu öngörebilmeyi sağlar (110).

Tablo 5 UCLA Entegre Evreleme Sistemi

UISS Evresi	**1997 TNM Evresi**	**Fuhrman Nükleer Derecelendirme**	**ECOG performans skalası**	**2 yıllık sağkalım**	**5 yıllık sağkalım**
I	I	1,2	0	96	94
II	I	1,2	1 veya daha üstü	89	67
	I	3,4	Herhangi		
	II	Herhangi	Herhangi		
	III	Herhangi	0		
	III	1	1 veya üstü		
III	III	2-4	1 veya üstü	66	39
	IV	1,2	0		
IV	IV	3,4	0	42	23
		1-3	1 veya üstü		
V	IV	4	1 veya üstü	9	0

2.7.4. Moleküler Faktörler

Günümüz pratiğinde henüz kullanılmamasına rağmen bazı moleküler faktörler bhRHK'lu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Human B7 homolog 1 ekpresyonu görülmesi, düşük karbonik anhidraz IX seviyesi, proliferasyon markerı Ki-67'nin yüksek

seviyesi, U3 small nucleolar ribonucleoprotein expresyonu varlığı, BAP-1 ve SET domain containing 2 mutasyonun varlığı bhRHK'un kötü prognozu ile ilişkli moleküler faktörlerden bazılarıdır (111–114).

Papiller ve kromofob tip renal hücreli karsinomlu hastalarda da U3 small nucleolar ribonucleoprotein expresyonunun lokalize hastalıkta mestastaz gelişimi açısından riski arttırdığı görülmüştür (115).

2.7.5. Metastatik Hastalıkta Prognostik Faktörler

Uzak metastazın olması RHK'li hastalarda evre 4 hastalığa tekabül etmektedir ve prognoz genel olarak kötüdür. Prognoz genel olarak kötü olsa da metastatik hastalığa sahip hastaların prognozlarında da farklılıklar mevcuttur. Sitokin tedavisinin olduğu dönemde beş adet klinik ve laboratuvar faktörü entegre edilmesiyle tanımlanan MSKCC skoru bu farklılığı bize göstermiştir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) yolağını hedef alan ajanların kulanıma girmesiyle yeni prognostik faktörleri tanımlamak için yeni çalışmalar da yapılmıştır (7,8). 2009 yılında Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (İnternational Metastatik Renal Cell Carcinoma Database Consortium/IMDC) VEGF hedefli ajanla tedavi alan hastaları karşılaştırmıştır ve kötü prognozu altı faktörle ilişkilendirmiştir ve IMDC isimli risk modelini oluşturmuşlardır (7). IMDC risk modelinde yer alan altı faktör

-Karnofsky performans skorunun %80'in altında olması
-Düzeltilmiş serum kalsiyum değerinin üst sınırdan yüksek olması
-Hemoglobin konsantrasyonu normal alt limitin altında
-Tanı esnasından tedavi başlamaya kadar geçen sürenin bir yılın altında olması
-Nötrofil değerinin üst sınırdan yüksek olması
-Platelet değerinin üst sınırdan yüksek olması şeklindedir.

2013 yılında yayınlanan bir kohort ile de doğrulanan IMDC risk modeline göre hastalar 3 risk grubuna ayrılmaktadır (116). Hiçbir risk faktörü içermeyen iyi risk grubundaki hastaların ortanca sağkalımı 43.2 ay, bir veya iki risk faktörü içeren orta risk grubundaki hastaların ortanca sağkalımı 22.5 ay, üç veya daha fazla risk faktörü içeren kötü risk grubundaki hastaların ortanca sağkalımı 7.8 ay bulunmuştur.

Daha sonra yapılan çalışmalarla IMDC risk modelinin bhRHK dışındaki diğer histolojik alt tiplerdeki metastatik hastalarda, birinci ve ikinci basamak tedavi almış hastalarda da prognozu etkili şekilde gösterdiği gösterilmiştir (117–119). Yakın zamanda immün kontrol noktası inhibitörü olarak isimlendirilen ilaçların RHK tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla

bu tedaviyi alan hastalarda da IMDC risk modelinin prognozu öngörmede geçerliliğini koruduğu gösterilmiştir (120).

Prognozu göstermenin yanı sıra IMDC risk modelindeki belirli risk grubundaki hastalarda belirli sistemik tedaviler daha iyi sonuç elde edildiği de gösterilmiştir (121,122). Böylece IMDC risk modeli metastatik bhRHK'nin tedavi seçimde bir araç haline gelmiştir.

2.8. Renal Hücreli Kanser Tedavisi

Tedavi yaklaşımı için RHK'li hastalar lokalize hastalık ve ilerlemiş hastalık şeklinde ayrılmaktadırlar. Lokalize hastalık evre 1, evre 2 ve evre 3 hastaları kapsamaktadır. İlerlemiş hastalık ise evre 4 hastaları içermektedir.

2.8.1. Lokalize Hastalıkta Tedavi

Cerrahi rezeksiyon lokalize hastalıkta standart tedavidir. Cerrahi rezeksiyon olarak radikal ve parsiyel nefrektomi seçenekleri mevcuttur.

Radikal nefrektomide böbrek rezeksiyonuna ek olarak perirenal yağ dokusu, bölgesel lenf düğümleri ve ipsilateral adrenal bez rezeksiyonu yapılmaktadır. Açık, laparoskopik ve robotik tekniklerle yapılabilir. Açık ve laparoskopik prosedürün kansersiz sağkalım süreleri benzerdir (123). Nefron veya böbrek koruyucu cerrahi olarak isimlendirilen parsiyel nefrektomi diğer cerrahi rezeksiyon seçeneğidir. Günümüzde radikal nefrektomi yapılan hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (124). Kronik böbrek hastalığı da kardiyovasküler morbitide ve mortalite riskini artırmaktadır (125). Bu sebeplerle parsiyel nefrektomide radikal nefrektomiye kıyasla kardiyovasküler olayların sıklığının daha az olabileceği ve GSK'nin daha uzun olabileceği yapılan çalışmalalarla gösterilmiştir (126–128). Ayrıca parsiyel nefrektominin, T1a ve T1b böbrek tümörlü hastalarda onkolojik sonuçları radikal nefrektomiyle benzerdir (129,130). Hatta sağkalımının daha iyi olduğu gösteren çalışma da mevcuttur (131). Bu veriler ışığında önceden sadece cerrahi sonrası renal replasman tedavisi gerektirecek hastalarda endike olan parsiyel nefrektomi, günümüzde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Ancak bazı lokalize hastalığı olan hastalarda tümörün boyutu, yerleşimi ve lokal olarak hastalığın ilerlemiş olması gibi nedenlerle parsiyel nefrektomi yapılamadığı göz ardı edilmemelidir.

Lokalize RHK'lerde lenf nodu diseksiyonu yapılmasının yararlı olduğu klinik çalışmalarla gösterilememiştir. EORTC faz 3 çalışmasında tam bir lenf nodu diseksiyonu ve radikal nefrektomi yapılan hastalar ile sadece radikal nefrektomi yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak iki hasta grubunun GSK'leri ve PSK'larında anlamlı fark

görülmemiştir (132). Ayrıca rutin lenf nodu diseksiyonun kansere özgü sağkalımı kötü yönde etkileyebileceğini gösteren çalışma da mevcuttur (133). Güncel Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network / NCCN) klavuzu rutin lenf nodu disesksiyonu yapılmasını önermemekle birlikte operasyon öncesi görüntülemelerde saptanan veya palpe edilebilen lenf nodları olan hastalarda bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılmasını önermektedir. Lokalize RHK'li hastalarda rutin adrenalektomi yapılması da önerilmemektedir. Adrenalektomi büyük üst pol tümörleri veya görüntülemelerde anormal gözüken adrenal bezi olan hastalarda düşünülmelidir (134,135).

Cerrahi rezeksiyon dışında kriyoterapi, radyofrekans ablasyon gibi ablatif tedaviler ve hastalarda aktif sürveyans yapılması seçenekleri de mevcuttur. Aktif sürveyans, özellikle yaşam beklentisi az veya invaziv bir müdahalenin aşırı riske sokabilecek geniş komorbiditeleri olan hastalarda alternatif bir seçenek olarak düşünülmelidir (136). Ablatif tedaviler ile cerrahi rezeksiyonun karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer sonuçlar gösterilmiş olsa da günümüzde sadece T1a tümörlerde ablatif tedavilerin yapılabileceği önerilmektedir (137,138).

Lokalize RHK'li hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan tedavinin yararı net olarak belirlenememiştir. Adjuvan tedavi için farklı ajanlarla birçok çalışma yapılmıştır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör hedefli tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan sorafenib ve sunitinib ile yapılan Faz 3 ASSURE çalışması bu çalışmalardan biridir. Tümör histolojisi farketmeksizin metastatik olmayan lokal ileri hastalığı olan hastalara, nefrektomi sonrası bir yıl boyunca tedavi verilmiş olup hastalarda herhangi bir klinik yarar gösterilememiştir (139). Berrak hücreli renal hücreli karsinomlu yüksek riskli hastalarda pazopanibin kullanıldığı PROTECT çalışmasında da plaseboya karşı bir klinik yarar gösterilmemiştir (140). Axitinibin benzer şekilde kullanıldığı ATLAS çalışması da benzer sonuçları vermiştir (141).

Sunitinibin kullanıldığı bhRHK'li hastalarda yapılan Faz 3 S-TRAC çalışması adjuvan olarak verilen bir ajanın yararının gösterildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada sunitinib kullanan gurubun hastalıksız sağkalımı plaseboya göre daha uzun bulunmuştur. Ancak ortanca sağkalıma ulaşılamamıştır. Ayrıca sunitinib kulanan hastalarda üçüncü derece veya daha üstü yan etki daha fazla görülmüştür (142). Yakın zamanda yapılan adjuvan TKİ'lerin monoterapi olarak kullanıldığı çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde ise GSK ve hastalıksız sağkalımda TKİ'lerin herhangi bir yararı gösterilmemiştir (143).

T hücreleri üzerindeki programlanmış ölüm reseptörü-1'i (Programmed Death Receptör-1/PD-1) hedef alan immün kontrol noktası inhibitörleri ile de adjuvan tedavi

çalışmaları yapılmıştır. Pembrolizumab ile yapılan KEYNOTE-564 isimli çalışmada bhRHK'lerde nefrektomi sonrası nüksetme riski yüksek veya orta-yüksek olan hastalarda ve nefrektomi ile metastazektomi yapılması sonrası hastalık kanıtı olmayan hastalarda adjuvan tedavinin yararı gösterilmiştir (144). Bu çalışma sonuçlarına dayanarak NCCN berrak hücre histolojisine sahip derece 4 olan veya sarkomoid özellik gösteren evre 2 hastalara ve evre 3 hastalarda nefrektomi sonrası adjuvan pembrolizumab tedavisini önermektedir.

2.8.2. İlerlemiş Hastalıkta Tedavi

2.8.2.1. Cerrahi Tedavi

Renal hücreli karsinomda evre 4 hastalıkta da cerrahi tedavinin rolü bulunmaktadır. Cerrahi olarak rezeke edilebilir primer tümörü olan seçilmiş hastalarda sistemik tedaviden önce sitoredüktif nefrektomi önerilmektedir. Sitokin tedavisinin kullanıldığı dönemde yapılan bir retrospektif çalışmada özellikle iyi prognostik özellikleri olan, iyi performans durumuna sahip ve sadece akciğer metastazı olan hastalarda sistemik tedaviden önce sitoredüktif nefrektominin yararlı olduğu gösterilmiştir (145). Benzer şekilde VEGF hedefli tedavilerin geliştirilmesiyle de sitoredüktif nefrektominin rolü açısından çalışmalar yapılmış ve yararlı olduğu gösterilmiştir (146). İmmün kontrol noktası inhibitörü olan ajanları kullanan hastalarda ise sitoredüktif cerrahinin rolü açısından prospektif bir veri bulunmamaktadır.

Metastatik RHK'li bazı seçilmiş hastalarda nefrektomiye ek olarak metastazektomi yapılması da önerilmektedir. Primer tümöre ek olarak akciğer, kemik veya beyin bölgelerinde oligometastazları olan hasta grubunda metastazektomi sonrası nüks sık görülse de hastalıksız sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nefrektomi geçirmiş ve hastalıksız bir yıldan fazla süre geçirmiş olan oligometastatik hastalara da metastazektomi yapılabileceği önerilmektedir (9,147).

2.8.2.2. Radyoterapi

Renal hücreli karsinom radyoterapiye dirençli olarak kabul edilse de oligometastatik hastalarda metastazektomiye alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir (148). Ayrıca radyoterapi ağrı palyasyonu amacıyla kemik metastazları ve bölgesel nüks alanı için kullanılabilmektedir (9).

2.8.2.3. Kemoterapi ve Hormonoterapi

Renal hücreli karsinomda kemoterapi ve progestasyonal ajanların kullanımı ile ilgili veriler immünoterapi ve moleküler hedefli tedavilerin keşfedilmesinden önceki dönemde olup oldukça sınırlıdır (149,150). Güncel pratikte bu iki tedavi rejimi kullanılmamaktadır. Sadece

oldukça nadir görülen toplayıcı kanal kaynaklı olan karsinomların tedavisinde gemsitabin ile sisplatin veya karboplatin kombinasyonu kullanılmaktadır (151).

2.8.2.4. Sistemik Tedavi

İleri evre RHK'li hastalar sistemik tedavi seçenekleri için öncelikle histopatolojik olarak berrak hücreli renal hücreli karsinom ve berrak hücre histolojisine sahip olmayan RHK'ler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Sonrasında da IMDC skorlama sistemi kullanılarak risk gruplarına ayrılırlar. Tedavi seçenekleri bu ayrımlara göre değişmektedir.

2.8.2.4.1. İmmünoterapi

Lenfositlerden ve makrofajlardan salgılanan glikoprotein yapıdaki bir modülatör olan interferon-alfa (IFN-α) ilerlemiş RHK tedavisinde kullanılmıştır. Tedaviye yanıt oranı düşük olan IFN-α'nın ateş, iştahsızlık, yorgunluk gibi grip benzeri yan etkileri sık görülmektedir. Ayrıca anemi, transaminaz değerlerinde artış, tiroid bozuklukları, cilt reaksiyonları, pnömonitis, deliryum, depresyon gibi etkileri mevcuttur. Günümüzde tedavideki yerini yeni immünoteröpatik ajanlara bırakmıştır (152).

T lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan sitokinlerden biri olan interlökin 2 (IL-2) RHK tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek doz IL-2 tedavisi hastaların küçük bir kısmında tümöre karşı immün sistem yanıtını aktive edip tam veya kısmi yanıt sağlayabilmektedir. Tedaviye yanıt uzun yıllar sürmekte ve tam yanıtlı hastalarda uzun süre nüks gözlenmemektedir. Ancak yüksek doz IL-2 tedavisinin ciddi toksisitesi mevcuttur. Hipotansiyon, kardiyak aritmi, metabolik asidoz, ateş, bulantı ve kusma, nefes darlığı, ödem, otoimmün tiroidit, cilt reaksiyonları, oligüri, böbrek yetmezliği ve nörotoksisite gibi birçok sistemi ilgilendiren komplikasyonlar görülmektedir. Toksisitenin daha az olacağı düşüncesiyle düşük doz ve orta doz IL-2 tedavisi denenmiştir. Ancak tedaviye yanıtlar yüksek doz IL-2 tedavisi kadar iyi bulunmamıştır. Güncel NCCN klavuzu toksisiteyi tolere edebilecek seçilmiş hasta grubunda bu tedavinin kullanılabileceğini söylemektedir (9,153,154).

Günümüzde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 yolağını ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)'ü hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörlerinin gelişmesiyle RHK tedavisinde önemli bir yol alınmıştır. Pembrolizumab ve nivolumab; seçici olarak PD-1'e bağlanan ve PD-1 ile programlanmış hücre ölüm ligand-1 (PD-L1) ve programlanmış hücre ölüm ligand-2 arasındaki etkileşimi bloke eden monoklonal antikorlardır. Avelumab ise PD-L1'e seçici olarak bağlanan monoklonal antikordur. Bir diğer immünoteröpatik ajan ise CTLA-4'ü hedef alan monoklonal antikor olan ipilimumabdır.

Pembrolizumab artı axitinib ve pembrolizumab artı levatinib kombinasyonlarının sunitinib ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tedaviye yanıt oranı ve PSK anlamlı derece daha uzun bulunmuştur (155,156). Bu veriler ışığında berrak hücreli histolojiye sahip tüm risk gruplarındaki hastalar için NCCN birinci basamak tedavi olarak pembrolizumabın bu kombinasyonlarını önermektedir. Ayrıca pembrolizumabın monoterapi olarak berrak hücreli histolojine sahip olmayan RHK'ler için de etkili olduğu gösterilmiş olup NCCN tarafından da tedavide kullanılabilecği önerilmektedir (157).

Nivolumab ve cabozantinib kombinasyonun sunitinib ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm risk grubundaki hastalarda tedaviye yanıt oranının sunitinibe göre anlamlı derecede daha iyi olduğu ve PSK'sinin de anlamlı derece daha uzun gösterilmiştir (158). Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu ile sunitinibin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise kötü ve orta risk grubundaki hastalarda kombinasyon tedavisinin tedaviye yanıt oranının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yan etki nedeniyle tedaviye devam edemeyen hasta sayısı, kombinasyon tedavisinde daha fazladır (122). Nivolumab ve cabozantinib kombinasyonu berrak hücreli histolojiye sahip tüm risk gruplarındaki hastalarda, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu berrak hücreli histolojiye sahip kötü ve orta risk grubundaki hastalarda NCCN tarafında birinci basamak tedavide önerilmektedir. Ayrıca berrak hücre histolojisine sahip olmayan renal hücreli karsinomlu hastalarda nivolumabın hem tek ajan hem de cabozantinib ile kombinasyonun etkili olduğu gösterilmiştir (159,160). Güncel NCCN klavuzunda da bu hastalarda bu tedavi rejimlerinin kullanılabileceği önerilmektedir.

Avelumab ve axitinib kombinasyonu ile sunitinibin karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm risk grubundaki hastalarda PSK'si; kombinasyon tedavisinde sunitinibe göre anlamlı derece daha uzun bulunmuştur. Bu kombinasyonun birinci basamak tedavi olarak kullanılabileği NCCN tarafından önerilmektedir (161).

2.8.2.4.2 Hedefe Yönelik Tedaviler

Renal hücreli karsinomun patogenezinin aydınlatılmasıyla moleküler hedefli tedaviler geliştirilmiştir. Berrak hücreli renal hücreli karsinom histolojik alt tipinde %80 oranında görülen kromozom 3p delesyonu en sık görülen mutasyondur (43). Bu kromozomun üstünde VHL geni bulunmaktadır. VHL geni HIF regülasyonunda rol almaktadır. Hipoksi ile indüklenen faktör hücresel ortamda oksijen azalmasına yanıt oluşturan ve homeostazisi sağlayan bir transkripsiyonel faktördür. 3p delesyonu ile VHL geninin HIF üzerindeki regülatuvar etkisi kalkar ve HIF birikimi başlar. HIF birikimiyle platelet kaynaklı büyüme

faktörü (Platelet Derived Growth Factor/PDGF) ve VEGF başta olmak üzere çeşitli genlerin transkripsiyonuna neden olur. Platelet kaynaklı büyüme faktörü ve VEGF endotel üzerindeki reseptörlerine bağlanarak hücrelerin çoğalmasına ve migrasyonuna neden olmaktadır. Bu etkilerin RHK gelişmesi ve metastaz yapması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu patogenezin anlaşılmasıyla günümüzde VEGF hedefli tedaviler geliştirilmiştir. Dolaşımda yer alan VEGF'i bağlayarak etki gösteren bir monoklonal antikor olan bevacizumab buna bir örnektir. Berrak hücre histolojisine sahip ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sitokin tedavisi sonrası bevacizumab tedavisinin yararı gösterilmiştir ve bu tedavi NCCN tarafından basamak tedavisi olarak önerilmektedir (162). Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) hücre içerisinde etki göstermesini sağlayan tirozin kinazların inhibisyonunu yaparak etki gösteren ve TKİ olarak isimlendirilen sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, cabozantinib, lenvanitinib, erlotinib ve tivozanib de RHK tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır.

Sunitinib PDGFR-α, PDGFR-β, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-KIT, RET dahil olmak üzere birçok tirozin kinaz reseptörünü hedef alan çok hedefli bir TKİ'dir. Birinci sıra tedavi olarak IFN-α'ya göre berrak hücre histolojisine sahip hastalarda GSK'yi ve PSK'yi anlamlı derecede uzattığı gösterilmiştir (163). Sitokin tedavisine refrakter olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak yararlı olduğu da gösterilmiştir (164). Ayrıca berrak hücre histolojisine sahip olmayan hastalarda da rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] inhibitörleri karşılaştırılmış ve benzer GSK'ye ve PSK'ye sahip oldukları gösterilmiştir (165). Sunitinibin berrak hücre histolojisine sahip tüm risk grubundaki hastalarda birinci sıra tedavi ve basamak tedavisi olarak kullanılabileceği NCCN tarafından önerilmektedir. Ayrıca berrak hücreli olmayan histolojiye sahip hastalarda da kullanılabileceği önerilmektedir.

Pazopanib VEGFR, PDGFR-α, PDGFR-β ve c-KIT inhibisyonu yapan çok hedefli bir TKİ'dir. Pazopanibin, berrak hücre histolojisine sahip ilerlemiş hastalıkta birinci sıra tedavide sunitinib ile benzer oranda etkili gösterilmiştir (166). Ayrıca bevacizumab veya sunitinib alan hastalarda ikinci sıra tedavi olarak etkili bulunmuştur (167). Güncel NCCN klavuzu berrak hücre histolojisine sahip tüm risk gruplarındaki ilerlemiş hastalıkta birinci sıra tedavi olarak kullanılabileceğini önermektedir.

Axitinib VEGFR'ye selektif ikinci jenerasyon TKİ'dir. Pembrolizumab ve avelumab ile kombinasyonları RHK'de birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (155,161). Monoterapi

olarak birinci sıra tedavide ve basamak tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir ve kullanılabileceği önerilmektedir (168).

Sorafenib RAF, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 dahil olmak üzere çok hedefli bir TKİ'dir. Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha uzun GSK ve PSK sağladığı gösterilmiştir (169). Ancak sonrasında geliştirilen ajanların basamak tedavisinde daha yararlı olduğu gösterilince kullanımı azalmıştır.

Cabozantinib çok hedefli TKİ'dir. VEGFR, AXL ve MET'i hedef almaktadır. Nivolumab ile kombine tedavisinin yararı gösterilmiş olup NCCN tarafından berrak hücreli histolojiye sahip tüm risk gruplarındaki hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (158). Tek ajan olarak cabozantinib ile sunitinibin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da berrak hücre histolojisine sahip kötü ve orta risk grublarındaki hastalarda; sunitinibe kıyasla daha uzun PSK ve daha yüksek tedaviye yanıt oranı gösterdiği bulunmuştur (170). Ayrıca berrak hücre histolojisine sahip olmayan RHK'li hastalarda yine sunitinib ile kıyaslanmış PSK'de anlamlı derecede uzama sağladığı gösterilmiştir (171).

Lenvantinib çoklu hedefli bir TKİ'dir. VEGFR-1, VEGFR-2 , VEGFR-3, fibroblast büyüme faktörü reseptörü [Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)] -1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, c-KIT, RET ve PDGFR-α'yı hedef almaktadır. Pembrolizumab ile olan kombinasyonunun berrak hücre histolojisine sahip hastalarda birinci sıra tedavi olarak, everolimus ile kombinasyonunun ise basamak tedavisi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (156,172).

Tivozanib de çok hedefli TKİ'dir. Öncesinde iki veya daha fazla sistemik tedavi almış relaps veya refrakter ilerlemiş RHK'li hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (173). Basamak tedavisi olarak kullanılabileceği önerilmektedir.

Erlotinib epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedef alan TKİ'dir. Berrak hücre histolojinde olmayan ilerlemiş RHK tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir ve kullanılabileceği önerilmektedir (174).

Hipoksi ile indüklenen faktör birikimi; fosfataz ve tensin humolog geni ile regüle edilen fosfoinositid 3-kinaz / Akt yolağıyla da olabilmektedir. Bu yolakta yer alan mTOR aktive olunca p70S6 kinazı fosforile ve aktive eder, bu HIF dahil olmak üzere belirli proteinlerin translasyonunun artmasına neden olur. Bu yolakta inhibisyon yaparak etki gösteren everolimus ve temsirolimus renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılan iki mTOR inhibitörüdür.

Temsirolimus intravenöz yoldan kullanılmaktadır. Tek başına temsirolimus alan, tek başına IFN-a alan ve iki ilacı kombine kullanan; üç veya daha fazla risk faktörüne sahip berrak hücreli karsinomlu hastalarda yapılan çalışmada, tek başına temsirolimus tedavisinin hem GSK'yi hem de PSK'yi uzattığı gösterilmiştir (175). Güncel NCCN klavuzu kötü veya orta risk grubundaki berrak hücreli histolojiye sahip hastalarda özel durumlarda birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceğini önermektedir. Everolimus peroral olarak kullanılan bir mTOR inhibitörüdür. Lenvatinib ile kombinasyonu, daha önce VEGF hedef tedavisi almış progrese hastalarda ikinci basamak tedavi olarak tek başına lenvatinib ve tek başına everolimus ile karşılaştırılmış olup, PSK'yi uzattığı gösterilmiştir (172). Lenvatinib ile olan kombinasyonu NCCN tarafından; daha öncesinde antianjiogenik ajan kullanmış hastalarda basamak tedavisi olarak kullanılabileceği önerilmektedir. Ayrıca hem everolimus hem temsirolimus berrak hücre histolojisine sahip olmayan ilerlemiş RHK'li hastaların tedavisinde de kullanılabilmektedir.

2.9. İmmun-İnflamasyon Belirteçleri

İnflamasyonun mediatörleri ve hücresel efektörleri tümör mikroçevresinin önemli bileşenleridir. Bazı kanser türlerinde malign bir değişiklik olmadan önce inflamatuvar durum mevcuttur. Bazılarında ise onkolojik bir değişiklik tümör gelişimi destekleyen mikroçevreyi indükler. Kökeni ne olursa olsun tümör çevresinde artan inflamasyonun, tümörü destekleyici birçok etkisi mevcuttur. Artan inflamasyon; anjiogenezi arttırır, hücrelerin migrasyonu arttırırak invazyonu ve metastazı destekler, immün yanıtı bozar ve kemoterapötik ajanlara verilen yanıtı azaltır (176).

İnflamasyon sadece lokal tümör mikroçevresiyle değil sistemik olarak da tümör biyolojisinde rol oynamaktadır. Sistemik inflamasyona verilen yanıt, akut faz proteinlerinin [C-reaktif protein, serum amiloid A gibi], sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hormonların salgılanmasındaki değişiklikleri içerir (177). Bu değişiklikler hastalarda kanserin yaptığı klinik belirti ve bulgulara neden olabilmektedir.

Sistemik inflamasyon durumunu yansıtabilen inflamasyon belirteçlerinin, periferik kan ve serum düzeyleriyle çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu serum temelli skorlar; kanser hastalarında prognozu tahmin etmede yardımcı olabilir, tanı ve izleme araçları haline gelebilir. Serum temelli skorlar maliyet olarak ucuz, yaygın, hesaplanması kolay ve tekrarlanabilir analizlerdir. Bugüne kadar, çok sayıda serum inflamasyon belirteçleri tabanlı skorlar geliştirilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı, PLO, MLO, dNLO, PIV, PNI ve SII bu parametrelere örnektir (178–180).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.03.2022 tarihli 7016-GOA dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.3. Hasta Seçimi

Çalışmada Ocak 2010 ile Ocak 2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne böbrek malign neoplazm tanısıyla başvuran 18 yaş üstü 257 hasta tarandı. Bu hastalardan metastatik RHK tanısı olan, dışlama kriterlerine sahip olmayan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 88 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların laboratuvar sonuçları ilk tedavisinden maksimum 7 gün öncesinde olacak şekildedir.

Hasta dışlama kriterleri;

-Renal hücreli karsinom dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı

-Hastanın tedavi öncesinde, herhangi bir biçimde akut veya kronik inflamatuar hastalığı (Örneğin; bağ dokusu bozuklukları, romatolojik hastalıklar ve vaskülitler) veya aktif enfeksiyonu olması

-Poliklinik başvurusu öncesi birinci basamak tedavi (kemoterapi, radyoterapi ya da moleküler hedefe yönelik tedavi) almış olması

-Hemoliz varlığı

-Hastada kronik karaciğer hastalığı olması

-Hastanın takiplerinin başka bir onkoloji merkezinde yapılıyor olması olarak belirlenmiştir.

3.4. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri doğum tarihi ve cinsiyet olarak, tanı tarihleri ise patolojik tanının kesinleştiği tarih olarak belirlendi. Hastaların klinik bilgileri, laboratuvar ve patoloji sonuçları, almış oldukları tedaviler kaydedildi. Progresyonsuz sağkalım, ilk tedavi başlangıç tarihi ile progresyona kadar geçen süre şeklinde tanımlandı. Genel sağkalım, tedavi başlangıç tarihinden ölüme veya son vizit tarihine kadar geçen süre şeklinde tanımlandı.

Çalışmamızda değerlendirilen immün-inflamasyon temelli belirteçlerin skorları, literatürdeki tanımlara ve hesaplama yöntemlerine uygun olacak şekilde belirlenmiştir. Ayrıca

bu parametreler hesaplanırken hastalarımızın laboratuvar sonuçları ilk tedavisinden en fazla 7 gün önce olacak şekildedir. Çalışmamızda Nötrofil Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı, Deriviye Nötrofil Lenfosit Oranı, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, Pan İmmün İnflamasyon Değeri, Prognostik Nutrisyonel İndeks kullanılmıştır. Skorlamaların hesaplanma yöntemleri aşağıdaki gibidir.

NLO = (Nötrofil 10^3/uL / Lenfosit 10^3/uL)

MLO = (Monosit 10^3/uL / Lenfosit 10^3/ uL)

PLO = (Platelet 10^3/uL / Lenfosit 10^3/ uL)

dNLO = [Nötrofil 10^3/uL / (Lökosit 10^3/uL - Nötrofil 10^3/uL)]

SII = [Platelet 10^3/uL x (Nötrofil 10^3/uL / Lenfosit 10^3/uL)]

PNI = (10 x Albümin g/dL) + (0.005 x Mutlak Nötrofil sayısı 10^3/uL)

PIV = [(Nötrofil 10^3/uL x Platelet 10^3/uL x Monosit 10^3/uL) x Lenfosit 10^3/uL]

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama ± standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Sürekli değişkenler için mortalite ve nüks öngörüsü için ROC analizi ile AUC değerleri ve Youden index değerleri kullanılarak cut-off değerler hesaplandı. Çalışmamızda çalışan parametrelerin ROC analizinde cut-off değer bulunamayınca parametrelerin ortalama değerleri cut-off alındı. Hastalar bu cut-off değerlere göre yüksek ve düşük riskli olarak gruplandırıldı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım değerlendirmeleri Kaplan Meier analiz yöntemi ve Log Rank test kullanılarak yapıldı. Cox regresyon analizinde mortalite ve progresyon için risk faktörleri değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm istatistik testlerde p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve klinikopatolojik bulgular

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 65'i (%73.9) erkek, 23'ü (%26.1) kadın olup ortalama yaş 60.6 olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6 Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş ortalama±sd (min-max)	60.6±12.5 (27.0-98.0)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	65 (73.9)
Kadın	23 (26.1)

Hastaların 44'ü (%50) berrak hücreli renal hücreli karsinom histopatolojisine sahipti. 26 (%29.5) hastada alt tiplendirme yapılamamış olduğu görüldü. 11 (%12.5) hasta ise sınıflandırılamayan tip renal hücreli kansere sahipti. (Tablo 7)

Tablo 7 Hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımı

Histopatolojik Alt Tip	**n (%)**
Berrak hücreli renal hücreli karsinom	44 (50.0)
Berrak hücre histolojine sahip olmayanlar	18 (20.5)
Papiller renal hücreli karsinom	2 (2.3)
Kromofob renal hücreli karsinom	2 (2.3)
Onkositom	1 (1.1)
Sınıflandırılamayan renal hücreli karsinom	11 (12.5)
Translokasyon renal hücreli karsinom	2 (2.3)
Alt tiplendirme yapılamamış	26 (29.5)

Hastalarımızın 63'ünde (%71.6) akciğer metastazı, 32'sinde (%36.4) karaciğer metastazı, 2'sinde (%2.3) beyin metastazı bulunmaktaydı. 39 (%44.3) hastada diğer olarak sınıflandırdığımız bölgelerde metastaz bulunmaktaydı. Diğer olarak sınıflandırılan bölgelerin büyük çoğunluğu batın içi yayılım ve mediastinel lenfadenopatiler almaktadır. Batın içi yayılımda ince bağırsak, kalın bağırsak gibi sindirim sistemindeki diğer metastazlar ile genitoüriner sistemdeki metastazları içermektedir. (Tablo 8)

Tablo 8 Hastaların tanı anında metastaz bölgelerine göre dağılımları

Metastaz Bölgesi	**n (%)**
Akciğer metastazı	63 (71.6)
Kemik metastazı	32 (36.4)
Karaciğer metastazı	22 (25.0)
Beyin metastazı	2 (2.3)
Diğer metastaz	39 (44.3)
Batın içi yayılım	14 (15.9)
Mediastinal Lenfadenopati	13 (14.8)
Diğer adrenal bez	5 (5.7)
Batın içi yayılım ve diyafragma üstü lenfadenopati	6 (6.8)
Mediastinal ve Servikal Lenfadenopati	1 (1.1)

Hastalarımız ayrıca metastaz olan bölge sayısına göre de sınıflandırıldı. Hastaların 37'si (%43.1) tek bölgede metastazı olan, 32'si (%36.4) tanesinde iki bölgede metastazı olan, 18'i (%20.5) ise üç veya daha fazla bölgede metastazı olan hastalardı. (Tablo 9)

Tablo 9 Hastaların tanı anında metastaz bölgeleri ve sayılarına göre dağılımı

Metastaz Bölgesi	**n (%)**
Tek bölgede metastazı olan	37 (42.0)
Sadece akciğer metastazı	17 (19.3)
Sadece kemik metastazı	9 (10.2)
Sadece diğer alan metastazı	7 (8)
Sadece karaciğer metastazı	4 (4.5)
İki bölgede metastazı olanlar	33 (37.5)
Akciğer ve santral sinir sistemi	2 (2.3)
Akciğer ve karaciğer	7 (7.95)
Akciğer ve kemik	7 (7.95)
Akciğer ve diğer alan	13 (14.8)
Kemik ve diğer alan	3 (3.4)
Diğer alanda iki adet	1 (1.1)
Üç veya daha fazla bölgede metastazı	18 (20.5)

Hastaların 54'üne (%61.4) radikal veya parsiyel nefrektomi operasyonu yapıldığı görüldü. 8 (%6.8) hastada ise hem nefrektomi hem metastazektomi yapılmıştı. 28 (31.8) hasta ise renal hücreli karsinom açısından opere edilmediği görüldü. (Tablo 10)

Tablo 10 Cerrahi rezeksiyon durumuna göre hastaların dağılımı

Cerrahi Rezeksiyon Durumu	**n (%)**
Opere edilmemiş	28 (31.8)
Nefrektomi yapılmış	54 (61.4)
Nefrektomi ve metastazektomi yapılmış	6 (6.8)

Birinci basamak sistemik tedavi olarak hastaların 42'sinin (%47.7) sunitinib, 30'unun (%34.1) pazopanib, 14'ünün (%15.9) IFN-α kullanıdığı görüldü. 1'er (%1.1) hastanın ise everolimus ve nivolumab kullanıdığı görüldü. (Tablo 11)

Tablo 11 Birinci basamak sistemik tedavideki ilaçlara göre hastaların dağılımı

İlaç	**n (%)**
Interferon-α	14 (15.9)
Sunitinib	42 (47.7)
Pazopanib	30 (34.1)
Everolimus	1 (1.1)
Nivolumab	1 (1.1)

Çalışmadaki 88 hastanın tedavi öncesindeki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12 Hastaların tedavi öncesindeki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametre	**Ortalama±sd (min-max)**
Lökosit 10^3/uL	8.6±2.7 (2.3-16.9)
Nötrofil 10^3/uL	5.9±2.6 (1.1-15.9)
Lenfosit 10^3/uL	1.9±1.2 (0.3-3.6)
Monosit 10^3/uL	0.7±0.3 (0.3-2.0)
Hemoglobin g/dL	12.2±1.7 (8.1-16.1)
Platelet 10^3/uL	303.0±118.9 (133.0-930.0)
Laktat Dehidrogenaz U/L	261.2±201.2 (110.0-1564.0)
Albumin g/dL	3.9±0.5 (2.3-5.0)

Hastaların tedavi öncesindeki değerleriyle hesaplanan immün-inflamasyon belirteçlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları tabloda verilmiştir. (Tablo 13)

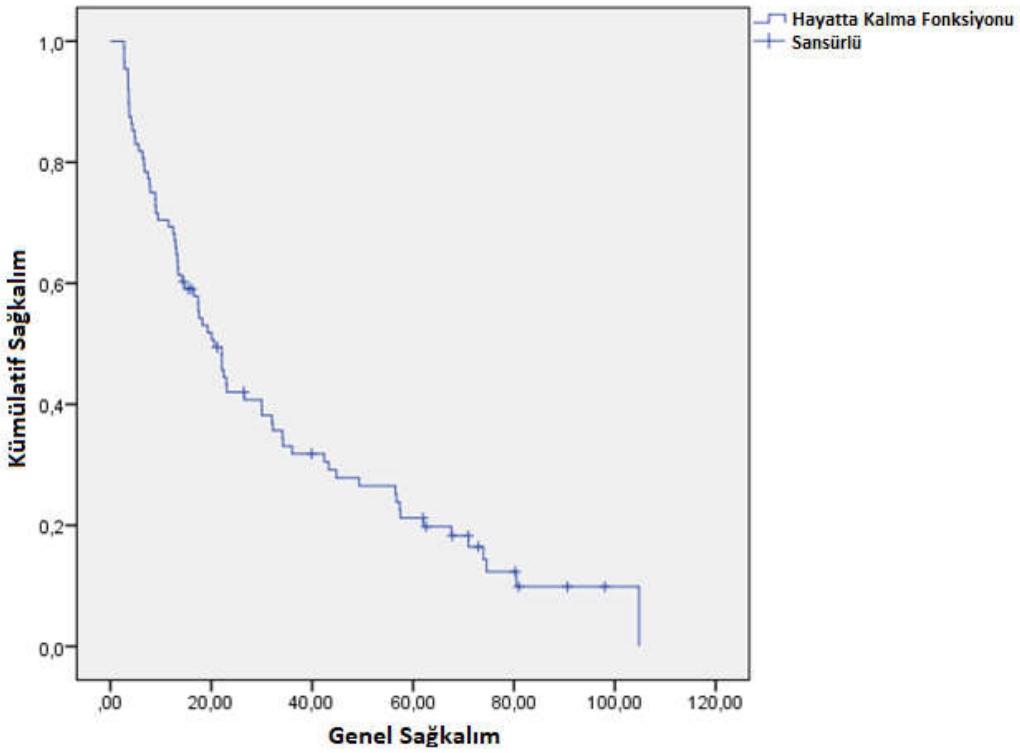
Tablo 13 Tedavi öncesi immün-inflamasyon belirteçlerin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Parametre	**Ortalama±sd (min-max)**
SII	1330.3±1501.1 (187.0-11236.0)
PNI	48.5±7.6 (24.5-64.4)
NLO	4.4±6.1 (0.7-53.0)
PLO	203.4±123.7 (53.2-706.7)
MLO	0.4±0.3 (0.1-2.3)
dNLO	2.5±2.0 (0.5-15.9)
PIV	1897.8±1571.4 (205.7-11532.0)

SII: Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO:Monosit Lenfosit Oranı, dNLO: Deriviye Nötrofil Lenfosit Oranı, PIV: Pan İmmün-inflamasyon Değeri

4.2. Genel sağkalım ile ilişkili bulgular

Hastaların ortanca genel sağkalımı 20.6 ay [%95 GA (15.8-25.4)] bulunmuştur. (Şekil 1) Takip boyunca hastaların 73'ü (%82.9) vefat etmiştir, 15'i (17.1) yaşamaktadır. (Tablo 14)



Şekil 1 Tüm hastaların genel sağkalımı (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Mortalitesi olan ve olmayan hasta gruplarının demografik bilgileri, cerrahi rezeksiyon durumu, metastaz bölgesi ve bölge sayılarına göre dağılımlarına bakıldı. (Tablo 14)

Tablo 14 Mortalitesi olan ve olmayan hasta gruplarının demografik bilgileri, cerrahi rezeksiyon durumu, metastaz bölgesi ve bölge sayıları

	Mortalite var N=73	**Mortalite yok N=15**
Tanı yaşı	60.1±13.2	62.7±8.2
Cinsiyet		
Erkek	53 (72.6)	12 (80.0)
Kadın	10 (27.4)	3 (20.0)
Operasyon tipi		
Opere değil	26 (35.6)	2 (13.3)
Nefrektomi	42 (57.5)	12 (80.0)
Nefrektomi+metastazektomi	5 (6.8)	1 (6.7)
Akciğer metastazı	52 (71.2)	11 (73.3)

Kemik metastazı	28 (38.4)	4 (26.7)
Karaciğer metastazı	19 (26.0)	3 (20.0)
Beyin metastazı	2 (2.7)	0 (0.0)
Tek bölgede metastazı olanlar	28 (38.4)	9 (60.0)
İki bölgede metastazı olanlar	28 (38.4)	5 (33.3)
Üç bölge ve daha fazla bölgede metastazı olanlar	17 (23.3)	1 (6.7)

Eşik değer belirlenmesi için yapılan ROC analizinde tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin hiçbiri mortalite ve genel sağkalımı öngörmek için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 15)

Tablo 15 Tüm hastalarda tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon belirteçlerinin mortalite ile ilişkisi (ROC Analizi)

	AUC	**%95 GA**	**P değeri**	**Cut –off**	**Sensitivite%**	**Spesifisite%**
SII	0.610	0.437-0.783	0.181	-	-	-
PNI	0.611	0.479-0.744	0.176	-	-	-
NLO	0.584	0.403-0.766	0.305	-	-	-
PLO	0.606	0.427-0.786	0.196	-	-	-
MLO	0.602	0.425-0.779	0.216	-	-	-
dNLO	0.568	0.393-0.743	0.405	-	-	-
PIV	0.622	0.468-0.776	0.192	-	-	-

SII: Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO:Monosit Lenfosit Oranı, dNLO: Deriviye Nötrofil Lenfosit Oranı, PIV: Pan İmmün-inflamasyon Değeri, GA : Güven Aralığı

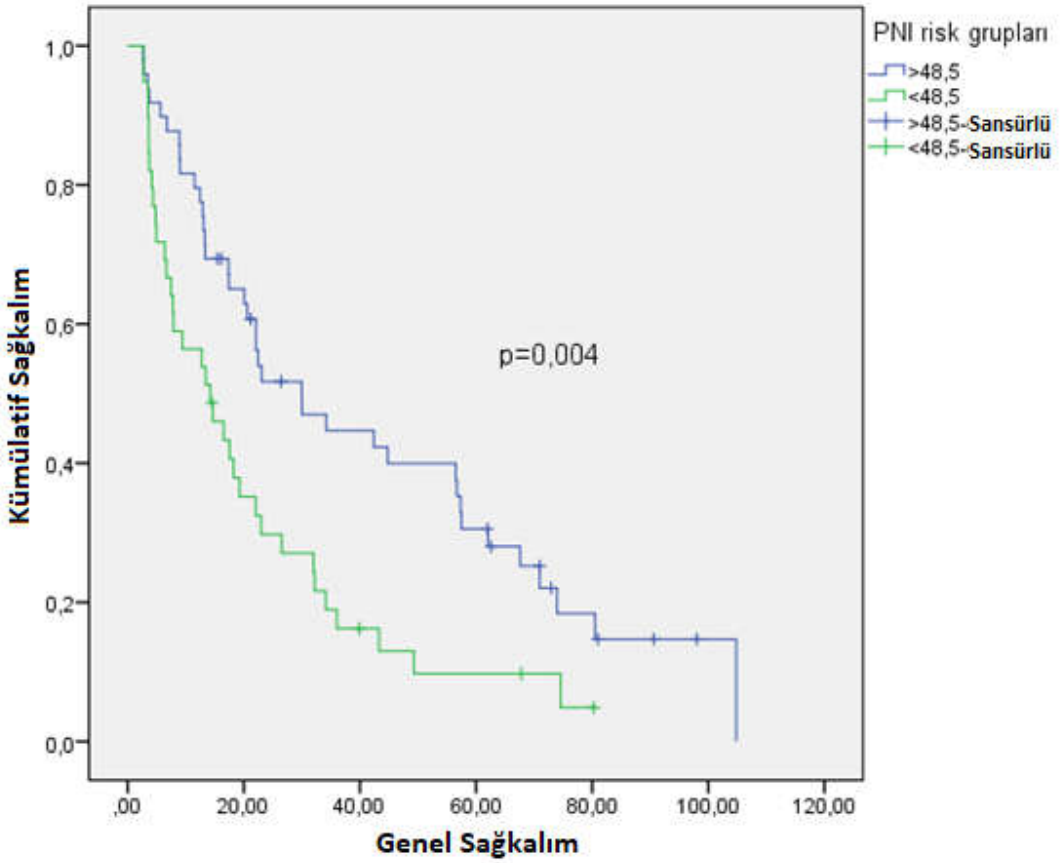
Tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak oluşturulan mortalite risk gruplarının genel sağkalım ve mortalite üzerine etkisine bakıldı. SII, NLO ve dNLO'nun genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkisi saptanmadı. (Tablo 16)

Tablo 16 Tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak oluşturulan mortalite risk gruplarının genel sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

	Kaplan meier Analiz (Log rank test)			**Cox regresyon**	
	Ortanca GSK (ay)	**%95 GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
SII					
>1330.3 (yüksek risk)	12.8	0.7-24.8	0.133	1.5 (0.9-2.4)	0.136
<1330.3 (düşük risk)	23.0	12.9-33.1			
PNI					
<48.5 (yüksek risk)	14.2	5.7-22.7	**0.004**	2.0 (1.2-3.2)	**0.005**
>48.5 (düşük risk)	30.0	14.9-45.0			
NLO					
>4.4 (yüksek risk)	9.4	1.7-17.2	0.134	1.5 (0.9-2.6)	0.141
<4.4 (düşük risk)	22.5	14.8-30.2			
PLO					
>203.4 (yüksek risk)	13.5	3.4-23.6	**0.001**	2.3 (1.4-3.9)	**0.001**
<203.4 (düşük risk)	30.0	7.7-52.4			
MLO					
>0.44 (yüksek risk)	14.7	9.5-19.9	**0.035**	1.7 (1.1-2.7)	**0.037**
<0.44 (düşük risk)	23.1	8.1-38.0			
dNLO					
>2.5 (yüksek risk)	17.5	1.6-33.4	0.356	1.3 (0.8-2.0)	0.357
<2.5 (düşük risk)	22.5	13.9-31.0			
PIV					
>1897.8 (yüksek risk)	16.5	9.0-24.0	**0.022**	1.8 (1.1-2.9)	**0.024**
<1897.8 (düşük risk)	26.5	15.5-37.6			

SII: Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO:Monosit Lenfosit Oranı, dNLO: Deriviye Nötrofil Lenfosit Oranı, PIV: Pan İmmün-inflamasyon Değeri, GA: Güven Aralığı, GSK: Genel Sağkalım, HR: Hazard Ratio

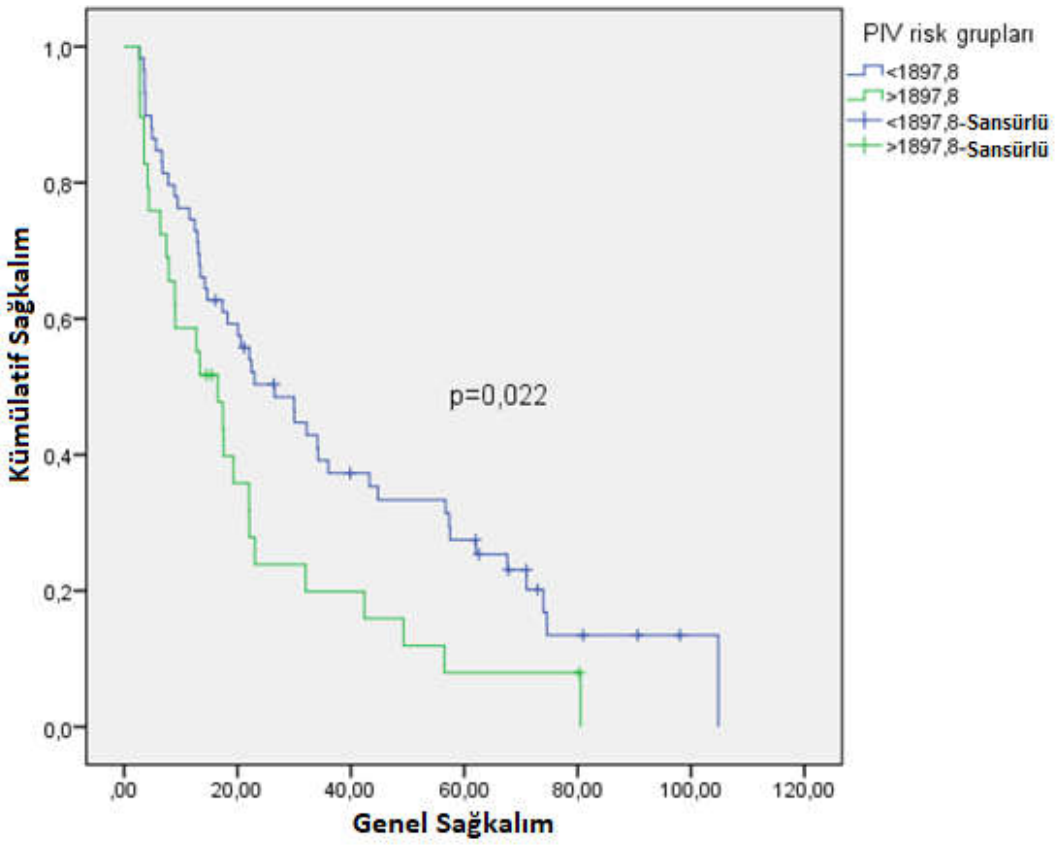
Hastalarımızda PNI'nın ortalama değeri 48.5 bulundu. Bu değer kesme değer alındı. 48.5 altındaki hastalar yüksek riskli grup, 48.5 üstündeki hastalar düşük riskli grup kabul edildi. Yüksek riskli hastaların ortanca genel sağkalımı 14.2 (5.7-22.7) ay, düşük riskli hastaların ortanca genel sağkalımı 30,0 (14.9-45.0) ay bulumuş olup yüksek riskli hastaların genel sağkalım süresi istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (p=0.004). Yüksek risk grubundaki hastalarda mortalite riskinin, düşük risk grubundaki hastalara göre 2.0 kat daha fazla olduğu görüldü [HR=2.0 %95 (1.2-3.2), p=0.005].(Tablo 17) (Şekil 2)



Şekil 2 PNI ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

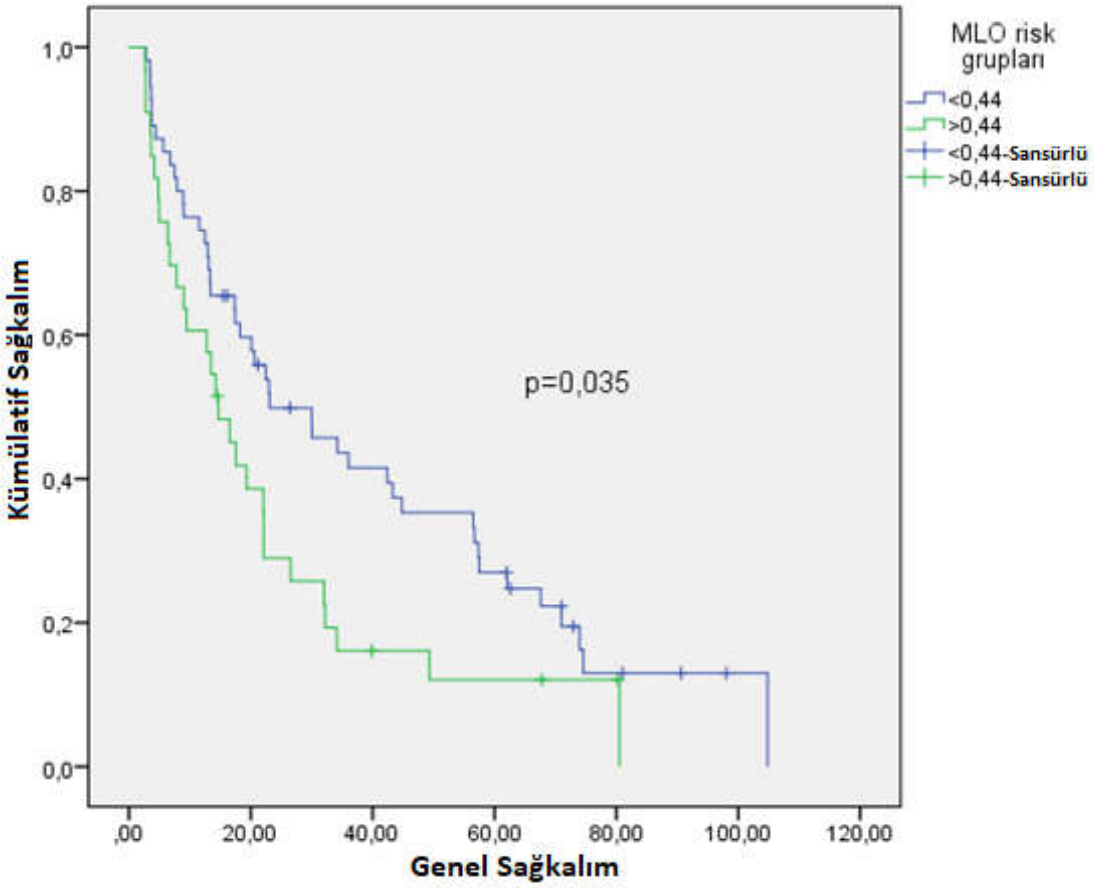
Hastalarımızda PIV'nın ortalama değeri 1897.8 bulundu. Bu değer kesme değer alındı. Bu değerin üstündeki hastalar yüksek riskli grup, altındaki hastalar düşük riskli grup kabul edildi. Yüksek riskli gruptaki hastaların ortanca genel sağkalımı 16.5 (9.0-24.0) ay, düşük riskli gruptaki hastaların ortanca genel sağkalımı 26.5 (15.5-37.6) ay bulumuş olup yüksek riskli

gruptaki hastaların genel sağkalım süresi istatiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p=0.022). Yüksek risk grubundaki hastalarda mortalite riskinin düşük risk grubundaki hastalara göre 1.8 kat daha fazla olduğu görüldü [HR=1.8 %95 (1.1-2.9), p=0.024]. (Tablo 16) (Şekil 3)



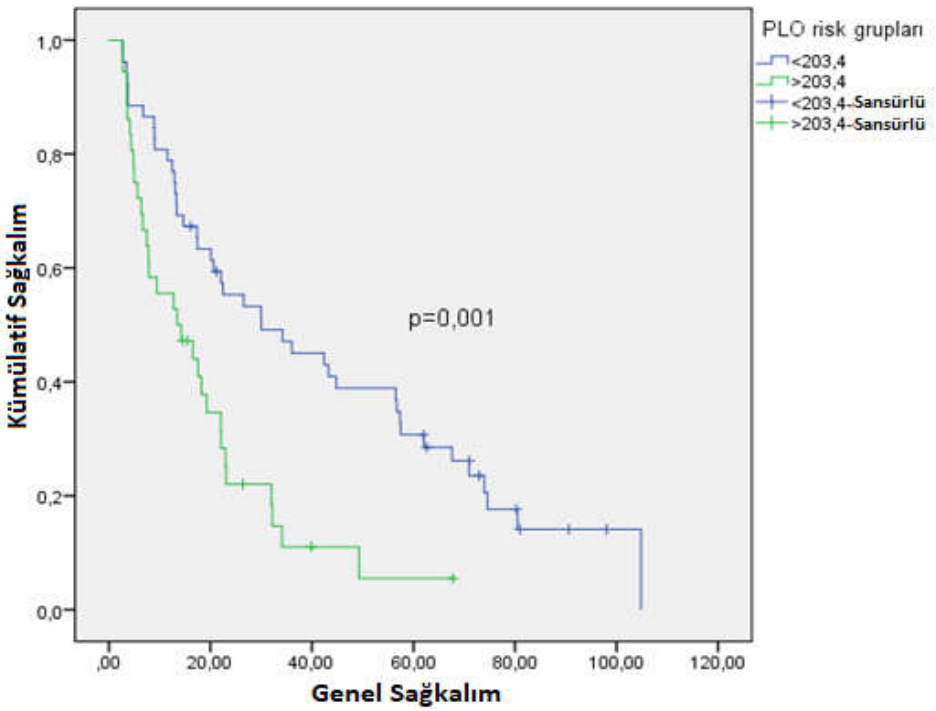
Şekil 3 PIV ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Hastalarımızda MLO'nun ortalama değeri 0.44 bulundu. Bu değer kesme değer alındı. Bu değerin üstündeki hastalar yüksek riskli grup ve altındaki hastalar düşük riskli grup kabul edildi. Yüksek risk grubundaki hastaların ortanca genel sağkalımı 14.7 (9.5-19.9) ay, düşük risk grubundaki hastaların ortanca genel sağkalımı 23.1 (8.1-38.0) ay bulumuş olup yüksek risk grubundaki hastaların genel sağkalım süresi istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (p=0.035). Yüksek risk grubundaki hastalarda mortalite riskinin düşük risk grubundaki hastalara göre 1.7 kat daha fazla olduğu görüldü [HR=1.7 %95 (1.1-2.7), p=0.037]. (Tablo 16) (Şekil 4)



Şekil 4 MLO ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Hastalarımızda PLO'nun ortalama değeri 203.4 bulundu. Bu değer kesme değer alındı. Bu değer üstündeki hastalar yüksek riskli grup ve altındaki hastalar düşük riskli grup kabul edildi. Yüksek riskli gruptaki hastaların ortanca genel sağkalımı 13.5 (3.4-23.6) ay, düşük riskli gruptaki hastaların ortanca genel sağkalımı 30.0 (7.7-52.4) ay bulumuş olup yüksek riskli gruptaki hastaların genel sağkalım süresi istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu (p=0.001). Yüksek risk grubundaki hastaların mortalite riskinin düşük risk grubundaki hastalara göre 1.7 kat daha fazla olduğu görüldü [HR=2.3 %95 (1.4-3.9), p=0.001]. (Tablo 16) (Şekil 5)



Şekil 5 PLO ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının genel sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Tedavi öncesi hesaplanan değerlerin ortalaması kesme değer olarak alındığında genel sağkalımı üzerine etki gösteren PNI, PLO, MLO ve PIV parametreleriyle çok değişkenli COX regresyon analizi yapıldı. Yapılan çok değişkenli COX regresyon analizinde PNI, PLO, MLO ve PIV parametreleriyle genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anamlı bir ilişki bulunmadı. (Tablo 17)

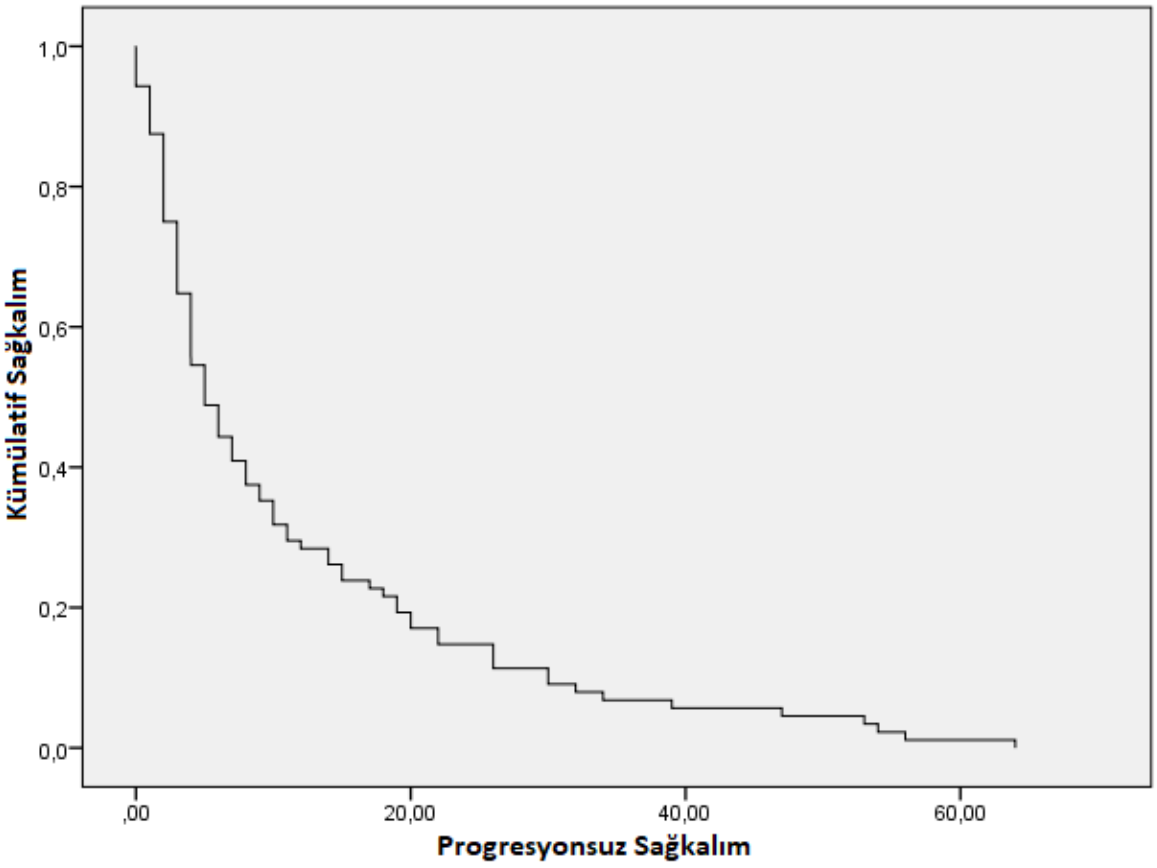
Tablo 17 Çok değişkenli COX regresyon analiz modeli (PNI, PLO, MLO ve PIV)

	HR	**%95 GA**	**P değeri**
PNI >48.5 (düşük risk) vs <48,5 (yüksek risk)	1.6	(0.8-3.1)	0.201
PLO <203.4 (düşük risk) vs >203.4 (yüksek risk)	1.9	(0.9-3.7)	0.080
MLO <0.44 (düşük risk) vs >0.44 (yüksek risk)	0.7	(0.4-1.5)	0.386
PIV <1897.8 (düşük risk) vs >1897.8 (yüksek risk)	1.5	(0.9-2.6)	0.145

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO:Monosit Lenfosit Oranı, PIV: Pan-immün inflamasyon değeri, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard Ratio

4.3. Progresyonsuz Sağkalım ile ilişkili bulgular

Çalışmamaızdaki hastaların 10'unun (%11.4) progresyon değerlendirilmesi yapılmadan vefat ettiği görülmüştür. Kalan 78 hastanın tümünde progresyon görülmüştür. Tüm hastalarımızda ortanca PSK 5.0 ay bulunumuştur [%95 GA (3.5-6.5)]. (Şekil 6)



Şekil 6 Tüm hastaların progresyonsuz sağkalımı (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Eşik değer belirlenmesi için yapılan ROC analizinde tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin hiçbiri progresyonsuz sağkalımı öngörmek için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak hastalar düşük ve yüksek risk gruplarına ayrıldı ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi incelendi. (Tablo 18)

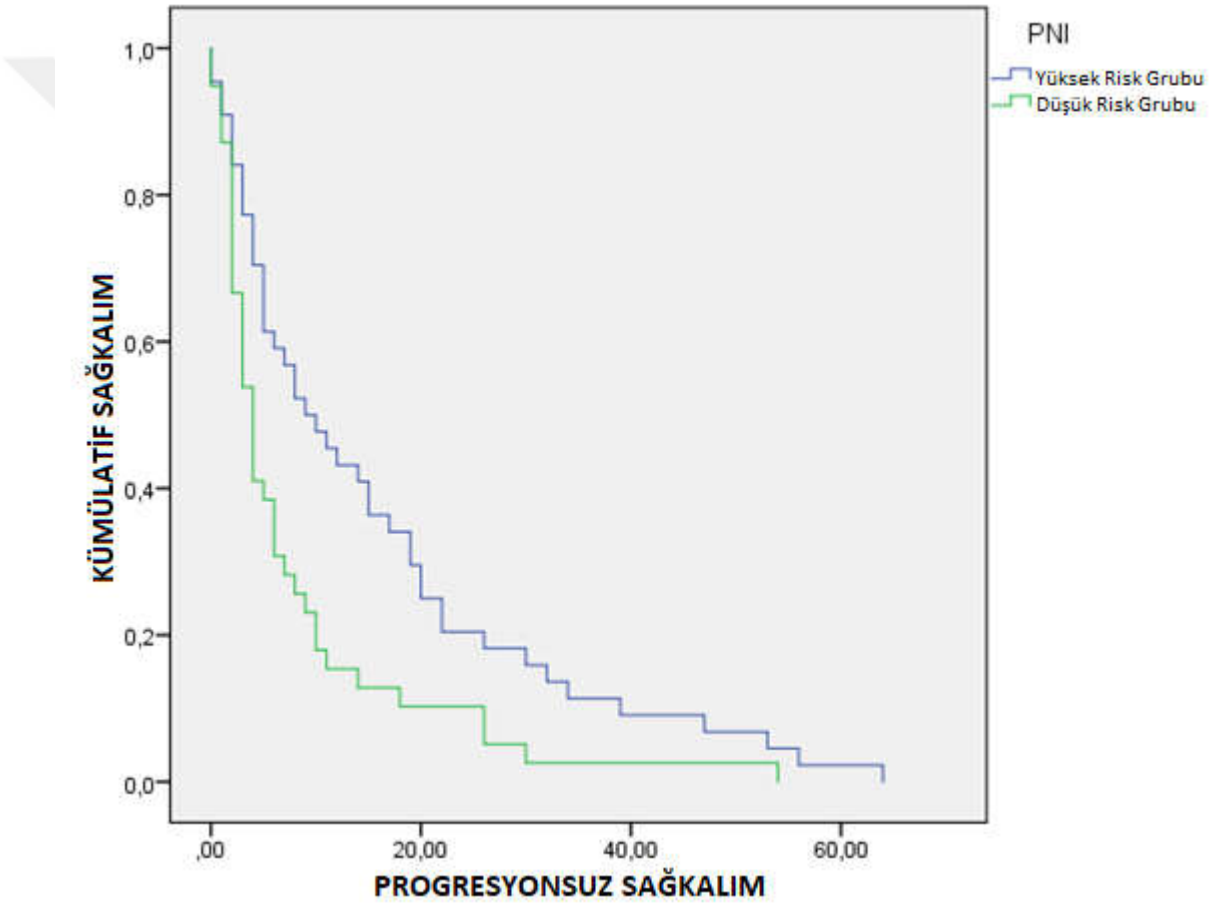
Tablo 18 Tedavi öncesi hesaplanan immün-inflamasyon parametrelerinin ortalama değerleri kesme değer alınarak oluşturulan risk gruplarının progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

	Kaplan meier Analiz (Log rank test)			**Cox regresyon**	
	Ortanca PSK (ay)	**%95 GA**	**P değeri**	**HR**	**P değeri**
SII					
>1330.3	3.0	1.6-4.46	0.054	1.5 (1.0-2.4)	0.067
<1330.3	7.0	3.7-10.3			
PNI					
<48.5	4.0	2.8-5.2	**0,006**	1.8 (1.2-2.8)	**0.009**
>48.5	9.0	3.6-14.4			
NLO					
>4.4	3.0	0.1-6.0	0,096	1.5 (0.9-2.5)	0.114
<4.4	6.0	2.8-9.2			
PLO					
>203.4	4.0	2.9-5.2	0.055	1.5 (1.0-2.3)	0.069
<203.4	7.0	3.8-10.2			
MLO					
>0.44	4.0	1.9-6.1	0.100	1.4 (0.9-2.5)	0.117
<0.44	7.0	3.4-10.6			
Dnlo					
>2.5	7.0	4.3-9.7	0.106	1.4 (0.9-2.2)	0.123
<2.5	4.0	1.9-6.1			
PIV					
>1897.8	4.0	2.7-5.3	**0.011**	1.7 (1.1-2.8)	**0.017**
<1897.8	7.0	3.8-10.2			

SII: Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, MLO:Monosit Lenfosit Oranı, dNLO: Deriviye Nötrofil Lenfosit Oranı, PIV: Pan İmmün inflamasyon Değeri, PSK: Progresyonsuz Sağkalım, GA: Güven aralığı, HR: Hazard Ratio

Hastalarımızda hesaplanan SII, NLO, PLO ve MLO değerleri, her parametre için ayrı ayrı hesaplanan kesme değerlerden yüksek olan hastaların progresyonsuz sağkalımı, düşük olan hastalara kıyasla daha kısa saptanmıştır. Ayrıca dNLO değeri kesme değerden düşük olan hastaların progresyonsuz sağkalımı yüksek olan hastalar kıyasla daha uzun saptanmıştır. Fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 18)

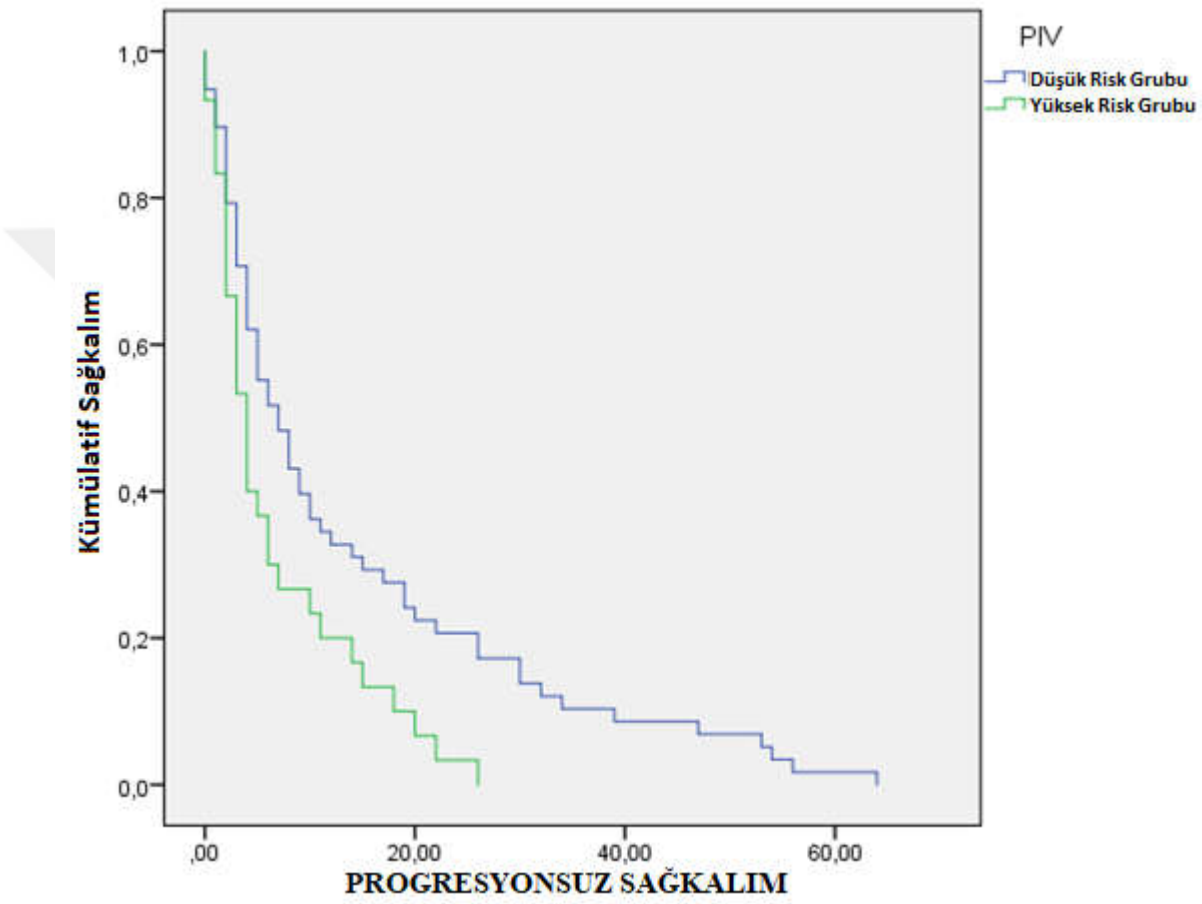
Hastalarımızda PNI'ın ortalama değeri 48.5 bulundu. Bu değer kesme değer alındı. 48.5 değerinin altındaki değere sahip hastalar yüksek riskli grup, 48.5 değerinin üstündeki değere sahip hastalar düşük riskli grup kabul edildi. Yüksek riskli hastalarda ortanca PSK 4.0 (2.8-5.2) ay, düşük riskli hastalarda ortanca PSK 9.0 (3.6-14.4) ay bulumuş olup yüksek riskli hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa bulundu (p=0.006). Yüksek risk grubundaki hastalarda progresyon riskinin, düşük risk grubundaki hastalara göre 1.8 kat daha fazla olduğu görüldü [HR=1.8 %95 (1.2-2.8), p=0.009].(Tablo 18) (Şekil 7)



Şekil 7 PNI ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Hastalarımızdaki PIV'ın ortalama değeri 1897.8 bulundu. Bu değer kesme değer alındı. 1897.8 değerinin üstündeki değere sahip hastalar yüksek riskli grup, 1897.8 değerinin altındaki değere sahip hastalar düşük riskli grup kabul edildi. Yüksek riskli hastalarda ortanca PSK 4.0

(2.7-5.3) ay, düşük riskli hastalarda ortanca PSK 7.0 (3.8-10.2) ay bulumuş olup yüksek riskli hastaların progresyonsuz sağkalım süresi istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa bulundu (p=0.011). Yüksek risk grubundaki hastalarda progresyon riskinin, düşük risk grubundaki hastalara göre 1.7 kat daha fazla olduğu görüldü. [HR=2.0 %95 (1.1-2.8), p=0.017]. (Tablo 18) (Şekil 8)



Şekil 8 PIV ortalama değerine göre oluşturulan risk gruplarının progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması (Kaplan Meier Sağkalım Analizi)

Tedavi öncesi hesaplanan değerlerin ortalaması kesme değer olarak alındığında progresyonsuz sağkalımı üzerine etki gösteren PNI ve PIV parametreleriyle çok değişkenli COX regresyon analizi yapıldı. Yapılan çok değişkenli COX regresyon analizinde PNI parametresiyle progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anamlı bir ilişki bulundu [HR=1.7 %95 (1.1-2.7), p=0.024]. PIV parametresiyle progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anamlı bir ilişki bulunmadı. (Tablo 19)

Tablo 19 Çok değişkenli COX regresyon analiz modeli (PNI ve PIV)

	HR	**%95 GA**	**P değeri**
PNI >48.5 (düşük risk) vs <48,5 (yüksek risk)	1.7	(1.1-2.7)	0.024
PIV <1897.8 (düşük risk) vs >1897.8 (yüksek risk)	1.4	(0.9-2.4)	0.163

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, PIV: Pan-immün inflamasyon değeri, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard Ratio

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 60.6 olup erkek hastalar popülasyonun %73.9'unu kadın hastalar ise %26.1'ini oluşturmaktadır. Demografik verilerimiz literatür ile uyumludur (181,182).

Çalışmamızdaki hastaların histopatolojik alt tipleri incelendiğinde bhRHK oranının %50 olduğu ve en sık görülen alt tip olduğu saptandı. Hastalarımızın %20.5'inin ise kesin olarak berrak hücre histolojisine sahip olmayan alt tipler olduğu saptandı. Bu oranlar literatür ile uyumludur. Sınıflandırılamayan tip renal hücreli karsinom hastalarının %12.5 oranıyla literatürdeki çalışmalara (%2-6) göre çalışmamızda daha fazla olduğu görüldü (183). Çalışmamızda %29.5 oranında alt tiplendirmesi yapılamayan hasta grubu mevcuttur. Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğu renal kitleden ya da metastaz lokalizasyonundan biyopsi yapılan hastalar olup elde edilen materyalin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların %71.6'sında akciğer metastazı, %36.4'ünde kemik metastazı, %25'inde karaciğer metastazı ve %2'sinde beyin metastazı saptandı. Wei ve arkadaşlarının yaptığı Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)'ünün Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabınındaki 10410 adet metastatik RHK'li hastayı içeren çalışmada hastaların %54.9'unda akciğer, %37.7'sinde kemik, %19.5'inde karaciğer ve %10.4'ünde beyin metastazı olduğu görülmüştür. Bianchi ve arkadaşlarının yaptığı 11157 metastatik RHK'li hastanın olduğu çalışmada da hastaların %45.2'sinde akciğer, %29.5'inde kemik, %20.3'ünde karaciğer ve %8.1'inde beyin metastazı bulunmuştur. Çalışmamızda bu iki çalışmaya kıyasla akciğer ve karaciğer metastazı olan hasta oranı daha fazla, beyin metastazı olan hasta oranı ise daha azdır. Bu farklılığın çalışmamızın tek merkezli ve hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tarafımızca takipli beyin metastazı olan hastaların önemli bir kısmı antiödem tedavi için kortikosteroid kullanıyor olmaları ve bu durumun hematolojik parametreleri bozabileceği nedeniyle çalışmamıza alınmamışlardır.

Literatürdeki metastaz bölgelerinin sayısının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde; Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek bir bölgede metastazı olan hasta oranının %50.6 olduğu, Bianchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oranın %61.3 olduğu görüldü. Çalışmamızda tek bölgede metastazı olan hastaların oranı %42 olarak saptandı. Bu oran diğer iki çalışmaya göre daha azdır. Ayrıca Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek bir bölgede metastazı olan hastaların GSK'sinin daha fazla olduğu da gösterilmiştir (184,185).

Çalışmamızdaki hastaların birinci basamak tedavi dağılımı incelendiğinde hastaların %47.7'si sunitinib, %34.1'i pazopanib ve %1.1'i everolimus aldığı saptanmıştır. Toplamda hastaların % 82.9 oranında hedefe yönelik tedavileri aldığı görülmüştür. Ayrıca %15.9 hastada IFN-α kullanımı mevcuttur. Birinci basamak tedavi olarak immün kontrol noktası inhibitörü kullanan da bir hastamız mevcuttur.

Çalışmamızdaki hastaların ortanca GSK'si 20.6 saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur (186).

Çalışmamızda tedavi öncesi hesaplanan PNI değeri 48.5 altındaki hastaların hem GSK'si hem PSK'si, bu değerden yüksek olan hastaların GSK ve PSK'sinden istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az bulunmuştur. Ayrıca PNI çok değişkenli COX regresyon modelinde progresyon riskini belirleyen parametre olarak bulunmuştur. Literatürde RHK'lerde PNI'nın prognoz ve sağkalım verileriyle ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (182,187–190). Ancak metastatik RHK'li hastalarda yapılan üç çalışma mevcuttur. Kwon ve arkadaşları tarafından sadece hedefe yönelik tedavi almış metastatik RHK'li hastalarda yapılmış çalışmada PNI'nın genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (187). Cai ve arkadaşları tarafından sadece TKİ alan metastatik RHK'li hastalarda yapılmış olan başka bir çalışmada da PNI'nin hem GSK'yi hem de PSK'yi belirleyen bağımsız faktör olduğu gösterilmiştir (190). Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu hedefe yönelik tedavi alan hastalar olsada %15.9 oranında IFN-α kullanan hasta mevcuttur. Yasar ve arkadaşları yaptığı çok merkezli çalışmada da IFN-α kullanan hastalar da mevcuttur. Bu çalışmada PNI'nın GSK'yi ön görmede bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (182). Çalışma sonuçlarımız literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hastalar, tedavi öncesi hesaplanan PIV'ın ortalama değerine göre risk gruplarına ayrıldı. Tedavi öncesi hesaplanan PIV'ı, ortalama PIV'dan yüksek olan hastalar yüksek riskli, düşük olan hastalar düşük riskli kabul edildi. Yüksek risk grubundaki hastaların hem genel sağkalım süreleri hem de progresyonsuz sağkalım süreleri düşük risk grubundaki hastalara göre istatiksel olarak daha az bulunmuştur. Literatürde RHK'lerde PIV ile ilgili tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma ikinci basamak tedavi olarak nivolumab alan metastatik RHK'li hastalarda yapılmış olup PIV'ın hem GSK'yi hem PSK'yi öngörmede bağımsız bir fakör olabileceği gösterilmiştir (191). Bizim çalışmamız birinci basamak tedavi alan hastaları içerdiği için bu çalışmadan önemli ölçüde ayrılmaktadır. Literatürde, daha önce sistemik tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalarda PIV'ın prognostik bir belirteç olarak

değerlendirildiği bir çalışma bulunmaması nedeniyle, çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, tedavi almamış metastatik RHK'li hastalarda PIV'ın hem genel sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı belirleyen prognostik bir parametere olabileceği düşünülmektedir. Metastatik RHK'lerde PIV değerinin prognostik önemini değerlendiren daha çok sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızda tedavi öncesi hesaplanan MLO değeri 0.44 üstündeki hastaların genel sağkalım süresi, bu değerinde altında değere sahip olan hastaların genel sağkalım süresinden istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım, MLO'su düşük olan hastalara kıyasla, MLO'su yüksek olan hastalarda daha kısa saptandı ancak aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde metastatik RHK'li hastalarda MLO ile ilgili çesitli çalışmalar vardır. Martini ve arkadaşları cabozantinib tedavisi almış metastatik RHK'li hastalarda oluşturdukları risk skorlama sisteminde MLO'ya yer vermiştir (192). Yine Martini ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada immün kontrol noktası inhibitörü kullanmış metastatik RHK'li hastalarda oluşturdukları risk skorlama sisteminde de MLO'ya yer vermişlerdir (193). Bu iki çalışma dışında da nivolumab tedavisi almış metastatik RHK'li hastalarda MLO ile PSK ve GSK arasındaki ilişki incelenmiştir (194,195). Bu çalışmalarda hastaların bir kısmının daha öncesinde sistemik tedavi almış olduğu görülmüştür. Çalışmamız daha önce sistemik tedavi almamış hastalardan oluşması nedeniyle bu çalışmalardan ayrılmaktadır. Gu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada berrak hücre histolojisine sahip metastatik hastalarda yüksek MLO'nun daha kısa PSK ve GSK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (196). Çalışmamız berrak hücre histolojisine sahip olmayan hastaları da içerdiğinden dolayı bu çalışmadan ayrılmaktadır. Bolzacchini ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sadece sunitinib tedavisi almış metastatik RHK'li hastalarda tek değişkenli analizde yüksek MLO'nun kısa GSK ve PSK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (197). Çalışmamızdaki hastaların önemli bir kısmı diğer TKİ olan pazopanib kullanmışlardır. Literatürde daha önce sistemik tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalarda MLO değerinin prognostik bir belirteç olarak değerlendirildiği az sayıdaki çalışmadan biridir. Çalışma sonuçlarımıza göre, tedavi almamış metastatik RHK tanılı hastalarda MLO değerinin genel sağkalımı belirleyen prognostik bir parametere olabileceği düşünülmektedir. Metastatik RHK'lerde MLO'nun prognostik önemini değerlendiren daha çok sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızda tedavi öncesi hesaplanan PLO'nun ortalama değerine göre risk gruplarına ayrıldı. PLO'su ortalama değerden yüksek olan hastalar yüksek riskli, düşük olan

hastalar düşük riskli kabul edildi. Yüksek risk grubundaki hastaların genel sağkalım süreleri düşük risk grubundaki hastalara göre istatiksel olarak daha az bulunmuştur. Yüksek risk gruplarındaki hastaların PSK'si düşük risk grubundaki hastaların PSK'sine göre daha kısa olsada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde metastatik RHK'li hastalarda PLO ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci basamak tedavi olarak TKİ kullanan metastatik RHK'li hastalarda yüksek PLO'nun daha kısa GSK ile ilişkli olduğunu gösterilmiştir (198). Daha yakın zamanda Yanagisawa ve arkadaşları tarfından yapılmış olan meta-analizde de immün kontrol noktası inhibitörü kullanan metastatik RHK'li hastalarda yüskek PLO'nun progresyon ve sağkalım için prognostik bir faktör olabileceği gösterilmiştir (199). Çalışmamız bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Literatürde metastatik RHK'li hastalarda yüksek NLO'nun daha kötü prognoz ve daha kısa genel sağkalım ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (200–202). IMDC skorlama sisteminde periferik nötrofil sayısı yerine NLO'nun kullanıldığında daha iyi sonuç alındığını gösteren bir çalışma da mevcuttur (203). Çalışmamızda, yüksek NLO'ya sahip hastalarda düşüke NLO'ya sahip hastalara kıyasla daha kısa PSK ve GSK süreleri saptanmıştır. Ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığının buna sebep olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde metastatik RHK'li hastalarda SII'nın prognoz ve sağkalıma etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda yüksek SII değerinin daha kısa GSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (204–207). Çalışmamızda yüksek SII değerine sahip hastalarda hem GSK hem PSK, düşük SII değerine sahip hastaların GSK'si ve PSK'sine kıyasla daha kısa saptanmış olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anamlı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda anlamlı sonuç gelmemesi örneklemimizin küçük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların dNLO değeri ile yapılan risk sınıflamasında yüksek ve düşük riskli gruplar arasında hem PSK hem GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde metastatik renal hücreli karsinomlarda dNLO'nin progresyon ve genel sağkalım ile ilişkisini inceleyen çalışma da bulunmamaktadır.

Çalışmamızda GSK ile ilişkili olan PNI, PIV, MLO ve PLO; PSK ile ilişkili olan PNI ve PIV parametreleri için eşik değer belirlenirken yaptığımız ROC analizlerinde genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı öngörme gücünün istatiksel olarak anlamlı olmadığı

saptanmamıştır. Tarafımızca bu parametrelerin ortalama değerleri eşik değer olarak alınmıştır. Bu durum çalışmamızın sonuçlarının istatiksel gücünü düşürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve IMDC'ye göre risk sınıflamasının yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde metastatik renal hücreli karsinom tanısıyla takip edilmiş, daha önce sistemik tedavi almamış 88 hastada tanı öncesindeki laboratuvar sonuçlarıyla hesaplanan immün-inflamasyon belirteçlerinin prognostik önemi değerlendirilmiştir.

Çalışmamız literatürdeki metastatik renal hücreli karsinomlarda PLO'nun genel sağkalım ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Çalışmamız literatürdeki metastatik renal hücreli karsinomlarda MLO'nun genel sağkalım ile ilişkisini gösteren az sayıdaki çalışmaların sonuçlarını destelemektedir.

Çalışmamız çok değişkenli Cox regresyon analizinde yüksek PNI değerinin daha uzun PSK ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca yüksek PNI değerinin daha uzun GSK ile ilişkili olduğunu da göstermektedir. Çalışmamızda daha önce tedavi almamış metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda PNI'ın prognostik önemini gösteren literatürdeki az sayıdaki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Daha önce sistemik tedavi almamış metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda PIV'ın prognostik önemi ilk kez bizim çalışmamızda gösterilmiştir. Bu bakımdan çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, metastatik renal hücreli karsinomlarda PIV'ın hem genel sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı belirleyen prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Daha önce sistemik tedavi almamış metastatik renal hücreli karsinomlarda PIV değerinin prognostik önemini değerlendiren daha çok sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan ;72(1):7–33.
2. Garfield K, LaGrange CA. Renal Cell Cancer. StatPearls. 2021 Aug 9
3. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. Kidney Int. 2018 Sep 1;94(3):471–83.
4. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson G V. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. Urology. 2005 Dec
5. "Kidney and Renal Pelvis Cancer — Cancer Stat Facts." 2022, < https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>, (22 Şubat 2022).
6. Gallardo E, Méndez-Vidal MJ, Pérez-Gracia JL, Sepúlveda-Sánchez JM, Campayo M, Chirivella-González I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). Clin Transl Oncol. 2018 Jan 1;20(1):47.
7. Heng DYC, 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. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
8. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2008 Oct 1;113(7):1552–8.
9. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2022 Jan 1;20(1):71–90.
10. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol. 2010 May;7(5):245–57.
11. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? J Urol. 2008 Oct;180(4):1262–6.
12. AJ P, A Z, AS B. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611–23.
13. Hunt JD, Van Der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma

in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J cancer. 2005 Mar 10;114(1):101–8.

14. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. BMC Cancer. 2008 Dec 24;8.
15. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med. 2000 Nov 2;343(18):1305–11.
16. 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. Am J Epidemiol. 2008 Feb;167(4):438–46.
17. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. J Hypertens. 2017 Jul 1;35(7):1333–44.
18. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. Am J Epidemiol. 2008 Aug;168(3):268–77.
19. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo S Il, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. Int J cancer. 2013 Feb 1;132(3):625–34.
20. Albiges L, Ari Hakimi A, Xie W, McKay RR, Simantov R, Lin X, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. J Clin Oncol. 2016 Oct 20;34(30):3655–63.
21. Truong LD, Krishnan B, Cao JTH, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. Am J Kidney Dis. 1995;26(1):1–12.
22. BRENNAN JF, STILMANT MM, BABAYAN RK, SIROKY MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. Br J Urol. 1991;67(4):342–8.
23. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellemgaard A, Helmert U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. Int J cancer. 1995;61(5):601–5.
24. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, Rogers C, Huang MAY, Bhatt N, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Apr;19(4):1066–73.
25. 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. Arch Intern Med. 2011 Sep

12;171(16):1487–93.

26. 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. Int J cancer. 2016 Aug 1;139(3):584–92.
27. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. QJM. 2015 Mar 1;108(3):205–12.
28. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet (London, England). 2003 Jun 14;361(9374):2059–67.
29. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Hensket EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. 1996;149(4).
30. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Am J Surg Pathol. 2002 Dec;26(12):1542–52.
31. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, Metwalli AR, Bratslavsky G, Middelton L, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. J Urol. 2012 Dec;188(6):2063–71.
32. Wei MH, Toure O, Glenn GM, Pithukpakorn M, Neckers L, Stolle C, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Med Genet. 2006;43(1):18–27.
33. Zbar B, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. J Urol 1994;151(3):561–6.
34. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami HO. Risk of bilateral renal cell cancer. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3737–41.
35. Argani P, Laé M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. J Clin Oncol. 2006 Apr 1;24(10):1529–34.
36. Wilson CL, Ness KK, Neglia JP, Hammond S, Shnorhavorian M, Leisenring WL, et al. Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 3;105(7):504–8.
37. Dellavalle CT, Daniel CR, Aschebrook-Kilfoy B, Hollenbeck AR, Cross AJ, Sinha R, et al. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. Br J Cancer. 2013 Jan 15;108(1):205–12.

38. Mohanty SK, Lobo A, Cheng L. The 2022 revision of World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. Hum Pathol. 2022 Sep;
39. 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. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1490–504.
40. Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C, Lohse CM, Breau RH, Blute ML, et al. Unclassified renal cell carcinoma: impact on survival following nephrectomy. Urology. 2010 Sep;76(3):580–6.
41. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. BJU Int. 2007 Oct;100(4):802–8.
42. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. J Urol. 2002;168(3):950–5.
43. Young MD, Mitchell TJ, Vieira Braga FA, Tran MGB, Stewart BJ, Ferdinand JR, et al. Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors. Science. 2018 Aug 10;361(6402):594–9.
44. Creighton CJ, Morgan M, Gunaratne PH, Wheeler DA, Gibbs RA, Robertson G, et al. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature. 2013;499(7456):43–9.
45. Gnarra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet. 1994;7(1):85–90.
46. Yao M, Yoshida M, Kishida T, Nakaigawa N, Baba M, Kobayashi K, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002 Oct 16;94(20):1569–75.
47. Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant' Angelo M, Forman J, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. Nat Med. 2020 Jun 1;26(6):909–18.
48. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-De-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. Nat Genet. 2012

Jul;44(7):751–9.

49. Ball MW, An JY, Gomella PT, Gautam R, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Growth Rates of Genetically Defined Renal Tumors: Implications for Active Surveillance and Intervention. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1146–53.
50. WM L, PT S, CJ R, CJ C, SS F, C D, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2016 Jan 14;374(2):135–45.
51. Choueiri TK, Plimack E, Arkenau HT, Jonasch E, Heng DYC, Powles T, et al. Biomarker-Based Phase II Trial of Savolitinib in Patients With Advanced Papillary Renal Cell Cancer. J Clin Oncol. 2017 Sep 10;35(26):2993–3001.
52. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghehbandan R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. Mod Pathol. 2021 Jul 1;34(7):1392–424.
53. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt H -J, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. J Pathol. 1988;155(4):277–87.
54. Ortmann M, Vierbuchen M, Fischer R. Sialylated glycoconjugates in chromophobe cell renal carcinoma compared with other renal cell tumors. Indication of its development from the collecting duct epithelium. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol. 1991 Dec;61(2):123–32.
55. Speicher MR, Schoell B, Du Manoir S, Schröck E, Ried T, Cremer T, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. Am J Pathol. 1994 Aug;145(2):356.
56. Klatte T, Han K ryu, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2008 Nov;26(6):604–9.
57. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU Int. 2012 Jul;110(1):76–83.
58. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2003 Jul;18(3):935–42.
59. Morra MN, Das S. Renal oncocytoma: a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment. J Urol. 1993;150(2 Pt 1):295–302.

60. Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR, Ziemlewicz TJ, Best SL, Wells SA, et al. Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. Urology. 2018 Feb 1;112:92–7.
61. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. J Urol. 2009 Dec;182(6):2595–600.
62. Xia QY, Wang XT, Ye SB, Wang X, Li R, Shi SS, et al. Novel gene fusion of PRCC-MITF defines a new member of MiT family translocation renal cell carcinoma: clinicopathological analysis and detection of the gene fusion by RNA sequencing and FISH. Histopathology. 2018 Apr 1;72(5):786–94.
63. Malouf GG, Camparo P, Molini V, Dedet G, Oudard S, Schleiermacher G, et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas: clinical features, biological behavior and prognostic factors. J Urol. 2011 Jan;185(1):24–9.
64. Bakouny Z, Sadagopan A, Ravi P, Metaferia NY, Li J, AbuHammad S, et al. Integrative clinical and molecular characterization of translocation renal cell carcinoma. Cell Rep. 2022 Jan 4;38(1).
65. 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.
66. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. Postgrad Med J 1962;38(443):507–19.
67. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol. 2012 Apr 1;23(4):973–80.
68. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic Hypernephroma With Reversible Hepatic Dysfunction. Arch Intern Med. 1968 Sep 1;122(3):214–22.
69. Chuang YC, Lin ATL, Chen KK, Chang YH, Chen MT, Chang LS. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. J Urol. 1997;158(5):1684–7.
70. Paul Robertson R, Baylink DJ, Marini JJ, William Adkison H. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1975;41(1):164–7.
71. SANDHU DPS, MUNSON KW, HARROP JS, HOPTON MR, RATCLIFFE WA.

Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. Br J Urol. 1993;72(6):848–50.

72. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol. 1996 Nov 1;14(4):216–22.
73. Dıctor M, Hasserius R. Systemic amyloidosis and non-hematologic malignancy in a large autopsy series. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1981;89(6):411–6.
74. Cherukuri S V., Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. Urology. 1977;10(2):93–7.
75. Mozayen M, Tesfaye A, Katato K. Prognostic significance of degree of anemia in renal cell carcinoma.2012 Feb 10;30:469–469.
76. Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C, Jürgensen JS, Rosenberger C, Morgan N V., et al. Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. Blood 2002 May 15;99(10):3562–5.
77. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. BJU Int. 2000;86(3):203–7.
78. Sidhom OA, Basalaev M, Sigal LH. Renal Cell Carcinoma Presenting as Polymyalgia Rheumatica: Resolution After Nephrectomy. Arch Intern Med. 1993 Sep 13;153(17):2043–5.
79. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012 Dec;188(6 Suppl):2473–81.
80. Kassouf W, Aprikian A, Black P, Kulkarni G, Izawa J, Eapen L, et al. Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: A consensus document reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), and Canadian Urological Association (CUA), December 2015. Can Urol Assoc J. 2016 Feb 1;10(1–2):E46–80.
81. Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. BJU Int. 2018 Feb 1;121(2):176–83.
82. Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of Common Diagnostic Approaches for Evaluation of Asymptomatic Microscopic Hematuria. JAMA Intern Med. 2017 Jun 1;177(6):800–7.

83. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J, et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. Radiology. 1988;169(2):363–5.
84. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. J Urol. 2002 Dec 1;168(6):2457–60.
85. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? Radiology. 2009 Feb;250(2):309–23.
86. Sevcenco S, Spick C, Helbich TH, Heinz G, Shariat SF, Klingler HC, et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography - a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2017 Jun 1;27(6):2239–47.
87. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015 May 1;67(5):913–24
88. Pitra T, Pivovarcikova K, Tupy R, Alaghehbandan R, Barakova T, Travnicek I, et al. Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF-III renal cysts: a multicenter study. World J Urol. 2018 Jun 1 ;36(6):905–11.
89. Woo S, Suh CH, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Diagnostic Performance of CT for Diagnosis of Fat-Poor Angiomyolipoma in Patients With Renal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2017 Nov 1;209(5):W297–307.
90. Young JR, Margolis D, Sauk S, Pantuck AJ, Sayre J, Raman SS. Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. Radiology. 2013 May;267(2):444–53.
91. Vargas HA, Chaim J, Lefkowitz RA, Lakhman Y, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Renal cortical tumors: use of multiphasic contrast-enhanced MR imaging to differentiate benign and malignant histologic subtypes. Radiology. 2012 Sep;264(3):779–88.
92. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, et al. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2009 May;251(2):398–407.
93. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Tochon-Danguy H, et

al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol. 2001 Mar 2;166(3):825–30.

94. Tenant SC, Gutteridge CM. The clinical use of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. Ultrasound. 2016 May 1;24(2):94–103.

95. Jones KM, Solnes LB, Rowe SP, Gorin MA, Sheikhbahaei S, Fung G, et al. Use of quantitative SPECT/CT reconstruction in 99mTc-sestamibi imaging of patients with renal masses. Ann Nucl Med. 2018 Feb 1;32(2):87–93.

96. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. J Urol. 2016 May 1;195(5):1340–7.

97. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol. 1987;148(1):59–63.

98. Nayak JG, Patel P, Saarela O, Liu Z, Kapoor A, Finelli A, et al. Pathological Upstaging of Clinical T1 to Pathological T3a Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis of Short-term Outcomes. Urology. 2016 Aug 1;94:154–60.

99. Semelka RC, Patrick Shoenut J, Magro CM, Kroeker MA, Macmahon R, Greenberg HM. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. J Magn Reson Imaging. 1993;3(4):597–602.

100. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(6):2126–8.

101. Steffens MG, Mulders PFA, Brouwers AH, Oyen WJG. Re: Clinical role of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol. 2002 Nov 1;168(5):2127–8.

102. 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. J Urol. 2009 Nov;182(5):2132–6.

103. 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. J Urol. 2010 Apr;183(4):1309–16.

104. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in

renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655–63.

105. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, De La Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer. 2007 Mar 1;109(5):868–74.
106. 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 Int. 2009 Jan;103(2):165–70.
107. Karnofsky DA BJ. No Title. In: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. 1949. p. 191–205.
108. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Jan 1;5(6):649–55.
109. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17(8):2530–40.
110. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001 Mar 15;19(6):1649–57.
111. Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. Clin Genitourin Cancer. 2006;5(3):206–11.
112. Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, Kim H, Han KR, Huang Y, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. J Urol. 2004;171(6 I):2461–6.
113. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, Parker AS, Leibovich BC, Jiang Z, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. Cancer. 2008 Apr 1;112(7):1471–9.
114. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, Schultz N, Chen YB, Gonen M, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. Clin Cancer Res. 2013 Jun 15;19(12):3259–67.

115. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda BA, Rock KL, et al. Oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. Cancer. 2008 Jun 15;112(12):2676–82.
116. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):141–8.
117. 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 Aug 15;119(16):2999–3006.
118. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J lyun, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar 1;16(3):293–300.
119. 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. Eur Urol. 2017 Feb 1;71(2):204–9.
120. Yip S, Wells C, Moreira RB, Wong A, Srinivas S, Beuselinck B, et al. Real world experience of immuno-oncology agents in metastatic renal cell carcinoma: Results from the IMDC. J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35:492–492.
121. 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. J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):591–7.
122. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
123. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. J Urol. 2009 Nov;182(5):2172–6.
124. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj G V., et al. Chronic kidney

disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2006 Sep;7(9):735–40.

125. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
126. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. J Urol. 2008;179(2):468–73.
127. Weight CJ, Larson BT, Gao T, Campbell SC, Lane BR, Kaouk JH, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. Urology. 2010 Sep;76(3):631–7.
128. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2012;188(1):51–7.
129. Shuch B, Lam JS, Belldegrun AS. Open partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma. Curr Urol Rep. 2006 Jan;7(1):31–8.
130. Hollingsworth JM, Miller DC, Dunn RL, Montgomery JS, Roberts WW, Hafez KS, et al. Surgical management of low-stage renal cell carcinoma: Technology does not supersede biology. Urology. 2006 Jun;67(6):1175–80.
131. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. JAMA . 2012 Apr 18;307(15):1629–35.
132. Blom JHM, 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. Eur Urol. 2009 Jan;55(1):28–34.
133. Shi X, Feng D, Li D, Zhang F, Wei W. The Role of Lymph Node Dissection for Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2022 Jan 12;11
134. 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 Int. 2002;89(6):517–22.

135. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. J Urol. 2009 May;181(5):2009–17.
136. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, Kavoussi LR, Allaf ME. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. BJU Int. 2009;103(10):1355–8.
137. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2016 Oct 1;196(4):989–99.
138. Chan VWS, Abul A, Osman FH, Ng HHL, Wang K, Yuan Y, et al. Ablative therapies versus partial nephrectomy for small renal masses - A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2022 Jan 1;97.
139. 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. Lancet (London, England). 2016 May 14;387(10032):2008–16.
140. 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 locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). J Clin Oncol. 2017 May 20;35:4507–4507.
141. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2018 Dec 1;29(12):2371–8.
142. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, 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. Eur Urol. 2018 Jan 1;73(1):62–8.
143. Laukhtina E, Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Pradere B, Schuettfort VM, et al. Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. Urol Oncol. 2021 Nov 1;39(11):764–73.
144. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y-H, et al.

Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683–94.

145. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3378–88.
146. 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. J Urol. 2011 Jan;185(1):60–6.
147. Ouzaid I, Capitanio U, Staehler M, Wood CG, Leibovich BC, Ljungberg B, et al. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2019 Mar 1;2(2):141–9.
148. Meyer E, Pasquier D, Bernadou G, Calais G, Maroun P, Bossi A, et al. Stereotactic radiation therapy in the strategy of treatment of metastatic renal cell carcinoma: A study of the Getug group. Eur J Cancer. 2018 Jul 1;98:38–47.
149. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 1993;20(2):303–21.
150. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. Cancer Treat Rev. 1988;15(3):195–209.
151. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. J Urol. 2007 May;177(5):1698–702.
152. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane database Syst Rev. 2005 Jul 19;(1).
153. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. Cancer. 2008 Jul 15;113(2):293–301.
154. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003 Aug 15;21(16):3127–32.

155. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
156. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1289–300.
157. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev VB, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2021 Mar 20;39(9):1029–39.
158. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829–41.
159. McKay RR, Bosse D, Xie W, Wankowicz SAM, Flaifel A, Brandao R, et al. The Clinical Activity of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Cancer Immunol Res. 2018 Jul 1;6(7):758–65.
160. Lee CH, Voss MH, Carlo MI, Chen YB, Zucker M, Knezevic A, et al. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. J Clin Oncol. 2022;40(21):2333–41.
161. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103–15.
162. 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. N Engl J Med. 2003 Jul 31;349(5):427–34.
163. 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. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584–90.
164. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2516–24.
165. Ciccarese C, Iacovelli R, Brunelli M, Massari F, Bimbatti D, Fantinel E, et al. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised

clinical trials comparing VEGFR-TKis versus mTORi-targeted therapies. Eur J Cancer. 2017 Sep 1;83:237–46.

166. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
167. Hainsworth JD, Rubin MS, Arrowsmith ER, Khatcheressian J, Crane EJ, Franco LA. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. Clin Genitourin Cancer. 2013 Sep;11(3):270–5.
168. 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. Lancet (London, England). 2011;378(9807):1931–9.
169. 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. J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3312–8.
170. 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. J Clin Oncol. 2017 Feb 20;35(6):591–7.
171. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Balzer-Haas N, George DJ, Heng DYC, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet (London, England). 2021 Feb 20;397(10275):695–703.
172. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473–82.
173. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol. 2020 Jan 1;21(1):95–104
174. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, Lara PN, Mack PC, Dutcher J, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell

cancer: SWOG S0317. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5788–93.

175. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271–81.
176. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
177. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. Semin Cancer Biol. 2012 Feb;22(1):33–40.
178. Bugada D, Allegri M, Lavand'Homme P, De Kock M, Fanelli G. Inflammation-based scores: a new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients. Biomed Res Int. 2014;2014.
179. Susok L, Said S, Reinert D, Mansour R, Scheel CH, Becker JC, et al. The pan-immune-inflammation value and systemic immune-inflammation index in advanced melanoma patients under immunotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Nov 1;148(11).
180. Mirili C, Yılmaz A, Demirkan S, Bilici M, Basol Tekin S. Clinical significance of prognostic nutritional index (PNI) in malignant melanoma. Int J Clin Oncol. 2019 Oct 1;24(10):1301–10.
181. Yekedüz E, Tural D, Ertürk İ, Karakaya S, Erol C, Ercelep Ö, et al. The relationship between pan-immune-inflammation value and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab in the second line and beyond: a Turkish oncology group kidney cancer consortium (TKCC) study. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Dec 1;148(12):3537–46.
182. Yasar HA, Bir Yucel K, Arslan C, Ucar G, Karakaya S, Bilgin B, et al. The relationship between prognostic nutritional index and treatment response in patients with metastatic renal cell cancer. J Oncol Pharm Pract. 2020 Jul 1;26(5):1110–6.
183. Sirohi D, Smith SC, Agarwal N, Maughan BL. Unclassified renal cell carcinoma: diagnostic difficulties and treatment modalities. Res Reports Urol. 2018;10:205.
184. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. Ann Oncol. 2012 Apr 1;23(4):973–80.
185. Wei H, Miao J, Cui J, Zheng W, Chen X, Zhang Q, et al. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell

carcinoma: analysis based on the SEER database. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).

186. Heng DYC, 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. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
187. Kwon WA, Kim S, Kim SH, Joung JY, Seo HK, Lee KH, et al. Pretreatment Prognostic Nutritional Index Is an Independent Predictor of Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Targeted Therapy. Clin Genitourin Cancer. 2017 Feb 1;15(1):100–11.
188. Tang Y, Liang J, Liu Z, Zhang R, Zou Z, Wu K, et al. Clinical significance of prognostic nutritional index in renal cell carcinomas. Medicine (Baltimore) 2021 Mar 12;100(10):e25127.
189. Kim S Il, Kim SJ, Kim SJ, Cho DS. Prognostic nutritional index and prognosis in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol. 2021 Oct 1;39(10):623–30.
190. Cai W, Zhong H, Kong W, Dong B, Chen Y, Zhou L, et al. Significance of preoperative prognostic nutrition index as prognostic predictors in patients with metastatic renal cell carcinoma with tyrosine kinase inhibitors as first-line target therapy. Int Urol Nephrol. 2017 Nov 1;49(11):1955–63.
191. Yekedüz E, Tural D, Ertürk İ, Karakaya S, Erol C, Ercelep Ö, et al. The relationship between pan-immune-inflammation value and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab in the second line and beyond: a Turkish oncology group kidney cancer consortium (TKCC) study. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Dec 1;148(12).
192. Martini DJ, Kline MR, Liu Y, Shabto JM, Carthon BC, Russler GA, et al. Novel risk scoring system for metastatic renal cell carcinoma patients treated with cabozantinib. Cancer Treat Res Commun. 2021 Jan 1;28.
193. Martini DJ, Liu Y, Shabto JM, Carthon BC, Hitron EE, Russler GA, et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Oncologist. 2020 Mar 1;25(3):e484–91.
194. Rebuzzi SE, Signori A, Banna GL, Maruzzo M, De Giorgi U, Pedrazzoli P, et al. Inflammatory indices and clinical factors in metastatic renal cell carcinoma patients

treated with nivolumab: the development of a novel prognostic score (Meet-URO 15 study). Ther Adv Med Oncol. 2021;13.

195. Yamamoto Y, Matsuyama H, Matsumoto H, Sakano S, Fuji N, Oba K, et al. Prognostic value of risk stratification using blood parameters for nivolumab in Japanese patients with metastatic renal-cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2020 Dec 23;50(2):214–20.
196. Gu L, Ma X, Xie Y, Li H, Wang L, Chen L, et al. Pretreatment Lymphocyte to Monocyte Ratio is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2017 Jun 1;15(3):e369–77.
197. Bolzacchini E, Giordano M, Bertù L, Bregni M, Nigro O, Galli L, et al. Prognostic role of hematologic parameters of metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Tumori. 2022 Oct 1;108(5):502–9.
198. Park TJ, Cho YH, Chung HS, Hwang EC, Jung SH, Hwang JE, et al. Prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio in patients receiving first-line tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell cancer. Springerplus. 2016 Dec 1;5(1).
199. Yanagisawa T, Mori K, Katayama S, Mostafaei H, Quhal F, Laukhtina E, et al. Hematological prognosticators in metastatic renal cell cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Immunotherapy. 2022 Jun 1;14(9):709–25.
200. Chen X, Meng F, Jiang R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Nov 11;11.
201. Kim SH, Park EY, Joo J, Chung J. The De Ritis and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios May Aid in the Risk Assessment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Oncol. 2018;2018.
202. Nader Marta G, Isaacsson Velho P, Bonadio RRC, Nardo M, Faraj SF, de Azevedo Souza MCL, et al. Prognostic Value of Systemic Inflammatory Biomarkers in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Pathol Oncol Res. 2020 Oct 1;26(4):2489–97.
203. Chrom P, Stec R, Bodnar L, Szczylik C. Incorporating Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Place of Neutrophil Count and Platelet Count Improves Prognostic Accuracy of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model. Cancer Res Treat. 2018 Jan 1;50(1):103–10.
204. Chrom P, Zolnierek J, Bodnar L, Stec R, Szczylik C. External validation of the systemic immune-inflammation index as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma and

its implementation within the international metastatic renal cell carcinoma database consortium model. Int J Clin Oncol. 2019 May 15;24(5):526–32.

205. Teishima J, Inoue S, Hayashi T, Matsubara A, Mita K, Hasegawa Y, et al. Impact of the systemic immune-inflammation index for the prediction of prognosis and modification of the risk model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line tyrosine kinase inhibitors. Can Urol Assoc J. 2020 Jun 4;14(11).
206. Bugdayci Basal F, Karacin C, Bilgetekin I, Oksuzoglu OB. Can Systemic Immune-Inflammation Index Create a New Perspective for the IMDC Scoring System in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? Urol Int. 2021 Jun 1;105(7–8):666–73.
207. Yücel KB, Yekedüz E, Karakaya S, Tural D, Ertürk İ, Erol C, et al. The relationship between systemic immune inflammation index and survival in patients with metastatic renal cell carcinomatreated withtyrosine kinase inhibitors. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1):16559.