

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SON 5 YILDA PARSİYEL NEFREKTOMİ
AMELİYATI YAPILAN HASTALARIN
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI
İNSİDANSI VE BUNLARIN PADUA
RENAL NEFROMETRİ SKORU İLE
İLİŞKİSİ**

DR. İBRAHİM TOPÇU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. FATİH OĞUZ

MALATYA-2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**SON 5 YILDA PARSİYEL NEFREKTOMİ
AMELİYATI YAPILAN HASTALARIN
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI
İNSİDANSI VE BUNLARIN PADUA
RENAL NEFROMETRİ SKORU İLE
İLİŞKİSİ**

DR. İBRAHİM TOPÇU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. FATİH OĞUZ

MALATYA-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLoların DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖBREK ANATOMİSİ	3
2.2. RENAL HÜCRELİ KANSER	5
2.2.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	5
2.2.2. ETYOLOJİ	6
2.2.3. PATOLOJİ	9
2.2.3.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom	12
2.2.3.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom	13
2.2.3.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom	13
2.2.4. EVRELEME VE KLASİFİKASYON	14
2.2.4.1. Evreleme	14
2.2.4.2. Anatomik Klasifikasyon Sistemleri	17
2.2.5. TANI	19
2.2.5.1. Semptom ve Fizik Muayene	19
2.2.5.2. Laboratuvar İncelemesi	20
2.2.5.3. Radyolojik Bulgular	20
2.2.6. PROGNOStİK FAKTÖRLER	26
2.2.7. TEDAVİ	30
2.2.7.1. Lokalize Hastalık Tedavisi	30
2.2.7.2. İlerlemiş/Metastatik Hastalık Tedavisi	36
3. MATERYAL VE METOD	40
3.1. PARSİYEL NEFREKTOMİ TEKNİĞİ	40
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKÇA	55

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım 2013 yılından itibaren uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca ilgisini, bilgisini ve tecrübesini aktaran tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Fatih Oğuz'a;

Bizden kıymetli deneyimlerini ve bilgilerini esirgemeyen, bugüne kadar yetiştirmiş olduğu üroloji uzmanlarına beni de ekleyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali Güneş'e;

Yine eğitim hayatım boyunca bilgisi ile katkı sağladığı gibi tecrübesi ile de yol gösteren hocalarım Doç. Dr. Ali Beytur, Doç Dr. İlhan Geçit, ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Çamtosun'a;

Asistanlık eğitimim boyunca belirli zamanlarda bilgisi ile katkı sağlayan hocalarım Doç. Dr. Ramazan Altıntaş, Doç. Dr. Cemal Taşdemir ve Uzm. Dr. Hüseyin Çelik'e;

Beş yıllık asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere üroloji kliniği personellerine;

Doktorluğun temel becerilerini aktaran Hacettepe Üniversitesi öğretim üyelerine;

Son olarak da hayatım boyunca benimle ilgilenen, sevincimi ve üzüntümü paylaşan aileme ve değerli eşim Azime Duygu TOPÇU'ya sonsuz teşekkürler...

Dr. İbrahim TOPÇU

ÖZET

SON 5 YILDA PARSİYEL NEFREKTOMİ AMELİYATI YAPILAN HASTALARIN NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İNSİDANSI VE BUNLARIN PADUA RENAL NEFROMETRİ SKORU İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde renal kitle nedeni ile nefron koruyucu cerrahi olan parsiyel nefrektomi yapılan hastalar geriye dönük tarandı. Hastalar arasında preoperatif nötrofil/lenfosit oranının nefrometri skorlarından en sık kullanılanı olan PADUA skorlama sistemi ile ilişkisine bakılması amaçlanmıştır. Kriter olarak tümörlerin evresi, boyutu, histolojik derecesi, PADUA skoru, preoperatif ve postoperatif hemoglobin, trombosit ve nötrofil/lenfosit oranları, kanama miktarları alındı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 51 hasta ve 52 renal kitle dahil edildi. Bu kitlelerin 5 tanesi laparoskopik, 47 tanesi de açık teknik ile eksize edildi. Hastalara preoperatif ve postoperatif nötrofil/lenfosit oranları, PADUA skorları, kanama miktarları, patolojik tipleri, histolojik dereceleri açısından anlamlılık testi yapıldı.

Bulgular: Parsiyel nefrektomi yaptığımız hastaların yapılan istatistiksel karşılaştırılmasında histolojik derece, patolojik tip, PADUA skoru, preoperatif ve postoperatif nötrofil/lenfosit oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sadece yaş ile tümör boyutunun arttığı ve preoperatif nötrofil/lenfosit oranı ile kanama miktarının anlamlı olarak korele oldukları tespit edildi.

Sonuç: Parsiyel nefrektomi ameliyatı özellikle T1 erken evre tümörlerde güvenle uygulanabilen bir tekniktir. Ancak erken evre tümörlerde preoperatif nötrofil/lenfosit oranı prognostik bir faktör olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel nefrektomi, Renal kitle, PADUA nefrometri skoru, nötrofil/lenfosit oranı

ABSTRACT

NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO INCIDENCE IN PATIENTS WITH PARTIAL NEPHRECTOMY IN THE LAST 5 YEARS AND THE RELATIONSHIP WITH PADUA RENAL NEPHROMETRY SCORE

Aim: In this study, patients who underwent partial nephrectomy through the nephron sparing surgery for renal mass in our clinic were retrospectively screened. We aimed to evaluate patients by preoperative neutrophil to lymphocyte ratio incidence and the relation with PADUA scoring system, which is the widely used nephrometry score. Predictors of tumor stage, size, histological grade, PADUA score, preoperative and postoperative hemoglobin, platelet and neutrophil to lymphocyte ratio, bleeding quantities were taken as criteria.

Material and Method: 51 patients and 52 renal masses were included into the study. Of these, 5 and 47 were operated with laparoscopic and open surgery respectively. Significance test was performed in terms of preoperative and postoperative neutrophil to lymphocyte ratios, PADUA scores, bleeding quantities, pathological types and histological grades.

Results: No statistically significant difference was found in the histological grade, pathologic type, PADUA score, preoperative and postoperative neutrophil to lymphocyte ratios in the statistical comparison of patients with partial nephrectomy. Only age together with tumor size and preoperative neutrophil to lymphocyte ratio together with bleeding amount significantly correlated.

Conclusion: Partial nephrectomy is a technique that can be safely performed especially in T1 early stage tumors. However, we think that preoperative neutrophil / lymphocyte ratio can not be used as a prognostic factor in early stage tumors.

Key Words: Partial nephrectomy, Renal mass, PADUA nephrometry score, neutrophil / lymphocyte ratio

KISALTMALAR

RHK	:Renal Hücreli Karsinom
NKC	:Nefron Koruyucu Cerrahi
PN	:Parsiyel Nefrektomi
LPN	:Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi
RN	:Radikal Nefrektomi
LRN	:Laparoskopik Radikal Nefrektomi
PADUA	:Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification
VKİ	:Vücut-Kitle İndeksi
VHL	:Von Hippel Lindau
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ccRHK	:Şeffaf Hücreli RHK
pRHK	:Papiller RHK
kRHK	:Kromofob RHK
ISUP	:International Society of Urological Pathology
HIF- α	:Hipoksi Inducible Faktor-alfa
VEGF	:Vasküler Endotelial Growth Factor
IUAC	:International Union Against Cancer
GFH	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
USG	:Ultrasonografi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
CRP	:C-Reaktif Protein
SSIGN	:Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis score
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
PCS	:Pozitif Cerrahi Sınır
SN	:Sitoredüktif Nefrektomi
IFN	:İnterferon
EAU	:European Association of Urology

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1: Gerota fasyası ve böbreği çevreleyen yapılar	4
Şekil 2 Böbreğin makroskopik görüntüsü	5
Şekil 3: Nefrometri skorlama sistemlerinin şematik görüntüsü	18
Şekil 4: USG'da örnek renal kitle görüntüsü	21
Şekil 5: Sağ böbrek posteromedialinde ccRHK olan hastanın dinamik BT görüntüleri	22
Şekil 6: Sağ böbrek alt pol medialinde lokalize ccRHK olan hastanın MRG görüntüleri	24
Şekil 7: Açık veya laparoskopik parsiyel nefrektomi ameliyatında hastaya verilen flank pozisyonu	41
Şekil 8: Preoperatif nötrofil/lenfosit oranının PADUA risk gruplamasına göre ROC eğrisi	47
Şekil 9: Postoperatif nötrofil/lenfosit oranının PADUA risk gruplamasına göre ROC eğrisi	48

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: RHK potansiyel risk faktörleri	7
Tablo 2: WHO 2016 Renal Tümörlerin Güncel Sınıflaması	10
Tablo 3: Fuhrman Derecelendirme Sistemi	11
Tablo 4: 2017 TNM klasifikasyon sistemi	16
Tablo 5: TNM klasifikasyonuna göre RHK evrelendirilmesi	17
Tablo 6: PADUA Nefrometri Skorlama Sistemi	17
Tablo 7: R.E.N.A.L. skorlama sistemi	18
Tablo 8: Bosniak Kist Sınıflaması	25
Tablo 9: RHK'in 3 alt tipinin temel prognostik karakterleri	27
Tablo 10: Evreye ve histolojik derecelendirmeye göre kansere spesifik sağ kalım	27
Tablo 11: RHK nedeni ile opere edilen hastaların kanser alt tiplerine göre kansere spesifik sağ kalımları	27
Tablo 12: Memorial Sloan – Kettering Cancer Center nomogramı	29
Tablo 13: Lokalize ve metastatik RHK'de kullanılan prognostik modellerin anatomik, histolojik ve klinik değişkenleri	30
Tablo 14: IMDC risk modellemesi	37
Tablo 15: Metastatik RHK'de IMDC risk sınıflamasına göre önerilen tedavi şeması	39
Tablo 16: Hastaların komorbidite durumlarına göre dağılımları	43
Tablo 17: Renal kitlelerin tümör evresine göre dağılımları	44
Tablo 18: Tümörlerin histolojik sınıflamasına göre dağılımı	45
Tablo 19: Tümörlerin Fuhrman dereceleme sistemine göre dağılımı	46
Tablo 20: Yaş ile Patolojik alt tip arasındaki istatistiksel analiz	49

1. GİRİŞ

Böbrek tümörleri erişkin çağdaki bütün kanserlerin % 2-3'ünü oluşturur (1) ve batı toplumlarında daha sık görülürler. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile böbrek tümörü insidansında artış yaşanmaktadır (2). Renal Hücreli Karsinomlar (RHK) en sık görülen böbrek tümörleridir ve böbrek tümörlerinin yaklaşık olarak % 85 ini oluşturmaktadır (3). Erken evrede yakalanan hastalarda cerrahi müdahale ile kür sağlanabilir ancak RHK olan hastaların yaklaşık % 20-30'u tanı anında metastatiktir. Ayrıca cerrahi yapılan hastaların % 20-40'ında da sonradan metastaz ortaya çıkmaktadır (4). Bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 10 un altındadır (5). Hastalığın prognozunu tahmin edebilmek için birçok anatomik, histolojik, moleküler ve klinik faktör bulunmaktadır (6).

Anatomik olarak tümörün büyüklüğü, lenf nodu varlığı, metastaz varlığı, histolojik olarak tümör alt tipi, nükleer derecelendirmesi, nadir görülen alt tip varlığı ve klinik olarak hastanın komorbidite varlığı, kanda ölçülen sedimentasyon hızı, trombosit sayısı, kalsiyum değeri, hemoglobin değeri gibi laboratuvar değerleri gibi faktörler ile prognoz öngörülelebilmektedir (6). En yaygın kullanılanları ise tümörün tipi, büyüklüğü, evresi ve hastanın performansdır. Moleküler faktörler son zamanların popüler araştırma konularındandır ancak hala tümör evresi ve derecesinden daha iyi prognoz belirleyici bulunamamıştır. Bu sebeple yeni prognostik faktörlerin araştırılmasına devam edilmektedir. Bu prognostik faktörlere nötrofil/lenfosit oranı da aday konumdadır.

Sistemik inflamasyon tümör gelişimi ve metastazın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Lökosit miktarı ve bunun alt tipleri inflamatuvar yanıtların bazılarında artmakta veya azalmaktadır. Buna bağlı olarak nötrofil/lenfosit oranı melanom (8), akciğer adenokarsinomu (9), mesane tümörü (10) gibi bazı solid tümörlerin (11) prognozunu tahmin etmek için araştırılmıştır.

Nefron koruyucu cerrahi (NKC) terimi ilk olarak Cleveland Klinik'ten Licht ve Novick tarafından 1993 yılında yazılan bir makalede kullanılmıştır ve makalede 1967-1991 yılları arasında 241 hastaya uygulanan tedavi sonuçları anlatılmaktadır (12). Daha sonrasında yaygınlaşan şekli ile Parsiyel nefrektomi (PN) ameliyatı nefron koruyucu cerrahi tedavi şeklidir ve T1a RHK için önerilen tedavi metodu haline gelmiştir (13). PN komplikasyonlarını ve hastalığın prognozunu öngörmek için çeşitli nefrometrik skorlar geliştirilmiştir ve en yaygın kullanılan nefrometri skorlama sistemi Ficarra ve

arkadaşları tarafından geliştirilen “Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification (PADUA)” skorlama sistemidir (14). Bu sistemde tümörün anatomik özelliklerine göre skorlama yapılmaktadır.

PADUA skorlama sisteminde tümörün böbrek ile ilişkisine bakılmaktadır. Bu ilişkiler tümörün büyüklüğü, toplayıcı sistem ile ilişkisi, böbreğin sinüs hattı ile ilişkisi, tümörün lateralizasyonu ve lokasyonudur (14). PADUA skorunun, hastanın PN ameliyatı sonrasındaki seyrini öngörmeye prediktif değeri olduğuna inanılmaktadır (14).

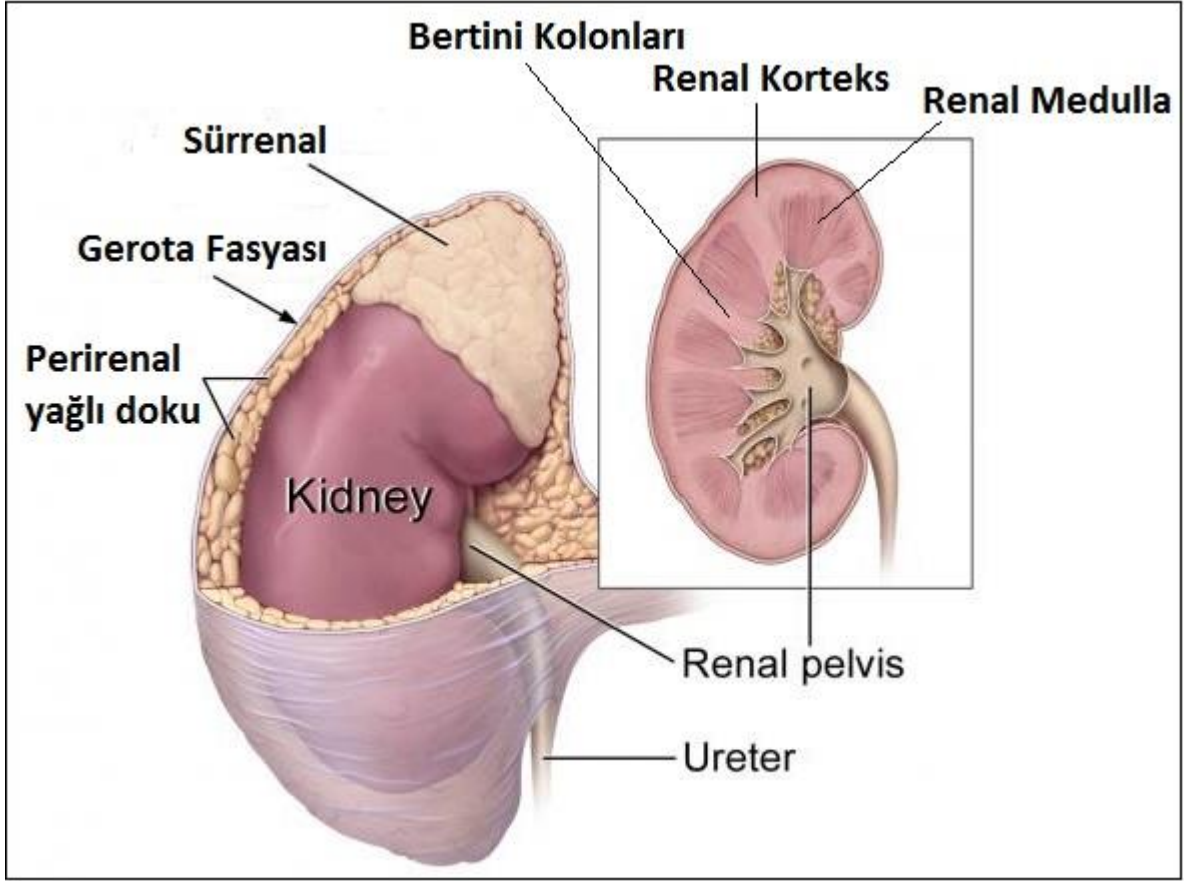
Bu tez çalışması ile kliniğimizde PN yapılan renal kitlelerin PADUA skorlama sistemi ile aldığı puan ve hastaların periferal tam kan sayımından elde edilen inflamatuvar yanıtın göstergesi olabilen Nötrofil/Lenfosit oranı karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılık bakıldı. Sonuçta bu oranın ve PADUA skorlama sisteminin PN planlanan hastalarda prediktif değer olarak kullanılabilirliğine bakılmıştır. PADUA skorlama sistemine göre yüksek risk taşıyan hastaların nötrofil/lenfosit oranının yüksek olduğu düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BÖBREK ANATOMİSİ

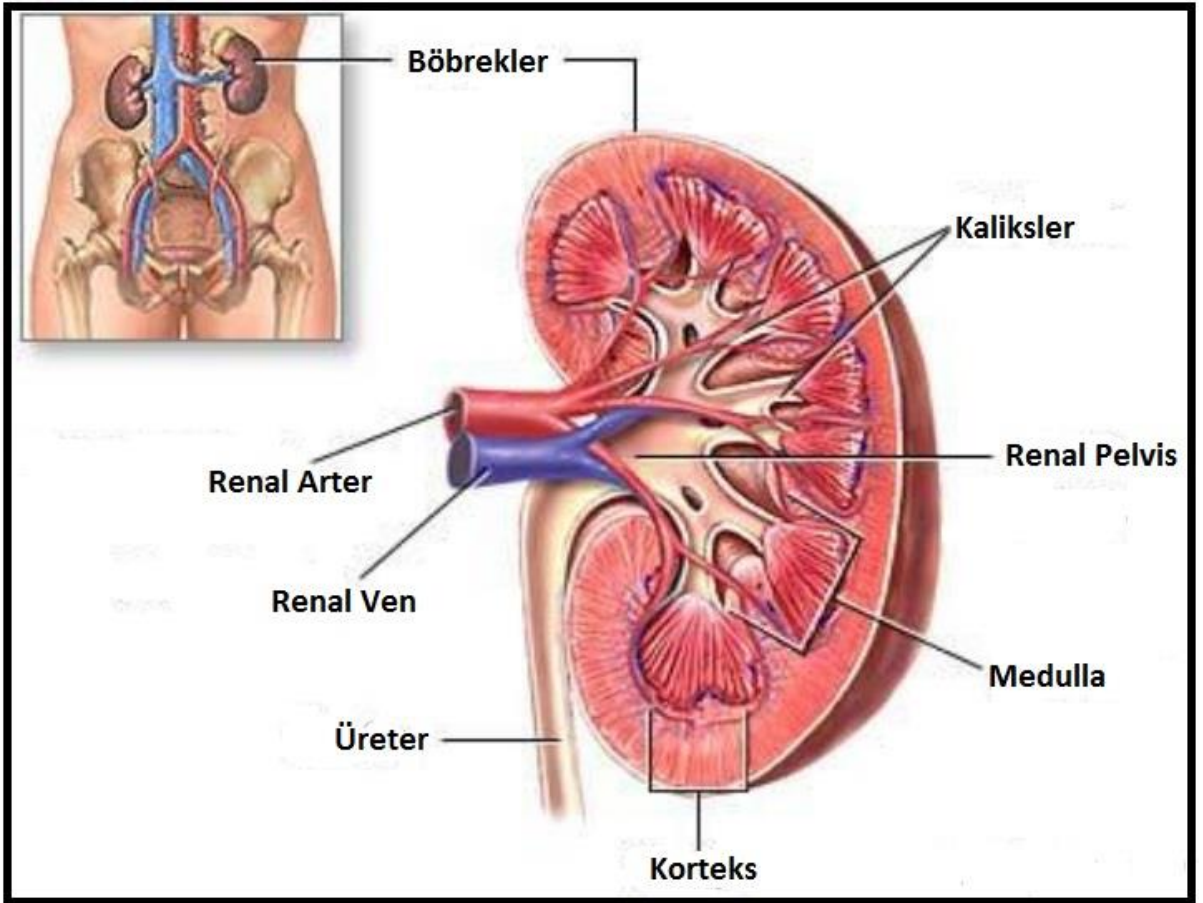
Böbrekler intraabdominal olarak karın arka duvarında psoas kasının önyüzünde ve retroperitoneal bölgede yerleşimlidir. Her iki böbrek de ortalama 12x6x3 cm boyutlarındadır. Her iki böbreğin üst polleri alt pollerine göre daha medialize ve daha posterior yerleşimlidir. Her iki böbrek hilusu medial bölgededir. Üst uçlar T12 vertebra, alt uçları L3 vertebra seviyelerine denk gelmektedir. Ancak sağ tarafta karaciğer olduğundan dolayı sağ böbrek sol böbreğe göre 1-2 cm aşağıda konumlanmıştır. Solunum ile korele bir şekilde aşağı ve yukarı doğru hareket edebilirler (15).

Böbreklerin dış yüzlerinde kapsula fibroza adı verilen fibröz bir tabaka mevcuttur ve nefronları sıkı bir şekilde sarar. Bu tabakanın hemen dışında yağdan oluşan bir tabaka vardır ve kapsula adipoza olarak adlandırılır. Her zaman böbreğin posteriorunda daha fazla bulunur. Adipöz tabakanın dışında da böbreğin her tarafını saran Gerota fasyası (fasiya renalis) bulunmaktadır. Bu yapı böbrek içi patolojileri sınırlayan ve böbreği dış patolojilerden büyük oranda koruyan önemli bir bariyerdir (16). Bu bariyerin de dışında pararenal yağ tabakası bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Gerota fasyası ve böbreği çevreleyen yapılar

Böbreğin makroskopik incelemesinde iki farklı bölüm göze çarpmaktadır: dış kısımda daha açık renkli olarak renal korteks ve iç kısımda daha koyu renkli ve çizgili görünen renal medulla. Ortadaki boşluk ise idrarın transport edildiği sinüs renalistir (17). Renal korteks, medulladaki piramidler arasında uzanır ve Bertini Kolonları olarak adlandırılırlar. Her iki böbrekte 1-2 milyon renal fonksiyon ünite olan nefron bulunur (16) (Şekil 1 ve 2).



Şekil 2: Böbreğin makroskopik görüntüsü

Medial yüzde bulunan renal hilus renal kaliksleri, renal pelvisi ve ana vasküler oluşumlar ile nöral yapıları içermektedir. Tümör yayılımının ana merkezidir ve tümör yayılımının değerlendirilmesinde önemli bir noktadır (15, 17) . Renal vaskülarizasyon değişken olmakla beraber genellikle tek bir renal arter ve tek bir renal venden oluşmaktadır.

2.2 RENAL HÜCRELİ KANSER

2.2.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Böbrek tümörleri erişkin çağdaki bütün kanserlerin % 2-3 ünü oluşturur (1). Renal Hücreli Karsinomlar (RHK) en sık görülen böbrek tümörleridir ve böbrek tümörlerinin yaklaşık olarak % 85 ini oluştururlar (3). Tüm ürogenital tümörler arasında da en sık 3. sırada görülürler (18).

Hastalar genellikle 50 - 70 yaş aralığında tanı alırlar ve erkeklerde bayanlara göre 2 kat daha sık görülür (19). Ülkemizde de bu orana yakın olarak görülür. 2012 yılında Avrupa'da yaklaşık 84.400 yeni RHK tanısı konuldu ve 34.700 kanser ilişkili ölüm görüldü (20). 1990'ların başında RHK ilişkili ölüm oranları sabit kalmaya başladı ve zaman içerisinde düşüşe geçti ancak hala bazı doğu Avrupa ülkelerinde ölüm oranlarında artış yaşanmaktadır (21). Amerika'dan elde edilen verilerde hastalık insidansında özellikle genç popülasyonda artış görülmektedir (22).

Erken evrede yakalanan hastalarda cerrahi müdahale ile kür sağlanabilirken, RHK olan hastaların yaklaşık % 20-30'unda tanı anında metastatik hastalığı bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi yapılan hastaların % 20-40'ında da sonradan metastaz ortaya çıkmaktadır (4). Metastatik hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 10'un altındadır (5). Son zamanlarda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin sık olarak kullanılması ile böbrek kitlesi insidansında artış görüldü ve bu kitleler çoğunlukla daha küçük boyutlu ve erken evre tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (23-26). Ancak bu artışın gerçek bir artış olmadığı, ileride tanı alacak olan hastaların erken saptanması olarak düşünüldüğü ve insidansın göreceli olarak arttığı düşünülmektedir (19). Yine de insidental olarak tanı konulan vaka sayısının artmasına rağmen mortalite oranlarında ciddi etkilenme gözlenmemiştir (23-25).

2.2.2 ETYOLOJİ

Etyolojide birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden başlıcaları sigara, obezite (27) ve hipertansiyondur. Birinci derece akrabasında RHK olması durumunda da risk artmaktadır (27). Bunların yanında mesleki maruziyet, diyet alışkanlığı, asetaminofen, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) (aspirin hariç) (28), nefrolitiasis (sadece erkeklerde etkilediği ortaya çıkmış) (29) ve viral hepatit (30-32) gibi birçok faktörün de risk oluşturabildiği düşünülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: RHK potansiyel risk faktörleri (33)

- Sigara
- Obezite
- Hipertansiyon
- İlaçlar (aspirin hariç NSAID gibi)
- Beslenme (özellikle et gibi pürinden zengin diyet)
- Mesleksi maruziyet (Demir, Çelik, Asbest, Petrol ve kadmiyum gibi)
- Radyasyon
- Böbrek hastalıkları (Hemodiyaliz, kazanılmış renal kistik hastalık)
- Organ nakilleri
- Genetik Faktörler

Hunt ve arkadaşlarının 2005 yılında 24 çalışmayı inceleyerek yaptıkları bir meta-analizde sigara kullanımının RHK gelişiminde risk olduğu gösterilmiştir. Sigara içenler ile hiç içmeyenler karşılaştırıldığında rölatif risk sigara içen grupta 1,39 (1,27-1,5) bulunmuştur. Erkek ve kadınlarda ise rölatif risk sırası ile 1.54 (1.42 – 1.68), 1.22 (1.09 – 1.36) olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmaya göre sigara uzun dönemde kümülatif etki ile RHK riskini arttırmaktadır (34). Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra riskin belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir (34, 35).

Bir diğer risk faktörü olan obezite ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre obezite ciddiyeti arttıkça risk artmakta ve bu risk artışı kadınlarda daha fazla olmaktadır (36). Bir çalışmada hastalar vücut kitle indeksine (VKI) göre 3 gruba ayrılmış ve en düşük VKI olan gruba göre orta grupta risk % 60 fazla iken, VKI en yüksek olan grupta ise 2 kat risk artışı hesaplanmıştır (37). Bir diğer çalışmada ise VKI 35-39 aralığında rölatif risk 1,89, 40'ın üstünde ise 2,79 olarak hesaplanmıştır (38). Ancak obezitede riskin nasıl arttığı bilinmemektedir. Obezlerde yağ miktarının artmasına bağlı olarak vücuttaki östrojen miktarı artmaktadır. Hayvan deneylerinde östrojenin böbrek kanserini indüklediği tespit edilmiştir. Obezlerde insülin like faktör de artış göstermekte ve bunun sonucunda apoptosis azalmaktadır (39).

Bir diğer majör risk faktörü de hipertansiyondur. Ancak bu hastalarda hipertansiyon için kullanılan ilaçların da RHK a neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı ile RHK riski de artmaktadır. Çalışmada diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üstünde olanlarda 70 mmHg'nın altında olanlara göre risk 2 kat artmaktadır. Benzer olarak sistolik basınç 150 mmHg'nın üstüne çıkınca risk % 60 artmaktadır (37). 13 çalışma üzerine yapılan

bir meta-analizde RHK ile hipertansiyonun ilişkisi kesin olarak ortaya konmuştur ve hipertansif hastalarda risk 1,75 olarak hesaplanmıştır (40).

Beslenme alışkanlıkları topluluklara göre farklılık göstermektedir. Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi RHK riskini arttırmaktadır. Deneysel çalışmalarda kırmızı etin heterosiklik aminleri arttırarak kanser riskini yükselttiğini göstermektedir. Bu ürünlerin fazla alınması yağ artışı ile obeziteye neden olabilmekteler, ayrıca protein miktarının artmasına bağlı olarak kronik böbrek yetmezliğine neden olurlar. Kronik böbrek yetmezliği de böbrek kanserleri için bir risk faktörüdür. Bunların yanında meyve sebze tüketimi ile böbrek kanseri riski azalmaktadır (41). Ek olarak C ve E vitaminleri ve kalsiyum ile demirin RHK gelişiminden koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Diğer risk faktörlerinden kronik böbrek yetmezliği ve buna bağlı olarak uygulanan diyaliz, böbreğin kazanılmış kistik hastalığı olan kişilerde de RHK gelişme riski yüksektir (42). Mekanizmaları net olarak bilinmemekle beraber üremik durumun kendisinin ve üremiye bağlı olarak bağışıklık sisteminin zayıflamasının etkili olduğu düşünülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonunda meydana gelen inflamasyon ile ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri ve nitrozaminler DNA hasarına neden olarak karsinogenezde rol oynayabilirler (43).

RHK de hem ailesel hem de sporadik formlar vardır. Aile hikayesi olanlarda RHK gelişme riski 4 kat artmaktadır. Ailesel sendromlarla görülen RHK genellikle bilateral ve multipl olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmalarda Von Hippel Lindau (VHL) ve Tuberoskleroz (TS) gibi gen mutasyonu olanlarda riskin yüksek olduğu tespit edilmiştir (27, 44). VHL sendromu birçok iç organda multipl tümörler ile seyreden genetik bir hastalıktır. Özellikle genç yaşlarda şeffaf hücreli RHK görülmektedir. Bu hastaların neredeyse yarısında bilateral böbrek kisti veya tümörü mevcuttur. Bu sendromdan sorumlu tutulan gen 3. kromozomun kısa kolundadır ve tümör baskılayıcı gendir. Tuberoskleroz ise cilt lezyonları, mental retardasyon, dirençli nöbetler, böbrek, karaciğer ve pankreasta kistler ile seyreden bir hastalıktır. Bu hastalarda da RHK riski artmıştır. RHK da bir diğer genetik form ise herediter papiller hücreli kanserdir,

Renal hücreli karsinomun diğer bir genetik formu, 7. kromozomdaki M protoonkojeninde mutasyon olan herediter papiller renal hücreli kanserdir. Sporadik olanlarda da bu gende mutasyon tespit edilmiştir (45).

Ancak tüm bunlara rağmen literatür risk faktörleri konusunda hala yetersiz kalmaktadır (46-48). Hafif alkol alımının riski azalttığı saptanmıştır ancak mekanizması henüz bilinmemektedir (49, 50). Sonuç olarak RHK riskini azaltmak için en etkili öneri sigaranın kesilmesi ve kilo verilmesidir (51).

2.2.3 PATOLOJİ

Renal Hücreli Karsinomlar 1980 yılına kadar şeffaf hücreli, granüler hücreli, tübülöpapiller ve sarkomatoid veya onkositomlar olarak sınıflandırılırdı. 1985 yılında önce kromofob varyantın, sonrasında da eozinofilik varyantın (52, 53) tespit edilmesi üzerine yeni bir sınıflandırma gereği ortaya çıkmıştır. Bu yeni patolojik sınıflandırmada granüler ve sarkomatoid varyantlar kaldırılmıştır ve bunların RHK'larda özellik olarak bulunabileceği eklenmiştir. 1995 yılında ise Weiss ve arkadaşları tarafından yeniden gözden geçirilerek kromofob hücreli karsinom yeni bir alt tip olarak yerini almış, granüler hücreli tümörler yeniden sınıflamaya dahil edilmiş ve sarkomatoid değişikliklerin kötü diferansiye tümöre işaret ettiği bildirilmiştir (54, 55). 2004 yılında değiştirilen sınıflandırma sistemi 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toplantısında yeniden ele alındı (Tablo 2) (56, 57) ve RHK 3 ana alt tipe ayrıldı; Şeffaf hücreli (ccRHK), Papiller (pRHK, Tip 1 ve 2) ve Kromofob (kRHK). Bu sınıflama sitogenetik ve genetik özelliklere göre yapılmıştır (56, 57).

Tablo 2: WHO 2016 Renal Tümörlerin Güncel Sınıflaması (56)

<p>Renal Hücreli Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Şeffaf hücreli RHK• Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi• Papiller RHK• Herediter leiomyomatozis ilişkili RHK• Kromofob RHK• Toplayıcı sistem RHK• Renal medüller karsinoma• MIT ailesel transloke RHK• Suksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili RHK• Müsinöz tübüler ve spindle hücreli karsinoma• Tübülökistik RHK• Akkiz kistik renal hastalığa bağlı RHK• Şeffaf hücreli papiller RHK• Sınıflandırılmayan RHK• Papiller Adenoma• Onkositoma <p>Metanefrik Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Metanefrik adenoma• Metanefrik adenofibroma• Metanefrik stromal tümör <p>Çocukluk çağı Nefroblastik ve kistik tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Nefrojenik kalıntılar• Nefroblastoma• Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma• Pediatrik kistik nefroma <p>Mesenkimal tümörler</p> <p>Çocukluk çağı mesenkimal tümörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Şeffaf hücreli sarkoma• Rabdoid tümör• Konjenital mesoblastik nefroma• İnfantta Kalsifiye renal tümör	<p>Erişkin çağı mesenkimal tümörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Leiomyosarkom• Anjiyosarkom• Rabdomyosarkom• Osteosarkom• Sinovial sarkom• Ewing sarkomu• Anjiyomyolipom• Epiteloid anjiyomyolipom• Leiomyom• Hemanjiyom• Lenfanjiyom• Hemanjiyoblastom• Juxtaglomerüler hücreli tümör• Renomedullar interstisyel hücreli tümör• Schwannoma• Soliter fibröz tümör <p>Epitelyal ve stromal tümör ailesi</p> <ul style="list-style-type: none">• Kistik nefroma• Mixed epitelyal ve stromal tümör <p>Nöroendokrin tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• İyi diferansiye nöroendokrin tümör• Geniş hücreli nöroendokrin karsinom• Küçük hücreli nöroendokrin karsinom• Feokromasitoma <p>Diğer tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Renal hematopoietik tümörler• Kök hücre tümörleri <p>Metastatik Tümörler</p>
---	--

RHK'lar makroskopik olarak çoğunlukla yuvarlak veya oval şekilli olup parankim ve fibröz dokudan oluşan psödokapsül ile çevrilidir. Sarkomatoid değişiklik içerenler haricinde infiltratif davranış göstermezler (58).

RHK'ların yaklaşık % 10 unda renal ven veya vena kava inferior trombüsü ya da venöz invazyon mevcuttur (59, 60). Lenfatik yolu kullanarak bölgesel lenf nodlarına yayılabilirler. Hematojen yolla en fazla akciğer olmak üzere karaciğer, kemikler, sürrenal, karşı böbrek ve diğer organlara metastaz yapabilirler.

RHK'ların tamamı renal tübüler epitel hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır, şeffaf hücreli RHK'lar çoğunlukla proksimal tübüler hücrelerden köken alırken, papiller ve kromofob RHK'ların daha distal kısımlardan geliştiği düşünülmektedir (54).

Histopatolojik tanımlama RHK tipinin yanında; nükleer grade, sarkomatoid değişiklikler, vasküler invazyon, tümör nekrozu, toplayıcı sistem ya da perirenal yağlı doku invazyonu, T veya N kategorisini içermektedir.

Nükleer grade, hücre çekirdeğinin özellikleridir ve bu özellikler tümörler arasında farklılık göstermektedir. Hücre çekirdeğinin büyüklüğü, şekli, nükleer membranın düzensizliği, çekirdekçiğin belirgin olup olmamasına göre derecelendirmeler oluşturulmuştur ve son zamanlara kadar bu derecelendirme sistemlerinden en çok kabul göreni Fuhrman sistemi (Tablo 3) olarak kabul edilmekteydi. Bu sisteme göre küçük büyütmede (10x) kolaylıkla ayırt edilebilen pleomorfizm ve multilobülasyon nükleer grade 3 veya 4, kabul edilirdi. Grade 1 ve 2 için ise büyük büyütme (40x) gereklidir. Ancak son zamanlarda dört katmanlı DSÖ/ISUP (International Society of Urological Pathology) derecelendirme sistemi Fuhrman derecelendirme sisteminin yerini almaktadır (56, 57).

Tablo 3: Fuhrman Derecelendirme Sistemi

Grade 1	Küçük yuvarlak nükleus (10µm'den küçük), belirsiz nükleol
Grade 2	Daha iri (15µm) nükleus, 10x büyütme ile seçilemeyen ya da zorlukla seçilen nükleol
Grade 3	İri (20µm) nükleus, 10x büyütme ile rahatça izlenen belirgin nükleol
Grade 4	Geniş ve düzensiz pleomorfik nükleus, tek veya çok sayıda belirgin makronükleol

2.2.3.1 Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Tüm RHK'ların % 70-80 ini oluştururlar ve vasküleritesi zengin tümörlerdir. Mikroskopik olarak berrak, granüler veya her iki hücre tipi birden vardır. İsmi histolojik inceleme için hazırlık aşamasında kullanılan maddelerden dolayı sitoplazmanın boşalması sonucunda şeffaf görünmesinden alır.

Tümör genellikle iyi sınırlı ve kapsülsüzdür ve perirenal yağ dokusu veya renal veni invaze edebilir. Kesit yüzeyi genellikle altın sarısı renginde ve bazen hemorajik ve nekrotik alanlar içerebilir. Altın sarısı rengin nedeni lipid içeriğinin fazla olmasıdır.

Bu tümörler çoğunlukla sitokeratin ve vimentin antikoları ile reaksiyon verir ve EMA pozitifdir. Ayrıca CK 8 ve 18 ile pozitif boyanırlar. Proksimal tübül epitel hücrelerinde eksprese edilen RCC antijeni ve tübül epitel hücrelerinde eksprese edilen CD10 antikoları ccRHK ve pRHK'le yüksek oranda reaksiyon gösterir ancak kRHK la reaksiyon göstermez (61).

Kromozom 3p kaybı ve 3p25 kromozomunda bulunan VHL gen mutasyonu sıklıkla bulunur. Ek olarak SETD2, BAP1 ve PBRM1 gibi tümör süpresör genlerinde de mutasyon bulunabilir. Bu genlerin özellikleri, ccRHK da sıklıkla delesyona uğrayan VHL geninin komşuluğunda tanımlanmış olmalarıdır (62).

VHL geni hücre siklusunda önemli bir role sahiptir. VHL proteini normal siklusta Hipoksi Inducible Faktor-alfa (HIF- α) yı yıkmaktadır. VHL yokluğunda bu yıkım gerçekleşmez ve çeşitli onkogenlerin aktivasyonuna neden olur. Bu genlerin bazıları Vasküler Endotelyal Growth Factor (VEGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transformator Growth Factor (TGF- α) ve Eritropoetin (EPO) dir (63, 64). Bu faktörlerden EPO paraneoplastik sendromlarından birisi olan eritrositozdan sorumludur.

Bu tip karsinomların yaklaşık % 5 inde sarkomatoid değişiklikler mevcuttur (54, 65). Sarkomatoid değişiklikler, bütün RHK alt tiplerinde olduğu gibi kötü prognozu gösterir.

Şeffaf hücreli RHK'lar diğer RHK tiplerine göre derece ve evreden bağımsız olarak daha kötü prognoza sahiptir (66-68). 5 yıllık sağ kalım oranları evre 1, 2, 3 ve 4 için sırası ile % 91, % 74, % 67 ve % 32'dir (69).

2.2.3.2 Papiller Renal Hücreli Karsinom

RHK'ların yaklaşık % 10-15 ini oluştururlar. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve edinsel kistik renal hastalıklarda daha sık rastlanılan RHK tipidir (54). Diğer RHK'lara göre daha fazla bilateral görülürler ve yaklaşık % 40'ı multipl odaklıdır (70).

Makroskopik olarak pRHK psödokapsül ile çevrelenmiş, sarı veya kahverengi renkli ve yumuşak yapıdadır. Mikroskopik görüntüleri klasik olarak lipid yüklü, köpüksü makrofaj içeren fibrovasküler odakların çevresinde neoplastik epitel hücreleri ile sarılı papiller yapılardır. Hücre sitoplazmaları eozinofilik, amlofilik veya parsiyel olarak şeffaf görünebilirler. Ayrıca muhtemelen VHL gen mutasyonu olmadığından dolayı hipovasküler tümörlerdir (58, 71).

Papiller RHK 2 alt tipe ayrılır (56); Tip 1 ve 2. Bu tipler klinik ve biyolojik olarak birbirinden ayrılmıştır; tip 1 pRHK da MET germline mutasyonu ile aktivasyonu ile ilişkiliyken ve tip 2 pRHK ise NRF2-ARE yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir (72). Ayrıca Tip 1 pRHK tipik olarak egzofitik yerleşimlidir, sferik büyümüştür, psödonekrotik değişiklikler içerir ve psödokapsül ile çevrilidir.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografide santral hipodens alan ve bu alanı çevreleyen canlı tümör dokusu olarak görünürler ve bu görüntü tipik olarak kontrast tutan serpijinöz kenarlı kitle olarak tanımlanır (73).

Şeffaf hücreli RHK ile karşılaştırıldığında organ sınırlı olma ihtimali daha yüksektir ve daha yüksek 5 yıllık sağ kalımı mevcuttur (74). Tip 1, tip 2 e göre daha fazla görülür ve daha iyi prognoza sahiptir. Tanı anında genellikle Tip 1 pRHK'ler erken evrede olurken tip 2 tümörler ileri evrededir (56, 75).

2.2.3.3 Kromofob Renal Hücreli Karsinom

İlk olarak 1985 yılında Thoenes tarafından tanımlanan bu tip, RHK'ların yaklaşık % 4-5'ini oluşturur (52, 76). Toplayıcı kanalın kortikal kesiminden kaynaklanırlar (54).

Makroskopik olarak genellikle açık ten renginde, homojen ve solid, kapsülsüz, iyi sınırlı ve kortikal yerleşimli kitlelerdir. Mikroskopik olarak solid büyüme paterni

gösterirler ve yapılar fibrovasküler septasyonlar ile birbirinden ayrılmıştır. Bazen onkositom ve düşük evreli ccRHK'larda olduğu gibi tübüler büyüme gösterip merkezi skar içerebilirler. Hücreler çoğunlukla şeffaf, eosinofilik veya her ikisinin karışımı şeklinde görünürler, perinükleer halo görünümü tipiktir. Fuhrman derecelendirme sistemi ile derecelendirilemezler çünkü doğal olarak nükleer atipi mevcuttur. Bundan dolayı alternatif bir derecelendirme sistemi amaçlanmasına rağmen henüz bulunamamıştır (57). Yeni sınıflandırma sistemi ile onkositik kromofob tümörü kRHK ile birleştirilmiştir. Tipik genetik değişiklikler Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 veya 21. kromozomdaki delesyonlardır (57, 77).

Bu tümörlerin prognozu diğer 2 alt tip RHK'a göre daha iyidir ve 5 ile 10 yıllık sağ kalımları % 90'ın üzerindedir (78-80). Metastatik olgularda dahi yavaş seyirli oldukları gösterilmiştir.

2.2.4 EVRELEME VE KLASİFİKASYON

2.2.4.1 Evreleme

İlk evrelendirme sistemi 1958 yılında Flock ve Kadesley tarafından tümörün fiziksel özellikleri ve yayılımına dayalı olarak yapılmıştır (81). Daha sonra bu sistem üzerine vasküler ve lenfatik tutulum eklenerek 1969 yılında Robson evrelendirme sistemi kullanıma girmiştir ancak bu sistemde lenfatik ve venöz sistemin bir arada evre 3 olarak değerlendirilmesinin prognozu öngörmede yetersiz kalmasından dolayı (82, 83), 1990 yılında International Union Against Cancer (IUAC) kuruluşu lokal ilerleme, nodal tutulum ve uzak metastazı ayrı olarak değerlendirildiği, anatomik sınırların daha ayrıntılı belirlendiği TNM sistemini önermiştir. Bu sayede hastalığın yaygınlığı daha doğru evrelendirilmeye başlanmıştır (84, 85). 1997 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) komitesi bu sistemde ilk revizyona gitmiştir (86). Sağ kalım açısından anlamlı fark oluşturmayan T1 evresindeki 2,5 cm lik boyut sınırını 7 cm e çıkarılmış (87, 88), diyafram üzerinde vena kava trombüsü bulunması T4 yerinde T3c olarak değiştirilmiştir. Ayrıca diyafram altı vena kava trombüsü ve renal ven tutulumu T3b olarak değiştirilmiştir. Ek olarak tümörlere evreleme sisteminde 4 cm barajı eklenmiştir (86). Mayo klinik tarafından 1593 hastada yapılan çalışmada tümör büyüklüğünün prognoz üzerine olan etkisi kanıtlanmıştır ve T1 evre tümörlerde Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC) yapılabileceği anlaşılmıştır(89, 90). Hafez ve arkadaşları NKC için optimal eşik değerinin 4 cm olduğunu, 4 cm den küçük tümörlerde daha iyi

prognoz ve sağ kalım sağlandığını göstermiştir (91, 92). Bu çalışmaların sonucunda 2002 TNM evrelendirilmesinde 4 cm eşik değer alınarak T1 evresi T1a ve T1b olarak ayrılmıştır (93).

2012 yılında yayınlanan evreleme sisteminin üzerine çok merkezli çalışmalar ile sistemin prognostik değeri araştırıldı (94, 95) ve son olarak 2017 yılında revize edildi (96) (Tablo 4). Tümör büyüklüğü, venöz invazyon, renal kapsüler invazyon, adrenal invazyon ve lenf nodu ve uzak metastaz TNM klasifikasyon sistemine dahil edildi.

Ancak bu sistemde hala bazı belirsizlikler bulunmaktadır:

-Lokalize kanserlerde T1 alt gruplamasında 4 cm sınır değeri optimal olmayabilir.

-T2 tümörler için boyutun sınıflandırılmasının değeri hala tam anlamıyla sorgulanmadı (97)

-2002 versiyonundan itibaren renal sinüs yağlı doku invazyonu pT3a olarak sınıflandırıldı

-Renal sinüs yağlı doku invazyonu perinefritik yağlı doku invazyonundan daha kötü prognoza sahip olabilir ancak aynı pT3a grubuna yerleştirilmişlerdir (98-100)

-T sınıflamasının alt grupları çakışabilmektedir (pT2b, pT3a, pT3c ve pT4) (95)

-Uygun M evrelemesi için preoperatif görüntüleme (toraks ve abdominal tomografi) yapılmalıdır (101, 102).

Tablo 4: 2017 TNM klasifikasyon sistemi

T- Primer Tümör	
Tx	Primer tümörün varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir.
T0	Primer tümör saptanamamıştır
T1	Tümör böbreğe sınırlıdır ve en uzun ölçüsü 7 cm ve altındadır
	T1a Tümör 4 cm ve altındadır
	T1b Tümör 4 cm'nin üstünde ve 7 cm ve altındadır
T2	Tümör böbreğe sınırlıdır ve en uzun ölçüsü 7 cm'nin üstündedir
	T2a Tümör 7 cm üstünde ve 10 cm ve altındadır
	T2b Tümör 10 cm'den büyüktür ve böbreğe sınırlıdır
T3	Tümör majör venlere ya da perinefritik dokulara uzanır ancak ipsilateral sürrenal dokuya ulaşmamıştır, gerota fasyasını geçmemiştir
	T3a Tümör renal ven veya dallarına (kas tabakası içeren dalları) uzanmıştır ya da perirenal ve/veya renal sinüs yaşı dokuya invazedir ancak gerota fasyasını geçmemiştir.
	T3b Tümör diyafram altı vena kavaya ulaşmıştır
	T3c Tümör diyafram üstü vena kavaya ulaşmıştır ya da vena kava duvarını invaze etmiştir
T4	Tümör gerota fasyasını geçmiştir (ipsilateral sürrenal dokuya bitişik uzanım dahil)
N – Rejyonel Lenf Nodu	
Nx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	Rejyonel lenf nodlarına metastaz var
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5: TNM klasifikasyonuna göre RHK evrelendirilmesi

Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre 4	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.2.4.2. Anatomik Klasifikasyon Sistemleri

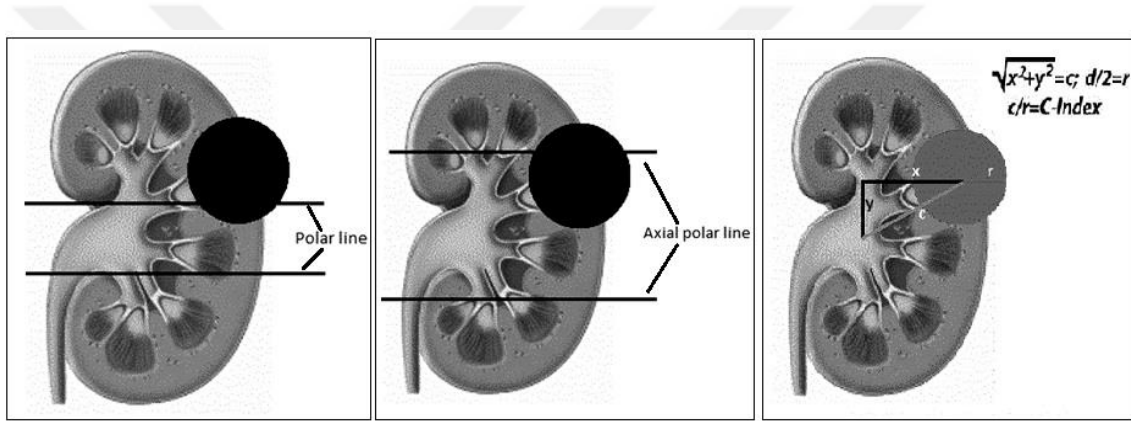
Renal tümörlerin objektif anatomik değerlendirilmesi amacı ile Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) nefrometri skorlama sistemi (Tablo 6), R.E.N.A.L. nefrometri skorlama sistemi (Tablo 7), C-index, Arterial Based Complexity (ABC) skorlama sistemi ve Zonal NePhRO skorlama sistemi kullanılmaktadır (103-105) (Şekil 3). Bu sistemler tümör büyüklüğü, endofitik/egzofitik olması, toplayıcı sisteme ve renal sinüse yakınlık ve anterior/posterior veya üst/alt pol yerleşimine göre hesaplanmaktadır. PADUA skorlama sistemi orijinal validasyonu 2009 yılında Ficarra ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (14).

Tablo 6: PADUA Nefrometri Skorlama Sistemi

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Max boyut	≤4 cm	4 cm< ve ≤7 cm	≥ 7 cm
Egzofitik/Endofitik	≥ % 50 egzofitik	<% 50 egzofitik	Tamamen endofitik
Sinüs çizgisine göre lokasyonu	Tamamen aşağı ya da yukarıda veya sinüs çizgisinin >% 50 dışında	Sinüs çizgisini kesiyor ya da sinüs çizgilerinin arasında kalıyor	-
Renal kenar	Lateral	Medial	-
Renal sinüs	İlişkisi yok	Renal sinüste lokalize	-
Toplayıcı sistem	İlişkisi yok	Sistemi itiyor ya da invaze	-

Tablo 7: R.E.N.A.L. skorumlama sistemi

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
<u>R</u> adius (max boyut)	≤4 cm	4 cm< ve ≤7 cm	≥ 7 cm
<u>E</u> gzofitik/Endofitik	≥ % 50 egzofitik	<% 50 egzofitik	Tamamen endofitik
<u>N</u> earest (Toplayıcı sisteme yakınlık)	≥ 7 mm	4 mm< ve ≤7 mm	≤4 mm
<u>A</u> nterior/posterior	Puanlandırılmaz, a.p.x ve h ile simgelenirilir		
<u>L</u> okasyon (polar çizgiye göre)	Polar çizgilerin tam altı ya da üstünde	Polar çizgileri çaprazlar	Polar çizgileri >% 50 fazlası çaprazlar ya da polar çizgiler arasında kalır



Şekil 3: Nefrometri skorumlama sistemlerinin şematik görüntüsü; A: R.E.N.A.L Nefrometri sisteminde tümörün polar hatta göre yerleşimi. B: PADUA skorumlamasında tümörün aksiyel polar hatta göre yerleşimi. C: C indeksi yönteminde mesafeler ve hesaplama yöntemi (106).

Bu sistemlerin kullanılması NKC veya tümör ablasyon tekniklerinin kullanımında objektif değerlendirmeye yardımcı olmaktadır. Bu araçlar tedavi planlaması, hasta danışmanlığı ve parsiyel nefrektomi ve tümör ablasyon serilerini karşılaştırmaya olanak sağlamaktadır. Ancak tedavi seçeneklerini belirlerken anatomik skorların yanında hastanın genel durumu ve cerrahın tecrübesi de göz önüne alınmalıdır.

2.2.5. TANI

2.2.5.1. Semptomlar ve Fizik Muayene

Birçok renal kitle, böbrekler retroperitoneal yerleşimli organlar olduklarından dolayı geç evrelere kadar asemptomatik kalabilmektedir. RHK'lerin yarısından çoğu başka hastalıkları veya semptomları araştırırken tesadüfen görüntüleme yöntemlerinde tespit edilirler (95, 107). Klasik tanı triadı flank ağrı, gross hematüri ve palpable abdominal kitledir ancak bu triad oldukça nadir gözlenir (% 6-10) ve bu triadın olması histolojik açıdan agresif ve ilerlemiş hastalığı işaret eder (108, 109).

Semptomatik RHK'ların yaklaşık % 30'unda paraneoplastik sendrom (PNS) bulunur (110). Bu semptomlar bazen tanının gecikmesine neden olabildiği gibi ciddi sonuçlara da neden olabilmektedir. En sık ortaya çıkan PNS'ler; hipertansiyon, kilo kaybı, zayıflık, pireksi, amiloidoz, anemi ya da polisitemi, trombositoz, hiperkalsemi ve nöromyopatidir. Normalde fizyolojik olarak böbreklerden salınan renin, EPO, bazı prostoglandinler ve böbrek tarafından aktifleştirilen D vitamini aynı şekilde tümör hücreleri tarafından da salınır veya aktive edilirler. Bunun yanında normalde böbrekten salınmayan parathormon, insülin, hCG, bazı sitkonler ve inflamatuvar mediyatörler RHK hücreleri tarafından salgılanabilmektedir (111, 112). Paraneoplastik eritrositozun en sık nedeni RHK'dur. Bu eritrositoz bölgesel renal hipoksiye bağlı olarak EPO üretiminin indüklenmesinden kaynaklanabileceği gibi VHL protein üretimindeki defekte bağlı da olabilir (113). RHK hastalarında hiperkalsemi % 10-15 civarında görülür ve nedeni parathormon benzeri peptid üretimine ve buna bağlı ortaya çıkan kemik yıkımı ile D vitamininin etkisi ile ortaya çıkabilmektedir (112, 114). Hiperkalsemiye bağlı olarak halsizlik, bulantı ve kusma görülebilir. Fizik muayenede kas tonusunda ve reflekslerde azalma gözlenebilir. Hipertansiyon ise kitlenin böbrek damarlarına bası yapmasına ya da bizzat tümör tarafından renin salgılanmasındaki artışa bağlı olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık % 40'ında görülebilmektedir (111). Bu sendromlardan sadece hiperkalsemi olması durumunda medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların RHK'i tedavi edildiğinde bu sendromlar da kaybolmaktadır.

Bazı hastalar da kemik ağrısı, inatçı öksürük, karın ağrısı, dispne, kilo kaybı, ateş yüksekliği gibi metastaza bağlı semptomlarla başvurabilirler (115).

RHK tanısında fizik muayene bulguları oldukça kısıtlıdır. Ancak palpable intraabdominal kitle, palpable servikal lenf nodu ya da venöz invazyonu

düşündürebilecek bilateral alt ekstremite ödemi, bilateral akut varikozel gibi bulguların olması durumunda radyolojik değerlendirme istenmelidir.

2.2.5.2. Laboratuvar İncelemesi

Rutin istenen laboratuvar tetkikleri serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ve düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri ile koagülasyon parametreleri ve idrar analizidir (116). Medial yerleşimli kitlelerde ya da topalyıcı sisteme invaze tümörlerde ürotelyal karsinomu atlamamak için sitolojik çalışma ya da mümkünse endoskopik inceleme yapılmalıdır.

Nükleer çalışma ile böbrek fonksiyonuna aşağıdaki durumların varlığında bakılmalıdır (117, 118):

- Artmış serum kreatinin düzeyi ya da azalmış GFH varlığında;
- Soliter böbrek veya multipl, bilateral tümör olguları gibi renal fonksiyonun çok önemli olduğu durumlarda;
- Gelecekte renal hasar gelişebilecek komorbiditesi olan hastalarda bakılmalıdır.

RHK tanısında kullanabilmek için uygun serum tümör belirleyicileri uzun süre araştırılmış ancak bugüne kadar özgül ve duyarlı bir belirteç bulunamamıştır. Bu amaçla eritrosit sedimentasyon hızı, serum ferritin, eritropoetin ve renin kullanılmıştır ancak fazla bir değeri bulunamamıştır.

2.2.5.3. Radyolojik Bulgular

Renal kitleler çoğunlukla başka bir hastalık ya da semptom amacı ile çekilen abdominal ultrasonografi (USG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda insidental tespit edilmektedir (107). Görüntüleme yöntemlerinde renal kitleler solid veya kistik olarak sınıflandırılırlar.

Solid kitleler için en önemli malignite kriteri takiplerde boyutunda meydana gelen artıştır (119).

-*Ultrasonografi (USG)* tetkiklerinde insidental olarak % 0,18-0,8 oranında renal yer kaplayıcı lezyon tespit edilmektedir ve tüm tümörlerin neredeyse % 83'ü bu şekilde tespit edilmektedir (120). USG ile küçük lezyonların saptanması ve tanınmasında düşük sensitiviteli olsa da yaygın kullanımını nedeni ile RHK erken tanısında önemli rol

oynamaktadır. Ancak tetkik başarısı kullanıcı ile değişkenlik gösterir. Kitlenin büyüklüğü, lokalizasyonu ve ekojenitesi USG başarısı için önemlidir. Bazı durumlarda BT ile tam olarak tanımlanamayan kitlelerin içeriğinin değerlendirilmesinde de ek tetkik olarak kullanılabilir. Ayrıca intraoperatif olarak intraparakrenal kitlelerin tespitinde de USG yardımcı olmaktadır.

RHK alt tiplerine bakacak olursak, ccRHK'lar tipik olarak böbrek korteksinden ekspansil olarak büyüyen, heterojen içyapıda ve hipervasküler tümörler olarak görünürler. Tip 1 pRHK'ların yarısından fazlası hipoekoik, kalanı da hiperekoik ya da izoekoik görünür. Dopler incelemesinde hipovasküler görünürler. Tip 2 pRHK'lar ise kistik veya nekrotik içerik nedeni ile heterojen görünürler, bazıları periferik



Şekil 4: USG'da örnek renal kitle görüntüsü

vaskülarizasyon gösterebilir. Kromofob RHK'lar homojen, hipovasküler, düzgün sınırlı tümörler olarak görünürler ve tipik olarak büyük boyutlara ulaşırlar dahi homojen ve hipovasküler görünümleri devam eder. Sarkomatoid değişiklik gösteren RHK'lar daha büyük, heterojen ve sınırları belirsiz özellik gösterirler (121) (Şekil 4).

Hastaların postoperatif takiplerinde USG ya da BT kullanılabilir. Takip aracına hastaya göre karar verilmelidir ancak özellikle 3 cm altındaki kitlelerde BT daha değerlidir. Ancak BT ile takiplerde özellikle genç hastalarda iyonize radyasyon etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

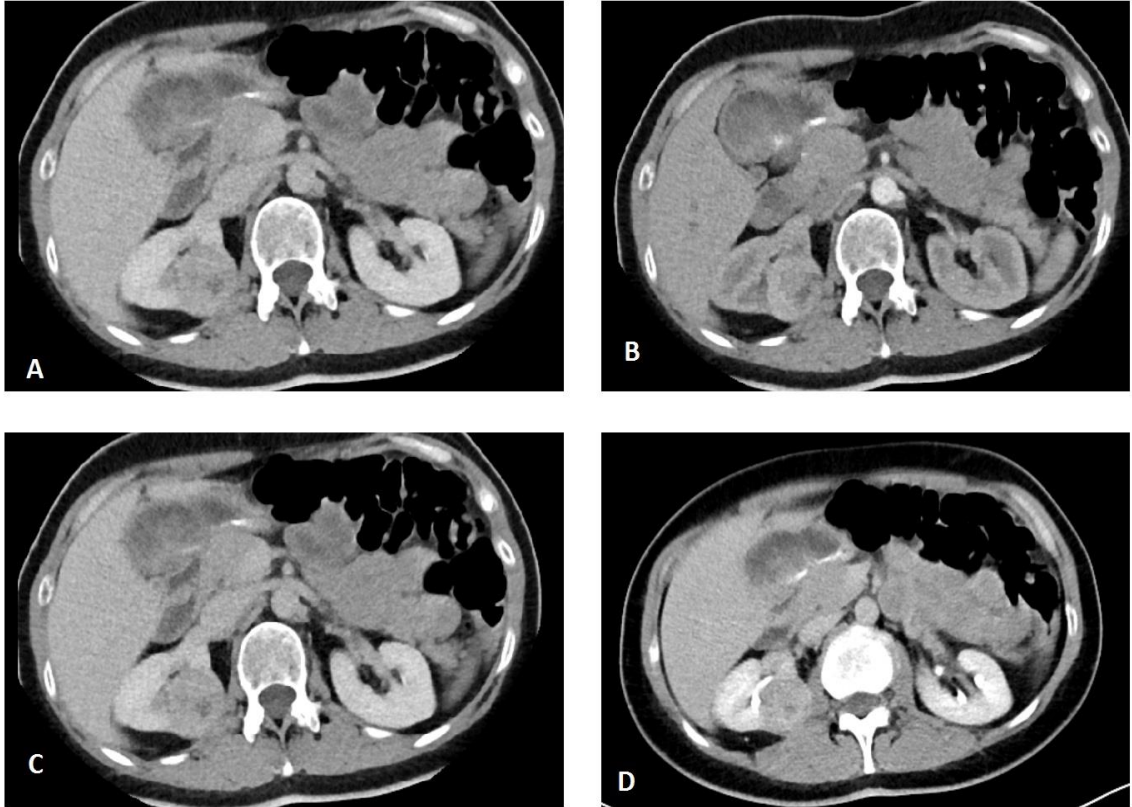
-*Bilgisayarlı Tomografi (BT)* USG ile şüpheli olarak değerlendirilen solid böbrek kanserlerinin kesin olarak teşhisine olanak sağlar (122, 123). BT tetkiki çekilirken kontrastsız + kontrastlı görüntüler alınarak bu görüntülerdeki Hounsfield üniteleri değerlendirilmelidir. Arada 15 birimlik fark olması anlamlı olarak kabul edilmektedir (124). Nonkontrast görüntülerde kist içerisinde kalsifikasyon olması malignite için bir gösterge olarak kabul edilebilmektedir. Dinamik çekilen BT'de (Şekil 5);

Arteryal Faz; kontrast madde enjeksiyonunu takiben 15-25 saniye aralığında ölçülür. Vasküleritesi yoğun tümörler bu fazda yoğun kontrastlanırlar.

Kortikomedüller Faz; kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonunu takiben 25-70. saniyeler arasında görülebilir. Bu faz RHK tanı ve evrelendirilmesinde önemlidir.

Nefrogram Fazı; kontrast maddenin intrarenal toplayıcı sistemden geçtiği 80-180 saniye arasındaki zaman diliminde meydana gelir. Renal parankimdeki homojen kontrastlanmanın ayrımını sağlar. Solid renal tümörler nefrogram fazında kortikomedüller faza göre daha fazla kontrast tutarlar. Bu faz kitlelerin tanınmasında çok önemlidir, 1 cm altındaki kitlelerin tanısının daha rahat konulmasını sağlar (125-127).

Ekskretuar Faz (Pyelogram fazı); 180. saniye sonrasında kontrast maddenin toplayıcı sisteme geçmesi ile meydana gelir. Bu faz santral yerleşimli kitlenin veya diğer kitlelerin toplayıcı sisteme invazyonunu daha iyi gösterir (128).



Şekil 5: Sağ böbrek posteromedialinde ccRHK olan hastanın dinamik BT görüntüleri. A: Nonkontrast, B: Arteryal faz, C: Nefrogram fazı, D: Pyelogram fazı

Kontrastlı BT de perinefrik alandaki lineer uzantılar tümöral yayılmayı gösteren doğru bir bulgu olmayabilir çünkü enfeksiyon, ödem gibi durumlarda da bu çizgilenmeler meydana gelebilmektedir. Perinefrik nodularite artışı invazyon açısından daha spesifik bir bulgudur. Adrenal bezlerin kontrastlanmasında değişiklik veya kontrastlanmaması ya da bezlerin yer değiştirmeleri adrenal invazyonu açısından anlamlı olabilmektedir. Venöz tutulum açısından en spesifik bulgu venin içini dolduran trombus varlığıdır (128).

BT ile aşağıdaki özellikler hakkında bilgi sağlanabilmektedir (129):

- Kontralateral böbreğin morfolojisi ve kısmen fonksiyonu (130);
- Tümörün ekstansiyonu;
- Venöz infiltrasyon;
- Rejyonel lenf nodu tutulumu;
- Adrenal bezler ve diğer solid organların durumu.

BT ile RHK alt tiplendirmesi de bazen yapılabilmektedir. Hipervasküler ve homojen olması ccRHK için anlamlı iken pRHK ise hipovasküler ve homojendir (131). Ayrıca egzofitik lezyonlar daha çok ccRHK dışı tümörler olurken ccRHK'ler merkezi yerleşimli olmaya meyillidirler (132). BT ile RHK tanısı kolaylıkla koyulabilmesine karşın onkositom ve yağdan fakir anjiyomyolipomların renal neoplazilerden ayrımı güç olabilmektedir (133-136).

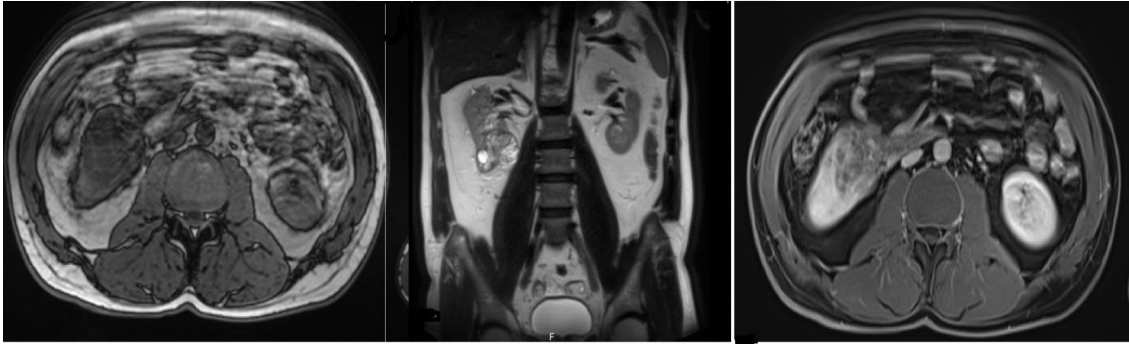
Hilar veya retroperitoneal lenf nodlarının 2 cm den büyük olması çoğunlukla malign potansiyel taşırken daha küçük lenf nodları çoğunlukla inflamatuvar özelliktedir.

-*Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)*, yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması ve aynı anda çok planlı çekim yapılabilmesi diğer görüntüleme yöntemlerinden üstün kısımlarıdır (137). Ayrıca BT çekiminde ortaya çıkan yanıtıcı kalsifikasyonlar MRG'da görünmez (138). Yine böbrek yetmezliği durumlarında BT için kontrast madde kullanılamamakta ancak MRG da nefrotoksik kabul edilmeyen kontrast ajanlar kullanılır. Yine de nadiren bu kontrast madde enjeksiyonu sonrasında retroperitoneal fibrosis meydana gelebilmektedir (139). İyonize radyasyonun MRG'da olmaması genç hastalar ve gebeler için de avantajdır. Ancak maliyetinin yüksek, çekim süresinin de uzun olması sınırlayıcı etkenlerdir.

MRG çekimi esnasında alınan T1 ağırlıklı kontrastsız incelemeler ile yağ değerlendirilmesi, T2 ağırlıklı incelemede ise kitle ve böbrek yapısı değerlendirilir. Kontrastlı T1 inceleme ile kitlenin şekli ve kontrast tutulumu incelenir. Dinamik MRG çekiminde de dinamik BT gibi arteriyel, kortikomedüller ve nefrogram fazları bulunur.

Solid kitleler tipik olarak T1 ağırlıklı incelemelerde izointens ya da hipointens görünürler. Şeffaf hücreli RHK'lar lipid yoğunluğu nedeni ile diffüz sinyal kaybı yaşar ve bundan dolayı anjiomyolipom ile karışabilirler (140). T2 ağırlıklı incelemelerde ise kortikal tümörler hiperintens görünmeye meyillidir ve kontrastlı görüntülerde değişik kontrastlanma paternine sahiptirler (141).

Tümör evrelendirmesinde MRG daha üstündür (142). Renal ven invazyonu ya da vena kava trombüsleri kontrast maddeye gerek olmaksızın görünebilirler (143, 144). NKC planlanan hastalarda tümör morfolojisi ve tipini ortaya koymak için MRG kullanılabilir (144) (Şekil 6).



Şekil 6: Sağ böbrek alt pol medialinde lokalize ccRHK olan hastanın MRG görüntüleri. Soldan sağa T1, T2 ağırlıklı ve kontrastlı tetkik görüntüleri

Ayrıca kompleks renal kistlerin (Bosniak IIF-III) tanısında MRG kullanılabilir. Bu vakalarda BT'nin düşük sensitivitesi (% 36) ve spesifitesi (% 76) olduğundan doğruluğu sınırlıdır. Kontrastlı USG'nin aynı vakalarda yüksek sensitiviteye (% 100) ve spesifiteye (% 97) sahip olduğu gösterilmiştir (145).

-Pozitron emisyon tomografisi (PET) ise tanı yöntemi olarak önerilmemektedir (146).

Bosniak Kist Sınıflaması (Tablo 8) renal kistlerin BT özelliklerine göre malignite potansiyellerini belirlemek beş kategoriye ayrıldığı bir sınıflandırmadır (147, 148).

Tablo 8: Bosniak Kist Sınıflaması

Bosniak Kategorisi	Tanımı	Özelliği
I	Basit kist. İnce duvarlı ve anekoiktir. Kalsifikasyon, septa, solid komponent içermez. Kontrast tutulumu olmaz, su ile aynı dansitededir	Benign
II	Birkaç ince septa içerebilen basit kisttir. Çok ince kalsifikasyon içerebilir, Düzgün sınırlı, genellikle 3 cm altındaki boyutlardadır.	Benign
III	İnce septasyonlar, nodüler ya da çizgisel kalsifikasyon içeren hiperdens kistlerdir. BT’de bir kistin IIF olabilmesi için; <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 cm olmalı • Duvarının en az $\frac{1}{4}$’ü izlenebilmeli yani egzofitik olmalı • Kontrast tutulumu olmamalı 	5 yıla kadar takip (malignite ihtimali mevcuttur)
III	Kalın veya multipl septalar içeren, duvarında nodül barındıran hiperdens kistlerdir.	Cerrahi ya da aktif takip gereklidir. Yaklaşık % 50’si maligndir.
IV	Kistik alanlar içeren solid kitlelerdir.	Tedavi (Çok yüksek ihtimal maligndir)

-Perkütan böbrek biyopsisi, takip önerilen küçük boyutlu tümörlerde ya da metastatik hastalığı olan kişilerde tedavi stratejisini belirlemek amacı ile yapılabilmektedir. Ayrıca tam olarak kanser teşhisi konulamayan durumlarda da yapılabilmektedir (149-154). “*Watchful waiting*” planlanan komorbiditesi yüksek ve düşükün hastalarda tedavi sonucunu değiştirmeyeceğinden dolayı önerilmemektedir. Kesin olarak cerrahi planlanan hastalarda da yapılması önerilmemektedir.

5228 hasta üzerinde yapılan bir meta analizde kor biyopsinin ince iğne biyopsisinden daha üstün olduğu ortaya konmuştur (155). Ancak alınması gereken biyopsi sayısı ya da lokasyonu tanımlanmamıştır. Önerilen en az 2 kaliteli biyopsi alınması ve biyopsi alırken nekrotik alanlardan kaçınılmasıdır (149, 152). Eğer biyopsi

sonucu tanısal değil ve radyolojik bulgular malignite şüphesi taşıyorsa re-biyopsi ya da cerrahi eksplorasyon önerilmelidir (149).

Perkütan biyopsiler düşük morbiditeye sahip olmalarına karşın tümör ekimi ihtimali akılda tutulmalıdır (155). Nadir görülen başka bir komplikasyon da psödoanevrizma gelişmesidir.

2.2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler olarak incelenebilir.

Anatomik Faktörler, TNM evrelendirilmesinde kullanılan parametreler olan tümör büyüklüğü, venöz invazyon varlığı, renal kapsüler invazyon varlığı, adrenal infiltrasyon, lenf nodu tutulumu ya da uzak metastaz varlığını içermektedir. Örneğin 5 yıllık hastalığa bağlı sağ kalım T1a tümörler için % 97 iken T4 tümörlerde % 20 civarındadır. Uzak metastaz olan hastalarda sağ kalım ise akciğer, kemik, beyin ve diğer organlar için sırasıyla % 50, % 5 – 30 ve % 0 – 5 dir (156).

Histolojik Faktörler tümör derecesini, RHK alt tipini, sarkomatoid değişiklikleri, mikrovasküler invazyonu, tümör nekrozunu ve toplayıcı sistem invazyonunu içermektedir (157). Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi, en fazla kabul gören derecelendirme sistemidir (158). Her ne kadar patoloğlar arasında bazı tutarsızlıklar olsa da Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi bağımsız bir prognostik faktördür (159). Basitleştirilmiş 2 veya 3 katmanlı bir sistem dört katmanlı derecelendirme sisteminin yerine prognoz tahmini için daha kullanışlı olabilir (160, 161). Buna göre grade 1 ve 2 ile 3 ve 4 ün kendi arasında prognoz açısından anlamlı fark ortaya koymadığı, bundan dolayı da grade 3 ve 4 ün birleştirilerek 3 katmanlı ya da grade 1/2 ve 3/4 şeklinde iki katmanlı sistem daha kullanışlı olacaktır (162-164). Yeni WHO/ISUP derecelendirme sisteminin (165) Fuhrman derecelendirme sisteminin yerini alabilmesi için prognostik algoritma ve nomogramlar ile validasyon çalışmaları halen devam etmektedir.

Tek değişkenli analiz yapıldığında prognoz iyiden kötüye sırası ile kRHK, pRHK ve ccRHK (166, 167) iken tümör evresi de prognostik faktörlere dahil edildiğinde tümör alt tipi önemini kaybetmektedir (167, 168) (Tablo 9).

Tablo 9: RHK'in 3 alt tipinin temel prognostik karakterleri (66, 67, 169)

Alt tip	RHK içindeki yüzdesi	Tanımda ilerlemiş hastalık olma ihtimali	Fuhrman 3 ya da 4 olma ihtimali	Kanser spesifik sağ kalım
ccRHK	% 80-90	% 28	% 28,5	Referans (1)
pRHK	% 6-15	% 17,6	% 28,8	0,64-0,85
kRHK	% 2-5	% 16,9	-	0,24-0,56

Bütün RHK tiplerinde prognoz evre ve histopatolojik derece ile kötüleşmektedir (Tablo 10). Sarkomatoid değişiklikler RHK tümörlerinin % 5'inde tespit edilmektedir ve yüksek dereceli tümörün yanında "spindle cell" varlığı ile karakterize bir gruptur. Bu değişiklikler bütün RHK tiplerinde bulunabilir (170) ve tümörün son derece agresif ve yüksek dereceli olduğunu gösterir.

Tablo 10: Evreye ve histolojik derecelendirmeye göre kansere spesifik sağ kalım (67)

T1N0M0	Referans (1)
T2N0M0	2.71 (2.17-3.39)
T3N0M0	5.20 (4.36-6.21)
T4N0M0	16.88 (12.40-22.98)
N+M0	16.33 (12.89-20.73)
M+	33.23 (28.18-39.18)
1. Derece	Referans (1)
2. Derece	1.16 (0.94-1.42)
3. Derece	1.97 (1.60-2.43)
4. Derece	2.82 (2.08-3.31)

1970 ve 2003 yılları arasında unilateral, sporadik olan RHK'lerin tipe özgü sağ kalımları tablo 11'da gösterilmiştir (169).

Tablo 11: RHK nedeni ile opere edilen hastaların kanser alt tiplerine göre kansere özgü sağ kalımları

RHK alt tipi	5 yıllık (%)	10 yıllık (%)	15 yıllık (%)	20 yıllık (%)
ccRHK	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
pRHK	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
kRHK	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Papiller tip RHK birbirinden farklı sonuçlar gösteren iki alt grubu tanımlanmıştır (171). Tip 1 daha makul bir prognoza sahipken tip 2 yüksek dereceli ve metastaz

yapmaya meyilli bir tümördür. Xp 11.2 translokasyonuna sahip RHK'ler kötü prognoza sahiptir (172). Bu genetik değişiklik oldukça nadir görülür ve daha çok genç yaştaki hastalarda tespit edilir.

Klinik Faktörler, hastanın performansı, lokal semptomların varlığı, kaşeksi, anemi, trombosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, C-reaktif Protein (CRP) ve albümin seviyeleridir (115, 173-176). Lokal veya sistemik semptom ile başvuran hastaların prognozu insidental olarak saptanan hastalara göre daha kötüdür (83, 177, 178).

Yapılan bazı çalışmalara göre trombositoz RHK için önemli bir prognostik faktördür. Lokalize ya da metastatik RHK olan hastalarda trombosit sayısı ile tümör evresi ve uzak metastazın net olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (179). 5 yıllık yaşam süresi trombosit sayısı 450 bin altında ve üstünde olanlarda sırası ile % 70 ve % 38 olarak bulunmuştur (179). Bir başka çalışmada da trombosit sayısı 400 bin üstünde olan hastalar ile altında olan hastalarda sırası ile ortalama sağ kalım süreleri sırası ile 45,2 ay ve 76,6 ay olarak bulunmuştur (180).

Moleküler Faktörlerden karbonik anhidraz IX, vasküler endotelial growth factor (VEGF), hipoksi-inducible factor (HIF), Ki67 (Proliferasyon), p53, p21 gibi birçok moleküler marker bulunmaktadır (181). Ayrıca PTEN (Fosfat ve tensin homolog), E-kaderin, osteopontin (182), CD44 (hücre adezyonu) (183, 184), CXCR4 (185) ve diğer hücre döngüsü ve proliferasyon markerları (186, 187) araştırılmıştır. Bu markerlardan hiçbiri yeterince prediktif doğruluk gösterememiştir, valide edilmemiştir ve şimdilik pratikte kullanımı önerilmemektedir. Şeffaf hücreli RHK'lar üzerinde retrospektif olarak birçok moleküler faktör araştırılması yapılmış ancak farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. 3p kromozomdaki BAP1 ekspresyonu ve PBRM1 genleri bölgeleri ccRHK'ların % 90'ından fazlasında delesyona uğramıştır ve tümör rekürrensi için bağımsız prognostik faktörlerdendir (188-190). Ayrıca bu çalışmalara göre BAP1 mutant tümörlerin PBRM1 mutant tümörlere göre daha kötü sonuçlara sahip oldukları ortaya çıkmıştır (189).

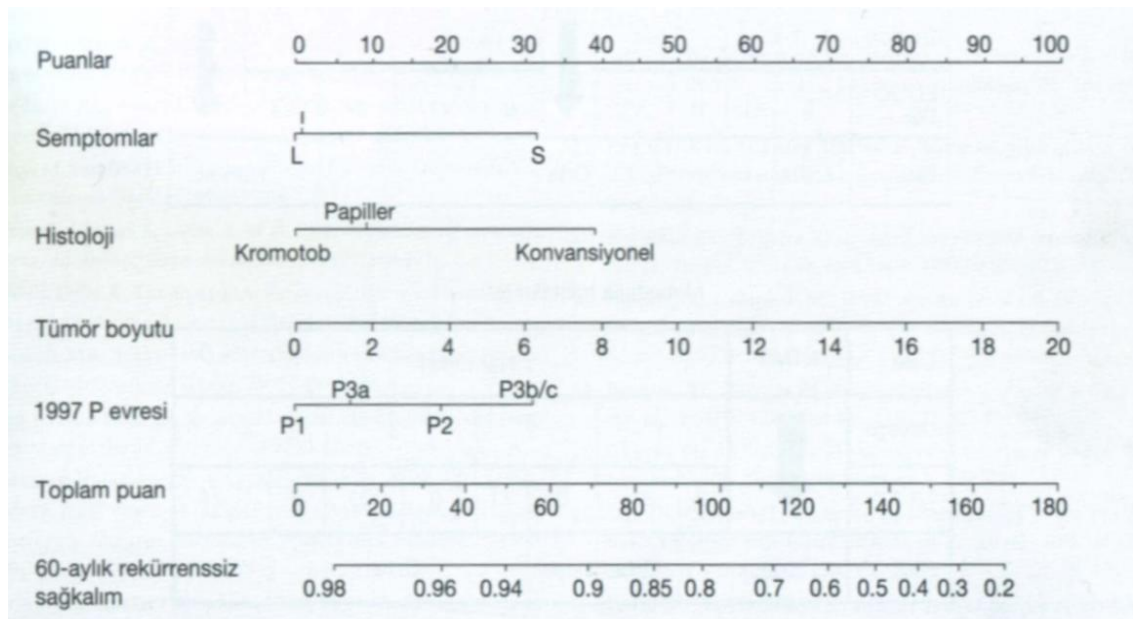
RHK tedavisinde immünoterapinin potansiyel faydası gün geçtikçe daha çok anlaşılmaktadır. Bazı sitokinlerin ve PD-L1 gibi immüno-inhibitör molekül blokörlerinin prognostik açıdan umut verici terapötik sonuçlar vadetmektedir. Genom-Wide Association Studies (GWAS), miRNA, SNP'ler ve gen metilasyonları gibi gelişen kromozomal araştırmalar tanısal ve prognostik bilgilerin gelişmesini sağlamaktadır. 7q,

8q ve 20q koromozom bölgelerinde mutasyon ile 9p, 9q ve 14q gen bölgelerindeki delesyonun kötü prognozu gösterdiği birçok çalışma ile ortaya konmuştur. CpG-metilasyon temelli analizler de ccRHK'da sağ kalımı gösterebilmektedir (191, 192). Şu anda prognostik bilgiler için GWAS lokusları uluslararası bir topluluk tarafından araştırılmaktadır.

Postoperatif bağımsız prognostik faktörleri içeren bazı prognostik algoritma ve nomogramlar geliştirilmiş ve valide edilmiştir (193-199). Bunlar TNM derecelendirme ve Fuhrman derecelendirme sistemlerinden tek başlarına daha doğru olabilirler. Bu nomogramların iki önemli avantajı, prediktif doğruluğu ölçme yetenekleri ve tüm yeni tahmin parametrelerinin objektif olarak değerlendirilmesine izin vermeleridir. Bütün yeni prognostik değişkenler ya da sistemler adapte edilmeden önce mevcut prediktif doğruluktan daha yüksek doğruluk oranı verebilmelidir (200). Sonuç olarak mükemmel sayılabilecek prediktif doğruluk veren yeni postoperatif nomogramlar tasarlanmıştır (198, 201).

Bu nomogramlardan birisi 2001 yılında Memorial Sloan – Kettering Cancer Center tarafından yapılmıştır. Postoperatif nomogramdır ve nüksüz sağ kalım ihtimalini hesaplamaktadır. Bu nomogramda patolojik T evresi, tümör boyutu, histolojisi ve başvuru anındaki semptomlar sorgulanmaktadır (177) (Tablo 12).

Tablo 12: Memorial Sloan – Kettering Cancer Center nomogramı



Bir diğer nomogram Mayo Clinic tarafından geliştirilmiş olup program Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis score (SSIGN) olarak isimlendirilmiştir (202). Bu programda kullanılan parametreler TNM evreleri, patolojik tümör boyutu, grade ve nekroz olup olmamasıdır.

Diğer prognostik algoritmalar Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13: Lokalize ve metastatik RHK’de kullanılan prognostik modellerin anatomik, histolojik ve klinik değişkenleri (EAU 2018)

Prognostic Models	Variables													
		TNM Stage	ECOG PS	Karnofsky PS	RCC related symptoms	Fuhrman grade	Tumour necrosis	Tumour size	Delay between diagnosis and treatment	LDH	Corrected calcium	Haemoglobin	Neutrophil count	Platelet count
Localised RCC	UISS	x	x			x								
	SSIGN	x				x	x	x						
	Post-operative Karakiewicz's nomogram	x			x	x		x						
Metastatic RCC	MSKCC prognostic system			x					x	x	x	x		
	Hang's model			x					x	x	x	x	x	x

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; LDH = lactate dehydrogenase; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PS = performance status; SSIGN = Stage Size Grade Necrosis; UISS = University of California Los Angeles integrated staging system.

2.2.7. TEDAVİ

2.2.7.1. Lokalize Hastalık Tedavisi

Radikal Nefrektomi (RN)

RHK tanısındaki ve evrelemesindeki genetik ve moleküler gelişmelere ve bunlara bağlı ortaya çıkan tedavi algoritmalarına rağmen tedavide ana basamağı halen radikal nefrektomi oluşturmaktadır. 1969 yılında Robson ve arkadaşları Evre 1 ve 2 hastalarda % 66 ve % 64 sağ kalım elde ettikten sonra bu tedaviyi “Altın Standart” olarak kabul etmişlerdir. Teknik olarak RN, Gerota fasyası açılmadan böbreğin önce arterinin, sonra veninin ve en son üreterinin bağlanarak kesilmesi ve böbreğin bu yapılarla birlikte dışarı çıkarılmasıdır (203, 204). Bölgesel lenfadenektomi ve sürrenalektomi tartışmalıdır.

RN materyallerinin yaklaşık % 3’ünde sürrenal tutulum saptanmış bu tutulumun daha çok hematojen yolla olduğu ve sürrenal invazyonu olan hastalarda preoperatif

görüntülerde tespit edildiği için sürrenal dokusunun rutin olarak alınmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir (205). Üst pol yerleşiminden ziyade tümör boyutunun sürrenal infiltrasyonu için daha yüksek prediktif değeri olduğu kanıtlanmıştır (206).

Lenf nodunun çıkarılması konusu da netlik kazanmamıştır (207). Lenfatik tutulumun kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir ancak uzak metastaz olmadan sadece lenf nodu tutulumu olan hasta nadirdir. Ayrıca preoperatif görüntülemelerde patolojik görünen lenf nodlarının patolojik incelemelerinde yalnızca % 20'sinden azında tümör olduğu görülmüştür (208). Bazı çalışmalarda patolojik lenf nodu şüphesi olan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun yapılmasının hastanın sağ kalımına pozitif katkısının olduğunu söylenmektedir (209-211). Buna karşılık olarak 1983 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada sağ kalıma faydası olan hastalarda kötü prognostik faktörlerin bulunmadığından dolayı katkı olduğu söylenmektedir (212). Ayrıca SEER çalışmasında (9000 den fazla hasta katılmıştır) negatif lenf nodu olan hastalarda genişletilmiş lenf nodunun hastalısız sağ kalıma hiçbir katkısının olmadığı gösterilmiştir (213). Literatürdeki bazı çalışmalarda da lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım açısından anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır (214). Bu konuda yakın zamanda ilk prospektif çalışma yayınlanmıştır, bu çalışmaya göre hastaların yalnızca % 4'ünde lenf nodu yayılımı tespit edilmiş olup genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun sadece evrelemeye katkısının olduğu düşünülmüştür (208). Bu çelişkili sonuçlardan dolayı da preoperatif saptanan lenf nodu varlığı ya da intraoperatif olarak görünen ve alınabilecek olan lenf nodlarının eksize edilmesi önerilmektedir (214). Eksizyon sınırı olarak da ipsilateral hilar lenf nodları ve genişletilmiş diseksiyon için common iliak damarlar ile diyafram altı bölgede kalan interaortakaval alandaki lenf nodlarının diseksiyonu önerilmektedir (209, 215, 216).

RN ameliyatında bir diğer önemli konu renal ven veya vena kava trombüsü varlığıdır. Bu trombüs sağ atriüme kadar uzanabilmektedir. Vakaların % 4-10'unda renal ven ya da vena kavada trombüs saptanmaktadır (217). Trombüsün seviyesi sağ kalım ile ilişkili olmaktadır, 5 yıllık sağ kalım oranları; subhepatik trombüs olan hastalarda % 35, intrahepatik trombüslerde % 18, atrial trombüsü olanlarda ise % 0 olarak bildirilmiştir (218). Vena kava trombüsünün prognozu etkilemediği düşünülüyorsa ve bu hastalarda multipl metastaz varsa semptomatik trombüs durumunda (bilateral alt ekstremitede ödem, bilateral varikozel gibi) veya ani exitusa neden olma riski varsa cerrahi yapılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (219, 220).

Laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) ameliyatı ilk olarak 1990 yılında Clayman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (221). Teknik olarak transperitoneal ya da retroperitoneal yapılabilmektedir ancak aralarında onkolojik, komplikasyon ve hayat kalitesi açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (222-224). LRN ile RN arasında onkolojik açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (225-228) ancak cerrahi sonrası hasta konforun laparoskopi kolunda daha iyi olduğu tespit edilmiştir (229-231). Ameliyat süreleri karşılaştırıldığında RN anlamlı olarak kısa bulunmuştur ve hayat kalitesi üzerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (225). Robotik cerrahi ile laparoskopik cerrahi bir çalışmada karşılaştırılmış (232) ve aralarında anlamlı hiçbir fark bulunamamıştır. Açık cerrahinin tercih edilmesi gereken durumlar büyük tümörler, renal ven ya da vena kavada kompleks trombus varlığı, açık metastazektomi uygulanacak hastalar, cerrahin tecrübesi ve hastanın kendi isteğidir.

RN sonrası lokal nüks nadir olarak görülmekte ve kötü prognozu göstermektedir. Lokal nüks tedavisi henüz tanımlanmamış olsa da agresif cerrahi önerilmektedir (233). 1737 hasta üzerinde Itano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lokal nüks oranı % 2 olarak tespit edilmiş ve 5 yıllık sağ kalım medikal tedavi ile % 18 iken agresif cerrahi uygulananlarda % 51 olarak tespit edilmiştir.

Parsiyel Nefrektomi (PN)

Radyolojik tetkiklerin daha sık kullanılmaya başlanması insidental saptanan renal kitle insidansını artmıştır. Bu kitleler genellikle daha erken evreli ve küçük tümör olduklarından dolayı “Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC)” gündeme gelmiştir. PN, renal parankimin olabildiğince korunarak kitlenin komplet olarak çıkarılmasıdır. İlk kez Vermooten tarafından 1950 yılında tedavi alternatifi olarak tanımlanmıştır (234). Başlarda soliter böbrekli hastalarda veya KBH riski yüksek olan hastalarda endike olarak görülürken (235) günümüzde küçük tümörlerin tedavisinde gittikçe yaygınlaşmaktadır. İlk olarak 4 cm altındaki kitlelerde standart tedavi olarak tanımlanırken son zamanlarda 4 cm üzeri kitlelerde de PN başarıyla uygulanmaktadır. Ancak renal kitle cerrahisinde ana düşüncenin kanser kontrolünün tam olarak yapılabilmesi olduğu unutulmamalıdır. 4 cm altındaki kitlelerde 5 yıllık sağ kalım RN ile benzer olmuştur.

Şu anda parsiyel nefrektomi kesin endikasyonları;

- Soliter böbrek,
- Bilateral böbrek tümörü
- Şiddetli Kronik Böbrek Hastalığıdır.

Rölatif endikasyonları;

-Karşı taraf böbrekte potansiyel hastalık olması (nefrolitiasis, geçirilmiş pyelonefrit, ureteropelvik bileşke darlığı, vesikoüreteral reflü, kistik böbrek veya böbrek yetmezliği şüphesi olan ya da hipofonksiyone böbrek gibi)

- Böbrek yetmezliği potansiyeli olan komorbid hastalar (DM, HT gibi)
- Multifokal böbrek tümörleridir (VHL, TS gibi).

Elektif olarak PN önerilen hastalar ise;

- 4 cm altı tümörü olan hastalar,
- Genç hastalar
- Periferik yerleşimli kitlelerdir.

PN yapılan hastalarda çeşitli çalışmalarda 5 yıllık kansere özgü sağ kalım % 92-97 (91, 236, 237), 10 yıllık ortalama ve kansere özgü sağ kalım oranları sırası ile % 81-93 e % 73-97 olarak tespit edilmiştir (91, 238).

PN ameliyatlarının ana eleştiri konusu lokal nüks gelişmesidir. Literatürde lokal nüks oranları % 0-10 aralığındadır. 4 cm altındaki tümörlerde ise % 1-3 olarak saptanmıştır (235). Bu sonuçlara göre özellikle 4 cm altındaki tümörlerde NKC yapılması güvenlidir denebilir.

Renal kitleler için yapılan PN ameliyatında farklı teknikler tanımlanmıştır; basit enükleasyon, segmental nefrektomi, wedge rezeksiyon ve ekstrakorporeal PN sonrası ototransplantasyondur. Teknikler arasında onkolojik ve komplikasyon oranları açısından uzun dönem takiplerde anlamlı farklılık bulunmamıştır (239, 240). Bu tekniklerde ortak olarak renal arter ve ven ayrı ayrı bulunur, sıcak ya da soğuk iskemi uygulanarak böbrek perfüzyonu azaltılır ve operasyon gerçekleştirilir. Fonksiyonel

açından başarı için iskemi süresi olabildiğince kısa tutulmalıdır. Eksizyon esnasında normal parankimden de 1-2 mm kitle ile beraber çıkarılmalı, toplayıcı sistemin açıldığı olgularda sistem kapatılmalıdır. Kanama kontrolü iyi yapılmalı ve eksizyon sonrası oluşan defekt surgicell, fluecell, yağ ya da periton ile kapatılmalıdır. İntraoperatif USG kullanımı özellikle intraparankimal lezyonların eksizyonunda faydalıdır. Şüpheli lenf nodu olduğu durumlarda PN uygulanmamalıdır.

Teknik olarak RN'den daha zor bir ameliyat olsa da tecrübeli ellerde komplikasyon oranları ve onkolojik sonuçlar RN ile benzer bulunmuştur.

PN ameliyatları da RN gibi laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Ancak teknik olarak çok daha zor ve tecrübe gerektiren bir cerrahidir. Hemostatik ve renal iskemi süresi açısından kaygı uyandırmaktadır. Ancak onkolojik açıdan bakıldığında PN ile laparoskopik PN (LPN) arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (241, 242). Bir çalışmada 771 LPN ve 1029 açık PN yapılan hasta karşılaştırılmış ve 3 yıllık kanserse özgü sağ kalım açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca aynı çalışmada postoperatif renal fonksiyonlarda da anlamlı farklılık bulunmamıştır (243). LPN ameliyatında sıcak iskemi süresinin daha uzun olduğu ve postoperatif komplikasyon oranlarının daha fazla olabileceği unutulmamalıdır (241, 244, 245).

PN ameliyatlarından sonra yaklaşık % 8 oranında pozitif cerrahi sınır (PCS) bildirilmektedir (246). Birçok çalışmaya göre intraoperatif frozen çalışması cerrahi sınır pozitifliği riski üzerinde etkisi yoktur (247). PCS'lar daha çok zorunlu endikasyon olan durumlarda (soliter böbrek, bilateral tümör gibi) ya da kötü prognostik faktörlerin olduğu durumlarda (ileri evre, Fuhrman grade 3-4 gibi) ortaya çıkmaktadır (248-251). Bu durumun uzun dönem sonuçları henüz net olarak bilinmemektedir ancak PCS olması durumunda prognozun kötü olacağını düşünmemek gerekir (249, 250, 252). Çoğu olguda tamamlayıcı RN ya da cerrahi sınırın tekrar rezeksiyonu over-treatment olmaktadır küçük bir kısım hasta da residüel malignensi barındırabilmektedir (253). Lokal rekürrens oranları PCS'ı olan hastalarda % 16 iken negatif cerrahi sınırı olan hastalarda % 3 olarak bulunmuştur (248). PCS olan hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, daha sıkı takip altında olmaları gerektiği ve gerekirse sekonder lokal tedavi alabilecekleri anlatılmalıdır (249, 254). Ayrıca negatif cerrahi sınır olması demek lokal rekürrens olmayacağı anlamına da gelmemektedir (255)

İzlem

Yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda küçük renal kitlelerin kansere özgü mortalite oranları düşüktür (256, 257). “Watchful waiting”, bekle gör olarak adlandırılır ve bu yöntem aktif tedaviyi kaldıramayacak düşük riskli hastalara önerilmektedir, izlem klinik olarak gerekli olmadıkça görüntüleme yapılmaması şeklindedir. Aktif izlem ise aralıklı olarak tümör boyutunun görüntüleme sistemleri ile takip edilmesi demektir ve amaç yapılacak müdahaleyi ötelemektir (258).

Bu konudaki ilk seri Chawla ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Meta-analize 10 çalışma dahil edilmiş ve 255 hasta toplanmıştır. Bu hastalar yüksek riskli olduklarından veya cerrahi müdahaleyi kabul etmediklerinden dolayı opere edilmemiştir. Bu izlem grubundaki hastaların ortalama kitle boyutu 2,6 cm ve takip esnasında yıllık ortalama büyüme 0,28 cm olarak tespit edilmiştir. Yalnızca 3 hastada progresyon ve metastatik hastalık gelişmiştir (259). Geniş çalışma serilerinde aktif izlem esnasında tümör büyümesi yavaş izlenmiş olup çok az hastada metastatik hale gelmiştir (260, 261).

Çok değişkenli bir analiz çalışmasında tedavi çeşidinin 75 yaş üzerinde sağ kalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür (256). Başka bir çalışmada 34 ay takip edilen hastalarda T1a tümör için yapılan RN, PN ve aktif izlem arasında genel sağ kalım ve kanser özgü sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır (262).

Çok merkezli DISSRM (Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses) çalışmasına 4 cm den küçük renal kitlesi olan 497 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların bir kısmı aktif izlemi bir kısmı da aktif tedaviyi seçmiş. Aktif izlemi tercih eden hastalar daha yaşlı, komorbid hastalığı olan, daha küçük boyutlu multipl ve bilateral lezyonları olan gruptu. Genel sağ kalım aktif izlem ve aktif tedavi de sırası ile 2 yıl için % 98 ve 96, 5 yıl için % 92 ve % 75 olarak sonuçlanmıştır (263).

Sonuç olarak kısa ve orta dönem takiplerde onkolojik açıdan komorbiditesi fazla olan ileri yaşta seçilmiş hastalarda aktif izlem ve takip esnasında ilerleyen hastalık durumunda müdahale edilmesi en uygun seçenektir (258, 260, 261, 264-267).

Ablatif Tedaviler

Popülasyonun giderek yaşlanması ve renal tümörlerin insidental tespitinin artması ile cerrahi için uygun olmayan hasta sayısında artış yaşanmıştır. Bu şekilde

komorbiditesi olan hastaların tedavilerinde minimal invazif girişim alternatifleri geliştirilmiştir.

Kryoablasyon tekniği dokunun perkutan ya da laparoskopik yöntemle -20 dereceye kadar soğutulup çözülmesi ve takiben soğutulan ve nekroze olan dokunun sekonder granülasyonla iyileşmesi işlemidir. Laparoskopik ya da perkutan yapılması arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece hospitalizasyon süresinde laparoskopi kolu daha uzun bulunmuştur(268-270). Laparoskopik renal kryoablasyon 1990'lu yıllardan itibaren başarı ile uygulanmakta olup sonuçları tatmin edicidir (271). Hastaların yaklaşık % 5 i nefrektomiye gitmektedir (272).

PN ile kryoablasyonun karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda PN kolunun onkolojik ve sağ kalım açısından daha üstün olduğu ortaya çıkmıştır (273, 274) ancak bazı çalışmalarda da aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (275-278).

Radyofrekans Ablasyon (RFA), önceleri karaciğer tümörlerinde kullanılırken sonradan laparoskopik ya da perkutan yolla böbrek tümörlerinde de kullanılmaya başlanmıştır (279). Yapılan çalışmalarda kryoablasyon tekniği ile aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Ayrıca şu anda deneysel olan mikrodalga ablasyon, laser ablasyon ve USG ablasyon teknikleri gibi diğer ablasyon teknikleri de bulunmaktadır.

2.2.7.2. İlerlemiş/Metastatik Hastalık Tedavisi

Lokal tedaviler;

Sitoredüktif Nefrektomi (SN), tümör rezeksiyonu ile ya da tümör rezeksiyonu yanında oligometastatik olgularda metastazektomi ile kür sağlanamayan hastaların çoğunda palyatif amaçla uygulanan ve ek sistemik tedavi gerektiren bir tedavidir. Bir çalışmada SN + immünoterapi yapılan hastalar ile sadece immünoterapi yapılan hastalar karşılaştırıldığında SN yapılan hastaların sağ kalımının arttığı saptanmıştır (280). RCT grubunun çalışmasına göre ise SN'ye ek olarak immünoterapi (sunitinib, sorafenib vb) alan hastalar retrospektif olarak araştırılmış ve sonuçta SN'nin metastatik RHK olan hastaların dinç, geniş primer tümörü olup düşük metastatik volümü olan grubuna önerilmesi gerektiği söylenmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre sunitinib tedavisi

aldıktan sonra SN yapılan hastaların genel sağ kalımının hemen SN yapılan hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (281).

Düşkün hastalarda ya da IMDC (Metastatic Renal Cancer Database Consortium) (Tablo 14) riski yüksek hastalarda, primer lezyonun küçük olduğu ancak multimetastatik olan hastalarda SN önerilmemektedir (282)

Tablo 14: IMDC risk modellemesi (157)

Risk faktörleri*	Kullanılan eşik değeri
Karnofsky performans durumu	<% 80
Tanı ile tedavi arasındaki süre	<12 ay
Hemoglobün	Laboratuvar referans değerinden aşağı
Düzeltilmiş kalsiyum değeri	>10 mg/dl
Kan nötrofil düzeyi	Normalin üstünde
Platelet düzeyi	Normalin üstünde

*Düşük risk hiçbir risk faktörü olmaması; orta risk, bir veya 2 risk faktörü olması; yüksek risk 3 veya daha fazla risk faktörü olması

Embolizasyon ile cerrahiye uygun olmayan ya da non-resektable tümörü olan hastalarda hematüri ya da yan ağrısı gibi semptomlar kontrol altına alınabilir (283-285).

Metastazların Lokal Tedavisi;

Şu ana yayınlanmış 8 tane kayda değer çalışma konuya alınmıştır (286-293). Bu çalışmalara göre;

Komplet/İnkomplet metastazektomi: Bu 8 makaleden altı tanesinde (286-288, 290, 292, 293) komplet metastazektomi yapılan hastalar, inkomplet yapılan ya da hiç yapılmayan hastalar ile kıyaslandığında genel sağ kalım ve kansere bağlı sağ kalım oranlarının 40,75 aya 14,8 ay olduğu ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada aralarında fark olmadığı (291), diğer çalışmada (289) ise metastazektomi yapılanların daha çok fayda gördüğü belirtilmiş ancak bu çalışmanın istatistiksel p değerine ulaşılamamıştır.

Organa spesifik araştırmada akciğer (294), karaciğer (295) ve pankreas (296) metastazlarına metastazektomi yapılmasının medikal tedaviye oranla daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir.

Kemik metastazlarında lokal tedavi: 3 çalışmada bu konu ele alınmıştır. 3 çalışma sonucunda radyoterapi veya cerrahi müdahale ile genel sağ kalımın ve yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır (297-299).

Metastaz embolisi: Hipervasküler metastazlarda intraoperatif kanamayı azaltmak amacı ile yapılabilir (300). Semptomatik hastalarda da semptomların rahatlmasını sağlamaktadır (301).

Sistemik Tedaviler;

Kemoterapi: Kemoterapi yalnızca immünoterapiye 5-fluorourasil eklendiğinde IFN- α 'a eşdeğer fayda göstermektedir (302, 303). Ancak kemoteraptiklerden sadece gemitabin ve doksorubisin sarkomatoid değişiklikleri olan RHK'de etkilidir, onun dışında efektif değillerdir.

İmmünoterapi:

-*IFN- α* : IFN- α tedavisinin sistemik RHK'de lezyonları yaklaşık % 25 küçülttüğü bilinmektedir (304). Ancak orta riskli hastalarda ciddi fayda göstermemektedir.

-*İnterlökin-2*: 1985 yılından itibaren tedavide kullanılmakta olup tedaviye yanıt % 7-27 aralığındadır (305) ancak toksisitesi IFN- α 'dan daha yüksektir (306).

-*Aşılar*: ilk aşama tedaviye ek olarak tümör antijeni olan 5T4 aşısı denenmiş ancak plaseboya üstünlük göstermemiştir (307). şu anda da devam eden birçok monoklonal antikoru ve aşının faz II ve III alışması mevcuttur.

-*İmmün kontrol blokajı*: Monoklonal antikoru hedefler ve T hücre reseptörünü inhibe eden PD-1 veya sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4)' bloke ederek tümör spesifik T hücre immnitesini düzenler (308). Kullanılan ajanlardan bazıları nivolumab (PD-1 inhibitörü), ipilimumab (CTLA-4 antikoru), atezolizumab, bevasizumab'dır. şu anda özellikle VEGF hedefli faz III alışmalar devam etmektedir.

- *Hedefe yönelik tedavi:* Tirozin kinaz inhibitörleri (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Aksitinib, Kabozantinib, Lenvatinib, Tivozanib) vardır. Özellikle VHL gen defektinde VEGF ekspresyonunun ve trombosit miktarının artmasına bağlı olarak anjiyogenez meydana gelir. Buna yönelik olarak kullanılan ilaçlardır (309-311).

-*Monoklonal antikolar:* Bevasizumab bu amaçla kullanılan dolaşan VEGF'i hedefleyen ajandır.

-*mTor inhibitörleri:* Temsirolimus ve oral kullanılan everolimus bu amaçla kullanılan spesifik inhibitörlerdir.

Tedavi şeması Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15: Metastatik RHK'de IMDC risk sınıflamasına göre önerilen tedavi şeması (EUA 2018)

IMDC risk sınıflaması	Birinci Basamak Tedavi	İkinci Basamak Tedavi	Üçüncü Basamak Tedavi
Düşük Risk	sunitinib/pazopanib	kabozantinib/nivolumab	kabozantinib/nivolumab
Orta/yüksek Risk	iplimumab/nivolumab	kabozantinib/VEGF'e yönelik tedavi	kabozantinib/alternatif hedefe yönelik tedavi
	kabozantinib/sunitinib/pazopanib*	nivolumab/VEGF'e yönelik tedavi	nivolumab/alternatif hedefe yönelik tedavi

* pazopanib sadece orta riskli sınıfta

3. MATERYAL VE METOD

İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi (İÜTF) Turgut Özal Tıp Merkezi (T.Ö.T.M.) üroloji kliniğine Eylül 2013-Mart 2018 tarihleri arasında renal kitle nedeni ile başvuran ve sonrasında parsiyel nefrektomi ameliyatı yapılan hastalar çalışmaya alındı. Eksik veri tespit edilen, kitle patolojisi benign ya da RHK dışı tümör olan hastalar ile postoperatif takipten çıkan hastalar çalışmadan çıkarıldı. 51 hasta ve 52 renal ünite araştırmaya alındı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, sigara kullanım durumu), laboratuvar bulguları (Preoperatif, postoperatif aynı gün ve en az 3 ay sonraki kontrol Hg, Hct, WBC, Neu, Lym, Plt, Albumin, Kreatinin, Laktat Dehidrogenaz, Kalsiyum değerleri) hastane bilgi yönetim sistemi olan Mergentech v2.18 Programı'nda geriye dönük taramayla elde edildi.

Renal kitlelerin preoperatif görüntüleri T.Ö.T.M. Radyodiyagnostik Anabilim Dalı görüntü arşivinden elde edilmiştir. Bu görüntüler Sectra IDS7 programı üzerinden değerlendirildi ve radyoloji raporları ile karşılaştırıldı. Değerlendirme esnasında kitlenin tarafı, lokalizasyonu, renal sinüs ve toplayıcı sistem ile ilişkisi ve çevre dokular ile ilişkisine bakıldı. Ayrıca program aracılığı ile elde edilen tümörün 3 boyutlu görüntüsü sayesinde kitlenin 3 ekseninde boyutu ölçülerek konvansiyonel yöntem ile hacim hesaplamaları yapıldı (1. Boyut x 2. Boyut x 3. Boyut x 0,52). Hastalardan 48 tanesinin preoperatif görüntüleri sistemde kayıtlıydı. 3 hastanın görüntüleri ise dış merkezde çekildikleri için kayıtlı materyal üzerinden değerlendirildi.

Patolojik özellikler ise İÜTF Patoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanmış olan patoloji raporlarına bakılarak elde edildi. Patolojik özelliklerden histolojik alt tip, Fuhrman derecesi, tümörün patolojik boyutu, cerrahi sınır durumu, tümör evresi, çevre dokulara invazyon durumu, sarkomatoid diferansiyasyon ve koagülasyon nekrozu varlığına bakıldı. Sonuçlar 2017 TNM (96) evrelemesine göre evrelendirildi, histolojik derecelendirmede Fuhrman derecelendirme sistemi kullanıldı.

3.1. PARSİYEL NEFREKTOMİ TEKNİĞİ

Çalışmaya alınan bütün hastalara laparoskopik ya da açık olarak yapılan bütün parsiyel nefrektomi ameliyatları flank pozisyonunda gerçekleştirildi.

Açık parsiyel nefrektomi ameliyatında hastaya foley sonda takıldıktan sonra flank pozisyonuna alındı. Bu pozisyonda hastanın kontrlateral flank bölgesine destek yerleştirildi (Şekil 7). Uygun alan arınım ve örütünümünden sonra subkostal insizyon yapılarak retroperitoneal alana girildi. Periton medialize edildikten sonra gerota fasyası görüldü, kitleden uzak bölgeden gerota fasyası açılarak perirenal yağlı dokuya girildi. Daha sonra böbrek tamamen serbestlendi ve renal hilus açığa çıkarıldı. Kitle palpe edilerek kitle çevresi temizlendi ve üzerindeki yağlı dokuyu ayırmadan kitle açığa çıkarıldı. Ardından böbrek ve çevresine buz çamuru uygulandı. 5 dakika beklendikten sonra da parankimal klempaj ile kanama kontrolü sağlanarak kitle sınırı gözetilerek soğuk makas ya da bistüri yardımı ile eksize edildi. Yer yer künt diseksiyonlar ile de kitlenin parankime invazyon varlığı kontrol edildi. Eksizyon esnasında açılan damarsal yapılar ya da toplayıcı sistem 3/0 veya 4/0 monofilaman sütur ile kapatıldı. Daha sonra böbrekte meydana gelen defektif bölgeye surgicell ve bir miktar yağlı doku çekilerek 1 veya 0 numara monofilaman ile kapatıldı. Son bir kanama kontrolünün ardından loja dren yerleştirilerek hastanın anatomik planda kat kat kapatılması ile işleme son verildi. Açık parsiyel nefrektomi yapılan hastaların hiçbirisine renal arter veya veni kapatılarak yapılan sıcak iskemi uygulanmadı. Hastaların hiçbirisinde total nefrektomiye gidecek majör komplikasyon yaşanmadı.



Şekil 7: Açık veya laparoskopik parsiyel nefrektomi ameliyatında hastaya verilen flank pozisyonu

Laparoskopik parsiyel nefrektomide de açık PN ameliyatında anlatıldığı gibi uygun alan arınım ve örütünümü dahil aynı prosedür uygulandı. Veres iğnesi ile peritoneal giriş sağlandıktan sonra erişkin hastada 20 mmHg basınçla pnömoperitoneum sağlandı. Sonrasında hastaya göre değişmekle beraber göbeğin süperolateralinden kamera portu, ardından kitlenin lokalizasyonuna göre değişen 2 veya 3 adet daha post yerleştirildi. Daha sonra kolon medialize edilerek retroperitona ulaşıldı ve böbrek alt polünün inferiorundan psoas kası görülene kadar diseksiyon yapıldı, gerota fasyası açıldı. Kas görüldükten sonra üzerinde seyreden üreter bulundu ve süperiora doğru dikkatli diseksiyon ile renal hilus açığa çıkarıldı. Renal arter ve ven etrafı tek tek disekte edilerek ortaya kondu. Daha sonra kitlenin etrafındaki perirenal yağlı doku temizlendi ve kitle açığa çıkarıldı. 5 hastamızdan 4'ünde renal artere bulldog klemp yerleştirilerek sıcak iskemili, bir hastamızda ise klemp yerleştirilmeyerek noniskemik olarak kitle makas ile kitle sınırı gözetilerek eksize edildi. Görülebilen kanama odaklarına sütur atıldı ve koter yardımıyla da kanama kontrolü sağlandı. Sonrasında bulldog klemp çıkarılarak kanama kontrol edildi. Defektif bölgeye surgicell veya flucell yerleştirilerek defekt kapatıldı ve loj dreni yerleştirilerek işleme son verildi.

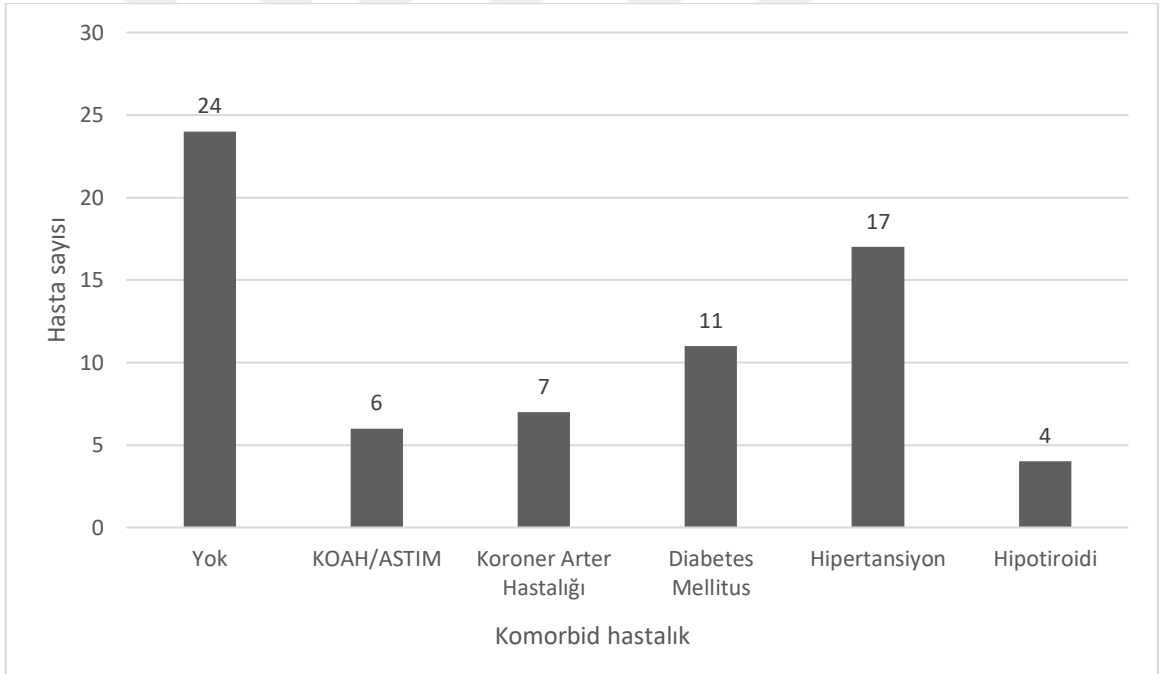
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Elde edilen tüm verilerin analizi Windows Statistical Package for Social Sciences (SPSS v22.0) paket programında oluşturulan veri tabanına kaydedilerek yapıldı. Bütün istatistiksel incelemelerde %95 güven aralığında anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 51 hastanın 33'ü (% 64,7) erkek, 18'i (% 35,2) kadındı ve yaş ortalamaları 55,54 (28-84) idi. 28 hastada (% 54,9) en az bir tane kronik hastalık (6 KOAH/Astım, 7 Koroner arter hastalığı, 11 Diabetes mellitus, 17 hipertansiyon, 4 hipotiroidi) mevcuttu (Tablo 16). 4 hastada 2 adet, 5 hastada 3 adet, 1 hastada da 4 adet komorbid hastalık vardı. 24 hastada (% 47) ise herhangi bir komorbid hastalık yoktu. Hastaların 15 tanesinde (% 29,4) sigara kullanım hikâyesi vardı. Ayrıca iki hastada prostat kanseri mevcuttu ve bir tanesi operasyondan 2 yıl sonra takipleri esnasında tanı aldı.

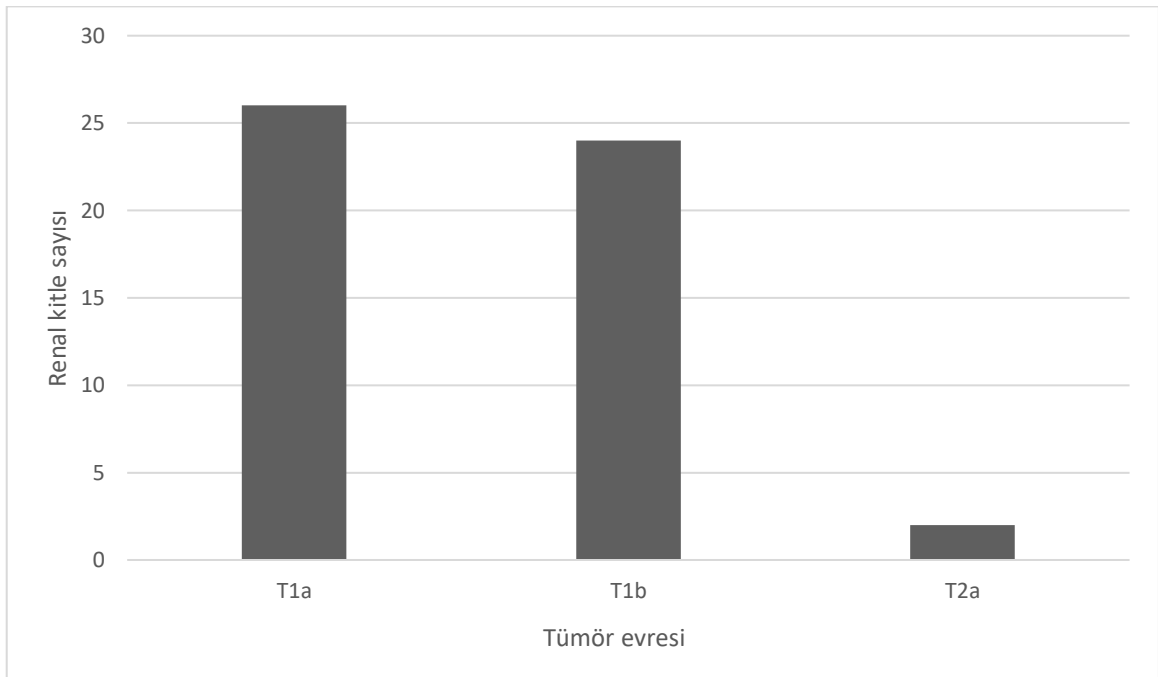
Tablo 16: Hastaların komorbidite durumlarına göre dağılımları



Hastaların 33 tanesinde (% 64,7) sağ, 17 tanesinde (% 33,4) sol ve 1 tanesinde (% 1,96) bilateral renal kitle mevcuttu. Operasyonların 47'si (% 90,4) açık parsiyel nefrektomi, 5'i (% 9,6) de laparoskopik parsiyel nefrektomi yöntemi ile yapıldı. Her iki yöntemle yapılan hastalar arasında kanama miktarı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p: 0,379).

Kitlelerin ortalama boyutu 40 mm (13-100 mm), ortalama hacmi ise 26,8 mm³ (1,05-157,3 mm³) olarak hesaplandı. Tümörler 2017 TNM evrelemede kabul edilen sınırlar olan ≤ 4 cm, 4-7 cm ve > 7 cm olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta (T1a, ≤ 4 cm) 26 ünite(% 50), ikinci grupta (T1b, 4-7 cm) 24 hasta (% 46,1) ve üçüncü grupta (T2a, > 7 cm) 2 hasta (% 3,9) mevcuttu (Tablo 17).

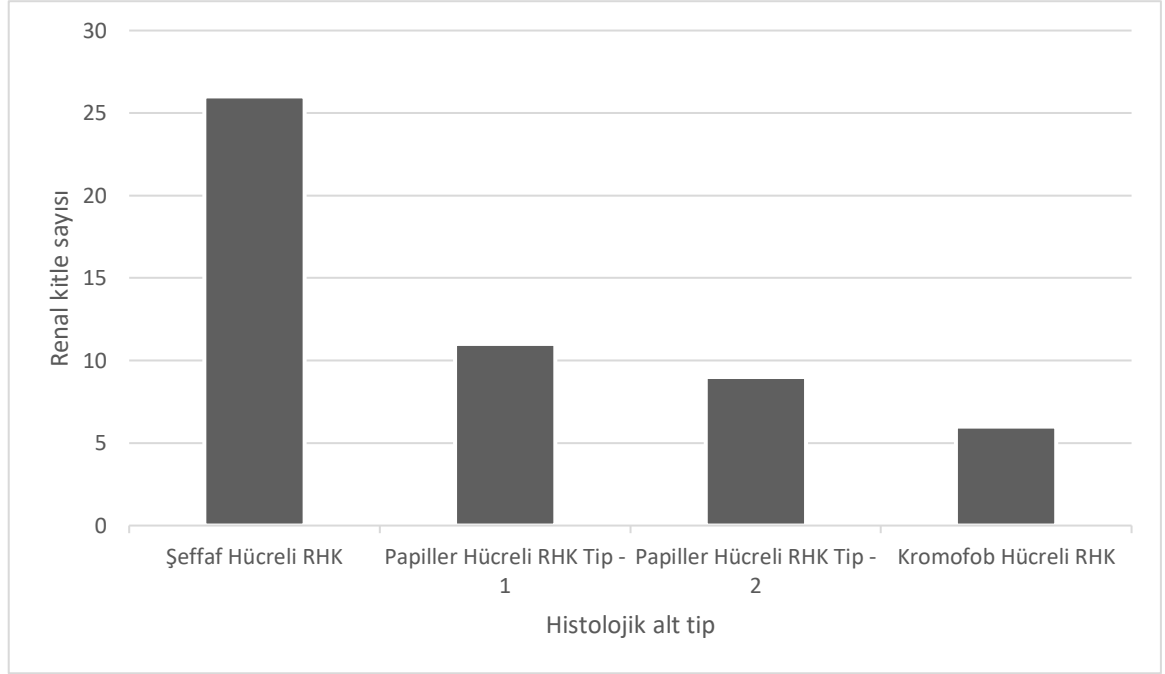
Tablo 17: Renal kitlelerin tümör evresine göre dağılımları



Tümörlerin histolojik sınıflamasında 26 (% 50) şeffaf hücreli RHK, 20 (% 38,4) papiller tip RHK (11 tanesi tip 1 ve 9 tanesi tip 2) ve 6 (% 11,6) tanesi kromofob hücreli RHK mevcuttu (Tablo 18). Sarkomatoid differansiyasyon hiçbir hastada görülmedi ancak koagülasyon nekrozu 5 hastada pozitif. Bu hastaların 4'ünde PADUA skoru 8, bir tanesinde de 9 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,024). 2 tanesi papiller RHK tip-1 ve diğer 3'ü şeffaf hücreli, papiller hücreli tip – 2 ve kromofob hücreli RHK'du. Koagülasyon nekrozu pozitif olan hastaların preoperatif nötrofil/lenfosit oranları ortalama 2,49 olarak hesaplandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p: 0,662). Cerrahi sınır 3 hastada pozitif ve patolojileri şeffaf

hücreli RHK, papiller hücreli RHK tip 1 ve tip 2'ydi. Bu hastaların takiplerinde henüz lokal nüks izlenmedi.

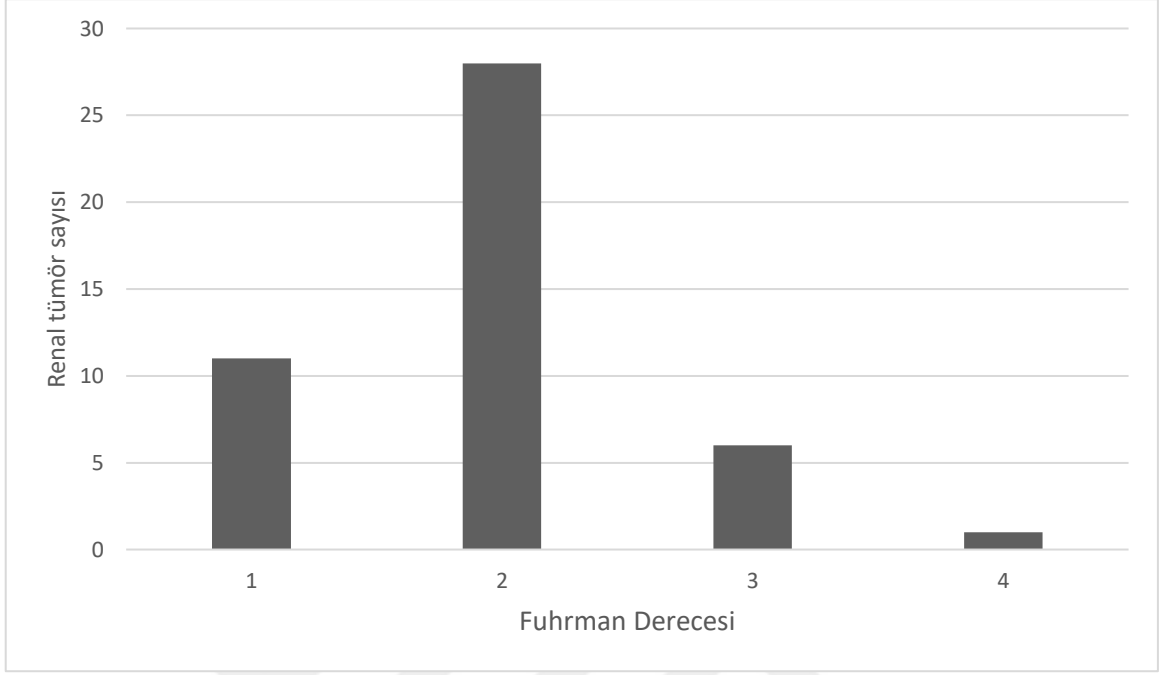
Tablo 18: Tümörlerin histolojik sınıflamasına göre dağılımı



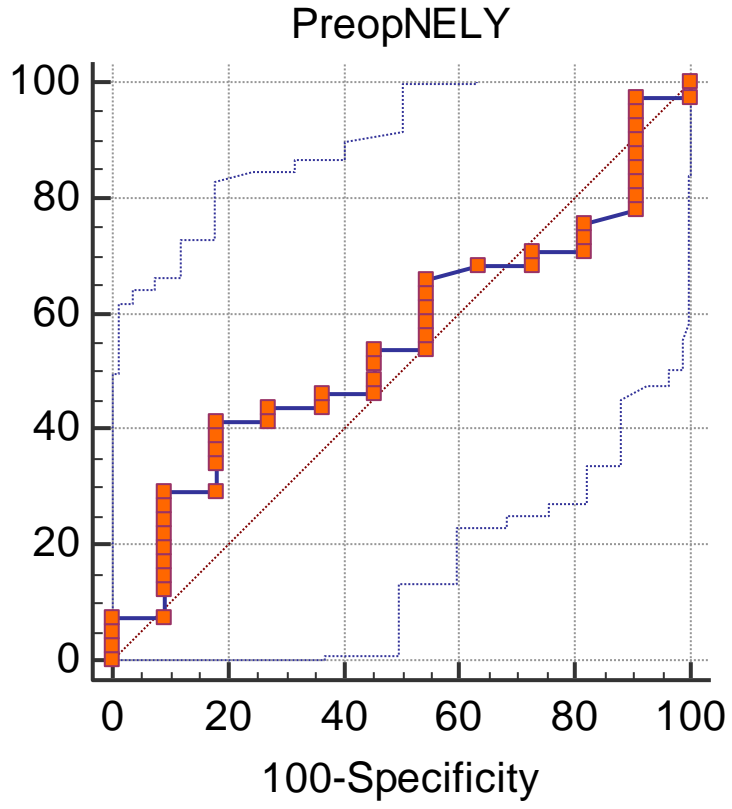
Fuhrman histolojik derecelemesine göre tümör dağılımı ise 11 hasta (% 21,1) grade 1, 28 hasta (% 53,8) grade 2, 6 hasta (% 11,6) grade 3 ve 1 hasta (% 1,9) grade 4'tü (Tablo 19). Hastalar 2 tabakalı derecelendirme sistemine göre gruplandırılarak değerlendirildiğinde; Fuhrman 1 ve 2 düşük dereceli, Fuhrman 3 ve 4 yüksek dereceli olarak iki gruba ayrıldı. Düşük dereceli grupta 39 tümör (% 84,8) ve yüksek dereceli grupta 7 tümör (% 15,2) mevcuttu. Kromofob RHK grubunda Fuhrman derecelemesi yapılmadı, bu kitleler çıkarıldıktan sonra Fuhrman derecesine göre preoperatif ve postoperatif Nötrofil/lenfosit oranı karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık tespit edilemedi (p: 0,226).

Tümörlerin PADUA nefrometri skor ortalaması 8,5 (6 - 11) olarak hesaplandı. PADUA skoruna göre tümör dağılımı; 2 tane 6, 9 tane 7, 18 tane 8, 10'ar tane 9 ile 10 ve 3 tane 11 puan idi.

Tablo 19: Tümörlerin Fuhrman dereceleme sistemine göre dağılımı

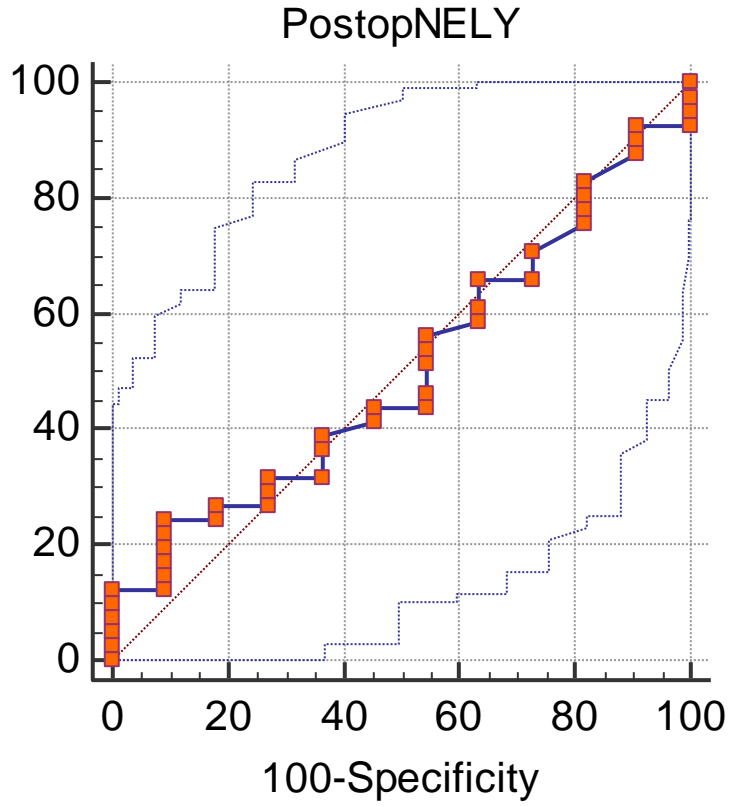


Hastaların preoperatif nötrofil/lenfosit oranı ortalama 2,70 (0,91 - 15,11) olarak hesaplandı. PADUA skorlama sisteminde 6 ve 7 düşük riskli, 8 ve üzeri yüksek riskli olarak değerlendirildiğinde preoperatif nötrofil/lenfosit oranı cut-off değeri Youden-J indeksine göre (0,2328) 1,63 olarak hesaplandı. Spesifitesi % 81,82, sensitivitesi ise % 41,46 idi. ROC eğrisi altında kalan alan 0,548 idi (Şekil 8). Ancak preoperatif nötrofil/lenfosit oranı ile PADUA nefrometri sistemi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.



Şekil 8: Preoperatif nötrofil/lenfosit oranının PADUA risk gruplamasına göre ROC eğrisi

Postoperatif nötrofil/lenfosit oranı ise ortalama 2,01 (0,82- 5,36) olarak hesaplandı. PADUA değerleri yine düşük risk ve yüksek risk olarak iki gruba ayrıldığında postoperatif nötrofil/lenfosit oranı cut-off değeri Youden-J indeksine göre (0,153) 2,36 olarak hesaplandı (Şekil 9). Bu testin spesifitesi % 90,91 ve sensitivitesi % 24,39 olarak hesaplandı.



Şekil 9: Postoperatif nötrofil/lenfosit oranının PADUA risk gruplamasına göre ROC eğrisi

Hastaların postoperatif hemoglobin kayıpları ortalama 1,56 gr/dl (-1,5 – 4,9) olarak hesaplandı. Preoperatif nötrofil/lenfosit oranı ile kanama miktarları karşılaştırıldığında ise değer yükseldikçe kanama miktarının arttığı istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0,038). Ancak kreatinin değerinde preoperatif ve postoperatif kontrol değerleri açısından anlamlı değişiklik olmadı. Yine preoperatif trombosit düzeyi ile tümör boyutu ve PADUA skoru (p:0,21) arasında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilemedi.

İlginç olarak yaş arttıkça tümör hacminde anlamlı artış tespit edildi (p: 0,009). Ancak yaş ile tümör tipi arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 20).

Tablo 20: Yaş ile Patolojik alt tip arasındaki istatistiksel analiz (One-Way ANOVA-Tukey)

PATOLOJİ	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Şeffaf hücreli RHK	26	53,62
Papiller RHK -1	11	54,82
Papiller RHK -2	9	57,67
Kromofob RHK	6	62,00
Sig.		,468

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 9,824.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

Hastalarımızın iki tanesinde geç komplikasyon olarak amjiyoembolizasyon gerektirecek kanama gerçekleşti ve her ikisinde de kanama nedeni olarak psödoanevrizma tespit edildi. Bir hastamızda da postoperatif defekt hattından ekstravazasyon tespit edildi ve DJ stent yerleştirilerek takip edildi. Takip sonrasında defekt kapandı ve 1 ay sonrasında DJ stent çekildi.

5. TARTIŞMA

Böbrek tümörleri erişkin çağdaki bütün kanserlerin % 2-3'ünü oluşturur (1) ve batı toplumlarında daha sık görülürler. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile böbrek tümörü insidansında artış yaşanmaktadır (2). Ülkemizde 1993-1994 yılları arasında İzmir genelinde yapılan bir insidans çalışmasında renal kanser insidansı 1,9/100.000 olarak tespit edilmiştir (312). Hastalar genellikle 50 - 70 yaş aralığında tanı alırlar ve erkeklerde bayanlara göre 2 kat daha sık görülür (19). Bu sayılar Amerika'da yılda 20.000 ve Avrupa'da yılda 20.000'dir (313). Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 55,54 (28-84) ve erkek/kadın oranı 1,83 olarak literatüre benzer oranda çıktı.

Etyolojide birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden başlıcaları sigara, obezite (27) ve hipertansiyondur. Birinci derece akrabasında RHK olması durumunda da risk artmaktadır (27). Bunların yanında mesleki maruziyet, diyet alışkanlığı, asetaminofen, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) (aspirin hariç) (28), nefrolitiasis (sadece erkeklerde etkilediği ortaya çıkmış) (29) ve viral hepatit (30-32) gibi birçok faktörün de risk oluşturabildiği düşünülmektedir. Çalışmamıza alınan 28 hastada en az bir tane kronik hastalık (6 KOAH/Astım, 7 Koroner arter hastalığı, 11 Diabetes mellitus, 17 hipertansiyon, 4 hipotiroidi) mevcuttu. Bu kronik hastalıklar 4 hastada 2 adet, 5 hastada 3 adet, 1 hastada da 4 adet komorbid hastalık varken 24 hastada herhangi bir kronik hastalık yoktu. Hastaların 15 tanesinde sigara kullanım hikâyesi vardı. Ancak yapılan istatistiksel analizde kronik hastalık varlığı ile Fuhrman grade'i (p: 0,621), tümör boyutu (p: 0,125), preoperatif nötrofil/lenfosit oranı (p:0,269) ve PADUA skoru (0,802) açısından anlamlı farklılık bulunamadı.

Renal Hücreli Karsinomlar (RHK) en sık görülen böbrek tümörleridir ve böbrek tümörlerinin yaklaşık olarak % 85 ini oluştururlar (3). Son yıllarda, USG ve BT'nin kullanım sıklığının artması ile rastlantısal yakalanan böbrek kitle insidansı artmaktadır ve bu hastalar genellikle erken evre olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken evrede yakalanan bu hastalarda cerrahi müdahale ile kür sağlanabilir ancak RHK olan hastaların yaklaşık % 20-30'u tanı anında metastatiktir. Ayrıca cerrahi yapılan hastaların % 20-40'ında da sonradan metastaz ortaya çıkmaktadır (4). Bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 10 un altındadır (5).

Nefron koruyucu cerrahi (NKC) terimi ilk olarak Cleveland Klinik'ten Licht ve Novick tarafından 1993 yılında yazılan bir makalede kullanılmıştır ve makalede 1967-1991 yılları arasında 241 hastaya uygulanan tedavi sonuçları anlatılmaktadır (12). Daha sonrasında yaygınlaşan şekli ile Parsiyel nefrektomi (PN) ameliyatı nefron koruyucu cerrahi tedavi şeklidir ve T1a RHK için önerilen tedavi metodu haline gelmiştir (13). Bizim çalışmamızda son 5 yılda kliniğimizde NKC yaptığımız ve patolojisi RHK olarak raporlanan 51 hasta ve 52 renal kitle mevcuttu. Bu hastaların ortalama tümör boyutu 4 cm (1,3 – 10 cm) olarak hesaplandı. Kitlelerin 26 tanesi T1a, 24 tanesi T1b ve 2 tanesi T2a evresindeydi.

Prognozu öngörmek için bazı anatomik, histolojik, klinik ve moleküler faktörler araştırılmıştır (6). Bu faktörlerden anatomik faktörler tümör evresi ve metastaz durumunu içerir Tümör evresi en önemli prognostik faktörlerden birisidir, histolojik alt tipten daha önemlidir (167, 168).

RHK 4 ana alt tipten oluşmaktadır; şeffaf hücreli RHK, papiller tip 1 ve 2 ile kromofob hücreli RHK. Bu alt tiplerden şeffaf hücreli RHK % 70-80 oranında görülmekteyken papiller ve kromofob hücreli RHK sırası ile % 10-20 ve %5 oranında görülmektedir. Bütün alt tiplerde rastlanabilen sarkomatoid differansiyasyon ve koagülasyon nekrozu kötü prognozu göstermektedir (170). Bizim hastalarımızın da 26'sı şeffaf hücreli RHK, 20'si papiller tip RHK (11 tanesi tip 1 ve 9 tanesi tip 2) ve 6'sı kromofob hücreli RHK tanısı aldı. Sarkomatoid differansiyasyon hiçbir hastada görülmedi ancak koagülasyon nekrozu 5 hastada saptandı. Nekroz gösteren bu hastaların 2 tanesi papiller RHK tip-1 ve diğer 3'ü şeffaf hücreli, papiller hücreli tip – 2 ve kromofob hücreli RHK'du. PADUA sınıflamasına göre 4'ün 8, birisi de 9 puan aldı ve istatistiksel olarak anlamlı hesaplandı (p: 0,024). Koagülasyon nekrozu pozitif olan hastaların preoperatif nötrofil/lenfosit oranları ortalama 2,49 olarak hesaplandı ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p: 0,662).

Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi bağımsız bir prognostik faktördür (159). Bu derecelendirme sisteminde 4 kategori mevcuttur. Derece arttıkça histolojik tipten bağımsız olarak prognoz kötüleşmektedir. Ancak bu dereceleme sistemi yerine 2 veya 3 tabakalı sistemin getirilmesi gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur (160, 161) (162-164) (165). Hastalarımızdan 11'i grade 1, 28'i grade 2, 6'sı grade 3 ve 1', grade 4'tü. Hastalar 2 tabakalı derecelendirme sistemine göre gruplandırılarak

değerlendirildiğinde; Fuhrman 1 ve 2 düşük dereceli, Fuhrman 3 ve 4 yüksek dereceli olarak iki gruba ayrıldığında düşük dereceli grupta 39 tümör ve yüksek dereceli grupta 7 tümör mevcuttu. Çalışmamızda Fuhrman derecesine göre preoperatif ve postoperatif nötrofil/lenfosit oranı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilemedi (p: 0,226).

Sistemik inflamasyon tümör gelişimi ve metastazın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Sistemik inflamatuvar cevabın sonucunda periferik kandaki nötrofil miktarının arttığı, lenfosit miktarının ise azaldığı bilinmektedir (314). Bundan yola çıkarak son zamanlarda en çok araştırma konularından bir tanesi olan nötrofil/lenfosit oranı ve kan trombosit düzeyi RHK'da da prognostik faktör olmaya aday gösterilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı melanom (8), akciğer adenokarsinomu (9), mesane tümörü (10) gibi bazı solid tümörlerin (11) prognozunu tahmin etmek için araştırılmıştır. Yaklaşık 40.000 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde nötrofil/lenfosit oranı 4'ün üstünde olanlarda kansere özgü sağ kalımın düştüğü, rekürrensiz yaşamın kıaldığı saptanmıştır (315). Wassim ve arkadaşları tarafından 1970 hasta üzerinde yapılan ve 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada preoperatif nötrofil/lenfosit oranının genel sağ kalım, kansere özgü sağ kalım, ASA skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak prognostik faktörlere eklendiği zaman, riski etkilemediği görülmüştür (316). Martino ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada nötrofil/lenfosit oranı 2,6 olarak hesaplanmış ve bu orandaki her 1 birimlik artış ile hastalısız sağ kalımın %15 etkilendiği hesaplanmıştır (317). Görgel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da parsiyel nefrektomi yapılan hastaların patolojik sonuçlarına göre benign ve malign tümörü olan hastaların nötrofil/lenfosit oranları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (318). Otunctemur ve arkadaşları, radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan 432 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde yine bu oranın tümör evresi ve histolojik derecelemesi ile anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır (319). Ancak bu çalışmalarda parsiyel nefrektomi yapılan hastalar kendi içlerinde nötrofil/lenfosit oranı açısından değerlendirilmemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise parsiyel nefrektomi yapılan ve sonucunda RHK olan hastalar kendi içlerinde değerlendirildi. Buna göre nötrofil/lenfosit oranı ortalaması 2,70 (0,91 - 15,11) olarak hesaplandı ve cut-off değeri Youden-J indeksine göre 1,63 olarak hesaplandı. Bu değere göre analiz yapıldığında tümörün evresi, histolojik derecesi, PADUA evresi ile anlamlı ilişki bulunamadı, sadece operasyon sonrası hemoglobin düşüş miktarı ile anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca bu hastaların postoperatif kontrole geldiklerinde ölçülen nötrofil/lenfosit oranlarına da

bakıldı. Ortalama değer 2,01 (0,82- 5,36) olarak hesaplandı. Ancak bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

PN komplikasyonlarını ve hastalığın prognozunu öngörmek için çeşitli nefrometrik skorlar geliştirilmiştir ve en yaygın kullanılan nefrometri skora sistemi Ficarra ve arkadaşları tarafından geliştirilen “Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification (PADUA)” skora sistemidir (14). PADUA skora sisteminde tümörün böbrek ile ilişkisine bakılmaktadır. Bu ilişkiler tümörün büyüklüğü, toplayıcı sistem ile ilişkisi, böbreğin sinüs hattı ile ilişkisi, tümörün lateralizasyonu ve lokasyonudur (14). PADUA skorunun, hastanın PN ameliyatı sonrasındaki seyrini öngörmeye prediktif değeri olduğuna inanılmaktadır (14). Schiavina ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PADUA skoru ile postoperatif komplikasyon oranının anlamlı olduğu görülmüştür (320). Çalışmamızda ortalama PADUA skoru 8,5 olarak hesaplandı ancak patoloji tipi ve histolojik grade ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Renal kitlelerin tedavisinde özellikle immün sistem üzerinde yapılan çalışmaların ardından alternatif tedaviler oluşmasına rağmen hala altın standart tedavi radikal ya da parsiyel nefrektomidir (203, 204). Özellikle T1 tümörlerin tedavisinde cerrahın tecrübesine göre parsiyel nefrektomi yapılması önerilmektedir. Radikal veya parsiyel nefrektominin laparoskopik ya da açık teknikle yapılması arasında onkolojik açıdan farklılık tespit edilmemiştir (225-228, 239, 240). Bu çalışmaya aldığımız 52 operasyondan 5 tanesi laparoskopik, 47 tanesi açık teknikle yapılmıştır ve aralarında kanama miktarı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p: 0,379).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Renal kitlelerin primer tedavisi kitlenin eksizyonudur. İleri evre hastalarda radikal nefrektomi yapılırken günümüzde erken evre hastalık tedavisinde parsiyel nefrektomi ameliyatı önerilmektedir. Bu ameliyatlar laparoskopik veya açık teknik ile yapılabilmekte ve onkolojik açıdan aralarında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Çalışmamızda son 5 yılda renal kitle nedeni ile parsiyel nefrektomi ameliyatı yapılan hastalar geriye dönük olarak taranmış ve patoloji sonucunda RHK olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların preoperatif ve postoperatif nötrofil/lenfosit oranları, PADUA nefrometri skorlamasına göre puanları, prognostik faktörleri ve histolojik alt tipleri ve derecelmeleri incelendi ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak yapılan çalışmalara göre nötrofil/lenfosit oranının ileri evre tümörlerde prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir ancak erken evrede saptanan tümörlerde prognoz tahmini için yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda parsiyel nefrektomi yapılan RHK hastalarında nötrofil/lenfosit oranı ile PADUA nefrometri skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda daha geniş serilerle çalışma yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Van Poppel H. Conservative vs radical surgery for renal cell carcinoma. *BJU international*. 2004;94(6):766-8.
2. Hollingsworth JM, Miller DC, Dignault S, Hollenbeck BK. Rising Incidence of Small Renal Masses: A Need to Reassess Treatment Effect. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(18):1331-4.
3. Chow W, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni, Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the united states. *JAMA*. 1999;281(17):1628-31.
4. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *The Journal of urology*. 2005;174(2):466-72; discussion 72; quiz 801.
5. Heinzer H, Eichelberg C, Heuer R, Huland E, Huland H. Prognostic Factors in Kidney Cancer and New TNM Classification. *European Urology Supplements*. 2008;7(5):434-5.
6. Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World Journal of Urology*. 2008;26(2):115-25.
7. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
8. Zhan H, Ma JY, Jian QC. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;484:136-40.
9. Minami S, Ihara S, Kim SH, Yamamoto S, Komuta K. Lymphocyte to Monocyte Ratio and Modified Glasgow Prognostic Score Predict Prognosis of Lung Adenocarcinoma Without Driver Mutation. *World journal of oncology*. 2018;9(1):13-20.
10. Camtosun A, Celik H, Altintas R, Topcu I, Tasdemir C. Does preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio have a value in predicting recurrence in bladder tumour after intravesical BCG treatment? *Biomedical Research*. 2017;28(1):36-40.
11. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6):dju124-dju.
12. Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1993;149(1):1-7.
13. Boulière F, Crepel M, Bigot P, Pignot G, Bessede T, de la Taille A, et al. Intérêt de la néphrectomie partielle pour la préservation de la fonction rénale des patients ayant une tumeur rénale de plus de 4cm. *Progrès en Urologie*. 2011;21(12):842-50.
14. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *European urology*. 2009;56(5):786-93.
15. El-Galley RE, Keane TE. Embryology, anatomy, and surgical applications of the kidney and ureter. *Surgical Clinics*. 2000;80(1):381-401.
16. Healey JE, Seybold WD. A synopsis of clinical anatomy: Saunders; 1969.
17. Novick AC, Stroom SB, Pontes JE, Stewart BH. Stewart's operative urology: Williams & Wilkins; 1989.
18. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *World Health Organization Classi*. 2004.
19. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*. 1993;22(1):1-8.

20. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1374-403.
21. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008;101(8):949-58.
22. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *The Journal of urology*. 2014;191(6):1665-70.
23. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU international*. 2002;90(4):358-63.
24. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *The Journal of urology*. 2004;172(3):863-6.
25. Tsui K-h, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de KERNION JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology*. 2000;163(2):426-30.
26. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458-66.
27. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *British journal of cancer*. 2001;85(7):984-90.
28. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *International journal of cancer*. 2014;134(2):384-96.
29. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2015;108(3):205-12.
30. Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(6):1820-4.
31. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1657-61.
32. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
33. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellempgaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehof B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *International journal of cancer*. 1995;60(2):194-8.
34. Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005;114(1):101-8.
35. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer research*. 1990;50(17):5231-3.
36. GOODMAN MT, MORGENSTERN H, WYNDER EL. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *American journal of epidemiology*. 1986;124(6):926-41.
37. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(18):1305-11.
38. Bjørge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *American journal of epidemiology*. 2004;160(12):1168-76.
39. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*. 2006;118(3):728-38.

40. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *The American journal of medicine*. 2002;112(6):479-86.
41. Hu J, Mao Y, White K. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes & Control*. 2003;14(8):705-14.
42. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clinical nephrology*. 2003;59(3):153-9.
43. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *American journal of epidemiology*. 2004;159(1):42-8.
44. Kirkali Z, Öbek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EAU Update Series*. 2003;1(4):189-96.
45. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of a classification system. *The Journal of urology*. 1999;162(4):1246-58.
46. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(1):155-62.
47. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International journal of cancer*. 2006;118(12):3133-9.
48. Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, Lund Wurtz AM, Roswall N, Tjønneland A, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E423-31.
49. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(9):2235-44.
50. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2012;106(11):1881-90.
51. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *International journal of cancer*. 2015;137(1):238-42.
52. Thoenes W, Rumpelt H-J. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Archiv B*. 1985;48(1):207-17.
53. Thoenes W, Rumpelt H. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathology-Research and Practice*. 1986;181(2):125-43.
54. Störkel S, Eble JN, Adlakhia K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80(5):987-9.
55. Weiss LM, Gelb AB, Jeffrey Medeiros L. Adult renal epithelial neoplasms. *American journal of clinical pathology*. 1995;103(5):624-35.
56. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93-105.
57. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*. 2016;70(1):93-105.
58. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *The Journal of urology*. 1995;154(3):964-7.
59. Novick AC. Renal tumors. *Campbell's urology*. 2002;75:2685-705.
60. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *The Journal of urology*. 1972;107(5):711-6.

61. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(2):203-10.
62. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1968-76.
63. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, Eleveld MJ, Martens GJ, Weterman MA, et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Human molecular genetics*. 2002;11(20):2489-98.
64. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D, Nicol D, Teh B. Familial adult renal neoplasia. *Journal of medical genetics*. 2002;39(1):1-5.
65. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(4):435-41.
66. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*. 2009;103(11):1496-500.
67. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *The Journal of urology*. 2012;188(2):391-7.
68. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(1):71-7.
69. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1090-5; quiz 295.
70. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(6):621-35.
71. Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma. *Histology and immunohistochemistry*. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(7):842-9.
72. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(2):135-45.
73. Urge T, Hes O, Ferda J, Chudacek Z, Eret V, Michal M, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World J Urol*. 2010;28(4):513-7.
74. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(15):2347-52.
75. Ledezma RA, Negron E, Paner GP, Rjepaj C, Lascano D, Haseebuddin M, et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World J Urol*. 2016;34(5):687-93.
76. Oyasu R. Renal cancer: histologic classification update. *International Journal of Clinical Oncology*. 1998;3(3):125-33.
77. Bugert P, Gaul C, Weber K, Herbers J, Akhtar M, Ljungberg B, et al. Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1997;76(2):203-8.
78. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*. 2012;110(1):76-83.

79. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(5):612-24.
80. Presti JC, Rao P, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer research*. 1991;51(5):1544-52.
81. Flocks R, Kadesky M. Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *The Journal of urology*. 1958;79(2):196-201.
82. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971;28(5):1165-77.
83. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1611-23.
84. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, Myers MH. Manual for staging of cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 1988;11(6):686.
85. Bassil B, Dosoretz DE, Prout Jr GR. Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1985;134(3):450-4.
86. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):992-3.
87. Guinan P, Frank W, Saffrin R, Rubenstein M. Staging and survival of patients with renal cell carcinoma. *Seminars in surgical oncology*. 1994;10(1):47-50.
88. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1990;144(2 Pt 1):238-41; discussion 41-2.
89. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *The Journal of urology*. 1990;143(3):468-73; discussion 73-4.
90. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *The Urologic clinics of North America*. 2003;30(3):467-80.
91. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *The Journal of urology*. 1999;162(6):1930-3.
92. Patard J-j, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2181-5.
93. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Kwon ED, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? *The Journal of urology*. 2005;173(2):380-4.
94. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *The Journal of urology*. 2011;185(6):2035-9.
95. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*. 2010;58(4):588-95.
96. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*. 2004;100(1):1-5.
97. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, Janssen M, Wegener G, Merseburger AS, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*. 2011;59(2):258-63.

98. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *The Journal of urology*. 2009;181(5):2027-32.
99. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, McKiernan JM. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103(12):1622-5.
100. Bedke J, Buse S, Pritsch M, Macher-Goeppinger S, Schirmacher P, Haferkamp A, et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*. 2009;103(10):1349-54.
101. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*. 2004;22(5):307-15.
102. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21 Spec No:S237-54.
103. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2015;68(6):980-92.
104. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol*. 2016;69(1):72-9.
105. Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin HY, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(1):e13-8.
106. Başeskiöğlü B, Can C. Böbrek kitlelerin morfolojisini değerlendirmede yeni yaklaşımlar.
107. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-5.
108. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. 2002;7(4):135-40.
109. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003;44(2):226-32.
110. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urologia internationalis*. 2009;83(1):1-11.
111. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy G, editors. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Seminars in urology*; 1989.
112. Gold P, Fefer A, Thompson J, editors. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Seminars in urologic oncology*; 1996.
113. Pavlović-Kentera V, Clemons G, Djukanović L. Pathophysiology of erythropoiesis in renal diseases. *Erythropoietin: Springer*; 1989. p. 92-110.
114. Walther MM, Patel B, Choyke PL, Lubensky IA, Vocke CD, Harris C, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *The Journal of urology*. 1997;158(3):733-9.
115. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1742-6.
116. Magera JS, Jr., Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2008;71(2):278-82.
117. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.

118. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):735-40.
119. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-50.
120. Levine E, King Jr B. Adult malignant renal parenchymal neoplasms. *Clinical urography* Saunders, Philadelphia. 2000:1440-559.
121. Elibol C. Böbrek tümörlerinde intraoperatif gri-skala ve doppler ultrasonografinin parsiyel-radikal nefrektomi kararı alınmasındaki yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
122. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology*. 2004;22(5):307-15.
123. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 1997;24(3):507-22.
124. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(5):1325-38.
125. Cohan RH, Sherman LS, Korobkin M, Bass JC, Francis IR. Renal masses: assessment of corticomedullary-phase and nephrographic-phase CT scans. *Radiology*. 1995;196(2):445-51.
126. Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(3):747-55.
127. Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, Tillich M, Breinl E, Fötter R, et al. Multiphasic helical CT of the kidney: increased conspicuity for detection and characterization of small (< 3-cm) renal masses. *Radiology*. 1997;202(1):211-7.
128. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21(suppl_1):S237-S54.
129. Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *The British journal of radiology*. 2015;88(1045):20140504.
130. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *The Journal of urology*. 2012;187(1):344-9.
131. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology*. 2007;244(2):494-504.
132. Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Kattan MW, Russo P. The impact of tumour location on the histological subtype of renal cortical tumours. *BJU international*. 2006;98(1):63-6.
133. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clinical radiology*. 2009;64(5):517-22.
134. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(6):W421-7.
135. Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012;265(2):468-77.
136. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(4):985-1003.

137. Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES. MR imaging of renal neoplasms. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2000;8(4):813-36.
138. Hecht EM, Israel GM, Krinsky GA, Hahn WY, Kim DC, Belitskaya-Levy I, et al. Renal masses: quantitative analysis of enhancement with signal intensity measurements versus qualitative analysis of enhancement with image subtraction for diagnosing malignancy at MR imaging. *Radiology*. 2004;232(2):373-8.
139. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243(1):148-57.
140. Zhang J, Israel GM, Krinsky GA, Lee VS. Masses and pseudomasses of the kidney: imaging spectrum on MR. *Journal of computer assisted tomography*. 2004;28(5):588-95.
141. Eilenberg SS, Lee J, Brown J, Mirowitz SA, Tartar VM. Renal masses: evaluation with gradient-echo Gd-DTPA-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology*. 1990;176(2):333-8.
142. Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HD, Leder RA. Renal carcinoma: detection of venous extension with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1992;182(1):269-72.
143. Kallman DA, King BF, Hattery RR, Charboneau JW, Ehman RL, Guthman DA, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *Journal of computer assisted tomography*. 1992;16(2):240-7.
144. Roy C, Sauer B, Lindner V, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. MR imaging of papillary renal neoplasms: potential application for characterization of small renal masses. *European radiology*. 2007;17(1):193-200.
145. Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, Giwerc A, Gobet F, Werquin C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *International Journal of Urology*. 2017;24(3):184-9.
146. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;103(5):615-9.
147. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005;95(7):939-42.
148. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1852-3.
149. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015;68(6):1007-13.
150. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *The Journal of urology*. 2008;180(4):1257-61; discussion 61.
151. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(2):563-70.
152. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2333-7.
153. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*. 2011;21(2):393-401.
154. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Wallace MJ, Jonasch E, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *The Journal of urology*. 2010;184(5):1877-81.

155. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660-73.
156. Roehrborn C, Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh urology.* 2007.
157. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol.* 2011;60(4):644-61.
158. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(7):655-63.
159. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer.* 2005;103(3):625-9.
160. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007;109(5):868-74.
161. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Arjane P, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2009;56(5):775-81.
162. Tsui K-H, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, BELLDEGRUN A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology.* 2000;163(4):1090-5.
163. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer.* 2005;103(3):625-9.
164. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, et al. Grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997;80(5):990-1.
165. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology.* 2013;37(10):1490-504.
166. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):612-24.
167. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;23(12):2763-71.
168. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU international.* 2009;103(11):1496-500.
169. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2010;183(4):1309-15.
170. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, Dorey F, Figlin R, Belldegrun A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *Journal of clinical oncology.* 1999;17(2):523-.
171. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Human pathology.* 2001;32(6):590-5.

172. Klatte T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(5):761-8.
173. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2006;175(3):859-63.
174. Kim HL, Han K-r, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2004;171(5):1810-3.
175. Patard J-j, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2004;172(3):858-62.
176. Cho DS, Kim SI, Choo SH, Jang SH, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of urology.* 2016;50(3):186-91.
177. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2001;166(1):63-7.
178. Patard J-j, Dorey FJ, Cindolo L, Ficarra V, De La Taille A, Tostain J, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *The Journal of urology.* 2004;172(6):2167-71.
179. Inoue K, Kohashikawa K, Suzuki S, Shimada M, Yoshida H. Prognostic significance of thrombocytosis in renal cell carcinoma patients. *International journal of urology.* 2004;11(6):364-7.
180. Göğüş Ç, Baltacı S, Filiz E, Elhan A, Bedük Y. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology.* 2004;63(3):447-50.
181. Hammers H, Sternberg C, Mcdermott D, Larkin J, Ravaud A, Rini B, et al. a phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Bju International.* 2014;114:9.
182. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, Wind TC, Vasudev NS, Cartledge J, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *British journal of cancer.* 2012;107(7):1131-7.
183. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(16):2645-52.
184. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *The Journal of urology.* 2008;180(2):510-3; discussion 3-4.
185. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2014;25(8):1603-8.
186. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2015;373(19):1803-13.
187. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2015;373(19):1814-23.
188. Minardi D, Lucarini G, Milanese G, Di Primio R, Montironi R, Muzzonigro G. Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urologic oncology.* 2016;34(8):338.e11-8.

189. Kapur P, Pena-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavia-Jimenez A, Rathmell WK, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):159-67.
190. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, Parasramka M, Ho TH, Cheville JC, et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. *The Journal of urology*. 2016;195(1):180-7.
191. Köhn L, Svenson U, Ljungberg B, Roos G. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*. 2015;23(5):334.
192. Wei J-H, Haddad A, Wu K-J, Zhao H-W, Kapur P, Zhang Z-L, et al. A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma. *Nature communications*. 2015;6:8699.
193. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1649-57.
194. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2005;173(1):48-51.
195. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2395-400.
196. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3316-22.
197. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1316-22.
198. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2009;55(2):287-95.
199. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
200. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Current opinion in urology*. 2009;19(3):247-57.
201. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2146-51; discussion 51.
202. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2395-400.
203. Kirkali Z, Van Poppel H. Developments in organ preserving treatments for renal cell cancer: open surgery. *European Urology Supplements*. 2004;3(3):9-13.
204. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *European urology*. 2004;45(6):692-705.
205. Tsui K-h, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de KERNION JB, Belldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *The Journal of urology*. 2000;163(2):437-41.

206. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2009;181(6):2430-6; discussion 6-7.
207. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;64(5):799-810.
208. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009;55(1):28-34.
209. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard JJ, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(6):1212-20.
210. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Cheville JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;176(5):1978-82; discussion 82-3.
211. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2006;49(2):324-31.
212. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Roscigno M, Abdollah F, Di Trapani E, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014;114(2):210-5.
213. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int*. 2012;110(10):1438-43; discussion 43.
214. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schröder FH, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *European urology*. 1999;36(6):570-5.
215. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1224-7.
216. Chapin BF, Delacroix SE, Jr., Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(3):186-94.
217. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *The Journal of urology*. 1991;145(1):20-3.
218. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Annals of surgery*. 1989;210(3):387.
219. Slaton JW, Balbay MD, Levy DA, Pisters LL, Nesbitt JC, Swanson DA, et al. Nephrectomy and vena caval thrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 1997;50(5):673-7.
220. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *The Journal of urology*. 2004;171(2):598-601.
221. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *The Journal of urology*. 1991;146(2):278-82.
222. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2005;173(1):38-41.
223. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*. 2004;64(5):919-24.

224. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *The Journal of urology*. 2006;175(4):1230-3; discussion 4.
225. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;104(4):470-5.
226. Brewer K, O'Malley RL, Hayn M, Safwat MW, Kim H, Underwood W, 3rd, et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *Journal of endourology*. 2012;26(3):244-8.
227. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, Touijer KA, Dalbagni G, Russo P, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol*. 2012;61(3):593-9.
228. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;61(5):972-93.
229. Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett PH, Janetschek G, Fentie DD, et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. *Urology*. 1998;52(5):773-7.
230. Gill IS, Meraney AM, Schweizer DK, Savage SS, Hobart MG, Sung GT, et al. Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients: a single center experience from the United States. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2001;92(7):1843-55.
231. Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, Marshall FF, Kavoussi LR. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2095-100.
232. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2009;27(1):89-94.
233. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *The Journal of urology*. 2000;164(2):322-5.
234. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1950;64(2):200-8.
235. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.
236. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995;45(1):34-40.
237. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *The Journal of urology*. 1996;155(6):1868-73.
238. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. *The Journal of urology*. 1999;161(1):33-5.
239. Minervini A, Serni S, Tuccio A, Siena G, Vittori G, Masieri L, et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(2):694-700.
240. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1604-10.
241. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *Journal of endourology*. 2008;22(5):953-7.

242. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009;55(5):1171-8.
243. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo Jr JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology.* 2007;178(1):41-6.
244. Kaneko G, Miyajima A, Kikuchi E, Nakagawa K, Oya M. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Japanese journal of clinical oncology.* 2012;42(7):619-24.
245. Muramaki M, Miyake H, Sakai I, Fujisawa M. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Current urology.* 2013;6(3):129-35.
246. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67(5):891-901.
247. Steinestel J, Steffens S, Steinestel K, Schrader AJ. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World journal of surgical oncology.* 2014;12:252.
248. Wood EL, Adibi M, Qiao W, Brandt J, Zhang M, Tamboli P, et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *The Journal of urology.* 2018;199(2):393-400.
249. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2010;57(3):466-71.
250. Lopez-Costea MA, Bonet X, Perez-Reggeti J, Etcheverry B, Vignes F. Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *International urology and nephrology.* 2016;48(5):681-6.
251. Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA, et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *The Journal of urology.* 2016;196(2):327-34.
252. Tabayoyong W, Abouassaly R, Kiechle JE, Cherullo EE, Meropol NJ, Shah ND, et al. Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses. *The Journal of urology.* 2015;194(6):1548-53.
253. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, 3rd, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology.* 2011;77(6):1400-3.
254. Kim SP, Abouassaly R. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. *The Journal of urology.* 2016;196(2):301-2.
255. Antic T, Taxy JB. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(5):645-51.
256. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010;116(13):3119-26.
257. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer.* 2007;109(9):1763-8.
258. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004;100(4):738-45.
259. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. 1329: Observation of Enhancing Renal Masses: A Metaanalysis of Worldwide Data. *The Journal of urology.* 2005;173(4):361.

260. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011;60(1):39-44.
261. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer.* 2012;118(4):997-1006.
262. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, George C, Jones A, Leiblich A, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int.* 2012;110(9):1270-5.
263. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol.* 2015;68(3):408-15.
264. Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer.* 2007;110(5):1010-4.
265. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *The Journal of urology.* 2008;180(2):505-8; discussion 8-9.
266. Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer.* 2009;115(13):2844-52.
267. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, Badani K, Benson MC, McKiernan J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *The Journal of urology.* 2010;183(5):1698-702.
268. Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, Briles K, Mehrazin R, Gold RE, et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology.* 2013;81(4):775-80.
269. Goyal J, Verma P, Sidana A, Georgiades CS, Rodriguez R. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *Journal of endourology.* 2012;26(11):1413-9.
270. Kim EH, Tanagho YS, Saad NE, Bhayani SB, Figenshau RS. Comparison of laparoscopic and percutaneous cryoablation for treatment of renal masses. *Urology.* 2014;83(5):1081-7.
271. Gill IS, Novick AC, Soble JJ, Sung GT, Remer EM, Hale J, et al. Laparoscopic renal cryoablation: initial clinical series. *Urology.* 1998;52(4):543-51.
272. Cestari A, Guazzoni G, DELL'ACQUA V, Nava L, Cardone G, Balconi G, et al. Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup. *The Journal of urology.* 2004;172(4):1267-70.
273. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int.* 2007;99(2):395-8.
274. Ko YH, Park HS, Moon du G, Lee JG, Kim JJ, Yoon DK, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association.* 2008;40(4):184-9.
275. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology.* 2005;66(5 Suppl):23-8.
276. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, Kamoi K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int.* 2012;109(1):118-24.
277. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol.* 2012;61(5):899-904.
278. Klatter T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *Journal of endourology.* 2011;25(6):991-7.

279. Mirza AN, Fornage BD, Sneige N, Kuerer HM, Newman LA, Ames FC, et al. Radiofrequency ablation of solid tumors. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2001;7(2):95-102.
280. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1071-6.
281. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*. 2011;60(3):448-54.
282. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2014;66(4):704-10.
283. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *The British journal of radiology*. 2007;80(950):96-102.
284. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez R, Kauffmann GW. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2006;178(4):391-9.
285. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology*. 2004;64(5):909-13.
286. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2008;180(3):873-8; discussion 8.
287. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, et al. METASTASECTOMY SIGNIFICANTLY PROLONGS SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CANCER. *The Journal of urology*. 2009;181(4):498-9.
288. Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, Strada E, Sozzi F, Da Pozzo L, et al. 450 COMPLETE METASTASECTOMY IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF CANCER-SPECIFIC SURVIVAL IN PATIENTS WITH CLINICALLY METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. *European Urology Supplements*. 2010;9(2):162.
289. Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *TheScientificWorldJournal*. 2007;7:768-78.
290. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117(13):2873-82.
291. A. Brinkmann O, Semik M, Goshgerger G, Hertle L. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy 2007. 641-5 p.
292. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urologia internationalis*. 2007;79(2):145-51.
293. Lee SE, Kwak C, Byun SS, Gill MC, Chang IH, Kim YJ, et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urologia internationalis*. 2006;76(3):256-63.
294. Amiraliev A, Pikin O, Alekseev B, Kalpinskiy A. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(suppl):S20.

295. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol.* 2010;28(4):543-7.
296. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Annals of surgical oncology.* 2008;15(4):1161-8.
297. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clinical orthopaedics and related research.* 2005(431):187-92.
298. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, Bledsoe T, Sheplan LJ, Reddy CA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Practical radiation oncology.* 2012;2(4):e95-e100.
299. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012;82(5):1744-8.
300. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR American journal of roentgenology.* 2008;191(6):W240-7.
301. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, Esper P, Redman B. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden).* 2007;46(7):1012-8.
302. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *The Journal of urology.* 2003;170(4 Pt 1):1141-5.
303. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England).* 2010;375(9715):641-8.
304. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(1):289-96.
305. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(1):133-41.
306. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005(1):Cd001425.
307. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2010;16(22):5539-47.
308. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England journal of medicine.* 2012;366(26):2517-9.
309. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2006;12(24):7215-20.
310. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *The New England journal of medicine.* 2003;349(5):427-34.

311. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2006;49(4):633-43.
312. Fidaner C, Eser S, Parkin D. Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from Izmir Cancer Registry. *European Journal of Cancer*. 2001;37(1):83-92.
313. Ritchie A, Chisholm G, editors. *The natural history of renal carcinoma*. Seminars in oncology; 1983: Elsevier.
314. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
315. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).
316. Bazzi WM, Tin AL, Sjoberg DD, Bernstein M, Russo P. The prognostic utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized clear cell renal cell carcinoma. *The Canadian journal of urology*. 2016;23(1):8151.
317. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1999-2004.
318. Gorgel SN, Ozer K, Kose O, Dindar AS. Can preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict malignancy in patients undergoing partial nephrectomy because of renal mass? *International Brazilian Journal of Urology: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2018;44(3):461.
319. Otunctemur A, Dursun M, Besiroglu H, Ozer K, Horsanali O, Ozbek E. Clinical Significance of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma. *International braz j urol*. 2016;42(4):678-84.
320. Schiavina R, Novara G, Borghesi M, Ficarra V, Ahlawat R, Moon DA, et al. PADUA and RENAL nephrometry scores correlate with perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of the Vattikuti Global Quality Initiative in Robotic Urologic Surgery (GQI-RUS) database. *Bju international*. 2017;119(3):456-63.