

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TÜRÖR HACMİNİN,  
BÖBREK HACMİNE ORANININ PROGNOSTİK FAKTÖRLER  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Engin Denizhan DEMİRKIRAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN**

**ZONGULDAK**  
**2019**



**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TÜMÖR HACMİNİN,  
BÖBREK HACMİNE ORANININ PROGNOSTİK FAKTÖRLER  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Engin Denizhan DEMİRKİRAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN**

**ZONGULDAK**  
**2019**

## TEZ ONAY TUTANAĐI

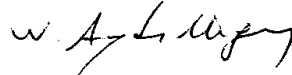
**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başığı** : Renal Hücreli Karsinomlarda Tümör Hacminin, Böbrek Hacmine Oranının Prognostik Faktörlerle İlişkisi

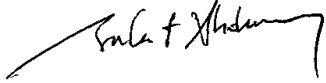
**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Engin Denizhan DEMİRKIRAN

**Tez Savunma Tarihi** : 25/04/2019

**Tez Danışmanı** : Prof.Dr. N. Aydın MUNGAN



Prof.Dr. N. Aydın MUNGAN  
Jüri Başkanı



Prof.Dr. Bülent AKDUMAN  
Jüri Üyesi



Doç.Dr. İlker TİNAY  
Jüri Üyesi

UYGUNDUR



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, aynı zamanda sosyal hayata da bizleri hazırlayan, iyi bir hekim ve iyi bir insanın nasıl olması gerektiğini bizlere gösteren, uzmanlık eğitimim sonrası da her an yanımda olacaklarını bildiğim başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN olmak üzere, sayın Prof. Dr. Bülent AKDUMAN, sayın Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRGİN ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder ÇİNAR hocalarıma;

Tezimdeki radyolojik hesaplamalar sırasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji anabilim dalından sayın Doç. Dr. İ. İlker ÖZ'e;

Tezimin istatistiksel hesaplamalarını yürüten Biyoistatistik anabilim dalından sayın Dr. Öğr. Üyesi M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bana her zaman destek olan kıdemlilerim Uzm. Dr. H. Buğra KARAKAŞ ve Uzm. Dr. Okan YAVUZALP'e;

Beraber olmaktan mutluluk duyduğum ve halen görev yaptığım asistan arkadaşlarım Dr. Gökhan ÇEKER, Dr. Kamil ERDEM, Dr. C. Ferhat ÖNAL ve Dr. Onur ÖZYAMAN'a;

Birlikte yıllarca çalıştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim servis ve ameliyathanedeki hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili annem ve babam Zehra-Kemal DEMİRKİRAN'a, ağabeyim N. Demirhan DEMİRKİRAN'a ve sevgili teyzem Semra SÜRÜCÜ'ye,

Tıp fakültesinin ilk yıllarından itibaren bu uzun maratону birlikte sürdürdüğümüz ve desteğini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım Ceyda YÜCEL DEMİRKİRAN'a,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Engin Denizhan DEMİRKİRAN

Zonguldak, 2019

## ÖZET

**Engin Denizhan Demirkıran, Renal hücreli karsinomlarda tümör hacminin, böbrek hacmine oranının prognostik faktörler ile ilişkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2019**

**Giriş:** Renal hücreli karsinomlar erişkin kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Evrelemede kullanılan yöntem TNM sınıflaması olup, bu sınıflamada en önemli belirleyici tümörün en büyük çapıdır. Bu sınıflamaya göre, en büyük çapı aynı olan iki farklı tümör ait oldukları böbrek boyutları hesaba katılmadan aynı gruba dahil edilmekte ve benzer şekilde tedavi edilmektedir. Böbrek boyutuna göre kapladıkları hacmin yarattığı etki hesaba katılmamaktadır. Çalışmamızda renal hücreli karsinom tanısı almış hastalarda daha önce değerlendirilmemiş olan tümör hacminin, böbrek hacmine oranının prognoza ve prognostik faktörler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereçler ve yöntem:** Çalışmada 01.2005 - 08.2018 yılları arasında böbrek tümörü nedeni radikal nefrektomi uygulanmış 232 hastanın dosyaları incelendi. Hastalar tümör/böbrek hacim oranı 0,45'in üzerinde ve altında olacak şekilde gruplara ayrıldı. Bu grupların sağ kalım, klinik ve patolojik faktörler ve prognoz ilişkileri analiz edildi. Grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U, Pearson, Yates, Fisher ki-kare ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier testi ile hesaplandı. Sağ kalımı etkileyen faktörler ise Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 151 hastanın dağılımı 44 kadın (%29,1), 107 erkek (%70,9) şeklinde saptandı. Ortanca tümör hacmi 45,04 cm<sup>3</sup> (1,24-1647,36), ortanca böbrek hacmi ise 293,02 cm<sup>3</sup> (13-2808) olarak saptandı. Hastaların 41'i (%27,2) T1a, 71'i (%47) T1b, 21'i (%13,9) T2a, 18'i (%11,9) T2b evrede bulundu. Tümör hacmi (p<0,001), T evresi (p<0,001), renal ven tutulumu (p:0,020), mikrovasküler invazyon (p:0,001), tümör nekrozu (p:0,010), toplayıcı sistem invazyonu (p:0,003), cerrahi sınır pozitifliği (p:0,020) değerlerinin yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. T evresi arttıkça tümör/böbrek hacim oranının da arttığı saptandı. Patolojik kötü prognostik faktörlerin pozitif olduğu hastalarda tümör/böbrek hacim oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Kanser özgül sağ kalımda yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun (88,607 ± 13,729)

düşük tümör/böbrek hacim oranı grubuna ( $152,348 \pm 8,059$ ) göre anlamlı olarak düşük sağ kalım süresi gösterdiği ve benzer şekilde genel sağ kalım yönünden yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun ( $87,126 \pm 12,933$ ) düşük tümör/böbrek hacim oranı grubuna ( $132,582 \pm 7,492$ ) göre anlamlı olarak düşük sağ kalım süresi gösterdiği izlendi.

**Sonuç:** Tümör/böbrek hacim oranı; analizler sonucunda bağımsız prognostik faktör olduğu bilinen ve çalışmamızda bağımsız prognostik faktör olarak bildirilen birçok değeri öngörmede etkin bir parametre olarak gösterilmiştir. Böbrek hacminin hesaplamaya katılması ile ortaya çıkan tümör/böbrek hacim oranı değeri kullanımının prognoza etki ettiği gösterilmiş; klinik ve patolojik faktörleri ön görmede anlamlı sonuçlar ortaya koyduğunu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal hücreli karsinom, tümör hacmi, böbrek hacmi, risk faktörleri, prognoz.

## ABSTRACT

**Engin Denizhan Demirkıran, The relationship between tumor volume kidney volume ratio and prognostic factors in renal cell carcinoma, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Urology, Zonguldak, 2019**

**Introduction:** Renal cell carcinomas constitute 2-3% of adult cancers. The method used in staging is the TNM classification. The most important determinant of this classification is the largest diameter of the tumor. According to this classification, two different tumors with the same largest diameter are included in the same group and treated similarly, without taking into account the size of the kidneys to which they belong. The effect of tumor volume on every individual kidney is disregarded. In this study, we aimed to investigate the effect of tumor volume kidney volume ratio, which has not been previously evaluated in the literature, on prognosis and prognostic factors of renal cell carcinoma.

**Materials and Methods:** In this study, the files of 232 patients who underwent radical nephrectomy due to renal tumor between 01.2005 and 08.2018 were examined. Patients were divided into groups with a tumor / kidney ratio of over 0.45 and below. The survival, clinical and pathological factors and prognosis of these groups were analyzed. Mann Whitney U, Pearson, Yates, Fisher chi-square and Wilcoxon tests were used in group comparisons. Survival analysis was calculated by Kaplan-Meier test. The factors affecting survival were evaluated by Cox regression analysis.

**Findings:** The distribution of 151 patients included in the study was 44 female (29.1%) and 107 male (70.9%). The median tumor volume was 45,04 cm<sup>3</sup> (1,24-1647,36) and the median kidney volume was 293,02 cm<sup>3</sup> (13-2808). 41 (27.2%) of the patients were in T1a, 71 (47%) were in T1b, 21 (13.9%) were in T2a and 18 (11.9%) were in T2b stage. Tumor volume (p <0.001), T stage (p <0.001), renal vein involvement (p: 0.020), microvascular invasion (p: 0.001), tumor necrosis (p: 0.010), collecting system invasion (p: 0.003), surgical margin positivity (p: 0.020) was significantly higher in the high tumor / kidney volume ratio group. The tumor / kidney volume ratio was found to be increased as the T stage increased. The tumor / kidney volume ratio was found to be significantly higher in patients with pathologic poor prognostic factors. High tumor / renal volume ratio group had (88,607 ± 13,729)



significantly lower cancer specific survival rates compared to the low tumor / kidney volume ratio group ( $152,348 \pm 8,059$ ) and similarly high tumor / renal volume ratio group showed a significantly lower overall survival ( $87,126 \pm 12,933$ ) compared to the low tumor / kidney volume ratio group ( $132,582 \pm 7,492$ ).

**Result:** Tumor / kidney volume ratio; as a result of the analyzes, was shown to be an effective parameter in predicting many values reported as an independent prognostic factor. It has been shown that the use of tumor / kidney volume ratio value resulting from the inclusion of kidney volume in the calculation shows significant results in predicting the clinical and pathological factors that affect the prognosis.

**Keywords:** Renal cell carcinoma, tumor volume, kidney volume, risk factors, prognosis

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
KISALTMALAR.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
RESİM DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Böbrek Tümörleri .....	3
2.2 Renal Hücreli Karsinom .....	6
2.2.1 Epidemiyoloji .....	6
2.2.2 Etiyoloji ve risk faktörleri .....	7
2.2.3 Klinik özellikler.....	9
2.2.4 Sınıflama ve patolojik özellikler .....	11
2.2.5 Tanı.....	18
2.2.6 Evreleme.....	21
2.2.7 Prognostik faktörler.....	22
2.2.8 Tedavi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA .....	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR .....	76
8. EKLER.....	98

## KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Transaminaz
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BAP1	: BRCA1 İle İlişkili Protein-1
BHD	: Birt-Hogg-Dub Sendromu
BK	: Beyaz Küre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAIX	: Karbonik Anhidraz IX
CRP	: C Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Oranı
Hb	: Hemoglobin
HIF	: Hipoksi-Inducible Faktör
HIFU	: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason
HLRCC	: Ailesel Leiomyomatozis Renal Hücreli Kanser
HPRC	: Herediter Papiller Renal Karsinom
HU	: Hounsfield Unit
IFN	: İnterferon
IL-6	: İnterlökin-6
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	: Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi
N/L	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
OPH	: Ortalama Platelet Hacmi
PKI	: Platelet Kütle İndeksi
PLT	: Platelet
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SWOG	: Southwest Oncology Group
USG	: Ultrasonografi
T/B	: Tümör/Böbrek
UICC	: The Union for International Cancer Control
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VHL	: von Hippel-Lindau

## TABLO DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 1:</b> Renal kitlelerin patolojik sınıflaması .....	4
<b>Tablo 2:</b> DSÖ 2016 Üriner sistem ve erkek genital organ tümörleri sınıflaması.....	5
<b>Tablo 3:</b> RHK’de Fuhrman ve DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi .....	18
<b>Tablo 4:</b> Renal Hücreli Karsinomların 8. TNM Sınıflaması. ....	23
<b>Tablo 5:</b> Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri. Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının karşılaştırması .....	35
<b>Tablo 6:</b> Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının Hb, PLT, N/L ve AST/ALT alt grupları ile karşılaştırması .....	37
<b>Tablo 7:</b> Histolojik özellikler ve evrelemenin tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri ile karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 8:</b> Patolojik ve klinik verilerin tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri ile karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 9:</b> Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının kanser özgül sağ kalım karşılaştırması .....	42
<b>Tablo 10:</b> Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının genel sağ kalım karşılaştırması .....	43
<b>Tablo 11:</b> Değişkenlere göre sağ kalım oranları, ortalama sağ kalım değerleri ve sağ kalım karşılaştırmaları.....	45
<b>Tablo 12:</b> Kanser özgül sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin tek değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları .....	52
<b>Tablo 13:</b> Kanser özgül sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin çok değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları .....	53
<b>Tablo 14:</b> Genel sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin tek değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları .....	54
<b>Tablo 15:</b> Genel sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin çok değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları .....	55
<b>Tablo 16:</b> Ameliyat öncesi görüntülerde yazılım üzerinden ve patolojik inceleme üzerinden hesaplanan hacimler ve oranların, sonuç ve karşılaştırması.....	56
<b>Tablo 17:</b> Ameliyat öncesi görüntülerde yazılım üzerinden ve patolojik inceleme üzerinden hesaplanan hacimler kıyaslanarak elde edilen operasyon sonrası küçülme değerleri.....	56

## ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

<b>Şekil 1:</b> Kanser özgül sağ kalım üzerindeki tümör/böbrek hacim oranının duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrisi .....	35
<b>Şekil 2:</b> Atrofik hastalar çıkarıldıktan sonra kanser özgül sağ kalım üzerindeki tümör/böbrek hacim oranının duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrisi .....	38
<b>Şekil 3:</b> Hastaların kanser özgül sağ kalım eğrisi .....	41
<b>Şekil 4:</b> Hastaların genel sağ kalım eğrisi .....	42
<b>Şekil 5:</b> Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının kanser özgül sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	43
<b>Şekil 6:</b> Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının genel sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	44
<b>Şekil 7:</b> T evresine göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	45
<b>Şekil 8:</b> Nükleer dereceye göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	47
<b>Şekil 9:</b> Renal ven tutulumuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	47
<b>Şekil 10:</b> Sarkomatoid değişim varlığına göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	48
<b>Şekil 11:</b> Mikrovasküler invazyona göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	48
<b>Şekil 12:</b> Renal kapsül invazyonuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	49
<b>Şekil 13:</b> Toplayıcı sistem invazyonuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	49
<b>Şekil 14:</b> Perirenal yağ invazyonuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	50
<b>Şekil 15:</b> Düşük ve yüksek N/L oranına göre gruplar arası sağ kalım karşılaştırma eğrisi .....	50

## RESİM DİZİNİ

Sayfa

<b>Resim 1:</b> Berrak hücreli RHK makroskopi(sol) ve mikroskopi(sağ) görüntüleri .....	14
<b>Resim 2:</b> Papiller RHK tip 1(sol) ve tip 2(sağ) mikroskopi görüntüleri .....	15
<b>Resim 3:</b> Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren berrak hücreli RHK makroskopi(sol) ve mikroskopi(sağ) görüntüleri .....	17
<b>Resim 4:</b> BT'de böbrek hacmi hesaplama kesitleri .....	31
<b>Resim 5:</b> BT'de tümör hacmi hesaplama kesitleri .....	32
<b>Resim 6:</b> MRG'de böbrek hacmi hesaplama kesitleri .....	32
<b>Resim 7:</b> MRG'de tümör hacmi hesaplama kesitleri .....	33
<b>Resim 8:</b> 3 boyutlu böbrek ve tümör hacim modelleri .....	33

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinomlar (RHK) tüm erişkin kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Tüm böbrek malignitelerinin ise %80-85'ini RHK'ler oluşturmaktadır(1). Ürogenital kanserler arasında ise en sık üçüncü kanser olarak görülmektedir. Son 20 yılda görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve bu yöntemlerin kullanım sıklığının da artması ile dünya çapında renal hücreli karsinom insidansı %2 oranında artmıştır. Sadece 2012 yılında Avrupa Birliği sınırlarında yaklaşık 84,000 yeni tanımlı renal hücreli kanser vakası saptanmış ve 34,700 RHK ilişkili ölüm bildirilmiştir(2). RHK etiolojisinde sigara kullanımı, hipertansiyon, obezite, kimyasal maruziyeti, ailesel geçiş ve kazanılmış kistik renal hastalık öne çıkmaktadır(3). RHK hastalarının yaklaşık %30'unda tanı anında uzak metastaz saptanır, ayrıca nefrektomi sonrası hastaların yaklaşık %20'si ilerleyen dönemde metastatik seyretmektedir(4).

Renal hücreli karsinomlar histolojik alt tiplendirme, klinik ve patolojik evreleme yapılarak değerlendirilirler. Mevcut sınıflamada histolojik olarak berrak hücreli RHK, papiller RHK, kromofob RHK, medüller ve toplayıcı duktus karsinomları olarak ayırım gösterirler(1). Evrelemede kullanılan yöntem ise 2017'de güncellenen TNM sınıflamasıdır(5). Bu sınıflamada T1 ve T2 grupları arasında tümörün en büyük çapına göre ayırım yapılmakta ancak bu ayırım yapılırken böbrek boyutu hesaba katılmamaktadır. En büyük çapı aynı olan iki farklı tümör ait oldukları böbrek boyutuna bakılmaksızın aynı gruba dahil edilmekte ve benzer şekilde tedavi edilmektedir. Oysaki böbrek boyutuna göre kapladıkları hacmin yarattığı etki hesaba katılmamaktadır.

Yakın zamanda böbrek tümörü hacmi değerlendirilerek çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Nefrektomi uygulanmış T1 hastalarda 3 boyutlu tümör hacmini ve kanser özgül sağ kalımı değerlendiren bir çalışmada tümör hacmi arttıkça kanser özgül sağ kalımın azaldığı ve buna ek olarak tümör hacminin yalnızca tümörün boyutuna göre daha doğru bir prognostik veri sağladığı gösterilmiştir(6).

Bir başka çalışmada nefrektomi materyalleri üzerinde böbrek hacmi, böbrek çapı ve tümör çapı değerlendirilmiş ve yüksek gradeli tümörlerle daha büyük böbrek hacmi ilişkisi, böbrek hacmi ve tümör çapı arasında da lineer ilişki olduğu gösterilmiştir(7).

Bu çalışmanın amacı renal hücreli karsinom tanısı almış hastaların verileri üzerinden daha önce literatürde değerlendirilmemiş olan tümör hacminin, böbrek hacmine oranının prognoza ve prognostik faktörler üzerine etkisini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Böbrek Tümörleri

Renal hücreli kanserlerin en geniş kapsamlı sınıflaması 1970 yılında Deming ve Harvard tarafından yapılmıştır(8). Onkositomların farklı bir tip olarak belirlenmesi ile papiller renal hücreli kanserlerin ayrıntılı tanımlanması 1976 yılında olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) böbrek parankim karsinomlarını sınıflama olarak basitçe böbrek hücreli karsinomlar ve diğerleri olmak üzere ikiye ayıran ilk baskısı 1981 yılı sonlarında yayınlanmıştır(9). Kromofob hücreli böbrek kanseri 1985'te Thoenes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(10). Toplayıcı kanal kanseri 1986 yılında tarif edilmiştir. Böbrek hücreli kanserlerin sitomorfolojik tiplendirmeleri de aynı yıl yapılmıştır. Böbrek kitlelerini patolojilerine (malign, benign ve enflamatuar) ve radyolojilerine (basit kist, komplike kist, yağ içerikli tümör ve diğerleri) göre ayıran 1994'te Barbaric olmuş ve yeni bir yaklaşım getirmiştir(11). (Tablo 1)

Tıptaki gelişmelerle beraber moleküler sitogenetik tekniklerin de geliştirilmesiyle renal hücreli kanserlerde 4 alt tür saptanmıştır. Bu yeni tespitlerden sonra 1997'de yapılan "renal hücreli kanserlerin tanı ve prognozu" uzlaşma toplantısında histolojik sınıflama yeniden yapılmıştır. Bu sınıflamada moleküler sitolojik özellikler dikkate alınmıştır. DSÖ bu sınıflamaya 2004 yılında yeni tanımlanan 2 alt türü de dahil etmiştir(1). DSÖ sınıflaması 2016'da bir kez daha yenilenmiştir. Yeni sınıflama tablo 2 de verilmiştir(12).



**Tablo 1:** Renal kitlelerin patolojik sınıflaması

<i><b>Malign</b></i>	<i><b>Benign</b></i>	<i><b>Enflamatuvar</b></i>
Böbrek hücreli karsinom	Basit kist	Apse
Berrak hücreli	Anjiyomiyolipom	Fokal pyelonefrit
Papiller	Onkositom	Ksantogranüloamatöz pyelonefrit
Kromofob	Renal adenom	Enfekte renal kist
Toplayıcı kanal	Metanefrik adenom	Tüberküloz
Ürotelyum kaynaklı	Kistik nefroma	Romatik granülom
Değişici hüç. karsinom	Mikst epiteliyal-stromal tümör	
Squamöz hüç. karsinom	Reninoma (JG hüç. tümör)	
Adenokarsinom	Leiyomyom	
Sarkom	Fibroma	
Leiyomyosarkom	Hemanjiyom	
Liposarkom	Vasküler	
Anjiyosarkom	Renal arter anevrizması	
Hemanjiyoperisitom	Arteriyovenöz malformasyon	
Malign fibröz histiyositom	Psödötümör	
Sinoviyal sarkom		
Osteojenik sarkom		
Şeffaf hüç. sarkom		
Rabdomiyosarkom		
Wilms tümörü		
Primitif nöroektodermal tümör		
Karsinoid		
Lenfoma		
Lösemi		
Metastaz		
Komşu organ tümör invazyonu		

**Tablo 2:** DSÖ 2016 Üriner sistem ve erkek genital organ tümörleri sınıflaması

<b>Böbrek Hücreli Tümörler</b>		<b>Çoğunlukla Erişkinlerde Oluşan Mezenkimal Tümörler</b>	
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom	8303/3	Leiomyosarkom	8890/3
Düşük malign potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazisi	8316/1*	Anjiyosarkom	9120/3
Papiller böbrek hücreli karsinom	8260/3	Rabdomiyosarkom	8900/3
Hereditör leiomyomatoz ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinom	8311/3*	Osteosarkom	9180/3
Kromofob böbrek hücreli karsinom	8317/3	Sinoviyal sarkom	9040/3
Toplayıcı sistem karsinomu	8319/3	Ewing sarkomu	9364/3
Böbrek medüller karsinomu	8510/3*	Anjiyomiyolipom	8860/0
MiT ailesel translokasyon böbrek hücreli karsinom	8311/3*	Epiteloid anjiyomiyolipom	8860/1*
Süksinat dehidrojenaz eksik böbrek hücreli karsinom	8311/3	Leiomyom	8890/0
Müsinöz tübüler ve iç hücreli karsinom	8480/3*	Hemanjiyom	9120/0
Tübülökistik böbrek hücreli karsinom	8316/3*	Lenfanjiyom	9170/0
Kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom	8316/3	Hemanjiyoblastom	9161/1
Berrak hücreli papiller böbrek hücreli karsinom	83223/1	Juxtaglomerüler hücreli tümör	8361/0
Böbrek hücreli karsinom, sınıflanmamış	8312/3	Renomedüller interstisyel hücreli tümör	8966/0
Papiller adenom	8260/0	Schwannom	9560/0
Onkositom	8290/0	Soliter fibröz tümör	8815/1
<b>Metanefrik Tümörler</b>		<b>Karışık Epiteliyal Ve Stromal Tümör Ailesi</b>	
Metanefrik adenom	8325/0	Kistik nefroma	8959/0
Metanefrik adenofibrom	9013/0	Karışık epiteliyal ve stromal tümör	8959/0
Metanefrik stromal tümör	8935/1		
<b>Çoğunlukla çocuklarda oluşan nefroblastik ve kistik tümörler</b>		<b>Nöroendokrin Tümörler</b>	
		İyi diferansiye nöroendokrin tümör	8240/3

Nefrojenik kalıntılar		Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Nefroblastom	8960/3	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	8041/3
Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom	8959/1	Feokromasitoma	8700/0
Pediyatrik kistik nefroma	8959/0		
		<b>Diğer Tümörler</b>	
<b>Mezenkimal Tümörler</b>		Böbrek hematopoetik neoplazmları	
		Germ hücreli tümörler	
<b>Çoğunlukla çocuklarda oluşan mezenkimal tümörler</b>			
Berrak hücreli sarkom	8964/3	<b>Metastatik tümörler</b>	
Rabdoid tümör	8963/3		
Konjenital mezoblastik nefroma	8960/1		
Bebeklik dönemi kemikleşen böbrek tümörü	8967/0		
Morfoloji kodları Onkolojik Hastalıklar Uluslararası Sınıflaması'ndan (ICD-O) alınmıştır. Davranış kodları, 0: benign tümörler / 1: belirtilmemiş, sınır, belirsiz davranışlı / 2: karsinoma in situ ve grade III intraepitelyal neoplazi / 3: malign tümörler *IARC/DSÖ komitesi tarafından ICD-O için kabul edilen yeni kod.			

## 2.2 Renal Hücreli Karsinom

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Renal hücreli karsinom en sık renal tümör olup tüm malign renal tümörlerin %80-85'ini oluşturur(1). Prostat ve mesane kanserlerinden sonra gelen renal hücreli karsinom ürogenital kanserler içinde 3. sıraya oturur. Erkek-kadın oranı yaklaşık olarak 3/2'dir(13,14). RHK toplayıcı sistemi infiltre etmekten çok bası yapma eğilimindedir. Tümörün çevresinde Gerota fasyası tarafından bir bariyer oluşturulur. Tümör nadiren bu fasyayı aşar. Renal hücreli karsinomda tümörün venöz sistemi invaze etme ihtimali %10'dur. İnvazyon renal venden, vena kava inferiora ve sağ atriüma kadar ilerleyebilir(15). Tanı anında uzak metastaz bulunması vakaların %30'unda görülür. Renal hücreli karsinomda en sık metastaz %50-60 oranında akciğerleredir. Bunu %30-40 olasılıkla karaciğer ve kemik, %5 olasılıkla da beyin metastazları izler(16).

Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş ülke halklarında en yüksek insidans saptanır. Asya ve Afrika ülkelerinde ise renal hücreli karsinom insidansı en

düşüktür(17). Renal hücreli karsinom insidansında yıllar içerisinde sabit bir artış gözlenmiştir. 1974 yılından 1990 yılına dek %38 artış olmuştur. 5 yıllık sağ kalımda da %6'lık bir artış olmuştur. Bu artış az, ancak istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu değişiklikler tanıdaki başarının yükselmesine bağlı olarak ortaya çıkmıştır. 1970'lerden itibaren ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) yaygın kullanılmasıyla birlikte; böbrek tümörleri de daha erken evrede küratif cerrahi rezeksiyona izin verecek dönemlerinde tanı alabilmektedir(17,18). Küratif cerrahi uygulanan hastaların da yaklaşık %20-40'ında metastaz gelişmektedir(19,20).

Tüm dünya nüfusunda her yıl 200.000 'den daha fazla böbrek kanserli yeni vaka tanı almaktadır(21). Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre her yıl yaklaşık 65.000 yeni vaka saptanmaktadır ve her yıl renal hücreli karsinom nedeniyle 13.000'den fazla ölüm saptanmaktadır(22). Avrupa Birliği'nde ise 2012 yılında yaklaşık 84.000 yeni renal hücreli karsinom vakası saptanmıştır. Renal hücreli karsinom ile ilişkili ölüm sayısı da 34.700 olarak raporlanmıştır(2).

Türkiye'de yapılmış bir epidemiyolojik araştırmada ise; 1993-1994 yıllarında İzmir'de renal hücreli karsinom için yaşa göre standardize edilmiş senelik kanser hızı erkeklerde yüz binde 1,9 kadınlarda ise yüz binde 1,6 olarak gösterilmiştir(23). Renal hücreli karsinom insidansında 40 yaştan itibaren yükselme eğilimi vardır. Her iki cinsiyette de 75 yaştan sonra insidansda düşüş izlenir. Renal hücreli karsinom çocuk yaş grubunda da görülebilir. Çocuklarda da yetişkinlerdekilere benzer davranışlar gösterir(24,25). En sık 8-9 yaş çocuklarında gözlenir. Cinsiyet yatkınlığı yoktur. Renal hücreli karsinom çocuk yaş grubu böbrek tümörleri arasında çok yüksek bir insidansa sahip değildir (%2,3-6,6) (26,27).

## **2.2.2 Etiyoloji ve risk faktörleri**

Obezite ve sigara kullanımı renal hücreli karsinom etiyolojisinde öne çıkan etkenlerdir(3). Sigara kullanımında; kontrol grupları ile karşılaştırıldığında renal hücreli karsinom riski 1,4-2,5 arasında artmaktadır ve sigara kullanımı en yüksek risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Birikmiş doz ile uzun süre sigara kullanımı riski daha çok artırıyor olsa da her tür ve miktarda sigara maruziyeti riski artırmaktadır(28). Sigaranın bırakılması ile bu risk azalmaktadır. Rölatif risk doğrudan içme süresiyle ilişkilidir(29). Erkeklerde renal hücreli karsinom görülmesinde uzun dönem için risk

faktörleri arasında yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek kan basıncı birbirinden bağımsız olarak yer alır. Yapılan çalışmalarda kan basıncının düşürülmesi ile RHK riskinin de düştüğü gösterilmiştir(30). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların RHK riskini artırdığı düşünülmüş olsa da; tedavide kullanılan ilaçlardan çok hipertansiyonun direkt olarak RHK gelişme riskini artırdığı güncel verilerle desteklenmektedir(28). İnsülin benzeri büyüme faktörünün biyoyararlanımını artıran vücut kitle indeksi yüksekliği karsinogeneizde rol oynar(31). Vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış RHK gelişiminde 1,07 göreceli risk artışına yol açar(30). Süt ürünleri tüketimi, aşırı çay kahve tüketimi ve tipik batı tarzı beslenme RHK ile ilişkili bulunsa da rölatif riskin düşük olduğu görülmüştür(32). E vitamini ile demir preparatlarının düzenli kullanımı ile sebze ve meyveden zengin gıdalarla beslenmenin kanser riskinde % 32 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir(33). Nedeni açıklanamamakla birlikte orta düzeyde alkol alımının renal hücreli karsinom gelişimi üzerinde koruyucu etkisi gösterilmiştir(34,35). Diğer risk faktörlerinden biri de nonsteroid antienflamatuar ilaçların düzenli kullanımudur. 1,51'lik rölatif risk artışı yaratır. Aspirin ve asetaminofende ise bu ilişki gösterilememiştir(36).

Özellikle kadmiyuma ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalanlarda; benzidin, benzen, asbest, vinil klorür gibi organik çözücüler ile çalışanlarda ve ayrıca kimya, plastik, metal ve boya işçilerinde renal hücreli karsinom riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak rölatif risk düşüktür(37,38). Kronik hepatit C enfeksiyonu olanlarda(39) son dönem böbrek yetmezliği ve edinilmiş renal kistik hastalığı olanlarda(40), tüberosklerozu olanlarda (41) renal hücreli karsinom görülme sıklığı genel popülasyona göre daha fazladır. Uzun dönem diyaliz tedavisi gören ve edinsel polikistik böbrek hastalığına sahip hastaların yaklaşık yarısında renal hücreli adenom veya karsinom gelişir. Görülebilen bu tümörler çok sayıda, çift taraflı, küçük boyutta olup diğer renal hücreli karsinomlardan daha düşük çoğalma kapasitesi gösterir. Metastaz oranları %5-7 arasındadır(42-44). Böbrek kanseri insidansı; kronik tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olanlarda 1,9 kat artmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda enflamasyon zincirinde oluşan reaktif oksijen radikalleri DNA hasarına yol açar. Bu hasarın karsinogenezi başlatabileceği düşünülmektedir(45). Yapılan hayvan çalışmalarında aromatik hidrokarbonlar, kurşun bileşikleri gibi pek çok kimyasalın ve virüslerin renal hücreli karsinom

etiyojisinde yer aldığı gösterilmiştir. İnsanda ise etiyojide gösterilememişlerdir(46).

Aile öykülerinde renal hücreli karsinom olan bireylerin; diğer bireylere göre yaşamları boyunca 2,8 kat(47) daha fazla renal kanser gelişme olasılığı vardır. Bu vakalar tüm renal hücreli karsinomların yaklaşık % 4'ünü oluşturur. Kalıtsal renal hücreli karsinom öyküsü olan ailelerle yapılan çalışmalarda; Ailesel Leiomyomatozis Renal Hücreli Kanser(HLRCC), von Hippel-Lindau (VHL), Herediter Papiller Renal Karsinom (HPRC), Birt-Hogg-Dub sendromu (BHD), süksinat dehidrojenaz ile ilişkili ailesel kanser ve tüberoskleroz kompleksi (TSC) sendromlarının varlığı tanımlanmıştır. FH, VHL, MET, FLCN, SDH, TSC1 ve TSC2 genlerinin bu sendromlarla ilgili predispozan genler olduğu görülmüştür(48). von Hippel Lindau hastalarının yaklaşık yarısında renal hücreli karsinoma rastlanır. Otozomal dominant bir hastalıktır ve bu hastalarda renal hücreli karsinom daha erken yaşlarda ve multiple olarak görülür(49–51).

### **2.2.3 Klinik özellikler**

Böbrekler anatomik olarak retroperiton içerisinde yer alır ve bu nedenle renal hücreli karsinomların çoğu ileri evrelere dek palpe edilemez ve semptom vermez(52). Renal hücreli karsinomu düşündürecek özgün bir semptom olmadığı için bu tümörlerin %60'ı farklı nedenlerle yapılan görüntülerde insidental olarak saptanır(52). Yapılan çalışmaların çoğunda insidental renal hücreli karsinomların iyi prognozlu olduğu ve böbrekte sınırlı olduğu gösterilmektedir(53–55). Ağrı (özellikle karın ağrısı, sırt ve yan ağrısı), palpe edilebilir bir kitle ve hematüriden oluşan triad klasik bilgi olarak renal hücreli karsinomda görülen klinik bulgulardır. Bu triad ancak hastaların %6-10'unda izlenir ve genelde hastalığın ileri evre göstergesidir(56,57). Renal hücreli karsinomda hematüri en sık başvuru semptomudur. Bu hastalarda sistemik semptomlar veya paraneoplastik sendromlara ait semptomlar %20 civarında görülürken, hematüri vakaların %60'ında karşımıza çıkmaktadır(58). Tümör kitlesinin basısına, hastalığın ilerlemesine ya da çevre dokulara invazyona veya kanama ve pıhtıya bağlı olarak yan ağrısı görülebilir(59). Çocuk hastalarda erişkinlere göre daha sık olmak üzere batında kitle ile başvuru olabilmektedir. Batında görülen kitle genelde düzgündür, solunumla hareket eder, hassasiyeti yoktur. Alt kupta yerleşmiş ise

palpasyonu daha kolaydır(60). İleri evre hastalığa işaret eden bulgular; gece terlemeleri, ateş, kilo kaybı, servikal lenfadenopati, varikosel varlığı ve venöz tutulum nedenli iki taraflı alt ekstremitte ödemidir. Renal hücreli karsinom tanılı erkeklerin %11'inde varikosel görülür ve çoğu sol taraftadır(61). Bu kanserlerde en sık uzak metastaz yeri akciğerlerdir. Tanı anında vakaların %30'unda uzak metastaz görülür. Yayılımın sık olduğu diğer yerler; kemik, karaciğer, adrenal bez, karşı böbrek ve aynı taraf lenf nodlarıdır(50,51,62,63).

Semptomatik renal hücreli karsinomlu hastaların %30'unda paraneoplastik sendromlar görülür(64). Paraneoplastik sendromlar; renin, eritropoetin, 1,25 dihidroksikolekalsiferol, prostoglandinler gibi maddelerin böbrekten normalden fazla salgılanmasıyla veya böbrekte bulunmayan lupus tipi antikoagulan, insan koryonik gonadotropin, paratiroid hormon benzeri peptid, insülin, muhtelif sitokinler ve enflamatuvar mediatörlerin salgılanmasıyla ortaya çıkar(65). Sonuç olarak ateş, kilo kaybı, anemi gibi semptomlar ortaya çıkar. İleri hastalığı olan hastaların %29-88'inde renal hücreli karsinom tanısından birkaç ay önce anemi görülür(66-68). Normositik veya mikrositik olabilen bu anemi sıklıkla orantısız derecede şiddetlidir. Diğer bulgu ve belirtiler arasında hiperkalsemi, hipertansiyon, hiperglisemi, polistemi, cushing sendromu, jinekomasti, amiloidoz ve nöromiyopati sayılabilir(65). Paraneoplastik eritrositozun en sık nedeni renal hücreli karsinomdur. Bölgesel renal hipoksinin sağlam böbrek dokusundan eritropoetin salgısını indüklemesi veya VHL proteini yokluğuna bağlı olarak eritrositoz ortaya çıkabilir(69). İkincil (AA) amiloidoz hastaların %5'inde görülür(70,71). Gonadotropin(72) veya prolaktin(73) üretimi jinekomastiye neden olur. Renal hücreli karsinomda görülen paraneoplastik sendromlardan yalnızca hiperkalsemi medikal tedaviden yarar görmektedir. Görülebilen diğer sendromlar için cerrahi müdahale veya sistemik tedavi uygulanması gerekir(74).

Renal hücreli karsinomlu hastaların %15'inde hiperkalsemi görülür. Hiperkalsemiye yol açan mekanizmalar; parathormon üretimi veya parathormon etkisinin IL-6 aracılı artışı(75,76), prostoglandin üretiminde artış(67,77) veya litik kemik metastazlarına bağlı olabilir. Renal hücreli karsinom tanılı hiperkalsemik hastaların prognozu kötü ve tehlikelidir. Progresyona bağlı ölüm riskleri kalsiyum seviyesi normal olan hastalardan 1,78 kat daha fazladır. Bu hastalarda derin tendon

reflekslerinde azalma, iştahsızlık, halsizlik, bulantı gibi semptomlar görülebilir. Hiperkalseminin medikal tedavisi; hidrasyonu sağladıktan sonra furosemid ile diürez oluşturmak ve daha sonra da bifosfonat, kortikosteroid ve kalsitonini vakaya göre uygun dozlarda kullanmaktır(67).

Renal hücreli karsinomda tümör tarafından üretilen renin ile beraber hiperkalsemi, arteriyovenöz fistül ve polisitemi hipertansiyon nedeni olabilir. Bu hastaların %25-40'ında hipertansiyon görülebilir(78). Renal hücreli karsinom hastalarında görülen önemli paraneoplastik sendromlardan biri non metastatik hepatik disfonksiyondur. 1961 yılında Stauffer tarafından tanımlanan bu sendrom özgün adıyla Stauffer sendromu olarak bilinir ve bu tür hastaların %3-20'sinde görülür(79). Bu sendrom görülen hastaların %67'sinde protrombin zamanında yükselme veya hipoalbuminemi görülmekle beraber tüm hastaların serum alkalen fosfataz düzeyleri artmıştır. Serum bilirübin veya transaminaz seviyelerinde yükselme ise %20-30 hastada görülür(65). Bu sendromun patogenezinde tüm sitokinler sorumlu olmakla birlikte en önemlisi IL-6'dır. Trombositopeni ve nötropeni diğer yaygın bulgulardır(80). Tanıda hepatik metastazlar mutlaka dışlanmalıdır. Nefrektomi sonrası hepatik disfonksiyon, olguların %60-70'inde düzelir. Bulguların devam etmesi tümör rekürrensi veya metastazı akla getirmelidir ve kötü prognoz belirtisidir(65).

#### **2.2.4 Sınıflama ve patolojik özellikler**

Renal hücreli karsinomların çoğu oval yuvarlak çekirdekliidir. Gerçek histolojik kapsül yerine fibröz doku ve komprese edilmiş parankim psödokapsülü ile çevrelenir. Renal hücreli karsinomların çoğu infiltratif olarak yayılmaz. Üst üriner sistemin değişici epitel karsinomları ise ağırlıklı infiltratif yayılır(81). Karsinomlar bütün abdomeni dolduracak kadar büyük boyutlarda olabileceği gibi birkaç milimetre boyutta da olabilir. Tümör yarıya kesildiği zaman kahverengi veya sarı tümör dokusu görülür. Renal hücreli karsinomların çoğu unifokal ve unilateraldir. Eş zamanlı veya farklı zamanlı bilateral tutulum da görülebilir. VHL veya diğer ailesel formlarda daha siktir, oranı %2-4 arasında değişir(81).

Papiller histolojide ve ailesel renal hücreli karsinomda multisentrisite daha siktir. Vakaların %10-20 sinde görülür(82,83). Renal hücreli karsinomların tümü



adenokarsinom yapısındadır. Böbreğin tubül epitel hücrelerinden köken alır. Berrak hücreli renal hücreli karsinomların çoğu proksimal tubül hücrelerinden kaynak alır. Distal bölümlerden kaynak alanlar ise papiller ve kromofob tipteki renal hücreli karsinomlardır(84).

Lokal agresif davranış renal hücreli karsinomda nadir değildir. Vakaların %15-20'sinde renal sinüs, renal kapsül ile toplayıcı sistemin invazyonu ve perforasyonu görülebilir. Ancak bu yapıların yer değiştirmesi daha sık görülen bir durumdur. Gerato fasyası abdominal duvara ve çevre organlara invazyonu önler. Ancak bazı yüksek dereceli kanserler bu doğal bariyeri aşabilirler. Venöz sisteme yayılım renal hücreli karsinomların %10'u civarında görülebilir. Bu oran diğer tümörlerden daha sıktır(85).

Renal hücreli karsinomların histolojik olarak farklı tipleri bulunur. Berrak hücreli renal hücreli karsinom %75 oranı ile en sık görülendir ve konvansiyonel tip olarak da adlandırılır. Daha düşük derece ve evrede görülen papiller renal hücreli karsinomun ardından daha iyi prognoza sahip kromofob renal hücreli karsinom sıklık sırasına göre dizilirler. Daha nadir görülmekle birlikte daha kötü prognoza sahip olan medüller ve toplayıcı duktus karsinomları görülme sıklığı sırasında en sondadır(1). Sarkomatoid dejenerasyon gösteren alt tiplerin prognozu da kötüdür(86).

Hastanın takip ve tedavisi açısından renal hücreli karsinomlarda histolojik tipin tanımlanması önemlidir. Tümörün metastaz eğilimi ve agresifliği bu sayede öngörülebilir. Buna göre de takip sürelerine ve minimal invazif tedavi seçeneklerine karar verilebilir(87). Kromofob hücreli renal hücreli karsinomda metastaz eğilimi yoktur. Bu ve bunun gibi metastaz eğilimi olmayan renal hücreli karsinom alt tiplerinde karmaşık metastaz taramalarına gerek kalmaz(88). Papiller tip renal hücreli karsinomlarda bilateral ve daha erken tanı konmasından dolayı nefron koruyucu cerrahi ile tedavi yapılabilir. Papiller tipte senkron veya metakron lezyonlar olabilir. Bu nedenle bu tip hastalarda parsiyel nefrektomi uygulandıktan sonra daha yakın takip yapılmalıdır(89).

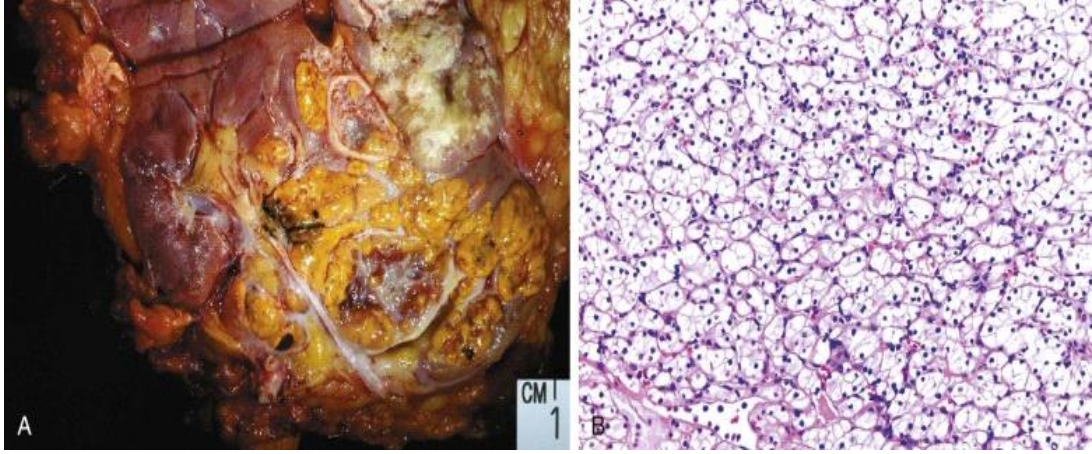
#### 2.2.4.1 Berrak hücreli (konvansiyonel) RHK

Renal hücreli karsinomlar kortikal yerleşimli, hemoraji, nekroz ve kistik alanlar içeren kitleler olarak görülür. Bu görünüm tipiktir. Tümör; kortekse yakın lobüle, sarı renkte

ve solid yapıdadır. Hemoraji ve nekroza bağlı olarak alacalı görünümündedir. Lipid içeriğinin fazlalığı sarı görünüme neden olur.

Konvansiyonel renal hücreli karsinomda mikroskobik hücre yapısı; berrak hücreler, granüler hücreler ve bunların her ikisinin bir arada olduğu yapıdadır.(Resim1) Hücre şekilleri yuvarlak ve poligonaldır, bu şekiller tipiktir. Bu hücrelerin histolojik olarak hazırlanmasında kullanılan çözücüler hücre sitoplazmasının boşalmasına ve hücrelerin şeffaf görülmesine yol açar. Hücrelere verilen "şeffaf" ismi buradan gelir(81).

Berrak hücreli renal hücreli karsinomda çoğu vaka sporadik, %5 kadarı ise aileseldir. Sporadik berrak hücreli renal hücreli karsinomda ortalama yaş 61 iken, germ line Von Hippel Lindau mutasyonu taşıyıcılarında yaş 37'ye düşmektedir. Sporadik renal hücreli karsinomların %98'inde bir tümör baskılayıcı geni olan VHL'nin 3. kromozom üzerinde bir alel kaybı mevcuttur(90). Tümörlerde; nekroz, retroperitoneal kollateral, renal ven trombozu, kontrastlanan solid kitle ve düşük miktardaki yağ içeriği anlamlı bulgulardır. Tümör hipervasküler yapıdadır ve hematojen metastaz sıktır(91). Bu tümöral kitleler soliter olarak böbreğin herhangi bir yerinde korteksten köken alır. Her iki böbrekte eşit sıklıktadır(1). Multisentrik ve bilateral görülme olasılığı %5'in altındadır(1,92). Bu tümörlerin tanıdaki ortalama çapı 7 cm olarak bildirilmektedir. Klinik prognoz ile ilgili bir parametre olarak mikrovasküler invazyon da tanımlanmıştır. Mikrovasküler invazyonun radikal cerrahi eksizyondan sonra nüks olasılığının tek bağımsız belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir(92). Evre ve derecelendirme yapılması ardından; berrak hücreli renal hücreli karsinomların prognozunun kromofob ve papiller tip renal hücreli karsinomlardan daha kötü olduğu görülmektedir(93). Tüm bu olumsuzluklara rağmen immünoterapi protokollerine en yüksek yanıt berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda alınır(94). Beş yıllık sağ kalım oranı; berrak hücreli renal hücreli karsinomda %55-60 civarındadır(90).



**Resim 1:** Berrak hücreli RHK makroskopi(sol) ve mikroskopi(sağ) görüntüleri(95)

#### 2.2.4.2 Papiller RHK

Papiller renal hücreli karsinomanın morfolojik yapısı papiller veya tübülopapiller yapılardan oluşur. Papiller renal hücreli karsinom renal epitelyal kaynaklı ikinci en sık tümördür. Renal tübüler tümörlerin tümü içinde %10-15 ini oluşturur(89). Papiller renal hücreli karsinom son dönem böbrek yetmezliklerinde ve edinsel renal kistik hastalıkta daha fazla görülen tiptir(84). Kortikal yumuşak doku şeklinde, homojen ve kalsifikasyon içeren şekilde görülür. %40'ı multisentriktir. Zayıf kontrastlanır ve hipovasküler yapıdadır(96). Papiller renal hücreli karsinomda prognoz aynı evredeki diğer renal tümörlere göre daha iyidir(89,92).

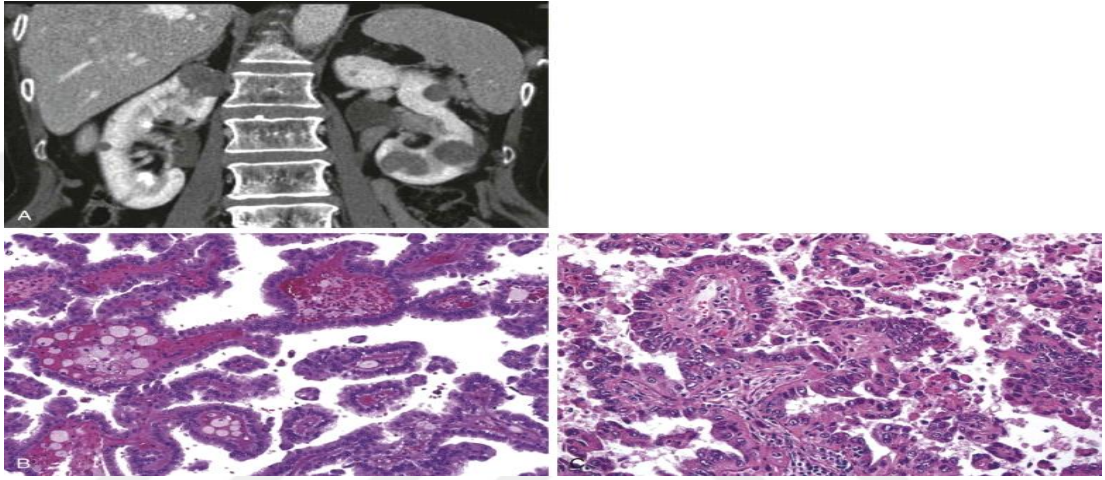
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında yaptığı sınıflamaya göre; morfolojik ve biyolojik olarak Tip 1 ve Tip 2 olarak iki alt tipi olduğu kabul edilmiştir. Sağ kalım süresi Tip 2'lere göre Tip 1'lerde daha uzundur. Tip 2'lerdeki prognozun berrak hücreli renal hücreli karsinomların prognozundan da kötü olduğu kabul edilmektedir(1,92).

Tip 1'de mikroskobik yapı; dar bazofilik ve soluk stoplazmalı küçük tek sıralı hücrelerin papiller yapıları döşemesinden oluşur. Buradaki tümör hücreleri genellikle nükleol içermez ve nükleer dereceleri düşüktür.

Tip 2'de ise; psödostratifikasyon gösteren geniş sitoplazmalı hücrelerin papiller yapıları döşediği görülür.(Resim 2) Bu tümör hücreleri genellikle nükleol içerir, nükleer dereceleri de genellikle yüksektir(97).

Papiller renal hücreli karsinomun iki alt tipinin klinik ve biyolojik davranışları farklıdır. Bu iki tipin dinamik kontrastlı BT ile radyolojik ayrımı için bazı özellikler

bildirilmiştir(98). Tip 1 ve Tip 2 ayrımı küçük tümörlerde daha zor olmaktadır. Büyük boyutlu Tip 1 tümörlerde tümör konturları daha belirgin ve internal dansiteleri homojendir. Tip 2 papiller renal hücreli karsinomda ise tümör kenarları belirsizdir. Her iki tip tümör de hipovaskülerdir. Her iki tip tümörün kontrastlanma ve atenüasyon değerleri arasında fark saptanmamıştır. Tip 1 tümörlerin çoğu tanı konduğunda düşük derece ve evrededir. Tip 2 tümörlerin çoğu tanı esnasında yüksek derece ve evrede saptandığı için prognozları da daha kötü seyretmektedir(99,100).



**Resim 2:** Papiller RHK tip 1(sol) ve tip 2(sağ) mikroskopi görüntüleri(95)

#### 2.2.4.3 Kromofob RHK

Kromofob renal hücreli karsinom 1985 yılında ilk kez Thoenes tarafından tanımlanmıştır. Renal hücreli karsinomların özel bir alt tipidir. Tüm renal hücreli karsinomların %4-5'ini temsil eder(101). Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alır(84). Bu tümörün görüldüğü hastalardaki yaş aralığı çok geniştir. 27-80 yaş aralığında tanı konan hastalar mevcuttur. Bazen kromofob soliter kitle şeklinde görülür. Bazen de bilateral ve onkositom birlikteliği bulunan Birt-Hogg-Dube sendromunda görülebilir. Uniform zayıf kontrastlanma gösteren bu tümör genellikle soliter, homojen kortikal yumuşak doku kitlesi olarak görülür(98). Papiller ve berrak hücreli tümörler erkeklerde daha fazla görülebilmesine rağmen kromofob hücreli karsinom kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür(1,102). Kromofob renal hücreli karsinomda mortalite %10'dan azdır. Prognozu da berrak hücreli ve papiller tümörlere göre daha iyidir(1,92,102). Olguların çoğunda tanı esnasında diğer tümörlere göre

daha büyük boyutlarda bulunmasına rağmen erken evrededir. Morfolojik yapısı benign bir tümör olan onkositoma benzer ve tanıda karışabilir.

Kromofob renal hücreli karsinomlar radyolojik incelemelerde klasik renal hücreli karsinoma göre hipovasküler bir kitle olarak görülür. Berrak hücreli renal hücreli karsinoma göre daha sık kalsifikasyon içerebilir(88,103). BT’de normal renal parankime göre çok daha düşük maksimum dansite değerleri tanımlanmıştır. Ve yine BT’de homojen kontrastlanma gösterir.

#### 2.2.4.4 Toplayıcı Kanal Karsinomu

Toplayıcı kanal karsinomu distal toplayıcı kanallardan gelişir. Bu tümör yetişkin tubüler epitelyal tümörlerin %1’ini oluşturur(1,102). Genç erişkinlerde sık görülse de ortalama yaş 55’tir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazla sıklıkta görülür(1,92). Bu tümörlerin prognozları kötüdür. Vakaların üçte birinde tanı esnasında metastaz da mevcuttur. Bu tümörlerin santrali nekrotik ve sınırları genellikle belirsizdir. Renal epitelyal tümörlerin çoğu Bertini kanallarındaki kortikal zondan kaynaklanırken bu tümörler medüller piramislerde yerleşir. Bu husus tümörün karakteristik gros özelliğini gösterir(1,102). Tümörlerin boyutları 2,5 cm’den 12 cm’ye kadar değişik boyutlarda görülse de ortalama çap 5 cm boyutlarındadır(1). Bu tümördeki solid alanlar ürotelyal karsinom ile karışabilir.

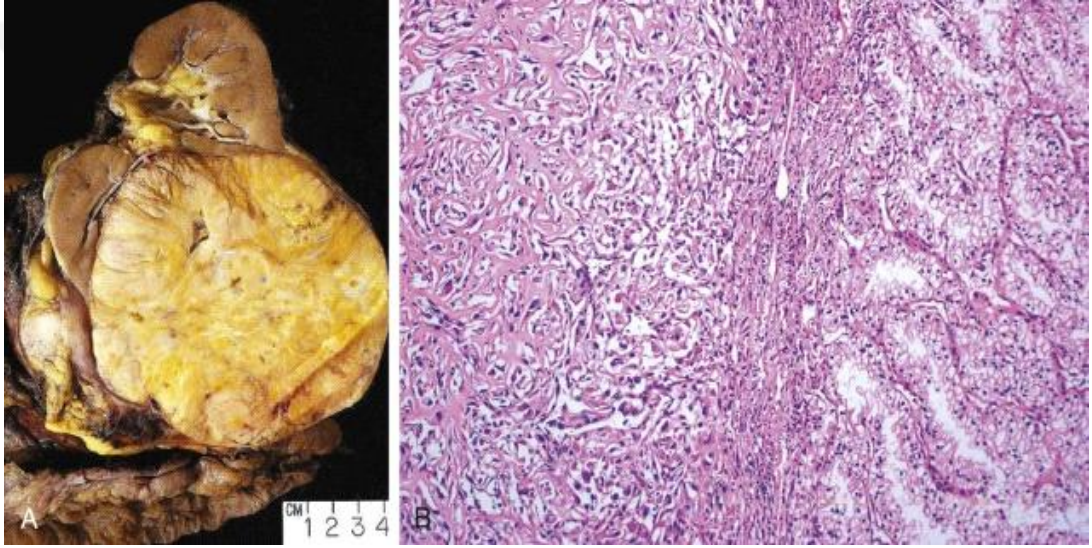
#### 2.2.4.5 Renal Medüller Karsinom

Renal medüller karsinom nadir görülen neoplazmlardandır. Toplayıcı kanallardan gelişir ve hemen hemen tüm vakalarda orak hücre anomalisi ile beraberdir(104). En çok görüldüğü yaş gurubu 10 ile 40 yaş arasındadır. Çok hızlı büyüyen bu tümör agresif davranış gösterir. Beyinde veya servikal lenf nodlarında metastatik karsinom şeklinde görülebilir(97,105).

Renal medüller karsinom oldukça agresif seyirlidir. Kemoterapiye dirençlidir. Yapılan cerrahi tedaviler sonrası yaşam süresi yaklaşık 4 ay kadardır. Karaciğerde, akciğerde ve lenf nodlarında metastazlar izlenmektedir. Metastaz lenfatik ve kan damarları yoluyla olur. Bu tümörlerin toplayıcı kanal karsinomunun agresif bir çeşidi olduğu sanılmaktadır(84).

#### 2.2.4.5 Sarkomatoid Diferansiyasyon

Renal hücreli karsinomların tümünün histolojik tiplerinin sarkomatoid varyantları tanımlanmıştır. Sarkomatoid diferansiyasyon iğsi hücre histolojisi ile karakterizedir. (Resim 3) Sarkomatoid özellik renal hücreli karsinomların az farklılaşmış olan kısımlarını ifade eder. Bu özellik bir alt tipi ifade etmez. Sarkomatoid elemanlar ayrı bir histolojik yapı değildir. Bütün türlerde kötü diferansiye alanları belirleyen bir görüntüdür(84,101). Vakalarda %1 ila %5 oranında ve en fazla berrak hücreli tipte sarkomatoid farklılaşma görülür(101). Bu vakalarda yaşam süresi 1 yılın altındadır(106).



**Resim 3:** Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren berrak hücreli RHK makroskopi(sol) ve mikroskopi(sağ) görüntüleri(95)

#### 2.2.4.6 Sınıflanmamış RHK

Sınıflanmamış renal hücreli karsinomlar tüm renal hücreli karsinomların %3'ünden azını oluşturur. Çoğu yüksek agresif biyolojik davranış gösterir. Bu tümörler kötü diferansiyedir. Prognozu da çok kötü olan bu tümörler renal hücreli karsinomların herhangi bir tipiyle kategorize edilemez(107).

#### 2.2.4.7 RHK'lerin Nükleer Derecelendirilmesi

Tümör hücrelerinin çok değişken olan nükleer özelliklerine göre bazı sınıflamalar yapılmıştır. Bu sınıflamalarda nükleer büyüklük, nükleer yapı ve belirgin nükleolusun olup olmaması dikkate alınmıştır. Fuhrman ve arkadaşlarının önerdiği derecelendirme

sistemi; tümör evresinden bağımsız olarak prognostik önem gösteren ve en çok kabul gören sistemdir.(Tablo 3) (108). Birden dörde kadar derecelendirilen Fuhrman sistemi bu derecelendirmede nükleer boyut, kontur ve nükleol belirginliğini kullanır. En yüksek nükleer derece tümörün derecesi olarak kaydedilir(44,51,109).

Ancak bu sistemdeki yapısal heterojenite nedeniyle gözlemciler arası uyumun düşük olduğu belirtilmiş ve 2012 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından yeni bir sınıflama ortaya çıkarılmıştır. Bu yeni sınıflamanın kullanımı 2016'da DSÖ tarafından yapılan sınıflamada da kabul edilmiştir(12). Klinik gidişle Fuhrman ve DSÖ/ISUP nükleer derecesi arasında berrak hücreli renal hücreli karsinomda sıkı ilişki vardır. Ancak kromofob renal hücreli karsinomlar, doğal nükleer atipileri nedeniyle Fuhrman ve DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi tarafından derecelendirilemez.

**Tablo 3:** RHK'de Fuhrman ve DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi

Derece	Fuhrman derecelendirme sistemi			DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi
	Çekirdek Boyutu	Çekirdek Sınırları	Çekirdekçik	Çekirdekçik belirginliği
1	10 µm	Düzenli, yuvarlak	Belirsiz veya yok	Belirsiz veya yok. x400 büyütmede bazofilik,
2	15 µm	Düzensiz	Küçük (x400 büyütmede görülebilir)	x100 büyütmede belirsiz, x400 büyütmede belirgin ve eozinofilik
3	20 µm	Düzensiz	Belirgin	x100 büyütmede belirgin ve eozinofilik
4	>20 µm	Çoğunlukla multilobüler	Yoğun kromatin yumakları	Son derece belirgin nükleer pleomorfizm, çok çekirdekli dev hücreleri ve / veya sarkomatoid ve / veya rabdoid diferansiyasyon

### 2.2.5 Tanı

Her türlü hastalığın tanısında fizik muayene ilk tanı metodu olmasına rağmen renal hücreli karsinomda tanıda sınırlı bir role sahiptir. Hastanın fizik muayenesinde ele gelen abdominal kitle, ele gelen servikal lenfadenopati, venöz yayılımı destekleyen iki taraflı alt ekstremitte ödemi ve redükte edilemeyen varikozel varlığında fizik muayeneyi takiben radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Serum kreatinin, hemoglobin, glomerüler filtrasyon oranı(GFR), karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon oranı, laktat dehidrogenaz(LDH), serum düzeltilmiş kalsiyum, idrar analizi, koagulasyon testleri, alkalen fosfataz tanıda yaygın olarak kullanılan laboratuvar parametreleridir(65,110). Her iki böbrek fonksiyonunun ayrı ayrı hesaplanması özellikle; tek böbrekli ya da bilateral tümörü olan hastalar gibi böbrek fonksiyonu klinik olarak önemli olduğunda, serum kreatinin artış değerine göre böbrek fonksiyonu tehlikeye girdiğinde ve diyabet, kronik pyelonefrit, renovasküler hastalık, taş ve renal polikistik hastalık gibi komorbid hastalıklar nedeniyle ileride böbrek fonksiyonu bozulma ihtimali olduğunda önemlidir(111,112).

Böbrek tümörlerinin çoğu çeşitli nedenlerle yapılan ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile teşhis edilir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografiye kıyasla böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde daha az duyarlıdır. Ancak basit bir benign kisti karmaşık bir kist veya solid tümörden ayırmada daha yararlıdır

Renal kitleleri karakterize etmede BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Kitle hakkında sonuca varmada; BT'de kontrast madde verilmeden önce ve sonraki görüntülerdeki Hounsfield Unit (HU) karşılaştırılır. Bu değerlendirmede malignite açısından 20 HU ve üzeri değişiklik anlamlı kabul edilir(113). Renal kitleler renal parankimle aynı derecede kontrast madde tutmadığı için farklı tanıların anlaşılması ve tespiti için nefrojenik faz görüntüleri elde edilmelidir. Karşı böbreğin morfolojisi ve fonksiyonu, bölgesel lenf nodlarında yayılım olup olmadığı, ekstrarenal alana tümörün uzanımı, venöz uzanım, karaciğer ve adrenal glandın durumu ile ilgili bilgiler bilgisayarlı tomografi ile sağlanır(111). Böbreğin vasküler yapıları ise BT anjiyografi ile değerlendirilebilir(114). Renal anjiyografideki tanı doğruluk oranı %89 iken, BT'de tanı doğruluk oranı %95'tir(115).

Bilgisayarlı tomografide tespit edilemeyen kitle varlığında veya renal kitlelerin gösterilmesinde yetersiz kaldığında MRG kullanılabilir. Yine bilgisayarlı tomografide inferior vena kava'da trombus değerlendirilmesi kötüyse venöz uzanımın daha iyi değerlendirilmesinde MRG 'nin yeri önemlidir. Lokal ileri malignensilerin araştırılmasında da MRG tercih edilir(116,117). Kontrast alerjisi olan hastalarda ve gebe hastalarda MRG kullanımını endikasyonu vardır ve tanıda BT ile aynı değerdedir.



Evrelemede MRG; BT'ye göre daha üstündür(118). Vena kava trombüsleri ile renal ven tutulumu; kontrast madde ihtiyacı olmadan MRG'de izlenebilir(119,120).

Renal hücreli karsinomların tanısında renal arteriyografi ile inferior venokavagrafinin ancak seçilmiş hastalarda ve sınırlı bir rolü vardır. İzotop renogram ve toplam renal fonksiyonların değerlendirilmesi ile renal fonksiyonlarında bozulma şüphesi olan hastalarda en uygun tedavi kararı verilebilir(111,116). Pozitron Emisyon Tomografisi; hastalığın evrelemesinde ve tanısında kullanılabilir(121). Pozitron Emisyon Tomografisinin renal hücreli kanserlerde yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceği unutulmamalıdır(122).

Metastatik değerlendirme için tüm hastalarda; dikkatli bir abdominopelvik BT, karaciğer fonksiyon testleri ve akciğer grafisi değerlendirilmesi gerekmektedir(123). Beyin ve kemik metastazları genellikle semptomatiktir. Tanı anında kemik sintigrafisi ve beyin BT'nin rutin olarak yapılmasına gerek olmadığı hususunda görüş birliği vardır(124,125). Serum alkalen fosfatazı yüksek olan veya kemik ağrıları olan hastalarda kemik taraması yapılabilir. Kemik metastazlarının blastik olmasından çok litik olması dolayısıyla kemik taramalarında yanlış negatif sonuç çıkabilir. Pulmoner veya mediastinal lenf nodu metastazlarını değerlendirmek açısından; özellikle akciğer semptomları veya akciğer filmi bulgusu olan hastalarda toraks BT tetkiki faydalıdır. Ancak lokal ileri evre tümörü, büyümüş retroperitoneal lenf nodu veya önemli komorbiditesi olan hastalarda metastazın dışlanması ve tedavi planının belirlenmesi için detaylı inceleme gereklidir(123).

İzlemdeki hastalarda ve ablatif tedaviler öncesinde renal tümör biyopsileri tanıda kullanılabilir. Giderek artan sıklıkta da tercih edilmektedir. Malignite varlığı için çoğu serilerde bir kor biyopsi yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterir. Ancak yapılan biyopsilerin %10-20'sinde kesin sonuca ulaşamayacağı bilinmelidir(126). Büyük renal kitlelerde özellikle nefrektomi planlanıyorsa renal biyopsi nadiren gereklidir. Son teknolojik görüntüleme yöntemlerinin pozitif kestirim değeri çok yüksektir. Bu nedenle biyopsi sonucu negatif olsa da tedavi planını değiştirmez(127). Metastatik hastalarda sistemik tedavi başlamadan önce biyopsi endikedir(128).

## 2.2.6 Evreleme

Renal hücreli karsinom için 1990 yılından önce Flocks ve Kadensky'nin Robson modifikasyonu kullanılmaktaydı(129). Sonraları bu evrelemenin sakıncalı olduğuna karar verildi. Evre 3'te lenfatik metastaz gibi kötü prognostik faktör ile venöz tutulum gibi cerrahi ile kür sağlanabilecek bir durumun bir arada olduğunun görülmesi bu karara yol açtı. Bazı çalışmalarda evre 2 ile evre 3'ün aynı sağ kalım özelliğini gösterdiği belirlendi(130). "The Union for International Cancer Control (UICC)" adlı kuruluş tarafından TNM sistemi önerilmiştir. Bu sistemde venöz tutulum ile lenfatik yayılım birbirinden ayrılıp anatomik sınırlar daha belirgin hale getirilmiştir(131). 1997 ve 2002 yılında "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" bu sınıflamada düzenlemeye gitmiştir. Yapılan bu düzenleme ile renal hücreli karsinomlarda bugün yaygın kullanılan TNM sistemi ortaya çıkmıştır.

T1 ve T2 tümör arasında hastalığın gidişatı açısından fark olmadığı görülmüştür. Evre 1 ve 2 arasındaki 2,5 cm sınırı kaldırılıp, 7 cm sınırı konularak yeniden düzenlemeye gidilmiştir(132). Düzenleme ile T1; kendi içinde T1a ve T1b olarak ikiye ayrılmıştır. Bu ayırmada tümör boyutu 4 cm kabul edilerek 4 cm'den küçük guruba T1a, 4 cm'den büyük guruba T1b denmiştir. Renal sinüs yağ dokusu invazyonu 1997 yılında T2 olarak sınıflandırılıyor iken 2002'de T3a olarak sınıflandırılmıştır(133). Venöz tutulumda, kaval duvar invazyonu kötü prognostik bir faktör olarak görülmektedir. Bu nedenle venöz tümör trombusünün ve nodal tutulum derecesinin sınıflandırılması değiştirilerek T3c olarak sınıflandırılmıştır(134). Yapılan tüm bu değişiklikler sonucunda 2002 TNM sınıflamasındaki sağ kalımı öngörme başarısı yükselmiştir(135).

TNM sınıflamasının 2009 sürümü literatüre önemli değişiklikler getirmiştir. Daha önceleri pek çok çalışmada adrenal invazyon kötü prognostik değer olarak desteklenirdi. Ve bu nedenle T4 olarak sınıflandırılması önerilmekteydi(136,137). TNM sınıflamasının 2009 sürümünde aynı taraflı adrenal bez tutulumu T4 olarak değerlendirildi. Adrenal bezlerden herhangi birinin tutulumu da M1 olarak değerlendirmeye dahil edildi(138). TNM sınıflamalarının eski hallerinde renal ven ve inferior vana kava invazyonunun her ikisi de T3b olarak sınıflanmaktaydı. Yapılan çalışmalarda inferior vana kava invazyonunun renal ven invazyonuna kıyasla

bağımsız prognostik bir faktör olduğu görüldü. Bu husus da 2009 sürümünde değiştirildi(139,140).

Evreleme sistemindeki son değişiklik 2017 yılında çıkarılmış 8.TNM evreleme sistemi olarak yapılmıştır. 2018 yılı Ocak ayından itibaren yürürlüğe giren bu sistem tablo 4'te görülmektedir. Daha önceki sınıflamalarda renal ven ve segmental dallarına tümörün uzanımındaki makroskopik ibaresi T3a sınıflamasında kullanılıyordu. Yeni evrelemede bu husus kullanılmadığı gibi segmental dalların tespiti için kas tabakası görülmesi gerekliliği de kaldırılmıştır. Vasküler invazyonun mutlaka mikroskobik olarak doğrulanması da sisteme dahil edilmiştir.

Perirenal/renal sinüs yağ dokusu invazyonu tanısı, desmoplastik yanıt oluşturmasına bakılmaksızın yağ dokusunda izlenen tümör hücrelerinin görülmesi ile konulur. Bu husus mutlaka mikroskobik olarak doğrulanmalıdır(5).

## **2.2.7 Prognostik faktörler**

### **2.2.7.1. Anatomik prognostik faktörler**

Anatomik prognostik faktörler en önemli prognostik faktörlerden biridir. Lokal invazyonun; tanı anında sistemik hastalığın sonucunu belirleyen en önemli faktör olduğu belirlenmiştir. 5 yıllık sağ kalım organa sınırlı tümörlerde %70-90'dır. Perinefrik yağ dokusu invazyonu bulunan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %15-20'lere kadar düşmektedir(141). Renal sinüs invazyonu bulunan T3a evresindeki hastalarda venöz sisteme invazyon olma ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmektedir(133). Aynı taraf adrenal tutulum mevcut hastaların çoğunluğunun sistemik hastalığa ilerlediği gözlenmiştir(142). Venöz trombüsün tamamen çıkarıldığı böbreğe sınırlı tümörlerde prognozun etkilenmediği rapor edilmiştir. Tümör trombüsünün sefal uzanım seviyesi arttıkça hastalığın lokal veya sistemik yayılım oranının arttığı gösterilmektedir. Beraberinde sağ kalım oranı da azalmaktadır(143). Tümörün Gerota fasyasını aşp, komşu organları tuttuğu ve lenf nodu ya da uzak organ metastazı yaptığı hastalar en kötü prognoza sahip hastalardır(136). Sistemik metastaz renal hücreli karsinomun en kötü prognostik faktörüdür. Önemli bir prognostik faktör de tümör çapıdır. 5 yıllık sağ kalım oranları tümör çapı arttıkça (özellikle 10 cm ve üzeri) azalmaktadır. Tümör çapının tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğunu Guinan ve arkadaşları çalışmalarında göstermiştir(144).

**Tablo 4:** Renal Hücreli Karsinomların 8. TNM Sınıflaması.

<b>T-Primer Tümör</b>			
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.		
T0	Primer tümör kanıtı yok.		
T1	Tümör en büyük çapı $\leq 7$ cm, böbreğe sınırlı.		
T1a	Tümör en büyük çapı $\leq 4$ cm, böbreğe sınırlı		
T1b	4 cm < tümör en büyük çapı $\leq 7$ cm, böbreğe sınırlı.		
T2	Tümör en büyük çapı $> 7$ cm, böbreğe sınırlı.		
T2a	7 cm < tümör en büyük çapı $\leq 10$ cm, böbreğe sınırlı.		
T2b	Tümör $> 10$ cm, böbreğe sınırlı.		
T3	Tümör ana venlere veya perirenal dokulara yayılmış fakat aynı taraf adrenal beze veya Gerota fasyasının dışına yayılım göstermiyor.		
T3a	Tümör renal ven veya segmental dallarına yayılmış, veya pelvikalisijel sistemi invaze etmiş, veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusunu invaze etmiş fakat Gerota fasyasının dışına yayılım göstermiyor.		
T3b	Tümör diyaframın altında vena kavaya yayılmış.		
T3c	Tümör diyaframın üzerinde vena kavaya yayılmış, veya vena kava duvarını invaze etmiş		
T4	Tümör Gerota fasyasının dışına yayılmış (aynı taraf adrenal beze direkt invazyon dahil).		
<b>N-Bölgesel Lenf Nodülleri</b>		<b>M-Uzak Metastaz</b>	
Nx	Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemiyor.	M0	Uzak metastaz yok.
N0	Bölgesel lenf nodülü tutulumu yok.	M1	Uzak metastaz var.
N1	Bölgesel lenf nodülü tutulumu var.		
<b>Renal Hücreli Karsinomlarda TNM Evre Gruplaması</b>			
<b>Evre I</b>	T1	N0	M0
<b>Evre II</b>	T2	N0	M0
<b>Evre III</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
<b>Evre IV</b>	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

#### 2.7.7.2. Histolojik prognostik faktörler

Renal hücreli karsinomda tümörün alt tipi, sarkomatoid özellik, tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon, nükleer derece ile toplayıcı sistem invazyonu prognozu etkileyen histolojik faktörlerdir. Renal hücreli karsinomda en yaygın kabul gören sistem Fuhrman nükleer derecelendirme sistemidir(108). Bu sistem her ne kadar gözlemciler arası ve gözlemciler içi uyumsuzluktan etkilense de bağımsız bir

prognostik faktördür(145). Renal hücreli karsinomda univariate analizlerde prognozun; kromofob renal hücreli karsinom, papiller renal hücreli karsinom ve şeffaf hücreli renal hücreli karsinom olarak kötüye gittiği gösterilmiştir(146,147). Berrak hücreli histolojik tipe sahip hastalarda sağ kalımın çok daha düşük olduğu görülmüştür. Bu husus Memorial Sloan-Kettering Kanseri Enstitüsünden 1668, Mayo kliniğinden 3062 hastanın dahil edildiği tek kurum serilerinin çok değişkenli analizlerinde de gösterilmiştir(148,149). Sınıflama tümör evrelerine göre yapılacak olursa histolojik alt tiplerin prognostik önemi kaybolabilir(147). İki alt tip papiller renal hücreli karsinom vardır ve klinik sonuçları birbirlerinden farklılık göstermektedir. Kromofilik sitoplazmalı ve iyi prognoza sahip düşük dereceli tümör Tip 1, eozinofilik sitoplazmalı ve metastaz olasılığı daha yüksek tümör de Tip 2 olarak adlandırılır(99). Kötü prognozlu olduğu bilinen histopatolojik alt tipler; toplayıcı duktus karsinomu, herediter leiomyomatozis, renal hücreli karsinom ilişkili renal hücreli karsinom ve renal medüller karsinomlardır(150–152).

Evrelendirme dışında tek başına en önemli bağımsız faktör olarak kabul edilen husus nükleer derecelendirmedir. Bu sistemde gözlemciler arası uyum ve tekrarlanabilirlik sistemin heterojen yapısı dolayısıyla son derece düşüktür(12). Renal hücreli karsinomun derecelendirilmesi için 2013 yılında ISUP tarafından gerçekleştirilen bir toplantıda tümörün nükleol yapısına ve pleomorfizme dayanan yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir. ISUP derecelendirme sistemi denen bu sistem Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflamasında kabul görmüştür. Bu sistemin sadece berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda ve papiller renal hücreli karsinomlarda prognoz belirteci olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Diğer alt tiplerde validasyon sağlanamasa da bu tümörlerde de morfolojik özellikleri belirtmek için kullanılabileceği vurgulanmıştır. Kromofob renal hücreli karsinomlarda; prognostik değeri olmadığı için nükleer derecelendirme önerilmemektedir(153). Nükleer belirginlik bu sistemin en önemli belirleyicisidir. Derecelendirme pleomorfizmin en yüksek olduğu tek büyük büyütme alanında yapılmalıdır(154).

Berrak hücreli ve kromofob renal hücreli karsinomlarda tümör evresinden bağımsız olarak tümör nekrozunun prognostik önemi gösterilmiştir. Nekroz; makroskopik ve mikroskopik olarak belirtmelidir(146). Histolojik olarak nekroz mevcut olan olgularda renal hücreli karsinoma bağlı üç kat daha fazla ölüm olduğu

Amin ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(155). Tek taraflı berrak hücreli renal hücreli karsinom olgularında tümör nekrozu olanlarda iki kat fazla ölüm oranı görüldüğü Mayo klinik çalışmasında saptanmıştır(156). Bu husus papiller renal hücreli karsinom olgularında ise tartışmalıdır. Nekroz; cerrahi öncesi arteriyel embolizasyon işlemi uygulanan hastalarda prognostik bir faktör olarak değerlendirilememektedir. Nekroz yaygınlığının prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesi tartışmalı olsa da raporlamada yüzde olarak belirtilmesi önerilmektedir. Son çalışmalarda bu husus vurgulanmaktadır(154).

Yeni tanı konulan renal hücreli karsinomlarda venöz sistem tutulumu %4-10 arasındadır(157,158). Renal ven ve inferior vena kava tutulumlarında prognoz benzerdir. Diyaframı aşan vena kava trombüslerinde prognoz belirgin kötüleşmektedir(158). Venöz tutulum bazı çalışmalarda kötü prognozu göstermiştir(159,160). Bazı araştırmacıların çalışmalarında ise sağ kalım farkı oluşturmadığı görülmüştür(161). Renal ven duvarını invaze etmemiş ve tam olarak çıkarılmış trombüsün prognoza etki etmediği belirtilmektedir(133,161,162). T1-2 tümörler için toplayıcı sistem invazyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu, T3 ve üzeri tümörlerde prognostik anlamı olmadığı Uzzo ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(163). Bir başka çalışmada Palapattu ve arkadaşları; toplayıcı sistem invazyonunu bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir. Bu hususun özellikle T1 tümörlerde daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir(164).

Adrenal tutulum hematojen yolla olabilir. Çok invazif bir fenotip göstergesi olarak da karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Aynı taraf adrenal bez tutulumu tanı anında %1-2'dir. Adrenal bez tutulumu daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Prognoz ile ilişkili bu hususu adrenal tutulumu olan 27 olguluk bir çalışmada ve ayrıca perirenal yağ tutulumu olan 187 vakalık bir çalışmada Han ve arkadaşları ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda; adrenal tutulumu olan olgularda ortanca sağ kalım 12,5 ay, kansere özgü 5 yıllık sağ kalım %0 bulunmuştur. Diğer yandan yine bu çalışmalarda perirenal yağ tutulumu olan olgularda ortanca sağ kalım 36 ay ve kansere özgü 5 yıllık sağ kalım %36 olarak belirtilmiştir(137).

Sarkomatoid değişiklikler kötü prognozla ilişkili diğer faktörlerdendir ve renal hücreli karsinom olgularının %5'inde gözlenir. Histolojik olarak yüksek derece yanında "işçi hücre" varlığı ile karakterize bir gruptur. Yapılan farklı çalışmalarda

sarkomatoid değişiklik gösteren tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranları %15-22 olarak bildirilmiştir(165).

#### 2.7.7.3. Klinik ilişkili prognostik faktörler

İnsidental olarak saptanan renal hücreli karsinomlu hastaların tümör derecesi, evresi ve metastaz riski daha düşüktür. Bu hastalarda sağ kalım oranı tanı anında semptomatik olan hastalardan daha yüksektir(55). Kötü prognozun göstergesi olarak son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, kötü performans durumu ve kemik ağrılarının varlığı sayılabilir(166). Kötü prognostik faktörlerden bazıları da anemi, trombositoz ve lökositozdur(167). Yapılan bazı çalışmalarda hiperkalseminin ve alkalin fosfataz(ALP) yüksekliğinin de kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir(55). Ve yine bazı yayınlarda kötü prognozla ilişkili olarak; eritrosit sedimentasyon oranı, C reaktif protein(CRP), haptoglobin, orosomukoid, ferritin ve alfa-1 antitripsin gibi akut faz reaktanlarının yüksekliği de sayılmaktadır(168,169).

Evre 4 hastalar için 5 olumsuz faktörü birleştiren ve Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) grubu tarafından belirlenmiş bir sistem kullanılmaktadır. Bu sistemde; Karnofsky'nin performans durumunun %80'den aşağıda olması, düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 10 mg/dl den büyük olması, serum laktik dehidrogenaz düzeyinin normal sınırın 1,5 katından fazla olması, nefrektominin yokluğu (hastaliksız aralık olmaması) ve hemoglobin konsantrasyonunun normal alt limitin altında olması kullanılmaktadır(170).

#### 2.2.7.4. Moleküler prognostik faktörler

Moleküler prognostik faktörlerle ilgili çok sayıda belirteçler çalışılmıştır. Bunlar arasında vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), p53, PTEN (Fosfataz ve tensin homoloğu), E-kadherin ve CD44 vardır(171,172). Bu belirteçlerden herhangi birisinin güncel prognostik sistemlerin prediktif doğruluğunu iyileştirdiği bugüne kadar gösterilememiştir. Dolayısıyla bu belirteçler bugün rutin pratikte kullanılamamaktadır. Umut verici bir yöntem gibi görünen gen ekspresyon profili de, yeni prognostik faktörleri belirlemede yardım etmemektedir(173).

Doku mikro dizilerinin kullanımı ile berrak hücreli RHK'de kötü prognoz ile potansiyel olarak ilişkili belirteçler ortaya çıkmıştır. Bunlardan bazıları insan B7

homoloğu 1 (B7H1) ve 4 (B7H4) ifadesi(174), düşük karbonik anhidraz IX seviyeleri (CAIX) (175), yüksek çoğalma göstergesi Ki67(175), daha yüksek seviyelerde hipoksi-inducible faktör (HIF)-1 alfa ifadesi(176) dir. Ve yine U3 küçük nükleolar ribonükleoproteininin (UMP3) ekspresyonu (177,178), kromozom 9p'nin silinmesi(179,180), BRCA1 ile ilişkili protein-1 (BAP1) mutasyonları ve histon-lisin N-metil transferaz enzimi SETD2 dahil olmak üzere kromozom 3p21 üzerindeki tümör baskılayıcı genlerin mutasyonları(181,182) bu belirteçlere örnek olarak gösterilebilir.

### 2.2.8 Tedavi

Lokalize renal hücreli karsinomda temel tedavi yöntemi total veya parsiyel nefrektomidir. Metastatik tümörlerde ve ileri hastalıkta protokollere sistemik tedavi de eklenmektedir. Büyük tümörlerin birey organizmasında immün sistemin kansere karşı olan mücadelesine olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle metastatik renal hücreli karsinom olgularına cerrahi müdahale yapılmasını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır(183). Nefrektomi sonrası ek olarak interferon (IFN) verilen hastalarda; nefrektomi olmaksızın sadece interferon verilen hastalara göre sağ kalımda anlamlı artış olduğunu gösteren çalışmalar EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve SWOG (Southwest Oncology Group) tarafından yayınlanmıştır(184). Renal hücreli karsinom için ilk tanımlanan sitokinlerden biri; IFN- $\alpha$ 'dır(185). IFN- $\alpha$ ; metastatik RHK tedavisinde VEGF yolağının inhibitörleri çıkana kadar ilk sırada tercih edilen ajan olmuştur(186).

Renal hücreli karsinomda standart ilk sıra tedavide tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, cabozantinib), VEGF'ye karşı hedefe yönelik tedavi olan monoklonal antikor bevacizumab, m-TOR inhibitörleri (everolimus, temsirolimus) yer almaktadır(187). Nivolumabın tek başına veya tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı tedavi kılavuzlarına ikinci sıra tedavi olarak eklenmiştir. Nivolumab; immün kontrol noktası inhibitörlerinden PD-1 inhibitörüdür(188,189). Atezolizumab(190) ve durvalumab(191) PD-L1 inhibitörleridir. Bu moleküllerin renal hücreli karsinomlarda kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz devam etmektedir[10].



Etkisi tartışmalı olmakla beraber preoperatif veya radikal nefrektomi sonrası radyasyon tedavisi adjuvan tedavi olarak uygulanabilir(50,115). Radyasyon tedavisi palyatif olarak beyin ve kemik metastazlarında kullanılabilir(192).

Cerrahi tedaviye alternatif yöntemler olarak; kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), radyofrekans ablasyon gibi görüntüleme eşliğinde uygulanabilen perkütan ve minimal girişimsel teknikler ortaya çıkmıştır. Bu uygulamalar USG ve BT kılavuzluğunda yapılabilir. Bu yöntemleri nefron koruyucu cerrahiye alternatif güvenli tedavi seçeneği olarak bildiren yayınlar vardır(193–196).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 11.04.2018 tarih ve 2018/08 numaralı etik kurul izin belgesi (Ek-1) alınmasının ardından araştırma verilerine retrospektif olarak arşivlenmiş hasta dosya taraması şeklinde ulaşıldı. Kliniğimizde 01.2005 - 08.2018 yılları arasında böbrek tümörü nedenli açık ya da laparoskopik yöntemle radikal nefrektomi uygulanmış hastaların dosyaları incelendi. Toplam 232 hastanın verileri hasta bilgi yönetim sistemleri üzerinden incelendi. Bu hastalardan 18 yaş altındaki 4, daha önce geçirilmiş böbrek cerrahisi bulunan 6, bilinen başka malignitesi olan 14, herhangi bir sebeple kemoterapi, radyoterapi ya da immünoterapi almış olan 11, tanı anında metastatik olan 5, kronik hepatit ya da karaciğer sirozu tanılı 4, histolojik tanısı benign ya da RHK dışındaki malign tanılardan biri olarak raporlanan 22, T3 ve üzeri evredeki 2 ve dosyalarındaki verileri eksik olan 13 hasta çıkarıldı.

Kalan 151 hasta demografik verileri, preoperatif hazırlık aşamasında rutin olarak operasyondan bir hafta önce çalışılmış olan hemoglobün (Hb), beyaz küre (BK), platelet (PLT), ortalama platelet hacmi (OPH), platelet kütle indeksi (PKI), nötrofil/lenfosit oranı (N/L), albümin, düzeltilmiş kalsiyum değeri, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), AST/ALT oranı, üre ve kreatinin değerleri ile kaşeksi durumu ve patoloji raporuna ait veriler not edildi. Biyokimyasal değerler Cobas C-501 (Roche Diagnostics, Mannheim, GER) cihazı ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak, tam kan sayımı parametreleri ise Unicel DxH 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) cihazı ile değerlendirildi. Düzeltilmiş kalsiyum değeri "[0.8 x (normal albümin – hastanın ölçülen albümini)] + serum kalsiyumu" formülü ile hesaplandı. Hb değeri 12 g/dl(197), PLT değeri 450.000/mm<sup>3</sup>(198), N/L değeri 3 (199), AST/ALT 1,5 (200) eşik değeri olacak şekilde yüksek ve alçak olarak tekrar gruplandırıldı.

Patolojik değerlendirmede mevcut histolojik alt tip, nükleer derece, tümör ve böbrek boyutları, renal ven tutulumu, sarkomatoid değişim, mikrovasküler invazyon, renal kapsül invazyonu, tümör nekrozu, toplayıcı sistem invazyonu, perirenal yağ invazyonu, adrenal bez tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği verileri not edildi.

Histolojik subtiplleme tecrübeli bir patoloğ tarafından 2016 yılı DSÖ sınıflaması, çekirdek derecelemesi DSÖ/ISUP ve Fuhrman derecelendirme sistemi, evreleme ise 8. AJCC TNM sistemi kullanılarak yapıldı.

Patolojik değerlendirmede tümör ve böbrek üzerinden ölçülmüş olan 3 ayrı boyut not edildi. Ardından bu boyutlar ile elipsoid cisimler için hacim ölçümü formülü [ $\pi/6(\text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik})$ ] kullanılarak tümör ve böbrek hacimleri  $\text{cm}^3$  cinsinden hesaplandı. Patolojik hacmi  $130 \text{ cm}^3$ 'ün altında ve / veya en uzun kesiti 9 cm altında olan böbrekler atrofik böbrek olarak sınıflandırıldı(201–203). Bulunan tümör hacim değerleri böbrek hacim değerlerine bölünerek “tümör/böbrek (T/B) hacim oranı” hesaplandı.

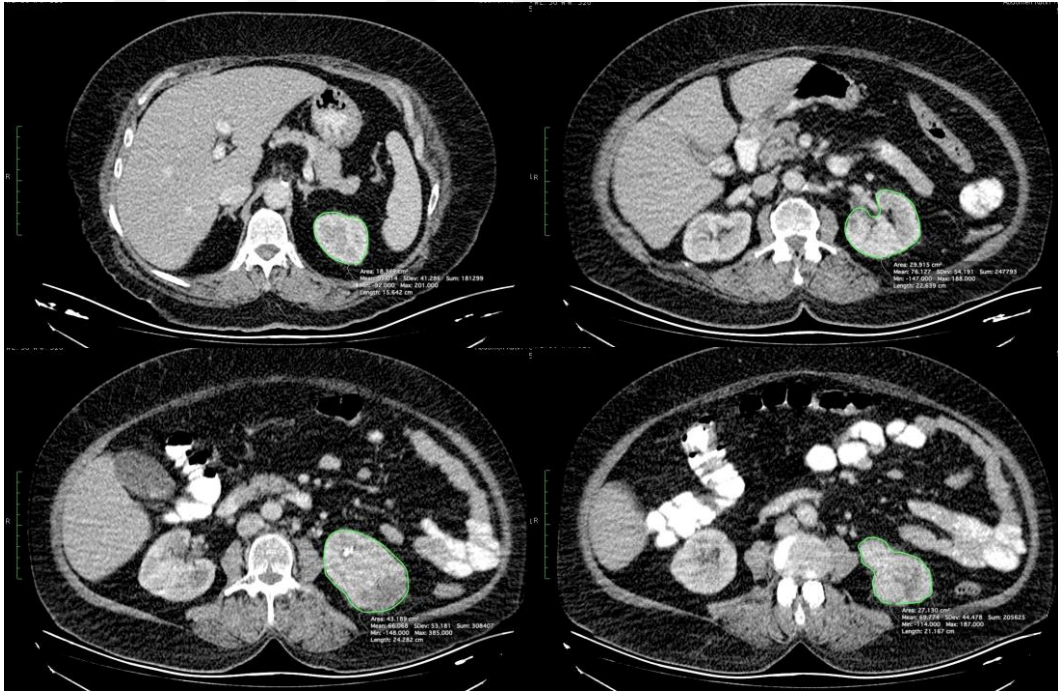
İncelemeye dahil edilen 45 hastanın ameliyat öncesi son 1 ay içerisinde çekilmiş kontrastlı MRG ya da BT görüntülerine ulaşıldı. Bu hastaların tümör ve böbrek hacimleri alanında tecrübeli bir radyoloğ tarafından radyolojik görüntülemeler üzerinden değerlendirildi. MRG için aksiyel plan T2 kesitler, BT için ise 2mm aksiyel kesitler kullanıldı. Tüm görüntüler kişisel bilgisayarda Horos v1.1.6 programı ile değerlendirildi. Semi-otomatik segmentasyon kullanılarak tümör ve böbrek hacimleri hesaplandı. (Resim 4-8)

Tüm hastalar postoperatif ilk iki yıl 3 ile 6 ay aralıklarla sonrasında yıllık olacak şekilde takip edildi. Hastaların son durumları ve mortalite durumlarına ait bilgiler, dosya kayıtları ve hasta yakınları ile yapılan telefon görüşmelerinden elde edildi.

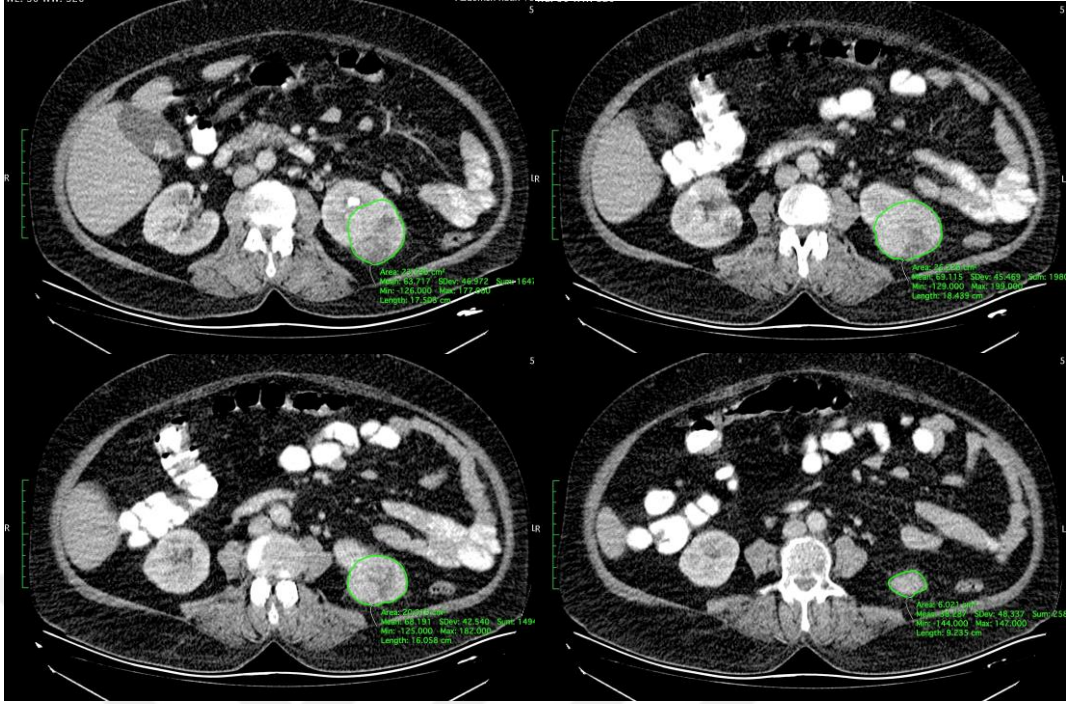
Kanser özgül sağ kalım ve genel sağ kalım değerleri son takip gününde, operasyon gününden sırasıyla hastanın kanser nedenli kaybına kadar ya da herhangi bir sebepten kaybına kadar olan ay cinsinden zaman belirlenerek hesaplandı.

Tümör/böbrek hacim oranı için en uygun kestirim değerini bulmak için tümör/böbrek hacim oranının kanser özgül sağ kalım üzerindeki “receiver operating characteristic (ROC)” eğrisi kullanıldı. Youden Index ile 0,45 değerinin en uygun kestirim değeri olduğu saptandı. Ardından hastalar tümör/böbrek hacim oranı 0,45'ten yüksek olanlar “yüksek tümör/böbrek hacim oranı”, 0,45'ten düşük olanlar “düşük tümör/böbrek hacim oranı” olacak şekilde gruplandırıldı. Atrofik böbrekli hastalar çıkarıldıktan sonra aynı ROC analizi tekrarlandı. Analiz sonucuna göre hastalar tekrar düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarına ayrıldı.

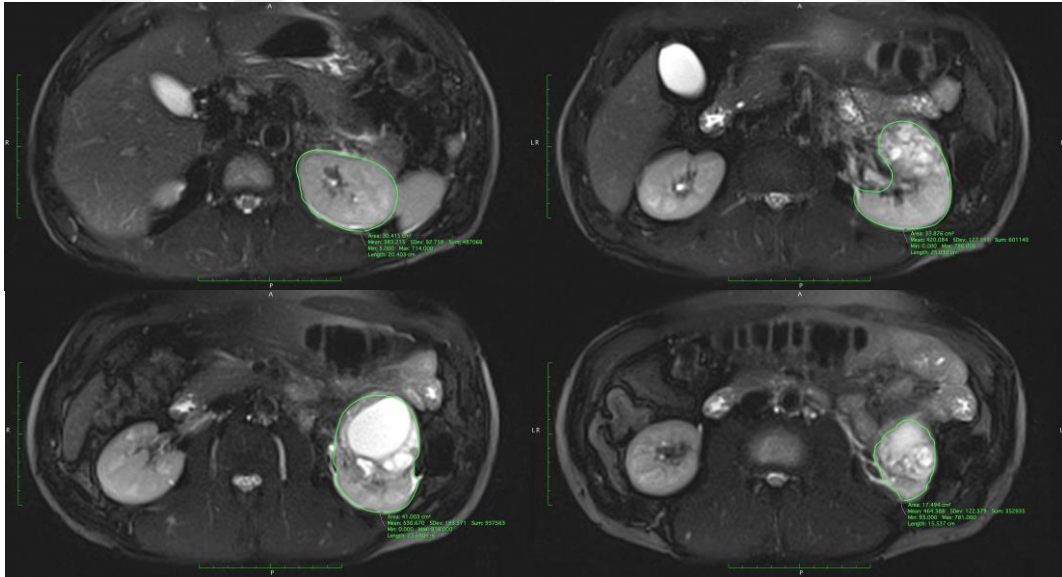
Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 19.0 ve MedCalc 16 Demo paket programları kullanıldı. Çalışmada yer alan nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde değerleriyle, nicel değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson, Yates ve Fisher ki-kare testleri kullanıldı. Bağımlı değişkenler arası değişim Wilcoxon testi ile incelendi. Tümör/böbrek hacim oranı için en uygun kestirim değerini bulabilmek için ROC analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) ve Youden index'i ile en uygun kestirim noktası duyarlılık ve seçicilik değerleri ile beraber verildi. Çalışmada belirtilen faktörlerin genel ve kanser özgül sağ kalım üzerine etkileri, Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri ile faktörlerin ayrı ayrı ve birlikte incelenmesi ile değerlendirildi. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



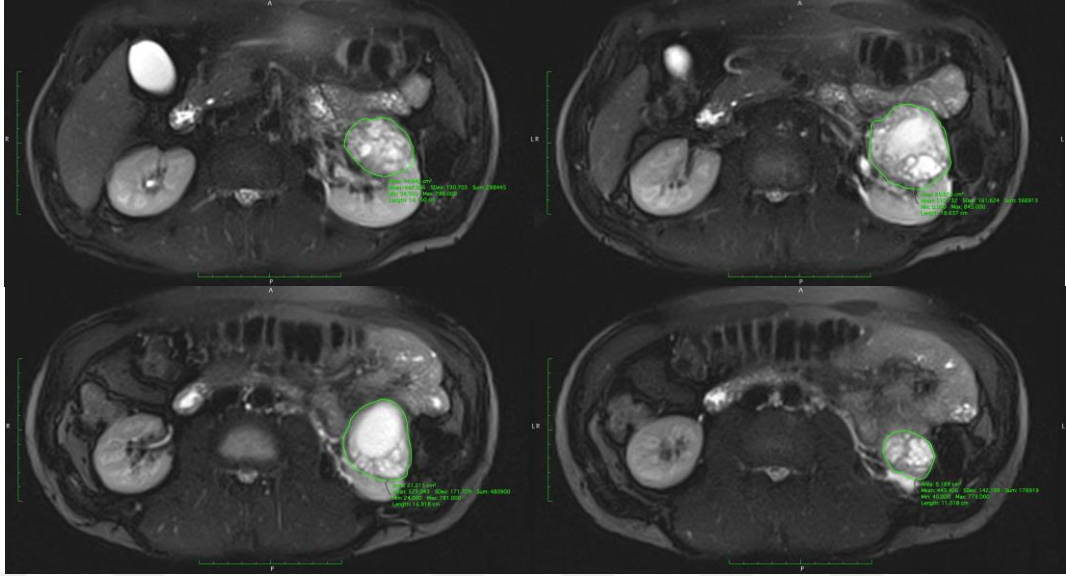
**Resim 4:** BT'de böbrek hacmi hesaplama kesitleri



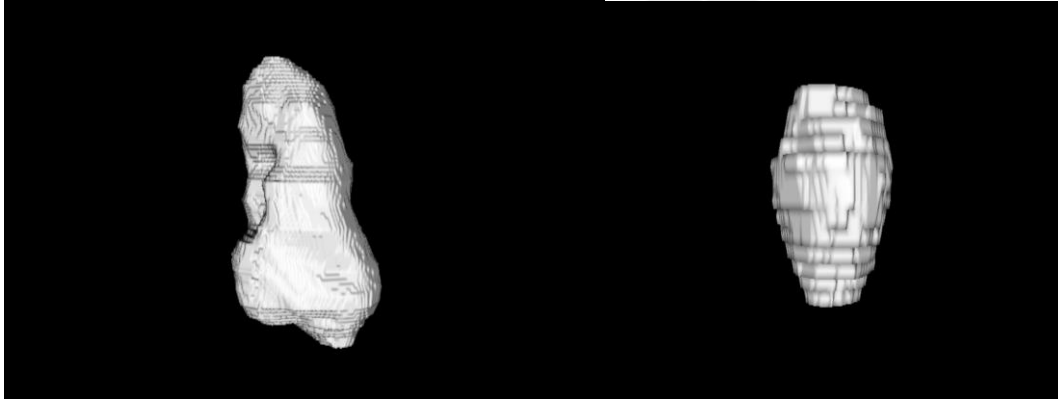
**Resim 5:** BT'de tümör hacmi hesaplama kesitleri



**Resim 6:** MRG'de böbrek hacmi hesaplama kesitleri



**Resim 7:** MRG'de tümör hacmi hesaplama kesitleri



**Resim 8:** 3 boyutlu böbrek ve tümör hacim modelleri

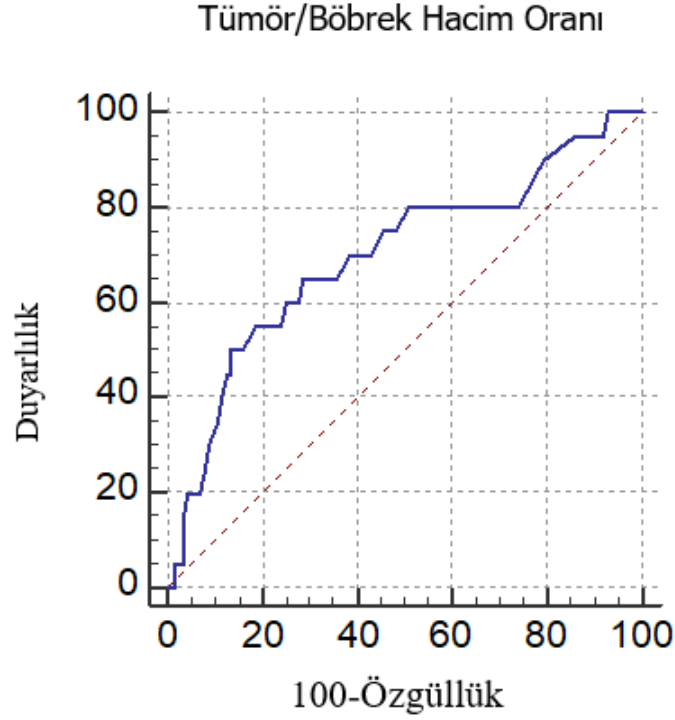
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 151 hastanın 44'ü kadın (%29,1), 107'si erkekti (%70,9). Hastaların yaş ortancaları 62 (34-89), kilo ortancaları ise 78 (45-118) idi. Ortanca tümör hacmi 45,04cm<sup>3</sup> (1,24-1647,36), ortanca böbrek hacmi ise 293,02 cm<sup>3</sup> (13-2808) olarak saptandı. En büyük tümör çapı ortanca değeri 5,5cm (1,8-18) idi. Tümör/böbrek hacim oranı ortanca değeri 0,18 (<0,01-0,91) olarak saptandı. Hastaların 144'ü açık (%95,4), 7'si ise (%4,6) laparoskopik yöntemle opere edilmişlerdi.

Hastaların 41'i (%27,2) T1a, 71'i (%47) T1b, 21'i (%13,9) T2a, 18'i (%11,9) T2b olarak evrelendirildi. 21 (%13,9) hastanın ölçüm değerleri atrofik böbrek ile uyumluydu. Histolojik sınıflandırmaya göre 123 (%81,5) hasta berrak hücreli RHK, 13 (%3,6) hasta papiller RHK, 15 (%9,9) hasta ise kromofob RHK olarak ayrıldı. Hastaların DSÖ/ISUP ve Fuhrman derecelendirme sistemine göre yapılan incelemesinde 14 (%10,3) hasta derece 1, 83 (%61) hasta derece 2, 31 (%22,8) hasta derece 3, 8 (%5,9) derece 4 olarak raporlandı. Renal ven tutulumu 10 (%6,6), sarkomatoid değişim 5 (%3,3), mikrovasküler invazyon 15 (%9,9), renal kapsül invazyonu 42 (%27,8), tümör nekrozu 26 (%17,2), toplayıcı sistem invazyonu 13 (%8,6), perirenal yağ invazyonu 14 (%9,3), adrenal bez tutulumu 2 (%1,3), cerrahi sınır pozitifliği ise 4 (%2,6) hastada izlendi.

Hastaların ortanca Hb değerleri 13,3g/dl (7,7-17), BK değerleri 7500/mm<sup>3</sup> (3500-41800), PLT değerleri 254000/mm<sup>3</sup> (67000-735000), OPH değerleri 8,4fL (4,9-11,3), PKI değerleri 2116,5 (757,1-4935), N/L oranı 2,45 (0,32-18,67), albümin değerleri 4g/dl (2-5), düzeltilmiş kalsiyum değerleri 9,26mg/dl (6,78-11,2), ALT/AST oranı 1,07 (0,3-3,2), üre değerleri 30mg/dl (8-151), kreatinin değerleri ise 1mg/dl (0,5-5,8) olarak bulunmuştur. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

Tümör/böbrek hacim oranının kanser özgül sağ kalım üzerindeki ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,698 (%95 güven aralığı 0,612-0,744) olarak hesaplandı. Youden Index ile 0,45 değeri en uygun kestirim değeri olarak saptandı (p:0,0052). Bu değerdeki duyarlılık %50 (%95 güven aralığı 27,2-72,8), özgüllük ise %86,61 (%95 güven aralığı 78,9-92,3) olarak saptandı. (Şekil 1)



**Şekil 1:** Kansere özgül sağ kalım üzerindeki tümör/böbrek hacim oranının duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrisi

Hastaların tümör/böbrek hacim oranı değerlerine göre ayrılmış gruplara ait demografik, klinik ve patolojik özellikler ile bunların karşılaştırması yine tablo 5'te verilmiştir. Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı grupları karşılaştırıldığında iki grubun yaş, kilo, böbrek hacmi, en büyük tümör çapı, uygulanan cerrahi türü, atrofik böbrek oranı, RHK alt tipi, nükleer derece, sarkomatoid değişim, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ invazyonu, adrenal bez tutulumu bakımından istatistik olarak benzer oldukları görüldü. Ancak tümör hacmi ( $p<0,001$ ), T evresi ( $p<0,001$ ), renal ven tutulumu ( $p:0,020$ ), mikrovasküler invazyon ( $p:0,001$ ), tümör nekrozu ( $p:0,010$ ), toplayıcı sistem invazyonu ( $p:0,003$ ), cerrahi sınır pozitifliği ( $p:0,020$ ) değerlerinin yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi.



**Tablo 5:** Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri. Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının karşılaştırması

	<b>Tüm Hastalar</b>	<b>Düşük T/B hacim oranı</b>	<b>Yüksek T/B hacim oranı</b>	<b>p</b>
<b>Sayı</b>	151	123	28	
<b>Yaş</b>	62 (34-89)	62(34-89)	62(40-82)	0,537
<b>Kilo</b>	78 (45-118)	79 (49-118)	75,5 (45-115)	0,848
<b>Cinsiyet</b>				<b>0,032</b>
<b>Kadın</b>	44 (%29,1)	41 (%33,3)	3 (10,7)	
<b>Erkek</b>	107 (%70,9)	82 (%66,7)	25(89,3)	
<b>Tümör hacmi</b>	45,04 (1,24-1647,36)	37,44 (1,24-946,4)	207,02 (6,86-1647,36)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Böbrek hacmi</b>	293,02 (13-2808)	283,92 (23,40-2808)	360,62 (13-2242,24)	0,276
<b>Tümör çapı</b>	5,5 (1,8-18)	5,5 (1,8-18)	5,5 (2,5-11)	0,705
<b>T/B oranı</b>	0,18 (<0,01-0,91)	0,14 (<0,01-0,44)	0,54 (0,45-0,91)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cerrahi türü</b>				1,000
<b>Açık</b>	144 (%95,4)	117 (%95,1)	27 (%96,4)	
<b>Laparoskopik</b>	7 (%4,6)	6 (%4,9)	1 (%3,6)	
<b>T evresi</b>				<b>&lt;0,001</b>
<b>T1a</b>	41 (%27,2)	40 (%32,5)	1 (%3,6)	
<b>T1b</b>	71 (%47)	65 (%52,8)	6 (%21,4)	
<b>T2a</b>	21 (%13,9)	10 (%8,1)	11 (%39,3)	
<b>T2b</b>	18 (%11,9)	8 (%6,5)	10 (%35,7)	
<b>Atrofik böbrek</b>	21 (%13,9)	19 (%15,4)	2 (%7,1)	0,368
<b>RHK alt tipi</b>				0,399
<b>Berrak hüç.</b>	123 (%81,5)	100 (%81,3)	23 (%82,1)	
<b>Papiller</b>	13 (%3,6)	12 (%9,8)	1 (%3,6)	
<b>Kromofob</b>	15 (%9,9)	11 (%8,9)	4 (%14,3)	
<b>Nükleer derece</b>				0,061
<b>1</b>	14 (%10,3)	13 (%11,6)	1 (%4,2)	
<b>2</b>	83 (%61)	67 (%59,8)	16 (%66,7)	
<b>3</b>	31 (%22,8)	28 (%25)	3 (%12,5)	
<b>4</b>	8 (%5,9)	4 (%3,6)	4 (%16,7)	
<b>Renal ven tutulumu</b>	10 (%6,6)	5 (%4,1)	5 (%17,9)	<b>0,020</b>
<b>Sarkomatoid değişim</b>	5 (%3,3)	3 (%2,4)	2 (%7,1)	0,231
<b>Mikrovasküler invazyon</b>	15 (%9,9)	7 (%5,7)	8 (%28,6)	<b>0,001</b>
<b>Renal kapsül invazyonu</b>	42 (%27,8)	31 (%25,2)	11 (%39,3)	0,162

<b>Tümör nekrozu</b>	26 (%17,2)	16 (%13)	10 (%35,7)	<b>0,010</b>
<b>Toplayıcı sistem invazyonu</b>	13 (%8,6)	6 (%4,9)	7 (%25)	<b>0,003</b>
<b>Perirenal yağ invazyonu</b>	14 (%9,3)	10 (%8,1)	4 (%14,3)	0,295
<b>Adrenal bez tutulumu</b>	2 (%1,3)	1 (%0,8)	1 (%3,6)	0,337
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>	4 (%2,6)	1 (%0,8)	3 (%10,7)	<b>0,020</b>
<b>Kaşeksi</b>	2 (%1,3)	2 (%1,6)	0	1,000
<b>Hb</b>	13,3 (7,7-17)	13,5 (7,7-17)	12,9 (9,2-15,4)	0,113
<b>BK</b>	7500 (3500-41800)	7500 (3500-41800)	75500 (4800-1100)	0,651
<b>PLT</b>	254000 (67000-735000)	246000 (67000-735000)	282000 (116000-587000)	0,121
<b>OPH</b>	8,4 (4,9-11,3)	8,5 (4,9-11,3)	8,15 (6,7-10)	<b>0,037</b>
<b>PKI</b>	2116,5 (757,1-4935)	2061,5 (757,1-4935)	2297,05 (1113,6-3991,6)	0,291
<b>N/L oranı</b>	2,45 (0,32-18,67)	2,38 (0,32-18,67)	3 (1,19-17,67)	0,148
<b>Albümin</b>	4 (2-5)	4 (2,24-5)	4 (2-4,6)	0,071
<b>Düzeltilmiş Ca</b>	9,26 (6,78-11,2)	9,3 (6,78-10,58)	9,2 (8-11,2)	0,922
<b>ALT/AST oranı</b>	1,07 (0,3-3,2)	1,07 (0,3-3,2)	1,08 (0,58-2,11)	0,960
<b>Üre</b>	30 (8-151)	30 (8-151)	33 (12-63)	0,356
<b>Kreatinin</b>	1 (0,5-5,8)	1 (0,5-5,8)	1,15 (0,5-1,6)	0,330

(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)” ve “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

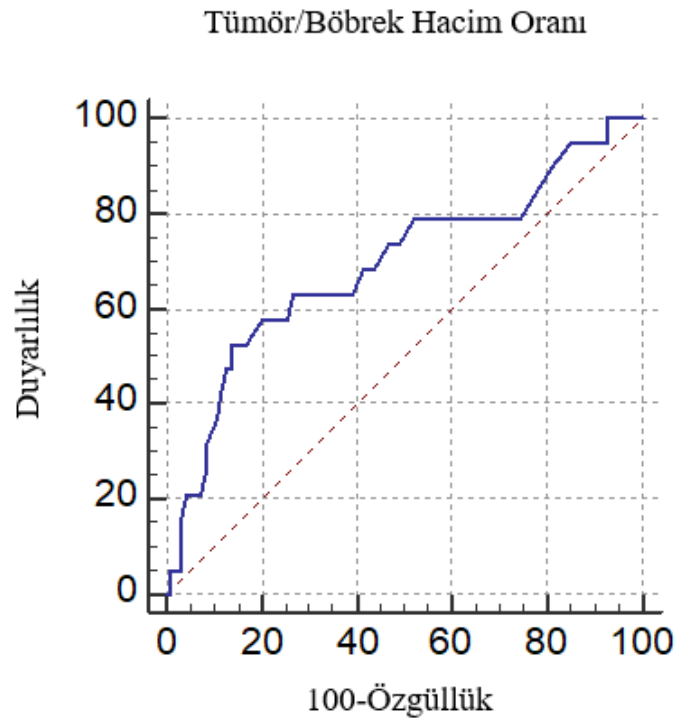
Hastalar Hb değeri 12 g/dl, PLT değeri 450.000/mm<sup>3</sup>, N/L değeri 3, AST/ALT 1,5 eşik değeri olacak şekilde yüksek ve alçak olarak tekrar gruplandırıldıktan sonra düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının bu değerler ile karşılaştırılmasında Hb, PLT ve AST/ALT açısından gruplar arasında fark olmadığı, ancak yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda N/L oranı 3’ün üzerinde olan hasta değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi (p:0,026). (Tablo 6)

**Tablo 6:** Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının Hb, PLT, N/L ve AST/ALT alt grupları ile karşılaştırması

	<b>Tüm Hastalar</b>	<b>Düşük T/B hacim oranı</b>	<b>Yüksek T/B hacim oranı</b>	<b>p</b>
<b>Hb&lt;12 g/dl</b>	113 (%74,8)	95 (%77,2)	18 (64,3)	0,236
<b>PLT&gt;450000/mm<sup>3</sup></b>	7 (%4,6)	6 (%4,9)	1 (%3,6)	1,000
<b>N/L&gt;3</b>	51 (%33,8)	36 (%29,3)	15 (%53,6)	<b>0,26</b>
<b>AST/ALT&gt;1,5</b>	23 (%15,2)	18 (%14,6)	5 (%17,9)	0,771

(Veriler “değer (toplamın yüzdesi)” şeklinde yazılmıştır.)

Atrofik böbrekli hastalar çıkarıldıktan sonra tümör/böbrek hacim oranı için en uygun kestirim değerini tekrar bulmak amacıyla tümör/böbrek hacim oranının kanser özgül sağ kalım üzerindeki ROC eğrisi hesaplandı. Eğri altında alan 0,691 (%95 güven aralığı 0,598-0,775) olarak hesaplandı. En yüksek “Youden Index” değerini (0,3880) gösteren değer tüm hastalarda olduğu gibi yine 0,45 olarak saptandı (p:0,0108). Bu değerdeki duyarlılık %52,63 (%95 güven aralığı 28,9-75,6), özgüllük ise %86,17 (%95 güven aralığı 77,5-92,4) olarak saptandı.(Şekil 2)



**Şekil 2:** Atrofik hastalar çıkarıldıktan sonra kanser özgül sağ kalım üzerindeki tümör/böbrek hacim oranının duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrisi

Atrofik böbrekli hastalar çıkarıldıktan sonra tekrarlanan analizde düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı grupları karşılaştırıldığında iki grubun böbrek hacmi, en büyük tümör çapı, RHK alt tipi, nükleer derece, sarkomatoid değişim, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ invazyonu, adrenal bez tutulumu değerleri tüm hastalarda olduğu gibi istatistik olarak benzer bulundu. Yine tüm hastalar analizine benzer şekilde tümör hacmi ( $p<0,001$ ), T evresi ( $p<0,001$ ), renal ven tutulumu ( $p:0,027$ ), mikrovasküler invazyon ( $p:0,002$ ), tümör nekrozu ( $p:0,008$ ), toplayıcı sistem invazyonu ( $p:0,004$ ), cerrahi sınır pozitifliği ( $p:0,025$ ) değerlerinin yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi.

Hastaların klinik ve patolojik verileri tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri ile karşılaştırıldığında RHK alt tipi, nükleer derece bakımından ortanca değerlerin benzer olduğu görüldü. T evresi açısından her evre birbiri ile ayrı ayrı incelendiğinde ise yalnızca T2a ve T2b'nin ikili analizinde fark bulunmadı. Hem diğer tüm gruplar arasındaki ikili incelemelerde hem de tüm grupların toplu analizinde anlamlı fark olduğu ( $p<0,001$ ), T evresi arttıkça tümör/böbrek hacim oranının da arttığı saptandı. (Tablo 7) Patolojik inceleme verileri tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri ile karşılaştırıldığında ise renal ven tutulumu ( $p:0,013$ ), mikrovasküler invazyon ( $p<0,001$ ), renal kapsül invazyonu ( $p:0,004$ ), tümör nekrozu ( $p<0,001$ ), toplayıcı sistem invazyonu ( $p:0,001$ ) pozitif olan hastaların tümör/böbrek hacim oranı ortanca değerleri negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. Sarkomatoid değişim, adrenal bez tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği gibi gruplarda istatistiki çalışma yapılacak yeterli hasta sayısı olmadığından analiz yapılamadı. (Tablo 8)

Hastaların operasyon gününden itibaren hesaplanan kanser özgül sağ kalım süreleri ise herhangi bir değişken hesaba katılmadan  $142,094 \pm 7,320$  ay (%95 güven aralığı 127,746-156,441) olarak hesaplandı. (Şekil 3)

**Tablo 7:** Histolojik özellikler ve evrelemenin tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri ile karşılaştırılması

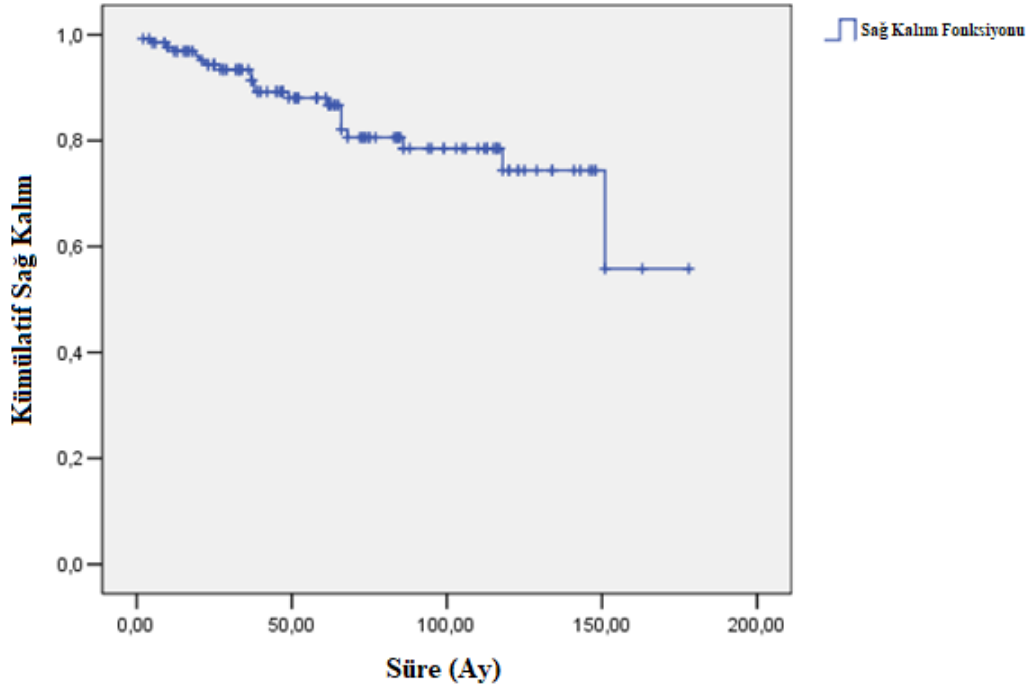
	<b>Tümör/böbrek hacim oranı</b>	<b>p</b>
<b>RHK alt tipi</b>		0,712
<b>Berrak hüç.</b>	0,18 (0,01-0,91)	
<b>Papiller</b>	0,14 (<0,00-0,73)	
<b>Kromofob</b>	0,22 (0,02-0,64)	
<b>Nükleer derece</b>		0,447
<b>1-2</b>	0,17 (<0,00-0,91)	
<b>3-4</b>	0,22 (0,01-0,89)	
<b>T evresi</b>		<b>&lt;0,001</b>
<b>T1a</b>	0,06 (<0,00-0,53)	
<b>T1b</b>	0,18 (0,05-0,88)	
<b>T2a</b>	0,45 (0,06-0,77)	
<b>T2b</b>	0,47 (0,16-0,91)	

(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)” şeklinde yazılmıştır.)

**Tablo 8:** Patolojik ve klinik verilerin tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri ile karşılaştırılması

	<b>Tümör/böbrek hacim oranı</b>		<b>p</b>
	<b>-</b>	<b>+</b>	
<b>Renal ven tutulumu</b>	0,17 (<0,00-0,91)	0,45 (0,05-0,78)	<b>0,013</b>
<b>Sarkomatoid değişim</b>	0,18 (<0,00-0,91)	0,35 (0,06-0,78)	Mevcut değil
<b>Mikrovasküler invazyon</b>	0,16 (<0,00-0,91)	0,53 (0,06-0,78)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Renal kapsül invazyonu</b>	0,16 (<0,00-0,91)	0,27 (0,03-0,89)	<b>0,004</b>
<b>Tümör nekrozu</b>	0,16 (<0,00-0,89)	0,39 (0,01-0,91)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Toplayıcı sistem invazyonu</b>	0,17 (<0,00-0,91)	0,53 (0,05-0,89)	<b>0,001</b>
<b>Perirenal yağ invazyonu</b>	0,18 (<0,00-0,91)	0,21 (0,06-0,78)	0,199
<b>Adrenal bez tutulumu</b>	0,18 (<0,00-0,91)	0,46 (0,40-0,53)	Mevcut değil
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>	0,18 (<0,00-0,91)	0,65 (0,35-0,89)	Mevcut değil
<b>Kaşeksi</b>	0,18 (<0,00-0,91)	0,14 (0,11-0,18)	Mevcut değil

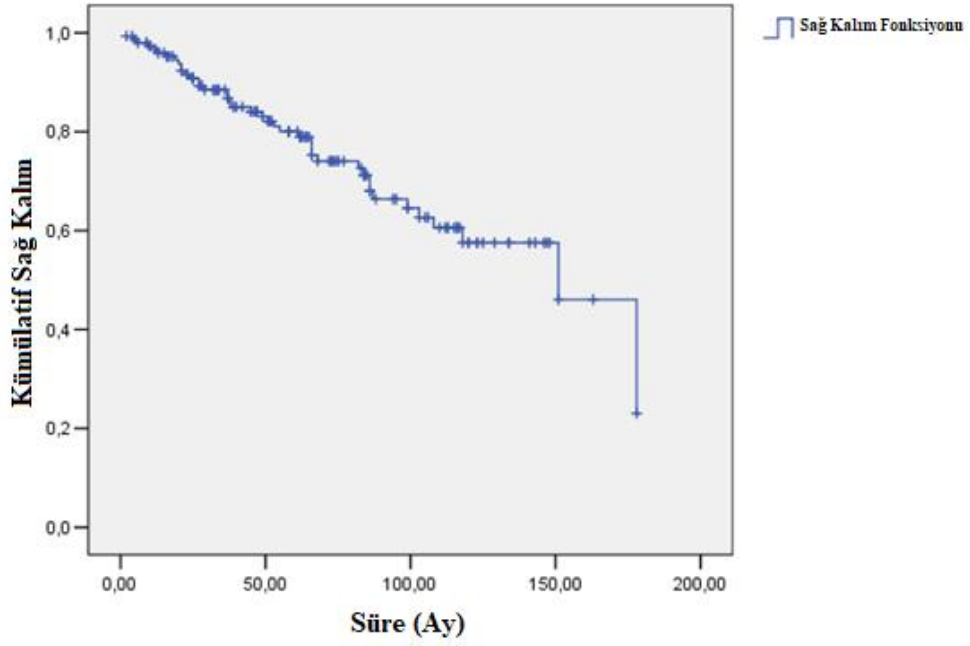
(Veriler “ortanca (minimum – maksimum)” şeklinde yazılmıştır.)



**Şekil 3:** Hastaların kanser özgül sağ kalım eğrisi

Hastaların operasyon gününden itibaren hesaplanan genel sağ kalım süreleri herhangi bir değişken hesaba katılmadan  $125,226 \pm 6,831$  ay (%95 güven aralığı 111,837-138,614) olarak hesaplandı. (Şekil 4)

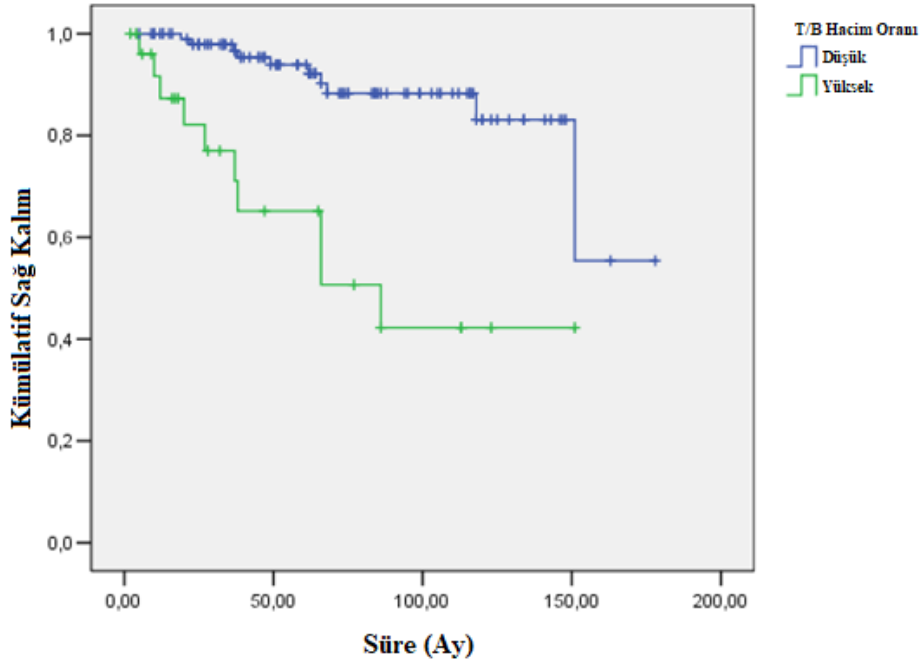
Toplamda 39 hastanın,  $126,819 \pm 6,835$  ayda (%95 güven aralığı 113,422-140,216) kaybedildiği saptandı. Yine toplam 20 hastanın,  $143,155 \pm 7,289$  ayda (%95 güven aralığı 128,850-157,460) kanser nedeni kaybedildiği izlendi. Dahil edilen hastaların analizi sonucunda kanser özgül sağ kalım yönünden yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun ( $88,607 \pm 13,729$ ) düşük tümör/böbrek hacim oranı grubuna ( $152,348 \pm 8,059$ ) göre anlamlı olarak düşük sağ kalım süresi gösterdiği izlendi ( $p < 0,001$ ). Tablo 9 ve Şekil 5'te sonuçlar gösterilmektedir.



Şekil 4: Hastaların genel sağ kalım eğrisi

**Tablo 9:** Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının kanser özgül sağ kalım karşılaştırması

	Kanser Özgül Sağ Kalım (Ay)	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı		p
			Alt Sınır	Üst Sınır	
<b>Düşük T/B hacim oranı</b>	152,348	8,059	136,554	168,143	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yüksek T/B hacim oranı</b>	88,607	13,729	61,698	115,515	



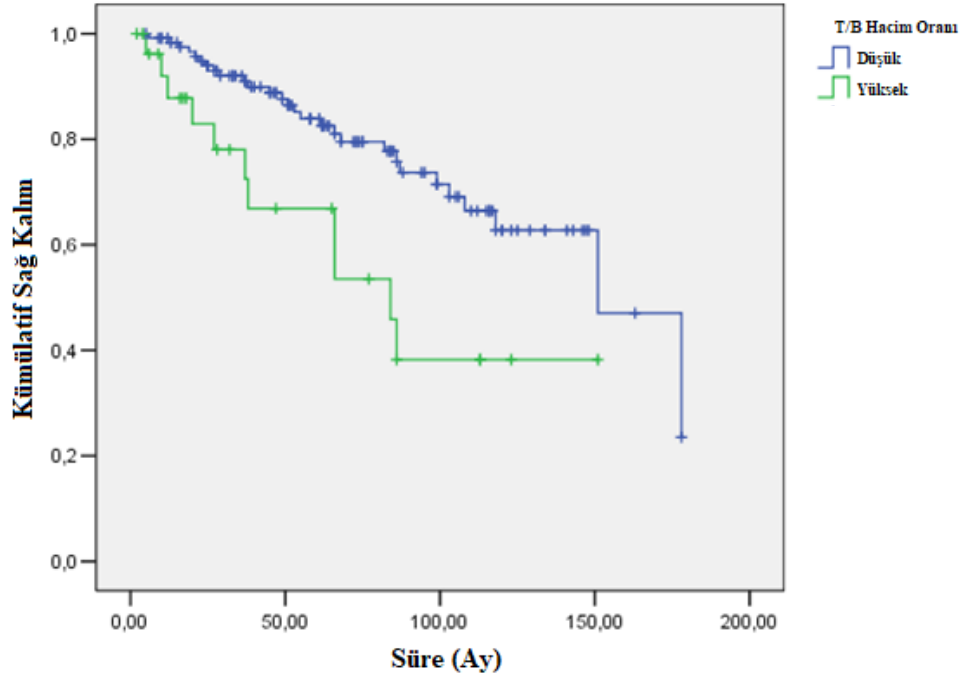
**Şekil 5:** Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının kanser özgül sağ kalım karşılaştırma eğrisi

Genel sağ kalım yönünden de yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun ( $87,126 \pm 12,933$ ) düşük tümör/böbrek hacim oranı grubuna ( $132,582 \pm 7,492$ ) göre anlamlı olarak düşük sağ kalım süresi gösterdiği izlendi ( $p:0,008$ ). Tablo 10 ve Şekil 6'da sonuçlar gösterilmektedir.

**Tablo 10:** Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının genel sağ kalım karşılaştırması

	Genel Sağ Kalım (Ay)	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı		p
			Alt Sınır	Üst Sınır	
<b>Düşük T/B hacim oranı</b>	132,582	7,492	117,899	147,266	<b>0,008</b>
<b>Yüksek T/B hacim oranı</b>	87,126	12,933	61,777	112,476	

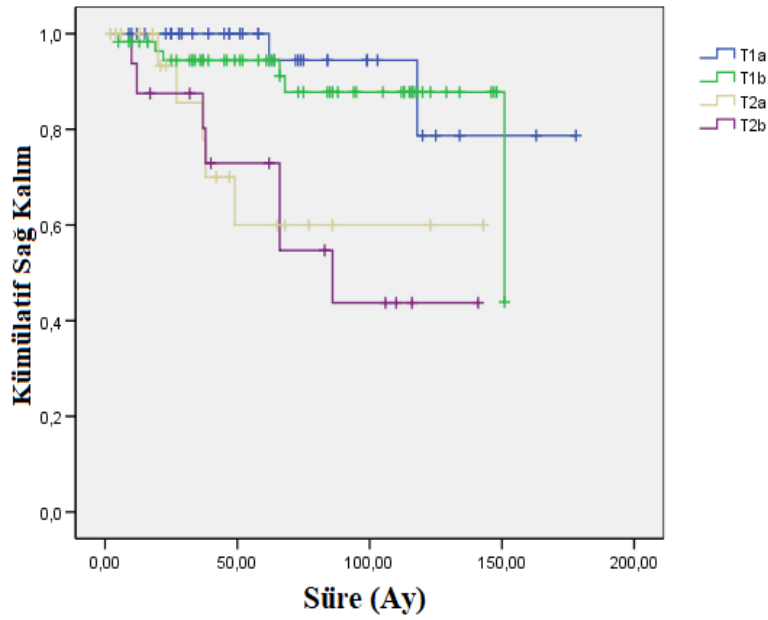




**Şekil 6:** Düşük ve yüksek tümör/böbrek hacim oranı gruplarının genel sağ kalım karşılaştırma eğrisi

Çalışmamızdaki değişkenler kanser özgül sağ kalım açısından değerlendirildiğinde yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %87,3, 77 ve 65,2 olarak saptandı; bu değerlerin düşük tümör/böbrek hacim oranı grubunda sırasıyla %100, %97,9 ve 93,9 olduğu izlendi ve yapılan karşılaştırmada yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun anlamlı olarak düşük sağ kalım gösterdiği izlendi ( $p < 0,001$ ). Sağ kalım oranları ile T evresi arasında istatistiksel bir bağlantı olduğu saptandı ve T evresi arttıkça sağ kalımın anlamlı olarak düştüğü izlendi ( $p:0,001$ ). Nükleer derece 4 patolojisinin sağ kalım oranını belirgin olarak düşürdüğü izlenirken, nükleer derece 1, 2 ve 3'ün sağ kalım oranları açısından farklı olmadığı saptandı ( $p < 0,001$ ). Berrak hücreli renal hücreli karsinom patolojisi gösteren hastaların 1. 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %98,1, %93,8 ve %87,3 olarak hesaplandı. Renal ven tutulumu ( $p:0,001$ ), sarkomatoid değişim ( $p < 0,001$ ), mikrovasküler invazyon ( $p < 0,001$ ), renal kapsül invazyonu ( $p:0,023$ ), toplayıcı sistem invazyonu ( $p < 0,001$ ) ve perirenal yağ invazyonu ( $p:0,001$ ) varlığı bulunmasının sağ kalımı anlamlı olarak azalttığı görüldü. Tümör nekrozu varlığı ile

sağ kalım arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,257). N/L oranına göre 3'ün üzerinde ve altında olan gruplar karşılaştırıldığında ise yüksek N/L oranı grubunda 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %92,7, %89,9 ve 79,9 olarak bulundu. Bu oranlar Düşük N/L oranı grubunda ise aynı sırayla %100, %96,2 ve 93,1 olarak saptandı ve aralarındaki karşılaştırmada yüksek N/L oranı grubunun anlamlı olarak daha düşük sağ kalım gösterdiği görüldü (p:0,003). Tablo 11 ve Şekil 7-15'te değişkenlerin sağ kalım üzerindeki etkileri özetlenmiştir.

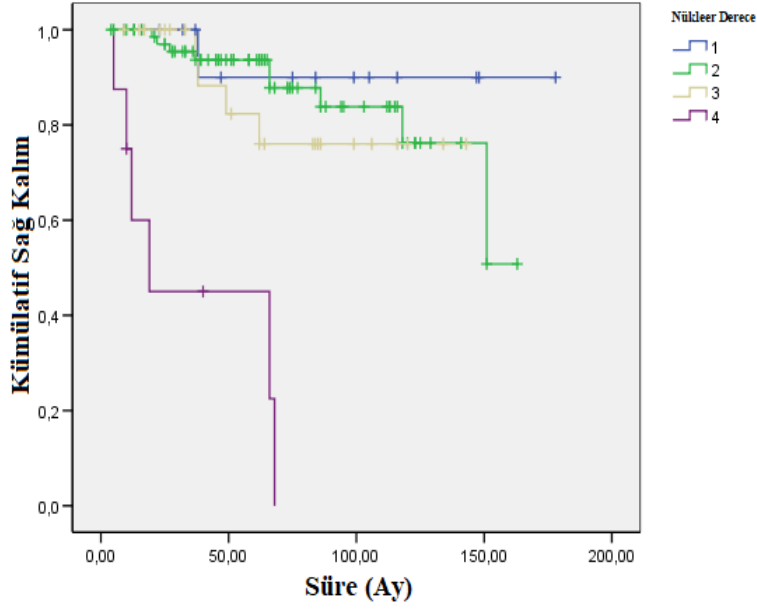


Şekil 7: T evresine göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi

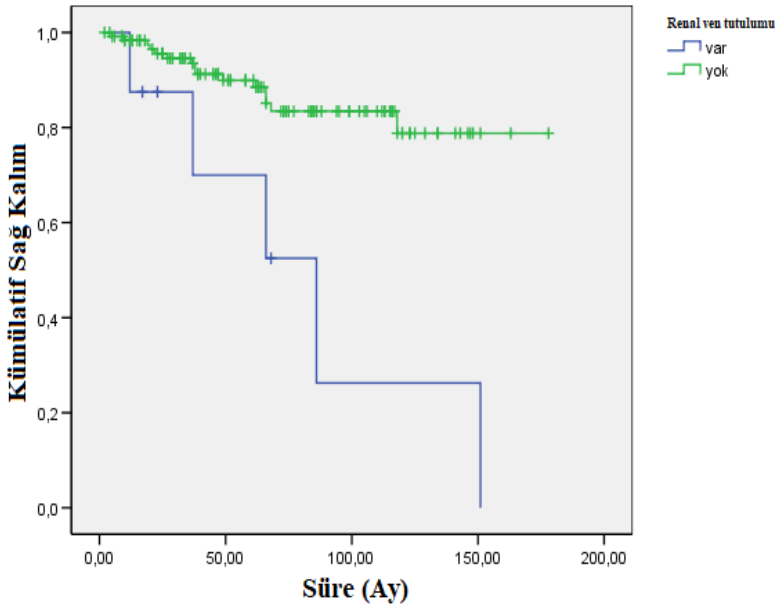
**Tablo 11:** Değişkenlere göre sağ kalım oranları, ortalama sağ kalım değerleri ve sağ kalım karşılaştırmaları

	Sağ Kalım Oranı %			Ortalama Sağ Kalım (Ay)	%95 Güven Aralığı	p
	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık			
<b>T/B hacim oranı</b>						<b>&lt;0,001</b>
<b>Düşük</b>	100	97,9	93,9	152,348	136,554-168,143	
<b>Yüksek</b>	87,3	77	65,2	88,607	61,698-115,515	
<b>T evresi</b>						<b>0,001</b>
<b>T1a</b>	100	100	94,4	162,111	141,829-182,393	
<b>T1b</b>	98,3	94,4	94,4	137,883	125,957-149,809	
<b>T2a</b>	100	95,6	60	99,967	70,180-129,753	
<b>T2b</b>	87,5	87,5	72,9	89,969	63,127-116,810	
<b>Nükleer Derece</b>						<b>&lt;0,001</b>
<b>1</b>	100	100	90	164,000	137,968-190,032	
<b>2</b>	100	95,4	93,7	139,147	125,594-152,700	
<b>3</b>	100	94,1	82,4	119,928	100,087-139,768	
<b>4</b>	60	45	22,5	36,675	14,370-58,980	
<b>Renal ven tutulumu</b>						<b>0,001</b>
<b>Yok</b>	98,3	94,6	90	152,858	140,996-164,720	
<b>Var</b>	87,5	70	52,5	81,738	37,352-126,123	
<b>Sarkomatoid değişim</b>						<b>&lt;0,001</b>
<b>Yok</b>	99,2	95,6	91,1	146,479	132,296-160,662	
<b>Var</b>	37,5	0	HY	20,000	0,457-39,543	
<b>Mikrovasküler invazyon</b>						<b>&lt;0,001</b>
<b>Yok</b>	99,1	95,3	91,5	156,475	144,882-168,068	
<b>Var</b>	84,6	75,2	65,8	84,686	50,827-118,545	
<b>Renal kapsül invazyonu</b>						<b>0,023</b>
<b>Yok</b>	98,9	95,3	93,8	155,886	141,933-169,840	
<b>Var</b>	94,1	90,7	77	117,846	97,026-138,666	
<b>Tümör nekrozu</b>						0,257
<b>Yok</b>	99,1	95	90,1	145,299	130,497-160,101	
<b>Var</b>	89,9	81	69,4	109,998	83,575-136-422	
<b>Toplayıcı sistem invazyonu</b>						<b>&lt;0,001</b>
<b>Yok</b>	98,3	94,4	90,8	150,122	135,879-164,365	
<b>Var</b>	90	80	70	80,940	49,590-112,290	
<b>Perirenal yağ invazyonu</b>						<b>0,001</b>
<b>Yok</b>	98,3	94,4	92,1	153,414	141,413-165,414	
<b>Var</b>	90,9	80,8	57,7	92,649	53,585-131,714	
<b>N/L oran</b>						<b>0,003</b>
<b>N/L&lt;3</b>	100	96,2	93,1	159,786	147,877-171,695	
<b>N/L&gt;3</b>	92,7	89,9	79,9	109,342	88,861-129,822	

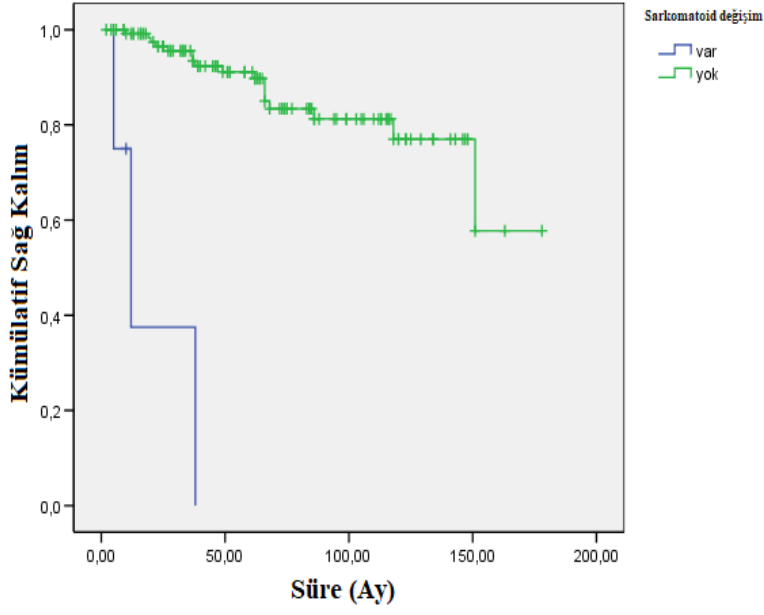
(HY: Hesaplama yapılamadı.)



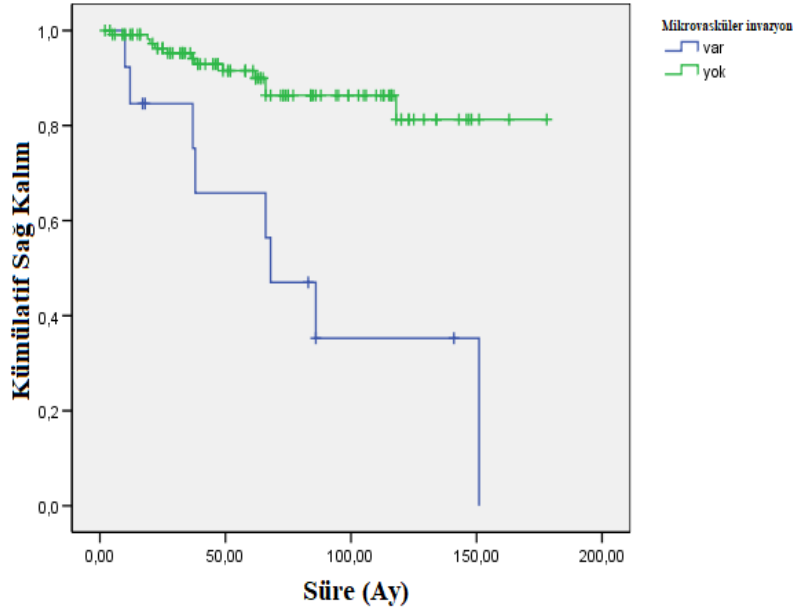
Şekil 8: Nükleer dereceye göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



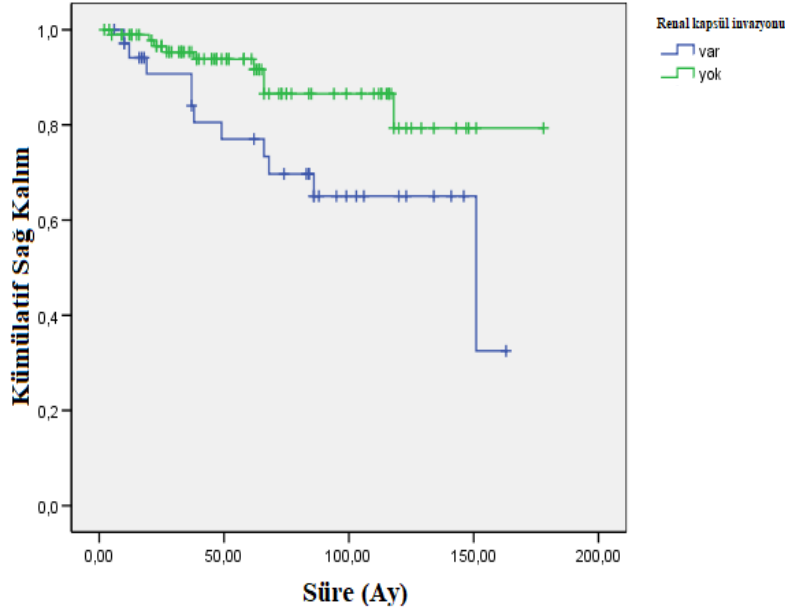
Şekil 9: Renal ven tutulumuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



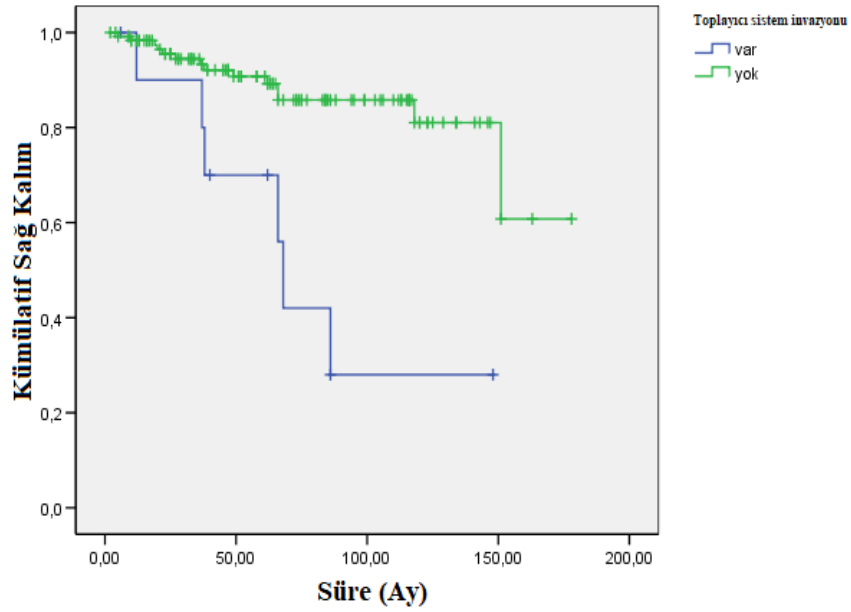
**Şekil 10:** Sarkomatoid değişim varlığına göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



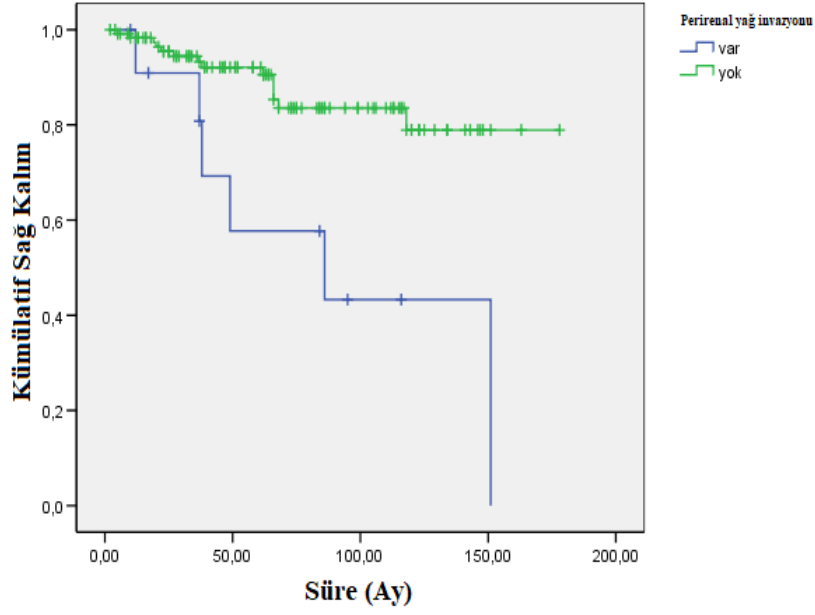
**Şekil 11:** Mikrovasküler invazyona göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



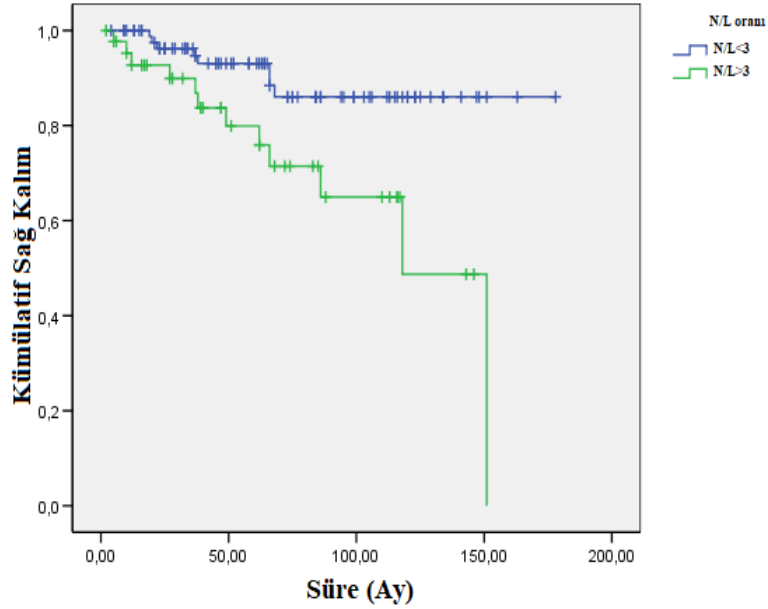
Şekil 12: Renal kapsül invazyonuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



Şekil 13: Toplayıcı sistem invazyonuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



Şekil 14: Perirenal yağ invazyonuna göre sağ kalım karşılaştırma eğrisi



Şekil 15: Düşük ve yüksek N/L oranına göre gruplar arası sağ kalım karşılaştırma eğrisi

Kanser özgül sağ kalımın öngörülmesi için muhtemel bağımsız belirleyicileri saptamak için yapılan tek değişkenli oransal risk analizi sonucunda tümör/böbrek oranı sayısal değeri (Rölatif risk: 32,219 %95 Güven aralığı: 1,075 – 60,384 p<0,001), tümörün en geniş çapı (Rölatif risk: 1,299 %95 Güven aralığı: 1,146-1,473 p<0,001) ve N/L oranı (Rölatif risk: 1,164 %95 Güven aralığı: 2,286-13,307 p:0,009) arttıkça kanser özgül ölüm hızının anlamlı olarak arttığı saptandı. Yine kanser özgül ölüm hızının; tümör/böbrek hacim oranının 0,45 üzerinde olması durumunda 5,5 kat (p<0,001), renal ven tutulumu varlığında 4,9 kat (p:0,002), sarkomatoid değişim varlığında 28,2 kat (p<0,001), mikrovasküler invazyon varlığında 5,6 kat (p<0,001), renal kapsül invazyonu varlığında 2,6 kat (p:0,030), toplayıcı sistem invazyonu varlığında 5 kat (p:0,001), perirenal yağ invazyonu varlığında 4,2 kat (p:0,003), adrenal bez tutulumu varlığında 5 kat (p:0,031), cerrahi sınır pozitifliği varlığında 10,5 kat (p:0,027) arttığı saptandı.

T evresi değerlendirildiğinde T1a ve T1b gruplarının kanser özgül ölüm hızı üzerine istatistiksel olarak etkili olmadığı ancak T2a evresinde bu hızın 7,8 kat (p:0,016), T2b evresinde ise 9,9 kat (p:0,005) arttığı izlendi. Nükleer derece bakımından ise kanser özgül ölüm riskini yalnızca Derece 4 grubunun artırdığı saptandı. (Rölatif risk: 30,755 %95 Güven aralığı: 3,545 – 266,812 p:0,002)

Kanser özgül sağ kalım üzerine Hb değerinin artışının 1,4 kat (p:0,043), albümin değerinin artışının ise 5 kat (p:0,007) koruyucu etki gösterdiği izlendi. (Tablo 12)

Kanser özgül sağ kalımda etkili olabilecek potansiyel faktörlerin birlikte incelendiği çok değişkenli oransal risk analizinde cerrahi sınır pozitifliğinin 23,3 kat (p:0,019), adrenal bez tutulumunun 15,1 kat (p:0,039), sarkomatoid değişimin 93 kat (p<0,001), tümör çapı artışının 1,2 kat (p:0,003) rölatif risk artışı ile bağımsız prognostik faktörler oldukları saptandı. Tek değişkenli analizde anlamlı sonuç veren; toplayıcı sistem invazyonu, nükleer derece 4 olması ve tümör/böbrek hacim oranının 0,45 üzerinde olması diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında kanser özgül sağ kalım üzerine tek başına etkileri olmadığı görüldü. (sırasıyla p:0,054, p:0,076 ve p:0,108) Yapılan düzeltme sonrası albümin değer artışının kanser özgül sağ kalım üzerine yine 5,8 kat koruyucu etki göstererek bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı. (Tablo 13)



**Tablo 12:** Kanser özgül sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin tek değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları

	<b>Rölatif Risk</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	8,06	1,075 – 60,384	<b>0,042</b>
<b>Yaş</b>	1,013	0,977 – 1,051	0,483
<b>T/B oranı sayısal</b>	32,219	4,972-208,78	<b>&lt;0,001</b>
<b>T/B oranı grup</b>	5,515	2,286-13,307	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tümör çapı</b>	1,299	1,146-1,473	<b>&lt;0,001</b>
<b>T2a</b>	7,815	1,456-41,935	<b>0,016</b>
<b>T2b</b>	9,912	1,971-49,842	<b>0,005</b>
<b>Nükleer Derece 4</b>	30,755	3,545 – 266,812	<b>0,002</b>
<b>Renal ven tutulumu</b>	4,943	1,757-13,902	<b>0,002</b>
<b>Sarkomatoid değişim</b>	28,221	7,297-109,145	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mikrovasküler invazyon</b>	5,694	2,308-14,051	<b>&lt;0,001</b>
<b>Renal kapsül invazyonu</b>	2,684	1,103-6,534	<b>0,030</b>
<b>Tümör nekrozu</b>	1,871	0,620-5,649	0,266
<b>Toplayıcı sistem invazyonu</b>	5,046	1,914-13,302	<b>0,001</b>
<b>Perirenal yağ invazyonu</b>	4,246	1,613-11,181	<b>0,003</b>
<b>Adrenal bez tutulumu</b>	5,066	1,157-22,181	<b>0,031</b>
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>	10,524	1,307-84,711	<b>0,027</b>
<b>Kaşeksi</b>	2,969	0,395-22,347	0,291
<b>Hb</b>	0,779	0,611-0,993	<b>0,043</b>
<b>BK</b>	1,053	0,971-1,142	0,214
<b>PLT</b>	1,003	0,999-1,007	0,137
<b>OPH</b>	0,834	0,558-1,247	0,377
<b>PKI</b>	1,000	1,000-1,001	0,383
<b>N/L oranı</b>	1,164	1,038-1,305	<b>0,009</b>
<b>Albümin</b>	0,241	0,086-0,674	<b>0,007</b>
<b>Düzeltilmiş Ca</b>	1,031	0,611-1,738	0,910
<b>ALT/AST oranı</b>	0,917	0,334-2,251	0,867
<b>Üre</b>	1,008	0,994-1,023	0,273
<b>Kreatinin</b>	1,166	0,632-2,151	0,624

**Tablo 13:** Kanser özgül sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin çok değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları

	<b>Rölatif Risk</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>p</b>
<b>Albümin</b>	0,170	0,048-0,602	<b>0,006</b>
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>	23,358	1,685-323,77	<b>0,019</b>
<b>Adrenal bez tutulumu</b>	15,133	1,154-198,42	<b>0,039</b>
<b>Toplayıcı sistem invazyonu</b>	0,123	0,015-1,037	0,054
<b>Sarkomatoid değişim</b>	93,06	7,96-1088,62	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tümör çapı</b>	1,252	1,080-1,451	<b>0,003</b>
<b>Nükleer Derece 4</b>	8,003	0,805-79,55	0,076
<b>T/B oranı grup</b>	2,786	0,798-9,733	0,108

Genel sağ kalımın öngörülmesi için muhtemel bağımsız belirleyicileri saptamak için yapılan tek değişkenli oransal risk analizi sonucunda tümör/böbrek oranı sayısal değeri (Rölatif risk: 9,521 %95 Güven aralığı: 2,517 – 36,015 p:0,001), tümörün en geniş çapı (Rölatif risk: 1,178 %95 Güven aralığı: 1,075-1,290 p<0,001), N/L oranı (Rölatif risk: 1,124 %95 Güven aralığı: 1,020 - 1,240 p:0,019) ve PLT (Rölatif risk: 1,003 %95 Güven aralığı: 1,000-1,006 p:0,039) değerleri arttıkça genel ölüm hızının anlamlı olarak arttığı saptandı. Yine genel ölüm hızının; tümör/böbrek hacim oranının 0,45 üzerinde olması durumunda 2,5 kat (p:0,010), renal ven tutulumu varlığında 4,1 kat (p:0,001), sarkomatoid değişim varlığında 25,2 kat (p<0,001), mikrovasküler invazyon varlığında 3,4 kat (p:0,001), toplayıcı sistem invazyonu varlığında 3,3 kat (p:0,003), perirenal yağ invazyonu varlığında 3,1 kat (p:0,004), cerrahi sınır pozitifliği varlığında 6,5 kat (p:0,002) arttığı saptandı. Kanser özgül sağ kalımda tek değişkenli analizde anlamlı sonuç veren renal kapsül invazyonu ve adrenal bez tutulumu varlığının genel sağ kalım incelemesinde anlamlı sonuç vermediği izlendi. Histolojik alt tip açısından da genel sağ kalım açısından farklılık olmadığı saptandı.

T evresi değerlendirildiğinde T1a ve T1b gruplarının genel ölüm hızı üzerine istatistiksel olarak etkili olmadığı ancak T2a evresinde bu hızın 3,8 kat (p:0,027), T2b evresinde ise 4,6 kat (p:0,007) arttığı izlendi. Nükleer derece bakımından ise genel ölüm riskini yalnızca Derece 4 grubunun artırdığı saptandı. (Rölatif risk: 21,003 %95 Güven aralığı: 4,052 – 108,860 p<0,001)

Kanser özgül sağ kalım incelemesindeki benzer bir şekilde, genel sağ kalım üzerine Hb değerinin artışının 1,3 kat (p:0,001), albümin değerinin artışının ise 2,2 kat (p:0,004) koruyucu etki gösterdiği izlendi. (Tablo 14)

**Tablo 14:** Genel sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin tek değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları

	<b>Rölatif Risk</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	1,827	0,802 – 4,164	0,151
<b>Yaş</b>	1,046	1,046 – 1,075	<b>0,001</b>
<b>T/B oranı sayısal</b>	9,521	2,517-36,015	<b>0,001</b>
<b>T/B oranı grup</b>	2,507	1,241-5,062	<b>0,010</b>
<b>Tümör çapı</b>	1,178	1,075-1,290	<b>&lt;0,001</b>
<b>T2a</b>	3,894	1,172-12,943	<b>0,027</b>
<b>T2b</b>	4,618	1,525-13,982	<b>0,007</b>
<b>Nükleer Derece 4</b>	21,003	4,052 – 108,860	<b>&lt;0,001</b>
<b>Renal ven tutulumu</b>	4,187	1,823-9,615	<b>0,001</b>
<b>Sarkomatoid değişim</b>	25,215	8,080-78,692	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mikrovasküler invazyon</b>	3,483	1,683-7,207	<b>0,001</b>
<b>Renal kapsül invazyonu</b>	1,672	0,881-3,174	0,116
<b>Tümör nekrozu</b>	1,819	0,829-3,988	0,135
<b>Toplayıcı sistem invazyonu</b>	3,330	1,514-7,325	<b>0,003</b>
<b>Perirenal yağ invazyonu</b>	3,141	1,432-6,885	<b>0,004</b>
<b>Adrenal bez tutulumu</b>	3,221	0,767-13,521	0,110
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>	6,511	1,968-21,541	<b>0,002</b>
<b>Kaşeksi</b>	1,551	0,212-11,345	0,665
<b>Hb</b>	0,750	0,632-0,891	<b>0,001</b>
<b>BK</b>	1,037	0,962-1,118	0,338
<b>PLT</b>	1,003	1,000-1,006	<b>0,039</b>
<b>OPH</b>	0,878	0,657-1,174	0,381
<b>PKI</b>	1,000	1,000-1,001	0,061
<b>N/L oranı</b>	1,124	1,020-1,240	<b>0,019</b>
<b>Albümin</b>	0,451	0,263-0,774	<b>0,004</b>
<b>Düzeltilmiş Ca</b>	1,156	0,806-1,659	0,429
<b>ALT/AST oranı</b>	0,983	0,489-1,975	0,962
<b>Üre</b>	1,009	0,998-1,020	0,114
<b>Kreatinin</b>	1,162	0,726-1,861	0,531

Genel sağ kalımda etkili olabilecek potansiyel faktörlerin birlikte incelendiği çok değişkenli oransal risk analizinde yaş artışının 1,06 kat ( $p<0,001$ ), renal ven tutulumunun 6,9 kat ( $p<0,001$ ), sarkomatoid değişimin 6,9 kat ( $p:0,006$ ), nükleer derece 4 olması 13,9 kat ( $p:0,003$ ) rölatif risk artışı ile bağımsız prognostik faktörler oldukları saptandı. Tek değişkenli analizde anlamlı sonuç veren; tümör/böbrek hacim oranının 0,45 üzerinde olması diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında genel sağ kalım üzerine tek başına etkisi olmadığı görüldü. ( $p:0,984$ ) (Tablo 15)

**Tablo 15:** Genel sağ kalımın öngörülmesi için klinik ve patolojik özelliklerin çok değişkenli Cox oransal risk regresyon analizi sonuçları

	<b>Rölatif Risk</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	1,061	1,030-1,094	<b>&lt;0,001</b>
<b>Renal ven tutulumu</b>	6,900	2,515-18,934	<b>&lt;0,001</b>
<b>PLT</b>	1,005	1,002-1,009	<b>0,003</b>
<b>Sarkomatoid değişim</b>	6,978	1,766-27,577	<b>0,006</b>
<b>Nükleer Derece 4</b>	13,995	2,428-80,666	<b>0,003</b>
<b>T/B oranı grup</b>	0,990	0,362-2,707	0,984

Ameliyat öncesi görüntüleri incelenen 45 hastanın yazılım üzerinden yapılan hacim hesaplamasındaki ortalama tümör hacmi  $55,29 \text{ cm}^3$  (7,31-2289), patolojik ölçümden yapılan hesaplamadaki ortalama tümör hacmine  $37,44 \text{ cm}^3$  (4,04-2413,32) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0,001$ ) Ancak yazılım üzerinden yapılan hacim hesaplamasındaki ortalama böbrek hacmi  $250,07 \text{ cm}^3$  (53,86-2494,52) patolojik ölçümden yapılan hesaplamadaki ortalama böbrek hacmi  $249,6 \text{ cm}^3$  (13-2745,6) ile istatistik olarak benzer oldukları saptandı. ( $p:0,643$ )

Her iki yöntemle hesaplanan tümör/böbrek hacim oranlarının karşılaştırmasında ise yazılım üzerinden yapılan hesaplamadaki ortalama oran 0,25 (0,06-0,92) patolojik ölçümden yapılan hesaplamadaki ortalama orana 0,17 (0,01-0,88) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0,001$ ) (Tablo 16)

**Tablo 16:** Ameliyat öncesi görüntülerde yazılım üzerinden ve patolojik inceleme üzerinden hesaplanan hacimler ve oranların, sonuç ve karşılaştırması

	<b>Otomatik ölçüm</b>	<b>Patolojik ölçüm</b>	<b>p</b>
<b>Tümör hacmi</b>	55,29 (7,31-2289)	37,44 (4,04-2413,32)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Böbrek hacmi</b>	250,07 (53,86-2494,52)	249,6(13-2745,6)	0,643
<b>T/B oranı</b>	0,25 (0,06-0,92)	0,17 (0,01-0,88)	<b>&lt;0,001</b>

Ameliyat öncesi görüntüler baz alınarak yazılım üzerinden yapılan hacim hesaplaması ve patolojik ölçümden yapılan hesaplama kıyaslanarak bulunan operasyon sonrası ortanca küçülme değerleri ise tümör hacmi için -0,2892 (-0,93 - -0,33) böbrek hacmi için ise -0,0729 (-0,95 - -5,2) olarak farklı değerlerde saptandı. (Tablo 17)

**Tablo 17:** Ameliyat öncesi görüntülerde yazılım üzerinden ve patolojik inceleme üzerinden hesaplanan hacimler kıyaslanarak elde edilen operasyon sonrası küçülme değerleri

	<b>Küçülme değeri</b>
<b>Tümör hacmi</b>	-0,2892 (-0,93 - -0,33)
<b>Böbrek hacmi</b>	-0,0729 (-0,95 - -5,2)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları böbrek hücreli karsinomlarda tümör/böbrek hacim oranına göre 0,45 değeri ile yapılan ayırımın prognoza etki ettiğini, aynı zamanda klinik ve patolojik faktörleri ön görmede anlamlı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir. Ayrıca tümör/böbrek hacim oranı 0,45 ten büyük olan hasta grubunun daha kötü kanser özgül ve genel sağ kalım değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Renal hücreli karsinom en sık rastlanılan renal tümör olup tüm malign renal tümörlerin %80-85'ini oluşturur(1). Klinik, anatomik, histopatolojik ve moleküler birçok değişken renal hücreli karsinomun prognozunu etkilemektedir(204). Bunların en önemlileri olarak lokal invazyon ve tümör çapı gösterilmiştir. Yine histolojik alt tip ve nükleer derece sonuçlarının da prognoza etki ettiği bildirilmiştir. Renal hücreli karsinom hastalarında hastalığın karmaşık biyolojik davranışı nedeniyle cerrahi tedavi sonrası sağ kalım ve prognoz hakkında çıkarımda bulunmak zordur. Bu nedenle hastalığın seyrini öngörmeye yardımcı olabilecek faktörler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Siegel ve ark. 2017 yılında yayınladıkları kanser istatistiklerinde renal hücreli karsinom tanısı alan yeni vakaların 40.610'unun erkek, 23.380'inin kadın olduğunu belirtmişlerdir(205). Elde edilen oran Parkin ve ark.'nın 2002'de yayınladığı yaklaşık 3/2 oranı ile aynıdır (13). Bizim serimizde ise 107 erkek (%70,9), 44 kadın (%29,1) hasta mevcuttu. Erkek kadın oranı yaklaşık 2,4 olarak bulundu.

Renal hücreli karsinom insidansında 40 yaştan itibaren yükselme eğilimi vardır. Erkeklerde ortalama 55 yaşında, kadınlarda ise ortalama 54 yaşında görülmektedir(206). Bizim çalışmamıza ise ortanca yaş 62 (34-89) olarak bulundu. Erkek hastaların yaş ortancası ayrıca hesaplandığında yine 62 (34-89) olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortancası da diğerleri ile benzerlik gösterdi ve 62 (35-83) olarak hesaplandı.

Chio ve ark.'nın radyolojik ve patolojik tümör hacimlerinin karşılaştırdıkları 482 hastalık çalışmada patolojik tümör hacmini ortalama  $76,9 \pm 128,2 \text{ cm}^3$  olarak bildirmişlerdir(207). Hayes ve ark.'nın 273 hastalık serilerinde böbrek hacmi ortanca  $245 \text{ cm}^3$  (24,7-3173,5), tümör hacmi ise  $74,3 \text{ cm}^3$  (1,2-2540) olarak bulunmuştur(7).

Park ve ark.'nın 1118 hastalık çalışmalarında hesaplanan tümör hacmi ortanca 32,3 cm<sup>3</sup> (8,2-63,4) olarak verilmiştir(208). Çalışmamızdaki 151 hastanın patolojik ölçümlerinde ortanca tümör hacmi 45,04cm<sup>3</sup> (1,24-1647,36), olarak hesaplandı. Ortanca böbrek hacmi ise 293,02 cm<sup>3</sup> (13-2808) olarak saptandı.

Guinan ve ark. tümör çapının tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğunu geniş serili çalışmalarında göstermişlerdir(144). Medeiros ve ark.'nın çalışmalarında da 10 cm üzerinde tümör çapı olan hastaların diğerlerine göre anlamlı olarak daha kötü hastaliksız sağ kalım değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir(209). Karakiewicz ve ark. üzerinde çalıştıkları 2530 hasta için tümör çapı ortanca değerini 6 cm (0,5-25) olarak bildirmişlerdir(210). Bizim çalışmamızda ise bu değer 5,5 cm (1,8-18) olarak bulundu. Kanser özgül sağ kalıma göre yapılan risk analizinde ise tümör en geniş çapı hem tek değişkenli (Rölatif risk: 1,299 %95 Güven aralığı: 1,146-1,473 p<0,001) hem de çok değişkenli (Rölatif risk: 1,252 %95 Güven aralığı: 1,080-1,451 p:0,003) analizde anlamlı sonuç göstererek bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Genel sağ kalıma göre yapılan risk analizinde ise tümör en geniş çapı tek değişkenli analizde (Rölatif risk: 1,178 %95 Güven aralığı: 1,075-1,290 p<0,001) anlamlı sonuç göstermesine karşın çok değişkenli analizde anlamlı sonuç veren değişkenler içinde görülmedi.

2017 yılında yayınlanan 8. TNM evreleme sistemi güncel literatürde kabul gören evreleme sistemidir(5). T evresi T3 düzeyine kadar tümörün en geniş çapı ile gruplandırılır. T3 ve T4 için ise lokal invazyon bulguları belirleyicidir. 5 ayrı merkezden veri katılarak oluşturulan serideki 2474 hastanın T evreleri 650 hasta (%26,3) T1a, 565 hasta T1b (%22,8), 359 hasta T2 (%14,5), 900 hasta T3 (%36,4) olarak bildirilmiştir(211). Çalışmanın sonuçları içerisinde tümör çapı ve T evresi bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamıza T3 ve üzeri hastalar dahil edilmemiş olup, T evresi dağılımı ise 41 (%27,2) T1a, 71 (%47) T1b, 21 (%13,9) T2a, 18 (%11,9) T2b olarak bulundu.

T evresi ile sağ kalım arasında da belirgin bir ilişki mevcuttur. Siddiqui ve ark. çalışmalarında T1a hastalarda 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %94,4-100 ve %88,1-98,6 aralığında, T1b hastalarda 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %97,8-98,8 ve %62,2-92,5 aralığında bulmuşlardır. Aynı çalışmada T2 hastaların 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının ise sırasıyla %91,3-95,8 ve %65,9-83,1 aralığında

olduğu bildirilmiştir(212). Bizim çalışmamızda ise 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları literatürdeki ile benzer şekilde T1a hastalarda sırasıyla %100 ve %93,9, T1b hastalarda sırasıyla %98,3 ve %94,4, T2a hastalarda %100 ve %60, T2b hastalarda sırasıyla %97,5 ve %72,9 olarak bulundu. Çalışmamızda yapılan karşılaştırmada da T evresi arttıkça sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı gösterildi (p:0,001).

Literatürde %75 oranı ile en sık görülen berrak hücreli renal hücreli karsinom bizim serimizde 123 hasta ile %81,5 olarak saptanmıştır. Daha düşük derece ve evrede görülen papiller renal hücreli karsinomun ardından daha iyi prognoza sahip kromofob renal hücreli karsinom sıklık sırasına göre dizilirler. Papiller renal hücreli karsinom %10-15 (89), kromofob renal hücreli karsinom ise tüm renal hücreli karsinomların %4-5'ini temsil eder(101). Bizim serimizin ise 13 hasta ile %3,6'sını papiller RHK, 15 hasta ile %9,9'unu kromofob renal hücreli karsinom oluşturmaktadır. Rini ve ark.'nın yayınladığı literatür incelemelerinde de %70-80 berrak hücreli, %10-15 papiller, %3-5 kromofob renal hücreli karsinom görüldüğü belirtilmiştir(213).

Literatürde histolojik alt tipin sağ kalımı etkilediğini belirten yayınlar mevcuttur. En kötü prognoza sahip alt tipin berrak hücreli alt tip olduğu bildirilmektedir(1). Papiller renal hücreli karsinom Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere ikiye ayrılır. Delahunt ve ark. çalışmalarında Tip 1'in daha az agresif seyrettiğini ve Tip 2'nin bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir(99). Hatta bazı çalışmalarda Tip 2 renal hücreli karsinomda prognozun berrak hücreli alt tipten bile daha kötü olduğu belirtilmiştir(1,92). Kromofob renal hücreli karsinomda ise mortalite %10'dan azdır. Prognozu da berrak hücreli ve papiller tümörlere göre daha iyidir(1,92,102). Bizim serimizde de berrak hücreli renal hücreli karsinom patolojisi gösteren hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %98,1, %93,8 ve %87,3 olarak hesaplandı. Papiller renal hücreli karsinom tanılı 13 hastadan takip süresince sadece 2 hasta yaşamını yitirdiği için sağ kalım ile ilgili veri hesaplanamadı. Yine aynı şekilde çalışmamız süresince 13 kromofob renal hücreli karsinom hastasının tamamın hayatta olduğu izlendi ve sağ kalım oranları ile ilgili veri hesaplanamadı. Serimizdeki papiller ve kromofob patolojiye sahip hasta sayısının azlığı nedeni istatistik analiz yapılamamış olmasına rağmen gözlemlerimiz bu alt tiplerin literatürde belirtildiği gibi berrak hücreli renal hücreli karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği yönündedir.



Renal hücreli karsinomların nükleer derecelendirmesi büyüklük, yapı ve nükleolusun durumuna göre yapılmaktadır. Fuhrman ve arkadaşları tarafından önerilen derecelendirme sistemi gözlemciler arası uyumsuzluk ve yapısal heterojenite nedeniyle kullanımdaki yerini kaybetmeye başlamıştır. 2012 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından yeni bir sınıflama ortaya çıkarılmıştır ve 2016'da DSÖ tarafından da bu sınıflamanın kullanımı kabul edilmiştir(12). Doğal atipi göstermeleri nedeniyle kromofob renal hücreli karsinomlar nükleer derecelendirmeye tabi tutulamazlar.

Nükleer derece ile prognozun ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bretheau ve ark.'nın nükleer derecelendirmenin prognostik değerini araştırdıkları çalışmada nükleer derecenin tümör evresi, senkron metastaz, lenf nodu tutulumu, renal ven tutulumu, tümör çapı ve perirenal yağ invazyonu açılarından belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada Derece 1'den Derece 4'e 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %76, %72, %51 ve %35 olarak bulunmuştur(214). 1982 yılında Fuhrman ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 5 yıllık sağ kalım %64, %34, %31 ve %10 olarak yine Derece 1'den Derece 4'e kadar sırayla bildirilmiştir(214). Thompson ve ark.'nın 1560 berrak hücreli renal hücreli karsinom hastası ile yaptıkları çalışmada nükleer derece dağılımı 1'den 4'e kadar sırasıyla %11, %47,3, %35,5 ve %6,2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise DSÖ/ISUP ve Fuhrman derecelendirmesine göre değerlendirilen nükleer derece dağılımı aynı sırayla %10,3, %61, %22,8 ve %5,9 olarak bulundu. 3 yıllık sağ kalım derece 1'den derece 4'e sırasıyla %100, %95,4, %94,1 ve %45 olarak bulundu. 5 yıllık sağ kalım ise sırasıyla %90, %93,7, %82,4 ve %22,5 olarak saptandı. Nükleer derece 4 patolojisinin sağ kalım oranını belirgin olarak düşürdüğü izlenirken, nükleer derece 1, 2 ve 3'ün sağ kalım oranları açısından farklı olmadığı saptandı ( $p<0,001$ ). Kanser özgül sağ kalıma göre yapılan oransal risk analizi sonuçlarında ise tek değişkenli analizde nükleer derecenin 4 olması risk faktörü olarak saptanırken ( $p:0,002$ ), çok değişkenli analizde nükleer derece ile anlamlı sonuç elde edilememiştir ( $p:0,76$ ). Bu sonucun serimizdeki nükleer dağılımın homojen olmaması ve hasta sayısının azlığından kaynakladığı düşünüldü. Genel sağ kalıma göre yapılan risk analizinde de tek değişkenli analiz sonucunda nükleer derecenin 4 olmasının riski 21 kat artırdığı saptandı ( $p<0,001$ ). Yine yapılan çok değişkenli analizde de nükleer derecenin 4 olmasının riski 13,9 kat

artırdığı gösterildi (p:0,003). Bu sonuçlarla nükleer derece 4 patolojiye sahip olmanın çalışmamız sonuçlarına göre genel sağ kalım üzerine bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu.

Renal hücreli karsinom, damar duvarını invaze etmeden tümör trombüsü olarak uzak mesafelere yayılım gösterebilmesi nedeniyle renal ven tutulumu ve trombüs mevcudiyetinin prognoza etkisi tartışmalıdır. Eski TNM sınıflamalarında renal ven ve inferior vana kava invazyonunun her ikisi de T3b olarak sınıflanmakta iken yapılan çalışmalarda inferior vana kava invazyonunun renal ven invazyonuna kıyasla bağımsız prognostik bir faktör olduğu görüldü. 2009 TNM sınıflamasında renal ven veya segmental dallarına yayılmış olması T3a olarak değiştirilirken, vena kavaya yayılım T3b olarak bildirildi(139,140).

Wotkowicz ve ark. renal hücreli karsinomlarda renal ven tutulumu görülme olasılığını %5-10 olarak bildirmişlerdir(215). Perirenal yağ invazyonu, lenf nodu tutulumu, renal ven duvarı invazyonu gibi faktörlerin eşlik etmediği izole renal ven ya da vena cava tulumu gösteren hastalarda mevcut trombüs çıkarılabildiği sürece sağ kalımın arttığı savunulmaktadır(133,161,162,216) Bu hastalarda sağ kalım oranlarının 5. yılda %45-69 arasında bulunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur(215,217). Bizim çalışmamızda ise renal ven tutulumu gösteren 10 hasta (%6,6) mevcuttu. Renal ven tutulumu olan hastaların 1 ve 5 yıllık sağ kalımları sırasıyla %87,5 ve %52,5 olarak bulunmuştur. Bu değerler renal ven tutulumu olmayan grupta aynı sıra ile %98,3 ve %90 olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistik olarak anlamlıdır (p:0,001). Kanser özgül sağ kalım üzerine yapılan tek değişkenli analizde renal ven tulumunun 4,9 kat risk artırdığı gösterildi (p:0,002) ancak çok değişkenli analizde anlamlı sonuç bulunamadı. Bu sonuçların literatürden farklılık göstermesinin nedeninin serimizdeki renal ven tutulumu gösteren hasta sayımızın azlığı olduğu düşünüldü. Ancak yine de 5 yıllık kanser özgül sağ kalım hızları literatürdeki ile benzer sonuçlandı. Genel sağ kalım üzerine yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde ise renal ven tulumunun sırasıyla 4,1 ve 6,9 kat risk artışına neden olduğu gösterildi (p:0,001 ve p<0,001). Renal ven tutulumun kanser özgül sağ kalım üzerine olmasa da genel sağ kalım üzerine bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı.

Renal hücreli karsinomların tümünün histolojik tiplerinin sarkomatoid varyantları tanımlanmıştır. Sarkomatoid özellik renal hücreli karsinomların daha az farklılaşmış kısımlarını tanımlar(84,101). Ayrı alt tipi ifade etmez. Sarkomatoid değişiklik kötü prognozla ilişkili faktörlerdendir ve vakaların %1 ile 5'inde ve en fazla berrak hücreli tipte görülür(101). Histolojik olarak yüksek derece yanında "iğsi hücre" varlığı ile ön plana çıkmaktadır. Delahunt ve ark. sarkomatoid değişiklik gösteren tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranlarını %15-22 olarak bildirmiştir(165). Bizim çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde %3,3 hastada sarkomatoid değişim izlendi. Sarkomatoid değişim gösteren hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranı %37,5 olarak bulundu. 3. yılın sonunda ise bu hastaların tamamının hayatını kaybettiği izlendi. Kanser özgül sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine yapılan tek ve çok değişkenli analizlerin tamamında sarkomatoid değişim prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktör olarak bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p:0,006$ ). Böylece sarkomatoid değişim hem kanser özgül sağ kalımı, hem de genel sağ kalımı öngörmede bağımsız bir prognostik faktör olarak bulundu.

Mikrovasküler invazyonun prognoza etki eden bir parametre olduğu bildirilmiştir. Radikal cerrahi eksizyondan sonra nüks olasılığının tek bağımsız belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir(92). Serimizdeki hastaların %9,9'unda mikrovasküler invazyon izlendi. Sağ kalım analizi sonuçlarında mikrovasküler invazyonu olan hastaların 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %84,6 ve %65,8 olarak bulundu. Bu değerler mikrovasküler invazyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistik olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Prognoza etki eden faktörlerin değerlendirildiği cox analizinde hem kanser özgül hem de genel sağ kalım için tek değişkenli testlerde sırasıyla 5,6 ve 3,4 kat risk artışı görülmesine rağmen ( $p<0,001$  ve  $p:0,001$ ) çok değişkenli testlerde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmadı. Bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamasına rağmen gerek sağ kalım oranlarındaki anlamlı düşüş, gerek tek değişkenli analizlerdeki risk artışı nedeniyle mikrovasküler invazyonun klinik kararlarda dikkate alınması gerektiği çıkarımı yapıldı.

Tümör nekrozu; makroskopik ve mikroskopik olarak belirtilmelidir. Tümör nekrozunun prognostik önemi özellikle berrak hücreli ve kromofob renal hücreli karsinomlarda tümör evresinden bağımsız olarak gösterilmiştir(146). Amin ve ark.

405 hasta ile yaptıkları çalışmada histolojik olarak nekroz gösteren olgularda renal hücreli karsinoma bağlı ölümün üç kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir(155). Histolojik nekrozun spiral BT ya da patoloji raporunda belirtilmesinin tümör agresifliğini artırdığını bildiren Zini ve ark. aynı çalışmada tümör nekrozu genişliğinin prognostik önemi olmadığını belirtmişlerdir(218). Bu sonuca rağmen Srigley ve ark. patoloji raporunda nekroz yaygınlığının yüzde olarak verilmesini önermişlerdir(154). 1801 hasta ile Mayo Clinic tarafından yapılan çalışmada tek taraflı berrak hücreli karsinom vakalarında tümör nekrozu görülenlerin ölüm oranlarının 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tümör nekrozu sağ kalım için bir prognostik faktör olarak belirtilmiştir(156). Cerrahi öncesi embolizasyon uygulanan hastalar için ise nekrozun prognostik önemi olmadığı belirtilmektedir. Benzer şekilde Lam ve ark. tarafından T3 ve sonrası evreli tümörlerde nekroz varlığının prognoza etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir(219). Bizim çalışmamızda ise 26 tümör nekrozlu hastanın serinin %17,2'sini oluşturduğu görüldü. Tümör nekrozu olmayan grupta 1 ve 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %99,1 ve %90,1 olarak bulundu. Diğer taraftan tümör nekrozu olan grupta bu oranlar sırasıyla %89,9 ve %69,4 saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p:0,257). Yine prognoza etki eden faktörlerin araştırıldığı tek ve çok değişkenli analizlerde tümör nekrozu hem kanser özgül hem de genel sağ kalım için prognostik faktör olarak bulunmadı. Tümör nekrozunun sağ kalım ve prognoza etkisi açısından literatürden farklı sonuçlar bulunmasının serimizdeki nekroz mevcut hasta sayısının azlığına ve serimizdeki hastaların düşük evreli hastalardan oluşmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Palapattu ve ark. toplayıcı sistem invazyonunun kötü prognostik faktör olarak bildirildiği çalışmalarında bu durumun özellikle T1 tümörler için geçerli olduğunu savunmuşlardır(164). Benzer şekilde Uzzo ve ark. 426 vakayı inceledikleri serinin %14'ünü oluşturan 61 vakada toplayıcı sistem invazyonu görmüşler ve bu durumun T1 ve T2 tümörlerde kötü prognoz göstergesi olduğunu, aynı ilişkinin daha yüksek evreli tümörlerde mevcut olmadığını bildirmişlerdir(163). Bizim çalışmamızda ise %8,6 hastada toplayıcı sistem invazyonu saptandı. Sağ kalım analizinde toplayıcı sistem invazyonu olan hastaların 1 ve 5 yıllık sağ kalımlarının sırasıyla %90 ve %70 ile toplayıcı sistem invazyonu olmayan hastalardaki sırasıyla %98,3 ve %90,8 değerlerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0,001). Bağımsız

prognostik faktör araştırmasında ise toplayıcı sistem invazyonunun hem kanser özgül hem de genel sağ kalım üzerine yapılan tek değişkenli analizde riski sırasıyla 5 ve 3,3 kat ( $p:0,001$  ve  $p:0,003$ ) artırdığı ancak çok değişkenli testler sonucu bağımsız prognostik faktör olarak değer kazanmadığı saptandı. Literatürden farklı sonuçlanan bu test sonucunun serimizdeki toplayıcı sistem invazyonu mevcut hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünüldü.

Adrenal tutulum hematojen yolla olabilir. Aynı taraf adrenal bez tutulumu tanı anında %1-2'dir. Adrenal bez tutulumunun prognozu kötü etkilediği bildirilmiştir. Prognoz ile ilişkili bu hususu adrenal tutulumu olan 27 olguluk bir çalışmada ve ayrıca perirenal yağ tutulumu olan 187 vakalık bir çalışmada Han ve ark. ortaya koymuştur. Adrenal tutulumu olan olgularda ortanca sağ kalım 12,5 ay, 5 yıllık sağ kalım %0 olarak bildirilmiş olup, diğer yandan perirenal yağ invazyonu olan olgularda ortanca sağ kalım 36 ay ve 5 yıllık sağ kalım %36 olarak belirtilmiştir(137). Bu bulguların ışığında TNM sınıflamasında aynı taraf adrenal tutulumun yeri 2009 yılında yapılan yenileme ile T4 olarak güncellenmiştir. Skinnier ve ark. 309 hasta verileri ile yayınladıkları çalışmalarında perirenal yağ invazyonu mevcut hastalarda 5 yıllık sağ kalımı %47, 10 yıllık sağ kalımı ise %20 olarak bildirmişlerdir(130). Bizim çalışmamızda perirenal yağ invazyonu %9,3, adrenal bez tutulumu ise %1,3 oranlarında bulundu. Perirenal yağ invazyonu olan olgularda hesaplanan sağ kalım oranı 3 ve 5. yıllar için sırasıyla %90,9 ve %57,7 olarak saptandı. Perirenal yağ invazyonu görülen grupta sağ kalımın anlamlı olarak düşük olduğu sonucuna ulaşıldı ( $p:0,001$ ). Yapılan cox analizinde ise adrenal bez tutulumunun kanser özgül sağ kalıma dair hem tek değişkenli hem de çok değişkenli testlerde anlamlı sonuç göstererek bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu( $p:0,031$  ve  $p:0,039$ ). Çalışmamızda adrenal bez tutulumu gösteren hasta sayısı az olmasına rağmen bu durumun kanser özgül sağ kalım üzerine belirgin etkisinin gösterilmesinin, TNM evrelemesindeki güncelleme kararının doğruluğunu ortaya koyduğu düşünüldü. Ancak genel sağ kalım ile anlamlı yapılan değerlendirmede anlamlı sonuçlara ulaşılamadı.

Radikal nefrektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği nadir görülmekle birlikte kötü sonuçlara yol açtığı belirtilmektedir. Ryan ve ark. 37,656 hastayı içeren çalışmaları sonucunda radikal nefrektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin genel sağ

kalım açısından daha kötü sonuçlar ile ilişkili olduğunu ve patolojik evre arttıkça cerrahi sınır pozitifliği varlığının artmış onkolojik riskler ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir(220). Abu-Ghanem ve ark. çalışmalarında radikal nefrektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliğini %2,4 olarak bulmuşlardır. Çalışma sonuçlarında cerrahi sınır pozitifliğinin kanser özgül sağ kalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve cerrahi sınır pozitifliği ile lokal rekürrens ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(221). Zorlu vakalarda cerrahi sınır pozitifliğinden kaçınmak için geniş cerrahi alan rezeksiyonu uygulanması ve intraoperatif görüntüleme yöntemleri kullanılması önerilmektedir. Bizim serimizde de cerrahi sınır pozitifliği literatürdekine benzer olarak %2,6 olarak bulunmuştur. Yapılan analizlerde de kanser özgül sağ kalım üzerine tek ve çok değişkenli testlerde mevcut riski sırasıyla 10,5 ve 23,3 kat artırdığı gösterilerek bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı(p:0,027 ve p:0,019).

Kan bileşenlerinin prognostik önemi birçok hastalık için araştırılmıştır. Hu ve ark. 2015 yılında yayınladıkları 14 çalışma ve 3357 hastayı kapsayan meta analizde N/L oranı ile genel sağ kalım, hastalısız sağ kalımın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Renal hücreli karsinomda N/L oranı için kullanılması önerilen en uygun kestirim değeri 3 olarak belirtilmiştir(199). Ohno ve ark. yüksek N/L oranı gösteren hastaların anlamlı olarak daha düşük rekürrensiz sağ kalım gösterdiğini bildirmişlerdir. 5 yıllık sağ kalım değerini bu grupta %77,9 olarak bulmuş ve N/L oranının metastazı olmayan renal hücreli karsinom hastalarında bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir(222). Bizim çalışmamızda N/L oranı 3'ün üzerinde olan grupta 1 ve 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %92,7 ve %79,9 olarak saptanırken aynı oranlar düşük N/L grubunda sırasıyla %100 ve %93,1 olarak bulundu. Aradaki sağ kalım farkı istatistik olarak anlamlıydı (p:0,003). Tek değişkenli cox analizinde N/L oranının 3'ün üzerinde olmasının hem kanser özgül ölüm riskini hem de genel ölüm riskini 1,1 kat (p:0,009 ve p:0,019) artırdığı saptandı. Ancak çok değişkenli analiz sonuçlarında N/L oranı bağımsız prognostik faktör olarak değer kazanmadı. Daha düşük hasta sayısına rağmen sağ kalım değerlerinin önceki çalışmalarla benzerlik göstermesi sonucunda hasta sayısı artırılarak tekrarlanacak analizlerde prognoza etki bakımından da farklı sonuçlar elde edileceği düşünüldü.

Platelet değerlerinin yüksekliği de yine prognoz ile ilişkilendirilmiş olup bu konu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bensalah ve ark. 2 ayrı merkezden toplam 804 hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda platelet değeri için en uygun kestirim değerini 450,000 olarak belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada PLT yüksekliğinin T evresi, histolojik derece, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ile ilişkili olduğu ve yüksek PLT grubu için 5 yıllık sağ kalımın %38 ile düşük PLT grubundaki %70'lik 5 yıllık sağ kalıma göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Bu veriler ışığında platelet sayısının renal hücreli karsinom olgularında bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmektedir(198). Bizim serimizde yapılan hesaplamalarda platelet yüksekliğinin kanser özgül sağ kalıma etki etmediği ancak genel sağ kalım çok değişkenli analizleri sonucunda kötü prognostik faktör olduğu görüldü(p:0,003).

Mevcut sınıflama yöntemleri ve kılavuzlarda böbrek kanseri evresi tümörün en büyük çapına bakılarak yapılmaktadır. Ancak böbrek boyutları hesaba katılmamaktadır. Küçük bir böbrekteki kitle ile büyük bir böbrekteki aynı boyutlu kitlenin klinik ve onkolojik davranışları aynı olarak kabul edilmekte bu şekilde çıkarımlarla tedavi planlaması yapılmaktadır. Böbrek boyutuna göre kapladıkları hacmin yarattığı etki hesaba katılmamaktadır. Biz çalışmamız öncesinde tümörün boyutunun böbrek boyutuna olan oranın klinik süreci değiştirebileceğini öngördük ve bu değerın prognostik faktörlerle ilişkini göstermeyi amaçladık.

Daha önceki çalışmalarda klinik ve onkolojik çıkarımlara ulaşmak amaçlı hacim hesaplamaları kullanılmıştır. Stamey ve ark. lokalize prostat kanseri hastaları üzerinde tümör hacmi ile klinik önem arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları tümör hacmi 5 ml'nin altında olan hastaların %80'inde muhtemel klinik önemli kanser gelişme ihtimali olmadığını ortaya koymuştur(223). Beiling ve ark. 182 osteosarkom hastasını inceledikleri çalışmalarında tümör hacminin metastazsız sağ kalım ile yapılan değerlendirmede bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. 150 cm<sup>3</sup> osteosarkom için eşik değer olarak bulunmuş ve tümör hacmi ile riske uyarlanmış tedavi seçenekleri planlanması önerilmiştir(224). 51 serviks kanseri hastanın değerlendirildiği çalışmada ise Miller ve Grigsby tümör hacminin progresyonsuz sağ kalımı belirlemede bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. 60 cm<sup>3</sup> değeri çalışmada eşik değeri olarak belirtilmiş olup, bu değerın

altında tümör hacmi olan grubun daha iyi prognoz gösterdiği ve hem progresyonsuz hem de genel sağ kalımlarının daha uzun olduğu bildirilmiştir(225).

Böbrek kanserinde hacim hesaplamaları kullanımı ile de literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Thiel ve ark. 2180 berrak hücreli renal hücreli karsinom hastası üzerinde en büyük tümör çapının tümör hacmini hesaplamada kesin belirleyici olmadığını ortaya koymuştur. Sadece en büyük çap ile hesaplanan hacim ile gerçek hacim arasında T1a için  $4,5 \text{ cm}^3$ , T1b için  $38 \text{ cm}^3$ , T2a için  $158 \text{ cm}^3$  ve T2b için  $723 \text{ cm}^3$  fark olduğunu göstermişlerdir(226). Hayes ve Finn böbrek hacmi ve tümör çapının birlikte değerlendirildiğinde histolojik kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. 273 radikal nefrektomi materyalini inceledikleri çalışmalarında hastaları böbrek hacimlerine göre sınıflandırarak ve  $245 \text{ cm}^3$  eşik değer olacak şekilde gruplara ayırmışlardır. Büyük böbrek grubunun anlamlı olarak daha büyük tümör çapı, daha yüksek nükleer derece, daha fazla venöz tutulum, daha fazla perirenal yağ tutulumu ve daha yüksek evre değerleri gösterdiği bildirilmiştir(7). Seçil ve ark. renal hücreli karsinom hastalarında tümör hacminin sağ kalım üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, tümör hacmi  $110 \text{ cm}^3$  üzerinde olan grupta sağ kalımın daha kötü olduğu belirtmişlerdir(227). Yine aynı araştırmada yüksek tümör hacmi grubunda yüksek nükleer derece, perirenal yağ invazyonu, mikrovasküler invazyon, metastaz, yüksek evre, tümör nekrozu, renal ven tutulumu, adrenal bez tutulumu gibi prognostik verilerin daha yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır. Mayo Clinic'ten Jorns ve ark. 955 T1 berrak hücreli renal hücreli karsinom hastası ile yaptıkları çalışmada, T1a hastalar içinde tümör hacminin medyan değer üzerinde olduğu hastaların renal hücreli karsinom ilişkili ölüm riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve bu değer tümör çapı ile yapılan analize göre daha yüksek korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada T1 hastalarda tümör hacmindeki  $30 \text{ cm}^3$  artışın renal hücreli karsinom ilişkili ölüm riskini %69 artırdığını göstermişlerdir(6). Kabay ve ark. tarafından yapılan araştırmada ise tümör/böbrek hacim oranı ile renal hücreli karsinom evresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ortalama oran T1 hastalar için  $\%28,44 \pm 14,37$ , T2 hastalar için  $\%55,42 \pm 12,73$ , T3 hastalar için ise  $\%72,48 \pm 17,15$  olarak hesaplanmış ve her 3 grup için ayrı ayrı yapılan karşılaştırmaların tamamında aradaki fark istatistik açıdan anlamlı olarak belirtilmiştir. Bunun yanında yalnızca tümör hacimleri kıyaslanarak yapılan



hesaplamalarda da yine tüm gruplar arasında anlamlı farklılık izlendiği bildirilmiştir(228).

Çalışmamızda tümör/böbrek hacim oranı için en uygun kestirim değerini bulmak için kanser özgül sağ kalım verisi kullanıldı. Yapılan ROC analizi sonucunda 0,45 değeri; 0,698 eğri altı alan (%95 güven aralığı 0,612-0,744), %50 duyarlılık (%95 güven aralığı 27,2-72,8) ve %86,61 özgüllük (%95 güven aralığı 78,9-92,3) ile en uygun kestirim değeri olarak saptandı. Bu değerler ışığında hesapladığımız kestirim değerinin, tümör/böbrek oranı 0,45 altındaki hastalarda yapılan analiz sonuçlarında prognoza etki açısından oldukça güçlü veriler göstereceği sonucuna ulaşıldı.

Hastalar tümör/böbrek oranı 0,45 değerinin üzerinde ve altında kalacak şekilde iki gruba ayrıldıktan sonra grupların yaş, kilo, böbrek hacmi, uygulanan cerrahi türü, atrofik böbrek oranı, RHK alt tipi, nükleer derece bakımından istatistik olarak benzer oldukları görüldü. Bu durum sonucunda grupların tanımlayıcı özellikler açısından benzer dağılım gösterdiği ve yapılan analizlerin gruplar arasındaki farklılıktan etkileme ihtimali bulunmadığı çıkarımına ulaşıldı.

Yüksek tümör/böbrek oranı grubunda tümör hacmi, T evresi, renal ven tutulumu, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu, toplayıcı sistem invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. T evresi; TNM evrelemesinin temelini oluşturmaktadır ve Delahunt ve ark. (229), Chang ve ark.(230) gibi birçok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Griffiths ve ark. renal ven tutulumu ve mikrovasküler invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğu göstermişlerdir(231). Bizim çalışmamızda da renal ven tutulumu genel sağ kalım üzerine bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Lopez-Beltran ve ark. mikrovasküler invazyonun nüks olasılığının tek bağımsız belirleyicisi olabileceğini bildirmişlerdir(92). Frank ve ark. tarafından Mayo Clinic'te yapılan çalışmada tümör nekrozu bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir(156). Toplayıcı sistem invazyonu varlığı da Palapattu ve ark. (164), Uzzo ve ark. (163) gibi birçok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Abu-Ghanem ve ark. da cerrahi sınır pozitifliğinin bağımsız prognostik faktör olmasının yan sıra lokal rekürrens ile de ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(221). Literatürdeki veriler ışığında, gruplar arasındaki belirgin fark

sonucunda tümör/böbrek hacim oranı değeri ile prognoza etki ettiği bilinen faktörlerin durumu hakkında isabetli çıkarımlar yapılabileceği saptandı.

Kan bileşenlerinden Hemogloblin, platelet, nötrofil/lenfosit oranı ve AST/ALT oranı değerlerinin prognoza etkileri olduğu çalışmalarda ve kılavuzlarda belirtilmiştir. Hastaların bu kan bileşenleri için belirlenmiş kötü prognoz gösterdiği bilinen değerlere sahip olma bakımından tümör/böbrek hacim oranı grupları arasında Hb, PLT ve AST/ALT açısından fark bulunmadı. Ancak N/L oranı 3'ün üzerinde olan hastaların yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunduğu saptandı. Yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda N/L oranının yüksekliğinin fazla olması; tümör/böbrek oranı sonucunun prognozu öngörmedeki değerini artıracacağı düşünüldü.

Böbrekte görülebilecek atrofinin tümör oluşumu ve davranışı üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle tümör/böbrek hacim oranı hesaplamalarını serimiz içerisindeki atrofik böbrekli hastaların etkileme ihtimali düşünülerek hesaplamalar atrofik böbrekli hastaların dışarıda bırakılması ardından tekrarlandı. Kanser özgül sağ kalım üzerine yapılan ROC analizinde en uygun kesitim değeri yine 0,45 olarak hesaplandı. Eğri altı alan 0,691 (%95 güven aralığı 0,598-0,775), duyarlılık %52,63 (%95 güven aralığı 28,9-75,6), özgüllük ise %86,17 (%95 güven aralığı 77,5-92,4) olarak saptandı. Ulaşılan verilerin atrofik böbrekli hastaların dahil olduğu analizdeki ile çok benzer olduğu görüldü. Bu sonuçlarla atrofik böbrekli hastaların serimize dahil olmasının bulunan kestirim değeri açısından bir sorun teşkil etmediği düşünüldü.

Yine atrofik böbrekli hastalar çıkarıldıktan sonra hastalar tümör/böbrek oranı 0,45 değerinin altında ve üzerinde olarak şekilde gruplandırılarak tanımlayıcı özellikler açısından karşılaştırıldı. Atrofik böbrekli hastaların dahil olduğu sonuçlar ile benzer olarak gruplar arasında tanımlayıcı veriler açısından fark izlenmedi. Ancak tümör hacmi, T evresi, renal ven tutulumu, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu, toplayıcı sistem invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği değerlerinin de yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu benzerlik ve farklılıkların atrofik böbrekli hastaların dahil olduğu temel analizlerdeki ile aynı olması ardından atrofik böbrekli hastaların çalışmamıza dahil edilmiş olmasının hesaplamalara etki etmediği sonucu çıkarıldı.

Prognoza etki ettiği bilinen faktörlere göre ayırım yapılarak tümör/böbrek hacim oranı sayısal değeri bakımından kıyaslama yapıldı ve bu sayede tümör/böbrek oranı grup ayrımının prognoza etki eden faktörlerin mevcudiyetinin öngörmesinin yanı sıra, prognoza etki eden faktörlerin varlığında tümör/böbrek oranı durumunu da ortaya koymak amaçlandı. Bu analizler sonucunda T evresi arttıkça tümör/böbrek hacim oranlarının arttığı saptandı. Ayrıca renal ven tutulumu, mikrovasküler invazyon, renal kapsül invazyonu, tümör nekrozu, toplayıcı sistem invazyonu gösteren hastalarda tümör/böbrek hacim oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuçlarla tümör/böbrek hacim oranı yüksekliğinin, kötü prognostik parametrelerin varlığına eşlik etmesi ile renal hücreli karsinom seyri üzerine güçlü kullanım değeri olduğu düşünüldü.

Karakiewicz ve ark. renal hücreli karsinomda sağ kalım üzerine yapılan çalışmada çoğunluğu evre 1 olmak üzere her evreden hastaları kattıkları iki ayrı geniş grupta kanser özgül sağ kalımı sırasıyla 189 ay ve 194 ay olarak bildirmişlerdir(210). Bizim serimizde kanser özgül sağ kalım  $142,094 \pm 7,320$  ay (%95 güven aralığı 127,746-156,441), genel sağ kalım ise  $125,226 \pm 6,831$  ay (%95 güven aralığı 111,837-138,614) olarak hesaplandı. Sağ kalım açısından değerlendirildiğinde yüksek tümör/böbrek hacim oranları gösteren grubun hem kanser özgül hem genel sağ kalım açısından düşük tümör/böbrek hacim oranı grubundan anlamlı olarak daha kötü sonuçlar gösterdiği izlendi. Kanser özgül sağ kalım açısından yaklaşık 66 ay, genel sağ kalım açısından yaklaşık 45 aylık fark gözükmesi ile tümör/böbrek oranı değerinin renal hücreli karsinom hastalarında sağ kalım üzerine çıkarım yapmayı sağlayabilecek bir parametre olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda kanser özgül sağ kalım üzerine bağımsız prognostik faktörleri belirlemek için yapılan tek değişkenli analizde cinsiyet, tümör/böbrek oranı, tümör çapı, T2a ve T2b patoloji, nükleer derece 4, renal ven tutulumu, sarkomatoid değişim, mikrovasküler invazyon, renal kapsül invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu, perirenal yağ invazyonu, adrenal bez tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği, hemoglobin, N/L oranı ve albümin değerleri anlamlı sonuç gösterdi. Ancak çok değişkenli analizde bu sonuçlardan cinsiyet, tümör/böbrek oranı, T2a ve T2b patoloji, nükleer derece 4, renal ven tutulumu, mikrovasküler invazyon, renal kapsül invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu, perirenal yağ invazyonu, hemoglobin ve N/L oranı değerlerinin elendiği

izlendi. Kanser özgül sağ kalım bakımından sarkomatoid değişimin 93 kat, cerrahi sınır pozitifliğinin 23,3 kat, adrenal bez tutulumunun 15,1 kat, tümör çapı artışının 1,2 kat rölatif risk artışı göstererek bağımsız prognostik faktörler oldukları saptandı. Albümin değer artışının ise kanser özgül sağ kalım üzerine 5,8 kat koruyucu etki ile bağımsız prognostik faktör olduğu gösterildi.

Genel sağ kalım bakımından yapılan tek değişkenli analizde yaş, tümör/böbrek oranı, tümör çapı, T2a ve T2b patoloji, nükleer derece 4, renal ven tutulumu, sarkomatoid değişim, mikrovasküler invazyon, toplayıcı sistem invazyonu, perirenal yağ invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, hemoglobin, platelet, N/L oranı ve albümin değerleri anlamlı sonuç gösterdi. Çok değişkenli analizde tümör/böbrek oranı, tümör çapı, T2a ve T2b patoloji, mikrovasküler invazyon, toplayıcı sistem invazyonu, perirenal yağ invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, hemoglobin, N/L oranı ve albümin değerlerinin elendiği izlendi. Genel sağ kalım bakımından nükleer derece 4 olmasının 13,9 kat, sarkomatoid değişimin 6,9 kat, renal ven tutulumunun 6,9 kat, yaş artışının 1,06 kat, platelet değeri yüksekliğinin ise 1 kat rölatif risk artışı göstererek bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterildi.

Tümör/böbrek hacim oranı; cox analizleri sonucunda bağımsız prognostik faktör olarak bulunmadı ancak yapılan diğer analizlerde bağımsız prognostik faktör olduğu bilinen ve çalışmamızda bağımsız prognostik faktör olarak bildirilen birçok değeri öngörmede etkin bir parametre olduğu gösterildi.

Ameliyat öncesi görüntüleri incelenen 45 hastanın yazılım desteği ile hesaplanan ortanca tümör hacimleri  $55,29 \text{ cm}^3$  (7,31-2289) olarak bulundu. Choi ve ark. yazılım desteği ile hesapladıkları tümör hacimlerini ortanca  $79,0 \text{ cm}^3$  (0,4-723,7) olarak bulmuşlardır(207). Kabay ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hacim hesaplamaları stereolojik yöntem kullanılarak BT görüntüleri üzerinden yapılmıştır. Bu çalışmada ortalama tümör hacimleri T1 için  $152,52 \text{ cm}^3$  (25-394), T2 için  $346,25 \text{ cm}^3$  (181-545), T3 için ise  $694,88 \text{ cm}^3$  (142-1546) olarak hesaplanmıştır(228). Literatürde gözükten farklı değerlerin çalışmalara katılan farklı evrelerdeki hastaların benzer dağılım göstermemesinden kaynaklı olduğu düşünüldü.

Yazılım desteği ile hesaplanan böbrek hacmi ortanca değeri  $250,07 \text{ cm}^3$  (53,86-2494,52) olarak bulundu. Çalışmamızdaki patoloji verileri üzerinden bulunan hacim değerleri ile radyolojik veriler ile hesaplanan hacim değerleri kıyaslandığında;

böbrek hacmi değerleri açısından fark saptanmazken, tümör hacminin radyolojik yöntemle anlamlı olarak daha büyük hesaplandığı görüldü. Choi ve ark. çalışmalarında radyolojik ve patolojik tümör hacmi kıyaslamalarını bildirmişlerdir. T1a ve T1b tümörlerde çalışmamızdaki sonuca benzer olarak radyolojik hacmin anlamlı olarak daha büyük olduğu gösterilirken, T2a ve T2b tümörlerde istatistik fark izlenmediği bildirilmiştir(207). Bu durumun büyük tümörlerin nekroz ilişkilerinin yüksek olması dolayısıyla, bu tümörlerde azalmış perfüzyon ve nekroza bağlı ameliyat öncesi görüntüleme nekrotik alanların kontrast tutmaması ve yazılımın bu bölümleri ihmal ederek küçük hacim hesaplamasından kaynaklandığı bildirilmiştir.

Yazılım yardımıyla görüntüler üzerinden hesaplanan hacim değerleri ile patoloji verilerine göre hesaplanan hacim değerleri arasındaki küçülme oranlarına bakıldığında tümör hacmi için yaklaşık %28,92, böbrek hacmi için ise yaklaşık %7 oranında küçülme olduğu görüldü. Tümör çapları üzerinde yapılan çalışmada ise Tran ve ark. radyolojik hacmin cerrahi eksizyondan hemen sonra ölçülen hacimden %12,1 daha büyük olduğunu bildirmişlerdir. Cerrahi esnasında ölçülen taze preparat hacmi ile formalin ile fikse edilmiş materyalde yapılan ölçüm sonucu karşılaştırıldığında ise %4,6 küçülme olduğu gösterilmiştir(232). Bulgular ışığında hacim hesaplama yöntemleri arasındaki farkın dokunun vasküler beslenmesini kaybetmesi ve formalin ile muamele edilmesine bağlı küçülmelerden kaynaklandığı düşünüldü. Tümör ve böbrek değerleri için hesaplanan küçülme oranlarının farklı olmasının, normal hücreler ile tümör hücrelerinin farklı biyolojik davranışlarından kaynaklandığı düşünüldü.

Tümör/böbrek hacim oranları görüntüleme üzerinden hesaplandığında ortanca 0,25 (0,06-0,92), patolojik veriler üzerinden hesaplandığında ortanca 0,17 (0,01-0,88) bulundu ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıydı. Bu farkın, yöntemler arası küçülme değerleri arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızın literatüre kattığı yeniliklerin yanında bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunlardan bazıları hasta sayısının çok yüksek olmaması, retrospektif dosya taraması üzerinden yapılmış olması ve sınırlı takip süresidir. Atrofik böbrekli hastaların varlığının çalışma sonuçlarına etki etmediği gösterilmiştir ancak atrofik böbrekli hastalar serinin sadece %13,9'unu oluşturmaktaydı. Bu sonucunun

güvenliğinin daha fazla atrofik böbrekli hasta içeren bir seride tekrarlanarak gösterilmesi gerektiği düşünöldü.

Çalışmamızın eksik yönlerinden biri de histolojik alt tiplere göre ayırım yapılarak ayrı ayrı veriler elde edilmemiş olmasıydı. Bu durum çalışmaya dahil olan papiller ve kromofob alt tipteki hastaların azlığından kaynaklanmaktaydı. Daha homojen ve geniş serili bir çalışmada bu kısıtlılık ortadan kaldırılabilir. Hastaların olası renal hastalıklarının sorgulanmaması ve böbreği etkileyen ilaç kullanımının hesaba katılmaması da çalışmanın güçsüz yönlerindendi.

Tümör/böbrek hacim oranının cerrahi öncesi görüntüler ile kullanılabilirliğinin sağlıklı sonuçlar ile verilebilmesi için çalışmanın radyolojik görüntüler içeren geniş bir seri ile tekrarlanması gerekmektedir. Tümör/böbrek hacmi oranları üzerinden analizler yapılmış ancak yalnızca tümör hacmi kullanılarak analizler yapılmamıştır. Bu nedenle tümör hacminin tek başına renal hücreli karsinom üzerine etkileri gösterilememiştir. Sağ kalım analizleri sonuçları çalışmamızda belirtilmiştir ancak bu veriler T3 ve T4 hastaları içermemektedir. Sağ kalım verilerini genel popölasyona yayabilmek için tüm evreleri içeren geniş bir çalışmada tekrar değerlendirme yapmak gerekmektedir. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık da evrelemenin patoloji raporundaki en geniş tümör çapına göre yapılmış olup patolojik tutulum değerleri ile evrelemenin yenilenmemiş olması ve olası farklılıkların gösterilmemiş olmasıdır. Çalışmadan elde ettiğimiz tecrübelerle dayanarak bu çalışmayı, eksik yöntem ve verilerin eklenmesi ile daha detaylı değerlendirme yöntemleriyle ileride yapılacak kapsamlı çalışmaların bir ön çalışması olarak görebiliriz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çeşitli kılavuzlarda böbrek hücreli karsinom evrelemesi yapılırken en belirleyici faktör olarak tümörün en büyük çapı kullanılmaktadır. Ancak bu süreçte böbrek boyutu ile ilgili detaylara bakılmaksızın en büyük çapı aynı olan iki farklı tümör aynı gruba dâhil edilmekte ve benzer şekilde tedavi edilmektedir. Çalışmamızda böbrek hacminin hesaplamaya katılması ile ortaya çıkan tümör/böbrek hacim oranı değeri kullanımının prognoza etki ettiği gösterilmiş klinik ve patolojik faktörleri ön görmede anlamlı sonuçlar ortaya koyduğunu gösterilmiştir
2. Kanser özgül sağ kalıma göre yapılan ROC analizinde tümör/böbrek hacim oranı için en uygun kestirim değeri %45 olarak bulunmuştur. Renal hücreli karsinom hastaları değerlendirilirken hastaların tümör/böbrek hacimleri hesaplanarak %45'in altında ya da üstünde olmalarına göre klinik değerlendirmeler yapılmasını önermekteyiz.
3. Çalışmamızda bağımsız prognostik faktörler kanser özgül sağ kalım için tümör çapı, sarkomatoid değişim, adrenal bez tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve albümin; genel sağ kalım için yaş, renal ven tutulumu, platelet, sarkomatoid değişim ve nükleer derece 4 olması olarak bulunmuştur.
4. Tümör/böbrek hacim oranı; analizler sonucunda bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır ancak yapılan diğer analizlerde bağımsız prognostik faktör olduğu bilinen ve çalışmamızda bağımsız prognostik faktör olarak bildirilen birçok değeri öngörmede etkin bir parametre olduğu gösterilmiştir.
5. Tümör/böbrek hacim oranı 0,45 üzerinde olan grupta T evresi, renal ven tutulumu, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu, toplayıcı sistem invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek gözüktüğü saptanmıştır. T evresi arttıkça tümör/böbrek hacim oranının arttığı ve patolojik kötü prognostik faktörlerin varlığında tümör/böbrek hacim oranı değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.
6. Tümör/böbrek hacim oranı kullanımının atrofik böbrekli hastalar üzerinde kullanımının sonuçları etkilemediği ve atrofik böbrekli hastalarda da kullanılabileceği saptanmıştır.

7. Sağ kalım karşılaştırmasında; kanser özgül sağ kalımda yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun ( $88,607 \pm 13,729$ ) düşük tümör/böbrek hacim oranı grubuna ( $152,348 \pm 8,059$ ) göre anlamlı olarak düşük sağ kalım süresi gösterdiği izlenmiştir. Yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunda 1,3 ve 5 yıllık sağ kalım değerleri sırasıyla %87,3, %77 ve %65,2 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde genel sağ kalım yönünden yüksek tümör/böbrek hacim oranı grubunun ( $87,126 \pm 12,933$ ) düşük tümör/böbrek hacim oranı grubuna ( $132,582 \pm 7,492$ ) göre anlamlı olarak düşük sağ kalım süresi gösterdiği izlenmiştir.
8. Ameliyat sonrası değerlendirmelerde tümör/böbrek hacim oranı %45'in üzerinde bulunan hastalar kanser özgül sağ kalım açısından belirgin kötü değerler gösterdiği için bu hastalarda takip aralıklarının kısaltılmasını önermekteyiz. Takip yöntemlerinin belirlenmesi açısından ise daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Ameliyat öncesi görüntüleme verileri üzerinden kurgulanacak bir çalışmada bulunacak tümör/böbrek hacim oranı değerleri ile kötü prognoza işaret eden grubun operasyonunda geniş cerrahi rezeksiyon, cerrahi alana adrenal bezi de dahil etme, daha uzun üreter segmenti ile rezeksiyon gibi kararların alınması yönünde çıkarımlarda bulunulabilecektir.
10. Çalışmamızın kısıtlı olduğu durumların ortadan kaldırılması ve daha güçlü sonuçlara ulaşmak için; kısıtlılıkları da içerecek hazırlanacak daha geniş serilerde ve daha uzun takip sürelerinde yapılacak randomize ve prospektif araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6): 1374–403, 2013.
3. Campbell S, Lane B. Malignant Renal tumors. In: Campbell-Walsh Urology 10th ed. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Novick A, Peters C, eds. . pp.1421, Philadelphia: Saunders, 2012.
4. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60(4): 615–21, 2011.
5. Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, Choueri TK, Kenney PA. Kidney. In: AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. . pp.739–48, New York: Springer International Publishing, 2017.
6. Jorns J, Thiel DD, Lohse CM, Williams A, Arnold ML, Cheville JC, Leibovich BC, Parker AS. Three-dimensional tumour volume and cancer-specific survival for patients undergoing nephrectomy to treat pT1 clear-cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 110(7): 956–60, 2012.
7. Hayes BD, Finn SP. Kidney Volume Correlates With Tumor Diameter in Renal Cell Carcinoma and Is Associated With Histological Poor Prognostic Features. *Int J Surg Pathol* 22(1): 39–46, 2014.
8. Deming C, Harvard B. Tumors of the kidney. In: Urology 3rd ed. MF C, JH H, eds. . WB Saunders, 1970.
9. Mostofi F, Sesterhenn I, Sobin L. Histological typing of Kidney Tumours. International Histological Classification of Tumours No. 25. World Health Organization. Geneva: 1981.
10. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma.

- Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 48(3): 207–17, 1985.
11. Barbaric ZL. Principles of genitourinary radiology. 154, 1994.
  12. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs— Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70(1): 93–105, 2016.
  13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2): 74–108, 2002.
  14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59(4): 225–49, 2009.
  15. Chiong E, Consigliere D, Esuvaranathan K. Renal tumors: a common incidental finding. *Singapore Med J* 48(6): 495–502, 2007.
  16. Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol* 10(4): 390–400, 1983.
  17. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 335(12): 865–75, 1996.
  18. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 281(17): 1628–31, 1999.
  19. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J. Urol.* 173(6): 1853–62, 2005.
  20. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, deKernion JB, Figlin RA, Beldegrun AS. Risk Group Assessment and Clinical Outcome Algorithm to Predict the Natural History of Patients With Surgically Resected Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 20(23): 4559–66, 2002.
  21. Adami H-O, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, 2008.
  22. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63(1): 11–30, 2013.
  23. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 37(1): 83–92, 2001.
  24. Ordonez N, Rosai J. Renal Cell Carcinoma. In: *Surgical Pathology* 9th ed. pp.1251–63, Mosby, 2004.

25. Eble J. Renal Neoplasia. In: Modern surgical pathology. Weidner N, ed. . pp.1065–101, W.B. Saunders, 2003.
26. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT. Renal adenocarcinoma in children: incidence, therapy and prognosis. *J Urol* 111(4): 534–7, 1974.
27. Chan HS, Daneman A, Gribbin M, Martin DJ. Renal cell carcinoma in the first two decades of life. *Pediatr Radiol* 13(6): 324–8, 1983.
28. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 176(6): 2353–8, 2006.
29. Moyad MA. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol* 19(4): 280–93, 2001.
30. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N Engl J Med* 343(18): 1305–11, 2000.
31. Muscat J. The epidemiology of renal cancer. In: Renal cell Carcinoma. Brukowski R, Novick A, eds. . pp.3–14, Humana Press, 2000.
32. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 77(2): 351–6, 1986.
33. Hu J, Mao Y, White K, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 14(8): 705–14, 2003.
34. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 106(11): 1881–90, 2012.
35. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, Pelucchi C, Boffetta P, Corrao G, La Vecchia C. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol* 23(9): 2235–44, 2012.
36. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, Choueiri TK. Prospective Evaluation of Analgesic Use and Risk of Renal Cell Cancer. *Arch Intern Med* 171(16): 1487, 2011.
37. Rubagotti A, Boccardo FM. Epidemiology of Kidney Cancer. *Eur Urol Suppl* 5(8): 558–65, 2006.
38. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 37(4): 1782–7, 1976.

39. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, Rogers C, Huang MAY, Bhatt N, Lamerato L. Risk for Renal Cell Carcinoma in Chronic Hepatitis C Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(4): 1066–73, 2010.
40. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 59(03): 153–9, 2003.
41. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 70(10): 1777–82, 2006.
42. Siegel SC, Sandler MA, Alpern MB, Pearlberg JL. CT of renal cell carcinoma in patients on chronic hemodialysis. *AJR Am J Roentgenol* 150(3): 583–5, 1988.
43. Hora M, Hes O, Reischig T, Üрге T, Klečka J, Ferda J, Michal M, Eret V. Tumours in End-Stage Kidney. *Transplant Proc* 40(10): 3354–8, 2008.
44. Ferda J, Hora M, Hes O, Reischig T, Kreuzberg B, Mírka H, Ferdová E, Ohlidalová K, Baxa J, Urge T. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. *Eur J Radiol* 63(2): 295–301, 2007.
45. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 159(1): 42–8, 2004.
46. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 128(2): 81–8, 1998.
47. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma: Results from a Case-Control Study and Systematic Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(3): 801–7, 2009.
48. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 7(5): 277–85, 2010.
49. Lindblad P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Scand J Surg* 93(2): 88–96, 2004.
50. Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma: new prognostic factors? *Curr Opin*

- Urol 13(6): 433–8, 2003.
51. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *Am J Roentgenol* 191(4): 1220–32, 2008.
  52. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the Incidental Renal Mass. *Radiology* 249(1): 16–31, 2008.
  53. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration. *Cancer* 113(1): 78–83, 2008.
  54. DeCastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, Clinical Staging, and Presentation of Renal Cell Carcinoma. *Urol. Clin. North Am.* 35(4): 581–92, 2008.
  55. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 163(2): 426–30, 2000.
  56. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 51(2): 203–5, 1998.
  57. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 7(4): 135–40, 2002.
  58. Bono A V, Lovisolo JA. Renal cell carcinoma--diagnosis and treatment: state of the art. *Eur Urol* 31 Suppl 1: 47–55, 1997.
  59. Cüreklibatır İK, Ekren F. Böbrek Kanserlerinde Tanı, Evreleme, Tümör Belirteçleri ve Doğal Seyir. In: *Üroonkoloji Kitabı*.pp.932–50, 2007.
  60. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 8(3): 201–6, 1976.
  61. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 38: 507–19, 1962.
  62. Lin S-P, Bierhals AJ, Lewis JS. Best cases from the AFIP: Metastatic renal cell carcinoma. *Radiographics* 27(6): 1801–7, 2007.
  63. Garcia JA, Cowey CL, Godley PA. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 21(3): 266–71, 2009.
  64. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, Bassi P. Paraneoplastic Syndromes in Patients with Urological Malignancies. *Urol Int*

- 83(1): 1–11, 2009.
65. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 7(3): 158–71, 1989.
  66. Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, Chu TM, Murphy GP. Hormones in renal cancer. *J Urol* 117(4): 433–8, 1977.
  67. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 14(4): 216–22, 1996.
  68. Cherukuri S V, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology* 10(2): 93–7, 1977.
  69. Hocking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1(2): 229–60, 1987.
  70. Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 230: 403–23, 1974.
  71. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 86(3): 203–7, 2000.
  72. Golde DW, Schambelan M, Weintraub BD, Rosen SW. Gonadotropin-secreting renal carcinoma. *Cancer* 33(4): 1048–53, 1974.
  73. Stanisc TH, Donovan J. Prolactin Secreting Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 136(1 Part 1): 85–6, 1986.
  74. Campbell S, Lane B. Malignant Renal tumors. In: *Campbell-Walsh Urology* 10th ed. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Novick A, Peters C, eds. . pp.1335, Philadelphia: Saunders, 2012.
  75. Weissglas M, Schamhart D, Löwik C, Papapoulos S, Vos P, Kurth KH. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a human renal cell carcinoma implanted into nude mice. *J Urol* 153(3 Pt 1): 854–7, 1995.
  76. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, Story B, Boyce BF, Mundy GR, Roodman GD. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest* 95(6): 2846–52, 1995.
  77. Robertson RP, Baylink DJ, Marini BJ, Adkison HW. Elevated prostaglandins

- and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 41(1): 164–7, 1975.
78. Dahl T, Eide I, Fryjordet A. Hypernephroma and hypertension. Two case reports. *Acta Med Scand* 209(1–2): 121–4, 1981.
  79. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 40: 694, 1961.
  80. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, Philip T, Favrot M. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J cancer* 72(3): 424–30, 1997.
  81. Farrow GM. Diseases of the kidney. In: *Urological Pathology* 2nd ed. Murphy WM, ed. . pp.464–70, Philadelphia: WB Saunders, 1997.
  82. Whang M, O’Toole K, Bixon R, Brunetti J, Ikeguchi E, Olsson CA, Sawczuk TS, Benson MC. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. *J Urol* 154(3): 968–70; discussion 970-1, 1995.
  83. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H. The Incidence of Multicentricity in Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 146(5): 1221–3, 1991.
  84. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80(5): 987–9, 1997.
  85. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management. *J Urol* 107(5): 711–6, 1972.
  86. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 25(3): 275–84, 2001.
  87. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 100(4): 738–45, 2004.

88. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S. Differentiation of Subtypes of Renal Cell Carcinoma on Helical CT Scans. *Am J Roentgenol* 178(6): 1499–506, 2002.
89. Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski N, Linnell G, Wirth SL, Baker ME. Enhancement Characteristics of Papillary Renal Neoplasms Revealed on Triphasic Helical CT of the Kidneys. *Am J Roentgenol* 178(2): 367–72, 2002.
90. Gelb AB. Renal cell carcinoma. *Cancer* 80(5): 981–6, 1997.
91. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chintapalli KN. Common and Uncommon Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 26(6): 1795–806, 2006.
92. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol* 16(5): 432–43, 2009.
93. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol* 166(2): 453–6, 2001.
94. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM, Young NS, Clave E, Epperson D, Mayo V, Barrett AJ. Regression of Metastatic Renal-Cell Carcinoma after Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 343(11): 750–8, 2000.
95. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: *Campbell-Walsh Urology* 11th ed. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, Campbell MF, Walsh PC, eds. . pp.1314–64, Philadelphia: Elsevier, 2016.
96. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, Li R, Yang Y, Lin F, Elson P, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Tubbs R. Renal Tubulocystic Carcinoma Is Closely Related to Papillary Renal Cell Carcinoma: Implications for Pathologic Classification. *Am J Surg Pathol* 33(12): 1840–9, 2009.
97. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 10(6): 537–44, 1997.
98. Prasad SR, Narra VR, Shah R, Humphrey PA, Jagirdar J, Catena JR, Dalrymple



- NC, Siegel CL. Segmental disorders of the nephron: histopathological and imaging perspective. *Br J Radiol* 80(956): 593–602, 2007.
99. Delahunt B, Eble JN, McCredie MRE, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: Comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 32(6): 590–5, 2001.
  100. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, Mihatsch MJ, Moch H. Chromosomal Imbalances in Papillary Renal Cell Carcinoma. *Am J Pathol* 153(5): 1467–73, 1998.
  101. Oyasu R. Renal cancer: Histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 3(3): 125–33, 1998.
  102. Diaz JI, Mora LB, Hakam A. The Mainz Classification of Renal Cell Tumors. *Cancer Control* 6(6): 571–9, 1999.
  103. McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 32(1): 55–69, 1994.
  104. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 19(1): 1–11, 1995.
  105. Qi J, Shen PUF, Rezuke WN, Currier AA, Westfall PK, Mandavilli SR. Fine Needle Aspiration Cytology Diagnosis of Renal Medullary Carcinoma. *Acta Cytol* 45(5): 735–9, 2001.
  106. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, Pisters PWT, Daliani D, Swanson DA, Pisters LL. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 167(1): 65–70, 2002.
  107. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, Said JW, Beldegrun AS. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 168(3): 950–5, 2002.
  108. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6(7): 655–63, 1982.
  109. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN, William Jordan T. Fuhrman Grading is not Appropriate for Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31(6): 957–60, 2007.
  110. 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. *J Clin Oncol* 20(1): 289–96, 2002.
111. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors Influencing Renal Function Reduction After Partial Nephrectomy. *J Urol* 181(1): 48–54, 2009.
  112. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj G V, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 7(9): 735–40, 2006.
  113. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 28(5): 1325–38, 2008.
  114. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 62(2): 295–301, 2007.
  115. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Böbrek Parankim Tümörleri. In: *Temel Üroloji*.pp.698–722, Güneş Kitabevi, 2007.
  116. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Radiologe* 32(3): 121–6, 1992.
  117. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, Tanagho EA. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 154(3): 709–15, 1985.
  118. Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HD, Leder RA. Renal carcinoma: detection of venous extension with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 182(1): 269–72, 1992.
  119. Kallman DA, King BF, Hattery RR, Charboneau JW, Ehman RL, Guthman DA, Blute ML. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *J Comput Assist Tomogr* 16(2): 240–7
  120. Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, Bretan PN, Montie JE, Pontes JE, Stroom SB, Siegel SW. Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol* 144(5): 1100–3; discussion 1103-4, 1990.
  121. Ak I, Can C. F-18 FDG PET in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiol*

- 46(8): 895–9, 2005.
122. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 50(1): 23–7, 2006.
  123. Choyke PL, Amis ES, Bigongiari LR, Bluth EI, Bush WH, Fritzsche P, Holder L, Newhouse JH, Sandler CM, Segal AJ, Resnick MI, Rutsky EA. Renal cell carcinoma staging. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 215 Suppl: 721–5, 2000.
  124. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 64(764): 683–9, 1991.
  125. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 72(2): 129–34, 2004.
  126. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 85(1): 14–8, 2000.
  127. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal Masses in the Adult Patient: The Role of Percutaneous Biopsy. *Radiology* 240(1): 6–22, 2006.
  128. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, Krygowski M, Strahs A, Feingold J, Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon- $\alpha$  on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 26(2): 202–9, 2009.
  129. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 89: 37–42, 1963.
  130. 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* 28(5): 1165–77, 1971.
  131. Beahrs O, Henson D, Vermillion C, Pfister R, Leadbetter W. American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1988.
  132. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G,

- Novick A. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80(5): 992–3, 1997.
133. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 24(3): 451–8, 2000.
134. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 145(1): 20–3; discussion 23-4, 1991.
135. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: An analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 170(6 D): 2217–20, 2003.
136. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 173(3): 918–21, 2005.
137. Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukouyama H, Figlin RA, Belldegrun A. TNM T3A renal cell carcinoma: Adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 169(3): 899–904, 2003.
138. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009.
139. Wagner B, Patard J-J, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes J-L, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valéri A, Meyer N, Jacqmin D, et al. Prognostic Value of Renal Vein and Inferior Vena Cava Involvement in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 55(2): 452–60, 2009.
140. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 104(1): 53–60, 2005.
141. Kontak JA, Wright AD, Turk TMT. Treatment of symptomatic caliceal diverticula using a mini-percutaneous technique with greater than 3-year follow-up. *J Endourol* 21(8): 862–5, 2007.

142. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 151(5): 1181–4, 1994.
143. Sosa RE, Muecke EC, Vaughan ED, Mccarron JP. Renal Cell Carcinoma Extending into the Inferior Vena Cava: The Prognostic Significance of the Level of Vena Caval Involvement. *J Urol* 132(6): 1097–100, 1984.
144. Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, Chmiel JS, Sylvester JL, Sener SF, Imperato JP. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. Members of the Cancer Incidence and End Results Committee. *J Urol* 153(3 Pt 2): 901–3, 1995.
145. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Cancer* 103(3): 625–9, 2005.
146. 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* 27(5): 612–24, 2003.
147. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PFA, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, et al. Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. *J Clin Oncol* 23(12): 2763–71, 2005.
148. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, Garcia JA, Aydin H, Zhou M, Bukowski RM, Rini BI. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 27(2): 235–41, 2009.
149. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, Russo P. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 182(5): 2132–6, 2009.
150. Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, Torres-Cabala C, Glenn GM, Choyke P, Merino MJ, Zbar B, Pinto PA, Srinivasan R, Coleman JA, Linehan WM. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: A Syndrome Associated With an Aggressive Form of Inherited Renal

- Cancer. *J Urol* 177(6): 2074–80, 2007.
151. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of Collecting Duct Histology on Renal Cell Cancer Outcome. *J Urol* 182(6): 2595–600, 2009.
  152. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, Hes O, Bacchi CE, de Castro MG, Hansel DE, Zhou M, Vankalakunti M, Salles PG, Cabrera RA, Gown AM, Amin MB. Carcinoma of the Collecting Ducts of Bellini and Renal Medullary Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 36(9): 1265–78, 2012.
  153. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, Shen SS, Grignon DJ, Montironi R, Egevad L, Srigley JR, Delahunt B, Moch H, ISUP Renal Tumor Panel. Renal Tumors. *Am J Surg Pathol* 37(10): 1518–31, 2013.
  154. Srigley JR, Zhou M, Allan R, Amin MB, Campbell SC, Chang A, Delahunt B, Grignon DJ, Humphrey PA, Leibovich BC, Montironi R, Pettus J, Reuter VE. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of Renal Tubular Origin. 2017.
  155. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 26(3): 281–91, 2002.
  156. 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. *J Urol* 168(6): 2395–400, 2002.
  157. 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? *J Urol* 171(2 I): 598–601, 2004.
  158. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Beldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 171(2 I): 588–91, 2004.
  159. Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal A V., Kulkarni JN, Kamat MR. Renal cell carcinoma extending to the renal vein and inferior vena cava: Results of surgical treatment and prognostic factors. *J Surg Oncol* 59(2): 94–100, 2006.

160. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 31(1): 40–8, 1997.
161. Elfving P, Mandahl N, Lundgren R, Limon J, Bak-Jensen E, Ferno M, Olsson H, Mitelman F. Prognostic implications of cytogenetic findings. *BJU Int* 80(5): 698–706, 1997.
162. Glazer AA, Novick AC. Long-Term Followup After Surgical Treatment for Renal Cell Carcinoma Extending into the Right Atrium. *J Urol* 155(2): 448–50, 1996.
163. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, Novick AC. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: Implications for staging. *J Urol* 167(6): 2392–6, 2002.
164. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: Impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol* 170(3): 768–72, 2003.
165. Delahunt B, Chevillet JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR, Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol* 37(10): 1490–504, 2013.
166. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer* 80(5): 981–6, 1997.
167. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard J-Y, Ravaud A, Chevreau C, Buclon M, Pérol D, Lasset C. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d’Immunothérapie. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 13(9): 1460–8, 2002.
168. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 76(8): 1435–9, 1995.
169. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, Tostain J, Patard J-J. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell

- carcinoma-specific mortality. *Cancer* 110(6): 1241–7, 2007.
170. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 23(4): 832–41, 2005.
  171. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, Kim DW, DeRaffele G, Pos Z, Marincola FM, Kaufman HL. Serum Vascular Endothelial Growth Factor and Fibronectin Predict Clinical Response to High-Dose Interleukin-2 Therapy. *J Clin Oncol* 27(16): 2645–52, 2009.
  172. 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. *J Urol* 180(2): 510–4, 2008.
  173. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T, Tibshirani R, Brooks JD. Gene Expression Profiling Predicts Survival in Conventional Renal Cell Carcinoma. *PLoS Med* 3(1): e13, 2005.
  174. Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin Genitourin Cancer* 5(3): 206–11, 2006.
  175. Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, Kim H, Han K-R, Huang Y, Horvath S, Stanbridge EJ, Palotie A, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 171(6 Pt 1): 2461–6, 2004.
  176. Klatter T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, Yu H, Kabbinavar FF, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13(24): 7388–93, 2007.
  177. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, Parker AS, Leibovich BC, Jiang Z, Kwon ED. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 112(7): 1471–9, 2008.
  178. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, Rock KL, Liu Q, Hsieh C-C, Li C, Chen W, Duan HO, McDougal S, Wu C-L. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 7(7): 556–64, 2006.



179. Brunelli M, Eccher A, Gobbo S, Ficarra V, Novara G, Cossu-Rocca P, Bonetti F, Menestrina F, Cheng L, Eble JN, Martignoni G. Loss of chromosome 9p is an independent prognostic factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 21(1): 1–6, 2008.
180. La Rochelle J, Klatt T, Dastane A, Rao N, Seligson D, Said J, Shuch B, Zomorodian N, Kabbinavar F, Beldegrun A, Pantuck AJ. Chromosome 9p deletions identify an aggressive phenotype of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 116(20): 4696–702, 2010.
181. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavía-Jiménez A, Rathmell WK, Xie X-J, Brugarolas J. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 14(2): 159–67, 2013.
182. Hakimi AA, Ostrovnya I, Reva B, Schultz N, Chen Y-B, Gonen M, Liu H, Takeda S, Voss MH, Tickoo SK, Reuter VE, Russo P, Cheng EH, Sander C, Motzer RJ, Hsieh JJ, ccRCC Cancer Genome Atlas (KIRC TCGA) Research Network investigators. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 19(12): 3259–67, 2013.
183. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, Rosenberg SA, Walther MM. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 150(2 Pt 1): 463–6, 1993.
184. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med* 345(23): 1655–9, 2001.
185. deKernion JB, Sarna G, Figlin R, Lindner A, Smith RB. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* 130(6): 1063–6, 1983.
186. Campbell S, Lane B. Malignant Renal tumors. In: *Campbell-Walsh Urology* 10th ed. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Novick A, Peters C, eds. . pp.1413, Philadelphia: Saunders, 2012.

187. Kumar K, Sadashivudu G, Krishnamani K, Linga V, Maddali L, Digumarti R. Managing metastatic renal cell carcinoma-challenges, pitfalls, and outcomes in the real world. *Indian J Med Paediatr Oncol* 37(4): 260, 2016.
188. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, Vaishampayan UN, Drabkin HA, George S, Logan TF, Margolin KA, Plimack ER, Lambert AM, Waxman IM, Hammers HJ. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 33(13): 1430–7, 2015.
189. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Gurney H, Donskov F, Peltola K, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Zhao H, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 72(6): 962–71, 2017.
190. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, Fong L, Joseph RW, Pal SK, Reeves JA, Sznol M, Hainsworth J, Rathmell WK, Stadler WM, Hutson T, Gore ME, Ravaud A, Bracarda S, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 24(6): 749–57, 2018.
191. A Phase Ib Trial of Neoadjuvant Durvalumab (MEDI4736) +/- Tremelimumab in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. 2017.
192. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 45(2): 177–90, 2003.
193. Sterrett SP, Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ. Renal Thermal Ablative Therapy. *Urol Clin North Am* 35(3): 397–414, 2008.
194. Castle SM, Salas N, Leveillee RJ. Initial Experience Using Microwave Ablation Therapy for Renal Tumor Treatment: 18-Month Follow-up. *Urology* 77(4): 792–7, 2011.
195. Murphy DP, Gill IS. Energy-based renal tumor ablation: a review. *Semin Urol Oncol* 19(2): 133–40, 2001.
196. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR.

- Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Part 1, Indications, Results, and Role in Patient Management over a 6-Year Period and Ablation of 100 Tumors. *Am J Roentgenol* 185(1): 64–71, 2005.
197. De Benoist B, Mclean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 who Global database on anaemia. 2008.
  198. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guillé F, Patard J-J. Prognostic Value of Thrombocytosis in Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 175(3): 859–63, 2006.
  199. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open* 5(4): e006404, 2015.
  200. Lee H, Lee SE, Byun S-S, Kim HH, Kwak C, Hong SK. De Ritis ratio (aspartate transaminase/alanine transaminase ratio) as a significant prognostic factor after surgical treatment in patients with clear-cell localized renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU Int* 119(2): 261–7, 2017.
  201. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, Petersen J. Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. *BMC Urol* 9(1): 19, 2009.
  202. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Casadei A, Davidson RC, Strandness DE. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 53(3): 735–42, 1998.
  203. Anderson JK, Cadeddu JA. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters. In: Campbell-Walsh Urology 10th ed. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Novick A, Peters C, eds. . pp.19, Philadelphia: Saunders, 2012.
  204. Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, Hancock BW, National Cancer Research Institute Renal Clinical Studies Group. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 34(5): 407–26, 2008.
  205. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 67(1): 7–30, 2017.
  206. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 126(1): 17–23, 1981.
  207. Choi SM, Choi DK, Kim TH, Jeong BC, Seo S Il, Jeon SS, Lee HM, Choi H-

- Y, Jeon HG. A comparison of radiologic tumor volume and pathologic tumor volume in renal cell carcinoma (RCC). *PLoS One* 10(3): e0122019, 2015.
208. Park BH, Jeong BC, Jeon SS, Seo S Il, Lee HM, Choi HY, Jeon HG. Volumetric measurement of compensatory hypertrophy in the contralateral normal kidney by the tumor growth. *World J Urol* 34(1): 63–8, 2016.
209. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 61(8): 1639–51, 1988.
210. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK-H, Trinh Q-D, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, De La Taille A, Tostain J, Mulders PFA, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes J-L, Lang H, et al. Multi-Institutional Validation of a New Renal Cancer–Specific Survival Nomogram. *J Clin Oncol* 25(11): 1316–22, 2007.
211. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Mulders PFA, Bensalah K, Artibani W, Salomon L, Zigeuner R, Valéri A, Descotes J-L, Rambeaud J-J, Méjean A, Montorsi F, et al. A Preoperative Prognostic Model for Patients Treated with Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 55(2): 287–95, 2009.
212. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Blute ML. Impact of Tumor Size on the Predictive Ability of the pT3a Primary Tumor Classification for Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 177(1): 59–62, 2007.
213. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 373(9669): 1119–32, 2009.
214. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 76(12): 2543–9, 1995.
215. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of Renal Tumors Invading the Vena Cava. *Urol Clin North Am* 35(4): 657–71, 2008.
216. Proca E. Renal Carcinoma with Inferior Vena Cava Malignant Thrombosis. *Br J Urol* 68(4): 349–54, 1991.
217. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, Kabbavar FF, Belldegrun AS. Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma

- With Tumor Thrombus Extension. *J Urol* 178(4): 1189–95, 2007.
218. Zini L, Leroy X, Lemaitre L, Devos P, Aubert S, Biserte J, Villers A. Tumour necrosis in chromophobe renal cell carcinoma: Clinical data to distinguish aggressive variants. *Eur J Surg Oncol* 34(6): 687–91, 2008.
  219. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson D, Aldridge ME, Bui MH, Liu X, Horvath S, Belldegrun AS. Clinical, pathological, and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22(14\_suppl): 4643–4643, 2004.
  220. Ryan S, Sarkar R, Bindayi A, Eldefrawy A, Hamilton Z, Murphy JD, Derweesh I. Positive surgical margins after radical nephrectomy for localized kidney cancer: Impact on survival. *J Clin Oncol* 37(7\_suppl): 676–676, 2019.
  221. Abu-Ghanem Y, Ramon J, Berger R, Kaver I, Fridman E, Leibowitz-Amit R, Dotan ZA. Positive surgical margin following radical nephrectomy is an independent predictor of local recurrence and disease-specific survival. *World J Surg Oncol* 15(1): 193, 2017.
  222. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Recurrence in Patients With Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 184(3): 873–8, 2010.
  223. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 71(S3): 933–8, 1993.
  224. Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N, Bielack S, Heise U, Jurgens H, Treuner J, Romanowski R, Exner U, Kotz R, Winkler K. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol* 14(3): 848–58, 1996.
  225. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 53(2): 353–9, 2002.
  226. Thiel DD, Jorns J, Lohse CM, Cheville JC, Thompson RH, Parker AS. Maximum tumor diameter is not an accurate predictor of renal cell carcinoma tumor volume. *Scand J Urol* 47(6): 472–5, 2013.

227. Secil M, Cullu N, Aslan G, Mungan U, Uysal F, Tuna B, Yorukoglu K. The effect of tumor volume on survival in renal cell carcinoma patients. *Diagnostic Interv Radiol* 18(5): 480–7, 2012.
228. Kabay S, Ozden H, Yucel M, Tefekli AH, Gulbandilar E, Muslumanoglu AY. Estimation of the Tumor Volume and Volume Ratio on Computed Tomography in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Stereological Study. *J Heal Sci* 53(6): 664–70, 2007.
229. Delahunt B, Bethwaite P, Nacey JN. Renal cell carcinoma in New Zealand: a national survival study. *Urology* 43(3): 300–9, 1994.
230. Chang Y-H, Chuang C-K, Pang S-T, Wu C-T, Chuang K-L, Chuang H-C, Liao S-K. Prognostic value of TNM stage and tumor necrosis for renal cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci* 27(2): 59–63, 2011.
231. Griffiths DFR, Verghese A, Golash A, Kynaston HG, Matthews PN, Hart AJL, Court JB. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 90(1): 26–31, 2002.
232. Tran T, Sundaram CP, Bahler CD, Eble JN, Grignon DJ, Monn MF, Simper NB, Cheng L. Correcting the Shrinkage Effects of Formalin Fixation and Tissue Processing for Renal Tumors: toward Standardization of Pathological Reporting of Tumor Size. *J Cancer* 6(8): 759–66, 2015.

## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 11/04/2018  
TOPLANTI NO : 2018/08

#### KARARLAR :

- 9- Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-109-11/04 Protokol no'lu "Renal Hücreli Karsinomlarda Tümör Hacminin, Böbrek Hacmine Oranının Prognostik Faktörler ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günür ÖZBAKİŞ DENGİZ  
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

