T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSERLERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan SAPMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

ERZURUM - 2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 26.07.2018 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1800132607 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Hakan SAPMAZ'ın "Metastatik Renal Hücreli Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedavilerin Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 02.05.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Salim Başol TEKİN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Ayşe ÇARLIOĞLU

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

"Metastatik Renal Hücreli Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedavilerin Değerlendirilmesi" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 04.02.2015 tarihli 2 no'lu oturumunun 2 no'lu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 19.09.2017 tarihli 3 no'lu oturumunun 33 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.09.2017 tarihli 5 no'lu oturumunun 20 no'lu kararı ile Prof. Dr. Salim Başol TEKİN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Hakan SAPMAZ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **I**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **III**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IV**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **V**
TEŞEKKÜR ..... **VI**
ÖZET ..... **VII**
ABSTRACT ..... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji 2
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 2
2.3. Tanı 4
2.3.1. Semptom ve Bulgular 4
2.3.2. Paraneoplastik Semptomlar 4
2.3.3. Görüntüleme 5
2.3.4. Böbrek Kitlelerinde Biyopsi 6
2.4. Histopatolojik Sınıflandırma 6
2.5. Evreleme 7
2.6. Derecelendirme 9
2.7. Metastatik Renal Hücreli Kanserde Tedavi 9
2.7.1. Cerrahi 9
2.7.2. Kemoterapi ve Radyoterapi 10
2.7.3. İmmunoterapi 10
2.7.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri 11
2.7.5. mTOR İnhitörleri 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM **14**
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler 14
3.2. İstatistiksel Analizler 15
4. BULGULAR **16**
5. TARTIŞMA **31**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **44**
KAYNAKLAR **46**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. RHK'nin 2016 DSÖ Sınıflandırması 7
Tablo 2. RHK için 2017 TNM Evrelendirme Sistemi..... 8
Tablo 3. Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi..... 9
Tablo 4. Hastaların Şikayetlere Göre Dağılımı 16
Tablo 5. Hastaların Histopatolojik Tipe Göre Dağılımı..... 18
Tablo 6. Hastaların Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemine Göre Dağılımı ... 18
Tablo 7. İkinci Seride Tedavi Süresi ve PFS'nin Değerlendirilmesi 26
Tablo 8. Üçüncü Seride Tedavi Süresi ve PFS'nin Değerlendirilmesi 28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Sigara Kullanımına Göre Kaplan-Meier OS Grafiği 20
Şekil 2. Nefrektomi Durumuna Göre Kaplan-Meier OS Grafiği..... 21
Şekil 3. Fuhrman Nükleer Derecelendirmeye Göre Kaplan-Meier OS Grafiği..... 22

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CSF-1R	: Colony Stimulating Factor 1 Receptor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FGFR1	: Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FLT-3	: FMS Related Tyrosine Kinase
HIF	: Hypoxia Induced Factor
IFN-α	: İnterferon-Alfa
IL-2	: İnterleukin-2
IUCC	: International Union Against Cancer
LDH	: Lactate Dehydrogenase
MDRP-1	: Multi Drug Resistance Protein-1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin
NCI	: National Cancer Institute
OS	: Genel Sağkalım
PD-1	: Programmed Cell Death Protein 1
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PTEN	: Phosphatase And Tensin Homologue
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
SEER	: Surveillance, Epidemiology And End Results
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TKİ	: Tyrosine Kinase Inhibitor
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	: Von Hippel-Lindau
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik adına daima yol gösterici olan değerli tez hocam Prof. Dr. Salim Başol TEKİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Doç. Dr. Erdem ÇANKAYA başta olmak üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında kıymetli fikirleri ile çalışmama yön veren, bilgisi ve deneyimiyle desteğini esirgemeyen, her zaman yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Melih ŞİMŞEK'e yakın ilgisi ve özverisinden dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimin büyük bir kısmını birlikte geçirdiğimiz, iyi ve zor günlerde güzel dostluklar paylaştığımız, yardım ve yakınlıklarını benden esirgemeyen çok değerli hekim arkadaşlarım Dr. Mete ERDEMİR ve Dr. Murat ALTUNOK'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olduklarını bildiğim beni yetiştirip bu günlere getiren aileme ve son olarak hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve asistanlık dönemimde hayatımıza girerek bize mutluluk veren oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hakan SAPMAZ

ÖZET

Metastatik Renal Hücreli Kanserlerde Hedefe Yönelik Tedavilerin Değerlendirilmesi

Amaç: Metastatik renal hücreli kanser (RHK) hastalarında seçilen hedefe yönelik tedavi rejimlerinin cevaplarını, genel sağkalımlarını (OS), progresyonsuz sağkalımlarını (PFS), toksisitede birbirine üstünlüklerini bilmek; hasta ve tümör özelliklerine göre tedavi seçimlerinde farklılıklar oluşturabilir. Çalışmamızda hasta klinik ve histopatolojik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının, verilen tedavilerin, bu tedavilerin toksisite ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01 Ocak 2005 ile 10 Şubat 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvuran, metastatik RHK tanısı olan 90 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İstatiksel analizler için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Çalışmanın tamamında $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: 2005-2018 yılları arasında metastatik renal hücreli kanser tanısı olan hastaların 62'si (%68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındı. Erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak tespit edildi. Hastaların genelinde ortanca yaş 61 (28-83) olarak tespit edildi. Hastaların ortanca OS'si 13,91 (0,99-97,25) ay olarak bulundu. En sık görülen histopatolojik tipin berrak hücreli tip olduğu belirlendi. Her iki cinsiyette en sık metastaz yerleri sırasıyla akciğer, lenf nodu, kemik, karaciğer ve beyin olarak bulundu. Sigara kullanım öyküsü olan, Fuhrman nükleer derecesi yüksek olan, ikiden fazla bölgede metastazı olan, karaciğer metastazı olan, anemik olan, hiperkalsemik olan hastaların OS'lerin istatiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı. Nefrektomi olmamış olan ve trombositozu olan hastaların OS ve PFS'lerinin istatiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu bulundu. Beyin metastazı olan hastaların PFS'lerinin istatiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu bulundu.

Hastalara ikinci seri tedavide pazopanib veya sunitinib verilmiş olmasının OS ve PFS üzerine istatiksel olarak anlamlı derecede farkı olmadığı tespit edildi. Sunitinib tedavisi altında iken tedaviye bağlı olarak hipotiroidi gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre OS ve PFS'nin istatiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu saptandı. Öncesinde bir tirozin kinaz inhibitörü tedavisi almış 27 hastadan üçüncü seri tedavide 13'ünün everolimus, 14'ünün axitinib aldığı, OS ve PFS bakımından bu iki ilaç arasında istatiksel olarak anlamlı derecede farkın olmadığı belirlendi. Nivolumab tedavisini iki hastanın dördüncü seride, dört hastanın ise beşinci seride aldığı, tedaviye bağlı hiçbir hastada yan etki gözlenmediği saptandı. Çalışmamıza göre 01 Ocak 2005 - 10 Şubat 2018 tarihleri arasında 40'ı (%64,51) erkek, 16'sı (%57,14) kadın olmak üzere toplam 56 (%62,22) metastatik RHK tanılı hastanın öldüğü saptandı.

Sonuç: Çalışmamıza göre ikinci sıra tedavide kullanılan ilaçların birbirlerine net üstünlükleri saptanmadığı gibi üçüncü sıra tedavide kullanılan ilaçların da birbirlerine net üstünlükleri gösterilememiştir. Bu sebeple kullanılacak ajanın seçiminde ajanların yan etki profilleri ve tedavi maliyetleri gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik Renal Hücreli Karsinom, Hedefe Yönelik Tedavi, Progresyonsuz Sağkalım, Genel Sağkalım

ABSTRACT

The Evaluation of the Targeted Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinomas

Aim: Knowing the results, progression free times (PFS), overall survivals (OS) and the toxicity superiorities of the targeted treatments in metastatic renal cell carcinomas (RCC) may lead to choose different treatment modalities according to patient and tumor features.

In our study, it was aimed to evaluate the patients' clinical and histopatological features, laboratory findings and the results and toxicities of the treatments.

Material and Method: In our study 90 patients diagnosed with metastatic RCC were evaluated retrospectively who applied to Medical Oncology Department of Atatürk University Medical Faculty Hospital between the dates 01 January 2005 and 10 February 2018. The Kaplan-Meier test was used for the statistical analysis. In the whole study, the $p<0,05$ value was accepted as statistically significant.

Findings: Of the patients who were diagnosed with metastatic RCC between the years 2005-2018, 62 (%68,9) were males, 28 (%31,1) were females. The male/female rate was found as 2,2/1. The median age was determined as 61 (23-83). The median OS of the patients was found as 13,91 (0,99-97,25) months. The most common seen histopatologic type was clear cell type. The most common metastatic sites were found as lungs, lymph nodes, bones, liver and brain in order. It was detected that the OS was statistically shorter at the patients with high Fuhrman grade, more than two metastatic sites, liver metastasis, anemia, hypercalcemia and who had smoking history. It was found that the OS and PFS were statistically shorter at the patients who had, thrombocytosis and no prior nephrectomy. It was detected that between the pazopanib or sunitinib treatment in second line therapy there was no statistically significant difference on OS and PFS. It was detected that patients with hypothroidism due to sunitinib treatment had statistically longer OS and PFS than the

patients without hypothroidism. It was found that of the 27 patients, who had prior tyrosine kinase inhibitor treatment, 13 had everolimus treatment, 14 had axitinib treatment in the third line therapy and there was no statistically significant difference between these two drugs in terms of OS and PFS. It was detected that two patients had the nivolumab treatment at fourth line therapy and four patients had it at fifth line therapy and there was no side affects related to this treatment. According to our study it was detected that between the dates 01 January 2005 and 10 February 2018, 40 (%64,51) men and 16 (%57,41) women, totally 56 (%62,22) patients diagnosed with metastatic RCC had died.

Results: According to our study, it was detected that there was no clear superiorities between the drugs to each other which were used at second line therapy and also between the drugs to each other which were used at the third line therapy. So, for the drug choose, side effect profiles of the drugs and treatment costs should be taken into consideration.

Key Words: Metastatic Renal Cell Carcinoma, Targeted Treatment, Progression Free Survival, Overall Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

RHK, bütün kanserlerin %2-3'ünü oluşturur ve insidansı 5,8/100000, mortalitesi 1,4/100000'dir (1, 2). Dünya genelinde yıllık yaklaşık 270.000 yeni RHK tanısı ve 116.000 mortalite rapor edilmektedir (3). RHK böbrek kanserlerinin en sık görülen ve en agresif seyreden histolojik tipi olup tüm böbrek malignitelerinin %80-90'ını oluşturmaktadır (2, 4, 5). RHK'ların %30'unun tanı anında metastatik olduğu ve organa sınırlı olanların yaklaşık %30'unun da lokal tedavi sonrası metastatik hale geldiği bilinmektedir (2).

Metastatik RHK tedaviye en dirençli tümörlerden biridir. RHK'da klasik sitotoksik kemoterapinin antitümoral etkinliği çok azdır (6). İnterferon-alfa (IFN-α) veya interleukin-2 (IL-2) bazlı sitokin tedavileri ile objektif cevap oranları ise %15-30 arasında olup ciddi yan etkileri mevcuttur (7). RHK, moleküler tıp alanında görülen gelişmelerin sonucu olarak hedefe yönelik kanser tedavilerinin bir prototipi olmuştur. Bu tür ilaçlarla kaydedilen gelişmeler sayesinde metastatik RHK'larda sağkalım oranları belirgin olarak artmıştır (8).

Hedefe yönelik tedavi rejimlerinin toksisitede, PFS'de, OS'de, tedavi yanıtlarında birbirlerine üstünlükleri olabilir. Bu açıdan metastatik RHK olgularının aldıkları hedefe yönelik tedavi rejimlerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi hastaya uygun tedavi seçimi açısından önemli olacaktır.

Bu bağlamda hasta klinik ve histopatolojik özelliklerinin ve tedavilerin sonuçlarının karşılaştırılması önemlidir. Bölgemizdeki hasta özellikleri ve tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğünün gösterilmesi bundan sonraki hastaların tedavi seçimlerinde önemli olacaktır. Çalışmamızda varsa bu farklılıkların ortaya çıkarılması ve verilen tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

RHK erkeklerde en sık yedinci, kadınlarda ise dokuzuncu sırada yer alarak tüm erişkin tümörlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 62.000 yeni olgu ve 14.000 ölüm bildirilmektedir (10). Avrupa Birliği ülkelerinde ise yıllık 84.000 yeni vaka ve 35.000 ölüm rapor edilmiştir (11). RHK erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülmektedir (12). National Cancer Institute (NCI) tarafından yapılan 2003-2007 yılları arası Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) kanser istatistik derlemesi verilerine göre RHK daha çok 60-80 yaş aralığında görülmekle birlikte tanı anında ortalama yaş 64'tür, 40 yaş altındaki yetişkinler ve çocuklarda nadiren görülmektedir (13-15).

Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi'nin (BT) son yıllarda yaygın kullanılmasıyla birlikte RHK insidansında artış gözlenmiş olup tespit edilen tümörlerin erken evreli ve daha küçük boyutlu olduğu bildirilmiştir (16, 17). SEER verileri de bunu desteklemiştir (18). RHK görülme insidansında, bu hastalığa bağlı ölüm oranlarına göre üç kat artış görülmüş olup sağ kalım ve mortalite oranlarındaki bu düzelme erken tanı ile kitlelerin küçük boyutlarda saptanması ve cerrahi tedavilerin başarısı ile ilişkili bulunmuştur (19). Bu gelişmeler ve hedefe yönelik tedavi rejimleri ile RHK tanılı hastaların sağ kalım oranlarında artış meydana gelmiştir (20, 21).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Sigara kullanımı RHK gelişme olasılığını artıran önemli bir risk faktörüdür (22). Yirmi dört çalışmayı içeren bir meta-analizde RHK için rölatif riskin sigara içenlerde 1.31, hala sigara kullananlarda 1.36 ve sigarayı bırakmış olanlarda 1.16 kat artmış olduğu bildirilmiştir (23, 24). Risk bütün tütün çeşitleri ile ilişkili olup toplam kullanım miktarı veya yıl içerisinde tüketilen paket sayısı ile orantılı olarak artış

göstermektedir (25). Artmış tütün kullanımı tanı anında daha ileri evre hastalık ile ilişkili bulunmuştur (26).

Hipertansiyon RHK gelişiminde anti-hipertansif ilaçlardan veya obeziteden bağımsız bir predispozan faktör olarak ortaya çıkmaktadır (27). Sistolik ve diyastolik kan basıncındaki her 10 mm/Hg'lik artış RHK gelişme riskini %10-22 oranında artırmaktadır (27).

Aşırı kilo hem erkekler hem de kadınlarda RHK için bir risk faktörüdür. (28-30). Prospektif çalışmaları derleyen bir meta-analizde, VKİ'deki (vücut kitle indeksi) her 5 kg/m2'lik artışın erkeklerde 1.24, kadınlarda ise 1.34 katlık risk artışına neden olduğu saptanmıştır (31).

Diyalize bağlı kazanılmış kistik hastalığa sahip hastalarda RHK gelişme riski normal popülasyona göre 30 kat daha fazladır (32). Kronik diyaliz hastalarının % 35-50'sinde kazanılmış kistik hastalık, bunların ise yaklaşık % 6'sında RHK gelişmektedir (33).

Kadmiyum, asbest ve petrol türevleri gibi toksik maddelere mesleki maruziyet RHK için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (34-36).

Epidemiyolojik çalışmalar sürekli aspirin, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç ve asetaminofen kullanımının; kullanılan ajana bağlı olarak RHK gelişme riskini artırdığını göstermiştir (37, 38).

Hafif ve orta derecede alkol kullanımının hiç alkol kullanmamaya göre koruyucu etkisinin mekanizması hala açıklanamamış olsa da hem erkekler hem de kadınlarda RHK gelişim riskini azalttığına dair yayınlar ve meta-analizler mevcuttur (39-41).

2.3. Tanı

2.3.1. Semptom ve Bulgular

RHK'li hastaların çeşitli semptomları olmasına rağmen ne yazık ki çoğu hasta böbrek retroperitoneal bir organ olduğu için hastalık ilerleyinceye kadar asemptomatiktir. Tanı anında yaklaşık % 30 hastanın uzak metastazı veya lokal ileri evre hastalığı vardır (2). Çeşitli nonspesifik semptomları değerlendirmek amacıyla noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması sonucu RHK'li hastaların yaklaşık % 50'si insidental olarak saptanmaktadır (42). İnsidental tanı alan hastalarda sağ kalım semptomatik hastalara göre daha iyi bulunmuştur (43).

RHK'nın klasik triadı olan yan ağrısı, hematüri ve palpe edilebilir abdominal kitle yaklaşık %9 hastada mevcut olup bu triadın bulunması agresif histoloji ve ileri evre hastalığın işaretidir (44). RHK'de yan ağrısı kitle etkisine, ileri hastalığa, çevre dokulara invazyona veya kanama ve pıhtıya sekonder tıkanıklığa bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hematüri yaklaşık % 40 hastada görülmekte olup tümör toplayıcı kanalları invaze ettiğinde ortaya çıkar (45).

Ani gelişen, uzanmak ile redükte olmayan, daha çok sol taraflı skrotal varikoseller RHK'li erkek hastaların yaklaşık % 11'inde saptanır (46).

Inferior vena cava tutulumu; alt ekstremite ödemi, assit, hepatik disfonksiyon ve pulmoner emboli gibi birçok klinik sonuca neden olabilir (45). Bulantı, kusma, ateş, kilo kaybı, öksürük, gece terlemeleri, palpabl lenf nodları, baş ağrısı, kemik ağrıları gibi semptomlar metastatik hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir.

2.3.2. Paraneoplastik Semptomlar

RHK'li birçok hastada tanı anında veya sonrasında sistemik semptomlar veya paraneoplastik sendromlar meydana gelir (47-49). Bazı vakalarda bu durumlar çeşitli hormonların (eritropoetin, paratiroid hormon ilişkili protein, gonadotropinler, insan

koryonik somatomammoprotein, adrenokortikotropik hormon benzeri madde, renin, glukagon, insülin gibi) ektopik üretimiyle ilgilidir (50).

Anemi, genellikle kronik hastalık anemisi şeklinde daha çok ileri evre hastalıkta % 29-80 oranında görülmekte olup, normositik veya mikrositik karakterdedir (46, 50, 51). Diğer taraftan ileri evre hastaların yaklaşık % 1-5' inde artmış eritropoetin üretimi nedeniyle eritrositoz görülebilmektedir (52).

RHK'li hastalarda karaciğer metastazı olmadan nadiren hepatik disfonksiyon gelişmesine Stauffer Sendromu adı verilmekte olup sıklıkla ateş, kilo kaybı, iştahsızlık ve yorgunlukla birliktedir (53-56). Kötü prognozla ilişkili bu durumun tümör hücreleri tarafından üretilen sitokinler nedeniyle olduğu düşünülmekte olup nefrektomi sonrası gerileyebilmektedir (57, 58).

Nedeni net olarak bilinmeyen, genellikle intermittan karakterde olan ateş yaklaşık % 20 hastada görülmekte olup çoğunlukla gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlıkla birliktedir (50, 59).

Hiperkalsemi hastaların yaklaşık %15'inde litik kemik metastazlarına, artmış parathormon benzeri peptit üretimine, artmış IL-6 ve prostaglandin düzeylerine bağlı olarak gelişebilmektedir (60-62).

Sekonder (AA) amiloidoz yaklaşık % 5 hastada gelişmektedir (63). RHK'li hastalarda altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, nadir de olsa trombositoz görülmekte olup kötü prognozla ilişkilidir (64, 65).

2.3.3. Görüntüleme

Nedeni bilinmeyen hematüri veya RHK'yı düşündüren semptom ve bulgular varlığında öncelikle USG veya BT ile görüntüleme yapılmalıdır. (66). BT, RHK'lerin teşhisinde en duyarlı görüntüleme tetkiki olup böbrekteki primer tümör boyutunu, yerleşimini ve böbrek dışı yayılımı değerlendirir. (67).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), USG veya BT ile karakterize edilemeyen lezyonlarda, böbrek yetmezliği ve kontrast madde alerjisi gibi radyokontrast verilemeyen olgularda, gebelik gibi durumlarda ve vasküler tutulumu göstermede faydalıdır (68).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) metastazları belirlemede oldukça başarılıdır. PET daha çok lokal rekürrens ile metastatik hastalığın belirlenmesinde etkilidir ve hastaların önemli bir kısmında tedaviyi etkilediği belirtilmiştir (69).

2.3.4. Böbrek Kitlelerinde Biyopsi

Renal kitlelerin tanısında BT ve MRG genellikle yeterli olduğu için renal biyopsi günümüzde rutin olarak uygulanmamaktadır. Radyolojik açıdan belirsiz kitlelerde, cerrahiyi tolere edemeyecek hastalarda, takip planlanan küçük böbrek kitlelerinde, ablatif tedaviler öncesinde, metastatik hastalıkta hedefe yönelik tedavi planlananlarda biyopsi yapılabileceği belirtilmektedir (70-72).

2.4. Histopatolojik Sınıflandırma

RHK'lerin histopatolojik sınıflandırmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yapmış olduğu sınıflama sistemi kullanılmaktadır (73). RHK'nin 2016 DSÖ Sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. RHK'nin 2016 DSÖ Sınıflandırması

Renal Hücreli Kanserler
• Berrak hücreli renal hücreli karsinom
• Multiloküler şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
• Papiller renal hücreli karsinom
• Herediter leiomyomatozis ilişkili renal hücreli karsinom
• Kromofob renal hücreli karsinom
• Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
• Renal medüller karsinom
• MiT ailesi translokasyon renal hücreli karsinom
• Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom
• Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom
• Tübulokistik renal hücreli karsinom
• Kazanılmış kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom
• Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom
• Renal hücreli karsinom, sınıflandırılamayan
• Papiller adenom
• Onkositom

2.5. Evreleme

RHK'lerde evreleme sistemi 1958'den günümüze değişikliklere uğrayarak gelmiş ve son olarak 2017 yılında International Union Against Cancer (IUCC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yeniden düzenlenen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evrelendirme sistemi kullanılmaya başlanmıştır (74). RHK için 2017 TNM Evrelendirme Sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. RHK için 2017 TNM Evrelendirme Sistemi

T: Primer tümör
Tx Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümör varlığına dair belirti yok
T1 Tümör en büyük çapı ≤ 7 cm ve böbreğe sınırlı
T1a Tümör en büyük çapı ≤ 4 cm ve böbreğe sınırlı
T1b Tümör en büyük çapı > 4 cm ve ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T2 Tümör en büyük çapı > 7 cm ve böbreğe sınırlı
T3 Tümör major venlere ve perinefrik dokuya invaze ancak aynı taraf adrenal bez tutulumu yok ve Gerota fasyasını aşmamış
T3a Tümör renal ven veya segmental dallarına veya pelvikalisiyel sisteme veya perirenal ve/veya renal sinus yağ dokuya invaze ancak Gerota fasyasını aşmamış
T3b Tümör diyafram altındaki vena cavaya yayılmış
T3c Tümör diyafram üstündeki vena cavaya yayılmış ya da vena cava duvarına invaze
T4 Tümör Gerota fasyasını aşmış (aynı taraf adrenal bez tutulumu dahil)
N:Bölgesel Lenf Nodları
Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodu/nodlarında metastaz var
M:Uzak Metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
Evre Gruplaması
Evre 1 T1 N0 M0
Evre 2 T2 N0 M0
Evre 3 T1 veya T2 N1 M0, T3 N0 veya N1 M0
Evre 4 T4 herhangi N M0, herhangi T herhangi N M1

2.6. Derecelendirme

Histolojik derece yaşam süresi ile korele bağımsız bir faktör olarak belirtilmiştir. RHK'yi derecelendirmede en sık Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3) (75).

Tablo 3. Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemi

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

2.7. Metastatik Renal Hücreli Kanserde Tedavi

2.7.1. Cerrahi

Metastatik renal hücreli kanserli hastalarda primer böbrek kitlesinin rezeksiyonundan sonra hastaların %1'inde metastatik odakların regresyona uğrayabileceği bildirilmiştir (76). Metastazektomi uygulanabilir hastalığı olan olgularda metastazektominin OS'ye katkısı olmaktadır (77, 78). Primer tümör kitlesi immün sistem üzerinde olumsuz etki yaptığı için sitoreduktif nefrektomi (SRN) immünoterapotik etkiyi arttırarak seçilmiş hastalarda OS'yi olumlu yönde etkilediği ve prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (76, 79).

2.7.2. Kemoterapi ve Radyoterapi

RHK'de sitotoksik kemoterapiyle düşük yanıt oranları olması böbrek tübül hücrelerinde çoklu ilaç direnci proteini (MDRP-1) ve hücre dışına birçok ajanın transportundan sorumlu p-glikoproteinin ekspresyonundaki artışa bağlanmıştır. En çok çalışma yapılan floksuridin ve 5-fluorourasil (5-FU) ile OS katkısı %5-10'u geçmemiştir (80, 81). Benzer şekilde RHK radyoterapiye de dirençli olup tedavideki yeri palyasyonla sınırlıdır (82).

2.7.3. İmmunoterapi

IFN-α yabancı antijenlere veya viral enfeksiyonlara karşı makrofajlardan ve lenfositlerden salgılanan, immünmodülatör, antianjiogenik ve antiproliferatif etkileri olan bir glikoprotein olup 644 metastatik RHK hastasını içeren bir meta analizde IFN-α tedavisine yanıtın %12,5 ve OS'ye dört ay katkısının olduğu belirtilmiştir (83). En sık yan etkiler halsizlik, yorgunluk, miyalji, ateş, iştahsızlık gibi grip benzeri semptomlardır (83, 84). Hedefe yönelik ajanlarla elde edilen yüksek yanıt oranları ve bu yanıtların uzun süreli olması sonucu IFN-α tedavideki yerini kaybetmiştir. Ancak ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'nın yayınladığı Sağlık Uygulama Tebliği'ndeki (SUT) geri ödeme koşulları nedeniyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

IL-2, T lenfositlerinin ve natural killer hücrelerinin aktivitesini artıran bir büyüme faktörü olup metastatik RHK'de nadir de olsa yüksek doz IL-2 ile kalıcı tam yanıtlar elde edilebilmektedir, bundan dolayı yüksek toksisite riskinin göze alınabileceği seçilmiş hastalara, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde uygulanabilmektedir (85-87). Ancak ciddi hipotansiyon, azotemi, oligüri, sıvı retansiyonu, metabolik asidoz, dispne, vasküler leak (kaçak) sendromu, multiorgan yetmezlik sendromu, kardiyak aritmiler, ateş, dermatolojik komplikasyonlar gibi yan etkiler nedeniyle mortalite oranları %2-4'ü bulabilmektedir (85, 86, 88).

IgG4 tipi bir monoklonal antikor olan nivolumab; sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu baskılayarak kanser hücrelerini etkilemesini engelleyen programmed cell death protein 1'e (PD-1) karşı geliştirilmiş bir immün check point inhibitörüdür (89-91). Nivolumab verilen hastaların yaşam sürelerinin arttığı ve daha iyi prognoza sahip olduğu en sık yan etkilerin ise halsizlik, yorgunluk, bulantı, kaşıntı, diyare ve iştahsızlık olduğu belirtilmiştir (89-92).

2.7.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Von Hippel-Lindau (VHL) geninin tanımlanması RHK patogenezindeki moleküler yolakların anlaşılmasındaki en önemli adımdır (93, 94). Yapılan araştırmalarla RHK tipleri içinde en sık görülen, histolojisi ve moleküler yapısı en çok aydınlatılan berrak hücreli RHK'lerin %80'inde VHL geninin delesyon, mutasyon veya hipermetilasyona uğrayarak inaktif hale geldiği tespit edilmiştir (93-95). Bu gen, hipoksiye karşı hücresel yanıtı kontrol eden hipoksi ile indüklenen faktörü (HIF) regüle eder (95). VHL geninin inaktivasyonu HIF miktarının artmasına, o da HIF ile kontrol edilen platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) gibi anjiogenik faktörlerin upregülasyonuna sebep olur (95, 96). PDGF ve VEGF artışı tümörde anjiogenezi artırarak tümörün gelişmesine ve metastaz yeteneğinin artmasına neden olur. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), VEGF ve PDGF yolaklarındaki intrasellüler reseptör kinazları baskılar (95, 96). Dolaşımdaki VEGF'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan Bevasizumab ise VEGF'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek etki gösterir (95, 96). HIF'ı kontrol eden bir başka yolak ise fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) tümör baskılayıcı geni tarafından düzenlenen fosfotidilinositol-3-kinaz ve AKT yolağında bulunan mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibisyonudur. Temsirolimus ve everolimus mTOR inhibisyonu yaparak anjiogenez ve tümör hücre proliferasyonunu engellemektedir (95, 96).

Sunitinib oral olarak kullanılan bir multi kinaz inhibitör olup VEGF reseptör-1, -2, -3, PDGF reseptör alfa ve beta, FMS ilişkili tirozin kinaz (FLT-3), c-KIT, koloni stimulan faktör (CSF-1R) gibi tirozin kinazları inhibe etmektedir (97, 98).

Sunitinibin birinci basamak monoterapisinin IFN-α ile karşılaştırıldığı bir çalışmada PFS'nin sunitinib ile 11 ay, IFN-α ile beş ay ($p<0,000001$) olduğu belirtilmiştir (97, 98). Gastrointestinal olaylar özellikle diyare, rash ve el ayak sendromu gibi dermatolojik bulgular, yorgunluk ve asteni gibi konstitusyonel sendromlar ve hipertansiyon sunitinib ile ilişkili en sık görülen yan etkiler olup, kemik iliği supresyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması ve hipotiroidizm diğer bildirilen yan etkilerdir (98, 99).

Sorafenib oral bir multikinaz inhibitörü olup VEGFR2, PDGFR- α ve β, RAF-1, FLT-3, RET, fibroblast büyüme faktörü reseptör-1 (FGFR1) ve c-KIT inhibisyonu yapmaktadır (100, 101). Daha önce sistemik immünoterapi alan hastalarda sorafenibi plaseboyla karşılaştıran bir faz 3 çalışmada PFS'de sorafenibin plaseboya göre yaklaşık üç ay üstün olduğu bildirilmiştir (102). Yan etkilerinin sunitible benzer olduğu belirtilmiştir (102, 103).

Pazopanib VEGFR-1,-2,-3, PDGFR ve c-KIT gibi çok sayıda tirozin kinazı inhibe eden oral bir multikinaz inhibitörüdür (104). Daha önce hiç tedavi almayan veya sadece sitokin tedavisi alan metastatik RHK tanılı hastalarda pazopanib ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada pazopanibin PFS'yi yaklaşık beş ay arttırdığı belirtilmiştir (104). Pazopanibin sunitinib ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise PFS oranları ve ilaca bağlı yan etkilerin benzer oranlarda bulunduğu bildirilmiştir (105). Pazopanibe bağlı en sık yan etkilerin hipertansiyon, saç rengi değişiklikleri, bulantı, iştahsızlık, kusma ve kanama olduğu belirtilmiştir (104).

Axitinib birinci nesil VEGFR inhibitörlerine yönelik direnci yenmek için geliştirilen ikinci nesil bir VEGF reseptör inhibitörü olup VEGFR-1,-2 ve -3 inhibitörü olan oral bir ajandır (106). Axitinibin ilk basamakta kullanımına yönelik yapılan bir çalışmada sorafenibe oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PFS'nin daha iyi, yanıt oranının daha yüksek ve ciddi yan etki oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (107). Daha önce tedavi almış metastatik renal hücreli hastalarda ise axitinibin sorafenibe göre yanıt oranının daha yüksek, ciddi yan etki oranlarının daha fazla, PFS'de istatistiksel olarak daha iyi olduğu; fakat OS'de

anlamlı bir farkı olmadığı belirtilmiştir (108). Diyare, hipertansiyon, kilo kaybı ve bulantı en belirgin yan etkiler olarak gösterilmiştir (107, 108).

2.7.5. mTOR İnhitörleri

Temsirolimus intravenöz olarak uygulanarak mTOR inhibisyonu üzerinden HIF-1α dönüşümünü bloke eden bir rapamycin analoğudur (95, 109). Önceden tedavi almamış kötü prognozlu metastatik RHK tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada temsirolimusa ait OS ve PFS'nin IFN-α'ya göre anlamlı olarak daha uzun olduğu belirtilmiştir (109). Sunitinib tedavisi altında progresyon gelişen metastatik RHK tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada temsirolimus ve sorafenib karşılaştırılmış olup, temsirolimusun OS oranı sorafenibe göre düşük bulunurken, iki ilaç arasında PFS açısından fark saptanmamıştır (110). En sık yan etkiler mukozit, yorgunluk, döküntü, hiperglisemi, hipofosfatemi, bulantı, iştahsızlık, kusma, kilo kaybı, diyare, hiperkolesterolemi ve pulmoner komplikasyonlar olup tıbbi ve destektekleyici önlemlerle kolaylıkla yönetilebilmektedir (109). Bu çalışmalar ışığında temsirolimus kötü prognozlu metastatik RHK'lı hastalarda birincil tedavi olarak kullanımı önerilmektedir.

Everolimus oral olarak kullanılan bir mTOR inhibitörü olup, tirozinkinaz inhibitörü tedavisi sonrası progresyon gelişen metastatik RHK hastaları ile yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırılmış ve PFS'ye istatistiksel olarak anlamlı ölçüde katkı sağladığı belirtilmiştir (111). OS açısından plasebo ve everolimus arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte everolimusun OS'de 1.9 kat faydalı olduğu bildirilmiştir (112). En sık yan etkiler stomatit, asteni, yorgunluk, diyare, döküntü, bulantı, iştahsızlık, kusma, periferik ödem ve pulmoner komplikasyonlardır (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.09.2017 tarih 5 nolu oturumun ve 20 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Bu çalışmada 01 Ocak 2005 ile 10 Şubat 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvuran, metastatik renal hücreli kanser tanısı olan 90 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İlk seri tedavide IFN-α alan bu 90 hastanın tamamı demografik özelliklerin incelendiği istatistiksel analizlere dahil edilirken; sadece IFN-α tedavisi alıp, hedefe yönelik tedavi ajanı almayan 18 hasta ilaçların dahil edildiği istatistiksel analizlere alınmadı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, alışkanlıklar, patolojik tanı, renal hücreli karsinom histolojik alt tipi, nükleer derecesi, tanı aldığı tarih, tanı anındaki evre, metastaz tarihi, tedavi başlangıç tarihi, hastalığın progresyon tarihi, laboratuvar tetkikleri, aldığı tedavi rejimleri, tedavilere bağlı toksisiteler, siklus sayıları, tedavi yanıtları, doz redüksiyonu ve doz ertelenmesi olup olmadığı, radyolojik görüntüleme tetkikleri, renal hücreli karsinoma başka bir malignite eşlik edip etmediği gibi bilgiler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların ölüm tarihlerine Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi'nden kimlik numarası ile MERNİS üzerinden sorgulanarak veya telefonla hasta yakınlarından öğrenilerek veya il sağlık müdürlüğü ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından yararlanılarak ulaşıldı.

PFS hedefe yönelik tedavi ajanının başlangıç tarihinden klinik ve/veya radyolojik olarak hastalık progresyonunun ve/veya tedavi esnasında ölümün tespit edildiği tarihe kadar geçen zaman; OS ise metastatik renal hücreli kanser tanısı konulan tarihten, hastanın son kontrol tarihine ve/veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Hemoglobin değerinin erkeklerde 13 gr/dl, kadınlarda 12 gr/dl altında olması anemi; düzeltilmiş Ca değerinin 10,5 mg/dl üzerinde olması hiperkalsemi; trombosit değerinin 450.000/mm^3 üzerinde olması trombositoz olarak kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programı kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda independent sample T-test, ikiden fazla değişkenin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin gücünü tespit etmek amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Kategorik değişenler arasındaki ilişki tespitinde Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Histogram grafiği ile incelendi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier testi kullanılarak yapıldı. Çalışmanın tamamında $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

01 Ocak 2005 ile 10 Şubat 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bölümü'ne, metastatik RHK tanısı ile başvuran 90 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda; hastaların 62'si (%68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındı. Erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak tespit edildi.

Metastatik evreye kadar takip altında olan 90 hastanın tamamı, metastaz geliştikten sonra ilk seri tedavide IFN-α almıştı.

Hastaların genelinde ortanca yaş 61 (28-83) olarak tespit edildi. Erkeklerde ortanca yaş 61 (28-81), kadınlarda ise 62,5 (31-83) olarak bulundu.

Metastaz gelişen yaş gruplarına ait sınıf sayısının tespitinde 1+3,32*Log(N) formülü kullanıldı. Buna göre 28-35, 36-43, 44-51, 52-59, 60-67, 68-75, 76-83 olacak şekilde toplam yedi yaş grubu belirlendi.

Erkek hastaların 47'si (%75,8) ağrı, 9'u (%14,5) hematüri, 4'ü (%6,5) hematüri ve ağrı, 2'si (%3,2) ele gelen kitle şikayetleri ile başvurmuştu. Kadın hastaların ise 22'si (%78,6) ağrı, 1'i (%3,6) hematüri, 1'i (%3,6) hematüri ve ağrı, 4'ü (14,3) ele gelen kitle şikayetleri ile başvurmuştu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Şikayetlere Göre Dağılımı

Şikayet	Erkek Hasta Sayısı (%)	Kadın Hasta Sayısı (%)	Toplam Hasta Sayısı	Genel %
Ağrı	47 (75,8)	22 (78,6)	69	76,7
Hematüri	9 (14,5)	1 (3,6)	10	11,1
Hematüri+ağrı	4 (6,5)	1 (3,6)	5	5,5
Ele gelen kitle	2 (3,2)	4 (14,3)	6	6,7
Toplam	62 (100)	28 (100)	90	100

Erkek hastaların 45'inde (%72,6), kadın hastaların 13'ünde (%46,4), her iki cinsiyetin ise 58'inde (%64,4) sigara öyküsü mevcuttu.

Tümör erkek hastaların 32'sinde (%51,6) sağ böbrekte, 30'unda (%48,4) sol böbrekte; kadın hastaların ise 15'inde (%53,6) sağ böbrekte, 11'inde (%39,3) sol böbrekte ve ikisinde (%7,1) bilateral olarak tespit edilmişti. Tümör her iki cinsiyetin 47'sinde (%52,2) sağ böbrek, 41'inde (%45,6) sol böbrek, ikisinde (%2,2) ise bilateral yerleşimliydi.

Tümör lokalizasyon olarak erkek hastaların 18'sinde (%29) üst polde, 23'ünde (%37,1) orta polde, 21'inde (%33,9) alt polde; kadın hastaların ise 10'unda (%35,7) üst polde, yedisinde (%25) orta polde, 11'sinde (%39,3) alt polde yerleşmişti. Tümör lokalizasyon olarak her iki cinsiyetin 28'sinde (%31,1) üst polde, 30'unda (%33,3) orta polde, 32'sinde (%35,6) alt polde yerleşmiş olarak tespit edildi.

Erkek hastaların 45'ine (%72,6), kadın hastaların 21'ine (%75), her iki cinsiyette ise hastaların 66'sına (%73,3) radikal nefrektomi uygulanmıştı. İki (%2,2) hastaya SRN uygulandığı tespit edildi.

Yapılan histopatolojik incelemede, 79 (%87,8) hastada berrak hücreli tip, dört (%4,4) hastada papiller tip, bir (%1,1) hastada toplayıcı duktus karsinomu, iki (%2,2) hastada kromofob tip, bir (%1,1) hastada sarkomatoid tip, iki (%2,2) hastada sınıflandırılmayan tip, bir (%1,1) hastada rabdoid tip RHK tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen erkek hastalarda kromofob tip; kadın hastalarda ise toplayıcı duktus karsinomu, sarkomatoid tip, sınıflandırılamayan tip ve rabdoid tip RHK tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Histopatolojik Tipe Göre Dağılımı

Histopatolojik Tip	Erkek Hasta Sayısı (%)	Kadın Hasta Sayısı (%)	Toplam Hasta Sayısı	Genel %
Berrak Hücreli	55 (88,7)	24 (85,7)	79	87,8
Papiller	2 (3,2)	2 (7,1)	4	4,4
Toplayıcı Duktus Karsinomu	1 (1,6)	0 (0)	1	1,1
Kromofob	0 (0)	2 (7,1)	2	2,2
Sarkomatoid	1 (1,6)	0 (0)	1	1,1
Sınıflandırılamayan	2 (3,2)	0 (0)	2	2,2
Rabdoid	1 (1,6)	0 (0)	1	1,1
Toplam	62 (100)	28 (100)	90	100

Hastaların 18'inde (%20) Fuhrman derece 1, 20'sinde (%22,2) Fuhrman derece 2, 31'inde (%34,4) Fuhrman derece 3, 21'inde (%23,3) Fuhrman derece 4 olacak şekilde RHK tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Fuhrman Nükleer Derecelendirme Sistemine Göre Dağılımı

Fuhrman Nükleer Derece	Erkek Hasta Sayısı (%)	Kadın Hasta Sayısı (%)	Toplam Hasta Sayısı	Genel %
1	16 (25,8)	2 (7,1)	18	20
2	11 (17,7)	9 (32,1)	20	22,2
3	23 (37,1)	8 (28,6)	31	34,4
4	12 (19,4)	9 (32,1)	21	23,4
Toplam	62 (100)	28 (100)	90	100

Histopatolojik olarak verifikasyon yapılmamış olsa da PET-BT, MRG ve/veya BT görüntülemelerinde metastatik lezyonlar raporlanmış olan hastalar metastatik olarak kabul edildi. Görüntüleme yöntemlerinden yola çıkılarak yapılan araştırmada 59 hastanın (%65,6) iki ve daha az bölgede metastazı, 31 hastanın (%34,4) ise ikiden fazla bölgede metastazı mevcuttu.

Erkek hastaların 43'ünde (%69,4) akciğer, 36'sında (%58,1) lenf nodu, 26'sında (%41,9) kemik, 12'sinde (%19,4) karaciğer, 6'sında (%9,7) beyin; kadın hastaların ise 22'sinde (%78,6) akciğer, 19'unda (%67,9) lenf nodu, 11'inde (%39,3) kemik, 7'sinde (%25) karaciğer metastazı tespit edildi. Beyin metastazı olan kadın hasta yoktu. Buna göre her iki cinsiyette en sık metastaz yeri 65 hasta (%72,2) ile akciğer olarak bulundu. Akciğer metastazını sırasıyla 55 hasta (%61,1) ile lenf nodu, 37 hasta (%41,1) ile kemik, 19 hasta (%21,1) ile karaciğer, altı hasta (%6,7) ile beyin metastazlarının takip ettiği saptandı.

Metastaz anında erkek hastaların 29'unda (%46,8), kadın hastaların 15'inde (%53,6), her iki cinsiyetin ise 44'ünde (%48,9) anemi saptandı.

Metastaz anında erkek hastaların 15'inde (%24,2), kadın hastaların altısında (%21,4), her iki cinsiyetin ise 21'inde (%23,3) hiperkalsemi saptandı.

Metastaz anında erkek hastaların 14'ünde (%22,6), kadın hastaların dördünde (%14,3), her iki cinsiyetin ise 18'inde (%20) trombositoz saptandı.

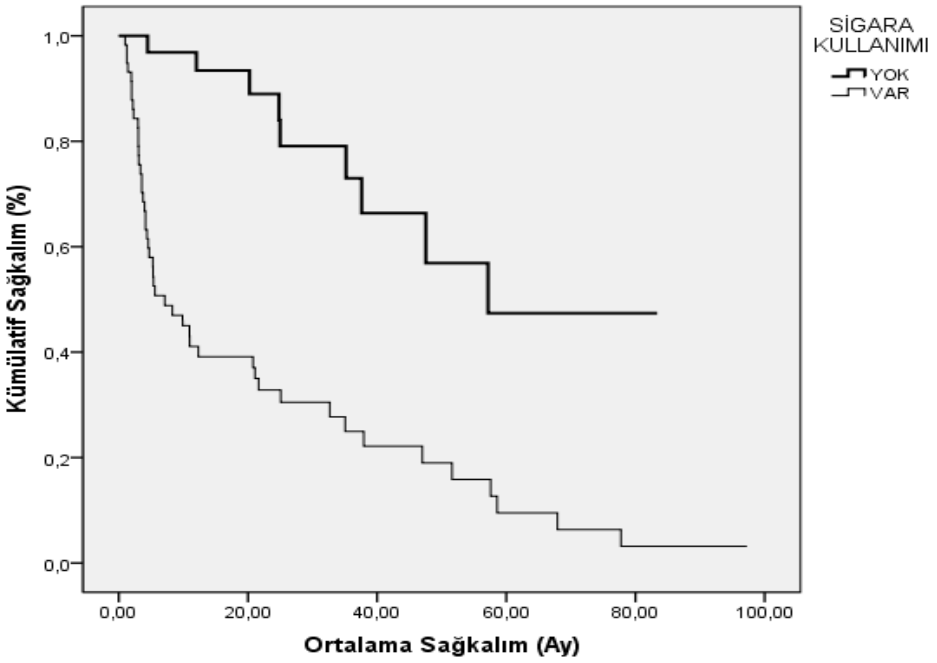
Metastaz anında erkek hastaların 32'sinde (%51,6), kadın hastaların 16'sında (%57,1), her iki cinsiyetin ise 48'inde (%53,3) laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği saptandı.

Hastalarımızın genelinde ortanca OS 13,91 (0,99-97,25) ay olarak bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastaların ortanca OS'si 12,43 (1,25-97,25) ay, kadın hastaların ortanca OS'si 17,31 (0,99- 67,35) ay idi. OS açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,77).

OS ile metastaz gelişen yaşın incelendiği korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı gibi (p=0,38), metastaz gelişen yaş gruplarına yapılan Kaplan-Meier analizinde de OS yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,85).

Şikayetlere göre OS incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,78).

Sigara öyküsü olmayan hastaların ortanca OS'si 27,51 (4,47-83,38) ay olarak bulunurken, sigara öyküsü olan hastaların ortanca OS'si 5,50 (0,99-97,25) ay olarak saptandı. Sigara kullanma öyküsü olan hastalarda OS, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olarak tespit edildi (p=0,00001). Sigara kullanımına göre Kaplan-Meier OS grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir.



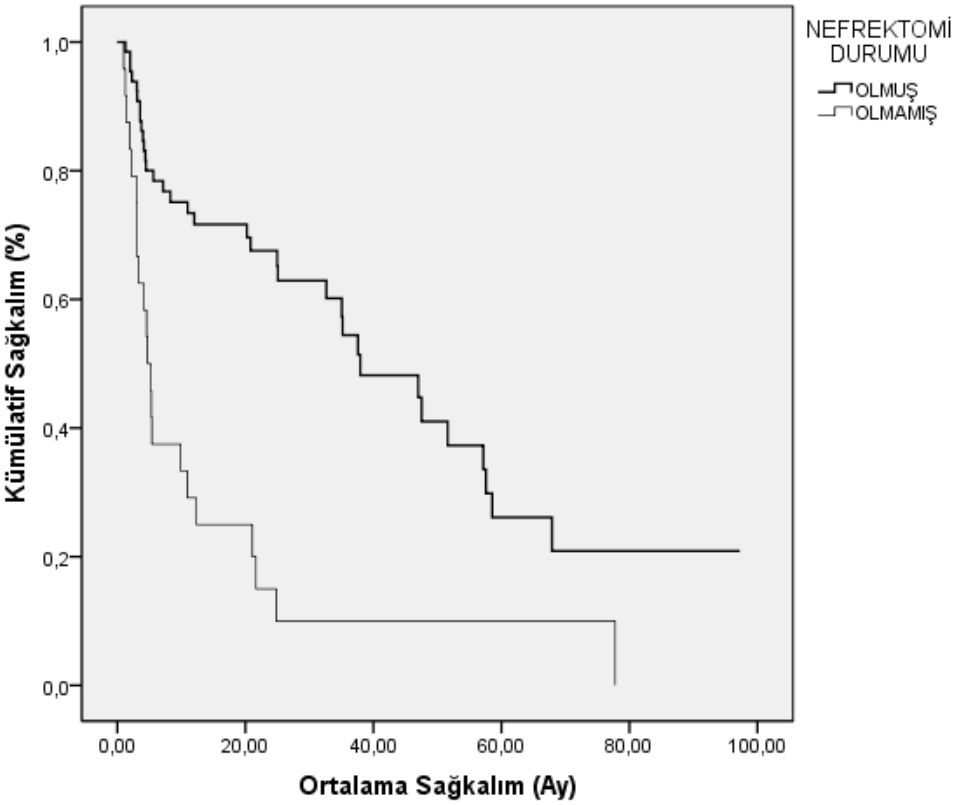
Şekil 1. Sigara Kullanımına Göre Kaplan-Meier OS Grafiği

Tümörün sağ ya da sol böbrekte olması ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,19).

Tümörün böbrekteki lokalizasyonunun OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi izlenmedi (p=0,31).

Nefrektomi uygulanmış hastaların ortanca OS'si 20,96 (1,25-97,25) ay olarak bulunurken, uygulanmamış hastaların ortanca OS'si 4,98 (0,99-77,77) ay olarak saptandı. Nefrektomi uygulanmış hastalarda OS, uygulanmayanlara göre istatistiksel

olarak anlamlı derecede uzun bulundu (p=0,00001). Nefrektomi durumuna göre Kaplan-Meier OS grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.

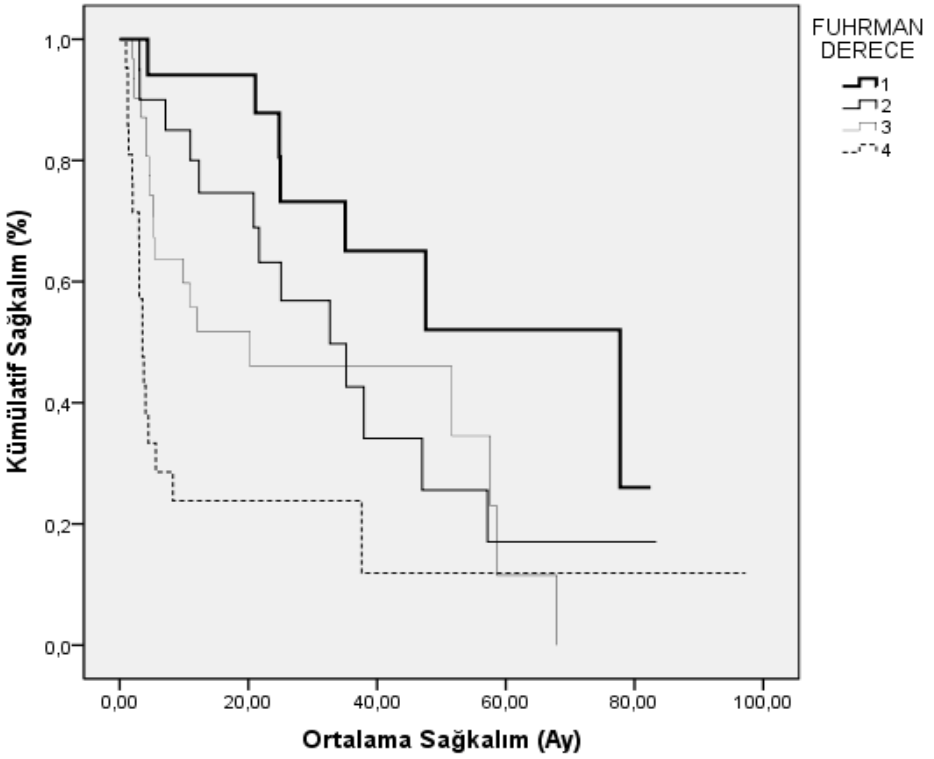


Şekil 2. Nefrektomi Durumuna Göre Kaplan-Meier OS Grafiği

Berrak hücreli tipin ortanca OS'si 17,31 (0,99-97,25) ay, papiller tipin ortanca OS'si 20,71 (7,36-58,58) ay, toplayıcı duktus karsinomunun OS'si 5,32 ay, kromofob tipin ortanca OS'si 2,77 (2,00-3,55) ay, sarkomatoid tipin OS'si 1,25 ay, sınıflandırılamayan tipin ortanca OS'si 5,75 (5,62-5,88), rabdoid tipin OS'si 2,27 ay olarak bulundu. Hastalar berrak hücreli ve berrak hücreli dışı RHK olarak sınıflandırıldığında, iki grubun OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi izlenmedi (p=0,1).

Fuhrman derece 1 hastaların ortanca OS'si 31,1 (1,87-82,5) ay, derece 2 hastaların ortanca OS'si 24,69 (3,06-83,38) ay, derece 3 hastaların ortanca OS'si 9,89 (2,0-67,91) ay, derece 4 hastaların ortanca OS'si 3,55 (0,99-97,5) ay olarak bulundu. Fuhrman nükleer derece arttıkça hastaların ortanca OS'sinin istatistiksel

olarak anlamlı derecede kısaldığı saptandı (p=0,00001). Fuhrman Nükleer Derecelendirmeye göre Kaplan-Meier OS grafiği Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Fuhrman Nükleer Derecelendirmeye Göre Kaplan-Meier OS Grafiği

İki ve daha az bölgede metastazı olanların ortanca OS'si 21,13 (0,99-97,25) ay, ikiden fazla bölgede metastazı olanların ortanca OS'si ise 5,32 (1,25-74,35) ay olarak bulundu. İkiden fazla bölgede metastazı olan grupta, OS istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olarak tespit edildi (p=0,00001).

Metastaz yerlerine göre OS incelendiğinde karaciğer metastazı olan hastaların ortanca OS'si 4,57 (1,25-67,91) ay, olmayanların ortanca OS'si ise 21,09 (0,99-97,25) ay olarak saptandı. Karaciğer metastazı olan hastalarda OS'nin, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu gözlendi (p=0,00001).

Metastaz anında anemi saptanan hastaların ortanca OS'si 5,30 (0,99-97,25) ay, saptanmayan hastaların ortanca OS'si 23,52 (1,25-83,38) ay olarak bulundu.

Anemik olan hastalarda OS'nin, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa olduğu belirlendi (p=0,002).

Metastaz anında trombositoz saptanan hastaların ortanca OS'si 4,47 (1,25-37,95) ay, saptanmayan hastaların ortanca OS'si 20,94 (0,99-97,25) ay olarak bulundu. Trombositoz gözlenen hastalarda OS'nin, gözlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu saptandı (p=0,00001).

Metastaz anında hiperkalsemi saptanan hastaların ortanca OS'si 8,28 (0,99-57,99) ay, saptanmayan hastaların ortanca OS'si 20,24 (1,25-97,25) ay olarak bulundu. Hiperkalsemi belirlenen hastalarda OS'nin, belirlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa olduğu gözlendi (p=0,022).

Metastaz anında LDH yüksekliği saptanan hastaların ortanca OS'si 10,13 (0,99-82,50) ay, saptanmayan hastaların ortanca OS'si 17,31 (2,00-97,25) ay olarak bulundu. Hastalarda LDH yüksekliği olmasının, OS üzerine anlamlı derecede etkisinin olmadığı belirlendi (p=0,64).

İlk seri tedavide 62 (%68,9) erkek, 28 (%31,1) kadın; toplam 90 hasta IFN-α2b tedavisi aldı. IFN-α2b tedavisi sonrasında hastaların birinde (%1,1) parsiyel yanıt, birinde (%1,1) stabil hastalık ve 88'sinde (%97,8) progresyon saptandı. Tedaviye bağlı olarak yedi (%7,8) hastada halsizlik geliştiği belirlendi. İki (%2,2) hastada doz redüksiyonu, dört (%4,4) hastada doz ertelenmesi yapıldığı saptandı. Hastaların ortanca tedavi süresi 1,11 (0,62-11,1) ay idi. İlk sıra tedavi esnasında 10 (%16,1) erkek, altı (%21,4) kadın toplam 16 (%17,7) hastanın öldüğü belirlendi.

Yetmiş iki hastada, tanı anından hedefe yönelik ajanın başlanmasına kadar geçen ortanca süre 7,98 (0,79-132,99) ay idi. İkinci seri tedavi alan 72 hastanın 58'i (%80,5) sunitinib; 12'si (%16,7) pazopanib; ikisi (%2,8) ise everolimus tedavisi almıştı. Sunitinib tedavisi alan 58 hastanın ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde; 30'unda (%51,7) parsiyel yanıt, 11'inde (%19) stabil hastalık, 17'sinde (%29,3) ise progresyon saptandı. Pazopanib tedavisi alan 12 hastanın ilk tedavi yanıtı

değerlendirmesinde; dördünde (%33,3) parsiyel yanıt, dördünde (%33,3) stabil hastalık, dördünde (%33,3) ise progresyon saptandı. Everolimus alan iki hastanın, ikisinde (%100) de ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde; parsiyel yanıt olduğu belirlendi.

İkinci seri tedavi alan 72 hastanın son tedavi yanıt değerlendirmelerine bakıldığında; sunitinib alan 46 (%79,3), pazopanib alan 7 (%58,3), everolimus alan bir (%50), toplamda ise 54 (%60) hastada progresyon geliştiği saptandı.

Tanı anından hedefe yönelik ajanın başlanmasına kadar geçen süre ile OS arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,107).

İkinci seri tedavide; ortanca OS sunitinib alan hasta grubunda 21,39 (2,27-97,25) ay, pazopanib alan hasta grubunda 12,33 (3,75-47,41) ay, everolimus alan hasta grubunda ise 62,98 (51,61-74,35) ay olarak bulundu. OS bakımından ikinci seri tedavide kullanılan ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı (p=0,595).

İkinci seri tedavide; sunitinib alan 58 hastanın 17'sinde (%29,3) hipotiroidi, birinde (%1,7) halsizlik, üçünde (%5,2) stomatit, ikisinde (%3,4) hipotiroidi + stomatit, birinde (%1,7) hipotiroidi + hipertansiyon + halsizlik, birinde (%1,7) halsizlik + stomatit, birinde (%1,7) halsizlik+hipotiroidi yan etki olarak gözlendi. Pazopanib tedavisi alan 12 hastada yan etki belirlenemezken, everolimus tedavisi alan iki hastanın birinde (%50) halsizlik saptandı.

Sunitinib tedavisine bağlı hipotiroidi gelişen hastalarda, ortanca OS 37,95 (17,31-97,25) ay, ortanca PFS 20,48 (4,04-72,51) ay iken; ötiroidik hastalarda ortanca OS 12,32 (2,27-83,38) ay, ortanca PFS 8,41 (1,84-38,54) ay olarak saptandı. Hastalarda sunitinib tedavisine bağlı hipotiroidi gelişmesinin, OS'yi (p=0,00001) ve PFS'yi (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzattığı gözlendi.

Hipotiroidi gelişme süresi ile OS arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmezken, PFS arasında yapılan korelasyon analizinde; hipotiroidi gelişme süresi uzun olan hastaların PFS'sinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu belirlendi (p=0,005).

İkinci seri tedavide; sunitinib alan 58 hastanın dokuzunda (%15,5), pazopanib alan 12 hastanın birinde (%8,3), toplamda ise 72 hastanın 10'unda (%13,9) doz redüksiyonu yapılmıştı. Everolimus tedavisi alan iki hastada doz redüksiyonu yapılmamıştı. İkinci seri tedavide; sunitinib alan 58 hastanın 20'sinde (%34,5), pazopanib alan 12 hastanın birinde (%8,3), everolimus alan iki hastanın birinde (%50), toplamda ise 72 hastanın 22'sinde (%30,6) doz ertelenmesi yapılmıştı. Pazopanib alan bir hastada doz redüksiyonu yapıldığı ve everolimus alan hastalarda doz redüksiyonu yapılmadığı için istatistiksel analiz yapılmazken; sunitinib alan hastalarda doz redüksiyonu yapılmasının OS (p=0,055) ve PFS'yi (p=0,089) etkilemediği gözlendi. Pazopanib ve everolimus alan birer hastada doz ertelendiği için istatistiksel analiz yapılmazken; sunitinib alan hastalarda doz ertelenmesinin hem OS'yi (p=0,001) hem de PFS'yi (p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzattığı gözlendi. Bu hastalarda doz redüksiyonu yapılmasının ve doz ertelenmesinin nedenleri, gelişen yan etkiler ve/veya hastaların ilaç tolerasyonunun kötü olmasıydı.

İkinci seri tedavide; sunitinib alan hastaların ortanca tedavi süresi 12,1 (0,69-81,38) ay, pazopanib alan hastaların ortanca tedavi süresi 7,1 (1,64-45,47) ay, everolimus alan hastaların ortanca tedavi süresi ise 49,13 (25-73,26) ay olarak saptandı (Tablo 7).

İkinci seri tedavide; sunitinib alan hastalarda ortanca PFS 14,34 (1,84-72,51) ay, pazopanib alan hastalarda ortanca PFS 4,96 (2,73-34,53) ay, everolimus alan hastalarda ortanca PFS 26,32 (26,32-26,32) ay olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. İkinci Seride Tedavi Süresi ve PFS'nin Değerlendirilmesi

Tedavi		**Tedavi Süresi (Ay)**	**PFS (Ay)**
Sunitinib	Median	12,10	14,34
	Minimum	0,69	1,84
	Maximum	81,38	72,51
Pazopanib	Median	7,10	4,96
	Minimum	1,64	2,73
	Maximum	45,47	34,53
Everolimus	Median	49,13	26,32
	Minimum	25,00	26,32
	Maximum	73,26	26,32

PFS bakımından ikinci seri tedavide kullanılan ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı (p=0,467).

Cinsiyetin (p=0,427), yaşın (p=0,23), şikayetlerin (p=0,62), sigara öyküsünün (p=0,47), tümörün hangi böbrekte olduğunun (p=0,43), tümörün lokalizasyonunun (p=0,69), berrak hücreli ve berrak hücreli dışı olmak üzere histopatolojik tipin (p=0,85), Fuhrman nükleer derecelendirmenin (p=0,85), metastatik bölge sayısının (p=0,135), akciğer metastazının (p=0,132), lenf nodu metastazının (p=0,104), kemik metastazının (p=0,863), karaciğer metastazının (p=0,524), aneminin (p=0,162), hiperkalseminin (p=0,733) ve LDH yüksekliğinin (p=0,421); ikinci seri tedavide kullanılan ajanların PFS'si üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri gözlenmedi.

Nefrektomi uygulanmış hastaların ikinci seri tedavideki ortanca PFS'si 18,23 (1,84-72,51) ay, uygulanmayan hastaların ortanca PFS'si 8,41 (1,97-22,18) ay olarak saptandı. Nefrektomi uygulanmasının PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzattığı gözlendi (p=0,003).

Beyin metastazı olan hastaların ikinci seri tedavideki ortanca PFS'si 4,57 (3,35-8,94) ay, olmayan hastaların ortanca PFS'si 16,66 (1,84-72,51) ay olarak

saptandı. Hastalarda beyin metastazı olmasının PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısalttığı gözlendi (p=0,002).

Metastaz anında trombositoz saptanan hastaların ikinci seri tedavideki ortanca PFS'si 4,01 (1,84-28,94) ay, saptanmayan hastaların ortanca PFS'si 18,23 (2,17-72,51) ay olarak bulundu. Hastalarda trombositoz olmasının PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gözlendi (p=0,00001).

İkinci seri tedavi süresince erkek hastaların 22'si (%44), kadın hastaların beşi (%22,72), toplamda ise hastaların 27'si (%37,5) ölmüştü.

On dört erkek (%51,9), 13 kadın (%48,1) hasta üçüncü seri tedavi aldı. Üçüncü seri tedavi alan 27 hastanın 13'ü (%48,1) everolimus, 14'ü (%51,9) axitinib tedavisi almıştı. Everolimus tedavisi alan 13 hastanın ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde; dördünde (%30,8) parsiyel yanıt, beşinde (%38,5) stabil hastalık, dördünde (%30,8) ise progresyon saptandı. Axitinib tedavisi alan 14 hastanın ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde; üçünde (%21,4) parsiyel yanıt, altsında (%42,9) stabil hastalık, beşinde (%35,7) ise progresyon saptandı.

Üçüncü seri tedavi alan 27 hastanın son tedavi yanıt değerlendirmelerine bakıldığında ise everolimus alan 12 (%92,3) hastada, axitinib alan dokuz (%64,3) hastada, toplamda ise 21 (%77,8) hastada progresyon geliştiği saptandı.

Üçüncü seri tedavide everolimus alan 13 hastanın ikisinde (%15,4) stomatit; axitinib alan 14 hastanın ikisinde (%14,3) halsizlik, birinde (%7,1) ise hipertansiyon yan etki olarak gözlendi.

Üçüncü seri tedavide everolimus alan 13 hastanın birinde (%7,7), axitinib alan 14 hastanın birinde (%7,1), toplamda ise 27 hastanın ikisinde (%7,4) doz redüksiyonu yapılmıştı. Everolimus tedavisi alan 13 hastanın yedisinde (%53,8), axitinib tedavisi alan 14 hastanın beşinde (%35,7), toplamda ise 27 hastanın 12'sinde (%44,4) doz ertelenmişti. Hastalarda doz redüksiyonu ya da doz ertelenmesinin PFS

üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Üçüncü seri tedavi alan hastalarda doz redüksiyonu yapılmasının ve doz ertelenmesinin nedenleri gelişen yan etkiler ve/veya hastaların ilaç tolerasyonunun kötü olmasıydı.

Üçüncü seri tedavide everolimus alan hastaların ortanca OS'si 37,95 (21,65-83,38) ay, axitinib alan hastaların ortanca OS'si 24,64 (7,36-97,25) ay olarak saptandı. OS açısından üçüncü seri tedavide kullanılan ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı (p=0,598).

Üçüncü seri tedavide everolimus alan hastaların ortanca tedavi süresi 6,87 (0,20-54,47) ay, axitinib alan hastaların ortanca tedavi süresi 5,32 (2,40-24,74) ay olarak saptandı. Üçüncü seri tedavide everolimus alan hastaların ortanca PFS'si 6,99 (0,20-54,47) ay, axitinib alan hastaların ortanca PFS'si 5,12 (3,12-24,05) ay olarak saptandı (Tablo 8).

Üçüncü seri tedavide kullanılan ajanlar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlendi (p=0,106).

Tablo 8. Üçüncü Seride Tedavi Süresi ve PFS'nin Değerlendirilmesi

Tedavi		**Tedavi Süresi (Ay)**	**PFS (Ay)**
Everolimus	Median	6,87	6,99
	Minimum	0,20	0,20
	Maximum	54,47	54,47
Axitinib	Median	5,32	5,12
	Minimum	2,40	3,12
	Maximum	24,74	24,05

Üçüncü seri tedavi süresince erkek hastaların dördü (%28,5), kadın hastaların dördü (%30,76), toplamda ise hastaların sekizi (%29,62) ölmüştü.

Sekiz erkek (%61,53), beş kadın (%38,47) hasta dördüncü seri tedavi aldı. Dördüncü seri tedavi alan 13 hastanın dördü (%30,8) everolimus, yedisi (%53,8)

axitinib, ikisi (%15,4) nivolumab almıştı. Everolimus tedavisi alan dört hastanın ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde birinde (%25) parsiyel yanıt, üçünde (%75) progresyon; axitinib tedavisi alan yedi hastanın ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde üçünde (%42,9) parsiyel yanıt, üçünde (%42,9) stabil hastalık, birinde (%14,2) progresyon; nivolumab tedavisi alan iki hastanın ikisinde de ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde stabil hastalık saptandı.

Dördüncü seri tedavi alan 13 hastanın son tedavi yanıt değerlendirmelerine bakıldığında; everolimus alan üç (%75), axitinib alan beş (%71,4), toplamda ise sekiz (%61,5) hastada progresyon geliştiği saptandı.

Dördüncü seri tedavide everolimus alan dört hastanın birinde (%25) halsizlik; axitinib alan yedi hastanın birinde (%14,3) halsizlik, birinde (%14,3) ise hipertansiyon yan etki olarak gözlendi. Nivolumab tedavisi alan hastalarda yan etki belirlenemedi.

Dördüncü seri tedavide hiçbir hastada doz redüksiyonu yapılmamıştı. Everolimus tedavisi alan dört hastanın ikisinde (%50), axitinib alan yedi hastanın üçünde (%42,9), toplamda ise 13 hastanın beşinde (%38,46) doz ertelenmişti. Nivolumab alan hastalarda doz ertelenmediği saptandı. Hastalarda doz ertelenmesinin PFS üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Doz ertelenmesinin nedenleri gelişen yan etkiler ve/veya hastaların ilaç tolerasyonunun kötü olmasıydı.

Dördüncü seri tedavide everolimus alan hastaların ortanca tedavi süresi 4,66 (2,10-10,97) ay, axitinib alan hastaların ortanca tedavi süresi 10,55 (1,12-27,47) ay, nivolumab alan hastaların ortanca tedavi süresi 1,98 (1,87-2,10) ay olarak saptandı.

Dördüncü seri tedavide everolimus alan hastaların ortanca PFS'si 3,81 (2,10-5,52) ay, axitinib alan hastaların ortanca PFS'si 10,54 (1,12-27,47) ay olarak saptandı. Dördüncü seri tedavide kullanılan ajanlar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı gözlendi (p=0,073).

Dördüncü seri tedavi süresince erkek hastaların ikisi (%25), kadın hastaların biri (%20), toplamda ise hastaların üçü (%23,1) ölmüştü.

Üç erkek (%60), iki kadın (%40) hasta beşinci seri tedavi aldı. Beşinci seri tedavi alan beş hastanın dördü (%80) nivolumab, biri (%20) sorafenib tedavisi almıştı. Nivolumab tedavisi alan dört hastanın ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde, birinde (%25) parsiyel yanıt, ikisinde (%50) stabil hastalık, birinde (%25) progresyon; sorafenib tedavisi alan bir (%100) hastada ise ilk tedavi yanıtı değerlendirmesinde stabil hastalık saptandı. Beşinci seri tedavi alan beş hastanın son tedavi yanıt değerlendirmelerine bakıldığında ise nivolumab alan bir (%25), sorafenib alan bir (%100), toplamda ise iki (%40) hastada progresyon geliştiği saptandı. Sorafenib tedavisi alan hastada hipotiroidi yan etki olarak gözlenirken, nivolumab tedavisi alan hastalarda yan etki belirlenemedi.

Beşinci seri tedavide hiçbir hastada doz redüksiyonu ve doz ertelenmesi yapılmamıştı. Beşinci seri tedavide nivolumab alan hastaların ortanca tedavi süresi 2,95 (1,28-7,03) ay, sorafenib alan hastanın tedavi süresi ise 12,39 ay olarak saptandı. Nivolumab tedavisi altında progresyon gelişen tek hastanın PFS'si 2,76 ay olarak bulundu. Beşinci seri tedavi süresince bir (%33,33) erkek hastanın öldüğü gözlendi.

Çalışmamızda bir hastanın altıncı seri tedavi aldığı saptandı. İkinci IFN- α2b tedavisi alan bu hastada doz redüksiyonu ve doz ertelenmesi yapılmadığı, tedaviye bağlı yan etki gözlenmediği saptandı. 6,6 ay boyunca tedavi alan bu hastada progresyon geliştiği ve hastanın öldüğü belirlendi.

Çalışmamıza göre 01 Ocak 2005- 10 Şubat 2018 tarihleri arasında 40'ı (%64,51) erkek, 16'sı (%57,14) kadın olmak üzere toplam 56 (%62,22) metastatik RHK tanılı hastanın ölmüş olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Ocak 2005- Şubat 2018 tarihleri arasında metastatik renal hücreli kanser tanısı olan 90 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların 62'si (%68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındı. Erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak saptandı.

Erkeklerde ortanca yaş 61 (28-81), kadınlarda ise 62,5 (31-83) olarak bulundu. Hastalarımızın %6,6'sı 40 yaşın altında idi.

Erkek hastaların ortanca OS'si 12,43 (1,25-97,25) ay, kadın hastaların ortanca OS'si 17,31 (0,99- 67,35) ay idi.

En sık histopatolojik alt tipin berrak hücreli tip olduğu belirlendi.

En sık metastaz saptanan bölgeler sırasıyla akciğer, lenf nodu, kemik, karaciğer ve beyin olarak bulundu.

Sigara öyküsü olan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı (p=0,00001).

Nefrektomi uygulanan hastalarda OS (p=0,00001) ve PFS (p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu.

Fuhrman derecesi arttıkça hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı saptandı (p=0,00001).

İkiden fazla bölgede metastazı olan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu gözlendi (p=0,00001).

Anemi (p=0,002) ve hiperkalseminin (p=0,022) OS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalttığı gözlendi.

Trombositozun OS (p=0,00001) ve PFS'yi (p=0,00001) istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalttığı gözlendi.

İkinci seri tedavide kullanılan ajanlar arasında OS (p=0,595) ve PFS (p=0,467) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sunitinibe bağlı hipotiroidi gelişmesinin OS (p=0,00001) ve PFS'yi (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzattığı saptandı.

Öncesinde VEGFR inhibitörü tedavisi almış 13 hastanın everolimus, 14 hastanın axitinib aldığı, OS (p=0,598) ve PFS (p=0,106) bakımından iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi.

RHK erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 2/1 olarak belirtilmiştir (9, 113). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 62'si (%68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındı. Yapılan değerlendirmede erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak tespit edildi ve bu sonuç literatürde bildirilen oranlar ile uyumluluk göstermekteydi (9, 113).

Bin beş yüz sekiz hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kadın hastalarda OS'nin erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır (114). Yine 5654 ve 114539 hastayı içeren iki ayrı çalışmada OS'nin kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu belirtilmiştir. Yazarlar bu durumun yaşa bağımlı olduğu, daha çok premenopozal kadınlarda saptandığı, cinsiyetler arasındaki bu farkın menopoz sonrası ortadan kalktığı yorumunu yapmış ve bunun nedeninin cinsiyet hormonları olabileceğini vurgulayarak ileri araştırmalara gereksinim olduğunu bildirmişlerdir (115, 116). Bizim çalışmamızda da kadın hastaların ortanca OS'si erkek hastalardan daha uzun saptanmıştı fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı. Ayrıca bizim çalışmamızda kadın hastaların %60,7'si, 60 yaş ve üzerindeki postmenopozal kadınlardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda cinsiyetler arasında OS bakımından fark olmaması hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi kadın hastalarımızın daha çok ileri yaş grubunda ve postmenopozal olmasından da kaynaklanmış olabilir. Literatürde de bildirildiği üzere cinsiyet hormonlarının OS'ye olumlu etkisinin menopozla birlikte ortadan kalkması, bu durumdan sorumlu tutulabilir (115, 116).

Çalışmamıza dahil edilen 90 hastada yapılan analiz sonucunda ortanca yaş 61 olarak tespit edildi. Erkeklerde ortanca yaş 61, kadınlarda ise 62,5 olarak bulundu. Hastalarımızın %6,6'sı 40 yaşın altında idi. Literatür incelendiğinde Rampersaud ve arkadaşlarının (115) yaptığı 5654 hastayı içeren bir çalışmada ortanca yaşın erkeklerde 61, kadınlarda 62 olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Rini ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir diğer çalışmada da ortanca yaş tüm hasta grubunda 60 olarak bildirilmiştir. Aron ve arkadaşlarının (117) yaptığı 35336 hastayı içeren retrospektif analizde de erkeklerde ortanca yaş 61,7, kadınlarda ortanca yaş 62,4 olarak bulunmuştur. Thompson ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmada ise

RHK'nin 40 yaşın altında daha az görüldüğü bildirilmiştir. Her ne kadar biz çalışmamızda, metastatik hastalık tespit edilen yaşı değerlendirmeye almış olsak da tespit ettiğimiz ortanca yaş ve 40 yaşın altındaki hasta sayısının azlığı literatürde bildirilen sonuçlarla uyumluluk göstermekteydi (9, 14, 115, 117).

Aron ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada ileri yaşta tanı konulan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu belirtilmiştir. Yine aynı şekilde Lee ve arkadaşlarının (114) yaptığı çalışmada da yaşın OS üzerinde bağımsız bir faktör olduğu ve OS'yi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki tespit edilememiş olup bu durum hasta sayısının azlığına ve hastaların büyük çoğunluğunun 50 yaşın üstünde olmasına bağlanmıştır.

En sık başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde çalışmamızda hematürinin erkek hastalarda, ağrı ve ele gelen kitlenin ise kadın hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Sunela ve arkadaşlarının (118) yaptığı çalışmaya bakıldığında da erkek hastalarda hematürinin, kadın hastalarda ise ağrının daha sık bildirildiği görülmüştür. Ancak yine de çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı genel bir görüş bildirmemiz için yeterli gözükmemektedir.

Keizman ve arkadaşlarının (119) 278 metastatik RHK tanılı hastada yaptığı çalışmada sigara öyküsünün OS'yi olumsuz yönde etkilediği ve OS'nin bu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha kısa olduğu belirtilmiştir. Xu ve arkadaşlarının (120) yaptığı bir meta-analizde de sigara öyküsü olan hastalarda OS, sigara içmemiş hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu şekilde, OS'nin sigara öyküsü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptanmıştır (119, 120).

SRN'nin OS üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda; OS'nin SRN uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmiştir (121-124). Bizim çalışmamızda nefrektomi uygulanan

hastalarda ortanca OS 20,96 ay olarak bulunurken, uygulanmamış hastalarda ortanca OS 4,98 ay olarak saptandı. Her ne kadar çalışmamızda nefrektomi uygulanmış hastalarda OS, literatür ile uyumlu şekilde (121-124) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olsa da; SRN'nin çok az sayıda hastaya uygulanmış olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda yer alan metastatik RHK tanılı hastalarımızda; nefrektomi metastaz gelişiminden önceki bir tarihte uygulandığından, SRN'nin OS üzerine etkisi olup olmadığı hususunda net bir yorum yapılamamıştır.

Histolojik alt tiplere bakıldığında; yapılan çalışmalarda RHK'ler içerisinde en sık görülen alt tipin % 70-80 oranında berrak hücreli tip olduğu ve onu sırasıyla papiller tip, kromofob tip ve diğer alt tiplerin takip ettiği saptanmıştır (9, 79, 125-127). Bizim çalışmamızda da yapılan değerlendirmede berrak hücreli tip % 87,8 oranla en sık görülen tip olup onu sırasıyla % 4,4 ile papiller tip, % 2,2 ile kromofob tip ve sonrasında diğer daha nadir görülen alt tipler izlemiştir. Bulgularımızın literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (9, 79, 125-127).

Metastazı olan ve olmayan hastaların dahil edildiği farklı çalışmalarda Fuhrman derecesinin OS için prognostik bir faktör olduğu ve Fuhrman derecesi arttıkça OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı belirtilmiştir (128-131). Metastatik hastaların değerlendirildiği çalışmamızda da literatürde bildirildiği gibi Fuhrman derecesi OS ile ilişkili bulunmuştur. Yaptığımız analizlerde Fuhrman derecesi 1 olan hastalarda ortanca OS 31,1 ay, 2 olan hastalarda ortanca OS 24,69 ay, 3 olan hastalarda ortanca OS 9,89 ay, 4 olan hastalarda ortanca OS 3,55 ay olarak bulunmuştur. Sonuç olarak Fuhrman derecesi arttıkça hastalarımızda ortanca OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı gözlenmiştir.

Metastatik bölge sayıları göz önüne alındığında; çalışmamızda ortanca OS bir bölgede metastazı olan hastalarda 21,19 ay, iki bölgede metastazı olan hastalarda 19,2 ay, üç bölgede metastazı olan hastalarda 7,82 ay, dört ve daha fazla bölgede metastazı olan hastalarda 3,55 ay olarak bulunmuştur. Beklenildiği üzere metastatik bölge sayısı arttıkça hastalarda ortanca OS kısalmaktaydı ve bu kısalma istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı.

Chrom ve arkadaşlarının (130) birinci seri tedavide TKI almış 266 hastayı içeren çalışmalarında; metastatik bölge sayısı arttıkça OS'nin kısaldığı, özellikle ikiden fazla bölgede metastazı olan 136 hastada OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Motzer ve arkadaşlarının (113) 670 ileri evre RHK tanılı hastayı içeren çalışmalarında da iki ve daha fazla bölgede metastaz olmasının OS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalttığı gözlenmiştir. McKay ve arkadaşlarının (132) 2027 metastatik RHK tanılı hastada yaptığı çalışmada da birden çok bölgede metastazı olan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda hastalar iki gruba ayrıldığında; iki ve daha az bölgede metastazı olanlarda ortanca OS 21,13 ay, ikiden fazla bölgede metastazı olanlarda ise ortanca OS 5,32 ay olarak bulundu. İkiden fazla bölgede metastazı olan grupta OS literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olarak tespit edildi (113, 130, 132).

Motzer ve arkadaşlarının (113) yaptığı çalışmada en sık metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer, mediasten, lenf nodları, kemik ve karaciğer olarak tanımlanmıştır. Grassi ve arkadaşlarının (133) yaptığı 358 hastayı içeren çalışmada ise en sık metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer, lenf nodları, kemik, karaciğer ve beyin olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda her iki cinsiyette en sık metastaz bölgeleri 65 hasta (%72,2) ile akciğer, 55 hasta (%61,1) ile lenf nodları, 37 hasta (%41,1) ile kemik, 19 hasta (%21,1) ile karaciğer ve 6 hasta (%6,7) ile beyin olarak saptanmış olup bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir (113, 133).

Literatür verileri incelendiğinde OS'nin karaciğer ve kemik metastazı saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu, ancak diğer metastaz bölgelerinin OS üzerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (108, 113, 132). Bizim çalışmamızda ise hastalarda karaciğer metastazının olması istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa OS ile ilişkili bulunurken; kemik metastazı da dahil olmak üzere diğer metastaz bölgeleri ile OS arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır. Her ne kadar çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak karaciğer metastazı varlığı OS'yi olumsuz yönde etkileyerek istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaltsa da karaciğer metastazı bulunan

hastalarımızda aynı zamanda farklı bölgelerde de metastazlar mevcut olduğundan, OS üzerine olan bu olumsuz etkinin karaciğer metastazı kaynaklı olduğunu iddia etmek pek olası görünmemektedir. Kemik metastazı olan hastalar göz önüne alındığında ise sonuçlarımızın literatürden farklı olması, yine hastalarımızda birden çok bölgede metastaz bulunmasına ve çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda normalin alt sınırından düşük hemoglobin konsantrasyonu olan hastalarda OS'nin normal hemoglobin konsantrasyonu olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu tanımlanmıştır (113, 130, 134, 135). Bizim çalışmamızda ortanca OS hemoglobin değeri normalin alt sınırından düşük saptanan hastalarda 5,30 ay, saptanmayan hastalarda 23,52 ay olarak bulundu. Hemoglobin değeri normalin alt sınırından düşük olan hastalarda ortanca OS istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa olarak saptanmıştır ve bu bulgunun literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (113, 130, 134, 135).

Prognostik faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda, düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesinin normalden yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa OS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (113, 130, 134, 135). Bizim çalışmamızda ortanca OS düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesi yüksek saptanan hastalarda 8,28 ay, normal sınırlarda olan hastalarda 20,24 ay olarak bulundu. Düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesi yüksek saptanan hastalarda ortanca OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu gözlenmiş ve bu durumun literatür ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (113, 130, 134, 135).

Men ve arkadaşlarının (136) yaptığı 8735 hastayı içeren bir meta-analizde RHK tanılı hastalarda trombositoz olması istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa OS ile ilişkili bulunmuştur. Bensalah ve arkadaşlarının (137) yaptığı 804 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada trombosit sayısının 450000/mm3 veya üzerinde olmasının RHK'de bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilerek istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa OS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Suppiah ve

arkadaşlarının (138) 700 metastatik RHK tanılı hasta ile yapmış olduğu başka bir çalışmada da trombositozun bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve trombositoz saptanan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 18 hastada (%20) trombositoz saptanmış ve ortanca OS trombositoz saptanan hastalarda 4,47 ay, saptanmayan hastalarda ise 20,94 ay olarak bulunmuştur. Her ne kadar hasta sayımız az olsa da trombositozu olan hastalarımızda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu gözlenmiş ve elde edilen verilerin literatür ile uyumluluk gösterdiği saptanmıştır (136-138).

Pek çok farklı malignitede kötü prognostik faktör olarak tanımlanmış olan yüksek LDH seviyesinin, RHK tanılı hastalarda OS'ye etkisinin değerlendirildiği; Chrom ve arkadaşları (130) tarafından yapılan çalışmada normalin üst sınırından yüksek LDH seviyesi olan hastalarda OS'nin, LDH seviyesi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda yüksek LDH seviyesinin RHK için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (130). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 48'inde (%53,3) LDH seviyesi normalin üst sınırından yüksek saptanmış ve bu durumun OS üzerine anlamlı derecede bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu noktada literatür ile farklı sonuçlar elde etmiş olmamız çalışmamızdaki hasta sayısının azlığından ve metastatik dönemde uygulanan farklı tedavilerden kaynaklanmış olabilir. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında yüksek LDH seviyesi ile OS ilişkisi yönünden net bir yorum yapılamamaktadır.

Motzer ve arkadaşlarının (105) Ağustos 2008 ve Eylül 2011 tarihleri arasında 1110 hasta ile yaptıkları prospektif, randomize kontrollü, faz 3 çalışmada; 548 hastanın sunitinib ve 554 hastanın pazopanib tedavisi aldığı belirtilmiştir. Çalışmada toplam 502 (%45,6) hastanın öldüğü; ortanca OS'nin pazopanib alan hastalarda 28,4 ay ve sunitinib alan hastalarda 29,3 ay ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Pazopanib alan hastaların %60'ında, sunitinib alan hastaların %58'inde progresyon geliştiği ve ortanca PFS'nin sırasıyla 10,5 ve 10,2 ay ile benzer olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada ortanca tedavi süresi bakımından iki grup arasında fark olmadığı

ve her iki grupta yer alan hastalarda doz ertelenmesi ve doz redüksiyonunun benzer oranlarda uygulandığı vurgulanmıştır. El-ayak sendromu, stomatit, hipotiroidizm ve halsizlik gibi yan etkilerin sunitinib alan hastalarda pazopanib alan hastalara oranla daha sık gözlendiği; saç rengi değişikliği, kilo kaybı ve alopesi gibi yan etkilerin ise pazopanib alan hastalarda daha sık gözlendiği belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda yazarlar; pazopanib ve sunitinibin benzer etkinliğe sahip olduğu, fakat pazopanib alan hasta grubunda yaşam kalitesi ve yan etki sonuçlarının daha iyi bulunmasının pazopanibi öne çıkardığı yorumunu yapmışlardır (105).

Bizim çalışmamızda ikinci seride 58 (%80,5) hastanın sunitinib; 12 hastanın (%16,7) pazopanib tedavisi aldığı ve bu hastalardan toplam 27'sinin (%37,5) öldüğü gözlendi. Ortanca OS sunitinib alan hasta grubunda 21,39 ay, pazopanib alan hasta grubunda ise 12,33 ay olarak bulundu. OS bakımından her iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamış olsa da sunitinib alan hasta grubunda OS sayısal olarak daha uzundu. Çalışmamızda ikinci seri tedaviye ait son yanıt değerlendirmesinde sunitinib alan 46 (%79,3), pazopanib alan 7 (%58,3) hastada progresyon geliştiği gözlendi. Ortanca PFS sunitinib alan hasta grubunda 14,34 ay, pazopanib alan hasta grubunda 4,96 ay olarak saptandı. PFS bakımından her iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı görüldü. Her ne kadar çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı az olsa da ikinci seride uygulanan sunitinib ve pazopanib tedavilerinin daha önce literatürde de belirtildiği gibi benzer olduğu saptandı (105).

Çalışmamızda sunitinib alan hasta grubunda ortanca tedavi süresi 12,1 ay, pazopanib alan hasta grubunda ortanca tedavi süresi ise 7,1 ay idi. Sunitinib alan hastalarımızın %15,5'inde doz redüksiyonu yapılmış, %34,5'inde doz ertelenmişti. Pazopanib alan hastalarımızın %8,3'ünde doz redüksiyonu yapılmış ve %8,3'ünde doz ertelenmişti. Yapılan analiz sonucunda ortanca tedavi süresi açısından sunitinib ve pazopanib arasında istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Benzer şekilde doz redüksiyonu ve doz ertelenmesi yönünden de her iki ilaç arasında fark yoktu. Bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu saptandı (105).

Çalışmamızda sunitinib alan hastalarda en çok gözlenen yan etkiler sırasıyla hipotiroidizm, stomatit, halsizlik ve hipertansiyon iken; pazopanib alan hastalarda yan etki gözlenmedi. Pazopanib tedavisine bağlı yan etki gözlenmemesinin hem çalışmamızda ikinici seride pazopanib alan hasta sayısının az olmasına hem de tedavi süresinin kısa olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Sunitinibe bağlı yan etkilerin ise literatürde bildirilen yan etkilerle uyumlu olduğu görüldü (105). Sunitinib tedavisi altında gelişen hipotiroidizm çalışmamızda daha sık saptanmasına karşın hasta sayımız az olduğundan kesin bir yorum yapılması uygun görünmemektedir.

Bracarda ve arkadaşlarının (139) yapmış olduğu retrospektif çalışmada, sunitinib tedavisinin farklı doz şemalarının değerlendirildiği çalışmalar analiz edilmiştir. Bu çalışmaların birkaçında doz redüksiyonu yapılan hasta grubunda OS ve PFS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmiştir. Bracarda ve arkadaşları tartışma kısmında bu çalışmaların birçok zayıf noktası olduğunu ve bildirilen sonuçların bu çalışmalardaki yanlılık ve kısıtlamalar nedeniyle referans olarak alınamayacağını vurgulamışlardır. Yine aynı çalışmada, değerlendirilmiş çalışmalardaki eksik noktalara rağmen sunitinib tedavisinde doz redüksiyonu yapılmasının tedaviye bağlı yan etkileri azalttığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak yazarlar sunitinib tedavisine, standart doz şeması olan 4 hafta, günlük 50 mg tb ve sonrasında 2 hafta ilacın kesilmesi ile başlanmasını, tedaviye bağlı ciddi ve/veya şiddetli yan etki gelişmesi halinde doz redüksiyonu yapılabileceğini belirtmişlerdir (139).

Bizim çalışmamızda sunitinib tedavisini standart doz şemasında alan hasta grubunda yan etkiler ve ilaç tolerasyonunun kötü olması nedeniyle doz redüksiyonu uygulandığı gözlendi. Bu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de OS ve PFS'nin, doz redüksiyonu uygulanmayan hasta grubuna göre daha uzun olduğu saptandı. Öncelikle bu sonuç çalışmamızdaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Ancak hastalarımız sunitinib tedavisine standart doz şemasında başladığından, daha sonra yapılan doz redüksiyonunun OS ve PFS'yi ne derecede etkilediği hususu da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca doz ertelenmesi de sunitinib tedavisinin etkinliği üzerinde rol oynamış olabilir.

Yapılan literatür incelemesinde sunitinib tedavisi altında iken herhangi bir nedenle doz ertelenen hastalarda OS ve PFS'nin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanamamıştır. İlginç olarak bizim çalışmamızda, kötü ilaç tolerasyonu ve yan etkiler nedeniyle doz ertelenen hasta grubunda OS ve PFS'nin doz ertelenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu saptanmıştır. Ancak hasta sayımız az olduğundan ve yine bu hastalarda doz redüksiyonu da yapıldığından bu sonuçlar yanıltıcı olabilir.

İleri evre RHK tanılı, hedefe yönelik tedavi uygulanan hastalarda yapılan çalışmada SRN'nin PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzattığı belirtilmiştir (140). Çalışmamız sonucuna göre literatür ile uyumlu olarak nefrektominin PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede uzattığı saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda SRN'nin çok az sayıda hastaya uygulanmış olması ve hastalarımızın çoğuna metastaz gelişmeden önceki dönemde nefrektomi uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır.

Grassi ve arkadaşlarının (133) hedefe yönelik tedavi almış 366 hastayı içeren çalışmalarında ikiden fazla metastaz bölgesi olan hasta grubunda PFS'nin daha kısa olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da metastatik bölge sayısı arttıkça PFS'nin kısaldığı saptanmıştır.

Kroeger ve arkadaşlarının (141) yaptığı hedefe yönelik tedavi almış 2996 hastayı içeren çalışmada lenf nodu metastazı olan hasta grubunda PFS istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise lenf nodu metastazı olmasının PFS üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi saptanamamıştır. Bu sonucun hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Rebibo ve arkadaşları (142) 2006-2013 yılları arasında yaptıkları çalışmaya ikinci seride hedefe yönelik tedavi alan hastaları dahil etmişler ve beyin metastazı olan hasta grubunda PFS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğunu

saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da ikinci seride hedefe yönelik tedavi alan hastalarda beyin metastazı olmasının PFS'yi, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalttığı gözlendi. Her ne kadar bu sonuç Rebibo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumlu olsa da çalışmamızda az sayıda hasta olması ve hastalarda birden fazla bölgede metastaz bulunması istatistik analizimizin gücünü azaltmaktadır.

Gu ve arkadaşlarının (143) yaptığı 11458 hastayı içeren meta-analizde artmış trombosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa PFS ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da trombositoz saptanan hastalarda PFS saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı ve bu bulgunun yapılan meta-analizin sonucu ile uyumlu olduğu gözlendi.

Yapılan çalışmalarda sunitinib tedavisine bağlı hipotiroidi gelişen hastalarda OS ve PFS'nin gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmiştir (144-146). Bizim çalışmamızda da sunitinib tedavisine bağlı hipotiroidi gelişen hastalarda ortanca OS ve ortanca PFS gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptandı. Bu sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermekteydi (144-146).

Guida ve arkadaşlarının (147) yaptığı, VEGFR inhibitörü sonrası everolimus ve axitinib tedavilerinin etkinliğinin incelendiği retrospektif çalışmada; her iki ilaç arasında OS ve PFS bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Vogelzang ve arkadaşlarının (148) öncesinde VEGFR inhibitörü uygulanmış 452 hastayı içeren retrospektif analizinde; bu hastalara ikinci seride verilen everolimus ve axitinibin etkileri irdelenmiştir. Çalışmada 325 hastanın everolimus, 127 hastanın axitinib kullandığı; Guida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde iki ajan arasında OS ve PFS bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada birinci seride uygulanan ilaçların tedavi sürelerinin, sonraki everolimus ve axitinib tedavilerinin etkinliğini değiştirmediği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada çalışma süresince

everolimus alan hastaların %54'ünde, axitinib alan hastaların %46'sında progresyon geliştiği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda öncesinde VEGFR inhibitörü uygulanan hastaların 13'ü everolimus, 14'ü axitinib tedavisi aldı. Yapılan değerlendirmede everolimus ve axitinibin OS ve PFS bakımından birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı derecede üstünlükleri gözlenmedi. İki ilacın son yanıt değerlendirmesinde everolimus alan 12 (%92,3), axitinib alan dokuz (%64,3) hastada progresyon geliştiği gözlendi. Bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermekteydi (147, 148).

Motzer ve arkadaşları (112) everolimusa bağlı en sık yan etkilerin sırasıyla stomatit, halsizlik, diyare, döküntü ve bulantı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da everolimusa bağlı en sık yan etkiler stomatit ve halsizlik olarak bulundu. Bulgularımızın literatürde bildirilen sonuçlarla uyumluluk gösterdiği saptandı (112).

Yapılan çalışmalarda axitinibe bağlı olarak diyare, hipertansiyon, kilo kaybı ve bulantı en belirgin yan etkiler olarak bildirilmiştir (107, 108). Bizim çalışmamızda ise axitinibe bağlı en sık yan etkilerin hipertansiyon ve halsizlik olduğu bulundu. Hipertansiyon dışında bulgularımızın literatürden farklı olması hasta sayımızın azlığına bağlandı.

Motzer ve arkadaşlarının (92) yaptığı, önceden hedefe yönelik tedavi almış 821 hastayı içeren çalışmada nivolumab ve everolimus karşılaştırılmıştır. Nivolumab tedavisi alan toplam 406 hastada ortanca OS'nin 25 ay ve en sık yan etkinin yorgunluk olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda önceden hedefe yönelik tedavi almış hastalarda nivolumab ile etkili ve uzun süreli yanıt oranları bildirilmiştir. Nivolumaba bağlı yan etkilerin daha az toksik ve kontrol edilebilir olduğu vurgulanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda nivolumabın RHK'de etkin bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (149, 150).

Çalışmamızda toplam altı hastanın nivolumab tedavisi aldığı gözlendi. Bu hastaların ikisi ilacı dördüncü seride, dördü ise beşinci seride aldı ve hiçbir hastada yan etki belirlenemedi. Altı hastadan birinde nivolumab tedavisi altında progresyon geliştiği saptandı. Bu bir hastada PFS 2,76 ay olarak hesaplandı. Nivolumab alan hastalarda ortanca OS 36,62 ay olarak bulundu. Hasta sayısı az olmasına rağmen bulgularımız literatür ile benzerlik göstermekteydi (92, 149, 150).

Sonuç olarak RHK morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri hastalara geç evrede tanı konulmasıdır. Diğer malignitelerde olduğu gibi RHK'de de erken tanı önemlidir. Ancak geç evrede dahi debulking cerrahi, bu hastaların sağkalımını olumlu etkilemektedir. Çoğunlukla ileri evrede RHK'li hastalar için önemli bir tedavi seçeneği, son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik ajanlar olarak da bilinen anjiogenez inhibitörleridir. Bu çalışmada IFN-α sonrası ikinci ve üçüncü seride kullanılan ajanların birbirlerine net üstünlükleri gösterilememiştir. Bu durumda kullanılacak ilaçların seçiminde; ilaçların yan etki profilleri, tolerasyonları ve tedavi maliyetleri gibi daha önemli olan hususların göze alınmasının rasyonel davranmak adına uygun olacağı gözükmektedir. Mevcut çalışmada bu düşünceleri doğrulayan bulgular elde edilmiştir. Ancak tedaviye henüz yeni girmiş olan immün check point inhibitörlerinin, literatür bulgularına da dayanılarak daha fazla umut vaat ettikleri anlaşılmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, muhtemelen bu ilaçların başrolünü oynadığı tedavi protokolleri ile sürdürülecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ocak 2005- Şubat 2018 tarihleri arasında metastatik renal hücreli kanser tanısı olan 90 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların 62'si (%68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındı. Erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak saptandı.

Erkeklerde ortanca yaş 61 (28-81), kadınlarda ise 62,5 (31-83) olarak bulundu. Hastalarımızın %6,6'sı 40 yaşın altında idi.

Erkek hastaların ortanca OS'si 12,43 (1,25-97,25) ay, kadın hastaların ortanca OS'si 17,31 (0,99- 67,35) ay idi.

Sigara öyküsü olan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı (p=0,00001).

Nefrektomi uygulanan hastalarda OS (p=0,00001) ve PFS (p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu.

Fuhrman derecesi arttıkça hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaldığı saptandı (p=0,00001).

İkiden fazla bölgede metastazı olan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu gözlendi (p=0,00001).

Anemi (p=0,002) ve hiperkalseminin (p=0,022) OS'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalttığı gözlendi.

Trombositozun OS (p=0,00001) ve PFS'yi (p=0,00001) istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalttığı gözlendi.

İkinci seri tedavide kullanılan ajanlar arasında OS (p=0,595) ve PFS (p=0,467) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sunitinibe bağlı hipotiroidi gelişmesinin OS (p=0,00001) ve PFS'yi (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzattığı saptandı.

Öncesinde VEGFR inhibitörü tedavisi almış 13 hastanın everolimus, 14 hastanın axitinib aldığı, OS (p=0,598) ve PFS (p=0,106) bakımından iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi.

RHK nadir görülen bir malignite olmasına rağmen mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. RHK'ya bağlı şikayetlerin geç ortaya çıkması nedeniyle hastaların çoğu insidental olarak tanı almakta ve vakaların çoğu ileri evrede tespit edilmektedir.

Toplumun ve özellikle birinci basamak sağlık çalışanlarının RHK için risk oluşturabilecek durumlar açısından bilinçlendirilmesi ve malignite düşündürebilecek semptomlar yönüyle aydınlatılması adına daha etkin çalışmalar yapılabilir. Sigaranın sağlığa zararlarına ve bıraktırılmasına yönelik toplumsal bilinçlendirmenin artırılması, bu sayede RHK gelişme risk faktörlerinin en aza indirilmesi gerekmektedir. Risk faktörü taşıyan, 50 yaşın üstündeki ve özellikle hematüri, ağrı gibi semptomları olan hastalarda görüntülemenin ertelenmemesi, erken evrede tanı konulmasını ve böylece daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmesini sağlayacaktır.

Kötü prognozla ilişkili durumlar daha detaylı incelenmeli ve tedavi yol haritaları bunlara göre oluşturulmalıdır. Operasyon açısından engeli bulunmayan hastalarda nefrektominin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizdeki geri ödeme koşulları nedeniyle RHK hastalarına ilk seride IFN tedavisi verilmesi zorunluluğu mevcuttur. Bundan dolayı hastaların daha etkin tedavilere ulaşması zaman almaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki geri ödeme koşullarında düzenlemeler yapılması kanaatindeyiz.

Çalışmamız neticesinde ikinci seride kullanılan ilaçların birbirlerine net üstünlükleri saptanmadığı gibi üçüncü seride kullanılan ilaçların da birbirlerine net üstünlükleri gösterilememiştir. Bu sebeple kullanılacak ajanın seçiminde ajanların yan etki profilleri ve tedavi maliyetleri gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Son olarak kimlik ve klinik bilgilerini içerecek hasta dosya ve epikrizlerinin özenli, ayrıntılı ve dikkatli oluşturulmasının ileride yapılabilecek çalışmalarda kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
2. Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treat Rev 2008; 34(3): 193-205.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: globocan 2008. Int J Cancer 2010; 127(12): 2893-917.
4. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011; 60(4): 634-43.
5. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997; 183(2): 131-3.
6. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000; 163(2): 408-17.
7. Koneru R, Hotte SJ. Role of cytokine therapy for renal cell carcinoma in the era of targeted agents. Curr Oncol 2009; 16(1): 40-4.
8. Özveri H, Eren MT. Böbrek kanserlerinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri: insidans neden giderek artiyor? Kanser Gündemi Dergisi 2015; 3(2): 23-8.
9. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. The Lancet 2009; 373(9669): 1119-32.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65(1): 5-29.
11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49(6): 1374-403.
12. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61(4): 212-36.
13. Siemer S, Hack M, Lehmann J, et al. Outcome of renal tumors in young adults. J Urol 2006; 175(4): 1240-4.

14. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patient is there a difference? J Urol 2008; 180(4): 1262-6.
15. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. J Urol 2006; 175(4): 1456-60.
16. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol 2004; 172(3): 863-6.
17. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000; 163(2): 426-30.
18. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer 2008; 113(1): 78-83.
19. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst 2006; 98(18): 1331-4.
20. Karakiewicz PI, Trinh QD, Bhojani N, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. Eur Urol 2007; 51(6): 1616-24.
21. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. Eur Urol 2011; 59(5): 863-7.
22. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18(3): 581-92.
23. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, et al. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. Eur Urol 2016; 70(3): 458-66.
24. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer 2005; 114(1): 101-8.
25. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176(61): 2353-8.

26. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, et al. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2011; 29(15): 2027-31.
27. Hidayat K, Du X, Zou SY, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. J Hypertens 2017; 35(7): 1333-44.
28. 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 2006; 118(3): 728-38.
29. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. Am J Epidemiol 2008; 168(3): 268-77.
30. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371(9612): 569-78.
31. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281(17): 1628-31.
32. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, et al. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. Br J Urol 1991; 67(4): 342-8.
33. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, et al. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1995; 26(1): 1-12.
34. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. Int J Cancer 1995; 61(5): 601-5.
35. Maclure M. Asbestos and renal adenocarcinoma: a case-control study. Environ Res 1987; 42(2): 353-61.
36. Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. BJU Int 2000; 86(1): 20-7.
37. Friis S, Sorensen HT, McLaughlin JK, et al. A population-based cohort study of the risk of colorectal and other cancers among users of low-dose aspirin. Br J Cancer 2003; 88(5): 684-8.
38. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, et al. Prospective Evaluation of Analgesic Use and Risk of Renal Cell Cancer. Arch Intern Med 2011; 171(16): 1487-93.

39. 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 2007; 99(10): 801-10.
40. Lew JQ, Chow WH, Hollenbeck AR, et al. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. Br J Cancer 2011; 104(3): 537-41.
41. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol 2012; 23(9): 2235-44.
42. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, et al. Incidental renal tumors. Urology 2000; 56(2): 190-6.
43. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. Urology 2005; 66(6): 1186-91.
44. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 1971; 28(5): 1165-77.
45. Gibbons RP, Montie JE, Correa RJ, et al. Manifestations of renal cell carcinom. Urology 1976; 8(3): 201-6.
46. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. Postgrad Med J 1962; 38(443): 507-19.
47. Chisholm G, Roy R. The systemic effects of malignant renal tumours. BJU International 1971; 43(6): 687-700.
48. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003; 170(5): 1742-6.
49. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002; 4(4): 163.
50. Gold P, Fefer A, Thompson J. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996; 14(4): 216-22.
51. Cherukuri S, Johenning P, Ram M. Systemic effects of hypernephroma. Urology 1977; 10(2): 93-7.

52. Da Silva J-L, Lacombe C, Bruneval P, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. Blood 1990; 75(3): 577-82.
53. Walsh PN, Kissane JM. Nonmetastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. Arch Intern Med 1968; 122(3): 214-22.
54. Ramos CV, Taylor HB. Hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. Cancer 1972; 29(5): 1287-92.
55. Chuang Y-C, Lin AT, Chen K-K, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. J Urol 1997; 158(5): 1684-7.
56. Boxer R, Waisman J, Lieber M, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. J Urol 1978; 119(4): 468-71.
57. Chang S-Y, Yu D-S, Sherwood ER, et al. Inhibitory effects of suramin on a human renal cell carcinoma line, causing nephrogenic hepatic dysfunction. J Urol 1992; 147(4): 1147-50.
58. Blay J-Y, Rossi JF, Wijdenes J, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. Int J Cancer 1997; 72(3): 424-30.
59. Cranston W, Luff R, Owen D, et al. Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma. Clin Sci Mol Med 1973; 45(4): 459-67.
60. Sandhu D, Munson K, Harrop J, et al. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. Br J Urol 1993; 72(6): 848-50.
61. De La Mata J, Uy HL, Guise TA, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. J Clin Invest 1995; 95(6): 2846.
62. Weissglas M, Schamhart D, Lowik C, et al. Investigative Urology: Hypercalcemia and Cosecretion of Interleukin-6 and Parathyroid Hormone Related Peptide by a Human Renal Cell Carcinoma Implanted Into Nude Mice. J Urol 1995; 153(3): 854-7.
63. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, et al. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. Am J Med 1982; 73(3): 426-8.

64. Symbas N, Townsend M, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. BJU Int 2000; 86(3): 203-7.
65. O'keefe SC, Marshall FF, Issa MM, et al. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. J Urol 2002; 168(4): 1378-80.
66. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998; 51(2): 203-5.
67. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. Eur J Radiol 1991; 13(1): 37-42.
68. Sankineni S, Brown A, Cieciera M, et al. Imaging of renal cell carcinoma. Urol Oncol 2016; 34(3): 147-55.
69. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166(3): 825-30.
70. Delahunt B, Samaratunga H, Martignoni G, et al. Percutaneous renal tumour biopsy. Histopathology 2014; 65(3): 295-308.
71. Ha SB, Kwak C. Current status of renal biopsy for small renal masses. Korean J Urol 2014; 55(9): 568-73.
72. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol 2008; 180(4): 1257-61.
73. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol 2016; 70(1): 93-105.
74. Gallardo E, Mendez-Vidal MJ, Perez-Gracia JL, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018; 20(1): 47-56.
75. Novara G, Martignoni G, Artibani W, et al. Grading systems in renal cell carcinoma. J Urol 2007; 177(2): 430-6.

76. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, et al. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. Int J Urol 2009; 16(3): 227-33.
77. Ljungberg B. The role of metastasectomy in renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. Curr Urol Rep 2013; 14(1): 19-25.
78. Kim DY, Karam JA, Wood CG. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. World J Urol 2014; 32(3): 631-42.
79. Garcia-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis. Investig Clin Urol 2018; 59(1): 2-9.
80. Chung EK, Posadas EM, Kasza K, et al. A Phase II Trial of Gemcitabine, Capecitabine, and Bevacizumab in Metastatic Renal Carcinoma. Am J Clin Oncol 2011; 34(2): 150-4.
81. Soto-Vega E, Arroyo C, Richaud-Patin Y, et al. P-glycoprotein activity in renal clear cell carcinoma. Urol Oncol 2009; 27(4): 363-6.
82. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. Lancet Oncol 2014; 15(4): 170-7.
83. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2008(1): 1-14.
84. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, et al. Side effects of interferon-alpha therapy. Pharm World Sci 2005; 27(6): 423-31.
85. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 1995; 13(3): 688-96.
86. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. Cancer 2008; 113(2): 293-301.
87. McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2009; 115(10): 2298-305.
88. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells

and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. N Engl J Med 1987; 316(15): 889-97.

89. Michel Ortega RM, Drabkin HA. Nivolumab in renal cell carcinoma. Expert Opin Biol Ther 2015; 15(7): 1049-60.
90. Raman R, Vaena D. Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. Biomed Res Int 2015; 2015(7): 1-8.
91. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 5(5): 1-42.
92. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19): 1803-13.
93. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993; 260(5112): 1317-20.
94. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. J Clin Oncol 2004; 22(24): 4991-5004.
95. Furge KA, MacKeigan JP, Teh BT. Kinase targets in renal-cell carcinomas: reassessing the old and discovering the new. Lancet Oncol 2010; 11(6): 571-8.
96. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. Clin Cancer Res 2004; 10(18): 6290-5.
97. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2): 115-24.
98. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27(22): 3584-90.
99. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, et al. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. Int J Clin Oncol 2013; 18(6): 1060-9.
100. Bracarda S, Caserta C, Sordini L, et al. Protein kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma: sorafenib. Ann Oncol 2007; 18(6): 22-5.
101. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(2): 125-34.
102. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment

approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009; 27(20): 3312-8.

103. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, et al. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. Semin Oncol 2014; 41(2): 1-16.
104. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28(6): 1061-8.
105. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013; 369(8): 722-31.
106. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. Clin Cancer Res 2008; 14(22): 7272-83.
107. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1287-94.
108. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(6): 552-62.
109. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356(22): 2271-81.
110. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014; 32(8): 760-7.
111. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372(9637): 449-56.
112. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116(18): 4256-65.

113. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17(8): 2530-40.
114. Lee S, Jeon HG, Kwak C, et al. Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma (RCC). BJU Int 2012; 110(2): 28-33.
115. Rampersaud EN, Klatte T, Bass G, et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. Urol Oncol 2014; 32(1): 9-13.
116. Qu Y, Chen H, Gu W, et al. Age-dependent association between sex and renal cell carcinoma mortality: a population-based analysis. Sci Rep 2015; 5: 9160.
117. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. Eur Urol 2008; 54(1): 133-40.
118. Sunela KL, Kataja MJ, Kellokumpu-Lehtinen PL. Changes in symptoms of renal cell carcinoma over four decades. BJU Int 2010; 106(5): 649-53.
119. Keizman D, Gottfried M, Ish-Shalom M, et al. Active smoking may negatively affect response rate, progression-free survival, and overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Oncologist 2014; 19(1): 51-60.
120. Xu Y, Qi Y, Zhang J, et al. The impact of smoking on survival in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Tumour Biol 2014; 35(7): 6633-40.
121. Pindoria N, Raison N, Blecher G, et al. Cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapies: a review. BJU Int 2017; 120(3): 320-8.
122. You D, Jeong IG, Ahn JH, et al. The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. J Urol 2011; 185(1): 54-9.
123. 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 2001; 345(23): 1655-9.
124. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in

metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001; 358(9286): 966-70.

125. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol 2010; 183(4): 1309-15.
126. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg OW. Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. European Urology Supplements 2012; 11(3): 52-9.
127. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. Eur Urol 2015; 67(3): 519-30.
128. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005; 23(12): 2763-71.
129. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 2000; 163(4): 1090-5.
130. Chrom P, Stec R, Semeniuk-Wojtas A, et al. Fuhrman Grade and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Influence on Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors. Clin Genitourin Cancer 2016; 14(5): 457-64.
131. Kuş E, Yildizi K, Dıllıoglugıl O. Böbrek Hücreli Karsinomda Fuhrman Çekirdek Derecesi ve Evrenin Sağkalımla İlişkisi. Turkish Journal of Pathology 2009; 25(3): 71-7.
132. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Eur Urol 2014; 65(3): 577-84.
133. Grassi P, Verzoni E, Porcu L, et al. Targeted therapies in advanced renal cell carcinoma: the role of metastatic sites as a prognostic factor. Future Oncol 2014; 10(8): 1361-72.

134. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22(3): 454-63.
135. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009; 27(34): 5794-9.
136. Men H, Liang C, Yu M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. J Cancer Res Ther 2015; 11(1): 67-72.
137. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol 2006; 175(3): 859-63.
138. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2006; 107(8): 1793-800.
139. Bracarda S, Negrier S, Casper J, et al. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2017; 17(3): 227-33.
140. Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. BJU Int 2010; 106(9): 1266-9.
141. Kroeger N, Pantuck AJ, Wells JC, et al. Characterizing the impact of lymph node metastases on the survival outcome for metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies. Eur Urol 2015; 68(3): 506-15.
142. Rebibo JD, Pfister C, Giwerc A, et al. Prognostic factors for metastatic renal cell carcinoma treated with second-line targeted therapies. Prog Urol 2016; 26(1): 16-23.
143. Gu L, Li H, Gao Y, et al. The association of platelet count with clinicopathological significance and prognosis in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10(5): 1-12.

144. Bozkurt O, Karaca H, Hacibekiroglu I, et al. Is sunitinib-induced hypothyroidism a predictive clinical marker for better response in metastatic renal cell carcinoma patients? J Chemother 2016; 28(3): 230-4.
145. Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. Med Oncol 2017; 34(4): 68.
146. Baldazzi V, Tassi R, Lapini A, et al. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients: a prospective single-center study. Urol Oncol 2012; 30(5): 704-10.
147. Guida A, Albiges L, Derosa L, et al. Everolimus Versus Axitinib as Second-line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Experience From Institut Gustave Roussy. Clin Genitourin Cancer 2017; 15(6): 1081-8.
148. Vogelzang NJ, Pal SK, Signorovitch JE, et al. Comparative effectiveness of everolimus and axitinib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma in the US: a retrospective chart review. Curr Med Res Opin 2016; 32(4): 741-7.
149. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol 2015; 33(18): 2013-20.
150. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2016; 2(9): 1179-86.