

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Renal Hücreli Kanser Tedavisinde Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Etki ve Yan Etkisinin Değerlendirilmesi

Abdülkadir ŞAHİN¹, Erdem ÇUBUKÇU²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Bu çalışma, metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) etkinlik ve yan etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. mRHK, ileri evrede tanı konulan ve yaşam süresi beklentilerini sınırlayan bir kanser türüdür. Türkiye'de interferon alfa tedavisi geleneksel olarak birinci basamak tedavi olarak uygulanmasına rağmen, progresyon gösteren hastalarda TKİ'ler gibi hedefe yönelik tedaviler öncelikli hale gelmiştir. Çalışmada, 2010-2018 yılları arasında mRHK tanısı almış ve TKİ tedavisi görmüş 65 hasta incelenmiştir. Bu retrospektif analizde, hastaların demografik ve klinik verileri ile tedaviye verilen yanıtlar değerlendirilmiştir. Ana bulgular arasında sunitinib ve pazopanib tedavilerinin sağkalım sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu ve yan etkiler arasında halsizlik, hipertansiyon, dermatit gibi etkilerin öne çıktığı belirlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi 26 ay olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın sonuçları, TKİ'lerin mRHK tedavisindeki etkisini destekler nitelikte olup, gelecekte yapılacak daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalarla bu etkinliğin daha iyi anlaşılacağı öne sürülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Metastatik renal hücreli kanser (mRHK). Tirozin kinaz inhibitörleri. VEGF inhibitörleri. Retrospektif analiz.

Evaluation of the Effect and Side Effect of Tyrosine Kinase Inhibitors on the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinomas

ABSTRACT

This study aims to retrospectively evaluate the efficacy and side effects of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). mRCC is a type of cancer diagnosed at advanced stages and significantly limits life expectancy. In Turkey, interferon-alpha has traditionally been used as a first-line treatment; however, targeted therapies such as TKIs have become a priority for patients showing progression. In the study, 65 patients who were diagnosed with mRCC and treated with TKI between 2010 and 2018 were examined. This retrospective analysis evaluated the demographic and clinical data of patients and their response to treatment. Key findings indicated that the survival outcomes of sunitinib and pazopanib treatments were consistent with the literature, with fatigue, hypertension, and dermatitis being prominent side effects. The average survival duration was calculated as 26 months. The results of the study support the effectiveness of TKIs in the treatment of mRCC and suggest that their impact could be better understood through prospective studies involving larger patient cohorts in the future.

Keywords: Metastatic renal cell carcinoma. Tyrosine kinase inhibitors. VEGF inhibitors. Prognostic factors. Retrospective analysis.

Geliş Tarihi: 30.Kasım.2024

Kabul Tarihi: 28.Mart.2025

Dr. Abdülkadir ŞAHİN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.
Tel.: 0506 330 56 43
E-posta: draksca@gmail.com

Yazarların Orcid Bilgileri

Abdülkadir ŞAHİN: 0000-0003-4256-3437
Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889

Renal Hücreli Karsinom (RHK), böbrek kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturmakta ve ileri evrede tanı alması nedeniyle yaşam süresi üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratmaktadır¹⁻³. Lokalize hastalıkta cerrahi genellikle küratif sonuçlar verirken, metastatik olgularda tedavi seçenekleri sınırlıdır⁴. Bu durum, mRHK tedavisinde etkili ve yönetilebilir yan etki profiline sahip yeni tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı artırmıştır^{5,6}.

Son yıllarda, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), mRHK yönetiminde önemli bir ilerleme sağlamış ve interferon-alfa (IFN-α) gibi geleneksel tedavilerin yerini almaya başlamıştır. TKİ'lerin, tümör büyümesini baskılayan vasküler endotelial büyüme

faktörü (VEGF) yolu gibi spesifik moleküler hedeflere yönelmesi, bu ilaçların önemini daha da artırmıştır⁷⁻⁹.

Bu çalışmanın amacı, mRHK tedavisinde TKİ'lerin etkinliğini ve yan etki profillerini retrospektif olarak değerlendirmektir. Çalışmada, klinik uygulamada TKİ kullanımının gerçek yaşam verileri ile literatürdeki çalışmalar arasındaki benzerlik veya farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 15 Mayıs 2018 tarihli ve 2018-9/16 numaralı karar ile onaylanmıştır. Çalışma, 2010-2018 yılları arasında xxxx Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tanısı almış 18 yaş üzeri hastaların retrospektif incelemesini kapsamaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (1) Renal hücreli kanser (RHK) tanısı almış olmak, (2) TKİ kullanımı, (3) Hasta tanı ve takibinin Uludağ Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiş olmasıdır. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise (1) Böbrek dışında bir primer tümörün varlığı ve (2) TKİ kullanım süresinin 2 aydan az olması olarak belirlenmiştir.

Yerleşmiş yöntemler kaynaklarla desteklenmiştir (Kaplan-Meier sağkalım analizi, log-rank testi) ve SPSS 23.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Yeni bir yöntem kullanılmadığı için ek açıklama gerekmemektedir. Tüm hastaların klinik ve demografik bilgileri ile sağkalım oranları değerlendirilmiş; tedaviye bağlı yan etkiler yan etki yönetim kılavuzlarına göre sınıflandırılmıştır.

Hastaların ölüm tarihleri, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir. Bulguların geçerliliği için veri analizi dikkatli şekilde kontrol edilmiştir.

Biyoistatistiksel Analiz: Sağkalım ve progresyon verileri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiş ve gruplar arasındaki farklılıklar log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi veya Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tüm analizler SPSS 23.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya mRHK tanısı almış, IFN tedavisini tolere edemeyen ya da sonrasında progresyon gelişen 65 hasta dahil edildi. Hastaların 44'ü (%67,7) erkek, 21'i (%32,3) kadındı. Tanı anı median yaş kadın ve erkek hastalarda aynı bulundu (erkek=57, kadın= 57,7). 51

hasta <65 yaş, 14 hasta ise ≥ 65 yaş olarak bulundu. ECOG 0-1 olan hasta sayısı 51'di.

34 hastada berrak hücreli (% 52,3), 8 hastada papiller tip (%12,3), 2 hastada eozinofilik tip (%3,1) ve 5 hastada kombine (%7,7) görülürken, 16 hastanın histolojik tipi bilinmiyordu (%24,6). Hastaların metastaz yerleri incelendiğinde 31 hastada akciğere (%47,6), 4 hastada karaciğere (%6,1), 23 hastada kemiğe (%35,1) ve 5 hastada beyine (%7,6) metastaz saptandı. 51 hastada tek odağa metastaz saptanırken (%78,4) diğer 14 hastada iki ve daha fazla odağa metastaz (%21,5) saptandı. (Tablo I)

Tablo I. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Cinsiyet (Sayı/%)	Kadın	21/32,3
	Erkek	43/67,7
Yaş (median)	Kadın	57,7619
	Erkek	57,0227
Yaş (yıl)	≥ 65	14/21,53
	<65	51/78,46
ECOG (Sayı/%)	0-1	51/78,46
	≥ 2	14/21,53
Histoloji (Sayı/%)	Berrak hücreli	34/52,3
	Papiller	8/12,3
	Eozinofilik	2/3,1
	Kombine	5/7,7
	Bilinmeyen	16/24,6
Metastaz (Sayı/%) yeri	Akciğer	31/47,69
	Karaciğer	4/6,15
	Kemik	23/35,18
	Beyin	5/7,69
Metastaz (Sayı/%) sayısı	<2	51/78,46
	≥ 2	14/21,54
ECOG: Eastern cooperative oncology group		

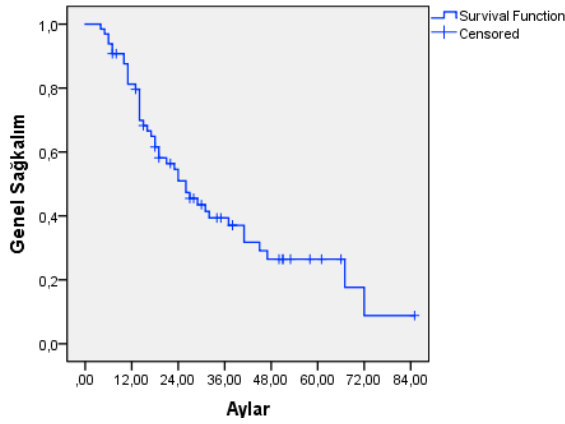
Çalışmamızdaki hastaların tamamı interferon tedavisi aldı. İnterferon tedavisini tolere edemeyen ya da sonrasında progresse olmuş hastalar TKİ'den sunitinib veya pazopanip tedavisi tercih edilmişti. TKİ tedavisi sonrasında hastalar axitinib (n=14), everolimus (n=22), nivolumab (n=2) aldılar. Çalışmadaki hastaların tedavi seçim oranları tablo II'de yer almaktadır.

Tablo II. Tedavi seçimleri

Tedavi ajanı		
IFN		65/100
IFN sonrası seçim	Sunitinib	45/69,23
	Pazopanib	20/30,77
TKİ sonrası seçim	Everolimus	22/55
	Axitinib	14/35
	Nivolumab	2/5

Metastatik Renal Hücreli Kanserde Tirozin Kinaz İnhibitörleri

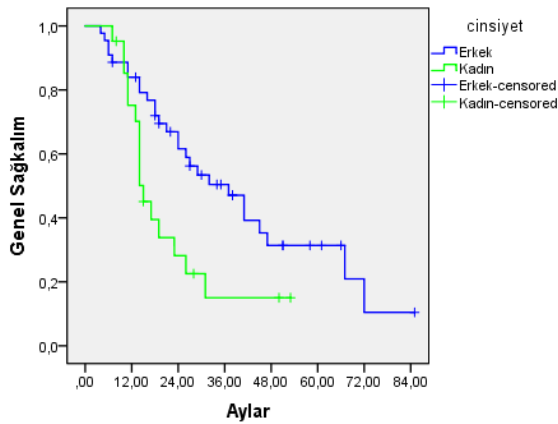
Çalışmamızda verileri ele alınan mRHK hastalarının tanı anından itibaren hesaplanan tüm sağkalım oranları $26 \pm 4,029$ ay olarak hesaplandı.(Şekil 1)



Şekil 1:
Tüm hastaların genel sağkalımı (GS)

Tamamı TKİ kullanan hastaların genel özelliklerine göre sağkalımları değerlendirildi.

PS kadınlarda 9 ayken erkek hastalarda 15 ay olarak saptandı fakat bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,149$). Hastalar GS üzerinden değerlendirildiğinde kadın hastaların GS 15 ayken erkek hastaların GS 37 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$). (Şekil 2)

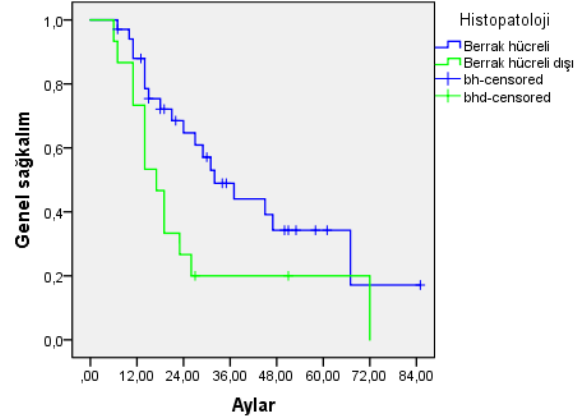


Şekil 2:
Cinsiyete göre GS

Tanı yaşı ≥ 65 ve <65 olarak değerlendirildiğinde progresyonsuz sağkalım(PS) ≥ 65 yaş grubunda 14 ay <65 yaş grubunda 15 ay olarak bulundu. GS her iki grupta da 26 ay olarak bulundu.

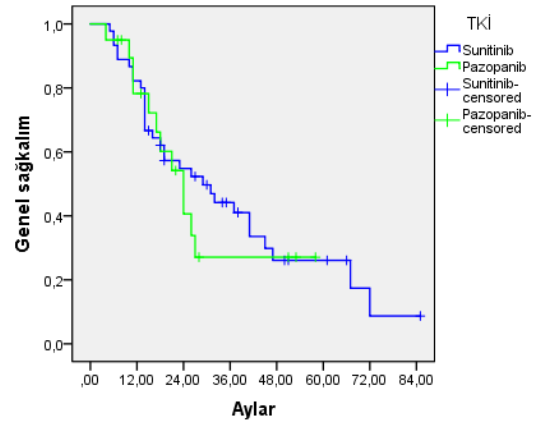
Hastalar histopatolojik olarak berrak hücreli RHK (bhrHK) ve berrak hücreli dışı RHK (bhdRHK) olarak gruplara ayrıldığında PS bhrHK'de 15 ayken bhdRHK'de 5 ay olarak bulundu. GS'lerine bakıldığında bhrHK'de 32 ay bhdRHK 17 ay olarak

bulundu. Her iki sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). (Şekil 3)



Şekil 3:
Histopatolojik tipe göre GS

Çalışmamızda sunitinib ve pazopanib alan hastalar PS üzerinde karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda da PS 15 ay olarak bulundu. GS ise sunitinib grubunda 29 ayken pazopanib grubunda 24 ay olarak bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,647$). (Şekil 4)



Şekil 4:
Sunitinib ve pazopanib'in GS karşılaştırması

Çalışmamızda TKİ kullanımına bağlı yan etkiler incelendiğinde;

19 hastada hipotiroidi (%29,2), 7 hastada halsizlik (%15), 17 hastada hipertansiyon (%26,2), 14 hastada cilt bulguları (%21,5), 5 hastada mukozit (%7,7), 9 hastada bulantı (%13,8), 3 hastada diyare (%4,6), 30 hastada lökopeni (%46,2), 20 hastada nötropeni (%30,8), 20 hastada lenfopeni (%30,8), 18 hastada anemi (%27,7), 18 hastada trombositopeni (%27,7), 14 hastada transaminaz artışı (%21,5), 3 hastada da (%4,6) bilirubin artışı saptandı. Hastalardan sadece bir tanesinde farklı bir tedavi seçeneğine geçildi.

Saptanan yan etkiler üzerinden sunitinib ve pazopanib karşılaştırıldı. Saptanan sonuçlar tablo III'de yer almaktadır.

Tablo III. Sunitinib ve pazopanib'in yan etki oranlarının karşılaştırılması.

Yan etki	Sunitinib(%)	Pazopanib(%)
Halsizlik	8,9	15
Hipertansiyon	22,2	35
Dermatit	28,9	5
Mukozit	11,1	..
Bulantı	15,6	10
Diyare	4,4	5
Hipotiroidi	28,9	30
Anemi	28,9	25
Lökopeni	53,3	30
Nötropeni	35,6	20
Lenfopeni	31,1	30
Trombositopeni	14	20
Hiperbilirubinemi	2,2	10
Transaminaz artışı	22,2	20

Tartışma ve Sonuç

Erişkin kanserlerin %2-3'ünü RHK oluşturmaktadır. Kadınlarda dokuzuncu, erkeklerde ise yedinci en sık görülen kanserdir¹. Renal hücreli karsinom, sitotoksik tedaviye, radyoterapi ve hormon tedavisi ile yanıt oranları düşüktür¹⁰⁻¹². Anjiyogenez inhibitörlerinin yakın zaman önce, interferon- α (IFN- α) ve / veya interlökin-2 (IL-2) dahil olmak üzere sitokin bazlı tedavi, sınırlı klinik aktiviteye ve anlamlı olmasına rağmen, ilerleyen RHK için tedavinin temel dayanağıydı^{11,12}. VEGF rolü ve rapamisin yollarının memeli hedefini içeren RHK tümör biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, sorafenib, sunitinib, bevacizumab dahil olmak üzere birçok ajanın başarılı klinik gelişimine yol açmıştır.

Çalışmamızda mRHK görülme sıklığı erkek hastalarda kadın hastalardan 2 kat daha fazlaydı. Hastaların median tanı yaşı ise 57 olarak bulundu. Siegel ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada ise hastalığın görülme sıklığı erkek hastalarda kadın hastalardan 1,6 kat daha fazla olarak belirtilmiştir ve median tanı yaşı 65 saptanmış olup daha yaşlı hastalar mevcuttur. Görülme sıklığı benzerdir².

Çalışmamızdaki hastalarda histopatolojik olarak berrak hücreli, papiller tip, eozinofilik tip ve kombine tip görüldü, Patard ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada berrak hücreli (%60-70), papiller (%5-15), kromofobik (%5-10), onkositik (%5-10) ve toplayıcı kanal (<%1) olarak belirtilmiş olup bizim çalışmamız ile benzer özellik taşımaktadır¹³.

Çalışmamızda hastaların metastaz yerleri incelendiğinde akciğere, karaciğere, kemiğe ve beyine metastaz saptandı. 51 hastada tek organda metastaz varken diğer 14 tanesinde iki ve daha fazla organda metastaz saptandı. M.Bianchi ve ark.'ın yapmış olduğu çalışma ile karşılaştırıldığında çalışmamızda akciğer, kemik ve beyin metastazı daha fazla oranda saptanırken, karaciğer metastazı daha az oranda saptanmıştır. Yine aynı çalışmayla karşılaştırıldığında çalışmamızda tek organda metastazı daha fazla görülürken, iki ve daha fazla organa metastaz daha az saptanmıştır¹⁴.

Eski çalışmalarda mRHK'lu hastalarda GS düşük oranda saptanırken Heng DY. ve ark.'ın çalışmasında GS hedefe yönelik tedavilerle artmış ve 28,4 ay saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da GS benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda kadın hastaların PS erkek hastalarla karşılaştırıldığında 9 aya 15 ay olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,149$). Ancak hastalar GS üzerinden değerlendirildiğinde kadın hastaların genel sağkalımları 15 ayken erkek hastaların genel sağkalımları 37 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,015$). Literatür incelendiğinde Monish ve ark.'ın yapmış olduğu SEER veri tabanı analizinde kadınlarda GS daha üstün olmakla birlikte, evre ve dereceye göre ayarlandığında kansere özgü sağkalım, erkeklerle benzer bulunmuştur. Genel sağkalımın erkek hastalarda daha kısa olması erkeklerde bRHK daha az görülmesi, büyük tümör boyutu, yüksek grade ve ileri evre ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki erkek hastalar incelendiğinde ise bRHK oranının daha fazla olduğu görüldü ve bu anlamlı istatistiksel fark bu durumla ilişkilendirildi¹⁵.

Hastalar histopatolojik olarak bRHK ve bhdRHK olarak gruplara ayrıldığında PS bRHK'de 15 ayken bhdRHK grupta 5 ay olarak bulundu. Genel sağkalımlarına bakıldığında bRHK'de 32 ay bhdRHK 17 ay olarak bulundu. Her iki sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$)¹⁶.

mRHK hastalarında yapılan faz I, faz II çalışmalar sunitinibin etkili tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Tümör boyutunda etkin küçülme olmasa da sunitinibin hastalıkta stabilizasyon sağladığı görülmüştür¹⁷. Motzer ve ark.'ın tedavi almamış 750 bRHK hastasının olduğu bir faz III çalışması sunitinib ile IFN kullanımı karşılaştırmış ve PS sırası ile 11 ay, 5 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Objektif yanıt oranı ise %31'e %6 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ortanca sağkalımlar sırası ile 26,4 ay, 21,8 ay olarak gerçekleşmiş ve istatistiksel anlamlı fark ($p=0,051$) görülebilmiştir¹⁸. Bu durum IFN sonrası progresyon gelişen hastaların da TKİ kullanmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmanın 2009'da güncel verileri açıklandığında IFN grubundaki hastaların diğer tedavileri (sunitinib

%33, diğer anti-VEGF %32) aldığı saptanmıştır. Başka tedavi almamış sadece sunitinib almış 193 hasta ve sadece IFN almış 162 hasta tespit edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Sadece sunitinib almış grubun genel sağkalımı 28,1 ay iken IFN almış grupta 14,1 ay bulunmuştur ($p=0,003$)⁶. Bizim çalışmamızda mRHK olup sunitinib alan hastaların sağ kalımları incelendiğinde PS 15 ay olarak bulundu. Hastaların genel sağkalımları ise Motzer ve ark.'ın çalışmasıyla benzer olarak bulundu.

Sternberg ve ark.'ı tedavi almayan 233 hasta ya da sitokin almış 435 metastatik bRHK hastasını dahil ettikleri çalışmalarında pazopanib ile plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki hastaların hepsi değerlendirildiğinde pazopanib alan grupta PS 9,2 ay iken plasebo grubunda 4,2 ay bulunmuştur ($p<0,0001$). Çalışmadaki daha önceden tedavi almamış 233 hasta ayrıca değerlendirildiğinde pazopanib grubunun PS 11,1 ay, plasebo grubunun ise 2,8 ay olarak bulunmuştur ($p<0,0001$) (137). Ayrıca sitokin almış olan pazopanib grubunda PS 7,4 ayken plasebo grubunda PS 4,2 ay ($p<0,001$) saptanmıştır¹⁹. Sunitinib ile karşılaştırıldığı (COMPARZ) çalışmada benzer sağkalım oranları (pazopanib: 8,4 ay, sunitinib: 9,5 ay) saptanırken pazopanibde daha iyi hayat kalitesi elde edilmiştir²⁰. Diğer çalışmada (PISCES) ise hastaların yan etkiler nedeniyle pazopanibi sunitinibe tercih ettikleri görülmüştür²¹. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise pazopanib alan hastaların PS 15 ay olarak bulundu. Genel sağkalımları değerlendirildiğinde 24 ay olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda 01.12.2010-30.04.2018 arasında mRHK tanısı almış ve TKİ kullanmış olan 65 hastanın demografik, histopatolojik özellikleri ve tedavilerinin retrospektif olarak değerlendirmesi yapıldı. Hastalar birinci basamakta IFN- α tedavisi aldı ve sonraki basamakta TKİ tercihleri değerlendirildi. Tedavi cevaplarında, IFN- α sonrası tedavi seçeneklerinden sunitinib ve pazopanib kullanan hastalar karşılaştırıldı. Literatürde TKİ kullanımı plasebo ve IFN- α ile karşılaştırılmış GS ve PS üzerinde daha etkin olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer sağkalım sonuçlarına ve genel yan etki profilleri de rastlandı.

Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 15.05.2018
Karar No: 2018-9/16

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.Ş., E.Ç.; Veri toplama ve işleme: A.Ş.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.Ş., E.Ç., S.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.Ş., E.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların herhangi bir destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP. A Randomized Trial of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy. *New England Journal of Medicine* 2014;371(4):389–90.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
3. Hung T-W, Chen P-N, Wu H-C, et al. Kaempferol Inhibits the Invasion and Migration of Renal Cancer Cells through the Downregulation of AKT and FAK Pathways. *Int J Med Sci* 2017;14(10):984–93.
4. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009;182(5):2172–6.
5. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993;20(2):303–21.
6. Robert J. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353(9146):14–17.
7. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317–20.
8. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4991–5004.
9. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4726–34.
10. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245–57.
11. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113(1):78–83.
12. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769–74.
13. 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.
14. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80.
15. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* 2008;54(1):133–40.
16. Wagener N, Edelmann D, Benner A, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS ONE* 2017;12(9):e0184173.
17. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–24.
18. 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.
19. 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.
20. Cella D, Beaumont JL. Pazopanib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2016;8(1):61–9.
21. 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.

