



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK RENAL HÜCRELİ
KANSERLERDE NİVOLUMAB ETKİNLİĞİNİ
PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER

Dr. Murat ÖZER
UZMANLIK TEZİ

İstanbul
2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERLERDE
NİVOLUMAB ETKİNLİĞİNİ PREDİKTE EDEN
FAKTÖRLER

Dr. Murat ÖZER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Sinan KOCA

İstanbul
2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Murat ÖZER'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERLERDE NİVOLUMAB ETKİNLİĞİNİ PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JURİ ÜYELERİ

İMZA

Tez danışmanı :

Dr. Öğr. Üyesi. Sinan KOCA
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi

.....

Üyeler :

Doç..Dr. Abdilkerim OYMAN
Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi

.....

Prof.Dr Banu MESÇİ

.....

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir
Hastanesi

Tıpta Uzmanlık Tezinin savunma tarihi: 20.12.2022

YAZAR BİLDİRİMİ

‘METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERLERDE NİVOLUMAB ETKİNLİĞİNİ PREDİKTE EDEN FAKTÖRLER’ isimli uzmanlık tezinde Dr. Murat ÖZER;

- ☐ Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- ☐ Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- ☐ Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- ☐ Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- ☐ Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

İstanbul, 20.12.2022

Dr. Murat ÖZER

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Murat ÖZER



Teşekkür

4 yıllık eğitim süresince bizden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm değerli hocalarıma

Uzmanlık sürecinde bana destek olan hiçbir yardımı esirgemeyen değerli eşim Dr.Funda ÖZER ve değerli ailem annem, babam ve ablama ,bir zamanlar birlikte çalışma ve kendisinden eğitim alma fırsatı bulduğum değerli Uzm.Dr.İlker Nihat Ökten 'e teşekkür ederim

Dr. Murat ÖZER

ÖZET

Metastatik Renal Hücreli Kanserlerde Nivolumab Etkinliğini Predikte Eden

Faktörler

Amaç: Böbrek kanseri teorik olarak kemoterapiye dirençli tümörlerdendir ve immun sıcak tümörlerdendir. Son 2 dekada kadar tedavide interferon etkisi sınırlı yegane ilaç iken son 2 dekada anjiogenez inhibitörü tirozin kinaz inhibitörleri ve immunoterapi ajanları umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bizde çalışmamızda bu umut verici ajanlardan ülkemizde geri ödeme kapsamına yakın dönemde girmiş olan nivolumab isimli immunoterapi ajanının etkinliğini predikte eden faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: 3 merkezde mRCC tanısı ile takip edilen 60 hastasının verileri retrospektif incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG PS, başlangıç evreleri, nefrektomi durumu, patolojik alt grubu, grade,tümör çapı, sarkomatid diferensiyasyon durumu,renal ven invazyon durumu, ipsilateral adrenal invazyon durumu, TNM evresi, metastaz bölgesi, MSKCC risk skoru, tümör taraf durumu, tanı anı ve nivolumab(immunoterapi) öncesi hemogram parametreleri(hemoglobin, lokosit,nötrofil,lenfosit,platelet), biyokimyasal olarak LDH, ALT,kreatinin ve kalsiyum değerleri, PET-CT suvmax değerleri ve palyatif radyoterapi alıp almadığı parametreleri kaydedildi.

Bulgular: Verilerimiz, tedavi öncesi rölatif lökosit artışı, hemoglobin düşüklüğü ve immunoterapi öncesi rölatif trombosit yüksekliği ve karaciğer metastaz varlığının tüm sağ kalımda istatistiksel anlamlı bulunmuştur.(sırasıyla; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,033$; $p=0,045$; $p<0,05$). Tedavi öncesi hemoglobin düşüklüğü , immünoterapi öncesi rölatif lenfosit artışı , tümör çapı, akciğer metastazı ve karaciğer metastazı değişkenlerinin PFS üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,033$; $p=0,018$; $p=0,026$; $p=0,049$; $p=0,024$; $p<0,05$).

Sonuç : Sonuç olarak mRCC tanılı nivolumab tedavisi alan hastalarda metastatik evre başlangıcında hemoglobin düşüklüğü , rölatif lökosit artışı genel sağ kalımda negatif prognostik belirteç iken immunoterapi öncesi rölatif trombosit yüksekliği ,karaciğer ve akciğer metastaz varlığı, tümör çapı , rölatif lenfosit artışı negatif prediktif belirteç

olarak saptanmıştır.Bu belirteçlerin potansiyel prediktif ve prognostik gücünü pekiştirmek için ileri dönük ve daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler;



ABSTRACT

Predicting Factors of Nivolumab Efficacy in Metastatic Renal Cell Cancers

Objective: Kidney cancer is one of the theoretically resistant tumors to chemotherapy and immune-warm tumors. Until the last 2 decades, interferon was the only drug with limited effect in the treatment, while in the last 2 decades, angiogenesis inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy agents have shown promising results. In our study, we aimed to reveal the factors that predict the effectiveness of the immunotherapy agent named nivolumab, which is one of these promising agents, which has recently been included in the scope of reimbursement in our country.

Method: The data of 60 patients followed up with the diagnosis of mRCC in 3 centers were analyzed retrospectively. Patients' age, gender, ECOG PS, initial stages, nephrectomy status, pathological subgroup, grade, tumor diameter, sarcomatoid differentiation status, renal vein invasion status, ipsilateral adrenal invasion status, TNM stage, metastasis sites, MSKCC risk score, tumor side status Hemogram parameters (hemoglobin, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet), biochemical LDH, ALT, creatinine and calcium values, PET-CT suvmax values and whether or not he received palliative radiotherapy were recorded at the time of diagnosis and before nivolumab (immunotherapy).

Results: Our data showed that the presence of relative high leukocyte anemia before treatment and the presence of relative high platelet and liver metastases before immunotherapy were statistically significant in overall survival (respectively; $p=0.003$; $p=0.033$; $p=0.033$; $p=0.045$; $p<0.05$). The effects of pretreatment low hemoglobin, pre-immunotherapy relative lymphocyte increase, tumor diameter, lung metastasis and liver metastasis variables on PFS were found to be statistically significant.

Conclusion: As a result, in patients with mRCC diagnosed with nivolumab treatment, anemia and relative leukocyte increase at the beginning of the metastatic stage are negative prognostic markers in overall survival, while relative platelet elevation, presence of liver and lung metastases, tumor diameter and relative lymphocyte increase before immunotherapy were found to be negative predictive markers. Further

prospective and more comprehensive studies are needed to consolidate its prognostic power.

Keywords;



İÇİNDEKİLER

ONAY	I
YAZAR BİLDİRİMİ	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
TABLolar	XII
ŞEKİLLER	XIII
KISALTMALAR	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	2
2.1.1. Hastalığın Yayılımı	2
2.1.2. Mortalite.....	3
2.2. Kabul Görmüş Risk Faktörleri.....	4
2.2.1. Sigara.....	4
2.2.2. Hipertansiyon	5
2.2.3. Obezite.....	5
2.2.4. Edinsel kistik böbrek hastalığı ve kronik böbrek hastalığı.....	5
2.2.5. Mesleki maruziyetler	5
2.2.6. Analjezikler.....	6
2.2.7. Genetik faktörler	7
2.2.8. Sitotoksik Kemoterapi	7
2.2.9. Kronik hepatit C enfeksiyonu	8
2.2.10. Orak Hücre hastalığı.....	8
2.2.11. Böbrek taşı	8
2.3. Riski Modifiye Eden Diğer Faktörler.....	8
2.3.1. Diyabetes mellitus	8
2.3.2. Alkol	8
2.3.3. Diğer Faktörler.....	9
2.3.4. Çocukluk kanserinden kurtulanlar	9

2.4. Patoloji	9
2.4.1. Berrak hücreli karsinomlar	10
2.4.2. Berrak hücreli karsinomda genetik değişiklikler.....	11
2.4.3. Von Hippel-Lindau geni	11
2.4.4. PBRM1 geni.....	11
2.4.5. BAP1 geni.....	12
2.4.6. Histon modifiye edici genlerin inaktivasyonu	12
2.4.7. Ubikuitin aracılı proteoliz yolu (UMPP).....	12
2.4.8. Hücre bölünmesindeki anormallikler	12
2.4.9. Sarkomatoid özellikli renal hücreli karsinom	13
2.4.10. Histoloji.....	13
2.4.11. Papiller karsinomlar	15
2.4.12. Kromofob karsinomlar	16
2.4.13. Onkositomlar	17
2.4.14. Toplayıcı kanal tümörleri.....	18
2.4.15. Translokasyon renal hücreli karsinom (MiT/TFE ilişkili RCC)	19
2.4.16. Diğer tümör tipleri	20
2.5. Klinik Bulgular	20
2.5.1. Semptomlar ve bulgular :.....	21
2.5.2. Paraneoplastik semptomlar	21
2.5.2.1. Anemi	22
2.5.2.2. Hepatik disfonksiyon	22
2.5.2.3. Ateş	22
2.5.2.4. Hiperkalsemi.....	22
2.5.2.5. Eritrositozis.....	23
2.5.2.6. Sekonder amiloidoz.....	23
2.5.2.7. Trombositoz	23
2.5.2.8. Polimiyaljiya romatika	23
2.6. Tanısal Değerlendirme.....	23
2.6.1. BT ve USG:	23
2.6.2. MRI	24
2.6.3. Anjiyografi.....	24

2.7. Doku Tanısı.....	24
2.8. Evreleme Çalışmaları.....	25
2.8.1. Abdominal BT	25
2.8.2. Diğer görüntüleme yöntemleri	25
2.8.3. Patoloji	26
2.9. TNM Evrelemesi.....	26
2.10. Tedavi.....	28
2.10.1. Frontline mRCC Yönetimi	28
2.10.1.1. Risk Sınıflandırması	28
2.10.1.2. Sitoredüktif Nefrektomi.....	28
2.10.1.3. Aktif İzlem (Aktif Süveyans)	29
2.10.1.4. Birinci Basamak Tedavi	30
2.10.1.5. Frontline mRCC'de Tedavi Hususları	35
2.10.1.6. Adjuvan Tedavi Sonrası Tedavi	38
2.11. Tedavi-Refrakter mRCC	39
2.12. Non-Clear Cell VE Herediter mRCC.....	41
2.13. Diğer Değerlendirmeler Ve Cevapsız Sorular	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	46
4.1. SAĞKALIM ANALİZİ	53
4.2. İstatistiksel İncelemeler	66
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR	71
Ekler	97
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	97

TABLÖLAR

Tablo 1. Böbrek kanseri TNM evrelemesi	27
Tablo 2. Pratiği Değiştiren Tedavi Naif mRCC Hastalarında yapılan FazIII Çalışmaları	37
Tablo 3. Tanımlayıcı Özelliklere Göre Mortaliteye İlişkin Karşılaştırmalar	46
Tablo 4. Mortaliteye Göre Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi	47
Tablo 5. Mortaliteye Göre Biyokimya ve Pet-CT Parametrelerinin Değerlendirilmesi	48
Tablo 6. Mortaliteye İlişkin Tümör Özellikleri Karşılaştırmaları.....	50
Tablo 7. Mortaliteye İlişkin Tümör İle ilgili Karşılaştırmalar	51
Tablo 8. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin univariate ve multivariate değerlendirmeleri	566
Tablo 9. Nivolumab Prognozu üzerine etkili risk faktörlerinin univariate ve multivariate değerlendirmeleri	611

ŞEKİLLER

Şekil 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde renal hücreli kanser insidansı ve mortalitesinde zamansal eğilimler.....	4
Şekil 2. mRCC Yönteminin Klinik İncelemesi.....	31
Şekil 3. Tüm Olgularda Sağkalım Grafiği	54
Şekil 4. Tüm Olgularda Nüksüz Sağkalım Grafiği.....	55
Şekil 5. Tedavi Öncesi WBC'nin Mortaliteye Etkisi.....	57
Şekil 6. Tedavi Öncesi HB'nin Mortaliteye Etkisi	58
Şekil 7. İmmün Terapi Öncesi PLT'nin Mortaliteye Etkisi.....	59
Şekil 8. Karaciğer Metastazı Varlığının Mortaliteye Etkisi.....	60
Şekil 9. Tedavi Öncesi HB'nin Nivo Prognozuna Etkisi.....	62
Şekil 10. İmmün Terapi Öncesi Lenfosit Değerinin Nivo Prognozuna Etkisi.....	63
Şekil 11. Tümör Çapının Nivo Prognozuna Etkisi.....	64
Şekil 12. Akciğer Metastazının Nivo Prognozuna Etkisi.....	65

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
AKT	: Protein-Kinaz B
ALP	: Alkalen Fosfataz
ARE	: NRF2-Antioksidan Yanıt Elemanı
AS	: Aktif İzlem
BAP-1	: BRCA1 Bağlantılı Protein 1
BMI	: Vücut Kütle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCND1	: Siklin D1
ccRCC	: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom
CDKN2A	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü
CN	: Sitoredüktif Nefrektomi
CR	: Tam Yanıt
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
DFS	: Plaseboya Kıyasla Hastalıksız Sağkalım
DM	: Diabetes Mellitus
FASN	: Fatty Acid Sentez Gen
FDA	: ABD Gıda Ve İlaç Dairesi

FH	: Fumarat Hidrataz
GA-CI	: Güven Aralığı
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GMCSF	: Granülosit Monosit Koloni Stimule Edici Faktör
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HLRCC	: Herediter Leiomyomatozis Ve Renal Hücreli Kanser
ICI	: İmmune Checkpoint İnhibitor
IL-6	: İnterlökin 6
IMDC	: Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Veya Uluslararası Metastatik RCC Veri Tabanı Konsorsiyumu
INI1	: Tümör Baskılayıcı Gen SMARCB1’de
ITT	: Intent-To-Treat (ITT)
irAE	: İmmün İlişkili Advers Olaylar
JARIDQC	: Jumonji AT-Rich İnteraktif Domain 1C
KC	: Karaciğer
KIT	: Tirozin Protein Kinaz
MET	: Mezenkim Epitelyal Geçiş Geni
mOS	: Medyan Tüm Sağkalım
mPFS	: Ortalama Progresyonsuz Geçen Zaman
mRCC	: Metastatik Renal Hücreli Karsinoma

MRI	: Magnetik Rezonans
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
nccRCC	: Berrak Hücreli Olmayan Renal Hücreli Karsinoma
NF2	: Nörofibramatozis Tip2
NIH-AARP	: National Institutes Of Health And American Association For Retired Persons
NR	: Not Reach
ORR	: Objektif Yanıt Oranı
OS	: Tüm Sağ Kalım
PD	: Hastalık Progresyonu
PD-1	: Programlanmış Hücre Ölümü Reseptörü 1
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PIK3	: Fosfatidilinositol-4, 5-Bifosfat 3-Kinaz
PLCO	: Prostat, Akciğer, Kolorektal Ve Yumurtalık Kanseri Tarama Çalışmasında
PTHrP	: Parathormon Benzeri Peptid
QOL	: Yaşam Kalitesi
RCC	: Renal Hücreli Karsinoma
RMC	: Renal Medüller Karsinom
RR	: Rölatif Risk
RT	: Radyoterapi

SOC	: Standard Of Care
SWI/SNF	: Switch / Sakkaroz Fermente Edilemez) Kromatin Yeniden Modelleme Kompleksi
TCA	: Trikarboksilik Asit
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TERT	: Telomeraz Ters Transkriptaz
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TNM	: Tümör Nekroz Metastaz
TP53	: Tümör Baskılayıcı Geni Ras Ailesi
TSC	: Multiple Onkositomlar Tüberoskleroz Kompleksi
UMPP	: Ubikuitin Aracılı Proteoliz Yolu
VDL	: Von Hippel-Lindau
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
TTF	: Tedavi Yetersizliğine Kadar Geçen Süre
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
PLR	: Platelet lenfosit oranı
NMR	: Nötrofil monosit oranı
NR	: Not reached

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek kanserleri dağılımı bölgeden bölgeye değişebileceği gibi dünyada yaklaşık 400000 kişi tanı almakta ve 170000 kişi hayatını kaybetmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla 1.5 kat daha fazla görülmekle birlikte pik yaşı 60-70 yaş arasındır [1]. Böbrek kanseri teorik olarak kemoterapiye dirençli tümörlerdendir ve immuno sıcak tümörlerdendir [2]. Bilinen risk faktörleri arasında tütün kullanımı [3], hipertansiyon ve obezite [4] bulunmaktadır. Böbrek kanserleri farklı genetik ve moleküler değişiklikler nedeni ile ortaya çıkan çoklu histolojik alt gruplu kanserlerdendir. Şeffaf hücreli, papiller ve kromofob tipler tüm böbrek kanserlerinin %85-90'ını oluşturur. Papiller adenom, multioküler kistik şeffaf hücreli karsinom, onkositik kromofob tümör, toplayıcı tübüllerin bellini tümörü, renal medüller karsinoma daha az sıklıkla karşılaşılan histolojik alt tiplerdir [5]. The International Society of Urological Pathology Vancouver Consensus Statement bu histolojik alt tiplere ek olarak tubulokistik, kazanılmış kistik hastalık ilişkili, şeffaf hücreli tübülopapiller, mikroftalmi ailesel translokasyon, herediter leyomiyomatozis renal hücreli karsinom beş epitelyal subtip daha tanımlamıştır [6]. Nötrofil lenfosit oranı tüm kanser türlerinde prediktif markerlardan biridir. Nivolumab tedavisi alan hastalarda başlangıç değerinin survey ile ilişkili olmasada tedaviden 3-4 hafta sonra survey üzerine güçlü prediktif bir marker olarak saptanmıştır. Nivolumab tedavisinin toksisitesinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada artmış eozonofil değerlerinin toksisite ilişkili olduğu saptanmıştır [7]. Nivolumab tedavisi alan 173 hastanın alındığı bir diğer çalışmada nivolumab etkinlik ve güvenliği değerlendirildi. mRCC takiplerinde nivolumab tedavisinin etkin olduğu gözlemlendi [8].

2. GENEL BİLGİLER

Renal hücreli karsinomlar renal korteksten köken alırlar ve primer renal neoplazmların yaklaşık %80-85'ini oluştururlar. Renal pelvisin transizyonel hücreli karsinomu ise ikinci en sık olanıdır (yaklaşık %8). Onkositomalar, toplayıcı tübül tümörleri ve renal sarkomlar gibi parankimal epitel tümörler ise daha az sıklıkla görünür. Orak hücre hastalığında görülen renal medüller karsinom, RCC'nin nadir formlarından biriyken, Nöroblastom ve Wilms tümörü çocuklarda yaygındır ve tüm primer renal tümörlerin yaklaşık %5-6'sını oluşturur [9].

2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Küresel olarak bakıldığında, renal hücreli karsinomun (RCC) insidansı bölgeden bölgeye geniş çapta farklılık gösterir [1]. Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da[3]en yüksek görülme oranına sahiptir [10]. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 80.000 yeni RCC vakası saptanırken, yıllık RCC'ye bağlı 14.000'e yakın ölüm olmaktadır [11]. Dünya çapında ise her yıl yaklaşık 400.000 üzerinde yeni RCC vakası saptanırken, yıllık 170.000 üzerinde renal kanserlere bağlı ölüm olmaktadır [12].

RCC erkeklerde kadınlara kıyasla 2 kat daha fazla görülmektedir [11]. RCC, 40 yaş altında ve çocuklarda nadirdir. Ağırlıklı olarak yaşamın 6 ila 8. dekatında ortaya çıkar ve ortalama tanı yaşı 64 yaş civarındır [13–15].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Asya kökenli Amerikalı hastalar veya Pasifik Adalı hastalar, Amerika içerisindeki diğer etnik kökenlere sahip hastalarla karşılaştırıldığında, en düşük böbrek kanseri insidansına sahiptir. Afrika kökenli Amerikalı hastalar için beş yıllık sağkalım oranı, Beyaz Amerikalı hastalarınki ile benzerdir [11].

2.1.1. Hastalığın Yayılımı

2009'dan 2015'e kadar olan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) kayıtlarından elde edilen veriler RCC'li hastaların prezantasyonu sırasında hastalığın yayılımını göstermektedir [16].

*Lokalize hastalık (böbrek ile sınırlı) : %65

*Bölgesel hastalık (bölgesel lenf düğümlerine yayılmış) : %17

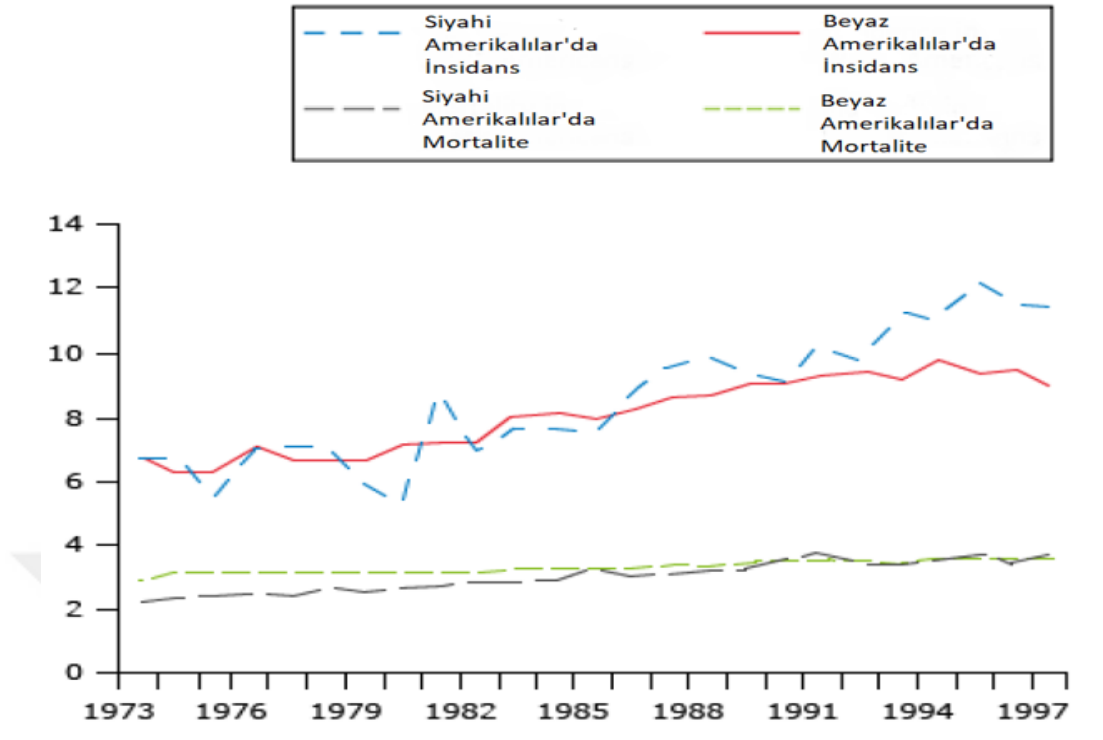
*Metastatik hastalık : %16

*Derecelenmemiş : %3

SEER kayıtlarındaki 29.000'den fazla vakanın analizinde, tümörlerin prezantasyonu sırasında tümörlerin boyutunda sürekli bir azalma olmuştur [17]. Bunun abdominal görüntülemelerde yüksek sayıda insidental tümörlerin tespit edilmesinden ötürü olması muhtemeldir. Örneğin, Ulusal Kansere Veritabanından alınan verilere göre, evre I tümör boyutları 1993'te ortalama 4,1 cm iken 2003'te 3,6 cm'ye düştüğü saptanmıştır [17]. Geliştirilmiş görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan asemptomatik RCC'lerin klinik olarak anlamlı olup olmadığı belirsizdir [18].

2.1.2. Mortalite

Son 60 yıl içerisinde, böbrek kanserlerinde 5 yıllık hayatta kalma oranı iki kat artmıştır. 5 yıllık sağkalım, 1954'te %34'ten 1996'da %62'ye ve 2009'dan 2015 yılına kadar da %75'e yükselmiştir [16–19]. Mortalitesine kıyasla RCC'nin insidansı üç kat daha fazla artmıştır (şekil 1) . Hayatta kalma oranlarında ve vaka-ölüm oranlarında iyileşmeler, tümörlerin daha küçük boyutlarda (<4cm) daha erken saptanması ve küratif cerrahi tedaviler sayesinde olmaktadır.



Şekil 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde renal hücreli kanser insidansı ve mortalitesinde zamansal eğilimler

Şekil 1'de belirtildiği gibi, insidans oranları ölüm oranlarından üç kat daha hızlı artıyor, bu da son 25 yılda renal hücreli kanser hastalarında genel sağkalımda bir iyileşme olduğunu göstermektedir. X eksenini her 100.000'deki oranı, Y eksenini yılları göstermektedir.

2.2. Kabul Görmüş Risk Faktörleri

2.2.1. Sigara

Sigara kullanımı RCC gelişme riskini arttıran bir faktördür. 24 çalışmadan elde edilen bir meta analizde, halen sigara kullananlarda, bırakanlarda ve tüm kullanıcılarda sırasıyla rölatif RCC riski 1.36, 1.16, 1.31 olarak saptanmıştır [20]. Buna ek olarak, artmış sigara kullanımını, hastalığın prezantasyonunda ilerlemiş tümör evresi ile ilişkili olabileceğini (patolojik T3, lenf nodu yayılımı yada metastaz) göstermiştir [21].

2.2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, obeziteden ve antihipertansif kullanımından bağımsız olarak RCC gelişimini predispoze eder [22]. Hipertansiyonla olan yakın ilişkisinden dolayı, bu iki faktörün RCC ile olan bağımsız ilişkisini anlamak zordur [23]. HT ile RCC arasında bu ilişkinin altta yatan biyolojik açıklaması henüz bilinmemektedir [24–29].

2.2.3. Obezite

Erkeklerde ve kadınlarda fazla kilolu olmak RCC için risk faktörüdür [29,30]. Bu veri, National Institutes of Health and American Association for Retired Persons (NIH-AARP)'da yapılan ve prospektif bir çalışma olan, 300.000'den fazla katılımcının olduğu Diet and Health çalışmasından elde edilmiştir [30]. RCC rölatif riskli, başlangıç BMI değerlerine göre progresif olarak artmıştır.

Yeni tanı RCC hastalarında fazla kilolu olmak daha düşük hastalık evresi ve grade'i ile ilişkilir [31]. Buna ek olarak, metastatik ve kilosu fazla olan RCC hastalarında, kilosu normal olan veya normalin altında olan hastalara kıyasla hayatta kalma oranı daha yüksek saptanmıştır [31–33]. Bu hastalarda prognozun daha iyi olmasının sebebi, yağ asidi sentez gen (FASN) ekspresyonunun azalması olabilir.

2.2.4. Edinsel kistik böbrek hastalığı ve kronik böbrek hastalığı

Diyalize giden edinsel polikistik böbrek hastalarında genel popülasyona göre, RCC gelişme riskinin 30 kata kadar arttığı saptanmıştır [34]. Kronik diyaliz hastalarında, edinsel kistik böbrek hastalığı insidansı yaklaşık olarak %35-50'dir ve er yada geç bu hastaların yaklaşık %6'sında RCC gelişir [35]. Diyaliz bağımlı olmayan kronik böbrek hastalarında bile, GFR'nin azalması böbrek kanseri gelişme riskini arttırır [36].

2.2.5. Mesleki maruziyetler

Kadmiyum, asbestoz ve petrol yan ürünleri gibi iş yerinde maruz kalınan toksik maddelerin RCC riskini arttığını bilinmektedir [32–34]. Uluslararası ve çok merkezli olan, 1700'ün üzerinde RCC hastasının ve 2300 sağlıklı bireyin olduğu bir çalışmada asbestoz (RR 1.4, %95 GA 1.1-1.8), kadmiyum (RR 2.0, %95 GA 1.0-3.9)

ve gasoline (RR 1.6, %95 GA 1.2-2.0) maruziyetinin kanser riskini arttırdığı saptanmıştır [37]. Sigara kullanan ve kadmium maruziyeti olan işçilerde RCC insidansı artmış olabilir [38]. Mesleki maruziyet çalışmaları, genellikle maruz kalınan etkenin ayrıntılarının bilinmemesi nedeniyle sınırlıdır. Bu tür karsinogenlere artan maruziyet, von Hippel-Lindau gibi RCC patogenezi ile ilişkili gendeki patojenik varyasyonlarla ilişkili olabilir [39].

Bu gendeki patojenik varyasyonlar ile metal yağ giderici olarak kullanılan ve bir petrol yan ürünü olan trikloroetilen maruziyeti arasındaki ilişki, toksine maruz kaldığı bilinen 44 RCC'li hastada, bilinen toksin maruziyeti olmayan 107 RCC'li hastada ve 97 sağlıklı kontrolde değerlendirildi [40]. Toksin maruziyeti olanların %39'unda VHL geninde spesifik mutasyonel hot spot'lara rastlanırken, toksin maruziyeti olmayanlarda ve sağlıklı bireylerde bu gen mutasyonuna rastlanmadı. Her ne kadar bu veriler kanserojen maruziyeti, spesifik bölgelerdeki gen hasarı ve renal kanser arasında bir bağlantı olduğunu düşündürse de nedenselliğini kanıtlar nitelikte değildir.

2.2.6. Analjezikler

Analjezik kombinasyonları, özellikle fenasetin (ana metaboliti asetaminofendir) ve aspirin içeren bileşiklerin uzun süreli alımı, kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu tür hastalar renal pelvik ve ürotelyal tümörler açısından yüksek risk altındadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda, yoğun aspirin kullanımının, nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımının (NSAIDS) ve asetaminofen kullanımının RCC riskini arttırdığı saptanmıştır, ancak risk oranı kullanılan etkene bağlı olarak değişebilir [41,42].

- 16 yıl boyunca takip edilen 77.525 kadın ve 20 yıl boyunca takip edilen 49.043 erkeği içeren geniş çaplı prospektif bir çalışmadan elde edilen verilerde, RCC geliştirme riskinin ajana göre değiştiği ve düzenli aspirin veya asetaminofen kullanımının RCC gelişimi ile ilişkili olmadığı görülmüştür [42]. Buna karşılık, aspirin olmayan NSAIDs rutin kullanımının RCC riskini arttırdığı (hazard ratio [HR] 1.51, 95% GA 1.12-2.04) ve kullanım sıklığının artması ve kullanım süresinin uzamasının da riski daha çok arttırdığı izlenmiştir.

- Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Kanseri Çalışmasında 1217 RCC vakası ve 1235 kontrolden ve Amerika Birleşik Devletleri Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Yumurtalık Kanseri Tarama Çalışmasında (PLCO) 98.807 katılımcıdan elde edilen verilerde, reçetesiz asetaminofen kullanımının (fakat aspirin veya NSAID'lerinkinde değil) RCC geliştirme riskini artırdığı izlenmiştir [43].

2.2.7. Genetik faktörler

Bir böbrek kanseri tedavisi görmüş hastalarda ikinci bir metakron RCC riski artar. Bu artmış risk genç yaşta RCC olan hastalarda daha belirgindir. Bu durum erken yaşta görülen RCC'nin daha çok genetik bir bileşene bağlı olduğunu düşündürür [43]. Çoğu RCC'nin sporadik olduğu bilinirken, RCC ile ilişkili az sayıda sendrom tanımlanmıştır. Belirli bir genetik hastalığın RCC'yi desteklediği net olarak ortaya konulmuş olmasa bile, birinci derece akrabalarda tümörün olması, 40 yaşından önce tanı alması ve bilateral tipte veya multifokal tipte hastalık olması RCC'yi predispoze eden faktörler arasındadır [44]. Aşık genetik katkının olduğu diğer bireylerde ise kromozom 3 üzerinde anormallikler saptandı [44-48]. Diğer ailelerde ek genetik anormallikler tanımlanmıştır [47,49,50], bu tümörlerin farklı hastalık varlıklarını temsil ettiğini düşündürmektedir.

Kalıtsal polikistik hastalığı olan hastalarda, böbrek disfonksiyonu ya da son dönem böbrek yetersizliği olmasa dahi RCC riski artabilir (Karaciğer ve kolon kanserinde de olduğu gibi). Tayvan'da yapılan bir kohort çalışmasında, kalıtsal polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda, eşleştirilmiş bir kontrol grubuna kıyasla RCC riskinin arttığını gözlemledi (düzeltilmiş HR 2.5, %95 CI 1.3-4.7) [51]. Kalıtsal polikistik böbrek hastalığında görülen böbrek tümörleri sıklıkla bilateral yerleşimlidir, (%12 vs genel popülasyonda görülen sporadik RCC'lerde %1-4), multisentriktir (%28 vs %6) ve sarkomatoid özellik barındırır (%33 vs %1-5) [52,53].

2.2.8. Sitotoksik Kemoterapi

Çocukluk çağındaki maligniteler, otoimmün hastalıklar ve kemik iliği transplantasyon koşullaması için kullanılan sitotoksik kemoterapiler, daha sonraki RCC translokasyonu gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [54].

2.2.9. Kronik hepatit C enfeksiyonu

67.000'den fazla hastayı kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada,kronik hepatit C enfeksiyonun,RCC riskinde belirgin bir artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (HR1.77, %95 CI 1.05-2.98) [55].

2.2.10. Orak Hücre hastalığı

Orak hücre özelliği ve orak hücre hastalığı (yayılımı daha az) olan hastalar renal medüller karsinom açısından risk altındadır.

2.2.11. Böbrek taşı

Böbrek taşı öyküsü hem RCC hem de üst üriner sistemin transisyonel hücreli karsinomu ile ilişkili olabilir [56]. Böbrek taşı olan yaklaşık 63.000 hastadan alınan verileri bir araya toplayan bir meta-analizde, RCC gelişme riski oranı 1.96 (%95 GA 1.24-2.49) olarak saptanmıştır ve bu artmış RCC riski büyük ölçüde erkeklerle sınırlı gibi görünüyordu.Transisyonel hücreli karsinom için risk oranı ise 2.14 (%95 GA 1.35-3.40) idi. Bununla birlikte, çalışma, hatırlama/bildirme yanlılığı ve taşı hastalarda artan tarama sıklığı dahil olmak üzere bir dizi sınırlamaya tabidir. Fakat çalışma, böbrek taşı olan hastalarda artmış tarama sıklığı ve hatırlatma/raporlama yanlılığı gibi bir dizi sınırlamaya maruz kalmıştır.

2.3. Riski Modifiye Eden Diğer Faktörler

2.3.1. Diyabetes mellitüs

Diabetes mellitus öyküsü, bazı çalışmalarda renal hücreli karsinom (RCC) riskinde orta derecede bir artışla ilişkilendirilmiş, ancak diğer çalışmalarda bu ilişki saptanmamıştır [57–60]. Bu durum DM hastalarında, hipertansiyon ve obezite insidansındaki artışla ilişkili olabilir [60].

2.3.2. Alkol

Alkol kullanımının hem kadınlarda hem erkeklerde RCC riski üzerinde koruyucu bir etkisi vardır [61–64].Fakat bu alkole kullanıma başlamak için bir neden olarak görülmemelidir.

Alkolün RCC riski üzerindeki koruyucu etkisi,2012 yılında 20 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizide gösterilmiştir [63].Alkol tüketmeyenlere kıyasla alkol tüketenlerde daha düşük RCC gelişme riskine rastlandı (rölatif risk [RR] 0.85, %95 GA 0.80-0.92) [63]. Sigara kullanımı, BMI yada hipertansiyon öyküsünden bağımsız olarak, hafif (0.01 ila 12.49 g/gün) ve orta (12.5 ila 49.9 g/gün) derecede alkol tüketenlerde RCC riskinde azalma saptandı.

2.3.3. Diğer Faktörler

RCC gelişimini etkileyen diğer risk faktörlerine bakıldığında, işlenmiş etlerden alınan nitrit gibi diyetset faktörler [65], gebelik sayısının artması gibi reproduktif faktörler ve önceki radyasyon terapisi bu faktörler içerisinde [66–68]. Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı RCC riskini düşürebilir[66,67].

2.3.4. Çocukluk kanserinden kurtulanlar

Özellikle çocukluk çağı kanserlerinde böbreğe yönelik RT almış veya sisplatin ile tedavi edilmiş ve çocukluk kanserinden kurtulmuş olanlarda, RCC için artmış risk olduğu en az bir çalışmada öne sürülmektedir [69].

Ortalama 24 yıl boyunca takip edilen,14.000'den fazla sağ kalanın izlendiği Çocukluk Çağı Kanserinden Kurtulanlar Çalışması'nın bir raporunda, hayatta kalanlarda genel popülasyona kıyasla renal karsinom geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu saptandı (standartlaştırılmış insidans oranı 8.0, %95 GA 5.2-11.7). Ancak genel RCC insidansı düşüktü (takip boyunca 26 vaka tespit edildi). Multi-varyant analizde, böbreğe yönelik 5Gy veya daha yüksek radyasyon (RR 3.8, %95 GA 1.6-9.3) ve sisplatin maruziyeti (RR 3.5,95% CI 1.0-11.2) RCC için önemli risk faktörleriydi.

2.4. Patoloji

Önceden 3 cm'den küçük lezyonların iyi huylu adenomları temsil ettiği düşünülse de, artık küçük tümörlerin bile karsinomları temsil edebileceği aşıkardır [70,71]. Sonuç olarak, tek başına boyuta dayalı olarak kötü huylu ve iyi huylu büyüme arasındaki ayrımı yapmak yeterli olmayabilir. Bunun yerine, malign veya iyi huylu bir büyüme arasında ayrım yapmak için temel histolojik kriterler kullanılır.

Önceden, renal hücreli karsinomlar (RCC'ler) hücre tipine ve büyüme paternine göre sınıflandırılıyordu. Bu sınıflandırma, farklı adenokarsinom tiplerinin morfolojisini, büyüme modelini, orijin hücrelerini, histokimyasal ve moleküler temelini daha doğru yansıtacak şekilde değiştirildi [72,73]. Patolojinin prognoz üzerindeki etkisi ayrıca tartışılacaktır.

RCC'nin birkaç farklı alt tipi tanımlanmıştır, bunlar:

- Berrak hücre (tümörlerin yüzde 75 ila 85'i)
- Papiller (kromofilik; yüzde 10 ila 15)
- Kromofob (yüzde 5 ila 10)
- Onkositik (yüzde 3 ila 7)
- Toplama kanalı (Bellini kanalı; çok nadir)
- Translokasyon renal hücreli karsinom (nadir)

RCC'lerin %5'e kadar olan kısmı sınıflandırılmamıştır. İncelenen iki raporda, bu tümörlerin berrak hücreli kanserlere kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğu izlendi [74,75], ancak başka bir raporda, evre ve derece gibi olumsuz klinikopatolojik özellikler için düzeltme yapıldıktan sonra prognozun farklı olmadığı tespit edildi [76].

Sarkomatoid özellikler RCC'nin ayrı bir alt tipi olarak kabul edilmez çünkü sarkomatoid farklılaşma RCC'nin herhangi bir histolojik alttipinde görülebilir.

2.4.1. Berrak hücreli karsinomlar

Proksimal tübülden kaynaklanan ve tipik olarak kromozom 3p delesyonuna sahip olan tiptir [77]. Makroskopik olarak sıklıkla solid tümörlerdir, kistik formuna ise daha az sıklıkla rastlanır. Berrak hücreli karsinomlar, sporadik olarak ortaya çıkabildikleri gibi, spesifik olarak von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı ile de ilişkilidir.

Daha yüksek nükleer grade veya sarkomatoid patern varlığı (özellikle erken evre hastalık) kötü prognoz ile ilişkilidir [78–80].

Öte yandan, kistik berrak hücreli RCC'nin varyantı olan ve nadir görülen multiloküler varyantı, diğer berrak hücreli karsinoma kıyasla daha iyi bir prognozla ilişkilendirilmiştir [81–84].

2.4.2. Berrak hücreli karsinomda genetik değişiklikler

Berrak hücreli karsinomlar, RCC'nin en yaygın alt tipi olduğundan, bu kanserleri genetik değişikliklere dayalı olarak sınıflandırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır [85]. Sporadik VHL-null RCC'de yaygın genetik anormallikler arasında şunlar yer alır [86]:

- Diğerlerinin yanı sıra VHL, BRCA1 bağlantılı protein 1 (BAP-1) ve protein polibromo 1(PBRM1) genleri dahil olmak üzere RCC ile ilişkili birkaç gen içeren 3p kaybı (%91 ila %94).
- Kromozom 5q kazanımı (% 67 ila %69)
- Monozomi veya 14q kısmi kaybı (%42 %45)
- Kromozom 7q kazanımı (%20)
- 8p delesyonu (% 32)
- 9p kaybı (% 29)

RCC'de açıklanan birkaç spesifik gen ve yol değişikliği aşağıda tartışılmaktadır:

2.4.3. Von Hippel-Lindau geni

VHL geni, kromozom 3'te (3p25-26) bulunur ve sporadik RCC'li hastalarda ve VDL'li hastalarda berrak hücreli RCC gelişiminde çok önemli bir rol oynar [87,88].Sporadik RCC'li hastalarda, vakaların çoğunda (örneğin % 58'ten % 91'e) VHL geninde somatik patojenik varyantlar veya promotör hipermetilasyon gözlenir [85,87,89,90].

2.4.4. PBRM1 geni

SWI/SNF ((SWItch / Sakkaroz Fermente Edilemez) kromatin yeniden modelleme kompleksi gen proteini polibromo 1'in (PBRM1) berrak hücreli RCC vakalarının %33-41'inden sorumlu ikincil major gen olduğu olduğu saptanmıştır. İlginç bir şekilde, PBRM1 kromozomu 3p21 ile eşleşir ve bir tümör baskılayıcı gendir [85,90,91].

2.4.5. BAP1 geni

3p'de bulunan BRCA1 ile ilişkili protein 1 (BAP1), berrak hücreli RCC'nin yüzde 10 ila 19'unda mutasyona uğrar ve nükleer deubiquitinaz kodlar [85,90,92]. Bu ubiquitin aracılı proteoliz yolunun (UMPP) büyük bir parçasıdır.

BAP1-mutant tümörlerin agresif olma ve olumsuz patolojik özellikler gösterme olasılığı daha yüksektir, bu da daha kötü sağkalıma yol açar[97,98]. BAP1-mutant tümörlerin agresif olma ve olumsuz patolojik özellikler gösterme olasılığı daha yüksektir, bu da daha kötü sağkalıma yol açar [93,94].

2.4.6. Histon modifiye edici genlerin inaktivasyonu

RCC'de, histon modifikasyonunda yer alan enzimleri kodlayan iki gende [protein 2 içeren SET Domain (SETD2) ve Jumonji AT-rich interaktif domain 1C (JARID1C)] inaktive edici patojenik varyantlar tanımlanmıştır [90]. Bu bulgular, kromatik modifikasyon mekanizmasının RCC patogenezinde önemli rol oynayabileceğini vurgulamaktadır.

2.4.7. Ubikuitin aracılı proteoliz yolu (UMPP)

UMPP, proteazom yolağı ile protein degradasyonu için önemli bir yoldur. UMPP'deki değişiklikler, VHL inaktivasyonunda meydana gelen benzer fonksiyonel sonuçlara (hipoksi gibi) neden olur [95]. Bir çalışmada, UMPP'nin berrak hücreli RCC'de en sık değiştirilen yolak olduğu saptandı [95]. VHL ve BAP1 genleri Ubikuitin aracılı proteoliz yolunun üyeleridir.

2.4.8. Hücre bölünmesindeki anormallikler

Hücre bölünmesini kontrol eden genlerdeki anormallikler de RCC gelişmesinde rol oynayabilir. Ras ailesi genleri ve TP53 tümör baskılayıcı geni bu genlerdendir. TP53 genindeki patolojik varyantlara RCC'de daha az sıklıkla rastlansa bile [96], tümörlerin yaklaşık yarısında p53 proteinin overekspresyonu saptanmıştır [96]. P53 overekspresyonu, daha kötü prognoz ve daha agresif tümörle ilişkili olabilir [97,98]. Bu, bir seri 175 hasta ile gösterilmiştir, on yıllık sağkalım p53 ile boyanan tümörler için daha düşüktür (p53 overekspresyonu olmayanlara kıyasla, %48'e karşı %78)[96].

The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesinin bir parçası olarak, farklı genetik platformlar kullanılarak, 400'den fazla şeffaf hücreli RCC tümörü araştırıldı. VHL geni gibi hücresel oksijeni algılamayı kontrol eden genlerde değişikliklerin yaygın olduğu saptandı. SWI/SNF kromatin yeniden modelleme kompleksi (PBRM1, ARID1A, SMARCA4 içerir)'nin yanı sıra, Fosfatidilinositol-4, 5-bifosfat 3-kinaz, protein-kinaz B (PI(3)K/AKT) yolunun da yinelenen şekilde mutasyona uğradığı gözlemlendi. Ek olarak, agresif kanserlerde, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde yer alan genlerin down-regülasyonunu ve pentoz fosfat yolunun up-regülasyonunu içeren bir dizi metabolik shift'in kanıtı gösterildi[89].

2.4.9. Sarkomatoid özellikli renal hücreli karsinom

Tümör farklılaşmasının en yaygın şekli olan sarkomatoid farklılaşma, iğsi hücreli veya sarkom hücrelerine benzeyen hücre bileşenlerinden oluşur[103,104]. Sarkomatoid özelliklere sahip RCC (yani sarkomatoid RCC) farklı bir RCC alt tipi olarak sınıflandırılmaz çünkü RCC'nin herhangi bir histolojik alt tipinde, değişen sıklıkta sarkomatoid özellikler görülebilir [6,99].

2.4.10. Histoloji

Sarkomatoid özellikli hücre sayısından bağımsız olarak, sarkom benzeri hücrelerin varlığı sarkomatoid RCC tanısı koymak için yeterlidir [99,100]. Sarkomatoid hücreler daha sıklıkla fibrosarkoma (yuvarlak iğsi hücre tabakaları) veya fibröz histiositoma (storiform paternindeki iğsi hücreler)'ya benzerler[101], aynı zamanda kondroid veya osteoid farklılaşma da gösterebilir [101–103]. Hücreler sıklıkla pleomorfiktir ve yüksek derecede nükleer atipi gösterirler. Sarkomatoid komponenti olan RCC tümörleri, konvansiyonel olarak grade IV olarak sınıflandırılır[101,102]. Bir tümör içerisindeki sarkomatoid özelliklerin yoğunluğu %1 ile %100 arasında değişim gösterirken, bu değişim ortalama %40-%50'dir. Tamamen sarkomatoid özelliklerden oluşan ve hiç epiteloid komponentin olmadığı tümörler ise sınıflandırılmamış RCC (berrak hücreli RCC'nin bir şekli) olarak isimlendirilir[101,102]. Tümördeki sarkomatoid değişiklik miktarının prognostik bir faktör olduğu ve bir tümörde yüksek oranda sarkomatoid özellik görülmesinin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [101]. Yine de, prognostik değişken

belirlenmesi için, geçerli bir cut-off sarkomatoid değişiklik oranı belirlenememiştir (%10, %20, %25, %50 ve %75'in tümü önerilmiştir) [104–106]. Ek olarak, çalışmalarda, kafa karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesinden sonra sarkomatoid özelliklerin oranı ile prognoz arasında bir ilişki gösterilememiştir [104,105].

Agresif hastalığın birçok özelliği, sıklıkla RCC'deki sarkomatoid özelliklerle birlikte ortaya çıkar. Sarkomatoid RCC tümörlerinin % 90'ında nekroz oluşur[108] ve vakaların %30'unda mikrovasküler invazyon görülür [107]. Rabdoid özellikler (büyük eksantrik çekirdeklere sahip büyük eozinofilik hücreler ile karakterize, RCC'de ikinci en sık farklılaşma formu) eş zamanlı olarak sarkomatoid RCC'lerin yaklaşık yüzde 25'inde ortaya çıkar [108]. Bu özelliklerin birlikte ortaya çıkması, farklı tümör biyolojisi veya hastalık seyri ile ilişkili değildir[108].

Moleküler değişiklikler: Sarkomatoid tümörlerin moleküler özelliklerinin incelenmesi, klinik olarak da anlamlı içgörüler sağlamıştır. Sarkomatoid tümörlerin, sarkomatoid ve epiteloïd bileşenlerinin eşli karakterizasyonu, yapıldığında, iki bileşenin moleküler profillerinin ve X inaktivasyon paternlerinin büyük ölçüde benzer olduğu izlenmiştir [109,110] . Bu bulgular, iki bileşenin ortak bir epitelyal klonal orijinden meydana geldiğini öne sürerek, bu tümörlerin sarkom veya karsinosarkom olabileceğine dair uzun süredir devam eden bir hipotezi çürütmüştür. Ayrıca RNA dizilim analizleri, bu tümörlerin moleküler profillerinin, büyük ölçüde epiteloïd histolojisi arka planıyla uyumlu olduğunu göstermiştir [111]. Bununla birlikte, sarkomatoid RCC tümörlerine özgü çok sayıda moleküler değişiklik öne sürülmüştür. NF2[108,117] ve BAP1[108,111]'de patojenik varyantlar, CDKN2A delesyonları[108] ve EZH2 amplifikasyonlarının[108] sarkomatoid RCC tümörlerde zengin olduğu izlenmiştir. Bu moleküler değişiklikler sistemik tedaviler için potansiyel hedefler olsa da, klinik olarak uygulanabilir olup olmadıklarını belirlemek için daha ileri çalışmalar gereklidir.

Sarkomatoid RCC'li hastalar sıklıkla hızlı ilerleme gösteren ve antianjiyogenik tedavilere daha az yanıt veren hastalardır. Moleküler analizlerde, sarkomatoid tümörlerde saptanan spesifik moleküler değişikliklerinin, sarkomatoid tümörleri non-sarkomatoid tümörlerden farklılaştırdığı öne sürülmektedir ve checkpoint inhibitör immünoterapisine verdikleri güçlü tepkilerin altında yatan sebep bu moleküler

değişiklikler olabilir. Özellikle, sarkomatoid RCC tümörleri, CD274 (programlanmış hücre ölümü ligand 1 [PD-L1] geni) amplifikasyonları bakımından zengin olduğunda [112,113], tümör hücreleri üzerinde daha yüksek PD-L1 protein ekspresyonuna [13,108,114,115], CD8+ T hücreleri tarafından daha fazla tümör infiltrasyonuna [112,115] ve artmış interferon ekspresyonuna ve artmış interferon-gama tepkisine ve machinery genlerde antijen sunulması özelliklerine sahip olurlar

[108,114]. Bu özellikler, bu tümörlerin immün checkpoint inhibitörlerine olan artan tepkisini açıklayabilirken, hiçbir klinik uygulamada biyobelirteç olarak kullanılmamaktadır.

2.4.11. Papiller karsinomlar

Papiller RCC, tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur ve histopatolojik özelliklerine göre tip 1 ve tip 2 alt tiplerine ayrılırlar.

Berrak hücreli kanserlerde olduğu gibi, papiller RCC de renal proksimal tübülden kaynaklanır, ancak bu tümörler morfolojik ve genetik olarak farklı malignitelerdir. Moleküler patogenezi hakkındaki ilk bilgiler, kalıtsal RCC'si olan vakalardan elde edilmiştir.

En kapsamlı bilgi, Cancer Genome Atlas Research Network tarafından analiz edilen, 161 primer papiller RCC'li hastadan elde edilmiştir [85]. Bu çalışmaya tip 1 tümörlü 75 hasta, tip 2 tümörlü 60 hasta ve tümörün tip 1 veya tip 2 olarak kategorize edilemediği 26 vaka dahil edildi. Bu tümörlerin altında yatan moleküler biyolojinin daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik tedavi için ek seçenekler sağlayabilir.

- *Tip 1 papiller RCC:* Tip 1 papiller RCC tipik olarak evre I veya II hastalık ile kendini gösterir ve bu hastalar nispeten daha olumlu bir prognoza sahiptir. Kalıtsal papiller RCC'li hastalarda tip 1 lezyonlar ortaya çıksa da, Tip 1 papiller RCC'lerin çoğu sporadiktir. Bu hastalığın kalıtsal formunda, MET'de aktive edici germ hattı patojenik varyantları görülür. Hastalığın kalıtsal olmayan formlarında, MET'deki somatik patojenik varyantlar, vakaların yaklaşık yüzde 10 ila 20'sinde tanımlanmıştır [85,116]. Toplamda, MET genindeki değişiklik durumu (patojenik varyant, ek varyantı veya gen füzyonu olarak da tanımlanır) veya kromozom 7'nin kopya sayısının artması (MET'i kodlar, ancak diğer

genleri de içerebilir), tip 1 papiller RCC'lerin yüzde 81'inde tanımlanmıştır. İlerlemiş papiller RCC'li hastalarda yapılan bir çalışmada, MET patojenik varyantı varlığı olması halinde, papiller RCC'de biyobelirteç odaklı bir sınıflandırılma yapılması önerildi [117].

- *Tip 2 papiller RCC:* Tip 2 papiller RCC, sıklıkla agresif seyir, prezentasyonda ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Fumarat hidrataz (FH) eksikliği olan RCC, FH geninde sporadik (somatik patojenik bir varyant nedeniyle) veya kalıtsal (germline'da patojenik varyant nedeniyle) moleküler değişikliklerle karakterizedir ve tip 2 papiller RCC'nin bir alt kümesidir [118]. FH'de germline patojenik varyantları olan hastalar, kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromu ile başvurur. Bu sendromda agresif tip 2 renal hücreli karsinomlar gözlenir ve bu karsinomlar NRF2-antioksidan yanıt elemanı (ARE) yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu hastalarda MET yolunda daha az değişiklik vardır [117].

2.4.12. Kromofob karsinomlar

Histolojik olarak, kromofob karsinomlar, berrak hücreli karsinomdan daha koyu olan hücre tabakalarından oluşur. Çoğu RCC bol miktarda lipid ve glikojenden içerir fakat kromofob karsinomlar bu yapıdan yoksundur ve toplayıcı kanalların intercaleted hücrelerinden orjin alırlar [119–121]. Kromofob karsinomlar, hipodiploid sayıda kromozoma sahiptir, ancak 3p kromozomal genetik lokusu silinmemiştir [122,123]. Genomik hibridizasyonun karşılaştırılmalı kullanıldığı bir çalışmada, 19 tümörün 17'sinde geniş çapta birçok anormallik gösterildi. Bu tümörlerin 1, 2, 6, 10, 13, 17 veya 21 kromozom kayıplarının çeşitli kombinasyonları da dahil olmak üzere, birçok anormallik sergilediği bulundu [122]. RCC'de gen ekspresyon profilinin çıkarılmasıyla ilgili bir çalışmada, kromofob RCC'nin spesifik olarak hücre membranında, KIT onkogeninin up-regüle olduğu bulunmuştur [124].

Kromofob karsinomlarda, berrak hücreli karsinoma kıyasla daha düşük hastalık progresyon riski ve daha az ölüm riski olması, hastaların daha düşük bir stage ile prezente olmaları olabilir [125–128]. Bu, aşağıdaki serilerde gösterilmiştir:

- 392 hastayı içeren bir seride, medyan 44 aylık takipte, nüks oranı yüzde 9 ve kansere bağlı ölüm oranı yüzde 6 olarak saptanmıştır. Cinsiyet, hastalık evresi ve sarkomatoid farklılaşmanın varlığı kansere özgü survival için önemli prognostik faktörlerdendi.
- İki ayrı kurumda değerlendirilen 124 hastadan oluşan başka bir seride, kromofob karsinomu olan hastalarda berrak hücreli karsinomu olanlara kıyasla, beş yıllık hastalığa özgü survival daha yüksekti (% 78'e karşı %60). Ancak, stage için düzenleme yapıldığında, bu hayatta kalma oranı farkı ortadan kalktı.

TCGA projesinin bir kısmında, 66 kromofob RCC vakası analiz edildi. Yapılan mitokondriyal DNA ve gen ekspresyon analizlerinde, mitokondriyal fonksiyonun hastalık biyolojisinin önemli bir bileşeni olduğu öne sürüldü. Genomik yeniden düzenlemelerde, telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotör bölgesi içinde, oldukça yüksek TERT ekspresyonu ile ilişkili olan ve tekrarlayan yapısal kırılma noktaları gösterildi [129].

2.4.13. Onkositomlar

Renal onkositomlar nadirdir ve salt onkositik hücre popülasyonundan oluşur. Bu onkositik hücreler çok sayıda mitokondriye bağlı olarak yoğun eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip iyi farklılaşmış büyük neoplastik hücrelerdir [130,131]. Bu tümörler, tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık % 3 -7'sini oluştururlar [132]. Kromofob karsinomlar gibi, onkositomların da toplayıcı kanalların intercalated hücrelerinden kaynaklandığı izlenmektedir [132]. Sporadik onkositomlar genellikle unilateral ve tek bir tümör ile prezente olurken, bilateral ve multiple onkositomlar tüberoskleroz kompleksi (TSC) ve Birt-Hogg-Dubé sendromu olan hastalarda izlenmiştir [123,133].

Bir onkositmayı histolojik olarak bir RCC'den ayırt etmek zor olabilir. Bir çalışmada, önceden RCC olduğu düşünülen solid tümörlerin yaklaşık yüzde 5'inin aslında onkositom olabileceği öne sürülmektedir. Erken dönemde raporlanan "Metastatik onkositoma" lar muhtemelen kromofob RCC'leri temsil ediyordu [134]. Renal onkositomların heterojenliği, renal onkositomların kromozomal analizlerinde de

görülmüştür. Kombine Y ve 1 kromozom kaybı, kromozom 11q13'te yer alan siklin D1 (CCND1) lokusunu içeren yeniden düzenlemeler, 12q12-13 tutulumu ve 14q kaybı renal onkositomların kromozomal analizlerinde görülmüştür [123]. Bu analizler, renal onkositomu, kromofob RCC'den ayırt etme aracı olarak önerilmiştir [135,136]. Bir çalışmada, 36 kromofob RCC'nin hiçbirinde siklin D1 (immünohistokimya ile ölçülmüştür) ekspresyonuna yada CCND1 yeniden düzenlenmesine rastanmamıştır; fakat 63 onkositoma vakasının 21'inde (%33) siklin D1 aşırı ekspresyonu gösterilmiştir ve bu ekspresyonu gösterenlerin 12'sinde (%57) CCND1 yeniden düzenlemesi pozitif saptanmıştır [136].

Renal onkositomların RCC'ye benzer bir büyüme hızına sahip olabilmesine rağmen, hemen hemen her zaman iyi huylu davranış paterni sergiler. Çok büyük olsalar dahi, genellikle iyi kapsüllenmişlerdir (well-encapsulated). Nadiren invazivdirler ve nadiren metastazlarla ilişkilidirler [137,138].

Onkositoma hastalarının, özellikle renal parankimayı içine alan diffüz onkositik nodülleri olan hastalarda, yüzde 10 ila 32'sinde eşlik eden bir RCC tespit edilebilir [36,134]. Bu nedenle, onkositomlu hastalar yakından izlenmelidir ve böbrek tümörünün hızlı büyümesine dair kanıt varsa tedavi edilmelidir.

Sıklıkla onkositoma RCC'ler yüksek oranda eşlik ediyorken, bir onkositom rezeksiyonu sonrası metakron böbrek tümörü oluşma riski düşüktür. Tek merkezli yapılan retrospektif bir çalışmada, radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan ve ortalama yedi yıl takip edilen 424 hastanın 17'sinde (%4), orijinal diğnosta ortalama üç yıl sonrasında, takip eden bir böbrek tümörüne rastlanmıştır [139]. Bunlardan sekizi onkositom, dördü RCC iken, diğer kalan beşi için herhangi bir patoloji mevcut değildi.

2.4.14. Toplayıcı kanal tümörleri

Toplayıcı kanal (Bellini kanalı) tümörleri nadir olmakla birlikte, genç hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir ve sıklıkla agresiftir [140,141]. Genellikle gross hematüri ile prezente olurlar.

Raporlanan en geniş veri, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanından gelmektedir. Bu raporda aynı period boyunca 33.000 berrak hücreli karsinom vakasıyla karşılaştırılan 160 toplayıcı kanal tümör vakası tanımlanmıştır

[140]. Toplayıcı kanal karsinomlarının daha genç yaşta görüldüğü ve siyahi bireylerde daha sık olduğu saptanmıştır. Genellikle ilerlemiş (T3/T4) tümör evresi veya metastazlarla prezente olurlar. Çok değişkenli analizde,tümör Stage'ine ve Grade'ine göre düzeltme yapıldıktan sonra,berrak hücreli karsinoma kıyasla ölüm riskinde belirgin bir artış saptanmıştır (tehlike oranı [HR] 2.4).

Toplayıcı kanal karsinomlarının oldukça agresif bir çeşidi olan medüller karsinom, orak hücre taşıyıcılığı ile ilişkilidir ve genç hastalarda gelişir.

Toplayıcı kanal tümörleri, tutarlı bir genetik anormallik modeliyle ilişkilendirilememiştir. Biyolojik olarak, bu tümörler RCC'lerden ziyade daha çok transizyonel hücrelere benzemektedir [142]. 17 vakanın değerlendirildiği kapsamlı genomik bir profillemde, NF2 (vakaların %29'unda) ve CDKN2A (vakaların %12'sinde) alterasyonları gösterilmiştir [143].

2.4.15. Translokasyon renal hücreli karsinom (MiT/TFE ilişkili RCC)

Translokasyon renal hücreli karsinom, RCC'nin farklı bir varyantıdır. Bu karsinom, TFE3 (yaklaşık %90) geni, TFEB ya da MITF genlerinin ASPSCR1, PRCC, SFPQ ve NONO dahil olmak üzere bir dizi başka genle füzyonu ile karakterizedir [144–147].Primer olarak yaşlı erkek hastalarda teşhis edilen diğer RCC histolojilerinin aksine, translokasyon renal hücreli karsinom genç yaşta ve ağırlıklı olarak kadınlarda ortaya çıkma eğilimindedir [146,148]. Maligniteler, otoimmün bozukluklar ya da kemik iliği nakli şartlandırması için önceden kemoterapi alan çocuklarda da translokasyon renal hücreli karsinom bildirilmiştir. Translokasyon renal hücreli karsinomlar genellikle ileri evrede tanı alırlar (stage) ve diğer RCC histolojilerinin çoğuna kıyasla daha kötü prognozla ilişkilidir[148].

Translokasyon renal hücreli karsinomun mutasyonel haritası nispeten sessizdir.Diğer RCC histolojileri ile karşılaştırıldığında daha az genetik patojenik varyant ve daha az kopya gen ile ilişkilidir ve translokasyon renal hücreli karsinomların %50'sine varan oranda MiT/TFE füzyonunun ötesinde varsayılan bir driver değişikliği yoktur [148–150]. Bununla birlikte, diğer RCC histolojileri ile karşılaştırıldığında, translokasyon renal hücreli karsinomlu hastalarda advers sonuçlarla ilişkilendirilen 9p kaybı ve 17q kazancını içeren genomik değişikliklerin, translokasyon renal hücreli karsinomlarda zenginleştiği görülmektedir [150,151].Ek

olarak, 9p21.3 (CDKN2A ve CDKN2B lokusu) derin delesyonların, TERT promotör patojenik varyantların ve DNA hasar tepkisinde ve kromatin yeniden şekillenmesinde rol alan genlerdeki ekzonik patojenik varyantların hepsinin translokasyon renal hücreli karsinomlarda zenginleştiği saptanmıştır [118,148,149].

Translokasyon renal hücreli karsinomun transkripsiyonel programı, diğer RCC histolojilerinden farklıdır. MiT/TFE füzyonu tarafından yönlendirilir ve reaktif oksijen moleküllerine, ksenobiyotiklere, NRF2 sinyalleşmesine, PI3K/ mTOR sinyaline, lizozomal biyogeneze ve anti-apoptotik genlere cevap olarak yolların up-regüle olduğu izlenmiştir[148,149].

Klinik olarak, translokasyon renal hücreli karsinom tümörleri, hedefe yönelik tedavilere karşı dirençli görünmektedir, ancak programlanmış hücre ölümü reseptörü 1'i (PD-1) ve/veya sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) eksenlerini hedefleyen immün check-point inhibitörlerine karşı duyarlı olabilecekleri öne sürülmektedir[[118,148,152]].

2.4.16. Diğer tümör tipleri

Bazı kuruluşların 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) böbrek tümörleri sınıflandırması şunları içerir; tübülokistik karsinom, berrak hücreli tübülopapiller RCC ve diğerleri [153]. Böbrekten kaynaklandığı bildirilen nadir primer maligniteler arasında lenfomalar [154], yumuşak doku sarkomları (örn., leiomyosarkom, liposarkom) [155] ve karsinoidler bulunur.

2.5. Klinik Bulgular

Rcc tanısı alan hastalar geniş semptom aralığına sahip olsa da ne yazık ki birçok hasta advance rcc tanısı almadan asemptomatiktir. Lokalize hastalık birçok semptom,labaratuvar anomalisi veya tesadüfen saptanır.Yapılan bir çalışmada 309 tane Rcc tanılı hastanın en sık semptomları hematuri, abdominal kitle,ağrı ve kilo kaybı saptanmıştır [156]. Günümüzde diğer endikasyonlar için radyolojik görüntüleme prosedürlerinin yaygınlaşması nedeni ile hastalar tesadüfen saptanmaktadır ve çok az hasta tipik semptomlar ile birlikte tanı almaktadır.

2.5.1. Semptomlar ve bulgular :

Belirli hasta gruplarında klinik olarak tesadüfen RCC saptanmaz.Bu hasta gruplarında semptomlar bitişik organ invazyonu ve/veya uzak metastazlar ile ilişkilidir.

- %9 hastada flank ağrı,hematuri,ve palpabl abdominal kitle saptanır ve bu bulgular lokal ileri evre ile ilişkilidir [157].
- Hematüri sadece kollektör sistem invazyonunda saptanır.erken seri yapılan çalışmalarda hematüri pıhtı ve kolik ağrı şeklinde saptanır.Pıhtı formasyonu klinik olarak glomerüler hematüriden uzaklaştırır ve açıklanamayan hematüri ön tanısı ile ek ileri tetkik gerektirir.
- Abdominal veya flank kitle genellikle sert homojen nefes alıp vermekle hareket eder şekilde saptanır ve böbrek alt lob tümörlerini gösterir.
- Skrotal varikozel Rcc tanısı alan erkek hastaların %11 'inde gözlemlenir.sıklıkla sol tarafta ve tipik olarak yatar pozisyonunda boş saptanır [158].Varikozel hastalarda özellikle gonadal venin renal vene giriş yolunu obstrukte eden tümörlerde saptanır.
- İnferior vena cava sendromu Alt ekstremité ödemi,asit, hepatik yetmezlik (budd chiari ile ilişkili),pulmoner tromboemboli saptanan hastalarda inferior vena cava sendromundan şüphelenmek gerekir.
- Metastatik tümörü olan hasta gruplarında semptomlar metastaz olan organ ile ilişkili saptanabilir. En sık akciğerler, lenf nodu,kemik,karaciğer ve beyin uzak metastaz organlarıdır.Bazı gruplarda erişilebilir metastazlardan patolojik tanı da elde edilebilmektedir.

2.5.2. Paraneoplastik semptomlar

Rcc tanısı alan hastalarda tanı anında veya daha sonradan sistemik veya paraneoplastik semptomlar gelişebilir [159,160].Bu semptomlar çeşitli hormonların (PTHrP,gonadotropin,HCG,ACTH benzeri peptid, renin glukagon insülin) ektopik üretimine bağlı gelişebilir [161].

2.5.2.1. Anemi

Anemi rcc tanısı konulmadan aylar önce gelişebilmekle birlikte ileri evre hastalığı olan rcc tanılı hastalarda sık görülür [129,158,162,163].Anemi hem normositer hem mikrositer gelişebilir ve sıklıkla derin anemi saptanır.

2.5.2.2. Hepatik disfonksiyon

stauffer sendromu Rcc tanılı hastalarda nadir görülen karaciğer metastazı olmadan hepatik disfonksiyon gelişen bir durumdur [164–166].Yapılan bir çalışmada 365 hastanın %21 inde paraneoplastik ALP artışı saptanmıştır[166].Hepatik disfonksiyon gelişen hastalarda ateş,kilo kaybı,yorgunluk gözlemlenir ve hepatik disfonksiyonu olan Rcc tanılı hastalarda bu durum kötü prognoz göstergesidir [167].Tümör hücrelerinden salınan sitokinler hepatik disfonksiyon gelişiminde rol alırlar.Özellikle GMCSF ve IL-6 bu duruma neden olur [168–170].Hepatik disfonksiyon tedavisinde nefrektomi etkin rol alır.tekrarlayan hepatik enzim artışı hastada lokal nüks veya uzak metastazı düşündürür[166].

2.5.2.3. Ateş

Hastalarda bir diğer gözlemlenebilen semptom ateştir.genellikle intermittan gözlemlenir ve gece terlemesi,iştahsızlık kilo kaybı ve halsizlik eşlik eder.nedeni tam olarak anlaşılamamıştır [171].

2.5.2.4. Hiperkalsemi

İleri evre RCC tanısı olan hastaların %15'inde hiperkalsemi gözlemlenebilir.birçok mekanizma ile hiperkalsemi gelişebilir.

- Litik kemik metastazı
- PTHrP uygunsuz salgılanması [172–175].Eş zamanlı IL-6 artışına bağlı PTHrP etkisinin artması [176,177]
- İndometazin gibi NSAI kullanımına bağlı prostaglandin üretiminin artışı [178,179]

2.5.2.5. Eritrositozis

İleri evre RCC tanılı hastaların %1-5'i arasında eritropoetin üretimine bağlı eritrositoz gözlemlenir [180]. VHL protein gen mutasyonu olan hastalarda, hipoksi ile indüklenen protein regülasyonu bozulur [161,181]. Bu hasta gruplarında eritrositoz normoksik durumlarda bozulan hipoksi ile indüklenen transkripsiyon mekanizmasına bağlı gelişir.

2.5.2.6. Sekonder amiloidoz

Kronik inflamatuvar yanıtla bağlı gelişen amiloid fibril birikimine bağlı sekonder amiloidoz hastaların %5'inde gözlemlenir [182].

2.5.2.7. Trombositoz

Trombositoz rcc tanılı hastalarda çok nadir gözlemlenir. fakat kötü prognostik göstergedir [183,184]. Altta yatan sebep tam olarak anlaşılamamış olsada IL-6 salgılamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.5.2.8. Polimiyaljiya romatika

RCC tanılı hastalarda polimiyaljiya romatika gözlemlenmiştir [185]. İdyopatik hastalığın aksine semptomlar prednisone tedavisinden değil, nefrektomiden fayda görür.

2.6. Tanısal Değerlendirme

Rcc düşünülen tüm hastalarda ileri görüntüleme yapmak gerekmektedir.

2.6.1. BT ve USG:

İlk olarak bilgisayarlı tomografi önerilmektedir. Abdominal ultrasonografi tomografiye göre daha az sensitif olmasına rağmen benign kist, kompleks kist solid tümör ayırıcı tanısında kullanılabilir. Anekoik, arka duvar ekosunun yüksek olması, ince duvarlı keskin demarkasyon hattı olması kist lehine bulgulardır. Aksine sert, septalı ve düzensiz duvar olması var ise malignite lehine yorumlanmalıdır.

2.6.2. MRI

Ultrason veya bilgisayarlı tomografinin kullanılmadığı durumlarda (renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya kontrast madde alerji öykülü hastalarda) MRI fayda sağlayabilir.MRI görüntülemesi özellikle toplayıcı sisteme veya damara büyüme gösteren tümörlerde diğer görüntülemelere oranla daha faydalıdır.aynı zamanda papiller veya şeffaf hücreli tümörleri diğer benign ve malign tümörlerden ayırmasını göstermekte daha etkindir. Yapılan bir çalışmada kortikomedüller faz kontrast madde ile saptanan papiller RCC düşük sensitivitee %85 ve %92 spesifite saptanmıştır [186].Yapılan daha geniş çaplı çalışmada saptanan şeffaf hücreli karsinom sensitivite %85 spesifite %76 gözlemlendi [187].

2.6.3. Anjiyografi

Nefron koruyucu cerrahi planlanan hastalarda operasyon öncesi vaskülarite değerlendirilmesi yapılması gerekiyor ise renal anjiyografi kullanılır. Bunun dışında tanıda yeri kısıtlıdır.

2.7. Doku Tanısı

Görüntüleme yöntemleri ile olası rcc tanısı konulan hastalarda lokal yayılım ve metastaz varlığı cerrahi öncesinde mutlaka değerlendirilmelidir.Lokale rcc vakalarında nefrektomi veya parsiyel nefrektomi doku tanısı için en çok kullanılan yöntemdir.metastatik rcc vakalarında sitoredüktif nefrektomi yapılması planlanmıyorsa tümör biyopsisi gerekir ve öncelikli olarak metastatik lezyonlardan biyopsi tercih edilir.Renal perkutan biyopsinin rcc tanısında yeri kısıtlıdır.böbrek metastatazı, lenfoma veya fokal böbrek enfeksiyonu düşünülen vakalarda rcc ile ayırıcı tanıda kullanılır.

Görüntüleme yöntemleri ile olası rcc tanısı konulan hastalarda lokal yayılım ve metastaz varlığı cerrahi öncesinde mutlaka değerlendirilmelidir.Lokale rcc vakalarında nefrektomi veya parsiyel nefrektomi doku tanısı için en çok kullanılan yöntemdir.metastatik rcc vakalarında sitoredüktif nefrektomi yapılması planlanmıyorsa tümör biyopsisi gerekir ve öncelikli olarak metastatik lezyonlardan biyopsi tercih edilir.renal perkutan biyopsinin rcc tanısında yeri kısıtlıdır.böbrek

metastatazı, lenfoma veya fokal böbrek enfeksiyonu düşünülen vakalarda rcc ile ayırıcı tanıda kullanılır.

2.8. Evreleme Çalışmaları

2.8.1. Abdominal BT

Lokal ve bölgesel yayılım gösteren tümörlerin evreleminde öncelikle abdominal bt kullanılır. Yapılan retrospektif çalışmada bt ile saptanan RCC hastaları cerrahi ile saptananlar ile karşılaştırılmıştır [188].

- Renal invazyon saptanan hastalarda BT %78 sensitif & %96 spesifite
- Metastatik adenopati saptanan hastalarda BT %83 sensitivite % 88 spesifite
- Perinefrik invazyon saptanan hastalarda BT %46 sensitivite %98 spesifite
- Komşu organ invazyonu saptanan hastalarda BT %100 spesifite

saptanmıştır.

Abdominal tomografi ile renal ven veya perinefrik invazyon gösterilmesinin sınırlı olması evreleme yapılan hastalarda sorunlara yol açmaktadır. yapılan bir çalışmada 1448 klinik olarak T1 saptanan RCC hastalarının 134'ü (%9) T3a hastalık olarak saptanmıştır [189]. T3 a hastalık olanlarda T1 e nazaran 3 yıllık rekürrens free survival değerleri daha kötüdür. (%76-%93)

2.8.2. Diğer görüntüleme yöntemleri

Özellikle metastatik olgularda faydalıdır.

- **Kemik görüntülemesi** – RCC tanılı olgularda kemik ağrısı olması ve serum ALP değerlerinde artış görülmesi durumunda kemik görüntülemesi gerekmektedir. Kemik görüntülemelerinde Osteolitik metastazların osteoblastik metastazlardan daha az görülmesi nedeni ile yalancı negatiflik görülebilir.
- **Akciğer tomografisi ve grafisi** –RCC tanılı olgularda pulmoner veya mediastinal lenf nodu metastazlarında BT ve akciğer direkt grafisi kullanılabilir.

- **MRI–RCC** tanılı olguda inferior vena cava ve sağ atriya tümör tutulumundan    heleniliyor ise gadolinium MRI BT ye göre üstün saptanmıştır [190].
- **PET/CT–** Kemik metastazlarını göstermede diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha sensitif ve spesifik olmasına rağmen pahalı olması nedeni ile rutinde kullanımı oldukça sınırlıdır [191–193].

2.8.3. Patoloji

 zole renal kitlesi olan hastalarda hem parsiyel hem total nefrektomi perkutan biyopsiye tercih edilir.parsiyel nefrektomi veya total nefrektomi yapılan hastalarda tümör boyutu ve nodal evreleme yapılabilir ve bu uygun tedavi seçimini sa lar.preoperatif i ne biyopsisi düşük sensitivite olması ve peritona tümör ekim riski olması nedeni ile rezeke edilebilecek tümörlerde tercih edilmez [194]. 3 cm altında tümörler benign adenomları akla getirirsa karsinom tanısını her zaman düşünmek gerekir.Metastatik hastalık olgularında birincil tedaviye ba lamadan önce patolojik tanı konulması gerekmektedir.özellikle RCC düşünülen olgularda hem daha kolay olması hem daha çok bilgi verebilmesi nedeni ile metastazdan biyopsi primer tümörden biyopsiye tercih edilir. Daha önceden böbrek dışı metastatik malignite tanılı hastalarda böbrekteki kitlenin büyümemesi ve klinik olarak renal dışı malignite progresyonundan    heleniliyorsa biyopsi yapılmayabilir [195].

2.9. TNM Evrelemesi

TNM evrelemesi RCC tüm evrelerinde kullanılır.bu evreleme sistemi american joint committee on Cancer (AJCC) ve international Union for Cancer Control tarafından desteklenmektedir [196].TNM evrelemesi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).Tümör böbrek ile sınırlı ise T1 veya T2 .gerota fasyasını açmadan renal ven veya perinefrik invazyon varlığı T3,gerota fasyasını a an veya ipsilateral adrenal bez tutulumu olanlar T4 şeklinde sınıflandırılır.nodal ve metastaz sınıflaması olması ve olmaması ile değerlendirilir.

Tablo 1. Böbrek kanseri TNM evrelemesi

Primer tümör (T)	
T kategori	T kriteri
TX	primer tümör belirlenmedi
T0	Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1	Tümör en geniş çapı ≤ 7 cm, böbrek ile sınırlı
T1a	Tümör en geniş çapı ≤ 4 cm, böbrek ile sınırlı
T1b	Tümör en geniş çapı >4 cm fakat ≤ 7 cm, böbrek ile sınırlı
T2	Tümör en geniş çapı >7 cm böbrek ile sınırlı
T2a	Tümör en geniş çapı >7 cm fakat ≤ 10 cm böbrek ile sınırlı
T2b	Tümör en geniş çapı >10 cm, böbrek ile sınırlı
T3	Tümör büyük venler içine uzanıyor veya doğrudan adrenal bez veya böbrek çevresi dokulara yayılıyor ancak Gerato fasyası dışına çıkmamış
T3a	Tümör büyük venler içine uzanıyor veya doğrudan adrenal bez veya böbrek çevresi dokulara yayılıyor ancak Gerato fasyası dışına çıkmamış Tümör doğrudan adrenal bez veya böbrek çevresi dokulara yayılıyor ancak Gerato fasyası dışına çıkmamış
T3b	Tümör vena kava içine uzanıyor fakat diyaframın altında
T3c	Tümör vena kavadan yukarı göğüs kafesi içine doğru uzanmaktadır veya vena kavanın duvarını da tutmuştur.
T4	Tümör böbreği saran Gerota fasyasını aşarak yayılmıştır
Bölgesel lenf nodu(N)	
N kategorisi	N kriterisi
NX	Bölgesel lenf nodu saptanmadı
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nod/nodları metastaz mevcut
Uzak Metastaz(M)	
M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Prognostik Evreleme Grupları	
T	N
T1	N0
T1	N1
T2	N0
T2	N1
T3	NX, N0
T3	N1
T4	Herhangi N
Herhangi T	Herhangi N
TNM: Tümör, Nod, Metastaz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.	

2.10. Tedavi

2.10.1. Frontline mRCC Yönetimi

2.10.1.1. Risk Sınıflandırması

mRCC tanısı konulduktan sonra, hastalar Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi veya Uluslararası Metastatik RCC Veri Tabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modelleri kullanılarak elverişli, orta ve zayıf risk kategorilerine göre sınıflandırılır [197,198]. Bu prognostik araçlar, hastalar arasında tümör biyolojisini ve hastalık seyrindeki önemli değişikliği vurgulamak için klinik ve laboratuvar belirteçleri kullanır. Son zamanlarda, moleküler verilerin açıklanmış genomik modellerle entegrasyonunun, risk gruplarındaki hastalar arasında daha iyi sınıflandırma yapmayı sağladığı gösterilmiştir ancak bu klinik pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır [199].

2.10.1.2. Sitoredüktif Nefrektomi

Bazı mRCC'li hastaları, metastaz varlığında, primer tümörün çıkarıldığı sitoredüktif nefrektomi (CN) için aday olarak kabul edilebilir. mRCC hastalarının dahil edildiği ilk prospektif çalışmada, hastalar yalnızca interferon verilen hastalar ve sitoredüktif nefrektomiye takiben interferon verilen hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır [200,201]. Sonuçlarda, CN'nin ardından sistemik tedavinin, hastalığın ilerlemesine kadar geçen süreyi ve genel sağkalımı iyileştirebileceği saptandı. Ancak bu bilgilerin uygulanabilirliği belirsizdir. Bunun sebebi, çalışmaların IMCD risk faktörlerinin geliştirilmesinden öncesinde yapılmış olması ve RCC'nin histolojik alt tiplerinin tanımlanmamasıdır. Bununla birlikte sistemik tedavilerin sağkalımı uzatmada, bu çalışmaların yapıldığı sürede var olan sitokin bazlı tedavilerden daha etkili olması da diğer bir sebep olabilir [202].

Yeni vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-directed targeted tedaviler kullanılabilir hale geldikçe, bu ajanlarla tedavi edilen mRCC'li hastalarda CN'nin klinik değeri olabileceğine dair retrospektif veriler ortaya çıktı [203,204]. Bu nedenle sonraki prospektif çalışmalar, hedefe yönelik tedavi alan mRCC'li hastalarda CN'nin rolünü araştırmak için yapıldı. Noninferiority CARMENA çalışmasında, yeni tanı almış orta veya düşük riskli mRCC'li 450 hasta randomize edilmiş ve CN'yi takiben

sunitinib ile yalnızca sunitinib alan iki hasta grubu karşılaştırılmıştır [205]. Tek başına sunitinib alan hastalarda medyan tüm sağkalım (mOS) 18.4 aydı; bu, önceden CN uygulanan ve sunitinib alan hastalardaki 13.9 aylık mOS'dan daha düşük değildi (hazard ratio [HR], 0.89; %95 GA, 0.71 ila 1.10; upper boundary of the 95% CI for noninferiority : ≤ 1.20). CN önceden mRCC için standart bakım (SOC-standard of care) idi, ancak bu çalışmadaki bulgular, hedefe yönelik tedavilerin etkinliğinin artmasıyla birlikte CN'nin tüm hastalar için uygun olmayabileceğini öne sürdü.

Benzer şekilde, SURTIME çalışmasında, hastaların üç döngü sunitinibin ardından ertelenmiş CN uygulaması yaklaşımına karşı CN'yi takiben sunitinib alan hasta grubu karşılaştırdı. Az katılım nedeniyle, birincil sonlanım noktası 28 haftalık progresyonsuz oran olarak değiştirildi, bu da ertelenmiş CN uygulanan hastalarda herhangi bir iyileşme göstermedi (%43'e karşı %42; P = .61). Intent-to-treat (ITT) analizinde, ertelenmiş CN grubunda, OS(overall survival)'de iyileşme saptandı (32.4 vs 15 ay; HR, 0.57; %95 CI 0.34 ila 0.95; P = .03) fakat bu her protokol popülasyonunda gözlenmemiştir (p=.23) [206]. Bu nedenle, CARMENA ve SURTIME çalışmaları, önceden belirlenmiş bir mRCC'li hasta alt kümesinin CN ile tedavi edilmesinin gerekli olduğunu söylerken, bunun mRCC'li tüm hastalar için SOC (standard of care) olmadığını bildirmektedir.

Özet olarak CN için hasta seçimi kritiktir, CN için elverişli özellikleri olan; örneğin minimal ekstra-renal hastalığı olanlarda, az sayıda IMDC risk faktörü olanlarda upfront CN (ön CN) tercih edilmelidir. Sistemik tedaviyi takiben istisnai sistemik hastalık yanıtı olan hastalar için de ertelenmiş CN uygulaması düşünülebilir[219]. Devam eden araştırmalarda, immünoterapi alan hastalarda da CN'nin rolünü ve zamanlamasını araştırılıyor [206].

2.10.1.3. Aktif İzlem (Aktif Sürveyans)

Sistemik tedaviye başlamadan önce hastalar aktif izlem (AS-active surveillance) için değerlendirilmelidir. Sistemik tedavinin toksisitesi ve genellikle küratif olmayan doğası göz önüne alındığında, hastalığın daha yavaş bir seyir izlemesi beklenen asemptomatik hastalar ilk AS'den fayda görebilir. Tedavi naif asemptomatik mRCC'li 52 hastanın AS protokolüne kaydedildiği prospektif bir faz II denemesi yürütülmüştür [207]. Sürveyansı sona erdirmeye ve sistemik tedaviye başlama kararı

hekim ve hastanın takdirine bırakılmıştır ve objektif kriterler tarafından zorunlu kılınmamıştır.

Tüm hastalar için progresyona kadar geçen medyan süre 9.4 aydı ve AS için medyan süre 14.9 aydı. Denemede hastalık progresyonu (PD) gelişen 43 hastanın sadece 23'ü acil sistemik tedavi aldı. Hastalık progresyonu geliştiren ve aktif izlemi devam eden diğer 20 hastanın ortalama ek aktif izlem(AS) süresi 15.8 aydı. Tüm hastalar için tahmini mOS(median overall survival) 44.5 aydı (%95 CI, 37.6 to not reach [NR]).

Favorable ve unfavorable gruplar, risk sınıflandırması yapmak ve aktif izleminden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaları vurgulamak için tanımlandı. Favorable grubundaki hastaların (0-1 IMDC risk faktörü ve uzak organ metastazı ≤ 2) ortalama sürveyansı 22.2 ay iken unfavorable grubundaki hastaların (≥ 2 IMDC risk faktörü ve uzak organ metastazı ≥ 3) ortalama sürveyansı 8.4 aydı. Bu veriler AS için uygun olabilecek ve sistemik tedavinin başlamasını erteleyebilecek hastaların seçimi için bir çerçeve sağlar. Bu veriler aktif izlem için uygun olabilecek ve sistemik tedavi başlanması ertelenebilecek hastaların seçimi için yol göstericidir. Daha yakın zamanda yapılan prospektif gözlemsel MaRCC çalışması AS uygulananlarda kohort tanımladı ve bu yaklaşımın tüme bakıldığında güvenli ve dikkatle seçilmiş hastalarda acil sistemik tedavinin başlatılmasına karşı uygun bir alternatif olduğunu buldu [208].

2.10.1.4. Birinci Basamak Tedavi

İlk olarak hasta CN için değerlendirildiğinde ve AS için uygunluğuna bakıldıktan sonraki aşama birinci basamak sistemik tedavinin seçimidir(Şekil1). 2018 yılına kadar, mRCC'nin birinci basamak tedavisi için standart bakım (SOC-standart of care), yüksek doz interlökin-2 ya da mTOR inhibitörleri ve VEGF-R tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) gibi hedefe yönelik tedavilerdi. Ancak, ipilimumab ve nivolumabın 2018'de onaylanmasından bu yana, tedavi naif mRCC'lilerde tedavinin temeli bir immün kontrol noktası inhibitörü (ICI-immune checkpoint inhibitor) içerecek şekilde değişti. Kontrendikasyonlar dışında hemen hemen tüm hastalar için, ICI bazlı bir kombinasyon rejimi SOC olacaktır ve tartışmalar bu ajanlar üzerine odaklanacaktır.

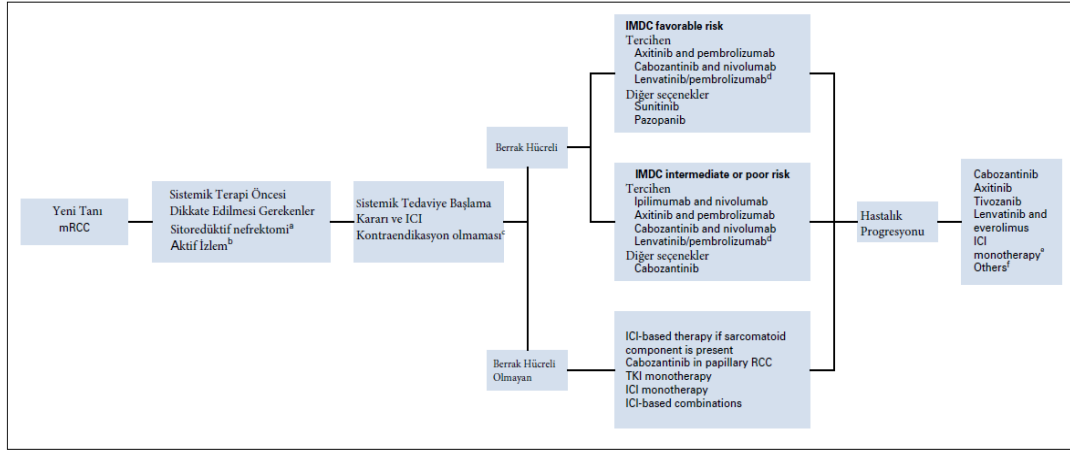


FIG 1. Practical guide for management of RCC. *Cytoreductive nephrectomy candidates have a large renal mass, minimal extra-renal disease, and minimal IMDC risk factors. ^Candidates for surveillance have slow-growing disease, 0-1 IMDC risk factors, and ≤ 2 organs involved with metastatic disease. ^Patients with contraindications to ICI should be treated with TKI monotherapy. A subspecialist should be consulted to determine risk of ICI therapy. ^Pending FDA approval. ^Specifically, if the patient did not receive ICI-based therapy in frontline setting. ^Other considerations: The patient should receive a TKI different from that used in the frontline setting; patients who did not receive ICI-based combination in frontline setting might be considered for it in refractory setting; bevacizumab/erlotinib should be considered for patients with HLRCC; Everolimus monotherapy is also an option. FDA, US Food and Drug Administration; HLRCC, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer; ICI, immune checkpoint inhibitor; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; RCC, renal cell carcinoma; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Şekil 2. mRCC Yönteminin Klinik İncelemesi

2007 yılında yapılan bir çalışmada sunitinib malate tedavisinin metastatik renal hücreli kanserlerde etkinliğinin gösterilmesine rağmen interferon alfa ile kıyaslanması açısından faz 3 çalışma yapılmıştır. Çalışmaya öncesinde tedavi almayan metastatik renal kanser tanılı 750 hasta dahil edilmiştir. Çalışma çok merkezli randomize faz 3 çalışması idi. Bir grup hasta 6 haftalık sikluslar ile sunitinib (4 hafta boyunca 50 mg /gün takip eden 2 haftada tedavisiz izlem, diğer grup ise 3 haftada 1 9 MU subkutan interferon alfa tedavisi verilmiştir. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağ kalım iken ikincil sonlanım noktası tüm sağ kalım, hasta ilişkili bildirilen sonuçlar, yanıt oranı ve güvenlik idi. Sonuçlar kıyaslandığında ise progresyonsuz sağ kalım belirgin bir şekilde sunitinib alan kolda interferon tedavisi alan gruba göre uzundu. Aynı zamanda tedaviye cevap oranı belirgin yüksekti. interferon alan kolda evre 3-4 halsizlik oranı belirgin bir şekilde sunitinib alan kola nazaran yüksek saptandı. Sunitinib alan grupta diyare oranı daha yüksek saptandı. Bu bulgular ışığında sunitinib ile interferon alfa kıyaslandığında progresyonsuz sağ kalım ve tedaviye cevap oranı sunitinib lehine belirgin fazla saptandı [209].

Ağustos 2013 yılında yapılan bir çalışma da Pazopanib ve sunitinib tedavilerinin plasebo ve interferon ile kıyaslandığında metastatik renal kanserli hastalarda progresyonsuz sağ kalım üzerine olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Bu randomize faz 3 çalışması pazopanib ve sunitinib tedavilerinin ilk seri olarak kullanıldıklarında etkinliklerinin ve güvenliklerinin kıyaslandığı çalışmadır. 1110 clear cell metastatik renal karsinoma tanılı hasta, bir grup pazopanib 800 mg/gün, diğer grup sunitinib 6 haftalık sikluslar ile ilk dört hafta 50 mg /gün, takip eden iki hafta tedavisiz izlem şeklinde 1:1 oranında randomize bir şekilde kollara ayrılmıştır. primer sonlanım noktası progresyonsuz sağ kalım olarak belirlenmişti. Çalışma pazopanibin sunitinibe karşı non inferioritesini göstermek amacı ile yapıldı. İkincil sonlanım noktası ise bütün sağ kalım, güvenlik ve hayat kalitesi idi. Pazopanib sunitinib ile kıyaslandığında progresyonsuz sağ kalım üzerine noninferior saptandı. Tüm sağ kalım benzer saptandı. Sunitinib ile tedavi edilen kolda daha fazla halsizlik, el ayak sendromu ve trombositopeni saptandı. Pazopanib ile tedavi edilen kolda ise sunitinib ile kıyaslandığında daha fazla alanin aminotransferaz artışı saptandı. Hayat kalitesi kıyaslandığında ise özellikle halsizlik ve ağrılı ağız, boğaz, el ve ayak olması nedeni ile pazopanibi bir adım öne çıkartmıştır. Pazopanib ve sunitinib kıyaslandığında etkinlik olarak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat hayat kalitesi ve güvenlik açısından pazopanib bir adım önde olduğu gözlemlenmiştir [210].

2015 yılında advance renal hücreli karsinomlu hastalarda nivolumab ve everolimus tedavisinin kıyaslandığı randomize faz 3 çalışma yapılmıştır. Çalışmaya advance clear cell karsinoma tanılı daha öncesinde bir veya iki antianjiyogenez rejim tedavi almış 821 hasta katılmıştır. Randomize şekilde 2 kola ayrılan hastaların bir kolunda her 2 hafta 3mg/kg nivolumab intravenöz, diğer kolda ise everolimus 10 mg /gün oral alan hastalar mevcuttu. Birincil sonlanım noktası tüm sağ kalım, ikincil sonlanım noktası güvenlik ve yanıt oranı idi. Çalışma sonuçları incelendiğinde advance renal karsinom tanısı olan hastalarda nivolumab tedavisi alan kolda everolimus koluna göre tüm sağ kalım daha uzun, tedavi ilişkili advers etki nivolumab alan kolda daha fazla saptandı [211].

Uluslararası faz III çalışma olan CheckMate 214 isimli çalışmada, tedavi naif mRCC'li hastalarda nivolumab (antiprogrammed death-1) ve ipilimumab (anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-5) kombinasyonu vs sunitinib

karşılaştırıldı [212]. Randomize edilen, IMDC orta(intermediate) ve zayıf(poor) riskli 847 hastada, eş birincil sonlanım noktaları; objektif yanıt oranı (ORR-objective response rate), progresyonsuz sağkalım (PFS-progression-free survival) ve OS(overall survival) idi. IMDC intermediate ve poor riskli olan ve ipilimumab/nivolumab ile tedavi edilen hastaların ilk analizinde, ORR (%42 vs %27; $P<.001$) ve mOS(NR vs 26.0 ay; HR0.63; $P<.001$) idi. Medyan progresyon-free survival (mPFS) ipilimumab/nivolumab grubu lehine olsa da (11.6 ay vs 8.4 ay), önceden belirlenmiş istatistiksel eşiği karşılamadı. İpilimumab/nivolumab ile tedavi edilen hastalarda tam yanıt (CR-complete response) oranları da daha yüksekti (%9 vs %1). Daha da önemlisi, bu kombinasyonla tedavi edilen hastaların %35'inde yüksek doz steroid gerekmiştir (≥ 40 mg/gün prednizon). Superior etkinlik temelinde, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 16 Nisan 2018'de orta ve düşük riskli mRCC için ipilimumab/nivolumab kullanımını onayladı.

mRCC'deki ilk ICI tabanlı kombinasyon olan ipilimumab/nivolumab, bugüne kadarki en uzun takip süresine sahiptir. CheckMate 214 çalışmasının minimum 4 yıllık takibinde, bu kombinasyonun etkinliği ve devamlılığının devam ettiği izlendi (3). 4 yıllık PFS olasılığı, ITT (Intent-to-treat) popülasyonunda (%31.0 vs %17.3) ve orta-düşük riskli hastalarda (%32.7 vs %12.3) ipilimumab/nivolumab kombinasyonu lehine olmaya devam etmiştir. Benzer şekilde, ITT popülasyonunda mOS, ipilimumab/nivolumab kombinasyonu alan hasta grubunda (NR vs 38.4 ay; HR, 0.69; %95 CI, 0.59 ila 0.81) idi. Orta ve düşük riskli hasta popülasyonunda ise mOS ipilimumab/nivolumab kombinasyonu alan hasta grubunda (48.1 vs 26.6; HR, 0.65; %95 CI, 0,54 ila 0,78) idi.

Son klinik araştırmalarda, iki ICI ajanının kombinasyonuna ek olarak, büyük ölçüde ICI'lerin ve VEGF'ye yönelik ajanların kombinasyonuna odaklanılmıştır. Aksitinib/pembrolizumab kombinasyonu, tedavi naif advanced RCC'li hastaların dahil edildiği faz III KEYNOTE-426 klinik çalışmasında sunitinib ile karşılaştırılmıştır[229]. Primer sonlanım noktası, ITT popülasyonunda OS ve PFS idi. Rastgele atanan 861 hastada 12.8 aylık medyan takip ile, mOS (HR, 0.53; %95 CI, 0.38 ila 0.74; $P<.001$), PFS (15.1 vs 11.1 ay; $P<.001$), ORR (%59.3 vs %35.7; $P<.001$) ve CR oranlarının (%5.8 vs %1,9) tümü aksitinib/pembrolizumab kombinasyonunu

lehine sonuçlanmıştır. 19 Nisan 2019'da FDA, bu kombinasyonu tüm IMDC risk gruplarındaki tedavi naif mRCC'de kullanım için onayladı.

Yakın zamanda medyan takip süresi uzatılmış ve 42,8 ay olan bir güncellemede, aksitinib/pembrolizumabın etkinliğinin dayanıklılığı not edilmiştir[230]. Axitinib/pembrolizumab kombinasyonu çalışmanın tüm birincil sonlanım noktalarında; medyan iyileştirilmiş mOS (45.7 vs 40.1 ay; HR, 0.73; P<.001) ve mPFS (15.7 vs 11.1 ay; HR, 0.68; P <.0001) genelinde sunitinib'e tercih edildi. Bunun yanı sıra ORR (%60.4 vs %39.6), CR oranı (%10.0 vs %3.5) ve medyan yanıt süresi (23.6 vs 15.3 ay) gibi birden çok diğer birincil sonlanım noktalarında da sunitinib yerine tercih edildi. Bu rejimi ön saf mRCC tedavisinde standart hale getirmek yanıtın dayanıklılığını daha da güçlendirir.

JAVELIN Renal 101 çalışması, tedavi naif mRCC hastalarında axitinib/avelumab ile sunitinib kombinasyonunu karşılaştıran başka bir faz III çalışmasıydı [213]. Çalışmada programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1)-pozitif olan 886 hasta randomize edildi ve primer sonlanım noktası olarak PFS ve OS araştırıldı. Toplam 560 (%63.2) hasta PDL1-pozitif ve bu popülasyonda, aksitinib/avelumab ile tedavi edilen hastalarda mPFS (13.8 vs 7.2 ay; HR, 0.61; %95 CI, 0.47 ila 0.79; P<.001) ORR (%55.2 vs %25.5)de olduğu gibi daha üstündü. Araştırmadaki tüm hastaların dahil edildiği bir analizde de, mPFS (13.8 vs 8.4 ay; P <.001) axitinib/avelumab lehine sonuçlandı. PDL1 pozitif hastalarda,PFS'nin eş birincil sonlanım noktasına ulaşılması temelinde FDA, 14 Mayıs 2019'da ön saf mRCC'de axitinib/avelumab kullanımını onayladı. Bununla birlikte, OS'de fayda gösteren diğer kombinasyonlara (ipilimumab/nivolumab ve axitinib/pembrolizumab) kıyasla,bu kombinasyonda kanıtlanmış bir OS faydasının olmaması göz önüne alındığında, bu kombinasyon belki daha az çekicidir.

Sunitinib ile karşılaştırıldığında cabozantinib/nivolumab kombinasyonu, faz III CheckMate 9ER çalışmasında incelenmiştir[232].Toplam 651 hasta, kabozantinib/nivolumab (n=323) veya sunitinib (n=328) almak üzere randomize edildi ve birincil sonlanım noktası PFS, ikincil sonlanım noktaları ise OS ve ORR idi. Medyan 18.1 aylık takipte sunitinib'e kıyasla kabozantinib/nivolumab kombinasyonu PFS'de üstün primer sonlanım noktasına ulaştı (16.6 vs 8.3 ay; HR, 0.51; %95 CI, 0.41 ila 0.64; P<0,001). Benzer şekilde, ORR (%55.7 vs %27.1) ve OS (HR, 0.60;

%98,89 CI, 0.40 ila 0.89; P=.001) ikincil sonlanım noktaları da cabozantinib/nivolumab kombinasyonu lehine sonuçlanmıştır. Bu sonlanım noktalarına dayanarak, FDA 22 Ocak 2021'de, bu kombinasyonun tedavi naif mRCC hastalarında kullanılması için onay verdi. COSMIC 313 çalışmasında kabozantinib/nivolumab/ipilimumabın vs ipilimumab/nivolumab kombinasyonlarının rolü araştırılmaktadır [214].

Son olarak, faz III CLEAR çalışmasının sonuçları (lenvatinib/pembrolizumab vs lenvatinib/everolimus vs sunitinib; birincil sonlanım noktası PFS araştırılmıştır) yayınlandı[233]. Bu tartışmayla ilişkili olarak, lenvatinib/pembrolizumab (355 hasta) alan hastaların medyan PFS'si 23.9 ay iken, sunitinib (357 hasta) alan hastalarda PFS 9.2 ay (HR, 0.39; %95 CI, 0.32 ila 0.49; P<0.001) saptanmıştır. Benzer şekilde, lenvatinib/pembrolizumab alan hastalarda medyan OS daha üstündü (HR, 0.66; %95 CI, 0.49 ila 0.88; P=.005). ORR (%71 vs %36.1) ve CR oranı (%16.1 vs %4.2) da lenvatinib/pembrolizumab'ı destekledi. Yüksek yanıt oranıyla, PFS ve CR oranıyla, bu çalışma önceki ICI/TKI çalışmalarından ayrılmaktadır. Bu rejim ağustos 2021 tarihinde FDA tarafından onay almıştır.

2.10.1.5. Frontline mRCC'de Tedavi Hususları

Frontline mRCC için birden fazla onaylanmış rejim olmasından dolayı, tedavi planının kararı için çeşitli faktörlerin dikkate alınmasını gerekir. Bu tartışmanın odak noktası, ICI/TKI rejimlerinden biri veya ICI/ICI (ipilimumab/nivolumab) rejimi seçimidir. ICI/TKI kombinasyonları genellikle benzerdir (axitinib/avelumab hariç, belirli bir OS-overall survival faydası belgelenmemiş) ve bu nedenle tümü genel olarak kabul edilebilirdir, ancak lenvatinib/pembrolizumab en güçlü erken etkililik sinyallerine sahip gibi görünmektedir(Tablo 1).

İpilimumab/nivolumab ile bir dizi önemli özellik dikkat çekiyor. 4 yıldan uzun süren takip verilerine sahiptir ve bu periyotta hastaların yaklaşık üçte birinin progression-free kalması ve medyan sağkalıma ulaşamaması ile olağanüstü dayanıklılık göstermiştir [215]. Benzer şekilde, minimum 4 yıllık takipte ITT popülasyonunda %10.7'lik bir CR oranı ile hastaların %65'i tedaviye devam eden bir yanıtı sahiptir. Bu kombinasyonun bir başka yararı da, dört doz kombine ipilimumab/nivolumab tedavisinden sonra, hastaların nivolumab monoterapisine

devam etmeleri ve günlük TKI'lara ihtiyaç duymamaları veya TKI'lerle ilişkili kronik toksisiteye maruz kalmamalarıdır.

Bununla birlikte, ipilimumab/nivolumabın kalıcı yanıtı ve uzun dönem takibinin olmasının yanı sıra, bu kombinasyonun ICI/TKI kombinasyonları ile tedavi edilen hastalardan daha düşük ORR ve daha kısa PFS'ye sahip olduğu gerçeği göz önüne alınmalıdır. Tedaviye dirençli RCC bölümünde belirtildiği gibi, dayanıklı ve sürekli hastalık kontrolü için en iyi tercih, frontline ICI bazlı kombinasyondur. İpilimumab/nivolumabın frontline tedavi stratejisi olarak kullanılması, frontline tedavisine dirençli olan daha fazla sayıda hastayla sonuçlanır ve tedavi-direnci olan hastalardaki seçeneklerin sınırlandırılmasına neden olur. Benzer şekilde, ipilimumab/nivolumab, 12 aylık ve 18 aylık OS yüzdesinin düşmesiyle ve tedaviye bağlı advers olaylara (AE) bağlı kortikosteroid kullanımı gerektiren daha yüksek sayıda hasta ile sonuçlanır. Son olarak, favorable-risk hastalarında birçok yanıt kalıcı olmasına rağmen, sunitinibe kıyasla ipilimumab/nivolumab için ORR önemli ölçüde daha düşüktür.

Tablo 2. Pratiği Değiştiren Tedavi Naif mRCC Hastalarında yapılan FazIII Çalışmaları

Çalışma Adı (NCT)	Çalışma Ajanları	Primer Sonlanım Noktası*	ORR (%)	PFS (aylar)	OS (aylar)	CR (%)	Uzun Dönem Takip Temel Sonuçları
CheckMate 214 (NCT02231749)	Ipilimumab/ nivolumab v Sunitinib	ORR, PFS, ve OS, IMDC I/P Risk Grubunda	42 v 27	11.6 v 8.4	NR v 26	9 v 1	60.8%/18.9% 4-year PFS (ITT) ^b : 31.0% v 17.3% mOS (ITT): NR v 38.4 ay
KEYNOTE-426 (NCT02853331)	Axitinib/ pembrolizumab v Sunitinib	OS ve PFS, ITT Grubunda	59.3 v 35.7	15.1 v 11.1	HR ^c : 0.53 P < .001	5.8 v 1.9	58.8%/11.8% CR oranı ^d : 10.0% v 3.5% mPFS: 15.7ay v 11.1ay mOS: 45.7ay v 40.1ay
JAVELIN Renal 101 (NCT02684006)	Axitinib/avelumab v Sunitinib	PFS ve OS, PD-L1 Pozitif Grupta	55.2 v 25.5	13.8 v 7.2	HR ^c : 0.82 P = .38	4.4 v 2.1	46.8%/4.3% ORR ^e : 55.9% v 27.2% CR oranı: 5.6% v 2.4% mPFS: 13.8ay v 7.0ay mOS (immatür): HR 0.83, P = .13
CheckMate 9ER (NCT03141177)	Cabozantinib/ nivolumab v Sunitinib	PFS, ITT Grubunda	55.7 v 27.1	16.6 v 8.3	HR ^c : 0.60 P = .001	8.0 v 4.6	55.9%/8.8% ORR ^f : 54.8% v 28.4% CR: 9.3% v 4.3% mPFS: 17ay v 8.3ay mOS: NR v 29.5ay
CLEAR (NCT02811861)	Lenvatinib/ pembrolizumab v Sunitinib	PFS, ITT Grubunda	71 v 36.1	23.9 v 9.2	HR ^c : 0.66 P = .005	16.1 v 4.2	NA NA

Kısaltmalar: CR, complete response; F, favorable; HR, hazard ratio; I, intermediate; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; ITT, intent-to-treat; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; NA, not available; NE, not evaluable; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; P, poor; PD-L1, programmed death ligand-1; PFS, progression-free survival.

*The table provides the results of the primary end points unless otherwise specified.

^bThe minimum median follow-up in this extended follow-up analysis was 4 years.

^cMedian OS not reached so reported as HR instead.

^dMedian duration of follow-up: 42.8 months.

^eMinimum follow-up of 13 months.

^fMinimum follow-up of 16 months.

mRCC için frontline tedavi seçeneği olarak ICI/TKI kullanımının avantajı, diğer rejimler (axitinib/avelumab'da henüz gelişmemiş OS verileri hariç) ve IMDC risk grupları genelinde ORR, PFS ve OS'de sunitinib'e göre üstün olmasıdır. Böylece, hastaların frontline tedaviye bir cevap alınması (veya en azından hastalık kontrolü sağlanması) muhtemeldir. Bu, özellikle yüksek hastalık yükü olan veya semptomatik metastatik lezyonları olan ve sistemik tedaviden acil klinik faydaya ihtiyaç duyan hastalar için önemlidir.

İpilimumab/nivolumab yerine ICI/TKI kullanımının birincil dezavantajı, toksisite veya hastalık progresyonunun kabul edilemeyecek noktaya gelmesine kadar süresiz olarak günlük kullanılan TKI'nın kronik toksisitesidir. Bu, ayda bir tek bir intravenöz infüzyon olan ICI/ICI kombinasyonunun (dört doz ipilimumab/nivolumab tamamlandıktan sonra) tam tersidir. Bu muhtemelen klinik çalışmalarda yaşam kalitesindeki (QOL-quality of life) farklılıklara katkıda bulunmaktadır. İpilimumab/nivolumab için QOL verileri sunitinib'e göre iyileşme gösterse de, QOL verileri sunitinib karşılaştırma koluna göre tutarlı QOL yararları göstermesi

gerekmeyen ICI/TKI rejimleri için karıştırılmıştır [212,216–218].Sonuç olarak, bir doktor ve hasta, mRCC'nin frontline yönetimi için ICI/ICI'ye vs ICI/TKI'ye karar vermek için yukarıdaki hususlara ek olarak maliyet, günlük hap almanın hasta güvenilirliği veya hastanın bunu istemesi, toksisite profilleri gibi özellikleri de gözden geçirmelidir.

Küçük bir hasta alt kümesinde (özellikle IMDC favorable-risk grubunda olanlar) tek ajanlı TKI tedavisinden fayda sağlanmasına rağmen, uzmanların genel mutabakatının bu hasta popülasyonunda ICI tabanlı kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmesi olduğunu belirtmek de önemlidir [218].Benzer şekilde, klinik deney verileri, frontline ICI monoterapisi için aktivite gösterse de, SOC(standard of care) kombinasyon tedavisi olarak kalmaktadır [223].

2.10.1.6. Adjuvan Tedavi Sonrası Tedavi

mRCC'nin frontline yönetiminde ortaya çıkan bir husus, lokalize RCC için nefrektomi sonrası adjuvan tedavi alan ve ardından hastalık nüksü gelişen hastaların tedavisidir. Şu anda, onaylanmış tek adjuvan tedavi, S-TRAC çalışmasında 1 yıl sunitinib kullanımının plaseboya kıyasla hastalıksız sağkalım (DFS- disease free survival) yararı temeline dayanır (6.8yıl vs 5.6 yıl; HR, 0.76; %95 CI, 0.59 ila 0.98; P=.03) [219]. Ancak daha yakın zamanda, yüksek riskli RCC'li hastalarında 1 yıllık adjuvan pembrolizumab ile plaseboyu karşılaştıran KEYNOTE-564 çalışması sunuldu. DFS birincil sonlanım noktasına (HR, 0.68, %95 CI, 0.53 ila 0.87; P=0,0010), pembrolizumab ile tedavi edilen hastaları destekleyen geçici bir OS eğilimine(fakat immature) ulaşıldı [220]. Mutlak DFS faydası ve mature OS verileri gibi ek veriler, bu alanda pembrolizumabın faydasının kapsamını belirlemek için kritik öneme sahiptir.

Lokalize RCC'de adjuvan tedavi için pembrolizumabın potansiyel onayı, nihayetinde mRCC geliştiren hastalar için önemli hususları gündeme getirmektedir. Anahtar faktörler, metastatik hastalığın pembrolizumab sırasında mı yoksa tedavinin kesilmesinden sonra mı gelişip gelişmediği olacaktır. Benzer şekilde, pembrolizumabın kesilmesinden sonraki kısa bir süre içerisinde (örneğin <6 ay) progresyon gösteren hastalara, pembrolizumab tedavisi sonrası daha uzun bir latent dönemde metastatik hastalık geliştiren hastalardan farklı bir yaklaşım izlenmelidir. Daha yaygın hastalık yüküne karşı izole veya oligometastatik hastalık gibi nüks

paterleri de önemli olacaktır. Önceden adjuvan tedavi olarak pembrolizumab alan hastalarda,immünoterapiye dayalı bir kombinasyonun mu yoksa hedefe yönelik tedavinin mi frontline tedavi olarak kullanılması gerektiği belirsizdir. Metastatik hastalarda devam eden klinik çalışmalardan elde edilen veriler muhtemelen bu tür hastalar için bilinmeyene ulaşmayı hedefleyecektir ve bu popülasyon için başka klinik araştırmaların da yürütüleceği kesindir [221].

2.11. Tedavi-Refrakter mRCC

mRCC'de frontline tedavi seçimi, kalıcı bir yanıt ve potansiyel CR (complete response-tam yanıt) için en olası şansı sağladığı için kritiktir. Refrakter ortamda tedavi seçenekleri daha sınırlıdır ve genellikle uzun vadeli yanıt sağlamaz. Üstelik, frontline tedavide ICI tabanlı bir rejimin çoğu hasta için SOC olduğu konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen, tedaviye dirençli hastalar için randomize klinik çalışma verilerinin olmaması, tedavi-refrakter hastalarda daha heterojen bir yaklaşımla sonuçlanmaktadır. Frontline ICI bazlı kombinasyonlarla kanseri ilerlemiş hastalarda tedavi seçenekleri, büyük ölçüde VEGF-R TKI monoterapisi (örn., axitinib, cabozantinib) veya lenvatinib ile mTOR inhibitörü (everolimus) kombinasyonu gibi hedefe yönelik tedavilere odaklanır.

Aksitinib'in ICI-refrakter mRCC'deki rolü, daha önce ICI tedavisi almış hastaların bireysel olarak dozlanmış bir şema üzerinde aksitinib ile tedavi edildiği bir faz II çalışmasında gösterilmiştir.³² Çalışma, çoğu (%72) önceden ≥ 2 tedavi almış ve büyük ölçüde (%90) IMDC intermediate ve poor riske sahip 40 hastayı kapsamıştır. Aksitinib, %45'lik bir ORR (CR %3, kısmi yanıt %43 ve stabil hastalık %45) ve 8.8 aylık bir mPFS ile bu popülasyonda klinik olarak aktifti. Grade 5 AE(advers olay) yoktu ve sadece bir grade 4 AE vardı ve hastaların %10'undan azında grade 3 AE meydana geldi. Axitinib'in bu etkinliği ve tolere edilebilirliği, daha önce ICI tabanlı tedavi almış hastalar için axitinib'i bir tedavi seçeneği olarak güçlendirmektedir.

Tivozanib, TIVO-3 çalışmasında,daha önce iki veya üç sistemik tedavi almış hastalarda sorafenib ile karşılaştırılan oldukça seçici bir VEGF-R TKI'dir [222]. Bu çalışmada toplam 350 hasta randomize edilmiştir. PFS birincil sonlanım noktası tivozanib (5.6 vs 3.9 ay; HR, 0.73; %95 CI, 0.56 ila 0.94; P= .016) için daha üstündü, tivozanib için %18'lik ORR'ye karşılık sorafenib için %8'lik bir ORR saptandı. Daha

önce ICI tedavisi alan hastaların %26'sında medyan PFS, tivozanib lehine 5.1 aya karşılık 7.3 idi. Tivozanib ile tedavi edilen hastalarda tedavi ilişkili grade 4-5 AE saptanmadı ve hipertansiyon (%20) dışında tüm grade 3 advers olaylar hastaların yalnızca $\leq$ %5'inde meydana geldi ve tivozanib'in istisnai tolere edilebilirliği vurgulandı. Bu verilere dayanarak, FDA (10 Mart 2021) önceki ≥ 2 tedaviyi takiben nükseden veya refrakter mRCC'li hastalarda kullanım için tivozanib'i onayladı.

Refrakter mRCC'deki diğer tedavi seçenekleri arasında, kabozantinib ile everolimusun karşılaştırıldığı faz III METEOR çalışmasında (ORR %17 vs %3; mPFS 7.4 vs 3.9) refrakter mRCC'li hastalarda uygulanabilir bir tedavi seçeneği olarak belirlenen kabozantinib yer alır [223]. Benzer şekilde, lenvatinib/everolimus, tedavi dirençli mRCC'nin randomize bir faz II çalışmasında, everolimus ile karşılaştırıldığında refrakter ortamda üstün etkinliği gösterilmiş başka bir seçenektir (ORR %43 vs %6; mPFS 14.6 vs 5.5 ay)[243].

Tedavi dirençli mRCC'li hastalarında genel olarak kalıcı yanıtın olmaması göz önüne alındığında, ikinci basamak tedavi seçiminde toksisiteyi göz önünde bulundurmak önemlidir. Bu bağlamda, yorgunluk ve ishal gibi TKI'ye özgü ciddi toksisitelerin daha düşük oranları göz önüne alındığında, kabozantinib veya lenvatinib/everolimus yerine aksitinib ve tivozanib tercih edilebilir [222–225]. Diğer önemli hususlar arasında, hangi TKI'nın frontline ICI tabanlı kombinasyonun bir parçası olduğu; advers olay rezolüsyonda etkisi olan TKI'lerin yarı ömrü; ve spesifik TKI toksisite profilleri yer alır.

ICI'lerin ICI-dirençli mRCC'deki rolünün belirsizliği göz önüne alındığında, tedavi dirençli mRCC ile ilgili yukarıda bahsedilen tartışma TKI bazlı tedaviye özeldir. Bunun birincil örneği, nivolumab monoterapisine suboptimal yanıt veren hastalarda yada, frontline tedavide kombinasyon olarak kullanımına kıyasla daha düşük ORR ve CR oranı ile ilişkili ICI kullanan hastalarda ipilimumab'ın kurtarıldığını gösteren verilerdir [222,226–228]. Ancak, ICI-refrakter mRCC'de lenvatinib/pembrolizumab kullanımına ilişkin güçlü faz II verileri vardır [229]. Benzer şekilde, devam eden randomize faz III çalışmaları, ICI-refrakter mRCC'de ICI/TKI'ya karşı TKI monoterapisinin rolünü araştırmaktadır [234].

Tedaviye dirençli mRCC'de araştırılan diğer ajanlar arasında hypoxia-inducible faktör-2 alpha inhibitörü belzutifan, yeni çıkan cytokine-directed antikörleri, ve GAS6/AXL pathway inhibitörleri gibi yeni ajanlar yer almaktadır [230–232]. Daha fazla veri elde edilene kadar, ICI bazlı tedavi ile kanseri ilerlemiş olan hastaların çoğunda standart bakım (SOC), TKI monoterapisi veya lenvatinib/everolimus kombinasyonu ile tedavidir.

2.12. Non-Clear Cell VE Herediter mRCC

Berrak hücreli olmayan renal hücreli karsinoma (nccRCC) tedavisi kendine özgü bir zorluk teşkil etmektedir[253]. RCC'nin %75-80'i berrak hücreli renal hücreli karsinom (ccRCC) olmasına rağmen, nccRCC'nin alt tipleri önemli bir hasta alt grubunu oluşturur ve papiller, kromofob, sınıflandırılmamış ve diğerlerini içerir. Patolojide sarkomatoid özellikleri olan hastalar, ICI bazlı rejimlerle tedaviden sırasıyla %60.8 ve %18.9 gibi yüksek ORR ve CR oranlarına sahip net bir fayda elde etseler de, bu veriler ccRCC klinik denemelerinde büyük ölçüde tanımlanmıştır ve sarkomatoid özellikleri olan nccRCC hastalarında daha az kesindir[254]. Daha az sayıda nccRCC'ye özgü klinik çalışma olduğundan, özellikle bu ortamda ICI tedavisinin kullanımını destekleyen veriler göz önüne alındığında, nccRCC'nin yönetimi genellikle ccRCC'nin yönetimini takip eder [218,233–235]. Metastatik papiller RCC ile ilişkili olarak, PAPMET çalışmasında, MET-inhibitör özelliklerinden dolayı tercih edilen TKI'nin cabozantinib olabileceğini göstermiştir [236]. Benzer şekilde, bu tür çalışmaları tamamlamak zor olsa da, MET ile yönlendirilen papiller RCC'li hastalarda savolitinib'in yararına dair ipuçları vardır [237]. Papiller RCC'li hastalarda ICI bazlı tedavi de bir seçenektir.

Fumarat hidrataz (FH)-eksik RCC, FH genindeki somatik veya germline mutasyonlarından kaynaklanan nccRCC'nin bir alt kümesidir. Daha da önemlisi, germline FH mutasyonları olan hastalar, agresif papiller tip 2 RCC ve beraberinde kutanöz ve uterus leiomyomlarla karakterize bir sendrom olan herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser (HLRCC) sendromunu geliştirebilir [238,239]. HLRCC için klinik deney verileri azdır. Bununla birlikte, ileri HLRCC'li hastalarda bevacizumab ve erlotinib ile ilgili yakın zamanda yapılan bir faz II çalışmasında,

etkileyici klinik aktivite (ORR %64; mPFS 21.1 ay) göstermiş ve bu da onu bu hastalar için ilgi çekici bir tedavi seçeneği haline getirmiştir[243].

Başka bir hereditör RCC alt tipi ise süksinat dehidrojenaz ilişkili RCC'dir. Bu enzimdeki eksiklikler ayrıca baş ve boyun, karın ve pelvis dahil olmak üzere birçok alanda feokromositoma ve paragangliomalarla ilişkilidir. Berrak hücre, kromofob veya papiller RCC histolojisinden oluşabilir [240–242].SDH -ilişkili RCC, nadir görülen kalıtsal bir RCC'dir, sıklıkla ve nispeten genç hastalarda ortaya çıkar ve tedavi yönlendirici sınırlı veriye sahiptir. Ancak, VEGFR-TKI tedavisine yanıt verildiğine dair raporlar mevcuttur [243].

Metastatik kromofob RCC yönetimi için de sınırlı veri mevcuttur. Genellikle mTOR yollarını düzenleyen mutasyonlara sahip olan kromofob RCC'nin genomik profili göz önüne alındığında, bu düzenlemede mTOR inhibitörü everolimusun kullanılmasının biyolojik bir gerekçedir. Benzer şekilde, küçük klinik çalışmalarda, advance kromofob RCC'li hastalar için kombine anti-VEGF tedavisi ve everolimusun (bevacizumab/everolimus veya lenvatinib/everolimus) etkinliği göstermiştir [244,245].

Diğer nccRCC alt tiplerinden farklı olarak, renal medüller karsinom (RMC) ve collecting duct karsinomu tedavisinin temeli sitotoksik tedaviye dayanır. RMC büyük ölçüde orak hücreli hemoglobinopatili hastalarda görülür ve tümör baskılayıcı gen SMARCB1'de (INI1 olarak da bilinir) saptanamayan bir protein ekspresyonu ile karakterizedir [246,247]. Kollektif duct karsinomu, biyolojik özellikleri ve klinik seyri RCC'den daha çok ürotelyal karsinomu yansıtan, distal toplayıcı tübüllerden ortaya çıkan agresif bir kanserdir [248,249]. Hem RMC hem de kollektör tübül karsinomu, VEGF-directed tedaviye dirençlidir ve platin-bazlı kemoterapi ile daha iyi klinik sonuçlar saptanmıştır [246,249–252]

Bir dizi başka hereditör ve sporadik nccRCC histolojisi mevcuttur ve her biri bu yazının kapsamı dışında ayrıca tartışılmaya değerdir. Diğer ek alt tipler ve/veya sendromlar arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Birt-Hogg-Dube, tüberoskleroz kompleksi, von Hippel-Lindau ve mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörü ailesi translokasyonu renal hücreli karsinom bulunur [253–256].

2.13. Diğer Değerlendirmeler Ve Cevapsız Sorular

Yukarıda belirtildiği gibi klinik sonuçlarda önemli gelişmeler olmasına rağmen, mRCC tedavisinde çeşitli önemli hususlara dikkat edilmelidir. ICI-bazlı kombinasyonların ortaya çıkmasıyla birlikte, toksisite yönetimi kritik bir hal almıştır. İpilimumab/nivolumab kullanan hastalar için, erken müdahale gerektiren, multidisipliner yönetim ve ek immünosupresif ajanlarla birlikte veya bunlar olmaksızın kortikosteroid tedavisi gerektiren immün ilişkili advers olayların (irAE) yönetimi birincil endişeyi oluşturmaktadır. Bu tür irAE'lerin yönetimi birçok kanser topluluğunun yönergelerinde tanımlanmıştır [257,258]. ICI/ICI tedavisi alan hastaların aksine, ICI/TKI kombinasyonları alan hastalarda, her biri farklı şekilde yönetilen immün aracılı veya TKI tedavisinin bir sonucu olabilen toksisiteler (örn., diyare ve transaminot) olabilir. Bu tür örtüşen toksisiteler arasında ayırım yapmak için pratik bir yaklaşım, TKI'yi birkaç gün (TKI yarı ömrüne bağlı olarak) kesmektir. Toksisite düzelirse, muhtemelen TKI'den kaynaklanır; aksi takdirde, muhtemelen kortikosteroid gerektiren bir irAE'dir [259]. TKI'ler genellikle, gelişmiş destekleyici bakım veya doz azaltma ile AE iyileşmesinin ardından yeniden başlatılabilir. ICI bazlı toksisitelerde, ICI'nin yeniden başlamasının güvenliğini ve irAE tekrarlama riskini belirlemek için yandal uzman görüşü gerekmektedir.

Beyin ve kemik metastazı olan hastalar sıklıkla tedaviye zayıf yanıt vermelerine rağmen, genel olarak benzer tedavi paradigmaları ile tedavi edilir [260,261]. Beyin metastazı olan hastalar, gerektiğinde radyocerrahi veya diğer daha invaziv ameliyatlara gibi beyne yönelik yöntemlerle tedavi edilmelidir. Kemik metastazı olan hastalar genellikle sadece ağrı veya olası bir kırık durumunda müdahale gerektirir.

mRCC'li hastaların tedavisinde bir diğer önemli husus ise tedavi süresidir. Retrospektif ve prospektif verilerde, ICI bazlı tedavi ile tedavi edilen hasta alt gruplarında, tedavi kesildikten sonra bile klinik faydanın sağlanabileceği vurgulanmaktadır [262,263]. Pembrolizumabın maksimum 35 kürden sonra kesildiği KEYNOTE-426 ve ipilimumabın dört kürden sonra kesildiği CheckMate 214 gibi bazı klinik çalışmalarda, tedavinin erken kesilmesi için bir rol belirlemiştir [264]. Bununla birlikte, genel olarak, hastalar tedavi başarısızlığına veya aşırı toksisiteye kadar tedavi

edilir. Bazı hastaların - özellikle uzun süreli tedavi görenlerin - toksisiteden sonra tedaviye yeniden başlamayı düşünürken veya bir hastanın başka nedenlerle tedavisiz bir tatile ihtiyacı olduğunda, off terapide de kalıcı yanıt alabileceği bilgisi dikkate alınmalıdır.

Son olarak, RCC araştırmalarında önümüzdeki birkaç yılı ele alıyoruz. Şu anda tedavi seçimi için hiçbir biyobelirteç bulunmamakla birlikte, spesifik tedaviler için hasta seçimini optimize etmek için çeşitli genomik ve moleküler imzalar geliştirilmektedir [173,265]. Bu muhtemelen biyobelirteç bazlı tedavi seçimi ile tasarlanmış klinik deneylere dahil edilecektir. Benzer şekilde, çeşitli kombinasyonları değerlendiren, yeni mekanizmalara sahip tedavileri ve tedavinin yoğunlaştırılması veya tedavi yoğunluğunun azaltılmasını değerlendiren çalışmaların da mRCC yönetiminin geleceğini yeniden şekillendirmesi muhtemeldir [214,230,232,266,267].

Sonuç olarak, mRCC'nin frontline tedavisine ICI bazlı tedavinin dahil edilmesi, mRCC'li hastaların klinik gidişatını büyük ölçüde değiştirmiştir ve bu nedenle çoğu hasta için bir SOC'dir. Tedavi naif hasta yaklaşımının ötesinde, tedavi sıralamasının rolü henüz tam olarak optimize edilmemiştir ve toksisite ile etkinliği dengeleyen tedavi kararları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Yeni ajanların ve biyobelirteç-based tedavinin gelecekteki çalışmaları ve tedavisiz aralıklara odaklanma, önümüzdeki birkaç yıl içinde mRCC tedavisini tanımlayacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi'nde mRcc tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri nivolumab tedavi almış hastalar çalışmaya alınacaktır. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG PS, başlangıç evreleri, nefrektomi durumu, patolojik alt grubu, grade, tümör çapı, sarkomatid diferensiyasyon durumu, renal ven invazyon durumu, ipsilateral adrenal invazyon durumu, TNM evresi, metastaz bölgeleri, MSKCC risk skoru, tümör taraf durumu, tanı anı ve nivolumab (immunoterapi) öncesi hemogram parametreleri(hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet), biyokimyasal olarak LDH, ALT,kreatinin ve kalsiyum değerleri, PET-CT suvmax değerleri ve palyatif radyoterapi alıp almadığı parametreleri ele alınmıştır.

Arşiv çalışmaları için 3 merkezde 01.01.2016 ile 01.08.2022 tarihleri arasında tıbbi onkoloji arşivi hasta dosyalarındaki kayıtlı veriler taranacaktır ve SPSS sistemine girilecektir.

Veriler SPSS v22.0 ile Sürekli değişkenlerin dağılım normalliği veri sayısına göre, istatistik yöntem olarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için Kolomogorov-Smirnov testi uygulanacaktır. Normal dağılım gösteren kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, devamlı sayısal verilerin ikili karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılım göstermeyen devamlı sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanacaktır. Üçlü sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi %95 güven aralığında ve anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kullanılması planlandı. Sağkalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapılması planlandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalım Öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) secim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanarak incelenmesi planlandı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier Yöntemiyle hesaplanması planlanmıştır. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamı olanlar seçilmesi planlandı.

4. BULGULAR

Çalışma 01.01.2016 ile 01.08.2022 tarihleri arasında Prof.Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi,Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi'nde takip edilen %21,7'si (n=13) kadın, %78,3'ü (n=47) erkek toplam 60 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 28 ile 81 arasında değişmekte olup, ortalama $59,53 \pm 9,78$ yaş olarak saptanmıştır. Olguların %73,3'ünün (n=44) 65 yaşın altında, %26,7'sinin (n=16) 65 yaş ve üzerinde olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3. Tanımlayıcı Özelliklere Göre Mortaliteye İlişkin Karşılaştırmalar

		Mortalite			p
		Yok	Var	Toplam	
Yaş	<65 yaş	17 (77,3)	27 (71,1)	44 (73,3)	^a 0,600
	≥65 yaş	5 (22,7)	11 (28,9)	16 (26,7)	
Cinsiyet	Kadın	5 (22,7)	8 (21,1)	13 (21,7)	^b 1,000
	Erkek	17 (77,3)	30 (78,9)	47 (78,3)	
ECOG	0	9 (40,9)	18 (47,4)	27 (45,0)	^a 0,628
	1-3	13 (59,1)	20 (52,6)	33 (55,0)	

^aPearson Chi-Square Test

^bFisher's Exact Test

Yaş gruplarına göre olgularda mortalite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Cinsiyetlere göre olgularda mortalite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

ECOG düzeylerine göre olgularda mortalite görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4. Mortaliteye Göre Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Mortalite			p
		Yok (n=22)	Var (n=38)	Toplam	
T.A. WBC	Ort±Ss	7629,91±2661,74	9310±2526,56	8693,97±2681,71	^c 0,018*
	Medyan (Min-Maks)	7844 (3400-12600)	8965 (5200-18100)	8550 (3400-18100)	
İ.Ö. WBC	Ort±Ss	8387,27±2895,11	9117,5±2170,19	8849,75±2462,27	^c 0,272
	Medyan (Min-Maks)	8100 (1100-15000)	9032,5 (5200-16000)	8850 (1100-16000)	
T.A. Nötrofil	Ort±Ss	4942,27±2760,75	5903,68±1585,99	5551,17±2123,33	^c 0,145
	Medyan (Min-Maks)	4150 (1400-11300)	5935 (3200-10020)	5450 (1400-11300)	
İ.Ö. Nötrofil	Ort±Ss	5661,36±2272,29	5726,32±1677,14	5702,5±1898,09	^c 0,908
	Medyan (Min-Maks)	5000 (1200-9200)	6000 (2000-10000)	5600 (1200-10000)	
T.A. Lenfosit	Ort±Ss	1519,09±713,31	1799,21±649,66	1696,5±681,41	^c 0,126
	Medyan (Min-Maks)	1350 (500-2900)	1800 (700-3600)	1650 (500-3600)	
İ.Ö. Lenfosit	Ort±Ss	1451,36±499,33	1848,42±745,21	1702,83±688,65	^c 0,030*
	Medyan (Min-Maks)	1550 (600-2100)	2000 (500-4000)	1850 (500-4000)	
T.A. HB	Ort±Ss	12,35±1,98	11,2±1,9	11,62±2	^c 0,031*
	Medyan (Min-Maks)	12,5 (8,4-15,8)	11,3 (7,9-15,7)	11,6 (7,9-15,8)	
İ.Ö. HB	Ort±Ss	11,16±1,87	10,92±1,71	11,01±1,76	^c 0,620
	Medyan (Min-Maks)	10,5 (8,1-14,1)	11 (7,6-15)	10,9 (7,6-15)	
T.A. PLT	Ort±Ss	254000±103618,35	288447,37±123376,75	275816,67±116823,28	^c 0,275
	Medyan (Min-Maks)	213500 (129000-525000)	272500 (94000-560000)	251000 (94000-560000)	
İ.Ö. PLT	Ort±Ss	248245,45±65295,46	267052,63±88062	260156,67±80400,87	^c 0,387
	Medyan (Min-Maks)	241000 (135000-396000)	264500 (70000-468000)	248000 (70000-468000)	
T.A. NLR	Ort±Ss	7,07±4,92	8,91±7,28	8,22±6,5	^d 0,263
	Medyan (Min-Maks)	4,9 (2,4-19,6)	6,9 (1,6-37)	6,1 (1,6-37)	
İ.Ö. NLR	Ort±Ss	7,28±3,42	7,99±7,68	7,73±6,44	^d 0,357
	Medyan (Min-Maks)	6,6 (3,4-18,2)	5,8 (1,9-37)	6,2 (1,9-37)	
T.A. PLR	Ort±Ss	4,42±4,83	3,69±1,55	3,96±3,15	^d 0,634
	Medyan (Min-Maks)	2,5 (0,9-22,6)	3,4 (1,1-7,8)	3,2 (0,9-22,6)	
İ.Ö. PLR	Ort±Ss	4,42±2,7	3,8±2,44	4,03±2,53	^d 0,357
	Medyan (Min-Maks)	3,8 (2-11,3)	3,1 (0,5-13,4)	3,2 (0,5-13,4)	

^cStudent-t Test^dMann Whitney U Test

*p<0,05

Mortalite gözlenen olguların tedavi öncesi WBC değeri, mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,018$; $p<0,05$).

Mortaliteye göre olguların immunoterapi öncesi WBC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların tedavi öncesi ve immunoterapi öncesi nötrofil ve PLT ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların tedavi öncesi lenfosit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortalite gözlenen olguların immunoterapi öncesi lenfosit değeri, mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,030$; $p<0,05$).

Mortalite gözlenen olguların tedavi öncesi HB değeri, mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,031$; $p<0,05$).

Mortaliteye göre olguların immunoterapi öncesi HB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5. Mortaliteye Göre Biyokimya ve Pet-CT Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Mortalite			p
		Yok (n=22)	Var (n=38)	Toplam	
T.A. Kreatinin	Ort±Ss	1,03±0,34	1,14±0,59	1,1±0,51	^d 0,866
	Medyan (Min-Maks)	1 (0,4-1,7)	1 (0,6-3,4)	1 (0,4-3,4)	
İ.Ö. Kreatinin	Ort±Ss	1,21±0,41	1,25±0,65	1,23±0,57	^d 0,776
	Medyan (Min-Maks)	1,1 (0,6-2,4)	1,1 (0,6-3,9)	1,1 (0,6-3,9)	
T.A. ALT	Ort±Ss	31,45±13,59	29,34±14,23	30,12±13,92	^c 0,575
	Medyan (Min-Maks)	29,5 (13-66)	30 (10-61)	30 (10-66)	
İ.Ö. ALT	Ort±Ss	35,05±16,15	31,05±16,21	32,52±16,17	^c 0,361
	Medyan (Min-Maks)	33,5 (13-66)	30 (10-82)	30 (10-82)	
T.A. LDH	Ort±Ss	240,27±100,96	263,42±119,65	254,93±112,84	^c 0,449
	Medyan (Min-Maks)	224,5 (114-550)	250 (87-592)	234 (87-592)	
İ.Ö. LDH	Ort±Ss	261,77±89,58	268,34±121,55	265,93±110,15	^c 0,826
	Medyan (Min-Maks)	255 (135-432)	258 (87-592)	258 (87-592)	
Tanı Pet Suv Max	Ort±Ss	218,65±152,14	187,52±114,93	198,94±129,43	^d 0,279
	Medyan (Min-Maks)	180,6 (62,9-583,3)	161,2 (42,2-468)	169,5 (42,2-583,3)	
İ.Ö. Pet Suv Max	Ort±Ss	202,97±113,9	175,75±106,07	185,73±108,85	^d 0,314
	Medyan (Min-Maks)	162,9 (84,4-506,7)	147,1 (35-468)	153,6 (35-506,7)	
T.A. Kalsiyum	Ort±Ss	9,4±0,72	10,29±4,4	9,97±3,54	^d 0,712
	Medyan (Min-Maks)	9,4 (8,1-11,2)	9,2 (8-32)	9,2 (8-32)	

^cStudent-t Test

^dMann Whitney U Test

Mortaliteye göre olguların tedavi öncesi ve immunoterapi öncesi kreatinin, ALT ve LDH ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların tanı pet suv max ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların immunoterapi öncesi pet suv max ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların tedavi öncesi kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların tedavi öncesi ve immunoterapi öncesi NLR ve PLR ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6. Mortaliteye İlişkin Tümör Özellikleri Karşılaştırmaları

		Mortalite			p
		Yok	Var	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Nefrektomi	Yok	10 (45,5)	22 (57,9)	32 (53,3)	^a 0,352
	Var	12 (54,5)	16 (42,1)	28 (46,7)	
Patoloji	Clear cell	18 (90,0)	30 (93,8)	48 (92,3)	^b 0,634
	Non-clear cell or unknown	2 (10,0)	2 (6,3)	4 (7,7)	
Grade	Bilinmiyor	6 (40,0)	11 (44,0)	17 (42,5)	^c 0,666
	0-1-2	0 (0,0)	2 (8,0)	2 (5,0)	
	3-4	9 (60,0)	12 (48,0)	21 (52,5)	
Tm Çapı	<7 cm	5 (41,7)	9 (37,5)	14 (38,9)	^b 1,000
	≥7 cm	7 (58,3)	15 (62,5)	22 (61,1)	
Sarkomatoid Differans	Yok	12 (85,7)	22 (91,7)	34 (89,5)	^b 0,616
	Var	2 (14,3)	2 (8,3)	4 (10,5)	
Renal Ven İnvazyonu	Yok	8 (57,1)	16 (64,0)	24 (61,5)	^a 0,673
	Var	6 (42,9)	9 (36,0)	15 (38,5)	
İpsi Adrenal İnvazyon	Yok	12 (85,7)	21 (84,0)	33 (84,6)	^b 1,000
	Var	2 (14,3)	4 (16,0)	6 (15,4)	
pT	T1	8 (47,1)	10 (33,3)	18 (38,3)	^c 0,802
	T2	1 (5,9)	4 (13,3)	5 (10,6)	
	T3	6 (35,3)	11 (36,7)	17 (36,2)	
	T4	2 (11,8)	5 (16,7)	7 (14,9)	
pN	pN0	11 (50,0)	15 (39,5)	26 (43,3)	^a 0,428
	pN1	11 (50,0)	23 (60,5)	34 (56,7)	
M	0	0 (0,0)	3 (7,9)	3 (5,0)	^b 0,292
	1	22 (100,0)	35 (92,1)	57 (95,0)	
Evre	Evre I-II	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,7)	^b 1,000
	Evre III-IV	22 (100,0)	37 (97,4)	59 (98,3)	

^aPearson Chi-Square Test^bFisher's Exact Test^cFisher Freeman Halton Test

Mortaliteye göre olgularda nefrektomi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Mortaliteye göre olguların patoloji sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Mortaliteye göre olguların grade, tm çapı, pT evresi, pN evresi M ve evre dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Mortaliteye göre olgularda sarkomatoid differans, renal ven invazyonu, ipsi adrenal invazyon görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 7. Mortaliteye İlişkin Tümör İle ilgili Karşılaştırmalar

		Mortalite			p
		Yok	Var	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Metastaz Yeri	Nonvisceral	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (3,4)	^b 0,140
	Visceral	20 (90,9)	36 (100,0)	56 (96,6)	
Metastaz Tutulumu	Tek organ	4 (18,2)	5 (13,9)	9 (15,5)	^c 0,856
	Multiple	17 (77,3)	30 (83,3)	47 (81,0)	
	Oligomet	1 (4,5)	1 (2,8)	2 (3,4)	
Akciğer Metastazı	Yok	8 (36,4)	11 (28,9)	19 (31,7)	^a 0,552
	Var	14 (63,6)	27 (71,1)	41 (68,3)	
Kemik Metastazı	Yok	9 (40,9)	16 (43,2)	25 (42,4)	^a 0,861
	Var	13 (59,1)	21 (56,8)	34 (57,6)	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	10 (45,5)	19 (51,4)	29 (49,2)	^a 0,661
	Var	12 (54,5)	18 (48,6)	30 (50,8)	
Beyin Metastazı	Yok	18 (81,8)	32 (86,5)	50 (84,7)	^b 0,715
	Var	4 (18,2)	5 (13,5)	9 (15,3)	
Karaciğer Metastazı	Yok	21 (95,5)	29 (78,4)	50 (84,7)	^b 0,134
	Var	1 (4,5)	8 (21,6)	9 (15,3)	
Surrenal Metastaz	Yok	16 (72,7)	27 (73,0)	43 (72,9)	^a 0,984
	Var	6 (27,3)	10 (27,0)	16 (27,1)	
Metastaz Yeri İzole	İzole lap	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (12,5)	^c 0,651
	İzole kemik	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	
	İzole akciğer	1 (25,0)	2 (50,0)	3 (37,5)	
	İzole lokal nüks	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (25,0)	
Lokalizasyon	Sol	12 (54,5)	24 (63,2)	36 (60,0)	^c 0,731
	Sağ	10 (45,5)	13 (34,2)	23 (38,3)	
	Bilateral	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,7)	
MSKC risk	Good/intermediate risk	21 (95,5)	31 (81,6)	52 (86,7)	^b 0,238
	High risk	1 (4,5)	7 (18,4)	8 (13,3)	

^aPearson Chi-Square Test

^bFisher's Exact Test

^cFisher Freeman Halton Test

Mortaliteye göre olguların metastaz yeri, metastaz tutulumu dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olgularda akciğer, kemik, lenf nodu, beyin, karaciğer ve srenal metastaz görölme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların izole metastaz yerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

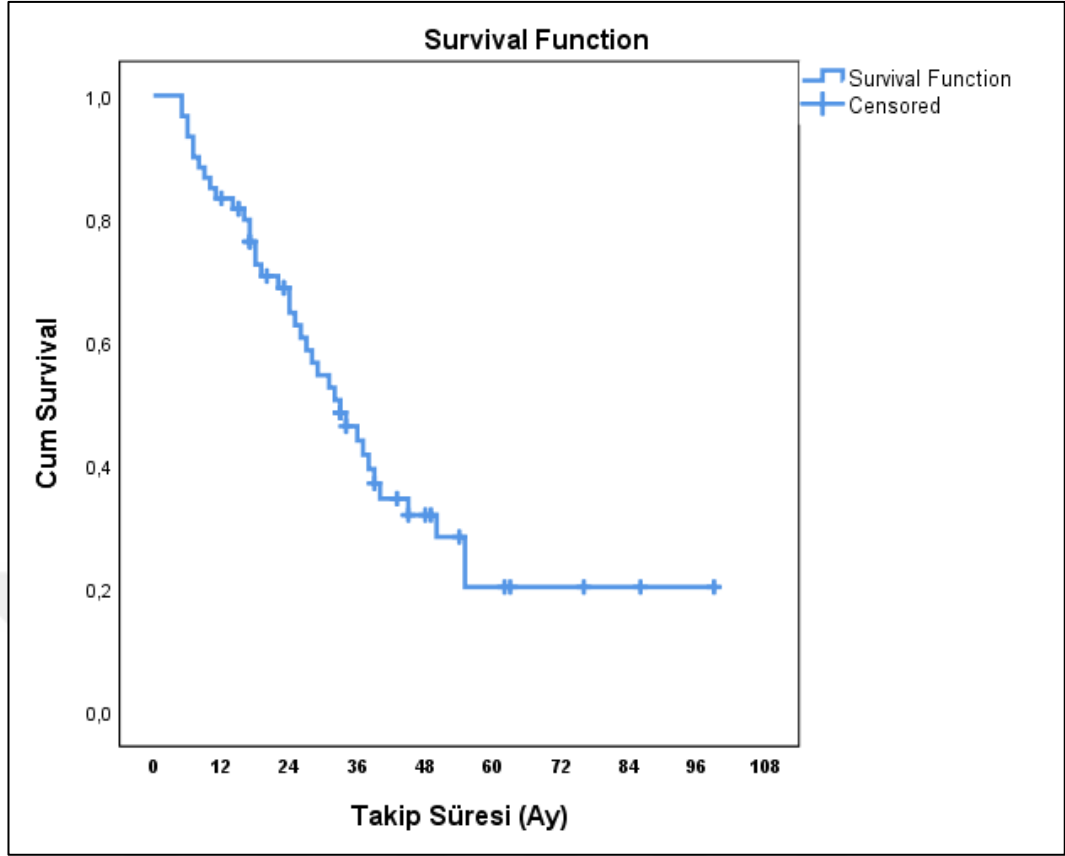
Mortaliteye göre olgularda metastaz lokalizasyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortaliteye göre olguların mskc risk düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



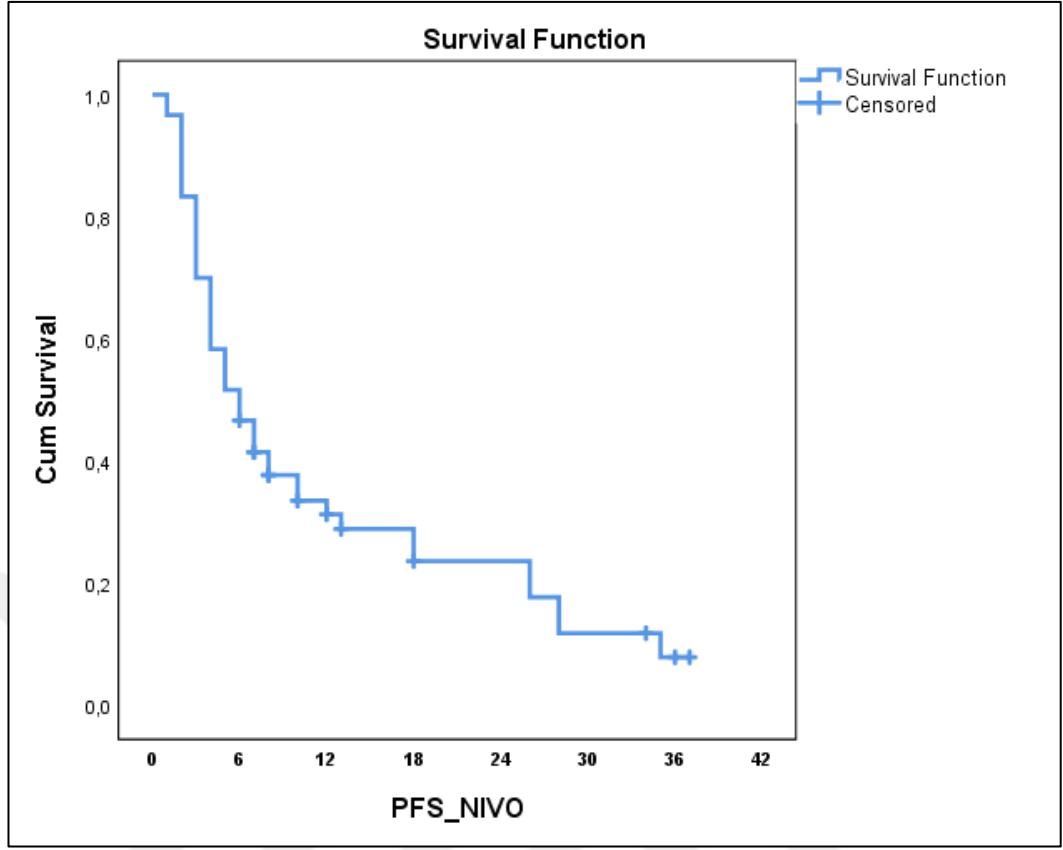
4.1. SAĞKALIM ANALİZİ

Toplam 60 olguda; 22 olgu yaşarken (%36,7); 38 ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi $42,19 \pm 4,78$ aydır. En son ölüm 55. ayda görülmüş ve bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %20,3 olup, standart hatası %6,9 olarak saptanmıştır.



Şekil 3. Tüm Olgularda Sağkalım Grafiği

Toplam 60 olguda; 12 olguda nüks gözlenmezken (%20,0); 48 nüks gözlenmiştir. Ortalama nükssüz sağkalım süresi $11,89 \pm 1,63$ aydır. En son nüks 35. ayda görülmüş ve bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %7,9 olup, standart hatası %4,7 olarak saptanmıştır.



Şekil 4. Tüm Olgularda Nüksüz Sağkalım Grafiği

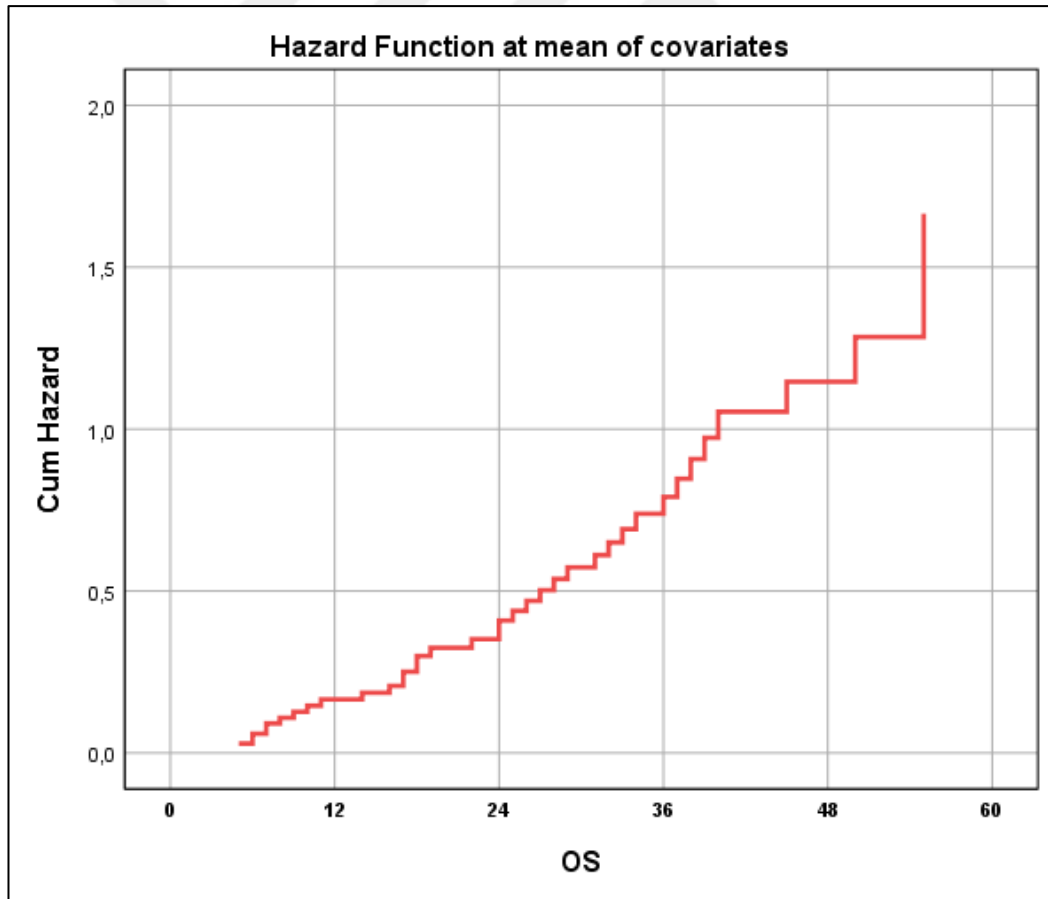
Tablo 8. Mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin univariate ve multivariate değerlendirmeleri

OS		Univariable		Multivariable	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Yaş	<65 yaş	Referans			
	≥65 yaş	0,911 (0,450-1,846)	0,796		
Tedavi Öncesi Kan Değerleri	WBC	1,000 (1,000-1,000)	0,003**	1,000 (1,000-1,000)	0,015*
	Nötrofil	1,000 (1,000-1,000)	0,103		
	Lenfosit	1,000 (1,000-1,000)	0,905		
	HB	0,818 (0,681-0,984)	0,033*	0,804 (0,646-1,001)	0,051
	PLT	1,000 (1,000-1,000)	0,251		
	Kreatinin	1,406 (0,665-2,974)	0,373		
	ALT	0,990 (0,967-1,013)	0,376		
	LDH	1,000 (0,997-1,003)	0,998		
	NLR	0,966 (0,866-1,077)	0,528		
	PLR	0,999 (0,997-1,002)	0,588		
	Pet Suv Max	1,006 (0,997-1,015)	0,181	1,010 (1,000-1,020)	0,041*
	Kalsiyum	1,008 (0,935-1,087)	0,831		
İmmün Terapi Öncesi Kan Değerleri	WBC	1,000 (1,000-1,000)	0,097		
	Nötrofil	1,000 (1,000-1,000)	0,467		
	Lenfosit	1,000 (1,000-1,000)	0,197		
	HB	0,857 (0,702-1,047)	0,131		
	PLT	1,000 (1,000-1,000)	0,033*		
	Kreatinin	1,398 (0,744-2,629)	0,298		
	ALT	0,993 (0,972-1,015)	0,550		
	LDH	0,999 (0,996-1,002)	0,491		
	NLR	1,000 (0,866-1,154)	0,997		
	PLR	1,001 (0,997-1,004)	0,669		
	Pet Suv Max	1,036 (0,980-1,094)	0,209		
Tümör Çapı	<7 cm	Referans			
	≥7 cm	1,738 (0,729-4,143)	0,213		
Metastaz Yeri	Nonvisceral	Referans			
	Visceral	21,506 (0,010-45451,790)	0,432		
Metastaz Tutulumu	Tek organ	Referans	0,782		
	Multiple	1,145 (0,440-2,985)	0,781		
	Oligomet	0,582 (0,068-5,014)	0,623		
Akciğer Metastazı	Yok	Referans			
	Var	1,400 (0,693-2,830)	0,348		
Kemik Metastazı	Yok	Referans			
	Var	1,184 (0,616-2,276)	0,613		
Lenf Nodu Metastazı	Yok	Referans			
	Var	0,742 (0,383-1,438)	0,377		
Beyin Metastazı	Yok	Referans			
	Var	1,083 (0,421-2,789)	0,868		
Karaciğer Metastazı	Yok	Referans			
	Var	2,265 (1,017-5,042)	0,045*		
Surrenal Metastaz	Yok	Referans			
	Var	0,859 (0,415-1,777)	0,681		
MSKC risk	Good/intermediate risk	Referans			
	High risk	1,784 (0,782-4,067)	0,169		
İlk Seri Tedavi	İnterferon	Referans	0,658		
	Sunitinib	1,565 (0,575-4,255)	0,381		
	Pazopanib	1,225 (0,493-3,046)	0,663		
Nivolumab Alma Serisi	İkinci Seri	Referans			
	Üçüncü ve sonrasında	0,912 (0,441-1,888)	0,804		

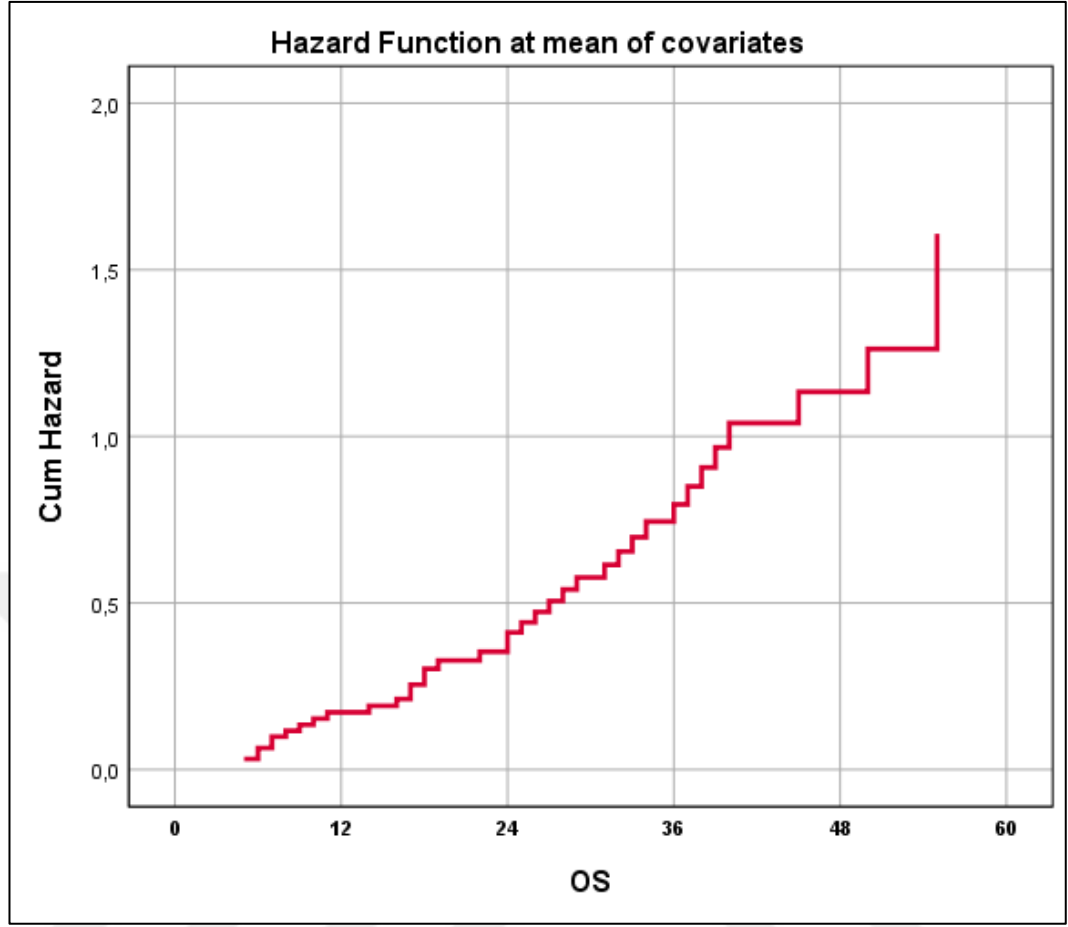
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

OS üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla univariable ve multivariable Cox proportional hazards regression analizleri gerçekleştirilmiştir.

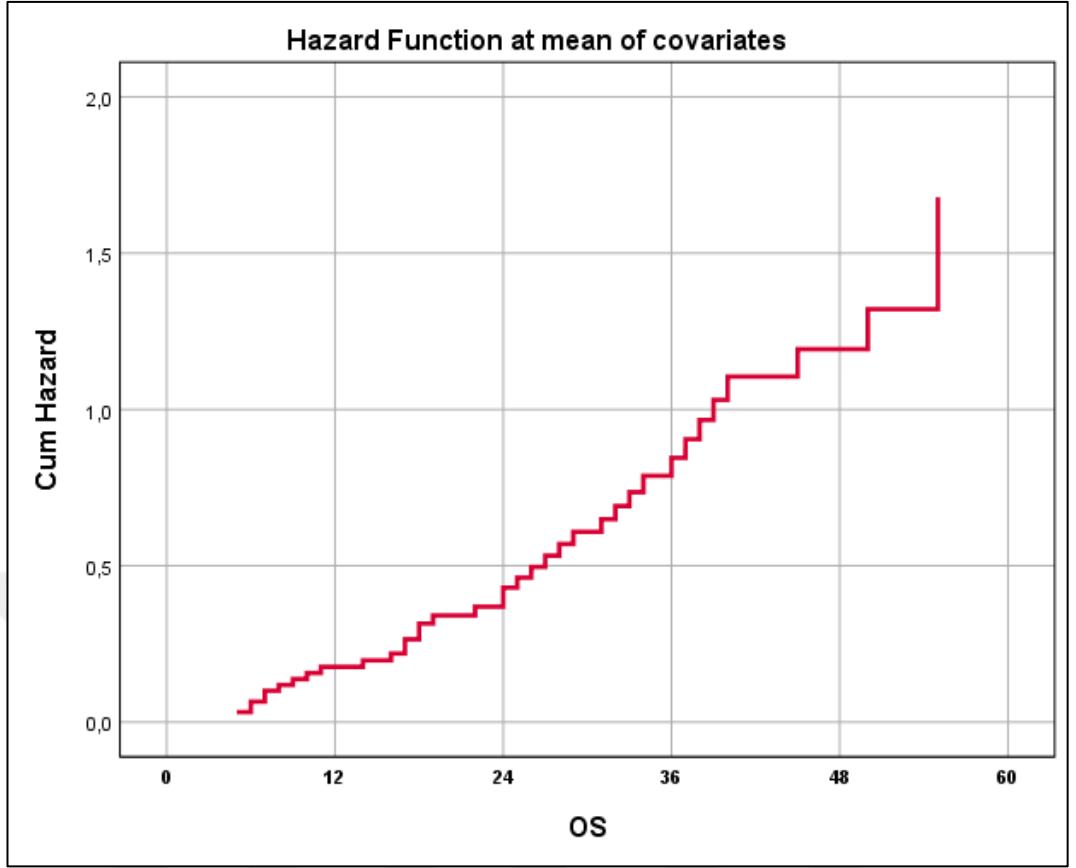
Univariable değerlendirmelerde tedavi öncesi WBC, HB, immünoterapi öncesi PLT ve karaciğer metastaz değişkenlerinin OS üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,033$; $p=0,045$; $p<0,05$). Yaş, tedavi öncesi, nötrofil, lenfosit, PLT, kreatinin, ALT, LDH, NLR, PLR, pet suv max, kalsiyum, immün terapi öncesi WBC, nötrofil, lenfosit, HB, kreatinin, ALT, LDH, NLR, PLR, pet suv max, tümör çapı, metastaz yeri, metastaz tutulumu, akciğer metastazı, kemik metastazı, lenf nodu metastazı, beyin metastazı, srenal metastaz, MSKC riski, ilk seri tedavi ve nivolumab alma serisi etkileri ise anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



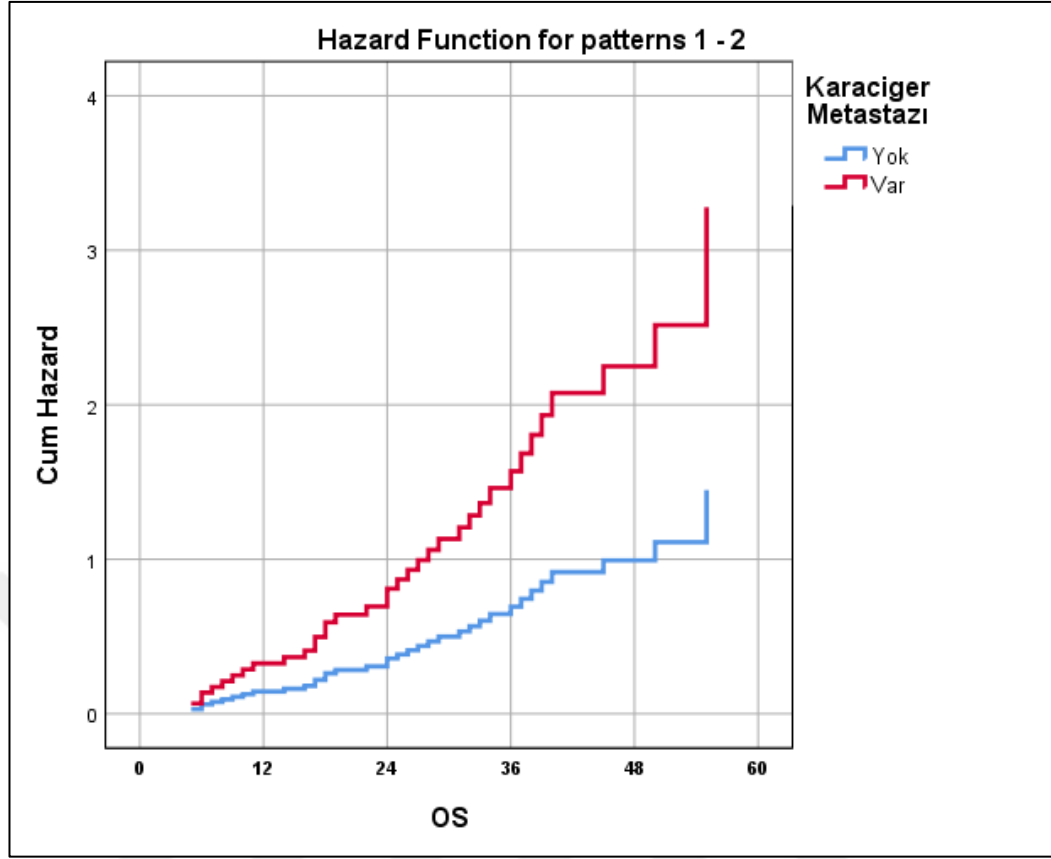
Şekil 5. Tedavi Öncesi WBC'nin Mortaliteye Etkisi



Şekil 6. Tedavi Öncesi HB'nin Mortaliteye Etkisi



Şekil 7. İmmün Terapi Öncesi PLT'nin Mortaliteye Etkisi



Şekil 8. Karaciğer Metastazi Varlığının Mortaliteye Etkisi

Univariable değerlendirmelerde anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p < 0,200$) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler multivariable değerlendirmeye dahil edilmiştir. Backward elimination method kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirme sonucunda modelde tedavi öncesi WBC, HB ve pet suv max değişkenlerinin yer aldığı gözlenmiştir. Tedavi öncesi WBC ölçümünün HR değerinin 1,000 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI)= 1,000 (1,000-1,000), $p=0,015$]. Tedavi öncesi HB ölçümünün HR değerinin 0,804 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI)= 0,804 (0,646-1,001), $p=0,051$]. Tedavi öncesi pet suv max ölçümünün HR değerinin 1,010 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI)= 1,010 (1,000-1,020), $p=0,041$].

Tablo9. Nivolumab Prognozu üzerine etkili risk faktörlerinin univariate ve multivariate değerlendirmeleri

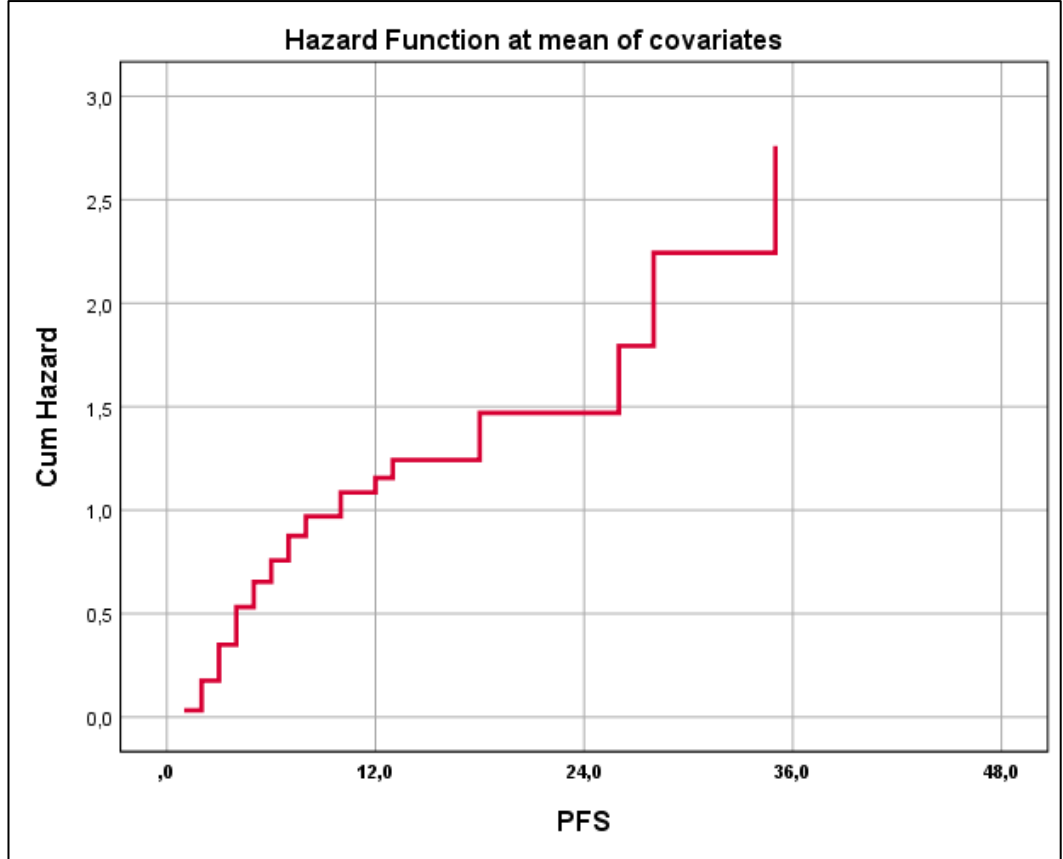
PFS		Univariable		Multivariable	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Yaş	<65 yaş	Referans			
	≥65 yaş	0,754 (0,389-1,461)	0,403		
Tedavi Öncesi Kan Değerleri	WBC	1,000 (1,000-1,000)	0,078	1,000 (1,000-1,000)	0,028*
	Nötrofil	1,000 (1,000-1,000)	0,375		
	Lenfosit	1,000 (1,000-1,000)	0,779		
	HB	0,843 (0,721-0,986)	0,033*		
	PLT	1,000 (1,000-1,000)	0,467		
	Kreatinin	1,395 (0,771-2,525)	0,272		
	ALT	0,983 (0,962-1,004)	0,109		
	LDH	1,001 (0,999-1,004)	0,383		
	NLR	0,990 (0,888-1,103)	0,849		
	PLR	0,999 (0,997-1,001)	0,485		
	Pet Suv Max	1,006 (0,997-1,015)	0,192		
	Kalsiyum	0,980 (0,911-1,054)	0,579		
İmmün Terapi Öncesi Kan Değerleri	WBC	1,000 (1,000-1,000)	0,359		
	Nötrofil	1,000 (1,000-1,000)	0,532		
	Lenfosit	1,000 (1,000-1,001)	0,018*		
	HB	0,901 (0,762-1,067)	0,227		
	PLT	1,000 (1,000-1,000)	0,173		
	Kreatinin	1,218 (0,700-2,120)	0,486		
	ALT	0,991 (0,972-1,011)	0,386		
	LDH	1,000 (0,998-1,003)	0,780		
	NLR	0,924 (0,806-1,060)	0,259		
	PLR	0,998 (0,995-1,001)	0,306		
Tümör Çapı	<7 cm	Referans			
	≥7 cm	2,533 (1,120-5,732)	0,026*		
Metastaz Yeri	Nonvisceral	Referans			
	Visceral	3,278 (0,444-24,218)	0,245		
Metastaz Tutulumu	Tek organ	Referans	0,400		
	Multiple	0,728 (0,320-1,657)	0,450		
	Oligomet	0,326 (0,064-1,670)	0,179		
Akciğer Metastazı	Yok	Referans		Referans	
	Var	1,917 (1,000-3,673)	0,049*	8,239 (2,178-31,165)	0,002**
Kemik Metastazı	Yok	Referans			
	Var	1,380 (0,759-2,509)	0,291		
Lenf Nodu Metastazı	Yok	Referans			
	Var	0,604 (0,336-1,085)	0,092		
Beyin Metastazı	Yok	Referans			
	Var	0,752 (0,318-1,781)	0,517		
Karaciğer Metastazı	Yok	Referans			
	Var	2,383 (1,121-5,064)	0,024*		
Surrenal Metastaz	Yok	Referans			
	Var	0,812 (0,419-1,576)	0,539		
MSKC risk	Good/intermediate risk	Referans			
	High risk	1,741 (0,807-3,757)	0,157		
İlk Seri Tedavi	İnterferon	Referans	0,631		
	Sunitinib	1,395 (0,550-3,535)	0,483		
	Pazopanib	1,023 (0,445-2,352)	0,957		
Nivolumab Alma Serisi	İkinci Seri	Referans			
	Üçüncü ve sonrasında	1,007 (0,508-1,996)	0,984		

* $p < 0,05$

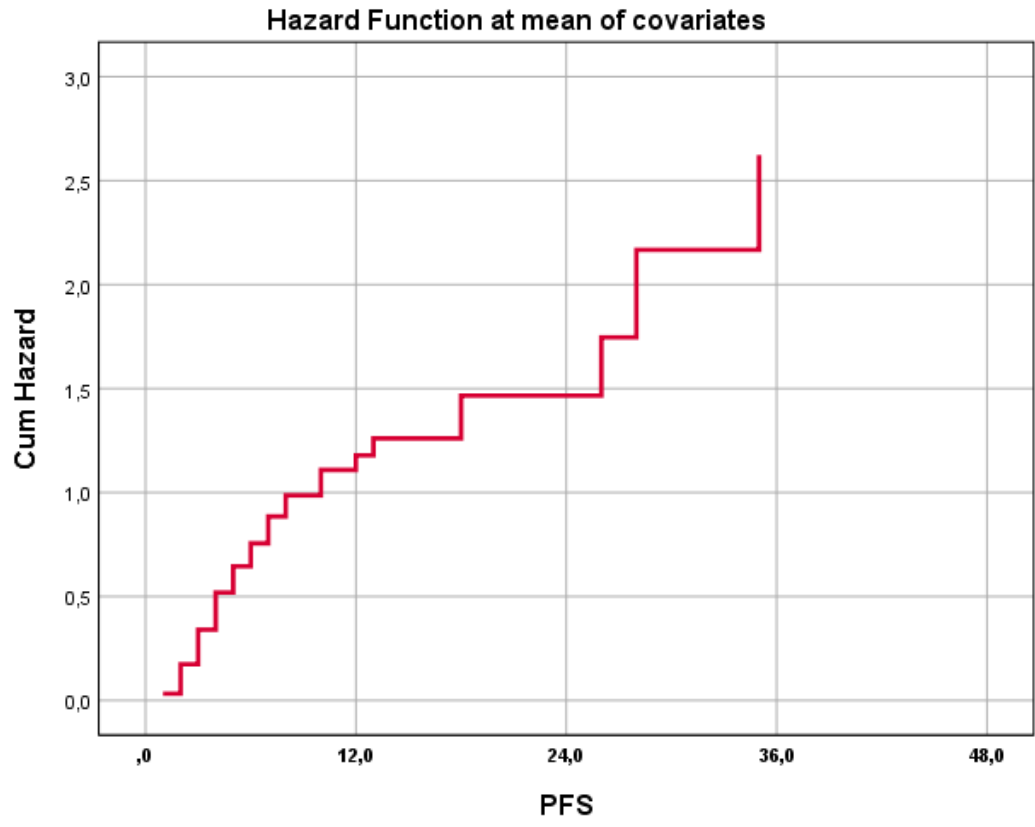
** $p < 0,01$

PFS üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla univariable ve multivariable Cox proportional hazards regression analizleri gerçekleştirilmiştir.

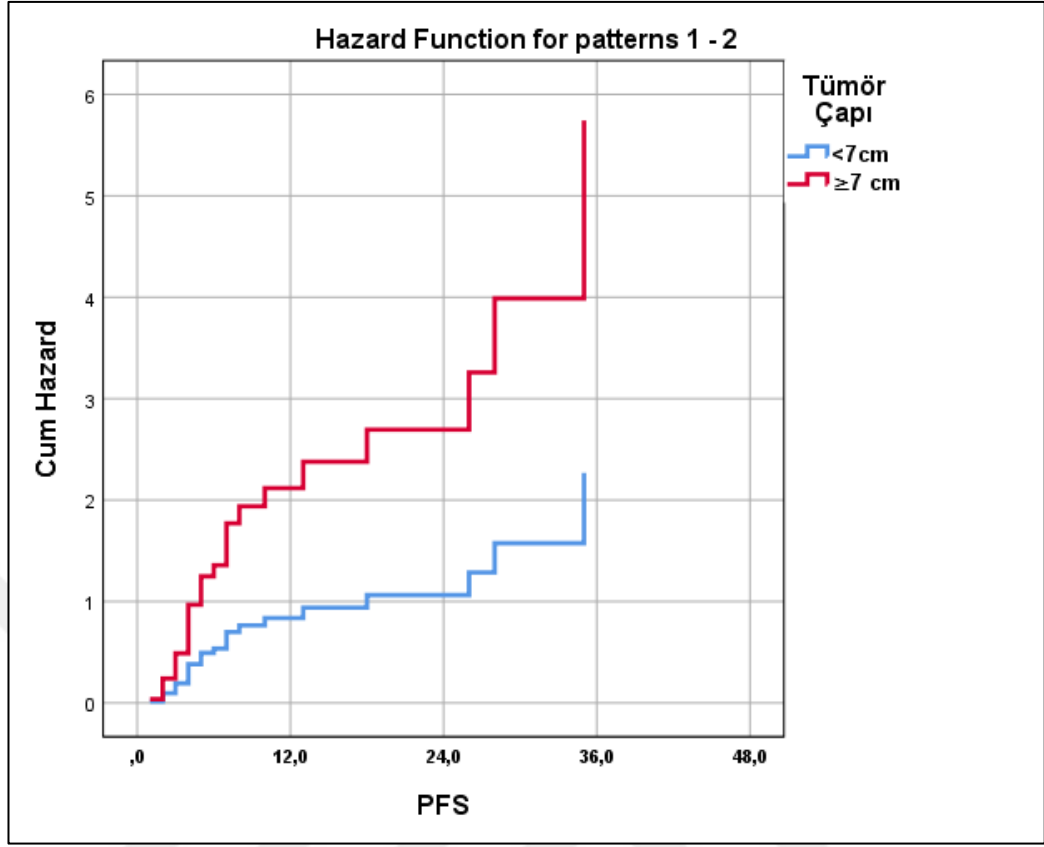
Univariable değerlendirmelerde tedavi öncesi HB, immün terapi öncesi lenfosit, tümör çapı, ve akciğer metastazı ve karaciğer metastazı değişkenlerinin PFS üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,033$; $p=0,018$; $p=0,026$; $p=0,049$; $p=0,024$; $p<0,05$). Yaş, tedavi öncesi WBC, nötrofil, lenfosit, PLT, kreatinin, ALT, LDH, NLR, PLR, pet suv max, kalsiyum, immün terapi öncesi WBC, nötrofil, HB, PLT, kreatinin, ALT, LDH, NLR, PLR, pet suv max, metastaz yeri, metastaz tutulumu, kemik metastazı, lenf nodu metastazı, beyin metastazı, surrenal metastaz, MSKC riski, ilk seri tedavi ve nivolumab alma serisi etkileri ise anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



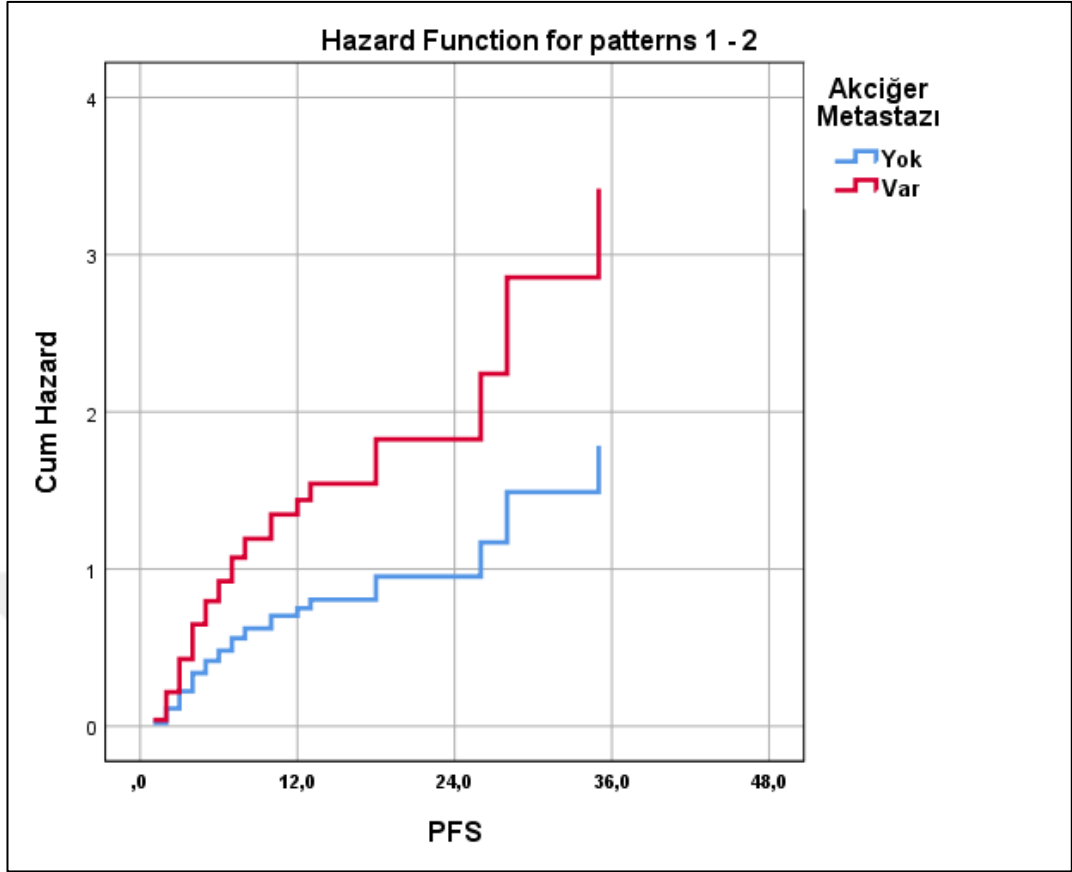
Şekil 9. Tedavi Öncesi HB'nin Nivo Prognozuna Etkisi



Şekil 10. İmmün Terapi Öncesi Lenfosit Değerinin Nivo Prognozuna Etkisi



Şekil 11. Tümör Çapının Nivo Prognozuna Etkisi



Şekil 12. Akciğer Metastazının Nivo Prognozuna Etkisi

Univariable değerlendirmelerde anlamlı ya da anlamlılığa yakın ($p < 0,200$) düzeyde etkileri olduğu saptanan değişkenler multivariable değerlendirmeye dahil edilmiştir. Backward elimination metot kullanılarak gerçekleştirilen değerlendirme sonucunda modelde tedavi öncesi WBC ve akciğer metastazı değişkenlerinin yer aldığı gözlenmiştir. Tedavi öncesi WBC ölçümünün HR değerinin 1,000 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI)= 1,000 (1,000-1,000), $p=0,028$]. Akciğer metastazı olmayanlar referans olarak alındığında nivolumab prognoza ilişkin HR değerinin 8,239 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI)= 8,239 (2,178-31,165), $p=0,002$].

4.2. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS 26 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi kullanıldı. Mortalite ve nivolumab prognozu üzerine etkili faktörlerin belirlenmesinde univariable ve multivariable Cox porportional hazards regression analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma mRCC tanılı hastalarda nivolumab tedavisini predikte eden faktörleri değerlendirmek üzere yapılmıştır. Tüm sağ kalım $42,19 \pm 4,78$, nüksüz sağ kalım $11,89 \pm 1,63$ ay saptanmıştır. Tedavi öncesi rölatif lökosit artışı, hemoglobin düşüklüğü, immunoterapi öncesi rölatif trombosit yüksekliği ve karaciğer metastaz varlığı tüm sağ kalımda istatistiksel anlamlı bulunmuştur. (sırasıyla; $p=0,003$; $p=0,033$; $p=0,033$; $p=0,045$; $p<0,05$). Tedavi öncesi hemoglobin düşüklüğü, immünoterapi öncesi rölatif lenfosit artışı, tümör çapı ≥ 7 cm olması, akciğer metastazı varlığı ve karaciğer metastazı varlığı değişkenlerinin PFS üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,033$; $p=0,018$; $p=0,026$; $p=0,049$; $p=0,024$; $p<0,05$).

Saskia Lisa Verhaart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nivolumab tedavisi alan advanced mRCC tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiş olup toksisite tedaviye yanıt oranı, PFS, progresyon zamanı, tedavi yetersizliği değerlendirilmiş. Aynı zamanda çalışmada potansiyel prediktif ve prognostik biyomarkerlar incelenmiştir. Çalışma grubuna 264 hasta alınmış ve bu hastaların %42 si nivolumab tedavisinin başında IMDC düşük risk grubunda saptanmıştır. %16'sı 3 ten fazla tedavi rejimi almıştır. %7 si clear cell dışı RCC, %11 beyin metastazı, %20 si daha öncesinde everolimus almıştır. Evre 3-4 immun ilişkili advers etkiler hastaların %15 inde gözlemlenmiş olup ortalama OS 18.7 ay saptanmıştır. 170 hastada progresyon gözlemlenmiştir. Bu hastaların %49.8 inde 6. ayda, %31.1 inde 12. ayda progresyon gözlemlenmiştir. Yükselmiş bazal lenfosit değerleri uzamış PFS ile ilişkili saptandı. Aynı zamanda bazal LDH artışının sağ kalım, nüksüz sağ kalım, tedavi yetersizliği üzerinde kötü ilişkili olduğu saptanmıştır. 8. haftada tedavi sırasında yükselen eozonofil değeri OS PFS TTF açısından istatistiksel olarak anlamlı iyi saptanmıştır. Bununla beraber nötrofil değerindeki düşme istatistiksel olarak TTF açısından daha iyi saptanmıştır [268]. Bizim çalışmamızda OS 42.19 ay saptanmış olup daha az hasta sayısının çalışmaya dâhil edilmesi ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. İmmunoterapi öncesinde artan lenfosit değerleri bizim çalışmamızda da PFS üzerine anlamlı saptandı. LDH oranının bizim çalışmamızda anlamlı

bulunmaması çalışmaya dâhil edilen hastaların sayısının daha az olması ile ilişkili olabilir. Eozinofil değerinin 8. Haftada artmış olması OS PFS üzerine kötü ilişkili bulunmuş olup bizim çalışmamızda eozinofil değerleri değerlendirilmemiştir.

Ferhat Ekinci ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada ise ;

Nivolumab ile tedavi edilen mRCC tanılı hastalarda IPI skoru, albümin, CRP ve LDH parametrelerinin prediktif biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilmiştir. Ocak 2017 ile Haziran 2020 tarihleri arasında nivolumab ile tedavi edilen 75 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. IPI, CRP ,LDH ve albümin değerlerinin OS PFS üzerine etkisi araştırılmış olup yüksek IPI skoru ve düşük albümin değeri kötü ortalama sağ kalım ile ilişkili saptanmıştır. Ancak multivariate analizlerde albümin seviyesi bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir[270].Bizim çalışmamızda ise LDH değerinin OS PFS üzerine etkisi bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada albümin ve CRP değeri incelenmediği için IPI skoru ile ilişkili veri saptanmamıştır. Fakat hali hazırdaki literatürlerde bu konu ile ilgili elimizde kısıtlı veri mevcuttur ve gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Benzer bir çalışmada ise Naotaka Nishiyama ve arkadaşları NLR değerinin nüksüz sağ kalım ve toplam sağ kalım üzerinde etkisini değerlendirmiş olup; 7 merkezde nivolumab tedavisi alan 52 hasta incelenmiştir. Tedavi sonrası 25.2 ay boyunca hastalar takip edilmiştir. Ortalama nivolumab ile terapi süresi 7.1 ay saptanmış olup tedaviye yanıt oranı %25 ve 1 ve 2 yıllık nüksüz sağ kalım ise sırası ile %46.2 ve %25.2 idi. Multivariate yapılan değerlendirmeler sonucunda 4.haftada $NLR \geq 3$ olması PFS ve OS için bağımsız prediktör değer olarak anlamlı saptanmıştır. 4.haftada $NLR < 3$ saptanan hastalarda 1 yıllık PFS değeri daha iyi saptanmıştır. Aynı zamanda 1 yıllık OS $NLR \geq 3$ olan grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı iyi saptanmıştır. Nivolumab tedavisi alan mRCC hastalarında başlangıç NLR oranı PFS ve OS açısından anlamsız olsa dahi, başlangıç tedavisinden 4 hafta sonrasında 3 ve üzerinde saptanması düşük PFS ve OS için güçlü prediktif ölçüt saptanmıştır [269].Bizim çalışmamızda da NLR oranının tanı anı ve immunoterapi öncesinde de PFS ve OS üzerine anlamlı etki saptanmadı. Çalışmamızda tanı anı ve immunoterapi öncesi NLR oranı değerlendirilmesi, 4. Haftada NLR oranının değerlendirilmemesi, nivolumab tedavi süresinde ki değişkenlik nedeni ile OS PFS üzerine bizim

çalışmamızda anlamlı bulunamamış olabilir. Literatür eksikliği söz konusu olup gelecek zamanda ek çalışma yapmak gereklidir.

Takahito Negishi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Nivolumab tedavisinin advanced RCC veya mRCC olgularında belirgin faydasının olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışma metastatik bölge çeşitliliğinin tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmek adına yapılmıştır. Çalışmaya 1 veya daha fazla target terapi tedavisi sonrası nivolumab tedavisi alan 68 Advanced RCC veya mRCC tanılı hasta dahil edilmiş olup PFS değerleri ele alınmıştır. Ortalama yanıt oranı akciğer %36, lenf nodu %33, karaciğer %50 ,adrenal gland %29, pankreas %33 ,beyin %0 saptandı. Kemik metastazlı olgular tedaviye yanıtta akciğer ve/veya karaciğer metastazlı olan olgular ile kıyaslandığında istatistiksel olarak kötü saptanmıştır. Aynı zamanda ortalama PFS süresi akciğer metastazlı olanlarda 5.1 ay , kemik (NR), lenf nodu (NR), karaciğer 17.5 ay saptanmıştır[271]. Bizim çalışmamızdaki bulgular değerlendirildiğinde akciğer ve karaciğer metastazının PFS üzerine istatistiksel anlamda etkili olduğu gözlemlendi. Bu hususta literatür çalışmaların azlığı gelecek dönemde yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Veronica mollica ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da ise Ocak 2017 ile Nisan 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak 37 hasta incelenmiştir. Nivolumab tedavisini 2. ve/veya 3. sıra tedavi olarak alan hastalar incelenmiştir. Primer sonlanım noktasında immunoterapi tedavisi sonrasındaki tüm sağ kalım incelenmiştir. Yapılan multivariate analizlerde tanı anı karaciğer ve santral sinir sistemi metastazlı kötü prognoz ile ilişkili saptanmış olup pankreas metastazı ise iyi prognoz ile ilişkili gözlemlenmiştir[272]. Bizim çalışmamızda da tanı anı akciğer ve karaciğer metastazı PFS üzerine istatistiksel anlamlı saptandı. Pankreas metastazı çalışmaya dâhil edilmediği için PFS OS üzerine etkisi bizim çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Emre Yekedüz ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise Türkiye’de 13 kanser merkezinden alınan, nivolumab tedavisi ikinci seriden itibaren uygulanan 173 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların %47.4 ü 2.seri,%32.4 3. Seride %14.5 4. seride %5.7 5. seride nivolumab tedavisi almıştır. Ortalama sağ kalım 24.2 ay, progresyonsuz sağ kalım 9.6 ay saptanmıştır.%11 hastada advers etkiler nedeni ile nivolumab tedavisi sonlandırılmıştır. Subgruplar incelendiğinde karaciğer metastazlı olanlarda olmayanlara nazaran OS ve PFS daha kısa saptanmıştır. Histolojik olarak

değerlerlendirildiğinde nonclear cell RCC tanılı hastalarda clear cell olanlara göre ortalama OS daha kısa saptanmıştır (5.8 ay vs 25.3 ay). Düşük MKSC risk skoru bağımsız risk faktörü olarak istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır[273]. Bizim çalışmamızda karaciğer metastazı PFS üzerine istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı. Bizim çalışmamız ile benzer nüksüz sağ kalım gözlemlenmesine rağmen tüm sağ kalım değerleri arasında belirgin farklılık saptandı. Merkez sayısının ve hasta sayısının daha az olması subgruplar arasında farklılıklar olması bu farkı açıklayabilecek durumlardandır.

Sonuç olarak mRCC tanılı nivolumab tedavisi alan hastalarda metastatik evre başlangıcında hemogloblin düşüklüğü , rölatif lökosit artışı genel sağ kalımda negatif prognostik belirteç iken immunoterapi öncesi rölatif trombosit yüksekliği ,karaciğer ve akciğer metastaz varlığı, tümör çapı ≥ 7 cm olması ,rölatif lenfosit artışı negatif prediktif belirteç olarak saptanmıştır.Bu belirteçlerin potansiyel prediktif ve prognostik gücünü pekiştirmek için ileri dönük ve daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- 1 Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur. Urol.* 67(3), 519–530 (2015).
- 2 Levi F, Ferlay J, Galeone C *et al.* The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 101(8), 949–958 (2008).
- 3 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* 8(1), 1–11 (2008).
- 4 Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr. Drug Saf.* 2(2), 125–133 (2007).
- 5 Shuch B, Amin A, Armstrong AJ *et al.* Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur. Urol.* 67(1), 85–97 (2015).
- 6 Srigley JR, Delahunt B, Eble JN *et al.* The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 37(10), 1469–1489 (2013).
- 7 Verhaart SL, Abu-Ghanem Y, Mulder SF *et al.* Real-world Data of Nivolumab for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in the Netherlands: An Analysis of Toxicity, Efficacy, and Predictive Markers. *Clin. Genitourin. Cancer* 19(3), 274.e1-274.e16 (2021).
- 8 Yekedüz E, Ertürk I, Tural D *et al.* Nivolumab in metastatic renal cell carcinoma: results from the Turkish Oncology Group Kidney Cancer Consortium database. *Future Oncol.* 17(35), 4861–4869 (2021).
- 9 ‘Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma - UpToDate’. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma>.
- 10 Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat. Rev. Urol.* 7(5), 245–257 (2010).
- 11 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA. Cancer J. Clin.* 72(1), 7–33 (2022).

- 12 Bouvard V, Baan R, Straif K *et al.* A review of human carcinogens--Part B: biological agents., *Lancet Oncol*, (2009).
- 13 Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H *et al.* Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell* 38(6), 803-817.e4 (2020).
- 14 Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A *et al.* Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J. Urol.* 180(4), 1262–1266 (2008).
- 15 Cook A, Lorenzo AJ, Salle JLP *et al.* Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J. Urol.* 175(4), 1456–1460 (2006).
- 16 ‘SEER Cancer Statistics Review 1973-1997 - Previous Version - SEER Cancer Statistics’. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1997/.
- 17 Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 113(1), 78–83 (2008).
- 18 Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J. Natl. Cancer Inst.* 98(18), 1331–1334 (2006).
- 19 Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 166(5), 1611–1623 (2001).
- 20 Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur. Urol.* 70(3), 458–466 (2016).
- 21 Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 29(15), 2027–2031 (2011).
- 22 Kleinfeld Kevin J Kleinfeld AM, Adams JE, Takenaka H *et al.* 836-2 Serum Levels of Unbound Free Fatty Acids Reveal High Sensitivity for Early Detection of Acute Myocardial Infarction in Patient Samples From the TIMI II Trial , (2002).
- 23 Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY *et al.* The epidemiology of renal cell

- carcinoma. *Eur. Urol.* 60(4), 615–621 (2011).
- 24 Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 343(18), 1305–1311 (2000).
 - 25 Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int.* 67(2), 647–652 (2005).
 - 26 Weikert S, Boeing H, Pischon T *et al.* Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am. J. Epidemiol.* 167(4), 438–446 (2008).
 - 27 Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TIL. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br. J. Cancer* 97(1), 112–114 (2007).
 - 28 Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA *et al.* A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control* 16(9), 1099–1106 (2005).
 - 29 Pischon T, Lahmann PH, Boeing H *et al.* Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. cancer* 118(3), 728–738 (2006).
 - 30 Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D *et al.* Body Size and Renal Cell Cancer Incidence in a Large US Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 168(3), 268 (2008).
 - 31 Albiges L, Ari Hakimi A, Xie W *et al.* Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J. Clin. Oncol.* 34(30), 3655–3663 (2016).
 - 32 Sanchez A, Furberg H, Kuo F *et al.* Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet. Oncol.* 21(2), 283 (2020).
 - 33 Lalani AKA, Bakouny Z, Farah S *et al.* Assessment of Immune Checkpoint Inhibitors and Genomic Alterations by Body Mass Index in Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 7(5), 773–775 (2021).
 - 34 BRENNAN JF, STILMANT MM, BABAYAN RK, SIROKY MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br. J. Urol.* 67(4), 342–348 (1991).
 - 35 Truong LD, Krishnan B, Cao JTH, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 26(1), 1–12 (1995).

- 36 Adamy A, Lowrance WT, Yee DS *et al.* Renal Oncocytosis: Management and Clinical Outcomes. *J. Urol.* 185(3), 795 (2011).
- 37 Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B *et al.* International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int. J. cancer* 61(5), 601–605 (1995).
- 38 ‘Association of cadmium with renal cancer - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/769938/>.
- 39 ‘Molecular biology and pathogenesis of von Hippel-Lindau disease - UpToDate’. <https://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-and-pathogenesis-of-von-hippel-lindau-disease>.
- 40 Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Störkel S, Wöhl T, Brüning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 91(10), 854–861 (1999).
- 41 ‘Non-steroid antiinflammatoriske farmaka og forebyggelse af kolorektalcancer og andre former for cancer - Forskning - Aarhus Universitet’. [https://pure.au.dk/portal/da/persons/henrik-toft-soerensen\(4d49d93a-4913-4223-ba59-272e717a845d\)/publications/nonsteroid-antiinflammatoriske-farmaka-og-forebyggelse-af-kolorektalcancer-og-andre-former-for-cancer\(249aa530-955e-11da-bee9-02004c4f4f50\).html](https://pure.au.dk/portal/da/persons/henrik-toft-soerensen(4d49d93a-4913-4223-ba59-272e717a845d)/publications/nonsteroid-antiinflammatoriske-farmaka-og-forebyggelse-af-kolorektalcancer-og-andre-former-for-cancer(249aa530-955e-11da-bee9-02004c4f4f50).html).
- 42 Cho E, Curhan G, Hankinson SE *et al.* Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch. Intern. Med.* 171(16), 1487–1493 (2011).
- 43 Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami HO. Risk of bilateral renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 27(23), 3737–3741 (2009).
- 44 Cohen AJ, Li FP, Berg S *et al.* Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N. Engl. J. Med.* 301(11), 592–595 (1979).
- 45 Pathak S, Strong LC, Ferrell RE, Trindade A. Familial renal cell carcinoma with a 3;11 chromosome translocation limited to tumor cells. *Science* 217(4563), 939–941 (1982).
- 46 Carroll PR, Murty VVS, Reuter V *et al.* Abnormalities at chromosome region 3p12-14 characterize clear cell renal carcinoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 26(2), 253–259 (1987).
- 47 Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan M. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature* 327(6124), 721–724

- (1987).
- 48 Van Kessel Geurts A, Wijnhoven H, Bodmer D *et al.* Renal cell cancer: chromosome 3 translocations as risk factors. *J. Natl. Cancer Inst.* 91(13), 1159–1160 (1999).
 - 49 Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ *et al.* Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat. Genet.* 30(4), 406–410 (2002).
 - 50 Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD *et al.* Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J. Urol.* 188(6), 2063–2071 (2012).
 - 51 Yu TM, Chuang YW, Yu MC *et al.* Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet. Oncol.* 17(10), 1419–1425 (2016).
 - 52 Šimundić T, Pasini J, Bubić-Filipi L, Turk T. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4(9), 521–525 (1994).
 - 53 Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet (London, England)* 352(9141), 1691–1696 (1998).
 - 54 Argani P, Laé M, Ballard ET *et al.* Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J. Clin. Oncol.* 24(10), 1529–1534 (2006).
 - 55 Gordon SC, Moonka D, Brown KA *et al.* Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19(4), 1066–1073 (2010).
 - 56 Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O’corragain OA *et al.* The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 108(3), 205–212 (2015).
 - 57 Lindblad P, Chow WH, Chan J *et al.* The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 42(1), 107–112 (1999).
 - 58 Setiawan VW, Stram DO, Nomura AMY, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am. J. Epidemiol.* 166(8), 932–940 (2007).
 - 59 Wideroff L, Gridley G, Møller M, Jensen L *et al.* Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J. Natl.*

- Cancer Inst.* 89(18), 1360–1365 (1997).
- 60 Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A *et al.* History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 18(3), 596–600 (2007).
 - 61 Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D *et al.* Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 99(10), 801–810 (2007).
 - 62 Lew JQ, Chow WH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Park Y. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *Br. J. Cancer* 104(3), 537 (2011).
 - 63 Bellocco R, Pasquali E, Rota M *et al.* Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 23(9), 2235–2244 (2012).
 - 64 Jay R, Brennan P, Brenner *et al.* Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Bergmann MM, Steffen A, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Saieva C, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Hjartåker A, Weiderpass E, Arriola L, Molina-Montes E, Duell EJ, Santiuste C. *Urol. Oncol.* 35(3), 117 (2017).
 - 65 Dellavalle CT, Daniel CR, Aschebrook-Kilfoy B *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* 108(1), 205–212 (2013).
 - 66 Lindblad P, Mellemegaard A, Schlehofer B *et al.* International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int. J. cancer* 61(2), 192–198 (1995).
 - 67 Kabat GC, Navarro Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br. J. Cancer* 96(5), 845 (2007).
 - 68 ‘Radiation induced renal cell cancer: a report of 4 cases and review of the literature - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817306/>.

- 69 Wilson CL, Ness KK, Neglia JP *et al.* Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 105(7), 504–508 (2013).
- 70 Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 197(3), 589–597 (1995).
- 71 Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Venkatesh R, Bhayani SB. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. *J. Urol.* 176(4 Pt 1), 1317–1320 (2006).
- 72 ‘Ultrastructural pathology of human renal cell tumors - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4342308/>.
- 73 Janebдар H, Fernandes M, Manson-Bahr D. Renal Cancer. *Surg. (United Kingdom)* 40(10), 653–659 (2022).
- 74 Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ *et al.* Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J. Urol.* 168(3), 950–955 (2002).
- 75 Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD *et al.* Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int.* 100(4), 802–808 (2007).
- 76 Crispen PL, Tabidian MR, Allmer C *et al.* Unclassified Renal Cell Carcinoma: Impact on Survival Following Nephrectomy. *Urology* 76(3), 580–586 (2010).
- 77 ‘Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1671759/>.
- 78 Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.* 103(5), 624–635 (1995).
- 79 ‘Sarcomatoid renal cell carcinoma. A study of its proliferative activity - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8095849/>.
- 80 ‘Sarcomatoid renal cell carcinoma. A treatable entity - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2441841/>.
- 81 Aubert S, Zini L, Delomez J, Biserte J, Lemaitre L, Leroy X. Cystic renal cell carcinomas in adults. Is preoperative recognition of multilocular cystic renal cell carcinoma possible? *J. Urol.* 174(6), 2115–2119 (2005).
- 82 Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Blute ML, Leibovich BC. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic

- clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 70(5), 900–904 (2007).
- 83 Bielsaj L, Gelabert-Mas A. Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. *Br. J. Urol.* 82(1), 16–20 (1998).
 - 84 Suzigan S, López-Beltrán A, Montironi R *et al.* Multilocular cystic renal cell carcinoma : a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am. J. Clin. Pathol.* 125(2), 217–222 (2006).
 - 85 Creighton CJ, Morgan M, Gunaratne PH *et al.* Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nat.* 2013 4997456 499(7456), 43–49 (2013).
 - 86 Beroukhim R, Brunet JP, Di Napoli A *et al.* Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res.* 69(11), 4674–4681 (2009).
 - 87 Yao M, Yoshida M, Kishida T *et al.* VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 94(20), 1569–1575 (2002).
 - 88 Gnarr JR, Tory K, Weng Y *et al.* Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat. Genet.* 7(1), 85–90 (1994).
 - 89 Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y *et al.* Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin. Cancer Res.* 14(15), 4726–4734 (2008).
 - 90 Braun DA, Hou Y, Bakouny Z *et al.* Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat. Med.* 26(6), 909–918 (2020).
 - 91 Varela I, Tarpey P, Raine K *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 469(7331), 539–542 (2011).
 - 92 Peña-Llopis S, Vega-Rubín-De-Celis S, Liao A *et al.* BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat. Genet.* 44(7), 751–759 (2012).
 - 93 Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A *et al.* Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet. Oncol.* 14(2), 159–167 (2013).
 - 94 Ball MW, An JY, Gomella PT *et al.* Growth Rates of Genetically Defined Renal

- Tumors: Implications for Active Surveillance and Intervention. *J. Clin. Oncol.* 38(11), 1146–1153 (2020).
- 95 Guo G, Gui Y, Gao S *et al.* Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma. *Nat. Genet.* 44(1), 17–19 (2011).
 - 96 Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC *et al.* Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 86(19), 1470–1475 (1994).
 - 97 Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C *et al.* Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 463(7279), 360–363 (2010).
 - 98 ‘Mutations of the p53 Gene and p53 Protein Overexpression Are Associated with Sarcomatoid Transformation in Renal Cell Carcinomas1 | Cancer Research | American Association for Cancer Research’. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/55/3/658/501903/Mutations-of-the-p53-Gene-and-p53-Protein>.
 - 99 Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* 70(1), 93–105 (2016).
 - 100 Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G *et al.* The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am. J. Surg. Pathol.* 37(10), 1490–1504 (2013).
 - 101 ‘Osteogenic and sarcomatoid differentiation of a renal cell carcinoma - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899348/>.
 - 102 Bharti S, Choudhary GR, Bharti JN, Garg PK, Arsha BS, Elhence PA. Sarcomatoid Chromophobe Renal Cell Carcinoma with Heterologous Component. *Iran. J. Pathol.* 15(1), 57 (2020).
 - 103 Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer* 59(3), 516–526 (1987).
 - 104 Shuch B, Bratslavsky G, Shih J *et al.* Impact of pathological tumour

- characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int.* 109(11), 1600–1606 (2012).
- 105 Tickoo SK, Alden D, Olgac S *et al.* Immunohistochemical expression of hypoxia inducible factor-1alpha and its downstream molecules in sarcomatoid renal cell carcinoma. *J. Urol.* 177(4), 1258–1263 (2007).
 - 106 ‘Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743277/>.
 - 107 Cheville JC, Lohse CM, Zincke H *et al.* Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am. J. Surg. Pathol.* 28(4), 435–441 (2004).
 - 108 Bakouny Z, Braun DA, Shukla SA *et al.* Integrative molecular characterization of sarcomatoid and rhabdoid renal cell carcinoma. *Nat. Commun.* 2021 121 12(1), 1–14 (2021).
 - 109 Bi M, Zhao S, Said JW *et al.* Genomic characterization of sarcomatoid transformation in clear cell renal cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113(8), 2170–2175 (2016).
 - 110 Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Jain S, Cheng L. Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer* 104(6), 1195–1203 (2005).
 - 111 Wang Z, Kim TB, Peng B *et al.* Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Has a Distinct Molecular Pathogenesis, Driver Mutation Profile, and Transcriptional Landscape. *Clin. Cancer Res.* 23(21), 6686–6696 (2017).
 - 112 Goodman AM, Piccioni D, Kato S *et al.* Prevalence of PDL1 Amplification and Preliminary Response to Immune Checkpoint Blockade in Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 4(9), 1237–1244 (2018).
 - 113 Gupta S, Cheville JC, Jungbluth AA *et al.* JAK2/PD-L1/PD-L2 (9p24.1) amplifications in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation: implications for clinical management. *Mod. Pathol.* 32(9), 1344–1358 (2019).
 - 114 Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM *et al.* PD-1 and PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. *Cancer Immunol. Res.* 3(12), 1303–1307 (2015).
 - 115 Kawakami F, Sircar K, Rodriguez-Canales J *et al.* Programmed cell death

- ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer* 123(24), 4823–4831 (2017).
- 116 Durinck S, Stawiski EW, Pavía-Jiménez A *et al.* Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat. Genet.* 47(1), 13–21 (2015).
 - 117 Choueiri TK, Plimack E, Arkenau HT *et al.* Biomarker-Based Phase II Trial of Savolitinib in Patients With Advanced Papillary Renal Cell Cancer. *J. Clin. Oncol.* 35(26), 2993–3001 (2017).
 - 118 Gleeson JP, Nikolovski I, Dinatale R *et al.* Comprehensive Molecular Characterization and Response to Therapy in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 27(10), 2910–2919 (2021).
 - 119 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.* 155(4), 277–287 (1988).
 - 120 Störkel S, Steart P V., Drenckhahn D, Thoenes W. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Arch. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 56(4), 237–245 (1989).
 - 121 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.* 61(2), 123–132 (1991).
 - 122 ‘Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7519827/>.
 - 123 Al-Saleem T, Cairns P, Dulaimi EA, Feder M, Testa JR, Uzzo RG. The genetics of renal oncocytosis: A possible model for neoplastic progression. *Cancer Genet. Cytogenet.* 152(1), 23–28 (2004).
 - 124 Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T, Kanai Y, Ohki M, Hirohashi S. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma. *Oncogene* 22(6), 847–852 (2003).
 - 125 Klatte T, Han K ryu, Said JW *et al.* Pathobiology and prognosis of chromophobe

- renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 26(6), 604–609 (2008).
- 126 Volpe A, Novara G, Antonelli A *et al.* Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 110(1), 76–83 (2012).
 - 127 Frees S, Kamal MM, Knoechlein L *et al.* Differences in Overall and Cancer-specific Survival of Patients Presenting With Chromophobe Versus Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Urology* 98, 81–87 (2016).
 - 128 Bigot P, Bernhard JC, Flamand V *et al.* Localized chromophobe carcinomas treated by nephron-sparing surgery have excellent oncologic outcomes. *Urol. Oncol.* 35(1), 35.e15–35.e19 (2017).
 - 129 Davis CF, Ricketts CJ, Wang M *et al.* The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 26(3), 319–330 (2014).
 - 130 Zerban H, Nogueira E, Riedasch G, Bannasch P. Renal oncocytoma: origin from the collecting duct. *Virchows Arch. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 52(5), 375–387 (1987).
 - 131 Morra MN, Das S. Renal oncocytoma: a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment. *J. Urol.* 150(2 Pt 1), 295–302 (1993).
 - 132 Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol. Histopathol.* 18(3), 935–942 (2003).
 - 133 Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr. Nephrol.* 20(7), 854–857 (2005).
 - 134 Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Belldegrun AS. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology* 59(5), 635–642 (2002).
 - 135 Rohan S, Tu JJ, Kao J *et al.* Gene Expression Profiling Separates Chromophobe Renal Cell Carcinoma from Oncocytoma and Identifies Vesicular Transport and Cell Junction Proteins as Differentially Expressed Genes. *Clin. Cancer Res.* 12(23), 6937–6945 (2006).
 - 136 Sukov WR, Ketterling RP, Lager DJ *et al.* CCND1 rearrangements and cyclin D1 overexpression in renal oncocytomas: frequency, clinicopathologic features,

- and utility in differentiation from chromophobe renal cell carcinoma. *Hum. Pathol.* 40(9), 1296–1303 (2009).
- 137 Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR *et al.* Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. *Urology* 112, 92–97 (2018).
 - 138 Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC, Zincke H. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J. Urol.* 162(1), 40–42 (1999).
 - 139 Childs MA, Breau RH, Umbreit EC *et al.* Metachronous renal tumours after surgical management of oncocytoma. *BJU Int.* 108(6), 816–819 (2011).
 - 140 Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J. Urol.* 182(6), 2595–2600 (2009).
 - 141 Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J. Urol.* 176(1), 40–43 (2006).
 - 142 Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Orsola I. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 65(1), 49–54 (2005).
 - 143 Pal SK, Choueiri TK, Wang K *et al.* Characterization of Clinical Cases of Collecting Duct Carcinoma of the Kidney Assessed by Comprehensive Genomic Profiling. *Eur. Urol.* 70(3), 516–521 (2016).
 - 144 Argani P, Antonescu CR, Illei PB *et al.* Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am. J. Pathol.* 159(1), 179–192 (2001).
 - 145 Argani P, Antonescu CR, Couturier J *et al.* PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am. J. Surg. Pathol.* 26(12), 1553–1566 (2002).
 - 146 Malouf GG, Camparo P, Molini V *et al.* Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas: clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J. Urol.* 185(1), 24–29 (2011).

- 147 Kauffman EC, Ricketts CJ, Rais-Bahrami S *et al.* Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. *Nat. Rev. Urol.* 11(8), 465–475 (2014).
- 148 Bakouny Z, Sadagopan A, Ravi P *et al.* Integrative clinical and molecular characterization of translocation renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 38(1) (2022).
- 149 Malouf GG, Su X, Yao H *et al.* Next-generation sequencing of translocation renal cell carcinoma reveals novel RNA splicing partners and frequent mutations of chromatin-remodeling genes. *Clin. Cancer Res.* 20(15), 4129–4140 (2014).
- 150 Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A *et al.* Comprehensive Genomic Analysis of Translocation Renal Cell Carcinoma Reveals Copy-Number Variations as Drivers of Disease Progression. *Clin. Cancer Res.* 26(14), 3629–3640 (2020).
- 151 Malouf GG, Monzon FA, Couturier J *et al.* Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 19(17), 4673–4684 (2013).
- 152 Boilève A, Carlo MI, Barthélémy P *et al.* Immune checkpoint inhibitors in MITF family translocation renal cell carcinomas and genetic correlates of exceptional responders. *J. Immunother. cancer* 6(1) (2018).
- 153 Trpkov K, Hes O, Williamson SR *et al.* New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod. Pathol.* 34(7), 1392–1424 (2021).
- 154 Zomas A, Leivada A, Gortzolidis G, Michalis E, Skandalis A, Anagnostopoulos NI. Primary renal lymphoma presenting with chronic low-grade fever. *Int. J. Hematol.* 79(4), 361–363 (2004).
- 155 Dotan ZA, Tal R, Golijanin D *et al.* Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J. Urol.* 176(5), 2033–2039 (2006).
- 156 ‘Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5125665/>.
- 157 Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition. 4096 (2021).
- 158 Pinals RS, Krane SM. Medical Aspects of Renal Carcinoma. *Postgrad. Med. J.* 38(443), 507 (1962).

- 159 Chisholm GD, Roy RR. The systemic effects of malignant renal tumours. *Br. J. Urol.* 43(6), 687–700 (1971).
- 160 ‘Paraneoplastic syndromes in hypernephroma - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3306861/>.
- 161 Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C *et al.* Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. *Blood* 99(10), 3562–3565 (2002).
- 162 Cherukuri S V., Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* 10(2), 93–97 (1977).
- 163 Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, Chu TM, Murphy GP. Hormones in Renal Cancer. *J. Urol.* 117(4), 433–438 (1977).
- 164 Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic Hypernephroma With Reversible Hepatic Dysfunction. *Arch. Intern. Med.* 122(3), 214–222 (1968).
- 165 ‘Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5435856/>.
- 166 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.* 158(5), 1684–1687 (1997).
- 167 Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J. Urol.* 119(4), 468–471 (1978).
- 168 Chang SY, Yu DS, Sherwood ER, Kozlowski JM, Lee C. Inhibitory effects of suramin on a human renal cell carcinoma line, causing nephrogenic hepatic dysfunction. *J. Urol.* 147(4), 1147–1150 (1992).
- 169 ‘Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9247285/>.
- 170 Stadler WM, Richards JM, Vogelzang NJ. Serum Interleukin-6 Levels in Metastatic Renal Cell Cancer: Correlation With Survival But Not an Independent Prognostic Indicator. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 84(23), 1835–1836 (1992).
- 171 Cranston WI, Luff RH, Owen D, Rawlins MD. Studies on the pathogenesis of

- fever in renal carcinoma. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45(4), 459–467 (1973).
- 172 O’Grady AS, Morse LJ, Lee JB. Parathyroid hormone-secreting renal carcinoma associated with hypercalcemia and metabolic alkalosis. *Ann. Intern. Med.* 63(5), 858–868 (1965).
- 173 LYTTON B, ROSOF B, EVANS JS. PARATHYROID HORMONE-LIKE ACTIVITY IN A RENAL CARCINOMA PRODUCING HYPERCALCEMIA. *J. Urol.* 93(2), 127–131 (1965).
- 174 Goldberg MF, Tashjian AH, Order SE, Dammin GJ. RENAL ADENOCARCINOMA CONTAINING A PARATHYROID HORMONE-LIKE SUBSTANCE AND ASSOCIATED WITH MARKED HYPERCALCEMIA. *Am. J. Med.* 36(5), 805–814 (1964).
- 175 SANDHU DPS, MUNSON KW, HARROP JS, HOPTON MR, RATCLIFFE WA. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. *Br. J. Urol.* 72(6), 848–850 (1993).
- 176 De La Mata J, Uy HL, Guise TA *et al.* Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J. Clin. Invest.* 95(6), 2846–2852 (1995).
- 177 ‘Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861550/>.
- 178 Brereton HD, Halushka P V., Alexander RW, Mason DM, Keiser HR, DeVita VT. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 291(2), 83–85 (1974).
- 179 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.* 41(1), 164–167 (1975).
- 180 ‘Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297568/>.
- 181 Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93(20), 10595–10599 (1996).
- 182 Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 230(1), 403–423 (1974).
- 183 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.* 86(3), 203–207 (2000).
- 184 O’Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J. Urol.* 168(4 Pt 1), 1378–1380 (2002).
- 185 ‘Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8357289/>.
- 186 Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic Accuracy of MRI for Detection of Papillary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 211(4), 812–821 (2018).
- 187 Kay FU, Canvasser NE, Xi Y *et al.* Diagnostic Performance and Interreader Agreement of a Standardized MR Imaging Approach in the Prediction of Small Renal Mass Histology. *Radiology* 287(2), 543–553 (2018).
- 188 Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 148(1), 59–63 (1987).
- 189 Nayak JG, Patel P, Saarela O *et al.* Pathological Upstaging of Clinical T1 to Pathological T3a Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis of Short-term Outcomes. *Urology* 94, 154–160 (2016).
- 190 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* 3(4), 597–602 (1993).
- 191 ‘Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma - PubMed’. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11490227/>.
- 192 Wu H, Yen R, Shen Y, Kao C, Lin C, Lee C. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell

- carcinomas - a preliminary report. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128(9), 503–506 (2002).
- 193 Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin. Radiol.* 52(7), 510–515 (1997).
 - 194 Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ *et al.* Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J. Urol.* 169(1), 71–74 (2003).
 - 195 Sánchez-Ortiz RF, Madsen LT, Bermejo CE *et al.* A renal mass in the setting of a nonrenal malignancy: When is a renal tumor biopsy appropriate? *Cancer* 101(10), 2195–2201 (2004).
 - 196 Jimenez-Mateos EM, Bray I, Sanz-Rodriguez A *et al.* MiRNA expression profile after status epilepticus and hippocampal neuroprotection by targeting miR-132. *Am. J. Pathol.* 179(5), 2519–2532 (2011).
 - 197 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.* 17(8), 2530–2540 (1999).
 - 198 Heng DY, Xie W, Regan MM *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 27(34), 5794–5799 (2009).
 - 199 Voss MH, Reising A, Cheng Y *et al.* Genomically annotated risk model for advanced renal-cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 19(12), 1688–1698 (2018).
 - 200 Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 345(23), 1655–1659 (2001).
 - 201 Mickisch GHJ, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet* 358(9286), 966–970 (2001).
 - 202 Nizam A, Schindelheim JA, Ornstein MC. The role of active surveillance and

- cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat. Res. Commun.* 23 (2020).
- 203 Heng DY, Wells JC, Rini BI *et al.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.* 66(4), 704–710 (2014).
- 204 Poprach A, Holanek M, Chloupkova R *et al.* Cytoreductive Nephrectomy and Overall Survival of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapy—Data from the National Renal Registry. *Cancers (Basel)*. 12(10), 1–10 (2020).
- 205 Méjean A, Ravaud A, Thezenas S *et al.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 379(5), 417–427 (2018).
- 206 Bex A, Mulders P, Jewett M *et al.* Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 5(2), 164–170 (2019).
- 207 Rini BI, Dorff TB, Elson P *et al.* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17(9), 1317–1324 (2016).
- 208 Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA *et al.* Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer* 127(13), 2204–2212 (2021).
- 209 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(2), 115–124 (2007).
- 210 Motzer RJ, Hutson TE, Cella D *et al.* Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 369(8), 722–731 (2013).
- 211 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 373(19), 1803–1813 (2015).
- 212 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 378(14), 1277–1290 (2018).
- 213 Motzer RJ, Penkov K, Haanen J *et al.* Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 380(12), 1103–1115

- (2019).
- 214 ‘Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov’. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03937219>.
 - 215 Albiges L, Tannir NM, Burotto M *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO open* 5(6) (2020).
 - 216 Motzer RJ, Porta C, Alekseev B *et al.* Health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from the phase 3 CLEAR trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4502 39(15_suppl), 4502–4502 (2021).
 - 217 ‘EAU Resource Centre | EAU20V’. <https://resource-centre.uroweb.org/resource-centre/EAU20V/211908/Webcast>.
 - 218 Rini BI, Battle D, Figlin RA *et al.* The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J. Immunother. cancer* 7(1) (2019).
 - 219 Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS *et al.* Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N. Engl. J. Med.* 375(23), 2246–2254 (2016).
 - 220 Powles T, Tomczak P, Park SH *et al.* Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 23(9), 1133–1144 (2022).
 - 221 ‘Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov’. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03937219>.
 - 222 Ornstein MC, Pal SK, Wood LS *et al.* Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint

- inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* 20(10), 1386–1394 (2019).
- 223 Choueiri TK, Escudier B, Powles T *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 17(7), 917–927 (2016).
- 224 Motzer RJ, Hutson TE, Glen H *et al.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet. Oncol.* 16(15), 1473–1482 (2015).
- 225 Rini BI, Pal SK, Escudier BJ *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.* 21(1), 95–104 (2020).
- 226 Grimm M-O, Schmidinger M, Duran Martinez I *et al.* Tailored immunotherapy approach with nivolumab in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). *Ann. Oncol.* 30, v892 (2019).
- 227 McKay RR, McGregor BA, Xie W *et al.* Optimized Management of Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Response-Based Phase II Study (OMNIVORE). *J. Clin. Oncol.* 38(36), 4240–4248 (2020).
- 228 Atkins MB, Jegede OA, Haas NB *et al.* Phase II Study of Nivolumab and Salvage Nivolumab/Ipilimumab in Treatment-Naive Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (HCRN GU16-260-Cohort A). *J. Clin. Oncol.* 40(25) (2022).
- 229 Lee C-H, Shah AY, Hsieh JJ *et al.* Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008 38(15_suppl), 5008–5008 (2020).
- 230 ‘A Study of Belzutifan (MK-6482) Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma (MK-6482-005) - Full Text View - ClinicalTrials.gov’. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>.
- 231 Zhang Z, Zhang L, Zhang L, Jia L, Wang P, Gao Y. Association of Wnt2 and sFRP4 Expression in the Third Trimester Placenta in Women With Severe

- Preeclampsia. *Reprod. Sci.* 20(8), 981 (2013).
- 232 ‘Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 (Batiraxcept) in Patients With Advanced or Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov’. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04300140>.
- 233 Albiges L, Pouessel D, Beylot-Barry M *et al.* Nivolumab in metastatic nonclear cell renal cell carcinoma: First results of the AcSe prospective study. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.699 38(6_suppl), 699–699 (2020).
- 234 Koshkin VS, Barata PC, Zhang T *et al.* Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J. Immunother. cancer* 6(1) (2018).
- 235 Gupta R, Ornstein MC, Li H *et al.* Clinical Activity of Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* 18(6), 429–435 (2020).
- 236 Pal SK, Tangen C, Thompson IM *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)* 397(10275), 695–703 (2021).
- 237 Choueiri TK, Heng DY, Lee JL *et al.* Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 6(8), 1247–1255 (2020).
- 238 Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Recent Insights Into Mechanisms and Systemic Treatment. *Front. Oncol.* 11 (2021).
- 239 Grubb RL, Franks ME, Toro J *et al.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J. Urol.* 177(6), 2074–2080 (2007).
- 240 Ricketts C, Woodward ER, Killick P *et al.* Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 100(17), 1260–1262 (2008).
- 241 Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR *et al.* Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am. J. Hum. Genet.* 74(1), 153–159 (2004).
- 242 Malinoc A, Sullivan M, Wiech T *et al.* Biallelic inactivation of the SDHC gene

- in renal carcinoma associated with paraganglioma syndrome type 3. *Endocr. Relat. Cancer* 19(3), 283–290 (2012).
- 243 Shuch B, Agochukwu N, Ricketts CJ *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy in Succinate Dehydrogenase C Kidney Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34(9), e76 (2016).
- 244 Voss MH, Molina AM, Chen YB *et al.* Phase II Trial and Correlative Genomic Analysis of Everolimus Plus Bevacizumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 34(32), 3846–3853 (2016).
- 245 Hutson TE, Michaelson MD, Kuzel TM *et al.* A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol.* 80(2), 162–170 (2021).
- 246 Msaouel P, Hong AL, Mullen EA *et al.* Updated Recommendations on the Diagnosis, Management, and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* 17(1), 1–6 (2019).
- 247 Msaouel P, Malouf GG, Su X *et al.* Comprehensive Molecular Characterization Identifies Distinct Genomic and Immune Hallmarks of Renal Medullary Carcinoma. *Cancer Cell* 37(5), 720–734.e13 (2020).
- 248 Peyromaure M, Thiounn N, Scotté F, Vieillefond A, Debré B, Oudard S. Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases. *J. Urol.* 170(4 Pt 1), 1138–1140 (2003).
- 249 Oudard S, Banu E, Vieillefond A *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.* 177(5), 1698–1702 (2007).
- 250 Silvino MCM, Moniz CMV, Piotto GHM, Siqueira S, Kann AG, Dzik C. Renal medullary carcinoma response to chemotherapy: a referral center experience in Brazil. *Rare Tumors* 5(3), 149–151 (2013).
- 251 Strouse JJ, Spevak M, Mack AK, Arceci RJ, Small D, Loeb DM. Significant responses to platinum-based chemotherapy in renal medullary carcinoma. *Pediatr. Blood Cancer* 44(4), 407–411 (2005).
- 252 Shah AY, Karam JA, Malouf GG *et al.* Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int.*

- 120(6), 782–792 (2017).
- 253 Yang P, Cornejo KM, Sadow PM *et al.* Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Surg. Pathol.* 38(7), 895–909 (2014).
 - 254 Calìo A, Segala D, Munari E, Brunelli M, Martignoni G. MiT Family Translocation Renal Cell Carcinoma: from the Early Descriptions to the Current Knowledge. *Cancers (Basel)*. 11(8) (2019).
 - 255 Menko FH, van Steensel MA, Giraud S *et al.* Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet. Oncol.* 10(12), 1199–1206 (2009).
 - 256 Ahrens M, Scheich S, Hartmann A, Bergmann L. Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Pathology and Treatment Options. *Oncol. Res. Treat.* 42(3), 128–135 (2019).
 - 257 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 36(17), 1714–1768 (2018).
 - 258 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 28(suppl_4), iv119–iv142 (2017).
 - 259 Wood LS, Ornstein MC. Toxicity Management of Front-Line Pembrolizumab Combined With Axitinib in Clear Cell Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Case Study Approach. *JCO Oncol. Pract.* 16(2_suppl), 15s-19s (2020).
 - 260 Desai K, Brown LC, Wei W *et al.* Multicenter retrospective analysis of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and bone metastases treated with ipilimumab and nivolumab. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.648 38(6_suppl), 648–648 (2020).
 - 261 Brown LC, Desai K, Kao C *et al.* A multicenter retrospective study to evaluate real-world clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and brain metastasis treated with ipilimumab and nivolumab. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.637 38(6_suppl), 637–637 (2020).
 - 262 McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ *et al.* Treatment-free survival (TFS) after

- discontinuation of first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or sunitinib (SUN) in intention-to-treat (ITT) and IMDC favorable-risk patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from CheckMate 214. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.564 37(7_suppl), 564–564 (2019).
- 263 Ornstein MC, Wood LS, Hobbs BP *et al.* A phase II trial of intermittent nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who have received prior anti-angiogenic therapy. *J. Immunother. cancer* 7(1) (2019).
- 264 Rini BI, Plimack ER, Stus V *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4500 39(15_suppl), 4500–4500 (2021).
- 265 McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB *et al.* Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat. Med.* 2018 246 24(6), 749–757 (2018).
- 266 ‘Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov’. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793166>.
- 267 ‘Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov’. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374877>.
- 268 Verhaart SL, Abu-Ghanem Y, Mulder SF *et al.* Real-world Data of Nivolumab for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in the Netherlands: An Analysis of Toxicity, Efficacy, and Predictive Markers. *Clin. Genitourin. Cancer* 19(3), 274.e1-274.e16 (2021).
- 269 Nishiyama N, Hirobe M, Kikushima T *et al.* The neutrophil-lymphocyte ratio has a role in predicting the effectiveness of nivolumab in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: A multi-institutional retrospective study. *BMC Urol.* 20(1), 1–7 (2020).

270 Ekinci, F., et al. (2022). "Inflammatory Prognostic Index in Metastatic Renal Carcinoma Treated with Nivolumab." J Coll Physicians Surg Pak **32**(10): 1288-1294.

271 NEGISHI, T., et al. (2021). "Site-specific Response to Nivolumab in Renal Cell Carcinoma." Anticancer Research **41**(3): 1539-1545.

272 Mollica V, Rizzo A, Tassinari E, Giunchi F, Schiavina R, Fiorentino M, Brunocilla E, Ardizzoni A, Massari F. Prognostic and predictive factors to nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma: a single center study. Anticancer Drugs. 2021 Jan 1;32(1):74-81. doi: 10.1097/CAD.0000000000001017. PMID: 33290315.

273 Yekedüz E, Ertürk İ, Tural D, Karadurmuş N, Karakaya S, Hızal M, Arıkan R, Arslan Ç, Taban H, Küçükarda A, Öztaş NŞ, Sever ÖN, Uçar G, Can O, Şendur MA, Demirci U, Kılıçkap S, Çiçin İ, Öksüzoğlu B, Özgüroğlu M, Ürün Y. Nivolumab in metastatic renal cell carcinoma: results from the Turkish Oncology Group Kidney Cancer Consortium database. Future Oncol. 2021 Dec;17(35):4861-4869. doi: 10.2217/fon-2021-0717. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34726480.

Ekler

Ek A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 17.08.2022		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Metastatik Renal Hücreli Kanserde Nivolumab Etkinliğini Predikte Eden Faktörler		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Sinana Koca- Dr Murat Özer-Yan Dal Uzm. Dr. İlker Nihat Ökten-Doç. Dr Melike Özçelik- Uzm Dr Goncagül Akdağ Uçar- Prof Dr Mahmut Gümüş		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları-Tıbbi Onkoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☐ Retrospektif ☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐
	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0487	Tarih: 17.08.2022	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Üye Doç. Dr. Sükrü Sadık ÖNER
Tıbbi Farmakoloji
Tels.No: 2001/025

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

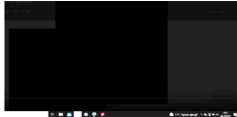
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Renal Hücreli Kansерlerde Nivolumab Etkinliğini Predikte Eden Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BaşKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi



Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 17.08.2022