

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI BAŞKANI ve EĞİTİM SORUMLUSU  
Prof. Dr. Yüksel YILMAZ

# KLİNİĞİMİZDE BÖBREK BİYOPSİSİ KARARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER ve SONUÇLARININ İRDELENMESİ

Uzmanlık Tezi  
Dr. Alper Cihat Erdal  
Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Sacit Nuri GÖRGEL

İZMİR-2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, sonsuz bir emek ve hoşgörüyü, ürolojinin temel prensiplerini ve cerrahi disiplini bana öğreten değerli hocam, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı ve eğitim sorumlusu Prof. Dr. Yüksel YILMAZ'a, kısa süre beraber çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Prof Dr. Çetin DİNÇEL ,Doç.Dr Ahmet BÖLÜKBAŞI ve abilerim Doç.Dr.Cengiz GİRGİN ve Doç.Dr. Cengiz KARA 'ya, temel eğitimimde büyük emekleri geçen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, gerek bilimsel gerekse sosyal açıdan katkılarını ve desteklerini her zaman hissettiğim Yrd.Doç. Dr. Sacit Nuri GÖRGEL'e ve her durumda desteğini benden esirgemeyen kıymetli abilerim Op. Dr. Kutan ÖZER, Doç.Dr. Uğur BALCI, Yrd.Doç.Dr. Osman KÖSE,Op.Dr.Özgür SANCAKLI, Op.Dr. Sıtkı Ün'e ve ismini buraya yazamadığım diğer tüm uzman abilerime, ihtisas süresince birlikte bana desteklerini esirgemeyen tüm asistan abilerim ve arkadaşlarıma, işlerimizi her zaman kolaylaştıran kliniğimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşireleri ve personellerine, klinik sekreterimize, istatistik çalışmalarında büyük emeği geçen Tolga CEVİZCİ'ye, bugünlere gelmemi sağlayan, her şeyi borçlu olduğum aileme, hayatıma anlam katan ve bana her zaman destek olan biricik eşim Dr. Belgin UYSAL ERDAL'a,oğlum Yağız Kaan ve kızım Asel Dalya'ya;

Teşekkür ederim.

**Dr. Alper Cihat Erdal**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	4-5
2.GENEL BİLGİLER.....	6-60
3.YÖNTEM ve GEREÇ.....	60-61
4.BULGULAR.....	61-66
5.TARTIŞMA.....	67-69
6.SONUÇ.....	69
7.ÖZET.....	69-72
8.KAYNAKLAR.....	73-91

### 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde renal hücreli karsinom yaş standartize edildiğinde tüm kanserlerin %2-3 'ünü oluşturmaktadır ve insidansı 100000'de 5.8, mortalitesi de 100000'de 1.4'dür (1). Tüm dünyadaki en yüksek insidans oranı, 2010 yılında 100000'de 14.62 insidans ve 100000'de 5.17 mortalite oranı ile Çek Cumhuriyetidir (2). Genel olarak tüm dünyada ve avrupada insidansta yıllık %2 artış izlenmesine rağmen Danimarka ve İsveçte insidansta azalma olduğu gözlenmiştir (3). Renal hücreli karsinom tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık olarak %90'nını oluşturan, böbreğin en sık görülen solid lezyonudur. Spesifik histopatolojik ve genetik karakteristikleri olan farklı tipleri mevcuttur (4). Kadın-erkek oranı 1.0:1.5 olup 60-70 yaş aralığında insidansı pik yapmaktadır. Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi yaşam tarzı faktörleri etyolojik faktörler arasında yer almaktadır (5-6). Obezite tartışmalı bir konu olmakla birlikte obezitenin renal hücreli karsinomdan koruyarak obez hastalarda daha iyi prognoz sağladığını bildiren yayınlar da mevcuttur (7). Birinci derece akrabalarında renal hücreli karsinom izlenen hastalarda renal hücreli karsinom açısından artmış riske sahiptir (8,9). En etkili profilaksi ise sigara ve obeziteden kaçınmaktır.

Böbrek tümörleri çoğunlukla asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan ultrasonografik inceleme veya bilgisayarlı tomografide tesadüfen tanı konulurlar. Ancak bazen basıya sekonder ağrı, hematüri,abdominal kitle ve hipertansiyonla kendini belli eder ve cerrahi girişim gerektirebilirler. Günümüzde böbrek kitleleri, görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak gittikçe artan sıklıkta insidental ve küçük boyutlu olarak saptanmaktadır(10). Saptanan bu insidental kitleler daha küçük hacim, evre ve dereceye sahip olup semptomatik hastalara göre daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir. Asemptomatik hastalarda saptanan bu kitlelerin yaklaşık %20'si benign niteliktedir ve hastaların yaklaşık %50 gibi azımsanamayacak bir kısmını birçoğu çeşitli komorbiditelere sahip ve radikal bir cerrahi girişim için uygun olmayan 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır (11,12). Bu kitlelerin büyük çoğunluğu (>%60) 4 cm'den küçüktür (11). Gelişmiş radyolojik yöntemlere rağmen bütün kitlelerin radyolojik olarak benign –malign ayırımı yapılması olası değildir. Özellikle onkositom ve bazı anjiyomiyolipom türleri gibi benign kitlelerde tanı koymak zordur (13). Bu kitlelere yapılan cerrahi eksizyon hem tedavi hem de patolojik tanıya olanak sağlamaktadır.

Ancak giderek artan oranda saptanan küçük kitleler, radyofrekans ablasyon ya da kriyoterapi

gibi alternatif tedavi yöntemlerinin ortaya çıkması,eksizyon yapılmaksızın tanı ihtiyacını doğurmuştur(14). Bu tedavi yöntemleri gittikçe popülerlik kazanmalarına rağmen halen standart değildir. Bu süreçte karar vermede perkütan renal kitle biyopsisi yardımcı olabilir. Çalışmamızda kliniğimizde böbrek biyopsisi yapma kararımızı etkileyen faktörler ve sonuçlarını irdeledik.

## 2-GENEL BİLGİLER

### BÖBREK TÜMÖRLERİNDE SINIFLAMA

Böbrek tümörleri histolojik kökenine göre, patolojik davranışına göre, radyolojik görünümüne göre, ailesel özelliklerine göre çeşitli sınıflamalar altında incelenmiştir.

- 1. Histolojik kökenine göre sınıflama:** İlk defa bu tarz sınıflama geniş olarak Deming ve Harvard (15) tarafından 1970’de öne sürülmüş ve kitaplarda yer almıştır. Böbrek tümörlerini 11 alt başlık altında; renal kapsül, renal parankim (matür, immatür), renal pelvis epiteli, kistler, vasküler, nörojenik, heteroplastik doku, mezenkimal, pararenal, perirenal ve sekonder tümörler olarak sınıflamışlardır (Tablo-1). Ancak bu çok geniş bir sınıflama olmuştur. Nörojenik tümörler, sekonder ve heteroplastik dokuları da içeren geniş bir yelpazede ve tüm çeşitleri ile kistleri de içermektedir. Nefroblastom hem nörojenik tümörler hem de para/peri renal tümörler içerisinde sayılmaktadır. Konnektif doku tümörleri de iki başlık altında tekrarlanmaktadır. Hem bu karmaşıklığı gidermek hem de kolay anlaşılması için Glenn tarafından 1980’de sadeleştirilmiştir (Tablo-2) (16). Bu sınıflama hem histolojik kökeni hem de patolojik davranışı aynı başlık altında özetlemektedir.

Bu perspektiften yapılmış en güncel ve kapsamlı sınıflama Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2002’de yapılan sınıflamadır (17). Ağırlıklı olarak embriyolojik köken ve histolojik alt tiplere göre sınıflanmıştır (Tablo-3).

- 2. Patolojik davranışına göre sınıflama:** Glenn tarafından sadeleştirilen sınıflama bir yönüyle histolojik ama bir başka açıdan da benign malign ayırımı yapan bir sınıflamadır. Barbaric 1994’de iki tür sınıflama yapmıştır (18). Bunlardan biri

tümörleri benign, malign ve inflamatuvar olarak ayırmıştır (Tablo-4).

**3. Radyolojik görünümüne göre sınıflama:** Barbaric tarafından yapılan diğer

sınıflamada ise tümörler radyolojik görünümüne göre basit kist, komplike kist, yağ içerikli tümörler ve diğerleri olarak ayrılmıştır (Tablo-5) (18). Ayrıca yine kistler için Bosniak tarafından tarif edilen radyolojik görünüme göre bir sınıflama da mevcuttur (19). Bu sınıflama ile kistik yapılar radyolojik görünümüne göre malign olma riski değerlendirilmektedir (Tablo-6) (20).

**BHK’de alt gruplara sınıflama:** Malign böbrek tümörlerinin en sık görüleni BHK öncelikle ailesel ve sporadik olarak sınıflandırılmıştır. Ailesel BHK sendromları Tablo-7’de özetlenmiştir. Güncel bir sınıflamada BHK histolojik kökenine göre konvansiyonel, kromofilik, kromofobik, toplayıcı sistem ve diğerleri olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-8) (20).

**Tablo-1. Böbrek tümörlerinin sınıflaması**

Grup	Alt grup
Renal kapsül tümörleri	Fibrom Leyomyom Lipom Karışık
Matür renal parankim tümörleri	Adenom Adenokarsinom Hipernefroma Böbrek hücreli kanser Alveolar karsinom
İmmatür renal parankim tümörleri	Nefroblastoma (Wilms tümörü) Embriyonik karsinom Sarkom
Vasküler tümörler	Hemanjiyom Hamartom Lenfanjiyom
Renal pelvisin epitelyal tümörleri	Transizyonel hücreli papillom Transizyonel hücreli karsinom Skvamöz hücreli karsinom Adenokarsinom
Kistler	Soliter

	Unilateral multipl Kaliksiyel Piyojenik Kalsifiye Tubüler ektazi Tübero skleroz Kistadenom Dermoid Pararenal veya perirenal kistler	Renal hidrosel Lenfatik Wolfian
	Malign	
Nörojenik tümörler	Nöroblastom Sempatikoblastom Schwannom	
Heteroplastik doku tümörleri	Adipoz Düz kas Adrenal kalıntılar Endometriyozis Kartilaj Kemik	
Mezenkimal tümörler	Konnektif doku Osteojenik sarkom Adipoz doku Fibrosarkom Kas doku	Fibrom Fibrosarkom Lipom Liposarkom Leiomyom Leiomyosarkom
Pararenal, perirenal solid tümörler	Lipom Sarkom Liposarkom Fibrosarkom Lenfanjiyosarkom Kanser Teratom Lenfoblastom Nöroblastom Hodgkin hastalığı	
Sekonder tümörler	Kanser Sarkom Blastom Granulom Timoma Testiküler Renal	



**Tablo-2. Basitleştirilmiş böbrek tümörü sınıflaması**

Grup	Alt grup
Benign tümörler	Renal kapsül Renal parankim Vasküler tümörler Kistik lezyonlar, displazi, hidronefrozis Heteroplastik, mezenkimal tümörler Gerçek onkositoma
Renal pelvis tümörleri	Benign papillom Transizyonel, skuamöz hücreli karsinomlar ve adenokarsinom
Pararenal tümörler	Benign Malign
Embriyonik tümörler	Nefroblastom (Willms tümörü) Embriyonik, mezotelyomatöz tümörler Sarkomlar
Nefrokarsinom	Böbrek hücreli karsinom, adenokarsinom, “hipernefroma” Papiller kistadenokarsinom
Diğer malign tümörler	Primer Mezenkimal Hemanjioperisitom Myelom Sekonder Metastatik lezyonlar

**Tablo-3. Dünya Sağlık Örgütü - 2002 sınıflamasına göre böbrek tümörleri**

Grup	Alt Grup
Böbrek Hücreli tümörler	Berrak hücreli BHK Multiloküler berrak hücreli BHK Papiller BHK Kromofob BHK Bellini toplayıcı kanalı karsinomu Renal medüller karsinom Xp11 translokasyon karsinomları Nöroblastoma eşlik eden karsinom Müsinöz tubüler ve iğsi hücreli karsinom Sınıflanmamış BHK Papiller adenom Onkositom
Metanefrik tümörler	Metanefrik adenom Metanefrik adenofibrom Metanefrik stromal tümör
Nefroblastik tümörler	Nefrojenik artıklar Kistik kısmen ayrılmış nefroblastom Nefroblastoma
Mezenkimal tümörler	Sıklıkla çocuklarda Berrak hücreli sarkom görülenler Rabdoid tümör

	Sıklıkla görülenler	erişkinlerde Konjenital mezoblastik nefroma Bebeklerde kemikleşmiş renal tümör Leiyomyosarkom (renal veni de içeren) Anjiosarkom Rabdomyosarkom Malign fibröz histiyositoma Hemanjioperistoma Osteosarkom Anjiomyolipom (epiteloid alt tipi var) Leiyomyom Hemanjiyom Lenfanjiyom Juxtaglomerüler hücreli tümör Renomedüller interstisyel hücreli tümör Schwannom Soliter fibröz tümör
Mezenkimal ve epitelyal karışık tümörler	Kistik nefroma Epitelyal ve stromal karışık tümör Sinoviyal sarkom	
Nöroendokrin tümörler	Karsinoid Nöroendokrin karsinoma Primitif nöroektodermal tümör Nefroblastoma Feokromositoma	
Hematopoetik ve lenfoid tümörler	Lenfoma Lösemi Plazmasitom	
Germ hücreli tümörler	Teratom Koryokarsinom	
Metastatik tümörler		

**Tablo-4. Patolojik özelliklerine göre böbrek tümörleri sınıflaması**

Patolojik özellik	Grup	Alt grup
Malign	Böbrek hücreli kanser	Berrak hücreli Papiller Kromofobik Toplayıcı kanal
	Ürotelyum kaynaklı	Transizyonel hücreli kanser Skvamöz hücreli kanser Adenokarsinoma
	Sarkom	Leiyomyosarkom Liposarkom Anjiyosarkom Hemanjioperistom Malign fibröz histiyositoma

	<p>Willms tümörü Primitif nöroektodermal tümör Karsinoid Lenfoma Lösemi Metastazlar Komşu neoplazmın invazyonu</p>	<p>Sinoviyal sarkom Osteojenik sarkom Berrak hücreli sarkom Rabdomyosarkom</p>
Benign	<p>Basit kist Anjiyomyolipoma Onkositom Renal adenom Metanefrik adenom Kistik nefroma Epitelyal-stromal karışık tümör Reninoma (JG hücreli tümör) Leiyomyom Fibrom Hemanjiyom Vasküler Psödötümör</p>	<p>Renal arter anevrizması Arteriyovenöz malformasyon</p>
İnflamatuar	<p>Abseler Fokal pyelonefrit Ksantogranulomatöz pyelonefrit Enfekte renal kist Tüberküloz Romatik granulom</p>	

**Tablo-5. Radyolojik görünümüne göre böbrek tümörlerinin sınıflaması**

Radyolojik görünüm	Grup	Alt grup
Basit kist	<p>Kist Multipl kist Peripelvik kist Kaliksiyel divertikül Hidronefrozis</p>	
Kompleks kist	<p>Kistik nefroma Kistik Böbrek Hücreli Kanser Hemorajik kist Enfekte kist Renal abse Septalı kist Hidrokaliks Kistik Wilms tümörü</p>	

	Epitelyal-stromal karışık tümör Damarsal Tüberküloz	Renal arter anevrizması Arteriyovenöz malformasyon
Yağlı tümörler	Anjiyomyolipom Lipom Liposarkom	
Diğerleri	Böbrek Hücreli Kanser Sarkomlar Lenfoma, lösemi Metastazlar Lobar nefroni Abseler Tüberküloz Ksantogranulomatöz pyelonefrit Ürotelyum kaynaklı tümörler  Willms tümörü Onkositom Renal adenom Metanefrik adenom Reninom (JG hücreli tümör) Leyomyom Fibrom Hemanjiyom Karsinoid Primitif nöroektodermal tümör	Transizyonel hücreli kanser Skvamöz hücreli kanser Adenokarsinoma

**Tablo-6. Bosniak böbrek kisti sınıflaması**

Sınıf	Özellik	Malignite riski
I	Su yoğunluğunda, homojen, septa veya kalsifikasyon veya solid komponent içermeyen, ince duvarlı, kontrast tutmayan	Yok
II	Hiperdens lezyon ( $\leq 3$ cm), ince septa, septa ya da duvarlarda ince kalsifikasyon, enfekte ya da yoğun kistler	%3-5
II F	Hiperdens lezyon ( $> 3$ cm), düzgün sınırlı, belirgin kontrast artışı izlenmeyen, multiple ince septa, minimal düzgün duvar kalınlaşması izlenebilir, kalsifikasyonlar kalın veya nodüler olabilir ancak belirgin kontrastlanma yoktur.	%5-10
III	Düzensiz sınırlar, kalınlaşmış septa, düzensiz kalsifikasyon	%50
IV	Düzensiz, kabalaşmış sınırlar, kontrast tutan solid içerik	%75-%90

**Tablo-7. Ailesel böbrek tümörü görülen sendromlar**

Sendrom	Gen	Protein	Kromozom	İlgili böbrek tümörleri
Von Hippel-Lindau	VHL	pVHL	3p25-26	Multiple, bilateral berrak hücreli BHK, renal kistler
Ailesel Papiller BHK	c-met	HGF-R	7q31	Multiple, bilateral papiller BHK tip 1
Ailesel leiomyom ve BHK	FH	FH	1q42-43	Papiller BHK, tip 1 olmayan
Birt-Hogg-Dube	BHD1	Folikülin	17p11.2	Multiple kromofob BHK, konvansiyonel BHK, hibrid onkositoma, papiller BHK, onkositik tümörler
Tuberoskleroz	TSC1 TSC2	Hamartin Tuberin	9q34 16p13	Multiple bilateral anjiyomyolipom, lenfojiyolemyomatozis
Kromozom 3 translokasyonu	Bilinmiyor			Multiple, bilateral berrak hücreli BHK

**Tablo-8. Böbrek hücreli kanserin histolojik sınıflaması**

Histoloji	Sıklığı (%)	Alt tip	Genetik faktörler
Konvansiyonel	70-80	Berrak hücreli Granüler Karışık	3p delesyonu VHL mutasyonu 8p, 9q ve 14q kaybı 5q kazanımı
Kromofilik (papiller)	10-15	Tip 1 Tip 2	7,17 trizomi c-met anomalisi 14 ve Y kaybı 12, 16, 20 kazanımı
Kromofobik	3-5	Tip 1 – klasik Tip 2 – eozinofilik	1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 kaybı
Toplayıcı kanal	1	Medüller hücreli	1, 6, 8, 11, 18, 21, Y kaybı 7, 12, 17, 20 kazanımı
Sınıflandırılmamış	1		Tanımlanmamış

## BENİGN BÖBREK TÜMÖRLERİ

### BASİT BÖBREK KİSTLERİ

Basit kistler en sık görülen benign renal kitlelerdir. Doğum ile 18 yaş arasında insidansları oldukça sabit olup %0.1 ile %0.45 arasında değişir (21). Erişkinde ise sıklık yaş ile artmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan çalışmalarda 40 yaşında insidans %20, 60 yaş sonrası ise %33 olarak bulunmuştur (22). Otopsi çalışmalarında ise 50 yaş sonrası insidans %50 olarak gösterilmiştir (23). Çoğu çalışmada belirtilmemesine rağmen erkeklerin kadınlardan daha çok etkilendiğine dair görüşler mevcuttur (22,23). Basit böbrek kistleri genellikle unilateral ve soliterdir ancak bilateral ve multiple de olabilirler. Daha çok renal kortekste gelişirler. Çoğunlukla oval ya da yuvarlak olup, tek katlı yassı veya kübik epitel ile döşelidirler. İçleri berrak ya da saman renginde transüda vasfında sıvı ile doludur. Duvarları değişik kalınlıklarda fibröz bir yapıya sahip olup renal eleman içermezler. Başlangıçta nefronun bir kısmından türeyebilirlerse de nefronun hiçbir yeriyle bağlantıları olmadığı bilinmektedir. Etyolojileri tam olarak açıklanmamış olsa da distal tubuller ve toplayıcı kanallardaki ektazi ve kistik dilatasyonlardan köken aldığı düşünülmektedir (24). Basit kistlerin çapları genellikle 2 cm'den küçük olmakla beraber, 1cm'den küçük olabildikleri gibi, 10 cm'den büyük de olabilirler (25). Basit kistlerin büyüme eğilimleri hakkında zıt görüşler bildiren değişik çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli takiplerde kist çapının arttığına dair bulguların yanı sıra kist çapında bir değişiklik olmadığını belirten görüşler de mevcuttur (21,26) Basit böbrek kistleri genellikle asemptomatik olup sıklıkla otopside ya da diğer hastalıklar nedeniyle yapılan radyolojik araştırmalar esnasında insidental olarak tespit edilmektedir. Bununla birlikte abdominal kitle yada ağrı, piyelokalisiyel sisteme rüptüre olduklarında hematüri ve bası nedeniyle segmental bir iskemiye neden olduklarında hipertansiyon ile ortaya çıkabilirler (26,27,28). Büyük çaptaki kistler kalisiyel yada pelvik obstrüksiyona sebep olabilirler. Klasik basit benign kistlere ultrasonografi (USG) ile rahatlıkla tanı konabilir. USG de aşağıdaki kriterlerin olması basit benign kisti düşündürmelidir (29):

- 1 İnternal ekolarının olmaması
- 2 Keskin sınırlı, düzgün, ince ve net bir duvar
- 3 Ses dalgalarının kist içinden geçerek arka duvarda iyi bir akustik şiddetlenme meydana getirmesi
- 4 Küresel yada hafif oval olarak izlenmesi

Bu kriterlerin hepsi mevcutsa malignite olma şansı düşüktür (30,31). Bu kriterler

saptanamadığında, örneğin septasyonlar, düzensiz yada kalınlaşmış kenarlar, kalsifikasyonlar veya şüpheli alanlar mevcutsa BT, magnetik rezonans görüntüleme (MRI) veya iğne aspirasyonu gibi ileri incelemelere ihtiyaç duyulur (32). Kümelenmiş bir kist yığınının olması da BT ile incelemeyi gerektiren başka bir durumu oluşturur. Çünkü orada gizlenmiş küçük bir kanser odağı bulunabilir.

Basit bir kist için BT kriterleri USG de kullanılanlara çok benzer:

1. Keskin, ince, belirgin net bir duvar ve sınırlar
2. Küresel yada hafif oval şekil
3. Homojen içerik

Kist içeriğinin yoğunluğu -10 ile +20 Hounsfield ünitesi (HU) arasında değişir ve suyun yoğunluğuna eşittir. Ayrıca kontrast madde enjeksiyonundan sonra yoğunluk değişmemeli, şiddetlenme olmamalıdır. 20 HU dan daha düşük yoğunlukta kontrastlı tarama yapıldığında maligniteye rastlanmamakla birlikte, gerçekten benign olan basit bir böbrek kistinde yoğunluk 20 ile 90 HU arasında değişen çok yoğun bir içerik de olabilir (33). Bunlarda yapılan kontrastlı incelemelerde şiddetlenme olmaması ve USG ile BT kriterlerinin tam olması ile benign kist tanısı tam olarak konabilir. Bu gibi yüksek yoğunluklu kistlerde intravenöz kontrast madde enjeksiyonu özellikle gereklidir. Kistlerde kan damarı bulunmadığı ve direkt olarak nefronlarla bağlantıları olmadığından kontrast sonrası görüntüleri de şiddetlenmemelidir. Şiddetlenme varsa vasküler dokuyu yada sıvıya kontrast madde karışmasını düşündürür (33).

Kalın bir duvar, septasyon, kalsifikasyon, nonhomojen veya hiperdens sıvı yada internal ekolar içeren sıvı varlığında basit kist dışındaki olasılıklar akla getirilmelidir. Bunlar komplike kist (hemoraji, enfeksiyon yada kalsifikasyon içeren kistler) olabileceği gibi kistik neoplaziler de olabilirler. Enfekte olmuş bir kist duvarı kalınlaşmış veya kalsifiye olmuş olabilir. Enfeksiyon veya malignite olmadan da kalsifikasyonlara rastlanabilir. Basit böbrek kistlerinin %1-3'ü kalsifiyedir (34,35). Bu kalsifikasyon çoğu zaman hemoraji, enfeksiyon yada iskemiye sekonder oluşur (33). Ayrıca basit kistlerin %6'sının kanayabildiği bilinmelidir (36,37). Özetle kistik renal kitlelerin değerlendirilmesinde USG tanı aracı olmamalıdır. Ancak kompik kist varlığında BT ve/veya MRI ile değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Lezyonun vaskülaritesini ortaya koyan kontrastlanma MRI ile iyi değerlendirilebildiğinden kistik renal kitlerin değerlendirilmesinde MRI yararlıdır (39). MRI'nın BT ile karşılaştırıldığında daha iyi bir kontrast rezolüsyonu olduğu ve bazen eşzamanlı olarak yapılan BT de görülemeyen bulgular olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Malignite ekarte edildiğinde asemptomatik basit kistlerin tedavi edilmesi gerekmez. Benign

basit bir kist piyelokalisiyel bir obstrüksiyon yada hipertansiyona yol açıyorsa, ciddi ağrıya neden oluyorsa cerrahi girişim düşünülür. Cerrahi olarak unroofing yapılarak yada perkütan kist aspirasyonu ile sorun çözülebilir. Ancak çoğu zaman aspirasyon sonrası kist sıvısı yeniden toplanabildiği için aspirasyon sonrası kist içine yapılan sklerozan madde enjeksiyonları nüksleri azaltmaktadır. Bu amaçla glukoz, fenol, saf alkol ve iophendylate gibi maddeler kullanılmış fakat hiçbirisi yeterince etkili bulunmamıştır (40). Ancak bizmut fosfat ile yapılan sklerozan çalışmalar üzerinde düşünölmeye değer bir yöntem olarak kabul edilmiştir (40). Artık günümüzde inatçı tekrarlayan basit kistlere perkütan rezeksiyon ve internal marsupializasyon veya transperitoneal yada retroperitoneal laparoskopik unroofing yapılması daha etkin ve popüler yaklaşımlar olarak görölmektedir (41,42). Bosniak 1986'da kistik renal kitlelerin tanısında ve tedavilerine yaklaşımın belirlenmesinde renal kitlelerin BT bulgularına dayanan bir sınıflama önermiştir. Son 20 yıldır elde edilen yeni deneyim ve bulgular ile Bosniak renal kist klasifikasyon sistemi güncellenmiş ve yeniden düzenlenmiştir (38). Lezyonların morfolojik ve kontrastlanma özellikleri kullanılarak her lezyon 1'den 4'e kadar ilgili tedavi önerileri ile birlikte sınıflandırılmıştır. Bunlar Kategori I, II, II F, III ve IV'dür (Tablo 9). Kategori I ve II lezyonlar için daha ileri inceleme gerekmez. Kategori II F lezyonların benign olduğunu ispatlamak için takip edilmesi gerekirken, kategori III ve IV lezyonlar ise cerrahi olarak tedavi edilirler. Orijinal klasifikasyon sistemindeki başlıca değişikliklerden biri, kategori II'den biraz daha kompleks ancak kategori III için yeterli kompleksliliği olmayan kitlelerin toplandığı kategori II F'in sisteme dahil edilmesidir (43,44,45). Bu kategori benign kategori III böbrek kistlerinin çıkarılmasıyla elde edilen deneyimlere dayanarak ortaya konmuştur. Kategori II F lezyonlar iyi sınırlı ve multiple ince septalar veya duvarlarında minimal düzgün kalınlaşma yada ölçülebilir kontrastlanma olmadan septa içerebilen kistlerdir. Ayrıca kalın, nodüler ve düzensiz kalsifikasyonlar gösterebilirler. Ancak stabilitelerini göstermek ve benign olduklarını kanıtlamak için BT ile takipleri gerekmektedir. Bu yaklaşım ile %95'den fazla hastada gereksiz cerrahi müdahaleden kaçınıldığı gösterilmiştir (43). 2005 Bosniak sınıflandırılmasında başka bir değişiklik kalsifikasyonların kistik renal kitle tanısında oynadığı rol üzerinde olmuştur. Önceleri lezyon içerisindeki kalın, nodüler, düzensiz kalsifikasyonlar lezyonu kategori III'e sokarken artık bunun önemli olmadığı ve lezyon içindeki kontrastlanmanın olup olmamasına bağlı olarak kategori III'e sokulması gerektiği kabul edilmiştir. Başlangıçtan beri değişmeyen tek faktör lezyon kontrastlanmasının önemi. Cerrahi lezyonu cerrahi olmayandan ayırt etmede en önemli faktör doku vaskülaritesinin olup olmadığıdır ki bu kontrastlanma ile belirlenmektedir. Kategori I, II ve II F lezyonlarda ölçülebilir bir kontrastlanma yoktur. Ancak bu lezyonların kontrastlı ve kontrastsız görüntüleri karşılaştırıldığında ince düz bir septa ve duvarlarında



subjektif bir kontrastlanma olduğu görülebilir. Bu sezilebilir kontrastlanma olarak adlandırılmıştır (38). Kategori II F ve III arasında ayırım yapmak bazı olgularda zor olabilmektedir. Bu gibi olgularda lezyonu, özellikle parsiyel nefrektomi için uygunsa, daha yüksek kategoriye sokmak uygundur. Kategori II ve II F arasında bir şüphe olduğunda ise lezyonu takip protokolüne almak yerinde olur.

Diğer taraftan son yıllarda intermediate kistik renal kitlelerin değerlendirilmesinde perkütan biyopsilerin yapıldığı bilinmektedir (46). Şüpheli kronik bir renal apse veya enfekte renal kistlerde yada cerrahi riski yüksek hastalarda tanı için uygun olsa da, kistik renal biyopsi örneklerine bütünüyle güvenilemez. Son olarak, Bosniak renal kist klasifikasyonu hastanın

**Tablo 9.** Bosniak Renal Kist Klasifikasyon Sistemi

Kategori	Tanımlama
I	Basit benign kist. İnce duvarlı olup septa, kalsifikasyon veya solid komponent içermez. Su dansitesinde ve kontrast tutulumu yok. Takip gerektirmez.
II	Birkaç adet sezilebilir kontrastlanma gösteren ince septa içeren basit benign kist. Duvar veya septada ince kalsifikasyon yada kısa bir segmentte hafifçe kalınlaşmış kalsifikasyon olabilir. İyi sınırlı, kontrastlanmayan ve homojen olarak yüksek yoğunluklu <3 cm lezyonlar da bu gruba dahildir. İleri inceleme gerekmez.
II F	Multiple ince septa veya düzgün minimal kalınlaşmış bir duvar yada septa içeren kistler. Septa veya duvarlarında sezilebilir kontrastlanma olabilir ancak ölçülebilir kontrastlanma yoktur. Duvar ve septaları kalın ve nodüler kalsifikasyonlar içerebilir. Genellikle düzgün sınırlıdır. Ayrıca yüksek yoğunluklu ve kontrastlanmayan >3 cm lezyonlar da bu kategoridedir. Bu lezyonları benign kabul edebilmek için takip edilmeleri şarttır.
III	Kalınlaşmış, düzensiz veya düzgün duvar yada septaları olan, ölçülebilir kontrastlanma gösteren kuşkulu kistik lezyonlar. Benign olabilecekleri gibi (örneğin hemorajik yada enfekte kistler, multiloküle kistik nefroma) malign de olabilirler (kistik renal hücreli kanser, multiloküle kistik renal hücreli kanser gibi). Cerrahi olarak çıkarılmaları gereklidir.
IV	Kategori III'deki tüm kriterlerin yanı sıra duvar veya septumdan bağımsız olarak yumuşak doku komponentine sahip ve kontrastlanma gösteren malign kistik kitlelerdir. Cerrahi olarak çıkarılmaları gereklidir.

tedavi planının kistik renal kitlenin görüntü özelliklerine göre belirlenmesini önermekle birlikte, hastanın yaşı, komorbiditeleri, tıbbi hikayesi ve kitlenin böbrek içindeki lokalizasyonu gibi tanı ve tedaviyi etkileyebilecek faktörleri içermediğinden her vaka klinik faktörlere, görüntüleme bulgularına ve üroloğun deneyim ve becerisine göre ele alınmalıdır.

## ANJİOMYOLİPOM

Anjiomyolipom (AML) değişik oranlarda düz kas, yağ ve kalın duvarlı damarlardan oluşan benign böbrek tümörlerinden birisidir. AML'ların perivasküler epitelioid hücrelerden köken aldığı düşünülür. Otopsi çalışmalarında %0.3, populusyondaki USG taramalarında ise %0.13 oranında rastlanır. AML tüberoz sklerozlu hastaların yaklaşık olarak %50 ile %80'inde görülür (47,48). Tüberoz skleroz mental retardasyon, epilepsi, daha çok yüzde, yanaklarda görülen adenoma sebaceum şeklindeki cilt lezyonlarının yanı sıra retina, akciğer, karaciğer, pankreas, kemik ve böbreklerdeki AML'lar ile karakterize konjenital ve familyal bir hastalıktır. Tüberoz sklerozlu hastaların yanı sıra Von Recklinghausen hastalığı ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında da AML gelişebilmektedir (49). Tüberoz sklerozlu hastalarda ortalama görülme yaşı 30 olup kadın/erkek oranı 2/1'ken, tüberoz skleroz bulunmayan sporadik vakalarda görülme yaşı daha geç olup (ortalama 45 yaş) bunlarda kadın predominansı hakimdir (47,48).

Tüberoz sklerozlu hastalarda tümör tipik olarak multiple, bilateral ve küçük olarak izlenirken, sporadik olanlarda tek, unilateral ve büyüktürler. Bunun yanı sıra tüberoz sklerozlu hastalardaki AML'de büyüme daha hızlı olup semptom verme eğilimide daha yüksektir.

Eskiden genellikle semptomatik prezentasyondan sonra tespit edilen AML artık günümüzde değişik tıbbi nedenlerle giderek artan sıklıkta kullanılan görüntüleme yöntemleri sayesinde asemptomatik ve tesadüf olarak tespit edilebilmektedir. Yan ağrısı, hematüri ve palpabl kitle en sık görülen semptomlardır. Masif retroperitoneal kanama nedeniyle oluşan hipovolemik şok olguların %10'nda görülür ve en korkulan komplikasyondur (50). Hamilelik AML'de kanama riskini artıran bir faktördür. Nadiren hipertansiyon ve anemi de görülebilir.

Benign olarak kabul edilen AML'de malign transformasyon çok nadir olup AML'den köken alan leiomyosarkom ve multiple pulmoner nodüller şeklinde izlenen lenfanjioleiomyomatosis gibi olgular da rapor edilmiştir (51,52).

AML hiler lenf nodları, retroperiton, karaciğer, dalak ve renal vende olmak üzere ekstra renal olarak da izlenebilmektedir. Ancak bu durum metastaz olarak değil, hastalığın multisentrik orijinli olmasına bağlı bir durum olarak ele alınmalıdır (53,54).

Olguların çoğunda tipik radyolojik bulgular nedeniyle USG ve BT ile rahatlıkla tanı konulabilir. AML, USG de belirgin kenarlı, yüksek ekojenitede ve sıklıkla gölgelenmesi olan lezyonlar olarak görülürler. Gölgelenme renal hücreli kanserde (RHK) hiç olmadığı için AML için tipik bir bulgu olarak ortaya çıkar (55). Şüpheli olgularda yapılan BT kullanılabilecek en güvenli yöntemdir. İçerdiği yağ nedeniyle BT'de saptanan negatif yoğunluklar (-20 ile -80 HU) patogonomiktir (56). RHK'ler ise yağ içermezler. Literatürde yağ içeren 5 RHK olgusu rapor edilmiş olup bunların hepsinde kalsifikasyonlar mevcuttur. Halbuki AML'da kalsifi-

kasyon hiç yoktur (57). MRI tanı için başvurulanan diğer bir görüntüleme yöntemidir. Renal anjiyografilerde tanı için kullanılabilmekte olup, anevrizmal dilatasyonlar AML için tipiktir. AML içerdiği yağ, düz kas ve damar yapıları nedeniyle sarı-gri renkte görülen kapsüllü bir lezyon olup, sarkom türleri ile karışabilirler. Birçok AML’de sellüler atipi bölgeleri olup pleomorfizm, mitoz ve nekroz izlenebilir. HMB-45, MART-1, tyrosinase ve microphtalmia faktör gibi mela-nositik markerlar ile yapılan immuno boyamalar ile AML sarkomlardan ayırt edilebilir (58).

Yapılan alışmalar küçük tümörlerin yavaş büyüdüğünü ve hemoraji riskinin daha az olduğunu gösterdiği için genellikle 4 cm. den küçük AML takibe alınır (50). Altı aylık yada yıllık klinik değerlendirme ve görüntüleme yapılarak büyüme hızı ve klinik önemi belirlenir. Dört cm’den büyük tümörler özellikle semptomatikse cerrahiye adaydırlar. Kanama nedeniyle acil eksplorasyon gerekli olduğunda genellikle tedavi total nefrektomidir. Ancak hastalık bilateralse, tuberoz skleroz eşlik ediyorsa veya böbrek yetmezliği varsa parsiyel nefrektomi yada embolizasyon düşünülebilir.

### **BENİGN MULTİLOKÜLER KİST (KİSTİK NEFROMA)**

Eskiden çok değişik adlarla ifade edilen bu karakteristik böbrek lezyonu için son yıllarda kistik nefroma terimi daha popüler hale gelmiştir. Lezyon içindeki boşluklar kimi araştırmacılar tarafından lokl, kimileri tarafından da kist olarak nitelendirilmiştir. Bu lezyon kapsüllü, birbiri ve renal pelvis ile ilişkisiz ve birbirinden septalarla ayrılmış kistik yapılardan oluşmuştur. Lezyon genellikle unilaterale ve unifokaldir. Lezyon apı çoğu zaman 5 ile 15 cm. arasında değişmekle birlikte 30 cm. zerinde rastlanan olgular da vardır. Genellikle 4 yaş öncesi çocuklarda yada 30 yaş üzeri erişkinlerde olmak üzere bimodal görülür. Çocuklarda asemptomatik kitle ile ve erkeklerde daha sık olmak üzere kendini göstermekteyken, erişkinde kadın/erkek oranı 8/1 olup hematüri, karın veya yan ağrısı ile idrar yolu enfeksiyonları şeklinde bulgu verirler (59-60).

Lezyonlar kalın bir kapsülle çevrili olup lezyona komşu parankim genellikle basıya uğramıştır. Renal pelvise herniasyon olguların %10-20’sinde izlenir. Lokllerin çapları genellikle 1 mm. ile 3 cm. arasında olup ileri seröz bir sıvı ile doludur. Kistler kübik epitel ile döşelidirler.

Tanıda kullanılan USG ve BT gibi görüntüleme yöntemleriyle multikistik böbrek ile multiloküler kist ayırd edilebilir ancak ocuklarda Wilm’s tümöründen, erişkinde ise renal hücreli kanserden ayırd edecek güvenilir bir tanı ve görüntüleme yöntemi yoktur. Kistik nefromalar genellikle Bosniak kategori III olarak değerlendirildikleri için malignite şüphesi

verirler. Kistik nefroma benign olarak kabul edilmekle birlikte çocuklarda epitelyal, mezenşimal yada blastemal elemanların tek veya bir arada olduğu nefroblastom odakları; erişkindeyse sarkomatöz odaklar şeklinde olgulara eşlik edebilmektedir, o yüzden iyi bir patolojik inceleme şarttır (61,62).

Kistik nefromada malignite şüphesi bulunduğu için radikal nefrektomi ile tedavi edilir. Ancak lezyon lokalize ve iyi korunmuş doku mevcutsa parsiyel nefrektomi yapılabilir.

## **RENAL ADENOM**

Tübülopapiller adenom ve metanefrik adenom olmak üzere 2 grupta incelenirler. Klasik renal adenom olarak bilinen tübülopapiller adenom benign, soliter, parankimal lezyonlardır.

Tübüler veya daha sıklıkla papiller epitelden kaynaklanan küçük kortikal lezyonlardır.

Genellikle çapları 1 ile 3 mm. arasında olup nadiren 1 cm'i geçerler. Erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanırlar. Çoğu kez asemptomatiktirler (63-64). Uniform, asidofilik veya şeffaf aynı tip nükleus ve hüresel karakterleri taşıyan hücrelerden oluşurlar. Eskiden 3 cm. ve daha küçük renal epitelyal tümörler adenom olarak kabul edilirken, günümüzde tümör çapına bakılmaksızın şeffaf hücre histolojisi veya değişik derecelerde sellüler atipi gösteren tümörlerin adenom olarak kabul edilemeyeceği görüşü hakimdir (63,64). Bilgisayarlı tomografi (BT) veya renal arteriografi ile küçük adenokarsinomlardan ayrımları güç olduğu için tedavilerinde radikal nefrektomi veya uygun bir lokalizasyon varsa parsiyel nefrektomi düşünülebilir. Metanefrik adenom, klasik adenomlara göre daha büyük çapta (ortalama 5. 5 cm.) olan, kadınlarda daha sık rastlanan ve yan ağrısı, hematüri ve/veya ele gelen kitle ile ortaya çıkabilen benign tümörlerdir (65). Histolojik olarak sellüler bir stroma içinde bulunan ince tübül veya papiller elemanlardan meydana gelen bazofilik epitelyal hücreler olarak izlenirler. Hemoraji ve kist formasyonu gibi sekonder değişiklikler sıktır. Nadir olarak görülmeleri ve daha yeni tanınmaya başlamaları nedeniyle, benign kabul edilmelerine rağmen malign tümör ön tanısıyla çoğunlukla cerrahiye gitmektedirler.

## **ONKOSİTOM**

Onkositomlar benign renal kitlelerin % 3-7'sini oluşturur. Açık kahve renkli, düzgün kenarlı, genellikle ortasında skar dokusu bulunan, nekroz ve hipervaskülaritenin hiç gözlenmediği büyük çaplı (ortalama 4-6 cm.) tümörlerdir. Elli yaş sonrası daha sık görülürler. Erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenirler. Genellikle tek taraflı ve soliter olmakla birlikte multipl ve bilateral olabilirler (66,67). Tiroid, paratroid, tükrük bezleri ve surrenal bezde multisentrik olarak izlenebilirler (68). Çoğunlukla asemptomatik olup genellikle rastlantısal olarak teşhis

edilirler. Nadiren renal hücreli karsinom ile birlikte bulunabilirler (69).

Onkositomlar mikroskopik olarak uniform, eozinofilik stoplazmalı, büyük mitokondriler içeren hücrelerden oluşur. Mitoz nadirdir ancak sellüler atipi ve pleomorfizm bazı olgularda izlenebilir.

IVP, USG ve BT de onkositoma özgü tipik bir bulgu yoktur. Tanı ancak histopatolojik olarak konur. Ayırıcı tanıdaki zorluklar nedeniyle çoğu kez renal hücreli karsinom gibi radikal nefrektomi veya parsiyel nefrektomi ile tedavi edilirler ve kesin tanı ameliyat sonrası spesimende histopatolojik olarak konulur.

### **BÖBREĞİN DİĞER BENİGN TÜMÖRLERİ:**

**Leiomyoma:** Böbrek kapsülü veya peripelvik dokulardan gelişen benign yapıda ve genellikle 1 cm.'den küçük tümörlerdir. Çoğunlukla asemptomatik olup renal korteks yada kapsüler yerleşimleri vardır. Bazen ileri çapta büyüdüklerinde ağrı, hematüri, kitle gibi semptomlar verebilirler (70,71). Mikroskopik olarak iç hücreli tümörler olarak izlenirler, mitoz ve pleomorfizm görülmez. Mitoz ve pleomorfizm varsa rabdomyosarkomlar düşünülmelidir. Radyolojik görüntüleri çok değişken olduğu için (kistik, solid, komplike kist gibi) tedavilerinde lezyon büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmaktadır.

**Lipomlar:** Genellikle renal kortekste rastlantısal olarak tespit edilen küçük çaplı benign lezyonlar olup nadiren büyük çaplara ulaştığında semptomatik olabilirler (70). Renal lipom teşhisi koymadan önce anjiomyolipom, retroperitoneal lipomatöz tümörler ve pelvik/parapelvik lipomatosis gibi klinik olasılıklar akla getirilmelidir.

**Jukstaglomerüler tümör:** Benign bir böbrek tümörü olup genellikle aşırı renin yapımına bağlı hipertansiyonla ortaya çıkarlar ancak nadir olarak nonfonksiyone tipleri de vardır. Çoğunlukla yetişkinlerde izlenmekle birlikte çocukluk çağına da görülebilirler. Genellikle tek taraflı, soliter ve 3 cm.'den küçüktürler. Bu tümör renin salgıladığı için hipertansiyon ve hipokaleminin neden olduğu baş ağrısı, myalji ve halsizlik ön plandadır. Lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasını takiben hipertansiyon ortadan kaybolur (72,73).

Ayrıca **fibrom**, **lenfanjiom**, **hemanjiom** gibi mezenşimal dokulardan kaynaklanan benign böbrek tümörleri de nadir olarak görülürler.

## RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

### İNSİDANS

Her yıl dünyada 100 000'den fazla insan renal hücreli karsinom nedeniyle ölmektedir. En yüksek insidans İskandinav ve Kuzey Amerika ülkelerindedir. İnsidans Afrika'da düşük olmasına rağmen Amerikalı beyaz ve siyah ırklar arasında fark görülmemiştir. Amerikan verilerine göre insidansın her yıl arttığı görülmektedir. Son 20 yılda insidans 100 000 de 6,1'den 9,3'e çıkmıştır (74). Renal hücreli karsinom Amerika'da 6. En sık görülen kanserdir (75). Hastalar RHK tanısı aldıktan sonra prognozları farklılıklar göstermektedir. Lokal ileri evre veya nodal tutulumu olan hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %38 kadar düşük olabilmektedir. (76,77)Klasik bilgi olarak RHK erkeklerde kadınlar oranla iki kat daha fazla görülmektedir. Genellikle 6.dekattan sonra görülen RHK 40 yaşın altındakilerde ve çocuklar da nadirdir (74).

### ETYOLOJİ

Böbrek hücreli kanserin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, tarihsel süreç içerisinde birçok risk faktörü suçlanmış ve bunlara yönelik koruma ve tedavi yöntemleri sunulmuştur. Örneğin 1970 yılında Murphy ve Mostofi bu kanserin renal adenomlardan geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu teori henüz kanıtlanmamıştır. Deney hayvanlarında bazı virüslerle böbrek adenomu ve böbrek hücreli kanser oluşturulmuş ancak insanlarda bu durum aynı şekilde kanıtlanamamıştır. Dişi Suriye hamsterlerine uzun süre östrojen verilmesi ile böbrek kanseri oluşturulduğu için, böbrek hücreli kanserlerin etyolojisinde östrojenin rolü olabileceği kabul edilerek, uzun yıllar boyunca böbrek hücreli kanser tedavisinde anti-östrojen ve progestojenik ajanlar kullanılmıştır (78). Günümüzde bu görüş kabul görmemektedir.

Diğer bütün kanserlerde olduğu gibi, birçok çevresel kimyasal karsinogen, sigara-tütün ve hereditenin böbrek hücreli kanserdeki rolleri araştırılmıştır ve bu araştırmalar günümüzde de devam etmekte olup bazı önemli kanıtlara ulaşılmaktadır. Moleküler biyolojideki baş döndürücü gelişmeler, insan genomunun büyük oranda anlaşılması ve yüz binlerce insan üzerinde on yıllar boyu yapılan epidemiyolojik çalışmalar, böbrek hücreli kanserdeki risk faktörlerini ortaya koymak için kısmen de olsa bir kapı aralamış bulunmaktadır. Bugün için böbrek hücreli kanser familial ve sporadik olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır.

Günümüzde bilimsel olarak en çok kabul gören ve kısmen de kanıtlanan risk faktörleri obezite, sigara kullanımı, son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz ile böbreğin edinsel kistik hastalıkları olarak ele alınmaktadır.

Genel olarak bu kanser için risk faktörleri üç grupta ele alınmaktadır. (Tablo-10) ayrıca böbrek hücreli kanserin genel popülasyonda görülme sıklığı ile risk faktörlerinin bu kanseri kaç kat arttırdığı tablo-11’de gösterilmiştir. (79-80)

TABLO-10 Sporadik böbrek hücreli kanser için risk faktörleri

YAŞAM TARZI/DİYET	ÇEVRESEL FAKTÖRLER	DİĞER FAKTÖRLER
Sigara ve tütün	Kadmiyum	Uzun dönem diyaliz
Obezite	Klorlu çözücüler	Hipertansiyon
Yağdan zengin gıda	Petrol-kimya ürünleri Asbestozis	Uzun dönem analjezik kullanımı

TABLO-11 Sporadik böbrek hücreli kanserde risk faktörlerinin genel popülasyona göre rölatif risk oranları

RİSK FAKTÖRÜ	KANSER ARTTIRMA DERECESİ
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz	32kat

Son dönem böbrek yetmezliği ile birlikte edinsel kistik hastalık	>100 kat
Obezite	3,6 kat
Sigara ve tütün kullanımı	2,3 kat
Hipertansiyon	1,4 kat
Kuru temizlemede çalışan işçiler	1,4 kat
Hipertansiyon olmaksızın diüretik kullananlar	1,3 kat
Trikloretilene maruz kalma	1 kat
Uzun dönem fenasetin kullanımı	1,1-6 kat
Polikistik böbrek hastalığı	0,8-2 kat
Kadmiyuma maruz kalma	1,3-9 kat
Arsenik maruziyeti	1,6 kat
Asbestozis	1,1-1,8 kat

---

---

Son dönemlerde kanserden korunmak için kurulmuş olan uluslararası dernek ve kuruluşların çok sayıda insan üzerinde yaptığı uzun dönem epidemiyolojik araştırmalar, yaşam tarzının çok önemli olduğunu ve birçok risk faktörünün yaşam tarzı ile ilişkili olduğunu, yaşam tarzının değiştirilmesi ile böbrek hücreli kanser riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir. Örneğin düzenli egzersiz yapmanın, sebze meyveden zengin yağdan fakir



gıdalarla beslenmenin obeziteyi, sigara kullanımını ve diyabet gelişimini azaltarak böbrek hücreli kanser gelişme riskini azaltabileceği iddia edilmektedir (80,81).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda başta RHK olmak üzere, birçok organda kanser görülme insidansının arttığı artık bilinen bir gerçektir. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği olan ve özellikle diyalize giren hastalarda edinsel böbrek kistik hastalığı görülme sıklığı artmaktadır. Üç yıl kadar diyaliz gören hastaların %10-20'sinde, 5 yıl tedavi görenlerin %40-60'ında, 10 yıl ve daha fazla tedavi edilenlerin ise %90'ından fazlasında edinsel böbrek kisti gelişmektedir. Böbrek yetmezliği olup kisti olmayan hastalarda RHK gelişme insidansı %4,2-5,8 iken, yalnızca edinsel böbrek kisti olanlarda bu oran % 3-7'dir. Böbrek yetmezliği ile birlikte edinsel böbrek kisti olduğunda bu oran dramatik şekilde artarak genel popülasyona göre RHK gelişme riski 100 kat artmaktadır. Bu hasta grubunda neden bu kadar yüksek oranda RHK geliştiği patogenezi aydınlatılamamakla birlikte, bir takım mekanizmaların rol alabileceği speküle edilmiştir. Bu mekanizmalar; hücresel ve hümöral immünitede azalma, serbest oksijen radikallerini sentezinde artış, antioksidan mekanizmalarda zayıflama, kronik üriner infeksiyonlara bağlı olarak fagositik aktivitede artış ve serbest radikallerin artmasına bağlı olarak DNA hasarı ve mutasyon oranlarının artması, primer glomerüler hastalık veya renal transplantasyondan dolayı immünsüpresif tedavilerin yapılması, böbrek dokusunda heterosiklik aminler karsinojenik maddelerin birikmesi ve S-adenozilhomosistein gibi metil transferaz inhibitörlerinin birikimine bağlı olarak dokularda metilasyon bağımlı hücre onarımının zayıflaması olarak sıralanabilir. Son zamanlarda son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda gelişen edinsel kistlerin duvarında biriken okzalat kristallerinde kanser gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Sporadik böbrek hücreli kanserin önemli ikinci risk faktörü obezite olarak kabul edilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2012 Kılavuzu'nda sporadik böbrek hücreli kanser için en önemli risk faktörü obezite olarak bildirilmiştir ve genel popülasyona göre bu tümörü artırma riski 3.6 kat olarak belirtilmiştir (81).

Obezite ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için, birçok toplum bazlı vaka-kontrollü epidemiyolojik ve hastane çalışması ile birlikte prospektif çalışmalar da yapılmış bulunmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda soru formlarının hasta tarafından doldurulması ve hastaların genellikle daha düşük vücut ağırlığı bildirme eğiliminde olmaları, diğer bazı çalışmalarda vücut-kitle indeksi yerine bel çevresi veya kalça çevresi parametrelerin kullanılması gibi birtakım metodolojik farklılıklar, farklı risk oranlarının bildirilmesine, obezitenin yalnızca kadınlar açısından risk faktörü olduğuna, hatta obezitenin

böbrek kanseri için risk faktörü olmadığı gibi farklı sonuçların çıkmasına neden olmuştur. Ancak, Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırma Grubu (EPIC)'nin yaklaşık 350,000 Avrupalı üzerinde yapmış oldukları ve sonuçlarını yayınladıkları çalışma, obezitenin BHK için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (83). Bu çalışmada, kadınlarda obezite için kullanılan parametrelerin (Vücut-kitle indeksi, vücut ağırlığı, kalça çevresi, bel çevresi gibi) tümünün böbrek kanserini artırdığı gözlenirken, erkeklerde risk faktörü olarak yalnızca kalça çevresinin prediktif öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

Obezitenin böbrek kanserine yol açma mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, birkaç mekanizma ile böbrek kanserine neden olabileceği speküle edilmektedir. Obezlerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-I)'in artması ve bunların kanser uyarıcı moleküller olması, obezitenin hipertansiyon ve diyabete yol açması ve bu her iki hastalıkta da böbrek kanseri riskinin artması, ayrıca obezitenin östrojen düzeyini, glomerüler filtrasyon hızını ve renal plazma akımını artırması olası mekanizmalar olarak suçlanmaktadır (82, 83-84).

Sigara kullanımı ve tütün çiğneme, obeziteden sonra en önemli ikinci risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigarada bulunan yüzlerce kanserojen madde, diğer bir çok organda değişik rölatif risk oranları ile kansere yol açtığı gibi, böbrek hücreli kanserin gelişme riskini 1.4-2.3 kat artırmaktadır. Sigaradaki kanserojen maddelerin yanı sıra, sigara içenlerde hipertansiyon daha fazla görülmektedir. Hipertansiyon böbrek kanseri için ayrıca bir risk faktörü olduğundan, sigara indirek yolla da böbrek kanseri riskini artırmaktadır. Böbrek kanseri gelişme riski günde kullanılan sigara sayısı ve kullanma süresi ile direk bağlantılıdır. Sigaranın bırakılması ile risk azalmakta ve bu azalma oranı 10 yıldan sonra % 30'lara ulaşmaktadır. Tütün çiğnemenin sigara içilmesinden daha fazla risk taşıdığı bildirilmesine rağmen, genel görüş, her ikisinin de benzer oranlarda risk taşıdığı şeklindedir (85). Önceleri hipertansiyon ve diüretik kullanımının böbrek kanseri için farklı risk faktörleri olduğu bildirilmesine rağmen, ciddi yapılan son çalışmalar yalnızca hipertansiyonun risk faktörü olduğunu, diüretiklerin risk faktörü olmadığını göstermiş bulunmaktadır (86).

Fiziksel aktivitede bulunan insanlar, çevresel karsinojenlere maruz kalma olasılığı olan işçiler ve bu karsinojenlere maruz kalmadan düzenli spor ve egzersiz yapanlar olarak iki grupta ele alınmış, karsinojenlere maruz kalan işçilerde böbrek kanseri riski artmasına rağmen, ikinci grupta bu kanserin gelişme riskinin oldukça azaldığı saptanmıştır. Fiziksel aktivitenin, obezite, hipertansiyon, diyabet gibi böbrek kanseri için risk faktörü olan hastalıkları azaltmak ve bir kanser promotörü olan IGF-I düzeyini düşürmek yoluyla böbrek kanseri riskini azalttığı

speküle edilmiştir. Ayrıca düzenli egzersiz yapan insanların daha az sigara içtiği, sebze ve meyveden zengin beslendiği ve bu faktörlerin de böbrek kanseri riskini azaltmaya katkıda bulunduğu bildirilmiştir (80,87).

Kanada Kanser Epidemiyolojik Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmalar, kırmızı et ve yağdan zengin gıdalarla beslenmenin böbrek kanseri riskini artırdığı, sebze ve meyveden zengin gıdalarla beslenmenin ve düzenli E vitamini ile demir preparatları kullanmanın kanser riskini % 32 oranında azalttığını göstermiştir (88). Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırma Grubu (EPIC)'nin çalışması ise, total sebze ve meyve tüketiminin böbrek kanserini artırmadığını, ancak bundan sebze ve meyveden fakir beslenenlerde bu kanserin görülme riskinin artacağı sonucunun çıkarılamayacağını bildirmiştir (89).

Son olarak alkol tüketimi ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara baktığımızda, çoğunda aralarında herhangi bir ilişki saptanmaz iken, birinde alkol tüketiminin yalnızca kadınlarda böbrek kanseri riskini azalttığı, birinde ise alkolün ağır sigara içicilerinde böbrek kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir. Ancak kanser riskini azalttığını bildiren yazarlar, bu sonuçlara kuşku ile bakılması gerektiğini belirtmektedirler (90).

## PATOLOJİ

Böbrek tümörleri patolojik değerlendirmesi immüno histokimyasal ve sitogenetik çalışmaların artması ve beraberinde gelen değişiklikler ile birlikte yapılan çalışmalar neticesinde sınıflamalarda zaman içinde değişim göstermiştir. 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu değişimlere bağlı sınıflamasını ortaya koymuştur (91).

Tablo-12: Böbrek Hücreli Karsinomun Histolojik Altgrupları (EAU Guidelines 2015)

Subtip	İnsidans	Genetik alterasyon
Şeffaf hücreli	% 80-90	Von Hippel Lindau(VHL) gen kaybı, kromozom 3 delesyonu
Papiller	% 10-15	MET proto-onkogen aktivasyonu
Kromofobik	% 4-5	Kromozom 7 ve 17 de trizomi
Toplayıcı kanal	< % 1	Tanımlanmamış
Medüller hücre	< % 1	Tanımlanmamış

### **Malign renal hücreli tümörler**

Renal hücreli tümör epiteliyal kaynaklı bir kanserdir. Grawitz tümörü, renal adenokanser, nefrokarsinom gibi pek çok isim ile anılmasına rağmen en sık olarak renal hücreli kanser olarak adlandırılır. Genelde erişkinlerde görülen bir tümördür (93). Şişmanlık, sigara içimi, endüstriyel tehlikeli maddelere maruziyet, doymamış yağdan zengin beslenme renal hücreli kanser için risk faktörüdür (94). Von Hippel Lindau hastalığı bulunan hastaların yarısında renal hücreli kanser gelişebilir. Ayrıca tüberoskleroz ile de yakından ilişkilidir. Kazanılmış renal kistik hastalıkta da renal hücreli kanser oranı artmıştır (94,95,96). Hemen her şeffaf hücreli tümörde 3 kromozomun kısa kolunda genetik materyel kaybı görülür. Ayrıca trisomi 7 yada Y kromozomu kaybı da izlenebilir. Kromofil hücreli tümörlerde Y kromozom kaybı ile 17, 7,16 kromozom trizomisi, 3p delesyonuna göre daha sık görülür (93,97). Renal tümörler

rastlantısal olarak bulunan 1-2 cm'lik tümörler olabileceği gibi birkaç kiloluk iri kitleler şeklinde de olabilir. Aynı böbrekte çok odakta bulunma ihtimali %7 ile %13 arasında değişirken karşı böbrekte tümör olma insidansı %1'dir. Genelde iyi sınırlanmış solid, yumuşak, lobule, pseudo kapsülü bulunan kitlelerdir. Renal hücreli kanser turuncudan kahverengiye kadar değişen bir renk çeşidine sahip iken sarı renk ise en sık görülen ve ayırıcı renktir. Kanamalı, nekrotik kalsifiye ve kistik odaklar içerebilir. Farklı davranışları ve histolojik yapıları nedeni ile alt tiplere ayrılmıştır.

### **Şeffaf hücreli karsinom**

Erişkinlerde en sık görülen renal hücreli kanser türüdür. Multisentrik tutulum %4 bilateral tutulum ise %0.5-%3'tür (98). Çoğu renal kanser genellikle kortikal yerleşimlidir, ancak çoğu zaman tümör dışı doğru büyür ve böbrek dışında bir kitle olarak karşımıza çıkar. Renal pelvise doğru büyüme daha çok ileri evre tümörlerde görülür. Renal hücreli kanserde kesit yüzeyi tipik olarak altın sarısı renktedir. Çevresinde psödo bir kapsül bulunur. Mikroskopik olarak şeffaf hücreli karsinomlar büyük, sitoplazmaları şeffaf, sınırları keskinden granüler yapıya doğru farklılıklar gösterir. Burada adı granüler olarak bahsedilen asidofilik sitoplazma olmasıdır. Hücrelerin şeffafimsı görüntüsü genellikle glikojen ve yağ depolanmasına bağlıdır. Sitoplasmik musin hemen hiç görülmez. Nukleusları genelde santral yerleşimli nükleus büyüklükleri kromatin paternleri ise genelde evrelemeye göre değişiklik gösterir. İmmünohistokimyasal değerlendirmede şeffaf hücreli renal hücreli karsinom keratin, karsinoembriyogenik antijen reaksiyon verir. Sitogenetik olarak şeffaf hücreli karsinomlarda 3 nolu kromozomun kısa kolunda delesyon izlenebilir (91,99,100). Mikrovasküler invazyon klinik prognostik faktörlerden biridir. Fuhrman evrelemesi en önemli prognostik belirteçdir. Papiller ve kromofob renal hücreli karsinoma göre daha kötü prognoza sahip olsa da sistemik tedaviye yanıt daha iyidir.

### **Papiller renal hücreli karsinom**

Tüm renal hücreli kanserlerin %15'ini oluştururlar. Bazen kromofilik renal hücreli karsinom olarakta adlandırılırlar. Kronik hemodiyaliz hastalarında oluşan renal hücreli karsinom daha çok papiller tiptedir (91). Bazı papiller renal hücreli karsinomlar ailesel geçişli olabilir. Papiller renal hücreli karsinom radyolojik çalışmalarda hipovasküler ve geniş nekrotik alanları içeren bir görünüm ortaya koyar (92). Mikroskopide karışık papiller oluşum ve stromaya belirgin bir nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu gözlenir. Çok sayıda psammoma cisimcikleri izlenebilir. Sitogenetik olarak 3q,7,8,12,17, trizomileri gözlenirken klasik tip

renal hücreli karsinomda izlenen 3p delesyonu papiller tipte bulunmaz (93). Papiller renal hücreli karsinom 2 alt gruba ayrılabilir. Tip 1de papillalar tek sıra halindeki solgun sitoplazmalı hücreler ile çevrilidir. Tip 2 de ise papillalar psödostratifiye asidofilik sitoplazmalı hücreler ile çevrilidir. Tip 1 tümörler keratin 7 ve MUC1 ile reaksiyona giren makrofaj ve psödostratifiye cisimcikleri içerir (91).

### **Kromofob renal hücreli kanser**

Böbrek tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Makroskopik olarak soliter, iyi sınırlı, kesit yüzeyi kahverengi-gri renklidir. Kanama ve nekroz alanları içermez. Mikroskopik görünümü çoğunlukla keskin sınırlı ve yoğun sitoplazmalı tümör hücrelerinin alveolar tarzda yuvalanma oluştursa da kimi zaman mikrokistik ve adenomatöz yerleşimde izlenebilir. Hücre sitoplazmaları parlak, asidofilik ve perinükleer alanda şeffaflık gösterir (112,113,114). Sitoplazma içerisinde elektron mikroskopisi ile iyi gözlenen çok sayıda asidik mün içeren veziküller mevcuttur. Vakaların çoğunda kalsifikasyon görülür (115). İmmün histokimyasal olarak EMA, keratin 7 E kadherin pozitivitesi mevcuttur. Sitogenetik olarak 1,2,6,10,13,17,21. Kromozomlarda kayıp izlenebilir. Tümörün proliferatif indeksi onkositoma benzer ve normal renal hücreli karsinomdan düşüktür (116). Kromofob hücreli kanserde sarkomatoid dönüşüm diğer böbrek tümörlerinden daha sık oranda görülür.

### **Toplayıcı kanal karsinomu**

Tüm renal hücreli kanserlerin %1-2'sini oluştururlar. Genç erkeklerde daha sık görülür. Bu tümör normal renal hücreli karsinomdan farklı olarak toplayıcı kanaldan kaynaklanırlar, bellini kanal karsinomu olarakta adlandırılırlar (101). Renal medullada yerleşimli desmoplastik reaksiyon gösteren bir alan ile çevrili tübülöpapiller bir yapıları vardır. Desmoplastik reaksiyon görülmesi tanı için önemli biripucudur (91,102,103,104). Yakın kanallarda da atipi görülmesi siktir. Müsin boyama genelde pozitifdir. İmmunhistokimyasal belirteç olan Vinculin ile genelde reaksiyon gösterirler. Sitogenetik anomali olarak 1,6,14,15 ve 22 kromozomlarda monozomiler izlenirken şeffaf hücreli ve papiller karsinomda görülen anomaliler genelde izlenmez. Genelde agresif bir seyir gösterirler (105,106,107).

### **Multiloküler kistik renal karsinom**

Multiloküler kistik renal karsinom (MMK) tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %1- 4'ünü oluştururlar. MMK olarak genelde soliter ve tek taraflı yerleşim gösterir. Makroskopik olarak

çevredeki etkilenmemiş parankimden iyi ayrılmış 5-15 cm çapındadır. Kesit yüzeyinde multiloküler bir görünüm mevcuttur. Kist duvarındaki kistlerin duvarı genelde şeffaf olup papiller uzanım göstermezler. Mikroskopik olarak solid komponent içermezler. Kistler tübüler epitel ile döşelidir. Immün histokimyasal değerlendirmede CK7 ve CA-IX ile reaksiyon gösterebilir. Genelde prognozu son derece iyidir (91,108,109).

### **Renal medüller karsinom**

Renal medüller kanser genellikle orak hücreli anemisi olan siyah ırkta görülür ve son derece nadirdir (110). Medulla yerleşimlidir, retiküler, adenoid kistik bir yapı gösterirler, hücrel farklılaşma son derece az olduğu desmoplastik bir stroma içinde yoğun nötrofil infiltrasyonu mikroskopik olarak izlenir. Karsinoembryojenik antijen (CEA) reaksiyonu her zaman görülen immunhistokimyasal belirteçtir. Tanı alındığında genelde metastaz yapmış olan bu tümör son derece agresiftir (91,111).

### **Müsinöz tübüler ve işsi hücreli karsinom**

Düşük gradeli müsinöz tübüler, işsi hücre özellikleri bulunan renal epitelyal neoplazidir. Makroskopik iyi sınırlı gri açık kahverenkli görünümü mevcuttur. Eskiden bu tümörlerin çoğu sarkomatoid tümör olarak adlandırılmıştır. Genelde iyi prognozlu olan bu tümöre bağlı sadece 1 metastaz bildirilmiştir (91).

### **Xp 11.2 translokasyonu/TFE3 gen füzyonu ile birlikte görülen renal hücreli karsinomlar**

Bu karsinomlar genelde çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür ve tanı anında genelde ileri evrededirler (117,118). Mikroskopik olarak papiller bir yapı oluşturan sahip eozinofilik sitoplazmalı, iyi sınırlı hücreler izlenir. Psommoma cisimcikleri her zaman görülür. TFE3 proteine ile immünreaksiyona girerler (119). Geç evrelerde tanı aldıklarından prognozları genelde kötüdür.

### **Nöroblastom ile birlikte görülen renal hücreli karsinomlar**

Bu tümör grubu WHO sınıflamasına 2004 de girmiştir. Çocukluk dönemi nöroblastom nedeni ile tedavi görmüş olan olgularda gelişen tümördür. Ortalama renal hücreli karsinom görülme yaşı 13.5 dir. Unilateral yada bilateral görülebilir, histopatolojik olarak heterojen bir yapıya sahiptirler (91).

### **Wilm' s tümörü(Nefroblastom)**

Wilm's tümörü diğer adı ile nefroblastom, ftal hayattaki böbrekte bulunan nefrojenik blastemal hücrelerden köken alan son derece malign bir böbrek tmrdr. Nefroblastom gelişiminde, en sık olarak 11p13 ve 11p15 kromozom bölgelerindeki olmak üzere, çeşitli genetik değişiklikler önemli rol oynar (120,121). Nefroblastomlar ocukluk ağı böbrek tümörlerinin %80'ini oluşturular. En sık olarak 2-4 yaş arasında görülür. 6 aydan küçük ve 6 yaştan büyük çocuklarda görülmesi nadirdir insidansı 8000 de 1 dir (122). Wilm's tümörü genelde büyük, iyi sınırlı, yumuşak, solid kitlelerdir. Kesi yüzeyleri gri renklidir ve beyin dokusunu andıran bir görünüşü vardır. Sıklıkla kanama ve nekroz odaklan ile kistik oluşumlar içerirler. Tümör tipik olarak epitel stroma ve blastem içerir. Epitelyal kısım genellikle kolumnar epitel ile dşeli küçük tübüller ile kaplıdır. Blastem ocukluk çağının diğer küçük mavi hücreli tümörlerinde de olduğu gibi ise rastgele yerleşmiş küçük nükleusları koyu boyanan, yoğun mitozun izlendiği sıkışmış küçük hücrelerin meydana getirdiği katlardan oluşur. Wilm's tümörleri histolojik büyük hiperkromatik nükleus ve multipolar mitoz ile gösterilen anaplazinin bulunup, bulunmamasına göre olarak 2 gruba ayrılır. Anaplazi bu tümörlerin %6'sında azında görülür, hastaların %80'i iki yaşından büyüktür, bir yaşının altında anaplazi son derece nadir görülür. Anaplazi bulunan tümörlerde prognoz son derece kötüdür .

### **SEMPTOM VE BULGULAR**

RHK'lu hastalar çeşitli semptomlarla başvurabilirken bazı hastalar hastalık ilerleyinceye kadar asemptomatik kalabilmektedir. Başvuruda yaklaşık olarak %25 hastada uzak metastaz veya lokal ileri hastalık saptanır (123). Hastaların yaklaşık olarak %50'si insidental olarak tanı alır. Diğer kalan grup hastalarda hematüri, abdominal kitle, ağrı ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. RHK tanısı almış 701 hasta ile yapılan çalışmada semptomlarla tanı alan hastalar ile insidental olarak tanı alan hastalar karşılaştırılmış ve 5 yıllık hastalığa bağlı sağkalımda insidental olarak tanı alan grup %76 iken diğer grupta bu oran %44 olarak saptanmış (124). Klasik hematüri, yan ağrısı ve palpabl abdominal kitle triadı hastaların % 9 luk kısmında görülür ve genellikle lokal ileri evre hastalığı işaret eder (125). Diğer semptomlar genellikle tümörün lokal invazyonu ve uzak metastazlara bağlı oluşur. Hematüri yaklaşık olarak hastaların %40'ında görülür ve tümörün toplayıcı sistem invazyonu sonrası oluşur (126). Glomerüler kanama sonrası pıhtı formasyonu görülmez bu nedenle



açıklanamayan pıhtılı hematürisi olan hastalarda hematüri RHK için önemli bir bulgu olabilir. Abdominal kitle genellikle zayıf genç hastalarda ve alt pol tümörlerinde palpe edilir. Kitle genellikle sert, ağrısız, homojen ve solunumla birlikte hareket eder. Skrotal varikoseller ise RHK'lu erkek hastaların %11'inde görülür (127). Böbrekteki kitlenin gonadal veni obstrükte etmesine sekonder olarak gelişen bu varikoseller hasta yatar pozisyona geçince normal varikosellerin aksine genelde kaybolma eğiliminde değildirler. Vena kava tutulumuna bağlı alt ekstremité ödemi, asit, hepatik disfonksiyon ve pulmoner emboli gibi semptomlar izlenebilir. Dissemine hastalığı olanlarda semptomlar akciğer, lenf nodları, kemik, karaciğer ve beyin gibi organlara metastaza bağlı olabilir. Hastaların yaklaşık %20-25'inde paraneoplastik sendromlar görülmektedir. Bu sendromlar tanı esnasında bazen karışıklığı yol açarlar ve önemli morbiditelerin çıkmasına neden olabilirler. Anemi %29-88 hastada görülen bir semptomdur, genellikle ileri evreyi işaret eder ve kronik hastalık anemisi şeklinde normositik ve mikrositik anemi şeklinde izlenir (128). Hastalarda karaciğer metastazı olmadan hepatik disfonksiyonu gelişmesi Stauffer's sendromu olarak adlandırılır. Bu disfonksiyonun tümörden GMCSF (granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hepatik disfonksiyon genelde kötü prognoz göstergesi olup ateş, kilo kaybı ve kronik yorgunluk ile beraberlik gösterir (129). Nefrektomi hepatik disfonksiyonda düzelme yapabileceği gibi nefrektomi sonrası karaciğer enzimlerinin yeniden yükselmesi lokal nüks ve uzak metastazın göstergesi olabilir. Hastaların %20'sinde genellikle gece terlemesi, anoreksi ve kilo kaybının eşlik ettiği intermittan karakterde ateş izlenir (130). Hastaların %15'inde hiperkalsemi izlenir. Bundan sorumlu mekanizmalar; litik kemik metastazı, parathormon benzeri peptitlerin ve vit D3 aşırı üretimi sonucu kemik rezorpsiyonudur (131). RHK, paraneoplastik eritrositozun en sık nedenidir. Hastaların %1-5'inde görülen eritrositoz aşırı eritropoetin salgılanmasına bağlı olabileceği gibi hipoksi ile indüklenen proteinlerin bozulmuş regülasyonuna neden olan VHL gen mutasyonunda da izlenebilir (132). RHK'lu hastalarda trombositoz nadiren izlenir ancak varlığı kötü prognoz göstergesidir. Trombositozun tümör tarafından IL-6 salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir (133). Sekonder amiloidoz (AA) %3-5 hastada görülebilir. Paraneoplastik sendromların tedavisinde hiperkalsemi dışındakilerde medikal tedavinin yeri yoktur. Nefrektomi ile tüm semptomlar ve bulgular gerileyebileceği gibi nefrektomiden sonra paraneoplastik sendromların devam etmesi olumsuz prognostik bir göstergedir.

## **RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME**

Günümüz koşullarında üriner sistem ve böbrek için görüntüleme ilk tercih genellikle ultrasonografik inceleme olmaktadır. Çünkü bu tetkik böbrekteki patolojinin tanısında en ucuz ve noninvaziv olup; acil şartlarda da yapılabilecek ilk adım görüntülemedir. Böbrekteki patolojinin veya kitlenin boyutlarını, kistik ya da solid oluşunu, kistin yapısını, tümör içindeki yapıları gösterebilir. Perirenal ve retroperitoneal alanı, batın içini ve karaciğerin durumunu ortaya koymada yararlı bir tanı aracıdır. Genel olarak hematürili hastalarda ilk tetkik ultrasonografi ve intra venöz piyelografi (İVP) olmaktadır, başka endikasyonlarla çekilen İVP veya ultrasonografi ile saptanan kuşkulu kitlelerde ise yapılacak ilk tetkik bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesidir (134). Eski yıllarda İVP daha çok ilk inceleme metodu olarak uygulanmaktaydı. Fakat böbrek kitlelerinde sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Kalsifiye kitlelerde, kontur bozukluklarında ve toplayıcı sisteme ait bulgularda önemli olabilir (135). İVP de lezyon varlığından şüphelenilirse ikinci adım ultrasonografi olmalıdır. Ultrasonografik incelemenin ardından radyolojik incelemelere geçecek olursak; BT ve akciğer grafisi tanımını ve evrelemeyi netleştirecektir (134). Bunların yanı sıra İVP, Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), direkt üriner sistem grafisi, retrograt pyelografi, pozitron emisyon tomo-grafisi (PET), sintigrafi ve damar görüntülemeleri (arteriografi, vena kavografi, lenfanjiografi) yapılabilir. Şüpheli olgularda ayırıcı tanı için ultrasonografi veya BT eşliğinde renal kitle biyopsileri önerilmektedir (135).

## **RENAL KİTLELERDE BİYOPSİ**

İlk böbrek biyopsisi 1923 yılında açık biyopsi olarak Gwyn tarafından bildirilmiştir (138,139). Ball ilk perkütan böbrek iğne biyopsisini 1934 yılında tanımlamıştır (139) Perez Ara Iverson ve Brun, Alwall'in raporlarına dayanılarak 1950 yılından sonra perkütan girişim rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (139). 1954 yılında Kark ve Muehrcke hastalara sağ yanlarına yatma pozisyonundan ziyade oturur pozisyon vererek biyopsi yapmışlardır (139). Böbrek biyopsisinde ilk kullanılan iğne Franklin tarafından modifiye edilen Vim-Silverman iğnesidir (139). Well tarafından yapılan bir anket sonucunda böbrek biyopsi tekniğinin bu haliyle kabul edildiği anlaşılmıştır (138). Perkütan böbrek iğne biyopsisinin başlangıç yıllarında intravenöz pyelografi veya böbreklerin anatomik lokalizasyonuna dayanan "kör teknikle" Vim-Silverman iğnesi kullanılarak biyopsi işlemi gerçekleştirilirken, (139)

günümüzde fluoroskopi, radionükleid scan, retrograd pyelografi, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi ile böbreklerin lokalizasyonunun belirlenmesinden sonra Tru-Cut biyopsi iğnesi ile işlem gerçekleştirilmektedir (139,140).Bu sayede Vim-Silverman iğnesi ile yapılan işleme göre böbrek dokusunda daha az hasar ile yeterli materyal alınabilmektedir (139).

### **İşlem İçin Hasta Hazırlama**

Böbrek biyopsisi yapılmadan önce yapılacak işlem hastaya anlatılmalıdır, işlem için hastanın rızası alındıktan sonra hastaya nefes alması, tutması, bırakması ve işlem sırasında operatörle ilişkilerine dikkat etmesi öğütlenir. Hasta 10-12 saat öncesinden aç bırakılır, mesane boşaltılır, gerekirse hafif bir sedatif verilebilir.Hastaya hemorajik diatez testleri (periferik yayma, trombosit sayımı, kanama zamanı, Lacet testi), pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı bakılır. Rutin idrar analizi yapılır. Hastanın oryantasyonu tam ve yeterince kooperasyon kuruluyorsa, hastaya yüzüstü yatar pozisyonu verilir ve karın altına yastık konur. Ultrasonografide böbrek dikkatli olarak incelenir ve böbrekteki kitle lokalize edilir. Bu alan lokal antiseptik solüsyonlarla temizlendikten sonra lokal anesteziyle cilt, ciltaltı ve perirenal dokuların anestezisi sağlanır. Biyopsi iğnesinin gireceği yerde cilde 3-4 mm küçük bir insizyon yapılır.Steril hale getirilen ultrasonografi aletinin özel biyopsi probu ile böbrekteki kitle tekrar görüntülenip, bu probun ortasındaki yarıktan Tru-Cut biyopsi iğnesi renal kitleye kadar itilir. Daha sonra hastaya derin inspirasyon yaptırılıp, nefesi tutturulur. Bu sırada, seri manevralarla iğne böbrekteki kitlenin içine itilir, önce orta mandren ileri doğru hareket ettirilir, takiben dış kısım bunun üzerine itilerek birlikte dışarıya çekilir.Alınan biyopsi materyali 3-5 ml %10 luk formaldehit içinde Patoloji laboratuvarına bekletilmeden gönderilir.Patoloji laboratuvarında rutin olarak Hemotoxylin-Eosin, özel olarak Congo red, PA S vb. boya larla boyanır ve ışık mikroskopunda incelenir. Gerektiğinde özel olarak immünfluorosan ve elektron mikroskoplarında da incelenebilir.Biyopsi sonrasında hastanın nabızı, kan basıncı ilk bir saat içerisinde 15 dakika arayla, daha sonra 24 saat boyunca saat başı takip edilir. 12 saat arayla hematokrit bakılır ve idrar analizi yapılır.

Renal kitle biyopsi işlemi genelde lokal anestezi altında BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılırken yüksek maliyeti ve ferromanyetik olmayan iğne gereksinimi nedeniyle MRG eşliğinde sık uygulanmaz (141). Ultrasonografi eşliğinde biyopsinin; çoğu Üroloji Uzmanı tarafından yapılması, multiplanar ve eş zamanlı görüntü sağlaması ve BT'ye kıyasla daha ucuz

bir işlem olması gibi avantajları vardır. Ultrasonda kosta, gaz ve diğer yapılar görüntüyü bozabilirken küçük tümörler, böbreğe komşu yapılar ve organlar BT'deki gibi net ayırt edilemez. Aynı zamanda ultrason eşliğinde biyopsi önemli bir öğrenme eğrisi gerektirmektedir. BT eşliğinde biyopsinin ise çevre yapı ve organları daha iyi göstermesi, tümördeki nekroz alanı gibi alanlarının görülüp biyopsinin daha iyi yönlendirilmesi ve öğrenme eğrisinin daha düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır. Biyopsi işlemi öncesi uygun bir anamnez alınması, trombosit ve kanama zamanı gibi değerlerinin bakılması gerekmektedir (142). Antikoagülan veya antiagregan tedavi alan hastaların aspirin ve nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçları işlemden 7-10 gün önce, warfarini ise işlemden 5 gün önce kesmelidirler. Renal kitle biyopsileri ince iğne aspirasyon (İİAB) veya kor biyopsisi şeklinde alınabilir. Kor biyopsilerin doğruluk oranları özellikle solid renal kitlelerin derece ve histoloji tiplendirilmesinde İİAB'ne göre üstündür . Ayrıca yetersiz materyal saptanma oranı aspirasyon biyopsisinde (%11) kor biyopsisine (%3) göre yüksektir (108). Renal kitle biyopsinin en sık görülen komplikasyonu hastaların çoğunda bulgu vermeyen, kendini sınırlayan hemorajidir. Transfüzyon gerektiren retroperitoneal kanama, gros hematüri, nefrektomi ya da arteryovenöz fistül gibi yan etkiler nadir (<%1) görülür (144). Özellikle 18G veya daha büyük iğnelerin kullanıldığı kor biyopsilerde kanama daha sık görülmektedir. Biyopsinin en korkulan komplikasyonlardan birisi olan tümör ekimi nadirdir ve vakaların %0.01 den az bir kısmında görülür. Gelişmiş tekniklere rağmen ürotelyal karsinomun biyopsi sırasında RHK'a göre çok daha yüksek yayılma potansiyeli olduğu için radyolojik görüntüleme üst üriner sistem ürotelyal karsinomu şüphesi ve pozitif idrar sitolojisi olan hastalarda perkütan tümör biyopsisi yapılması önerilmemektedir (142). Pnömotoraks genel olarak olguların %1'inden az olguda görülürken özellikle üst pol tümörleri için yapılan 11-12 ve 11. kosta üzerinden yapılan biyopsilerde daha sık görülmektedir (144). Son zamanlarda yapılan yayınlar dahil bugüne kadar perkütan biyopsi sonrası ölüm bildirilmemiştir (145). Biyopsinin daha sonra planlanan radikal ya da parsiyel nefrektomiye komplike hale getirdiği veya zorlaştırdığına dair kanıt yoktur (143). Renal kitlelerde biyopsi konusunda halen net bir görüş birliği olmamasına rağmen endikasyonlar aşağıdaki tablodaki gibi sıralanabilir (146).

#### Böbrek iğne biyopsi endikasyonları

##### 1. Cerrahi öncesi tanı gerekliliği

a. Parsiyel nefrektomi için; benign lezyon, tek böbrek, transplante böbrek

b. Nefrektomi için, primer veya metastatik tümör ayrımı

##### 2. Onkolojik tedavi için tanı gerekliliği

- a. Bilinen tümörlü olguda ikincil renal kitle saptanması (böbreğe metastaz ya da ikinci tümör kuşkusu)
- b. Metastaz yapmış veya inoperabl böbrek tümörünün dökümantasyonu ve tedavisi
3. Organ koruyucu veya alternatif tedaviler sırasında (kriyoterapi veya radyofrekans ablasyon)
  - a. Tanı dökümantasyonu için
  - b. Tedavi etkisinin belirlenmesi için
- c. Operasyon sırasında saptanan farklı özellikte lezyonların ayırıcı tanısı

Böbrek biyopsisinin başlıca kontraendikasyonları şunlardır:

1. Klinik olarak belirgin kanama diatezi,
2. Trombositopeni (50.000 mm<sup>3</sup>),
3. Kooperasyon kurulamayan hasta,
4. Aktif böbrek enfeksiyonu,
5. Anevrizmalara sahip renal vaskülit,
6. Düzeltilemeyen volüm azlığı,
7. Kontrol edilemeyen hipertansiyon.

Böbrek biyopsisinin başlıca komplikasyonları şunlardır :

1. Hematüri, böbrek biyopsisinin en sık rastlanan komplikasyonu olup, mikroskopik hematüri bütün hastalarda meydana gelirken, gross hematüri %5-9 oranında meydana gelir (147,138-139,148). Hastada kontrol altına alınamayan hipertansiyon ya da üremi varsa hematüri görülme ihtimali iki katına çıkar. Mikroskopik hematüri genellikle iki gün içerisinde kendiliğinden düzelir, ancak hastaların %0.5'inde 2-3 hafta kadar devam edebilir. Buna karşılık, gross hematüri biyopsiyi takip eden birkaç gün içerisinde meydana gelebilir ve birkaç gün içerisinde de kendiliğinden düzelir. Bu vakaların %0,1-3.0'ünde kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulabilir. Hastaların %0.2'den daha az bir kısmında kanama dirençli veya massif olup, cerrahi müdahaleyi gerektirebilir (139).
2. Perinefritik hematomlar genel komplikasyonlarından olup, biyopsi yapılan hastalara bir gün sonra bilgisayarlı tomografi yapıldığında, vakaların %57-85'inde perinefritik hematomun meydana geldiği tesbit edilebilir. Bu hematomların çoğu sessiz olup, yaklaşık %1-2 vakada kanamaya bağı olarak hipotansiyon hematokritte düşme ve böğürde kitle meydana gelebilir. Nadir olarak da kanama 2 ay gibi uzun bir süre sonra başlayabilir. Hematomlar 3 ay içerisinde

geriler, nadiren enfekte olarak parenteral ilaç tedavisine ve cerrahi drenaja ihtiyaç gösterebilir (139).

3. Arteriovenöz fistüller de sık rastlanan komplikasyonlardan olup, hastaların %15-18'inde meydana gelebilmektedir. Lezyonların çoğu sessiz olup %95'ten daha fazlası 2 yıl içinde kendiliğinden gerilemektedir. Nadir olarak bazı vakalarda cerrahi girişime ihtiyaç gösteren şiddetli hipertansiyon, dirençli hematüri, konjestif kalp yetmezliği veya hidronefroz olabilmektedir (139).

4. Biyopsi sonrası anevrizmalar hastaların % 1 'inden daha azında görülebilmektedir

5. Enfeksiyon komplikasyonlarının görülmesi

6. ileus (139),

7. Karaciğer, dalak, pankreas, bağırsak, safra kesesi, subkostal veya organ arterlerinin yaralanması (139),

8. Ürinoma'ya yolaçan renal pelvis hasarı (139).

9. Pankreatit (139).

10. Pnömotoraks (139).

11. Karsinomanın yayılması (139).

## **EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Tümör evrelendirmesi tedavi sürecinde tümörün mevcut yayılım durumunu anlamak ve tedaviye vereceği cevapları önceden kestirmeye yönelik bir sınıflama çalışmasıdır. Tümörün preoperatif olarak doğru kategorize edilmesi hem tedavi yaklaşımını hem de prognozu belirlemede önem taşımaktadır (144). RHK lokal ya da sistemik belirtiler vererek kendini gösterse de günümüzde ultrasonun (US) yaygın kullanımıyla artık vakaların çoğu insidental olarak yakalanmaktadır. Fizik muayene, tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve diğer uygun tetkik yöntemleri kullanılarak primer tümör, lokal ve uzak yayılımlarıyla değerlendirilerek klinik evrelendirme yapılmaktadır. Uzak metastazları değerlendirmek için biyokimyasal testler, akciğere ait görüntüleme yöntemleri, gerektiğinde izotopik tetkiklerden yararlanılmaktadır. Klinik evrelendirme sırasında laparotomi, anjiyografi, gerektiğinde uzak organların biopsileri yapılabilir (150).

Patolojik evrelendirme için patolojik inceleme ve anatomik invazyonun değerlendirmesi gereklidir. Primer tümörün, böbreğin, gerota fasyasının, periferik yağ dokusunun, renal venin ve uygun olan lenf düğümlerinin eksizyonu yapılmalıdır. Lenf düğümlerinin sağ ya da sol tarafta pozitif olması sınıflamayı etkilemez (151).

1978 yılında the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve the American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (AJCC), RHK’de TNM evreleme sistemini öne sürmüştür. Ancak sistem başlangıçta karışık gelmiş ve uygulamaya girememiştir (144,152). Robson ile TNM sistemi arasındaki temel fark, Robson sisteminin ekstrarenal yayılıma vurgu yapması, TNM’nin ise daha çok cerrahiye gidecek olan intrarenal tümörler üzerinde odaklaşmasıydı (152).

Günümüzde en sık kullanılmakta olan TNM sistemi anatomik yayılımı esas alan ve kısmen prognozla korrele olan TNM 2009 sınıflamasıdır.

TABLO-13 BHK ‘de 2015 TNM sınıflaması

T:Primer tümör		
Tx		Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.
T0		Primer tümöre ait bulgu yok
T1		Tümör böbreğe sınırlı, çapı 7 cm ya da daha küçük
	T1a	Tümör çapı 4 cm ya da daha küçük
	T1b	Tümör çapı 4cm’den büyük
T2		Tümör böbreğe sınırlı, çapı 7 cm’ den büyük
	T2a	Tümör çapı >7cm , ≤10cm
	T2b	Tümör çapı >10cm
T3		Tümör major venlere yayılmış veya perinefrik dokuları tutmuş, gerota fasyasını aşmamış ve ipsilateral sürrenal bezi tutmamıştır.
	T3a	Tümör renal vene,renal sinüse invaze veya perinefrik dokuları tutmuş.
	T3b	Tümör V. Kava’yı diafragma altında gross olarak tutmuştur.
	T3c	Tümör V. Kava’yı diafragma üstünde gross olarak tutmuştur.

T4		Tümör gerota fasyasını aşmış veya komşuluk yoluyla sürrenale invazyon yapmıştır.
N:Bölgesel Lenf Nodları		
Nx		Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.
N0		Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1		Tek bir lenf nodunda metastaz vardır.
N2		Birden fazla lenf nodunda metastaz vardır.
M:Uzak Metastaz		
Mx		Uzak metastazı saptamak için veriler yeterli değildir.
M0		Uzak metastaz yok.
M1		Uzak metastaz var.
Evre Gruplandırması		
Evre 1	T1	N0 M0
Evre 2	T2	N0 M0
Evre 3	T3	N0 M0
	T1,T2,T3	N1 M0
Evre 4	T4	Herhangi bir N M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N M1



## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

RHK önceleri tek bir hastalık olarak görülürken günümüzde farklı bir genetiği ve doğal öyküsü olan heterojen bir malignite grubu olarak tanımlanmaktadır (153). Evreleme sistemlerine yapılan eleştiriler genel olarak bu sistemlerin sınırlı prognostik özellik taşıdıkları şeklinde olmaktadır, çünkü bu kadar heterojen bir hastalık grubuna karşı sınırlı sayıda önemli faktör göz önüne alınmaktadır (154,155). Bu eleştiriler birçok araştırmacı veya araştırma grubunun TNM sistemiyle veya ayrı olarak yeni prognostik faktör keşfine neden olmuştur (150). Bu faktörler tablo 14 'de özetlenmiştir

Tablo 14. RHK İçin Prognostik Faktörler

### 1. Anatomik

Tümör boyutu

Perinefrik veya renal sinüs yağ dokusuna yayılım

Adrenal tutulum (direk veya metastatik)

Venöz tutulum

Lenf nodu metastazı

Uzak metastaz

Tümörün metastatik kitlesi

## 2. Klinik

Performans durumu (Karnofsky, ECOG)

Lokal semptomlar

Sistemik semptomlar (kaşeksi, > %10 ağırlık kaybı)

Trombositoz

Anemi

Hiperkalsemi

Yükselmiş alkalen fosfataz

Yükselmiş C-reaktif protein

Yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı

## 3. Histolojik

Nükleer derece

Histolojik alt tip

Sarkomatoid özellikler

Histolojik nekroz

Vasküler invazyon.

Toplayıcı sistem invazyonu

## 4. Moleküller

Hipoksiyle indüklenebilen faktörler: CA-IX, CA-XII, CXCR3, CXCR4, HIF, IGF-1, VEGF, VEGFRs

Ko-stimulan moleküller: B7-H1, B7-H3 (tümö hücresi/vasküler), B7-H4, PD-1

Hücre siklus regülatörleri: p53, Bcl-2, PTEN, Cyclin A, p27, Skp2

Adhezyon molekülleri: EpCAM/KSA, EMA, E-Cad, alfa-catenin, Cad-6

Diğer faktörler: Ki-67, XIAP, Survivin, EphA2, Smac/DIABLO, PCNA, Caveolin-1, AR, CD44, Annexin II, Gelsolin, Vimentin, CA-125), aberran DNA metilasyonu,

Na-K ATPase a1 alt ünit, vitamin D reseptörü, retinoid X reseptörü (5)..

## **TEDAVİ**

### **Lokalize hastalık**

#### **Radikal nefrektomi:**

Robson'un 88 hastadan oluşan retrospektif analizi üroloji literatüründe RHK hakkındaki en etkileyici makaledir. Açık RN'de temel prensipler, vasküler tümör emboli riskini minimize etmek için renal damarları erkenden bağlamak, böbreği ve adrenal bezide içine alarak gerota fasyasını en blok olarak çıkartmak, ve genişletilmiş lenfadenektomidir (diyaframın krusundan aort bifürkasyonuna kadar olan bölgedeki para-aortik ve parakaval lenf nodları). Bu yaklaşımla birkaç amaç gerçekleştirilmiş olur; ilk olarak, ipsilateral adrenal bezin çıkartılması, ikinci olarak, lenfatik metastazın çıkartılması ve son olarak da, basit nefrektomi ile elde edilebilenden daha kabul edilebilir bir sınırın gerçekleştirilmesidir. Bu yaklaşımla, Robson 5-yıllık sağ kalım oranında 52%'lik bir iyileşme olduğunu göstermiştir (156).

Robson'ın yayınından sonra, radikal nefrektomi altın standart olarak kabul edilmiş olup bütün yeni yaklaşımlar (laparoskopik RN, parsiyel nefrektomi, laparoskopik parsiyel nefrektomi, ve ablative teknikler) bu teknikle karşılaştırılmalıdır. Bununla birlikte günümüzde adrenalectomi, genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu ve böbreğin tamamının çıkartılması tartışmalı konulardır.

Görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanılması (abdominal ultrason ve BT) erken evre, düşük dereceli tümörlerin saptanmasına yol açmıştır ki bu tümörlerde adrenal ve lenf tutulumu ihtimali düşüktür. Bu nedenle bu tip radikal rezeksiyonların gerekliliği halen sorgulanmaktadır.

#### **Adrenalectomi**

Günümüzde radikal nefrektomi sırasında adrenalectomi; tümör böbreği tamamen kaplamamışsa veya böbrek üst polünde yerleşimli ise, radyolojik olarak adrenalde tutulum saptanan olgularda, önerilmektedir (157). Rutin olarak uygulanmasını önermek için böbrek tümöründe adrenal tutulum oranlarını ve adrenalectominin sağkalıma faydasını ortaya koymak gerekir. Ipsilateral adrenalectomi için kesin endikasyonlar, BT'de adrenalde kitle saptanması ya da yüksek-evre; multifokalite; ve renal ven trombüsü gibi risk faktörleri içeren RHK olguları olarak kabul edilebilir.

### **Lenf Nodu Diseksiyonu**

Sağ böbreğin lenfatik drenajı lateral pre,postkaval ve interaortakaval lenf nodları yolu ile sol böbreğin ise sol para,pre ve postaortik lenf nodları ile olmaktadır. RHK'in cerrahi tedavisinde lenf nodu disseksiyonunun (LND) rolü tartışma konusudur. RHK'de toplam lenf nodu metastaz riski yaklaşık %20'dir. Lenf nodu metastazı varlığında 5-yıllık sağkalım oranları düşük olup %14-20 arasındadır (158,159). Lenf nodu metastaz riski primer tümör evresine, boyutuna ve sistemik metastaz olup olmamasına göre değişir. Lenf nodu pozitivitesinin büyüklük, yüksek evre, ve lokal ileri evre tümör varlığı ile ilgili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (158).

Görüntülemeye böbreğe lokalize RHK'i olan hastalarda, LND preoperatif görüntülemeye belirlenemeyen nodal metastaz olup olmadığını kesinleştirerek, evrelemenin doğruluğunu arttırabilir. LND'nu savunanlar sistematik olarak yapılan LND'nun güvenilir bir işlem olduğunu öne çıkarmaktadırlar (158,159,160). European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)(Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği) Faz 3 çalışmasında, Blom ve ark. klinik evre N0M0 RHK'lerde, genişletilmiş LND ile birlikte yapılan RN ve LND yapılmadan uygulanan RN'yi karşılaştırmışlardır. Sadece %3'ü nodal metastazın preoperative döneminde saptanamamış ve sadece 1%'i cerrahi esnasında hissedilememiştir (161). Sonuç olarak, LND daha doğru bir patolojik evrelemeye imkan sağlar ve, teorik olarak mikroskopik lenf nodu tutulumu olması durumunda birkaç hasta profilaktik LND'nundan fayda görebilir. Son yapılan çalışmalar LND yapılmayan klinik olarak nod negative hastalar ile, LND yapılan nod negative hastaların genel, lokal ve uzak rekürrensiz sağkalımlarının aynı olduğunu kanıtlamıştır. Sağkalım ise LND'nun genişliğinden bağımsızdır (158,161,162,163).

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarında, RHK'de genişletilmiş LND'nin sağ kalıma faydası olmadığı ve LND'nin sadece hiler bölgede yapılabileceği önerilmiş ve burdaki amacın doğru evreleme ile sınırlı olduğu belirtilmiştir. Yine doğru evreleme için preoperative olarak BT'de saptanan veya intraoperatif palpe edilen lenf nodlarının çıkarılması önerilmiştir (Öneri derecesi A)(164).

### **Renal Ven ve Vena Kava İnférieur (VKİ) Tutulumu**

RHK'li hastalarda tümörün VKİ'ye doğru yayılımı radikal nefrektomi yapılan olguların %4-10'unda saptanmıştır. RHK'da yaygın trombüs varlığında bile uzak metastaz ve lenf nodu tutulumu oluşmayabilir ve bu durumda yapılacak uygun cerrahi ile onkolojik açıdan yüz

güldürücü sonuçlar elde etmek mümkün olabilir (165). Ultrasonografi (USG) trombüsün VKİ'deki proksimal uzanımı gösterebilmekle birlikte, kişiye bağlı bir inceleme olması ve obezite ve bağırsak gazlarından etkilenmesi önemli dezavantajlarıdır (166). BT renal ven ve VKİ'deki trombüsü net olarak gösterebilir ancak VKİ'de trombüsün proksimal uzanımını göstermede yetersiz kalabilir. Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) VKİ'deki trombüsü saptamadaki duyarlılığının USG ve BT'ye göre daha üstün olduğu bir çalışmada ortaya konmuştur (165). Venöz tutulumu olan hastaların, venöz tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısa sağ kalım gösterdikleri ortaya konmuştur (168,169).

### **Cerrahi Teknik**

RHK cerrahisi için farklı insizyon ve yaklaşımlara ihtiyaç duyulabilir. Bu insizyon seçimi tümörün yeri ve boyutu, vucut yapısı ve cerrahın tercihinine bağlıdır. Her insizyonun duruma göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle insizyon seçimi her hastaya göre ayrı yapılmalıdır. Anterior yaklaşımda renal damarlara ulaşmak diğer yaklaşımlara göre oldukça kolaydır. Bu nedenle transperitoneal anterior subkostal (Chevron) insizyon en sık tercih edilen insizyon seçeneklerinden biridir. Büyük üst pol tümörü olan olgularda torakoabdominal insizyon tercih edilebilir. Küçük böbrek tümörlerinde ve parsiyel nefrektomi yapılacak vakalarda, ekstraperitoneal olması ve bağırsak fonksiyonlarının daha erken dönmesi nedeniyle flank insizyon tercih edilmez. Hangi insizyon yapılırsa yapılsın radikal nefrektomideki hedef, böbrek damarlarının erken kontrolü sonrasında böbreğin, gerota fasyası içinde ipsilateral adrenal ile birlikte dışarı çıkarılmasıdır. Transabdominal yaklaşımda ilk olarak kolon medialize edilir, solda splenokolik ligaman kesilir, sağda ise hepatik fleksura mobilize edilip duodenum medialize edilir. Üreter bulunup askıya alınır. Gonadal ven sağ tarafta gerekirse sol tarafta ise rutin olarak bağlanır. Renal ven bulunup askıya alındıktan sonra renal arter bulunur 2-0 sütür ile bağlanıp kesilir. Bundan sonra aynı işlem ven için de yapılır. Böbrek Gerota fasyası ile birlikte keskin ve künt diseksiyonlarla mobilize edildikten sonra, proksimal üreter bağlanıp kesilir ve böbrek ipsilateral adrenal bez ile dışarı alınır.

### **Komplikasyonlar**

RHK cerrahisi sırasında cerrahi tekniğe, tümör özelliklerine ve cerraha bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Radikal nefrektomi sonrası komplikasyon oranı %20 olup cerrahiye bağlı mortalite %2'den azdır (170). Radikal nefrektomi sırasında kanama; renal hilum, kollateral tümör damarları ve komşu yapıların da içinde bulunduğu çeşitli alanlardan

olabilir. Vena kava yaralanmalarında defekt satinsky klemp ile tutulup 5-0 ya da 6-0 prolene ile suture edilmelidir. Postoperatif kanama sıklıkla renal pediküldendir ancak, bazende dalak, karaciğer ya da mezenterik damarlar gibi komşu yapılardaki fark edilmemiş yaralanmalardan da kaynaklanabilir. Radikal nefrektomi sırasında komşu organlarda çeşitli yaralanmalar olabilmektedir. Sağ radikal nefrektomi sırasında karaciğer ve duodenum yaralanması gelişebilir. Karaciğerdeki yaralanmalarında intrapankreatik vasküler yapılar ya da safra yolları ile ilişkili olmayan yüzeysel kanamalar; koterizasyon, tampon uygulaması ve hemostatik 'surgicell' ile kontrol edilebilirler (170). Daha derin laserasyonlarda ise parsiyel karaciğer rezeksiyon gerekebilir. Duodenum yaralanmalarında intraoperatif genel cerrahi konsültasyonu yapılmalı, mukozal ve serozal katlar aralıklı emilmeyen sütürlerle kapatılmalıdır (171). Bu hastalar postoperatif nazal gastrik drenajla takip edilmelidir. Sol nefrektomide, özellikle üst pol tümörlerde dalak hasarı oluşabilir. Dalak laserasyonu sıklıkla splenektomi ile sonuçlanır ancak yüzeysel hasarlar koterizasyon ve topikal hemostatik ajanlarla tedavi edilebilir. Sol böbrek tümörlerinde nefrektomi sırasında pankreas yaralanması da oluşabilir ve bunu sonucunda distal pankreatektomi gerekliliği ortaya çıkar. İntraoperatif fark edilmeyen pankreas hasarı postoperatif insizyon hattından ve/veya drenajdan gelen akıntı ile bulgu verir. Bu drenaj sıvısından yapılan biyokimyasal incelemelerde alkali pH ve yüksek amilaz düzeyi saptandığında pankreatik kaçak tanısı konur. Yeterli drenaj (endoskopik sfinkterektomi ya da cerrahi drenaj) ile fistüllerin çoğu kendiliğinden kapanır. Bu olgularda oral beslenmenin kesilmesi, paraenteral nutrisyon ve somatostatin tedavisi ile fistül kapanması hızlandırılır. Uzamış drenaj veya yüksek debili fistül varlığında cerrahi girişim gerekir. Radikal nefrektomi sırasında kolon yaralanması nadirdir. Oluşan istenmeyen kolon yaralanmaları primer kapatılabilir. Ancak fekal içeriğin ortama yayıldığı ya da devasküler segment varlığında kolostomi gerekebilir ve bu durumda intraoperatif genel cerrahi konsültasyonu yapılmalıdır. Flank ya da torakoabdominal insizyon sırasında pnömotoraks oluşabilir. İntraoperatif saptanan plevral hasarlar su altı drenajı yapılarak 3-0 sütürle kapatılır. Postoperatif saptanan pnömotoraksler küçük ve asemptomatikse (%15'ten az) seri göğüs filmi oksijen tedavisiyle konservatif olarak izlenebilir. Daha büyük ve semptomatik olanlarda göğüs tüpü takılarak su altı drenaj yapılmalıdır. Renal ven ve VKİ tulumu olan cerrahilerin ciddi oranda perioperatif morbidite ve mortaliteye yol açabileceği açıktır.

## **Parsiyel Nefrektomi**

Parsiyel nefrektominin böbrek kanserli hastalarda uygulanışı giderek yaygınlaşmaktadır. Önceleri, tek böbrekli hastalarda veya karşı böbreği sorunlu olan hastalarda ve belli boyutlardaki tümörlere uygulanması önerilirken, günümüzde kanser cerrahisi prensiplerinden ödün vermeksizin, teknik olarak mümkünse, tüm böbrek kanserlerinde uygulanması önerilmektedir. Parsiyel nefrektomi, cerrahi teknik olarak radikal nefrektomiye göre daha zor ve zaman alıcıdır. Komplikasyonları da radikal nefrektomiye göre daha fazladır. Ancak böbrek dokusunun korumanın avantajları yanında bu riskler göze alınabilecek derecededir. Parsiyel nefrektominin onkolojik sonuçları, radikal nefrektomiye göre daha düşük olması beklenirken, son yıllarda yayınlanan bir çok çalışmada tatminkar onkolojik sonuçların elde edilebildiğini göstermiştir.

Parsiyel nefrektomi açık cerrahi yöntemle veya laparoskopik yöntemle yapılabilmektedir. Açık cerrahide, gerekli hallerde böbreğin soğutulabilmesi, pedikülün daha kolay kontrol edilebilmesi ve rezeksiyon ve defektin kapatılması sırasında cerrahin emniyet hissinin yüksek olması nedeniyle halen açık parsiyel nefrektomi önerilen yöntemdir.

Parsiyel nefrektominin en büyük faydası, total böbrek fonksiyonunun korunabilmesi veya en az zararla atlatılabilmesidir (172). Bunun yanında böbrek tümörlerinin az da olsa bir kısmının bilateral olması, bilateral tümörlerinde bazılarının daha sonra ortaya çıkabilmesi parsiyel nefrektominin gerekliliğine katkı yapan nedenlerdir.

Parsiyel nefrektomide en büyük korku tümörün çıkarıldığı yerde veya kalan böbreğin başka bir yerinde yeniden tümörün gelişmesidir. Tümörün çıkartıldığı yerde tümör gelişmesi rezeksiyonun tam yapılamaması veya tümörün manipulasyonlar sırasında ekilmesi ile ilgili olabilir. Lokal rekürrens dediğimiz bu durum 3-4 cm lik tümörlerde daha azdır. Böbrek kanserlerinin multifokal olması da başka bir problemdir ve parsiyel nefrektomiden sonra kalan böbreğin başka bir yerinde ortaya çıkabilir. Böbrek tümörlerinin %7-25 inin multifokal olduğu bildirilmektedir (176, 177). Parsiyel nefrektomiden sonra lokal rekürrens % 4-6 arasındadır (173, 174, 175, 178).

Tek böbrekli hastada tümör, bilateral tümörler, herediter ve multifokal tümörler zorunlu endikasyon olarak değerlendirilir. Karşı böbreğinde böbrek fonksiyonları bozulmuş olanlar, diyabet ve başka bir nedenle sınırda kronik böbrek yetmezliği olanlarda gelişen tümörlere parsiyel nefrektomi yapmak relatif endikasyonları oluşturur. Karşı böbreği normal olmasına rağmen küçük tümörler elektif endikasyon olarak değerlendirilir.

## **Komplikasyonlar**

Parsiyel nefrektomiye özgü komplikasyonlar, böbrek dokusundan idrar fistülü, post operatif kanama, yapışıklıklara bağlı ureteropelvik bölgede obstruksiyon söz konusudur. Parsiyel nefrektomide pedikül kontrolü ile kanama, ureterden verilen metilen mavisi ile toplayıcı sistemin emniyetli kapatılması ile idrar fistülü, tümör yatağından alınan frozen biyopsilerle ve intraoperatif ultrasonografi uygulanarak lokal rekürrens riski azaltılabilir (179,180)

## **Parsiyel Nefrektomide Cerrahi Teknik**

Parsiyel nefrektomi açık cerrahi veya laparoskopik yöntemle yapılabilir. Hangi yöntemle yapılırsa yapılsın ameliyat öncesi görüntülemeler ile böbreğin parankimi, damarları, tümörün sınırları ve tümörün damarlar ve toplayıcı sistemle ilişkisi belirlenmelidir.

Ameliyattan önce, tümör rezeksiyonunun sınırları, pedikül kontrolünün yeri ve tarzı, böbreğin soğutulup soğutulmayacağı, defektin kapatılması gibi tüm teknik konular düşünülmeli ve kararlaştırılmalıdır.

Böbrek radikal nefrektomidekinden farklı olarak gerota içinde serbestleştirilir. Fakat tümörün üzerindeki ve çevresindeki yağ dokusu yerinde bırakılmalıdır (181). İntraoperatif ultrasonografi, tümörün sınırlarını dolayısıyla rezeksiyon sınırlarını belirlemede avantaj sağlar. Ancak özellikle pedikülün kapatılıp böbreğin soğutulduğu durumlarda tümör ve sağlam parankim ayırımı kolaylıkla yapılabilir. Böbrek damarları disseke edilip arter ve ven ayrı ayrı askıya alınmalıdır. Kompleks vakalarda damarlar ayrı ayrı kapatılmalı ve böbrek soğutulmalıdır. Ekzofitik küçük tümörlerde pedikül kapatmaya ihtiyaç olmayabilir ancak yine de böbrek damarları kapatılmaya hazır olacak şekilde hazırlanmalıdır. Böbrek buz torbaları ile yüzeyden soğutulabilir. Buz parçacıkları direkt olarak parankime temas etmemelidir ve çevre doku kompreslerle korunmalıdır. Tümörün etrafında yalancı bir kapsül olabilir. Kapsül olsa dahi tümör enukleasyonu tercih edilmez. Tümör birkaç milimetre sağlam parankim doku ile birlikte parçalanmadan çıkartılmalıdır. Tümör rezeksiyon edilirken kanamalar ve açılan toplayıcı sistemin kapatılması gerektiğini, çünkü daha sonra kanama odaklarını ve açılan toplayıcı sistemi bulmanın zor olduğu söylene de rezeksiyonu ve oryantasyonu kesintiye uğrattığından öncelikle tümörü parçalamadan sağlam parankimle beraber tümör rezeksiyonuna odaklanılmalıdır. Rezeksiyon tamamlandıktan sonra çıkartılan parçada ve tümör yatağından alınan örneklerle frozen inceleme yaptırılma konusu tartışılmalıdır. Sağlam parankimle beraber tümör parçalanmadan çıkartılmışsa frozen incelemeye gerek kalmaz. Şüpheli durumlarda



mutlaka yaptırılmalıdır. Açılan toplayıcı sistem kapatılırken ve kapatma işlemi tamamlandıktan metilen mavisi üreterden verilerek su sızdırmaz şekilde toplayıcı sistem kapatılmalıdır. Toplayıcı sistem kapatıldıktan sonra tümör yatağındaki kanamalar sütürlerle dikilmelidir. Kanama kontrolünde tümör yatağına cerrahik veya benzeri kanama durdurucu ajanlar kullanılabilir. Daha sonra parankim yaklaştırılmalıdır. Parankim defektinin yaklaştırılması ve kapatılmasında çeşitli teknikler uygulanabilir. Burada en önemli nokta, kanama olacak korkusu ile parankime derin ve kontrolsüz sütürler konularak, damar ve toplayıcı sistem zedelenmemelidir.

### **Laparoskopik Radikal Nefrektomi**

Son 20 yıldır laparoskopik radikal nefrektomi tüm dünyada edinilen tecrübelerle düşük analjezi kullanımı, kısa hospitalizasyon süresi, erken derlenme ve kozmetik avantajlarıyla güvenli bir yöntem olarak yer edinmiştir.

Laparoskopik radikal nefrektomide hasta seçimi önemli bir konudur ve belirgin nodal hastalığı ve vena cava tutulumu olan T3 ve T4 tümörler bugün için relatif kontraendikasyon olarak kabul edilmektedirler. Diğer relatif kontraendikasyonlar; ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı, ciddi vücut anomalileri, eski abdominal skar ve yapışıklıklar ve hasta tercihi olarak sıralanabilir. Renal ven ya da vena cavada trombus varlığı da laparoskopik radikal nefrektomi için kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir.

### **Transperitoneal Laparoskopik Radikal Nefrektomi**

Laparoskopik transperitoneal radikal nefrektomi operasyonu 1990 yılında tanımlanmasından bu yana hem teknik hem de kullanılan malzemeler açısından oldukça gelişmiştir. Ancak farklı merkezlere farklı teknikler kullanılmaktadır. İlk peritoneal giriş amacı ile açık teknik (Hasson tekniği) ya da kapalı teknik (Veress iğnesi) ile giriş kullanılabilir.

Uygun portların yerleşiminden sonra Told çizgisi insize edilerek kolon mediale doğru itilir. Gerota fasyası ile barsak mezenterisi arasında avasküler doğru plana girilerek diseksiyon sağlanır. Sağ radikal nefrektomide posterior hepatik ligaman insize edilerek karaciğerin posterior kenarı serbestlenir, periton çıkan kolona paralel olarak insize edilir ve inferior vena cava gözlenir. Inferior vena cavanın hemen medialinde yer alan duodenum gözlenir ve gerotadan diseksiyon edilerek mediale itilir (Kocher manevrası). Bu sayede vena cavanın ön yüzü daha fazla görünür hale getirilir. Sol radikal nefrektomi de ise, Told çizgisi

insize edilir. Splenokolik ligaman splenik fleksura hizasından kesilerek kolon gerotadan diseke edilir. Dalak ve Gerota fasyasının üst kısmın arasındaki bağlar dikkatli bir şekilde diseke edilmelidir. Aynı dikkat zaman zaman renal hiluma doğru uzanabilen pankreas kuyruğunun diseksiyonu sırasında da gösterilmelidir. 4. port yerleştirilerek bir grasper yardımı ile üretere traksiyon uygulanabilir. Her iki tarafta da diseksiyona üreter asılıp böbreğin alt polü serbestlenerek devam edilir. Diseksiyon amacı ile harmonic scalpel, Ligasure, bipolar koter kullanılabilir ya da aspiratör ucu ile künt diseksiyon yapılabilir. Alt pol Gerotasının künt diseksiyonu böbreğin anterior rotasyonuna izin vererek posteriorda olan renal artere ulaşmada kolaylık sağlayacaktır. Sağ tarafta gonadal ven avulsiyonu önlemek amacı ile kliplenerek kesilir. Sol tarafta ise gonadal, adrenal ve renal venler birleşir. Gonadal ve adrenal venler kliplenerek kesildikten sonra diseksiyona devam edilir. Renal arter arkasından bir right angle disektör ile dönülerek serbestlenir ve hem-o-lok klipler ile kliplenir. Aorta tarafında en az 3 klip bırakılması önerilir. Ancak 3 klip için yeterli mesafe sağlanamıyor ise tek klip koyulduktan sonra renal ven bağlanmasından diğer klipler yerleştirilebilir. Sonrasında renal ven right angle disektör ile serbestlenir. Renal arter arka yüzünden ayrılan lumber venlere dikkat edilmelidir. Renal ven kontrolü amacı ile Endo-GIA stapler ya da 15 mm hem-o-lok klipler kullanılabilir. Endo-GIA kullanılacak ise komşu klipler ve çevre yapılara dikkat edilmelidir, aksi takdirde kanama ve başarısız ligasyon görülebilir. Üst pol tümörlerinde operasyona adrenalektomi de eklenmelidir. Ancak alt pol tümörlerinde rutin olarak adrenalektomi yapılması önerilmemektedir. Üst pol'ün serbestlenmesini takiben spesmen bir endo bag içerisine yerleştirilir. Patolojik incelemede yanıtıcı olmasını önlemek amacı ile spesmen parçalanmadan, bir port yeri genişletilerek aralanan kaslar arasından çıkartılabilir. Karbondioksit basıncı düşürülerek cerrahi sahası hemoraji açısından tekrar kontrol edilir. Bir dren yerleştirilebilir. 10 mm ve üzerindeki port deliklerinde fasya dikişi mutlaka konulmalıdır.

Literatürde laparoskopik transperitoneal radikal nefrektominin uzun dönem onkolojik sonuçlarını açık radikal nefrektomi ile kıyaslayan prospektif randomize veri bulunmamaktadır. Ancak yapılan retrospektif analizlerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (186,187,188,189).

### **Laparoskopik Ekstraperitoneal Radikal Nefrektomi**

Ekstraperitoneal yaklaşımın transperitoneal yaklaşıma kıyasla avantajları; dalak ya da kolon gibi peritoneal organların diseksiyonuna gerek olmadan retroperitoneal alana direk giriş, renal

pediküle daha çabuk, kolay ve güvenli ulaşmaya olanak sağlaması, sıvı birikimi, enfeksiyon gibi durumların abdominal kavite dışarısında cereyan etmesi, geçirilmiş abdominal cerrahiden etkilenmemesi, postoperatif periton içerisine girilmemesi nedeni ile daha düşük postoperatif morbidite ve daha az ağrıdır. Başlıca dezavantajı ise çalışılan alanın oldukça dar oluşudur. Tüm portlar ve laparoskop girilerek iyi bir görüntü elde edildikten sonra psoas kası belirlenir ve posterior pararenal alanın diseksiyonu yapılır. Sonrasında Gerota fasyası açılarak perirenal alana girilir. Sol tarafta üreter ve/veya gonadal ven bulunur. Sağ tarafta ise bunlara ek olarak inferior vena cava görülür. Bu yapılar boyunca yukarıya, renal pediküle doğru diseksiyona devam edilir. Renal ven ve renal arter diseke edilir. Renal arter 10 mm hem-o-lok klipler ile kliplenerek kesilir. Alternatif olarak 9mm metal klipler 3 klip proksimal 2 klip distal olacak şekilde kullanılabilir. Renal ven, tam olarak diseke edilmesinden sonra endo-GIA stapler ile bağlanarak kesilebileceği gibi, 15mm hem-o-lok klipler kullanılarak da kliplenebilir. Perirenal yağ dokusu ve Gerota fasyası ile çevrili olan böbreğin mobilizasyonu amacı ile önce posterior yüz serbestlenir ve yukarıya doğru diseksiyona devam edilir. Bu noktada. Anterior ve lateral bağlantılar kesilmemelidir çünkü bu bağlantılar, böbreği asarak üst pol diseksiyonunu kolaylaştırırlar.

Tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğü göz önünde tutularak adrenaektomi yapıp yapılmayacağına karar verilir ve diseksiyona bu doğrultuda devam edilir. Daha sonra böbreğin anterior yüzünde gerota fasyası ile periton arasındaki plandan diseksiyon sürdürülür. Alt pol serbestlenir, üreter kliplenerek kesilir. Tümör bir laparoskopik spesmen çıkarma torbası içerisine alınır ve bir modifiye Gibson ya da Pfannenstiel insizyonundan çıkarılır. Operasyon lojuna dren konulur. Operasyonun ertesi günü, Foley kateter ve dren alınır, hastaya normal gıda başlanabilir.

Tümörün perirenal yağ dokuya ya da renal vene yayılımı, laparoskopik retroperitoneal radikal nefrektomi için relatif kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Retroperitoneal lomber cerrahi öyküsü de relatif kontraendikasyon olarak kabul edilebilir. Retroperitoneal laparoskopik nefrektominin peritoneal alanda diseksiyon gerektirmeden yapılması, renal pediküle erken ve güvenli ulaşmaya olanak sağlaması gibi avantajları, küçük bir alanda çalışma zorunluluğuna rağmen bu yöntemi değerli ve kabul gören bir yöntem haline getirmiştir. Buna ek olarak transperitoneal yaklaşımda bildirilen duodenum ve dalak yaralanması gibi ciddi komplikasyonlar retroperitoneal yaklaşımda bugüne kadar bildirilmemiştir. Bazı yayınlarda retroperitoneal yaklaşımda operasyon süresinin, hastanede kalış süresinin, komplikasyon oranının, kan kaybının ve narkotik gereksiniminin daha düşük olduğu bildirilmektedir (190).

Laparoskopik retroperitoneal radikal nefrektomi, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında yayınlarda; kan kaybı, narkotik gereksinimi, hastanede yatış süresi, komplikasyon oranları ve normal aktiviteye dönüş süresi açısından avantajlı bulunmuştur (191,192).

### **Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi**

Laparoskopik parsiyel nefrektomi bugün için, renal vende trombüsü olan, mid ya da interpolar ya da tamamen intrarenal santral yerleşimli tümörlerde kontraendikedir. Morbid obesite ya da geçirilmiş renal cerrahi operasyonu teknik olarak daha da zor hale getireceği için relatif kontraendikasyon olarak değerlendirilmektedir.

EAU kılavuzlarında T1-T2a renal malignansilerde açık parsiyel nefrektomi ile laparoskopik parsiyel nefrektomi sonuçlarının aynı olduğu bildirilmiş (öneri derecesi: 2a). Laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanabilir bir teknik olarak bildirilmiş (kanıt derecesi:1b) ve işlemin deneyimli merkezlerle sınırlandırılması önerilmiştir (öneri derecesi: 2b) (193). Transperitoneal yaklaşım laparoskopik parsiyel nefrektomi için daha uygun olmakla birlikte posterior ya da posteromedial yerleşimli tümörler retroperitoneal yaklaşımla daha kolay çıkarılabilirler. Operasyon öncesinde çekilecek 3 boyutlu BT, tümör çapı, lokalizasyonu, parankim infiltrasyonu, renal sinüse ve renal hiluma uzaklığı ve renal damarların sayısı ve yerleşimi hakkında en sağlıklı veriyi sağlar. Genel anestezi altında sistoskopik olarak üreter kateteri takılır. Operasyonun ilk basamağı olarak renal arter ve ven klemplenmek üzere diseke edilir ve ortaya konulur. Renal arter ve ven laparoskopik buldog klempler ile ayrı ayrı klemplenebileceği gibi bir laparoskopik satinsky klemp yardımı ile birlikte de klemplenebilir. Intraoperatif laparoskopik ultrasonografi yapılarak tümör çapı, intraparenkimal yayılımı, renal sinüse uzaklığı ve eşlik edebilecek satellite lezyonlar hakkında fikir sahibi olunabilir. Ultrasonografi eşliğinde çepeçevre uygun sınırlar işaretlenir. Daha sonra hilum klemplenir ve tümör makas kullanılarak eksize edilir. Dilüe edilmiş indigo carmin ya da metilen mavisi retrograd olarak verilerek pelvikalksiyel sistemin açılıp açılmadığı değerlendirilir. Pelvikalksiyel sistem açılmış ise laparoskopik olarak suture edilir. Son olarak parankim önceden hazırlanmış Surgicel rulolar üzerinden vicryl suturler ile kapatılır.

Laparoskopik parsiyel nefrektominin bildirilmiş komplikasyonları; renal hemoraji, idrar kaçağı, inferior epigastrik damarlarda yaralanma, epididimit, hematüri, kolon yaralanması, ince barsak yaralanması ve plevral yaralanmadır.

## **Robotik Cerrahi**

### **Robotik Parsiyel Nefrektomi**

Evre I (T1-T2) böbrek hücreli kanser vakalarında radikal nefrektomiden sonra 5 yıllık sağkalım oranları %75 ve üzerindedir (194). Rekürrens riski ileri evre T ve tümör pozitif lenf nodu olan hastalarda artmaktadır. Fonksiyonel renal parankimin korunmasının önemli olduğu durumlarda nefron koruyucu cerrahi radikal nefrektomi yerine tercih edilmektedir. Nefron koruyucu cerrahinin iki önemli amacı bulunmaktadır: (a) onkolojik olarak tam tümör eksizyonu ve (b) geriye kalan iyi fonksiyon gören renal parankimin korunmasıdır. Küçük ( $\leq 4$  cm) renal tümörlerin nefron koruyucu cerrahi sonrası kanser spesifik sağkalım oranları mükemmeldir (%72-100) ve radikal nefrektomi ile elde edilenle karşılaştırılabilir (195). Laparoskopik parsiyel nefrektomi endikasyonu olan vakalarda robotik parsiyel nefrektomi endikasyonu da vardır. Robotik cerrahide laparoskopik parsiyel nefrektomi de olduğu gibi iskemi süresi daha uzundur. Dolayısıyla uzun süreli renal fonksiyonlar iskemi süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Robotik parsiyel nefrektomi ameliyatlarında sıcak iskemi süresini kısa tutmak amacıyla mümkün olan en kısa sürede böbreğin tümörlü kısmının eksizyonu ve dikilmesi amaçlanmaktadır (196, 197).

Operasyon tekniği şu standart aşamaları içermektedir.

- a) Kolonun medial mobilizasyonu
- b) Hiler disseksiyon
- c) Renal damarların buldog klemp ile kapatılarak iskemi oluşturulması
- d) Tümör eksizyonu
- e) Renal defektin onarımı
- f) Hiler klempelerin açılması
- g) Renal kapsül rekonstruksiyonu
- h) Spesmenin çıkartılması

### **Robotik radikal nefrektomi**

Ameliyat transperitoneal yaklaşımla yapılır. Bu yaklaşım için hasta 45° modifiye lombotomi pozisyonuna alınır Cerrah ve asistan hastanın karnına bakan tarafta dururken, monitör, insuflatör ve ışık kaynağı hastanın diğer tarafında yani sırt bölgesindedir. Operasyon tekniği temelde Laparoskopik radikal nefrektomi ile aynıdır ve şu aşamaları içerir

- a) Kolonun medial mobilizasyonu
- b) Üreteral identifikasyon
- c) Hiler disseksiyon ve pedikül kontrolü
- d) Böbreğin mobilizasyonu
- e) Damarların sütüre edilip kesilmesi (stapler veya klips)
- f) Spesmenin çıkartılması ve kapama

### **Komplikasyonlar**

Robotik parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektominin komplikasyonları laparoskopik yöntem ile benzerdir. Robotik cerrahinin en önemli komplikasyonu kanamadır. Kanama intraoperatif veya postoperatif olabilir. Bir diğer önemli komplikasyon ise üriner kaçaktır. Üriner kaçak ortalama % 1.6-5 oranında değişmektedir. Diğer komplikasyonlar ise pyelonefrit, üriner retansiyon, perinefrik koleksiyon ve pulmoner embolidir. (198)

### **LOKALİZE BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

Son dekatta laparoskopik tekniklerin gelişmesi ve yaygınlaşması sonucunda renal hücreli kanser tedavisinde gittikçe artan oranda kullanılmasını sağlamıştır. Laparoskopik cerrahi düşük analjezik kullanımı, kısa hastanede kalış ve derlenme zamanı ile toplam maliyette de önemli kazançlar sağlamıştır. (182). Ancak laparoskopik yöntemlerin avantajlarının yanında intrakorporeal sütürde içeren teknik zorluğu uygulanabilirliğini ancak yoğun merkezlerle ve bu yöntem üzerinde uzmanlaşmış cerrahlarla sınırlı bırakmıştır. Robotik cerrahinin yaygınlaşması ile tümör rezeksiyonu, intrakorporeal disseksiyon ve renal rekonstrüksiyon açısından işlevsel üstünlük getirmiştir.

Yakın zamanlarda küçük boyutlu böbrek kitlelerine yaklaşımda ürologların seçenekleri arasında ablatif teknolojiler yer almaya başlamıştır. Farklı teknolojilere dayalı ablasyon uygulamaları, perkütan veya hilum klemlenmesini gerektirmeyen laparoskopik girişimler şeklinde gününbirlik cerrahi şeklinde uygulanabilmektedir. Diğer yandan ise cerrahi yöntemlere göre daha fazla nefron korunmasına olanak vermesi ile tek böbrekli, bilateral tümürlü veya ailesel tümör sendromu olan hastalar için umut veren erken onkolojik sonuçlarıyla birlikte uygun bir yöntem olarak popülerliğini artırmaktadır (183,184,185) Crioablation (CA), Radiofrequency ablation (RFA), microwave, high-intensity focused ultrasound (HIFU), laser interstitial thermotherapy, microwave thermotherapy ve radiosurgery

gibi bir çok ablatif teknoloji araştırılmasına rağmen ilk iki yöntem uygulanırlığı dünya çapında fazla olmuştur.

## **METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ**

### **Cerrahi**

Metastatik böbrek kanseri olan hastalarda palyatif cerrahi uygulanma sebepleri üç başlık altında toplanabilir:

1. Primer tümöre bağlı flank ağrısı, persistan hemoraji, hipertansiyon veya kalp yetmezliğine yol açabilecek arteriovenöz malformasyonlar
2. Hiperkalsemi, yüksek ateş, hepatik disfonksiyon ve eritrositoz gibi paraneoplastik sendromlar
3. Metastatik lezyona bağlı gelişen kord basısı, kemik kırıkları, beyin metastazları

Hemorajide uygulanan embolizasyon, ağrıda iyi bir ağrı tedavisi yaklaşımı palyatif nefrektomiye olan gereksinimi azaltmıştır. Paraneoplastik semptomlar sadece primer tümörden kaynaklanmamaktadır (200). Dolayısıyla yapılan cerrahi girişim amacına ulaşamayabilmektedir.

Genel olarak metastatik hastalıkta, palyatif nefrektominin adjuvan tedavi olmaksızın ortalama yaşam süresine katkısı yoktur (199). Yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle sadece seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilir. Palyatif nefrektomi bu grup hastada yaşam kalitesini artırır (201). Olası kemik kırıkları, patolojik kırıklar ve spinal kord kompresyonlarında cerrahi onarım yapılır (202). Yine beyin metastazlarında şiddetli semptomlar nedeniyle cerrahiye başvurulabilir (203).

Rutin nefrektomi öncesi yapılan embolizasyonun genel bir faydası yoktur. Cerrahiye tolere edemeyecek veya kitlesi rezeke edilebilir olmayan hastalarda embolizasyon, gros hematüri veya flank ağrı gibi semptomların kontrolü için uygulanabilir. İntraoperatif kan kaybını önlemek açısından embolizasyon, hipervasküler kemik veya spinal metastazlarda önerilir. Seçilmiş hasta grubunda embolizasyon, ağrılı kemik veya paravertebral metastazlarda semptomları hafifletebilir (199).

Nefrektomi adoptif immunoterapi yapılması için de uygulanan bir yöntemdir. Ancak bu konudaki sonuçlar cesaret kırıcıdır. Ancak yine de nefrektomi, adoptif immunoterapi protokollerine eşlik etmeye devam edecektir. Böbrek hücreli kanserde tartışmalı bir diğer konuda, özellikle akciğerlerdeki metastatik lezyonlardaki spontan regresyondur. Akciğerler makrofajlar, lenfositler ve immunglobulinler yönünden zengindir. Bu spontan regresyon

konak kaynaklı sitotoksositeye bağlıdır ve hastaların yaklaşık % 0,4 ile % 0,8'nde izlenir (201).

Sınırlı metastatik hastalıkta, cerrahi rezeksiyon (metastazektomi) 70 yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır (204). Metastatik lezyonların komplet rezeksiyonu, klinik prognozda iyileşmeye sebep olur. EAU kılavuzlarına göre, senkranöz metastatik yayılımda, lezyon rezektabl ise ve hasta iyi bir performans durumuna sahipse metastazektomi önerilmektedir.

Renal hücreli kanserde metastazektominin prognoz üzerinde önemli bir rolü vardır (199). Hastanın performans durumu, nefrektomiden metastaz ortaya çıkana kadar olan hastaliksız dönem süresi, metastatik organ sayısı, senkranöz/metakranöz metastaz oluşu, venöz tromboz mevcudiyeti, hemoglobin, eritrosit sedimentasyon oranı, serum kalsiyum ve laktik dehidrogenaz değerleri anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur (205). İzole metastazın komplet rezeksiyonundan sonra 5 yıllık ortalama yaşam % 35-60 oranında tespit edilmiştir (206).

Sistemik tedavi öncesi primer tümörün çıkarılması sitoredüktif nefrektomi olarak tanımlanır. Metastatik renal hücreli kanseri olan hastaların lenfositlerinde defektif T hücre reseptörleri, defektif sinyal transdüksiyonu ve artmış apoptozis gösterilmiştir. Ayrıca immunolojik yanıtı baskılayan IL 6, IL-8, IL-10, TNF ve TGF-b1 gibi proinflamatuvar ve T hücre inhibitörlerinin serum seviyesinde artış saptanmıştır (207). İmmunoterapi alan olgularda metastazlar primer tümör odaklarından daha fazla gerilemektedir (208). Tüm bu veriler primer tümör odağının immunolojik bir disfonksiyona yol açtığı, dolayısıyla immunoterapi öncesi yapılacak nefrektominin fayda sağlayacağı yönünde bir görüş oluşturmaktadır. Sitoredüktif nefrektominin erken yapılmasının diğer bir faydası ise ağrı gibi lokal hastalığa bağlı semptomların ve hipertansiyon, hiperkalsemi, anemi gibi paraneoplastik sendromlara sekonder semptomların ortadan kaldırılarak palyatif tedavi sağlamasıdır. Dolayısıyla hastaların performans durumlarında da bir artış sağlanabilir. Ayrıca primer tümörün alınmasıyla yeni metastazların ve primerin tümörün immun sistemi baskılayıcı özelliğinin ortadan kaldırılabilceği, tümör yükünün azalmasıyla sistemik tedavinin daha etkin bir hale getirilebileceği savunulmaktadır (209,210). Ancak sitoredüktif nefrektomi yapılan hastalarda meydana gelebilecek mortalite, morbidite ve bu nedenlerden immunoterapi alamama veya gecikme bu yaklaşımın negatif tarafıdır. Sitoredüktif nefrektomi için ideal adaylar; iyi performans durumu olan, rezeksiyona uygun primer tümörü olan, sarkamatoid dejenerasyon göstermeyen, santral sinir sistemi, karaciğer, yaygın kemik metastazı olmayan konvansiyonel renal hücreli kanser patolojili hastalar olarak belirlenmiştir.



## **Böbrek Hücreli Kanselerde Kemoterapi, İmmunoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler**

RHK genel kanı olarak kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olarak bilinen bir kanser türüdür. Bu nedenle geçmişten günümüze bu hastalığa yönelik tedaviler daha ziyade sitokin temelli immunoterapiler olarak planlanmıştır. Bu tedavilerin düşük etki ve ciddi yan etki profili nedeni ile yeni tedaviler araştırılmaya başlanmış ve özellikle geçtiğimiz 6 yılda hedefe yönelik tedavilerde ciddi yol kat edilmiştir

### **İmmunoterapi**

RHK'de ilk kez immunoterapötik ajan olarak interferon-  $\alpha$  kullanılmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda interferon- $\alpha$  ile tedavi edilen hastalarda %16 ila %26 arasında genel cevap elde edilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarda da tedavinin etkinliği kanıtlanarak %10 ila %15 arasında cevap oranları elde edildiği bildirilmiştir (211-212). Bununla birlikte, bu tedavi ile ilgili uzun dönem sonuçlar incelendiğinde kalıcı tam cevabın oldukça düşük düzeylerde (<%2) olduğu görülmektedir. Geçmişte birçok farklı şema ve dozda kullanılmış olsa da herhangi bir şemanın diğerine anlamlı derecede üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca interferon- $\alpha$ 'ya kemoterapi ya da diğer sitokinlerin eklenmesinin de tedavinin etkinliğini artırmadığı gösterilmiştir (211).

RHK'de kullanılan bir diğer immunoterapötik ajan olan IL-2, yaklaşık 30 yıl önce bu hastalıkta etkinliğinin gösterilmesinden sonra kullanılmaya başlanmış, özellikle Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ve Sitokin Çalışma Grubu başta olmak üzere yapılan birçok çalışma ve meta analiz sonucunda genel yanıt oranının %15 ila %20 arasında olduğu saptanmıştır (213-214). Yüksek doz IL-2 alan hastaların %7 ila %9'unda metastatik tümörlerde tam regresyon gözlenmiş, cevap gözlenen hastaların ise %60'ından daha fazlasında uzun dönem takiplerde nüks saptanmamıştır (211,215). Tedavinin yan etkileri arasında vasküler kaçak sendromu, hipotansiyon, sıvı retansiyonu, solunum sıkıntısı ve multiorgan hasarı sayılabilir. Bu yan etkiler nedeni ile başlangıçta tedaviye bağlı yüksek mortalite oranları (%2-%5) bildirilse de zamanla yan etkilere özgün önlemlerin alınması ile bu oranlar azaltılmıştır.

IL-2 tedavisinden en fazla yararın şeffaf hücreli RHK hastalarında görüldüğü bilinmektedir. Bununla birlikte, hastanın performans durumu, metastaz sayısı, metastazların yeri, hastaya daha önceden nefrektomi yapılmış olması ve nefrektomiden sonra tedaviye kadar geçen süre de tedaviye yanıtı etkileyen faktörler arasındadır.

## **Hedefe Yönelik Tedaviler**

### **VEGF ve Reseptörü Üzerinden Etki Gösteren Tedaviler**

#### **Bevacizumab**

Bevacizumab VEGF-A'ya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olup VEGF üzerinden etkileri araştırılan ilk ilaçtır. Bu ilaçla yapılan ilk faz II çalışmalarda 2 haftada bir 10 mg/kg dozunun plaseboya göre progresyona kadar geçen süreyi uzattığı (2.5 aya karşın 4.8 ay) ancak genel sağkalıma anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yan etkileri minimal düzeyde olup, gözlenen en ciddi yan etkiler hipertansiyon ve proteinüri olarak bildirilmiştir.(216)

#### **Sunitinib**

Metastatik RHK'de günümüzde ilk basamak tedavide en sık kullanılan oral VEGF reseptör inhibitörüdür. Sunitinib VEGFR2, PDGFR, c-KIT ve fms-benzeri tirozin kinaz-3'ü inhibe eder. Çoklu inhibisyon etkisi sayesinde tümör anjiogenezinin inhibisyonunda daha etkin rol oynamaktadır (211). Sunitinibe bağlı önemli yan etkiler arasında sık görülenler ishal, döküntü, el-ayak sendromu, halsizlik ve hipertansiyondur. (216)

#### **Sorafenib**

Sorafenib, VEGF reseptör 2, PDGF reseptör- $\beta$ , raf-1, c-KIT, Flt-3 ve RET üzerinden etki gösteren, oral yoldan kullanılabilen bir multikinaz inhibitördür (217). Sorafenib ile görülen yan etkiler arasında el-ayak cilt reaksiyonları, yorgunluk, hipertansiyon, diare ve döküntüler sayılabilir. Sonuç olarak sorafenibin ileri evre ve metastatik RHK olan hastalarda interferon ya da interlekin ile tedaviye yanıt vermeyen ya da bu tedavilerin uygun olmadığı hastalarda kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır (216).

#### **Pazopanib**

Pazopanib, metastatik RHK tedavisinde yakın geçmişte onaylanan ajanlardan biri olup VEGFR 1,2 ve 3, PDGFR  $\alpha$  ve  $\beta$ , FGFR-1'i inhibe eder. Pazopanib ile bildirilen ciddi yan etkiler diğer ajanlara göre daha az olup en sık görülenler ishal, güçsüzlük ve hipertansiyondur. (216).

#### **Axitinib**

Axitinib (AG-013736), VEGFR 1,2 ve 3'ü inhibe eden küçük molekülü bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Axitinib ile en sık görülen yan etkiler ishal, hipertansiyon ve yorgunluktur. (216).

## **VEGF Yolunu Kullanan Diğer Ajanlar**

Tivozanib (AV-951) VEGFR 1,2 ve 3 ile birlikte c-KIT ve PDGFR'yi de inhibe eder. Cediranib (AZD2171), VEGFR 1,2 ve 3'ün oral, yüksek derecede potent ve selektif inhibitörüdür. Yapılan çok merkezli bir faz II çalışmanın sonuçlarına göre ileri evre RHK hastalarında kısmi yanıt oranı %38, tümör kontrol oranı ise %75'tir (216).

## **mTOR İnhibitörleri**

### **Temsirolimus**

mTOR kinaz hücre büyümesi, farklılaşması ve hipoksik strese hücre cevabını sağlayan hücre içi iletim yollarında rol oynayan bir tirozin kinazdır. Temsirolimus, mTOR kinazı inhibe eden ve intravenöz yolla uygulanan bir rapamisin analogudur. Temsirolimus ile en sık gözlenen yan etkiler arasında mukozit, halsizlik, döküntüler, hiperglisemi, hipofosfatemi, hiperkolesterolemi ve dispne sayılabilir (217). Bu veriler sonucunda temsirolimusun ileri evre ve metastatik RHK hastalarında, kötü prognozlu olanlarda ve/veya şeffaf hücreli dışındaki histolojik tiplerde ilk basamak tedavi olarak kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır. (216).

### **Everolimus**

Everolimus mTOR'un oral bir inhibitörü olup FKBP-12 adı verilen bir hücre içi proteine bağlanarak bir kompleks oluşturur ve mTOR serin-treonin kinazı inhibe ederek HIF-1 ve VEGF ekspresyonunu engeller (217). Everolimus ile sık görülen yan etkiler arasında stomatit, halsizlik ve pnömonit sayılabilir. Bununla birlikte yan etki görülme oranı oldukça düşüktür ve hastaların yalnızca %7'sinde doz azaltılmasına ihtiyaç duyulmuştur (218)

## **Kemoterapi**

Diğer kanser türlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlar geçmişten günümüze RHK tedavisinde de denenmiş fakat başarılı olmamıştır (211). Bu ajanlar arasında 5-Fluorourasil, platin türevleri, gemsitabin, vinblastin ve bleomisin sayılabilir. Bu tedavilerle yapılan çalışmalarla ilgili meta-analizler RHK'de kemoterapi tedavilerinin genel yanıt oranının %5.5 ila %6 arasında olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla sitotoksik kemoterapinin özellikle şeffaf hücreli RHK tedavisinde günümüzde yeri yoktur.

### **Kemik İliği Transplantasyonu**

Hematolojik kaynaklı kanserlerde günümüze kadar başarı ile uygulanan kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile ilgili ilk çalışmaların sonuçları 2000 yılında Childs ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada tedavi verilen 19 hastadan 10'unda tümör boyutlarında azalma gözlenmiştir. Bu 10 hastadan 3'ünde tam yanıt, 7'sinde ise kısmi yanıt elde edilmiştir. Daha sonra 74 hastada yapılan bir diğer çalışmada hastaların %39'unda yanıt (%9 tam, %30 kısmi) elde edilmiştir. Sağkalım oranları incelendiğinde, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda sağkalım 6 aydan az iken, kısmi yanıt alınan hastalarda bu sürenin ortanca 2.5 yılı bulduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, tedavinin özellikle yüksek doz kemoterapiye bağlı pansitopeni başta olmak üzere birçok yan etkisi bulunmaktadır. Yukarıda belirtilen seride tedaviye bağlı ölüm oranı %11 olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte yapılan çok merkezli çalışmalarda istenilen etkinin sağlanamaması bu tedavide hasta seçiminin oldukça önemli olduğunu ortaya koymuştur. Metastatik RHK'de KİT halen deneysel bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (211).

### **3- GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2010 – Aralık 2014 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde, renal kitle nedeniyle ultrasonografi eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi yapılan 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kliniğimizde böbrek biyopsisi kararını etkileyen faktörler ve sonuçları araştırıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Uyum analizleri Kappa istatistiği kullanılarak yapıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ( $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.).

### **Klinik Değerlendirme**

Renal kitle tanısı konulan 30 hastanın tümü anamnez ( yaş, cinsiyet, meslek, başlangıç şikayeti ve sigara ), fizik muayene, tam idrar tahlili (TİT), hemogram, sedimentasyon, üre kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, trombosit, kanama zamanı, koagülasyon değerleri, akciğer grafisi, batin ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Ayrıca bazı hastalarda ayırıcı tanı ve klinik evreleme amacıyla batin MR yapıldı.

Tüm hastalara ultrasonografi eşliğinde prone pozisyonunda perkütan böbrek kor biyopsisi işlemi yapılarak hastalar patolojik inceleme sonunda renal kitle grade ve histolojik tip olarak sınıflandırıldı. İşlem sonrası hastalar komplikasyon açısından takip protokolüne alındılar.

### **Patolojik Değerlendirme**

Tüm böbrek spesmenleri hastanemizin patoloji kliniğinde patologlar tarafından değerlendirildi. Patoloji materyali için genelde %10' luk formaldehit tespit solüsyonu olarak kullanıldı. Spesmenlerde tümörün histolojik sınıflandırması Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve the American Joint Committee on Cancer'e (AJCC) göre yapıldı. Renal kitleler histolojik olarak değerlendirilerek renal cell karsinomalar Fuhrmann grade dereceleme sistemine göre Grade 1,2 ,3 ve 4 olarak,transizyonel hücreli tümörler ise WHO 2004 sınıflamasına göre düşük veya yüksek grade olarak değerlendirildi.

### **İstatiksel Analiz**

Hastaların demografik bulguları ve tümörün karakteristik dağılımı için tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Uyum analizleri Kappa istatistiği kullanılarak yapıldı.

## **4-BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın minimum yaşı 23 ve maksimum yaşı 89'dur(tablo 15).Ortalama±Standart Sapma yaş 62.6±16.4 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde 21 (%70) hasta erkek ve 9 (%30) hasta kadındır. Tümör yerleşimi incelendiğinde, hastaların 12 (%40)'sinde sağ taraf, 17 (%56.7)'sinde sol taraf ve 1 (%3.3)'inde bilateral yerleşim mevcuttur. Hastaların 10 (%33.3)'u opere edilirken iken 20 (%66.7)'si inoperabl olarak değerlendirilmiştir. Tümör boyutu açısından 6 (%20) hastada tümör boyutu 4 cm ve altında, 24 (%80) hastada 4cm'in üstünde tümör büyüklüğü söz konusudur. Toplam 30 hastanın 8 (%26.7)'inde tanı anında metastaz saptanamazken, 22 (%73.3)'sinde tanı anında metastaz bulunmaktadır(tablo 16).30 hastadan 4(%13.3) ünün sonucu non diagnostik olarak sonuçlanmıştır.Biyopsi sonucu non diagnostik gelen 4 hastadan 2 si büyük kitle olması(6 ve 13 cm)nedeniyle opere edilmiş,patoloji sonuçları RCC ve Anjiomyolipom olarak raporlanmıştır.

Geri kalan 2 hasta küçük( <4 cm) kitle nedeniyle takibe alınmış takiplerinde 1 hastada metastaz şüphesi saptanmıştır. Metastatik hastalık şüphesiyle hastaya tekrar biyopsi işlemi uygulanmış patolojik sonucu RCC ile uyumlu bulunmuştur. Patoloji sonucu elde edilen toplam 26 hasta değerlendirildiğinde 21 (%80.7)'inin patolojisi RCC ile uyumlu olduğu, 5 (%19.3)'inin patolojik tanısı RCC'den farklı(4 ü TCC,1 tane indifferan malign tümör) olduğu saptanmıştır. Söz konusu 26 hastanın 10 (%38,4)'u için biyopsi ile patolojik grade tayini yapılabilmektedir. Buna göre, 2 (%20) örnek Grade 1, 3 (%30) örnek Grade 2 ve 5 (%50) örnek Grade 3 olarak saptanmıştır. 4 cm den küçük renal kitle nedeniyle biyopsi yapılan 6(%20) hastanın 5(%83.3) i diagnostik ,1(%16.7) i non diagnostik bulunmuştur. Diagnostik 5 hastanın 3(%60) ü RCC,1 hasta TCC(%20),1 hasta indifferan tümör(%20) olarak saptanmıştır. Tanı alan 5 hastadan 2(%40) si opere edilmiş,2(%40) si metastik hastalık nedeniyle opere edilememiştir.1(%20) hasta ise Radiofrakans Ablation tedavisi almıştır. Opere edilen 2 hastanın patolojik sonucu biyopsi patoloji sonucuyla uyumlu bulunmuştur. 4 cm den küçük kitlesi olan 6 hastadan sadece 1(%16.6)inde grade saptanabilmiş,opere edilen hastanın patoloji sonucunda da grade doğrulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 10 (%33.3) hasta opere edilerek sonuçları patolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 7 (%70)'sının patolojisi RCC ile uyumludur, 3 (%30)'ünün patolojik tanısı RCC'den farklı(1 hasta TCC,1 hasta anjiomyolipom,1 hasta primitif nöroektodermal tümör) bulunmuştur. Söz konusu 10 hastanın 7 (%70)'si için patolojik grade tayini yapılabilmektedir. Buna göre, 3 (%42.9) örnek Grade 2, 2 (%28.6) örnek Grade 3 ve 2 (%28.6) örnek Grade 4 olarak saptanmıştır(tablo 16). Biyopsi ve Patolojik tanının karşılaştırılabildiği 9 hastanın tamamı uyumlu bulunmuştur. Biyopsi tanısı RCC olan 6 hastanın Patolojik tanısı da RCC; diğer taraftan biyopsi tanısı TCC (1 hasta),anjiomyolipom( 1 hasta),noroektodermal tm(1 hasta)olarak raporlanan 3 hastanın patolojik tanısı da biyopsi tanısıyla uyumlu olarak tayin edilmiştir. Gerçekleştirilen Kappa uyum analizi iki sonucun istatistiksel olarak uyumlu olduğu göstermektedir (p=0.003) (tablo 18). Biyopsi ve Patolojik grade'in karşılaştırılabildiği 4 hastanın tamamı uyumlu bulunmuştur. Biyopsi Grade 2 olan 2 hasta Patolojik olarak da Grade 2; ve Biyopsi Grade 3 olan 2 hasta Patolojik olarak da Grade 3 olarak bulunmuştur. Gerçekleştirilen Kappa uyum analizi iki sonucun istatistiksel olarak uyumlu olduğu göstermektedir (p=0.046)(tablo 19)

**Tablo 15. Demografik Özellikler**

<i>YAS</i>		
<i>N, MIN-MAKS</i>	30	23-89
<i>ORTALAMA, SS</i>	62.6	16.4

---

<i>CINSİYET (N, %)</i>		
<i>ERKEK</i>	21	70
<i>KADIN</i>	9	30
<i>TOPLAM</i>	30	100

---

**Tablo 16. Tümör ve cerrahi özellikleri**

	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>TARAF</i>		
<i>SAG</i>	12	40.0
<i>SOL</i>	17	56.7
<i>BILATERAL</i>	1	3.3
<i>TOPLAM</i>	30	100

---

<i>OPERASYON</i>		
<i>OP</i>	10	33.3
<i>INOP</i>	20	66.7
<i>TOPLAM</i>	30	100

---

**BOYUT**

<=4CM	6	20
>4CM	24	80
TOPLAM	30	100

**MET**

YOK	8	26.7
VAR	22	73.3
TOPLAM	30	100

**Tablo17. Patolojik özellikler**

	<i>N</i>	<i>%</i>
<b>BX TANI</b>		
RCC	21	80.7
DIGER	5	19.3
TOPLAM	26	100
<b>BX GRADE</b>		
1	2	20
2	3	30
3	5	50
TOPLAM	10	100
<b>PATOLOJIK TANI</b>		
RCC	7	70
DIGER	3	30
TOPLAM	10	100
<b>PATOLOJIK GRADE</b>		
2	3	42.9
3	2	28.6
4	2	28.6
TOPLAM	7	100



**Tablo 18. Bx ve Patolojik Tanı Uyum Analizi**

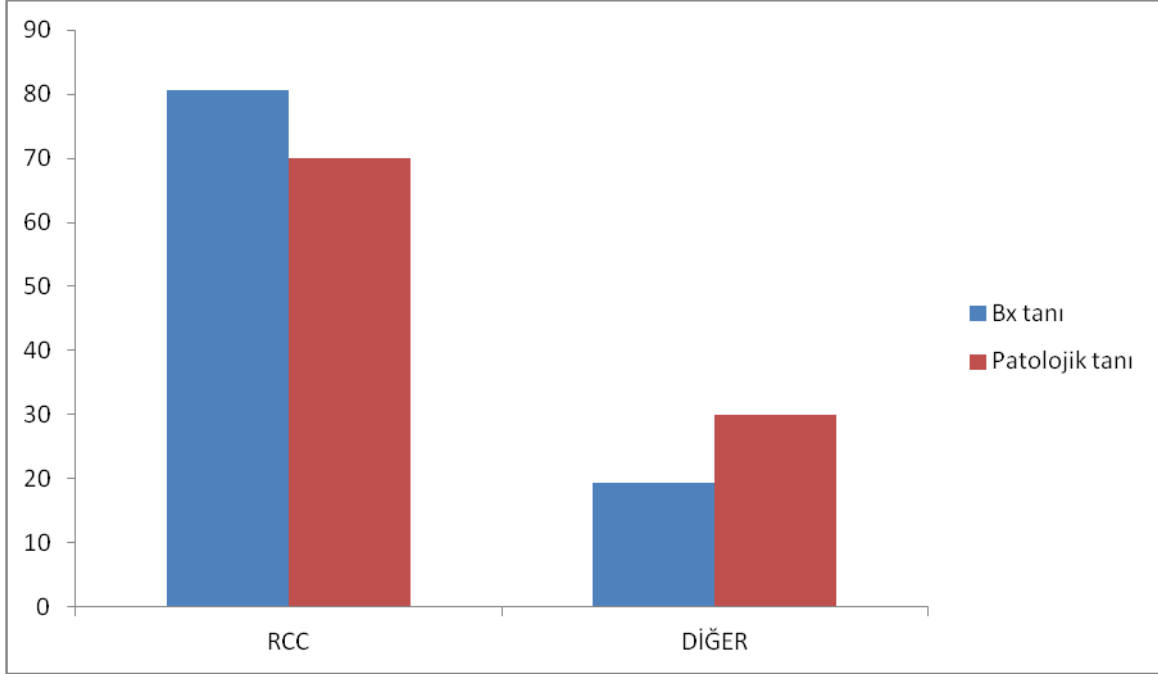
		PATOLOJİ		$p^*$
		RCC	DİGER	
TANI	RCC	6	0	0.003
	DİGER	0	3	

Diğer grup içerisinde 1 tane TCC, 1 tane anjiomyolipom, 1 tane nöroektodermal tumor mevcuttur.

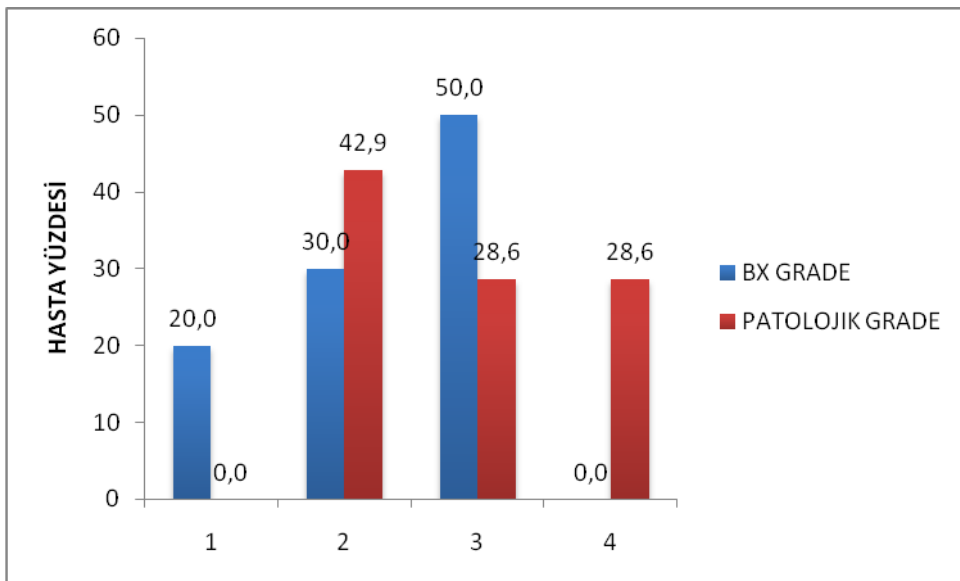
**Tablo 19. Bx ve Patolojik Grade Uyum Analizi**

		PAT GRADE		$p^*$
		2	3	
Bx GRADE	2	2	0	0.046
	3	0	2	

**Grafik 1**



**Grafik 2**



## 5-TARTIŞMA

Görüntü yöntemlerinin yaygın kullanılmasına bağlı gittikçe artan sıklıkta insidental ve küçük boyutlu böbrek kitleleri saptanmaktadır(219).Asemptomatik bu hastalarda saptanan bu kitlelerin % 20 si benign niteliktedir.Bu kitlelerin büyük çoğunluğu 4 cm den küçüktür.Gelişmiş radyolojik yöntemlere rağmen bütün kitlelerin benign-malign ayırımı yapmak olası değildir(220).Bu süreçte karar vermede perkütan renal tümör biyopsisi yardımcı olabilir. Neuzillet ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4 cm den küçük tümörü olan 88 hastaya bilgisayarlı tomografi eşliğinde böbrek biyopsisi yapılmış,3( %3.5) hastada biyopsi materyalinin yetersiz olduğu,14 (% 16) hastada biyopsi sonucunun benign olduğu saptanmıştır(221).Cohen ve arkadaşları ise 5 cm den küçük böbrek tümörü olan 235 hastaya böbrek ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde böbrek kor biyopsisi yapılmış.235 biyopsinin 184 ü diagnostik, 35 biyopsi non diagnostik saptanmıştır(222).Yine Jewett ve arkadaşları 4 cm den küçük böbrek tümörü olup böbrek biyopsisi yapılan 345 hastanın 278 inin patolojisinin diagnostik(% 80),67 sinin patolojisi non diagnostik (%20) olarak saptamışlardır.278 diagnostik patolojinin 221 i malign (%79,4) ki bunların %94 ü RCC olarak saptanmış.67 non diagnostik patoloji sonucu gelen hastanın 12 sine rebiyopsi yapıp 10 una tanı konmuş.10 hastanın 8 malign,2 si onkolojik neoplazi olarak bulunmuş(223).Kliniğimizde yapılan çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.4 cm ve küçük böbrek kitlesi nedeniyle ultrasonografi eşliğinde kor biyopsi yapılan 6 hastanın 5(%84)'inin patolojik sonucunun diagnostik,1(%16) hastanın ise non diagnostik olduğu saptanmıştır.Biyopsi ile tanı konulan bütün hastaların patoloji sonuçları malign saptanmış,bu 5 hastanın 3(%60) ünde RCC saptanmıştır.

Renal kitlede boyut gözetmeksizin Wood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 79 hastaya yapılan renal biyopsiden 49 unun malignite için diagnostik olduğu ,bunlardan 34 ünün RCC olduğu saptanmış,25 hastada malignite olmadığı 5 hastada biyopsi sonucunun non diagnostik olduğu ,non diagnostik 5 hastanın takiplerinde 4 ünün RCC olduğu saptanmış(224).Kliniğimizde ise renal kitle nedeniyle böbrek kor biyopsisi yapılan 30 hastanın 26(%86.6)sı diagnostik,4(%13.3) ü ise non diagnostik olarak saptanmıştır.Renal biyopsi sonucu non diagnostik olup opere edilen 2 hastanın patoloji sonucu RCC olarak raporlanmıştır.Yine non diagnostik grupta tekrar biyopsi yapılan 1 hastanın patoloji sonucu RCC olarak bulunmuştur.Böbrekte kitle nedeniyle perkütan renal tümör biyopsisiyle çok yüksek oranda tanı koyulabildiği,yine tanı konulamayan gruptaki kitlelerin çok yüksek oranda RCC olabileceği göz önünde bulundurulup non diagnostik grup sıkı takibe alınmalıdır.

Kor biyopsi ile aspirasyon biyopsisinin karşılaştırıldığı Schmidbauer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 cm den küçük solid karakterli böbrek tümörü olan 44 hastaya bilgisayarlı tomografi eşliğinde kor biyopsi ve aspirasyon biyopsi yapıp daha sonra hastalara cerrahi uygulanmıştır.Patolojik spesmen ile biyopsi spesmeni karşılaştırıldığında,RCC patolojisini saptamada kor biyopsinin %91,aspirasyon biyopsisinin %86 başarılı olduğunu bildirilmiştir(225)

Li ve arkadaşları 4 cm'den küçük renal kitlesi olan 90 hastaya hem aspirasyon hem kor biyopsisi hemde kombine biyopsi yapmışlar sonrasında ise bütün hastalara cerrahi uygulamışlar,patoloji sonuçları değerlendirildiğinde ise kombine grupta biyopsi sonucunun daha yüksek prediktif değeri olduğunu bildirmişlerdir(226).Yine Pedersen ve arkadaşları 134 hasta üzerinde yapılan çalışmada ultrasonografi eşliğinde renal biyopsi yapılan hastalarda histolojik değerlendirme yapılabilen kor biyopsinin aspirasyon biyopsisine üstün olduğunu bildirmişlerdir(227)Kliniğimizde yapılan çalışmada ise bütün hastalara ultrasonografi eşliğinde kor biyopsi yapıldığı için bu değerlendirmeyi yapamadık.

Neuzillet ve arkadaşları böbrek biyopsi sonucu diagnostik olan 66 hastanın 62 sine cerrahi uygulamışlar ve cerrahi spesmen ile biyopsi spesmeni karşılaştırıldıklarında biyopsinin tümörün histopatolojik tipini saptamada %92,fuhrmann grade ini saptamada ise %69 başarılı olduğu bildirmişlerdir(221). Wunderlich ve arkadaşları 50 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada renal kor biyopsinin tümör orijinini,tumor grade ini, hücre tipini ve büyüme paternini belirleme %96,%95.5,%84 ve %89 başarılı olduğunu bildirdiler(228) Cohen ve arkadaşları cerrahi yapılan 108 hastada biyopsinin malignite doğrulama oranını %100 bulmuş,biyopsinin benign ya da non diagnostik olarak saptayıp takip altına alınan 59 hastanın 16 sında düşük dereceli malign tumor saptandığını bildirmişlerdir. (222)Kliniğimizde ise böbrek kor biyopsi yapıp cerrahi uygulanan toplam 10 hastanın patolojileri %100 tutarlı saptanmıştır.Bu 10 hastadan 7 si RCC olarak tespit edilip benzer sonuçlar bulunmuştur.

Wood ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada metastatik böbrek tümörü olan 166 hastaya böbrek biyopsi yapıp sitoredüktif cerrahi uygulanmış.Biyopsinin sarkomatoid alt tipi olan 30 hastayı saptamayamadığı,18 hastanın grade ini daha düşük saptadığı bulunarak metastatik böbrek tümürlü hastalarda renal biyopsinin fuhrmann grade i ve sarkomatoid alt tipi saptamada başarısız olduğunu bildirdiler(224)Kliniğimizde ise böbrek biyopsi yapılan 30 hastanın 22 sinin metastatik olduğu saptanmış, bunlardan 7 sine cerrahi uygulanmış,biyopsi sonucuyla patoloji sonucunun %100 tutarlı bulunmuş,biyopsi sonucunda grade raporlanabilen 8 hastanın 3 üne cerrahi uygulanmış ve grade sonucu %100 tutarlıkta saptanmıştır.Çalışmamızda biyopsi sonuçlarımız arasında sarkomatoid alt tipi olan RCC olmaması nedeniyle biyopsinin sarkomatoid alt tipi belirlemede başarısız olup olmadığı değerlendirilememiştir.Biyopsinin grade belirlemedeki başarı çalışmamızda 4 hasta üzerinden değerlendirilebilmiştir.

Harisinghani ve arkadaşları 28 bosniak tip 3 renal kisti olan hastaya BT eşliğinde biyopsi yapmış 17 hasta malign(16 sı RCC,1 tanesi lenfoma),11 hasta benign( 6 tanesi hemorajik kist, 3 enfekte kist,1 tane metanefrik adenom,1 tane kistik onkositoma)olarak saptanmıştır.17 hastaya cerrahi uygulanmış.16 hasta RCC,1 hasta enfekte kist olarak sonuçlanmış,benign lezyonlar radyolojik olarak takibe alınarak kompleks renal kisti olan hastaların %40 ı gereksiz cerrahiden korunduğunu bildirmişlerdir(229)Deshmukh ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada perkütan böbrek biyopsinin şüpheli kistik renal kitleli hastalarda biyopsi sonucu yüksek pozitif prediktif değeri olduğunu,biyopsi patoloji sonucu non diagnostik ve benign olanlarda ise relatif düşük diagnostik tanı değeri olduğu ve yüzden takibe devam edilmesi gerektiğini bildirdiler.(230)Çalışmamızda ise böbrek biyopsisi yapılan renal kitlelerin hepsi solid karakterdedir.

Jewett ve arkadaşları böbrek biyopsisi yapılan hastaların %10 unuda grade 1 komplikasyon geliştiğini, major kanama ya da seeding gerçekleşmediğini bildirdiler.(223) Wood ve arkadaşları böbrek biyopsisi yaptıkları 79 hastada major komplikasyon gelişmediği 4 küçük perirenal hematoma geliştiği bildirdiler.(224)Hastanemizde böbrek biyopsisi yapılan 30 hastanın sadece 2 sinde perirenal hematoma saptanmış başka herhangi bir komplikasyon ya da seeding gerçekleşmemiştir.

Literatürde genellikle küçük renal kitlerinin ayırıcı tanısında böbrek biyopsisi yapıldığı görülmektedir. Bizim çalışma grubunda daha çok büyük boyutlu renal kitle ve metastatik hastalık ayırıcı tanısında renal biyopsi yapıldığı saptanmıştır.Bu durum çalışmanın küçük örneklem olması ve retrospektif olması ile açıklanabilir.

## 6-SONUÇ

Yaptığımız retrospektif çalışmada renal kitle nedeniyle perkütan böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarının yüksek oranda diagnostik olduğu,biyopsinin malign patoloji ve grade saptamada yüksek duyarlılıkta olduğu bulunmuştur.Cerrahinin olası belirsizliklerinden dolayı risk taşımaktan kaçınan genç sağlıklı hastalarda,cerrahi eksizyon uygun tedavi iken yüksek komorbiditeye sahip yaşlı hastalarda,küçük renal kitlelerde,metastatik hastalarda minimal invaziv cerrahi veya izlem protokollerinin seçiminde ciddi komplikasyonlara gerek olmadan biyopsi yapılabilir.Daha iyi değerlendirme için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7-ÖZET

### AMAÇ

Kliniğimizde böbrek biyopsisi yapma kararımızı etkileyen faktörler ve sonuçlarını irdeledik.

### YÖNTEM VE GEREÇ

Ocak 2010 – Aralık 2014 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde, renal kitle nedeniyle ultrasonografi eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi yapılan 30 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Kliniğimizde böbrek biyopsisi kararını etkileyen faktörler ve sonuçları araştırıldı Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.Tanımlayıcı

istatistikler kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Uyum analizleri Kappa istatistiği kullanılarak yapıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ( $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.).

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın yaş ort  $62.6 \pm 16.4(23-89)$  olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde 21 (%70) hasta erkek ve 9 (%30) hasta kadındır. Hastaların 10 (%33.3)'u opere edilirken iken 20 (%66.7)'si inoperedir. Tümör boyutu açısından 6 (%20) hastada tümör boyutu 4 cm ve altında, 24 (%80) hastada 4cm'in üstünde tümör büyüklüğü söz konusudur. Toplam 30 hastanın 8 (%26.7)'inde tanı anında metastaz saptanamazken, 22 (%73.3)'sinde tanı anında metastaz bulunmaktadır(tablo 15).30 hastadan 4(%13.3) ünün biyopsi sonucu non dignostik olarak sonuçlanmıştır. Patoloji sonucu elde edilen toplam 26 (%87.6) hasta değerlendirildiğinde 21 (%80.7)'unun patolojisi RCC ile uyumlu olduğu, 5 (%19.3)'inin patolojik tanısı RCC'den farklı olduğu saptanmıştır. Söz konusu 26 hastanın 10 (%38,4)'u için biyopsi ile patolojik grade tayini yapılabilmıştır.4 cm den küçük renal kitle nedeniyle biyopsi yapılan 6(%20) hastanın 5(%83.3) i diagnostik ,1(%16.7) i non diagnostik bulunmuştur. Diagnostik 5 hastanın 3(%60) ü RCC olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 10 (%33.3) hasta opere edilerek sonuçları patolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 7 (%70)'sının patolojisi RCC ile uyumludur, 3 (%30)'ünün patolojik tanısı RCC'den farklı bulunmuştur. Söz konusu 10 hastanın 7 (%70)'si için patolojik grade tayini yapılabilmıştır. Buna göre, 3 (%42.9) örnek Grade 2, 2 (%28.6) örnek Grade 3 ve 2 (%28.6) örnek Grade 4 olarak saptanmıştır. Biyopsi ve Patolojik tanının karşılaştırılabildiği 9 hastanın tamamı uyumlu bulunmuştur. Biyopsi tanısı RCC olan 6 hastanın Patolojik tanısı da RCC; diğer taraftan Biyopsi tanısı diğer olan 3 hastanın patolojik tanısı da diğer olarak tayin edilmiştir. Gerçekleştirilen Kappa uyum analizi iki sonucun istatistiksel olarak uyumlu olduğu göstermektedir ( $p=0.003$ ). Biyopsi ve Patolojik grade'in karşılaştırılabildiği 4 hastanın tamamı uyumlu bulunmuştur. Biyopsi Grade 2 olan 2 hasta Patolojik olarak da Grade 2; ve Biyopsi Grade 3 olan 2 hasta Patolojik olarak da Grade 3 olarak bulunmuştur. Gerçekleştirilen Kappa uyum analizi iki sonucun istatistiksel olarak uyumlu olduğu göstermektedir ( $p=0.046$ ).

## SONUÇ

Yaptığımız retrospektif çalışmada renal kitle nedeniyle perkütan böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarının yüksek oranda diagnostik olduğu,biyopsinin malign

patoloji ve grade i saptamada yüksek duyarlılıkta olduğu bulunmuştur.Cerrahinin olası belirsizliklerinden dolayı risk taşımaktan kaçınan genç sağlıklı hastalarda,cerrahi eksizyon uygun tedavi iken yüksek komorbiditeye sahip yaşlı hastalarda,küçük renal kitlelerde,metastatik hastalarda minimal invaziv cerrahi veya izlem protokollerinin seçiminde biyopsi yapılabilir.Daha iyi değerlendirme için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek biyopsisi, Renal kitle, Renal hücreli karsinom

## 9-ABSTRACT

### PURPOSE

We evaluated the influencing factors for decision of renal biopsy and its results in our clinic.

### MATERIALS AND METHODS

Thirty patients with renal masses who had ultrasonography-guided percutaneous renal biopsy were retrospectively evaluated between January 2010 and december 2014 in Izmir Katip Celebi University Ataturk Research and Education Hospital Urology Department. We evaluated the influencing factors for decision of renal biopsy and its results. All statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics, version 17, for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Frequencies and percentages for descriptive statistics and categorical variables, the minimum, maximum, average and standard deviation for continuous variables were all calculated. The results of surgical pathological diagnoses and the biopsy results were compared with each other by Kappa statistics. The study was performed with 95% confidence intervals and  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

### RESULTS

A total of 30 patients; 21 men (70%) and 9 women (30%) were included the study. The mean age of patients was  $62.6 \pm 16.4$  years (range 23-89). 10 patients (33.3%) underwent surgery and 20 patients (66.7%) were inoperable because of metastatic tumor and concomitant disease. 6 patients (%20) had 4 cm and smaller renal mass, 24 patients (%80) had larger than 4 cm renal mass. 8 of 30 patients (26.7%) had renal masses without metastases at the time of diagnosis, 22 patients (73.3%) had metastatic disease (table 15). 4 of 30 patients

(13.3%) had non-diagnostic biopsies. 26 patients (%87.6) had biopsies with a definite diagnosis. 21 patients (%80.7) had a pathological diagnosis of RCC whereas 5 patients (%19.3) had a pathological diagnosis other than RCC. Pathological tumor grade was determined in only 10 out of 26 patients (%38,4). Pathological assessment of 4 cm and smaller renal masses was diagnostic for 5 out of 6 patients (%83.3) and non-diagnostic for 1 patient (16,6 %). Among the diagnostic pathological assessments, 7 patients (70%) were diagnosed as RCC. A total of 10 patients underwent surgery and pathological results were compared with pathological results of biopsied masses. Consequently, 7 (%70) pathological specimens were diagnosed as RCC and 3 specimens were diagnosed as other than RCC. 7 out of 10 patients (70%) had been able to decided for pathological grade. 3 samples (%42.9) were grade 2, 2 samples (%28.6) were grade 3 ve 2 samples (%28.6) were confirmed as grade 4. In 9 patients, the surgical pathological results were same with the pathological results of biopsies when compared to each other. 6 patients were diagnosed as RCC and 3 patients were diagnosed as other than RCC. Kappa correspondence analysis showed that the results of surgical pathological diagnoses and the biopsy results were compatible with each other ( $p = 0.003$ ). In 4 patients, the results of surgical pathological diagnoses and the biopsy results were also compatible with each other. In 2 patients the surgical pathological result was found grade 2 as biopsy result and in another 2 patients the surgical pathological result was found grade 3 as biopsy result. Kappa correspondence analysis showed that the two statistical results were compatible with each other ( $p = 0.0046$ ).

## CONCLUSION

In our retrospective study, ultrasound-guided percutaneous renal core biopsy was performed to patients with renal masses. Biopsy results were highly diagnostic and detected the malign pathologies and tumor grade with a high sensitivity. The percutaneous biopsy can be performed in young healthy patients and prevent unnecessary risky surgeries. It can also be performed metastatic disease and in the elderly population who was not appropriate for the surgical treatment because of high komorbidity and can be performed in patients with small renal masses and for the selection of minimally invasive surgery. Prospective studies with larger samples are needed to reach firm conclusions.

Keywords: Renal biopsy, Renal mass, Renal cel carcinoma



## KAYNAKLAR

- 1-Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- 2-Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010 Mar;46(4):765-81.
- 3-Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96.
- 4-Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997 Oct;183(2):131-3.
- 5-Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
- 6-Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb;167(4):438-46.
- 7-Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control* 2010 Nov;21(11):1905-10.
- 8-Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Mar;18(3):801-7.
- 9-Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002 Aug;100(4):476-9.
- 10-Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331-4.
- 11- Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896-9
- 12-Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-31.

- 13- Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathologic features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int* 2007; 99: 1002-1006
- 14-Shah RB, Rahkshi N, Hafez KS, Wood DP Jr, Kunju LP. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol* 2005;36:1309-1315.
- 15-Andrew Deming CL, Harward BM: Tumors of the kidney. In Campell MF, Harrison JH (eds): *Urology*, vol 2, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1970.
- 16-Glenn JF: Renal tumours. In Harison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, et al (eds): *Campell's Urology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp 967-1009, 1980.
- 17-Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2004.
- 18-Barbaric ZL: *Principles of Genitourinary radiology*, 2nd ed. New York, Thieme Medical, 1994.
- 19- Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*, Sep; 66(3):484-9, 2005.
- 20- Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters AC (eds):
- 21- McHugh K, Stringer DA, Hebert D, et al: Simple renal cysts in children: Diagnosis and follow-up with US. *Radiology*, 178:383, 1991.
- 22-Laucks SP Jr, McLachlan MSF: Aging and simple renal cysts of the kidney. *Br J Radiol*, 54: 12, 1981.
- 23-Kissane JM, Smith MG: *Pathology of Infancy and Childhood*. 2nd ed. St. Louis, CV Mosby, p. 587, 1975.

- 24-Bearth K, Steg A: On the pathogenesis of simple cysts in the adult: A microdissection study. *Urol Res*, 5: 103, 1977.
- 25-Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, et al: The incidence of simple renal cysts by computed tomography. *Clin Radiol*, 150:207, 1983.
- 26- Papanicolaou N, Pfister RC, Yoder IC: Spontaneous and traumatic rupture of renal cysts: Diagnosis and outcome. *Radiology*, 160: 99, 1986.
- 27- Rockson SG, Stone RA, Gunnels JC Jr: Solitary renal cysts with segmental ischemia and hypertension. *J Urol*, 112: 550, 1974.
- 28-Lüscher TF, Wanner C, Siegenthaler W, et al: Simple renal cyst and renal hypertension: Cause or coincidence? *Clin Nephrol*, 26: 91, 1986
29. Goldman SM, Hartman DS: The simple renal cysts. In Pollack HM (ed): *Clinical Urography*. Philadelphia, WB Saunders, p.1603, 1990.
- 30-Lingard TF, Lawson TI: Accuracy of ultrasound in predicting the nature of renal masses. *J Urol*, 122: 724, 1979.
- 31-Livingston WD, Collins TL, Novick DE: Incidental renal masses. *Urology*, 17: 257, 1981.
- 32-Bosniak MA: The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*, 158: 1, 1986.
- 33- Hartman DS: Cysts and cystic neoplasms. *Urol Radiol*, 12: 7, 1990
- 34- Daniel WW Jr, Hartman GW, Witten DM, et al: Calcified renal masses: A review of 10 years' experience at the Mayo Clinic. *Radiology*, 103: 503, 1972.
- 35-Bree BL, Raiss GJ, Schwab RE: The sonographically ambiguous renal mass: Can surgery be avoided? *Radiology*, 153: 212, 1984.
- 36.-Jackman RJ, Stevens JM: Benign hemorrhagic renal cyst: Nephrotomography, renal arteriography and cyst puncture. *Radiology*, 110: 7, 1974.

- 37-Pollack HM, Banner MP, Arger PH, et al: Comparison of computed tomography and ultrasound in the diagnosis of renal masses. In Rosenfeld AT (ed): Genitourinary Ultrasonography. New York, Churchill Livingstone, p. 25, 1979.
- 38-Israel GM, Bosniak MA: An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology, 66: 484-488, 2005.
- 39-Israel GM, Hindman N, Bosniak MA: Comparison CT and MRI in the evaluation of cystic renal masses. Radiology, 231: 365-371, 2004.
40. Holmberg G, Hietala S: Treatment of simple renal cysts by percutaneous puncture and instillation of bismuth-phosphate. Scand J Urol Nephrol, 23: 207, 1989.
- 41-Hubner W, Pfaf R, Porfaczy P, et al: Renal Cysts: Percutaneous resection with standard urologic instruments. J Endourol, 4: 61, 1990.
- 42-Morgan C Jr, Rader D: Laparoscopic unroofing of a renal cyst. J Urol, 148: 1845, 1992.
- 43-Israel GM, Bosniak MA: Follow-up CT studies for moderately complex cystic renal masses (Bosniak category II F) AJR Am J Roentgenol 181: 627-633, 2003.
- 44-Bosniak MA: Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urol North Am, 20: 217-230, 1993.
- 45-Bosniak MA: The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol, 157: 1852-1853, 1997.
- 46-Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al: Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. AJR Am J Roentgenol, 180: 1281-1287, 2003.
- 47-Eble JN: Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol, 15:21-40, 1998.
- 48-Neuman HP, Schwarzkopf G, Hensk EP: Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sklerosis complex. Semin Pediatr Neurol, 5: 269-275, 1998.

- 49-Martignoni G, Bonnetti F, Pea m, et al: Renal disease in adults with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrom. *Am J Surg Pathol*, 26: 198-205, 2002.
- 50-Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al: The management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 135: 1121-1124, 1986.
- 51- Scully RE, Mark Ej, McNeely WF, et al: Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. *New Engl J Med*, 330: 1300-1306, 1994.
- 52-McIntosh GS, Dutoit SH, Chronos NV, et al: Multiple unilateral angiomyolipomas with regional lymphangiomyomatosis. *J Urol*, 142: 1305-1307, 1989.
- 53-Ro JY, Ayala AG, El-Naggar AK, et al: Angiomyolipoma of kidney with lymph node involvement. *Arch Pathol Lab Med* 114:65-67, 1990.
- 54-Hulbert JC, Graf R: Involvement of the spleen by renal angiomyolipoma: metastasis or multicentricity. *J Urol*, 130:328-329, 1983.
- 55-Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, et al: Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology*, 198:789-793, 1996.
- 56-Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, et al: CT diagnosis of renal angiomyolipoma: The importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol*, 151: 497-501, 1998.
- 57-Henderson Rj, Germany R, Peavy PW, et al: Fat density in renal cell carcinoma: Demonstration with computerized tomography. *J Urol*, 157: 1347-1348, 1997.
- 58-L'Hostis H, Deminiere C, Ferriere J-M, et al: renal angiomyolipoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. *Am J Surg Pathol*, 23: 1011-1020, 1999.
- 59-Madewell JE, Goldman SM, Davis CJ, et al: Multilocular cystic nephroma: A radiographic-pathologic correlation of 58 patients. *Radiology*, 143: 309-321, 1983.
- 60- Kajani N, Rosenberg BF, Bernstein J: Multilocular cystic nephroma. *J Urol Pathol*, 1: 33-42, 1993.

- 61-Nagao T, Sugano I, Ishida Y, et al: Cystic partially differentiated nephroblastoma in an adult: an immunohistochemical, lectin histochemical, and ultrastructural study. *Histopathology*, 35: 65-73, 1999.
- 62-Sherman ME, Silverman ML, Balogh K, et al: Multilocular renal cyst. A hamartoma with potential for neoplastic transformation? *Arch Pathol Lab Med*, 111: 732-736, 1987.
- 63- Delahunt B, Eble JN: Papillary adenoma of the kidney: An evolving concept. *J Urol Pathol*, 7: 99-112, 1997.
- 64- Ligato S, Ro JY, Tamboli P et al: Benign tumors and tumor like lesions of the adult kidney. Part 1: Benign renal epithelial neoplasms. *Adv Anat Pathol*, 6: 1-11, 1999.
- 65-Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA et al: Metanepic adenoma: Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol*, 19: 1101-1114, 1995.
- 66-Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, et al: Renal oncocytomas: Multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol*, 162: 40-42. 1999.
- 67-Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, et al: Renal oncocytoma: A reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am Surg Pathol*, 21:1-12, 1997.
- 68-Licht MR, Novick AC, Tubbs RR, et al: Renal oncocytoma. Clinical and biological correlates. *J Urol*, 150: 1380-1383, 1993.
- 69-Licht MR: Renal adenoma and oncocytoma. *Semin Urol Oncol*, 13: 262-266, 1995.
- 70-Tamboli P, Ro JY, Amin MB, et al: Benign tumors and tumorlike lesions of the adult kidney part II: Benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor-like lesions. *Adv Anat Pathol*, 7: 47-68, 2000.
- 71-Mohammed AY, Matthew L, Harmse JL, et al: Multiple leiomyoma of the renal capsule. *Scand J Urol Nephrol*, 33:138-139, 1997.

- 72-Endoh Y, Motoyama T, Hayami s, et al: Juxtaglomerular cell tumor of the kidney. Report of a nonfunctioning variant. *Pathol İnt*, 47: 393-396, 1997.
- 73-Martin SA, Mynderse LA, Lager DJ, et al: Juxtaglomerular cell tumor. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*, 116: 854-863, 2001.
- 74-Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y; renal parankim tümörleri. *Temel üroloji*, 747-771, 2011
- 75-Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29
- 76-Trinh Q-D, Schmitges J, Bianchi M et al. Node-positive renal cell carcinoma in the absence of distant metastases: predictors of cancer-specific mortality in a population-based cohort. *BJU Int* 2011;110: E21–7
- 77-Capitanio U, Jeldres C, Patard J-J et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103:33–7
- 78-Müftüoğlu YZ: ürogenital sistem tümörleri: In Yaman LS, Göğüş O, Müstüoğlu YS, Küpeli S, Anafarta K, Şafak SM, Bedük Y, Arıkan N (eds). *Üroloji*, 331-404, 1990
- 79-Novick AC, campbell SC: renal tumors; Retik AB, Vaughan ED, wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA(eds). *Campbell’s Urology*, eighth edition , vol.4, 2672-2731, 2002
- 80-Menezes RJ, Tomlinson G and Kreiger N: Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 20;107(4):642-646, 2003
- 81-EAU Guidelines on renal cell carcinoma. Updated in 2012.
- 82-Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al: Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*.1;118(3):728-738, 2006.
- 83-Wolk A, Lindblad P and Adami HO: Nutrition and renall cell cancer. *Cancer Causes Contrl*, 7: 5-18, 1996.
- 84-McLaughlin JK and Lipworth L: Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol*, 27: 115-123, 2000

- 85-Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al: Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer*, 85: 984-990,2001.
- 86-Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7(5): 429-433, 1998.
- 87-Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, et al: Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*, 15; 149(6):521-30, 1999
- 88-Hu J, Mao Y and White K: Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada.*Cancer causes and Control*, 14: 705-714, 2003.
- 89-Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al: Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*,15;118(12):3133-3139, 2006.
- 90-Mahabir S, Leitzmann M, Virtanen MJ, et al: Prospective study of alcohol drinking and renal cell cancer risk in a cohort of finnish male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,14(1):170-175, 2005.
- 91-Elbe JN. Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
- 92-Konak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* 1985, 134: 859- 864
- 93-McCredie M, Ford JM, Stewart JH: Risk Factors for cancer of the renal parenchyma, *Int J Cancer* 1988, 42:13-6
- 94-Ikeda R, Tanaka T, Moriyama MT, Kawasmura K.Proliferative activity of renal cell carcinoma associated with acquired cystic disease of the kidney: comparision with typical renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002, 33:230-235
- 95-Berstein J, Evan AP,Gardner KD Jr. Epithelial hyperplasia in human polycystic diseases. Its role in pathogenesis and risk of neoplasia. *Am J Pathol* 1987, 129:92-101
- 96-Friedrich CA. Von Hippel-lindau syndrome: a pleomorphic condition. *Cancer* 1999,86:2478-2482
- 97-Kovacs G: Molecular differerential pathology of reanal cell tumors. *Histopathology* 1993, 22:1-3
- 98-Kinouchi T, Mano M, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Incidence rate of satellite tumors in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2331-6



- 99-Brinker DA, Amin MB, de Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI. Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jul;24(7):988-95
- 100-Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*. 1993 Jan;22(1):1-8
- 101-Rumpelt HJ, Störkel S, Moll R, Schärfe T, Thoenes W. Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 1991 Feb;18(2):115-22
- 102-Amin M.B, Varma M.D, Tickoo S.K, Ro JY. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Advances in anatomic pathology* 1997, 4, 2, 85-94.
- 103-Fleming S, Lewi HJ. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology*. 1986 Nov;10(11):1131-41
- 104-Srigley JR, Eble JN. . Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol*. 1998 Feb;15(1):54-67.
- 105-Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum Pathol*. 1990 Apr;21(4):449-56
- 106-Kuroda N, Naruse K, Miyazaki E, Hayashi Y, Yoshikawa C, Ashida S, Moriki T, Yamasaki Y, Numoto S, Yamamoto Y, Yamasaki I, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Vinculin: its possible use as a marker of normal collecting ducts and renal neoplasms with collecting duct system phenotype. *Mod Pathol*. 2000 Oct;13(10):1109-14
- 107-Füzesi L, Cober M, Mittermayer C. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology*. 1992 Aug;21(2): 155-60.
- 108-Williamson SR, Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Tan PH, Wang M, Zhang S, MacLennan GT, Baldrige LA, Cheng L. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012 Oct;36(10):1425-33
- 109-Nassir A, Jollimore J, Gupta R, Bell D, Norman R. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a series of 12 cases and review of the literature. *Urology*. 2002 Sep;60(3):421-7.
- 110-Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976,38:2469-2480.

- 111-Liu Q, Wrathall L, Galli S, Vicens J, Linehan WM, Tsohos M, Merino MJ. Renal medullary carcinoma: molecular, IHC, and pathologic correlation. *Lab Invest* 2009, 89(Suppl 1): 179A
- 112-Adsay VN, De Roux SJ, Sakr W, Grignon D. Cancer as a marker of genetic medical disease: An unusual case of medullary carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 1998 22:260-264
- 113-Bonsib SM, Lager DJ. Chromophobe cell carcinoma. Analysis of 5 cases. *Am J Surg Pathol* 1990, 14:260-267
- 114-Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, McClintock J, Ali MA. Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1995, 19: 1245-1256
- 115-Durham JR, Keohane M, Amin MB. Chromophobe renal cell carcinoma. *Adv anat pathol* 1996, 3: 336-342.
- 116-Renshaw AA, Morgan IW, Fletcher JA. A sarcomatoid renal cell carcinoma with a "hobnail pattern" and immunohistochemical and cytogenetic features of papillary carcinoma. *J Urol Pathol* 1998, 9:93-102
- 117-Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY, Eble JN, Bonsib SM, Jimeno M, Lloreta J, Billis A, Hicks J, De Marzo AM, Reuter VE, Ladanyi M. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum *Am J Surg Pathol*. 2007 Aug;31(8):1149-60
- 118-Wu A, Kunju LP, Cheng L, Shah RB. Renal cell carcinoma in children and young adults: analysis of clinicopathological, immunohistochemical and molecular characteristics with an emphasis on the spectrum of Xp11.2 translocation-associated and unusual clear cell subtypes. *Histopathology*. 2008 Nov;53(5):533-44
- 119-Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jan;24(1):4-18.
- 120-Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. Sarcomatoid renal cell carcinoma. *J urol* 1983, 129(5):933-7.
- 121-Junien C: Molecular genetics of renal tumors. *Adv Nephrol* 1992;21:83-97
- 122-Meloni AM, Bridge J, Sandber AA: Review on chromosome studies in urological tumors. I. Renal tumors *J Urol* 148:253,1992

- 123-Garnick, MB. Primar neoplasms of the kidney. In: Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the Kidney, Brady, HR, Wilcox, Philadelphia 1998
- 124-Gudbjartsson T, Thoroddsen et al. Effect of incidental detect for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients Urology 2005;66:1186
- 125-DeKernion, JB. Real Numbers. In: Campbell's Urology. Walsh PC, Gittes, Philadelphia 1986
- 126-Gibbon RP, Monte JE, Mason JT. Manifestations of renal cellcarcinoma. Urology 1976; 8 :201
- 127-Pinls RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma.Postgrad Med J 1962 38:507
- 128-Gold PJ, Fefer A, Thompsonm JA. Paraneoplastic syndromes of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996; 14:216
- 129-Stadler WM, Richards Jm, Vogelzang NJ, Serum interleukin-6 levels in metastatic renal cell cancer. J Natl Cancer Inst 1992;84:1835
- 130-Gold PJ, Fefer A, Thompson JA, Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma Semin Urol Oncol 1996; 14:216
- 131-Weissglas M, Schamhart D, Löwik C, et al. Hypercalcemia and cosecretion of interleukin-6 and parathyroid hormone related peptide by a huma renal cell carcinoma implanted into nude mice J Urol 1995; 153:854
- 132-Iliopulos O, Levy AP, Jiang C, et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:10595
- 133-Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosi associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma BJU Int 2000; 86:203.
- 134-Tanagho E. A., McAninch J. W.: Smith's General Urology. McGraw-Hill, p. 64-95, p. 351- 354, 2004.
- 135-Alan J. Wein, MD, PhD (Hon), Louis R. Kavoussi, MD, Andrew C. Novick, MD, Alan W. Partin, MD, PhD and Craig A. Peters, MD, FACS, FAAP. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Vol:I, p.99-139; Vol:II, p.1414-1419. Saunders- 2012
- 136-EAU Guidelines, 2011.
- 137-Hindman NM, Bosniak MA, Rosenkrantz AB, Lee-Felker S, Melamed J. Multilocular cystic renal cell carcinoma:comparison of imaging and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 2012 Jan;198(1):W20-6.

- 138-San A. Böbrek biyopsisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi analysis of 500 consecutive cases. The Journal Of Urology TipBülteni, Nisan 1979; 11 (2): 143-54. 1965; 94:1-3. T Klin Tıp Bilimleri 1992, 12
- 139-Madaio MP. Nephrology Forum: Renal biopsy. Kidney Int 1989:1577 80.
- 140-Akçay G, Selçuk Y, San A. Doğu Anadolu Bölgesinde erişkinde görülen Nefrotik Sendrom'un etiolojisi. VIII.Böbrek hastalıkları, dializ ve transplantasyon kongresi Abst.istanbul, 12-14 Haziran 1991:91.
- 141- Lechevallier E. Core biopsy of solid renal masses under CT guidance. Eur Urol Suppl 2007; 6: 540-543.
- 142- Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, et al. Techniques, safety and accuracy of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. J Urol 2007;178:379–86
- 143- Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol 2004;171:1802–5.
- 144-Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol 2008;53:1003–12.
- 145-Wang R, Li AY, Wood Jr DP. The role of percutaneous renal biopsy in the management of small renal masses. Curr Urol Rep 2011;12:18–23
- 146- Sait ŞEN, Banu SARSIK, Adnan ŞİMŞİR, Erkan KISMALI, Erhan GÖKMEN. Böbrekte kitle nedeniyle yapılan iğne kor biyopsileri ve tanı zorlukları. TJ path 2009, Volume 25, Page 1, Page(s): 005-018
- 147- Glassock R J , and Massry SQ. Renal Biopsy. In: Massry SG and Glassock RJ eds. Textbook of nephrology. Second Edition. Baltimore: Williams and Wilkins Copyright,1989:1577 80.
- 148- Muth RG. The safety of percutaneous renal biopsy: An analysis of 500 consecutive cases. The Journal Of Urology 1965; 94:1-3.
- 149- Patel SK, Stack CM, Turner DA: Magnetic resonance imaging in staging of renal cell carcinoma. RadloGraphics, 7(4): 703-728, 1987.

- 150-Zagoria RJ, Bechtold RE, Dyer RB: Staging of Renal Adenocarcinoma: Role of Various Imaging Procedures. *AJR*,164:363-370, 1995.
- 151-Lane BR, Kattan MW: Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 35: 613–625, 2008.
- 152-Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*, 22: S24–S36, 2009.
- 153-Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS: Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *Oncologist*, 16(suppl 2): 4–13, 2011
- 154-Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al: A post-operative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*, 166:63–7, 2001
- 155-Ather MM, Masood N, Siddiqui T: Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Urol J*, 7:1-9, 2010
- 156- Robson, C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.* 89, 37–41, 1963.
- 157-Tsui, K.H., Shvarts, O., Smith, R.B., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging carcinoma. *J. Urol.* 163, 1090–1095,2000.
- 158-Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol.* 39(4):277-282, 2005.
- 159-Pantuck, A.J., Zisman, A., Dorey, F., et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J. Urol.* 169, 2076–2083,2003.
- 160-Vaselli, J.R., Yang, J.C., Linehan, W.M., et al. Lack of retroperitoneal lymphadenectomy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 166, 68–72,2001.
- 161-Blom, J., Van Poppel, H., Marchal, J.M., et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *Eur. Urol.* 36, 570–575, 1999.
- 162-Van Poppel, H. Conservative vs radical surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 94, 766–768,2004.

- 163-Joslyn, S.A., Sirintrapun, S.J., and Konety, B.R. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Urology* 65,675–680, 2005.
- 164-Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* Jan;55(1):28-34, 2009.
- 165-Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et. al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. Sep;58(3):398-406, 2010.
- 166- Blute, M.L., Leibovich, B.C., Lohse, C.M., et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 94(1), 33-41, 2004.
- 167-Webb JA, Murray A, Bary PR et. al. The accuracy and limitations of ultrasound in the assessment of venous extension in renal carcinoma. *Br J Urol*. Jul;60(1):14-17,1987
- 168- Kallman DA, King BF, Hattery RR et. al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *J Comput Assist Tomogr*. Mar-Apr;16(2):240-247,1992.
- 169-Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am*. May;20(2):247-262,1993
- 170-Parekh, D., Cookson, M.S., and Chapman, W. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J. Urol*. 173, 1897–1902, 2005.
- 171-Zisman, A., Pantuck, A.J., Chao, D.H., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? *J. Urol*. 168, 962–967, 2002.
- 172-Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;149:1-7.
- 173-Morgan WR, Zinke H. Progression and survival after renalconserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. *J Urol* 1990;144:852-857.

- 174-Novick AC, Stroom S, Montie JE, Pontes JE, Siegel S, Montague DK, Goormastic M. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J Urol* 1989;141:835-839.
- 175-Montie JE, Novick AC. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1988;140:129-130.
- 176- Cheng WS, Farrow GM, Zinke H. The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;146:1221-1223.
- 177-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* 1995;154:968-970.
- 178-Steinbach F, Stöckle M, Müller SC, Thüroff JW, Melchior SW, Stein R, Hohenfellner R. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J Urol* 1992;148:24-30.
- 179-Polascik TJ, Meng MV, Epstein JI, Marshall FF. Intraoperative sonography for the evaluation and management of renal tumors: Experience with 100 patients. *J Urol* 1995;154:1676-1680.
- 180-Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, Steinbach F, Stöckle M, Klein EA, Filipas D, Levin HS, Störkel S, Schweden F, Obuchowski NA, Hale J. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol* 1996;155:1191-1195.
- 181-Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6-18.
- 182-Beasley KA, Al Omar M, Shaikh A et al. Laparoscopic versus open partial nephrectomy *Urology* 2004;64:458-61
- 183-Raman JD, RAj GV, Lucas SM et al. Renal functional outcomes for tumors in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int* 2010 105:496-500
- 184-Littrup PJ, Ahmed A, Aoun HD et al. Ct-guided percutaneous cryotherapy of renal masses. *J vas Interv Radiol* 2007; 18: 383-92
- 185-Altunrende F, Autorino R, Hillyer S, et al. Image guided percutaneous probe ablation for renal tumors in 65 solitary kidneys: functional and oncological outcomes *J Urol* vol.186,35-41 2011

- 186-Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD, Ono Y, McDougall EM, Clayman RV. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2002;167(3):1257-62.
- 187- Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Gotoh M, Kamihira O, Ohshima S. The long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 1):1867-70.
- 188-Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Curr Opin Urol* 2005;15(2):75-8.
- 189-Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O, Frede T. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 2003;169(6):2072-5.
- 190-McDougall E, Clayman RV, Elashry OM. Laparoskopik radical nephrectomy for renal tumour: The Washington University experience. *J Urol* 1996; 155:1180.
- 191-Abbou CC, Cicco A, Gamsan D et al. Retroperitoneal versus open radikal nephrectomy. *J Urol* 1999; 161:1776.
- 192-Gill IS, Schweizer D, Hobard MG et al. Retroperitoneal laparoskopik radikal nephrectomy: The Cleveland Clinic experience. *J Urol* 2000; 163:1665.
- 193-EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma B. Ljungberg, D.C. Hanbury, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, JJ. Patard, I.C. Sinescu European Association of Urology 2009
- 194-Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ eds. *Campbell's Urology*. 8th Ed. Saunders, Philadelphia, p. 2672, 2002.
- 195-Spaliviero M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy: current status. In Gill IS eds, *Textbook of Laparoscopic Urology*. Informa Inc. New York,. p.519, 2006
- 196-Atug F, Castle EP, Burgess SV, Thomas R. Concomitant management of renal calculi and pelvi-ureteric junction obstruction with robotic laparoscopic surgery. *BJU Int*. 96: 1365-1368, 2005
- 197-Deane LA, Lee HJ, Box GN, et al. Robotic versus Standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: a comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. *J Endourol*, 22: 947-952, 2008
- 198-Laydner H, Kaouk JH. Robotic partial nephrectomy:The New horizon. *Arab J Urol*. 10,2-9, 2012



- 199- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. 2010 Sep;58(3):398-406. Epub 2010 Jul 12
- 200-Montie JE, Stewart BH, Straffon RA et al: The role of adjuvant nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117: 272-274
- 201-Bhat S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol* 2010;26:167-76
- 202-Kollender Y, Bickels J, Price WM, et al: Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000; 164(5): 1505-1508
- 203- Sheehan JP, Sun MH, Konziolka D, et al: Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003; 98(2): 342-349
- 204-Barney JD, Churchill EJ: Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung: cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939; 42: 269-276
- 205-Ruutu M, Bono P, Taari K. Resection of renal cell cancer metastases: Where do we stand in 2008? *European Urology Supplements* 7: 2008; 436-442
- 206-Russo P: Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: current status of metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Nat Clin Pract Urol* 2004; 1(1) 26-30
- 207-Flanigan RC, Orris BG: Management of metastatic renal cell carcinoma; In: Vogelzang NJ, Scardino P, Shipley W. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Third edition, Chapter 48, 767-773, 2006
- 208-Wagner JR, Walther MM et al: Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol* 1999; 162: 43-45
- 209-Neill MG, Jewett MA. The once and future role of cytoreductive nephrectomy. *Urol Oncol*. 2008; 26:346-52
- 210-Margulis V, Matin SF, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2008; 18:74-80
- 211-Srinivasan R, Linehan WM. Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. In: Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Novick AC, editors. *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition*. 2. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p. 1479-1491.
- 212- Quesada JR: Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 34(4 Suppl): 80-83; discussion 87-96, 1989.

- 213-Dutcher JP, Atkins M, Fisher R, Weiss G, Margolin K, Aronson F, et al.: Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: the Cytokine Working Group experience, 1989-1997. *Cancer J Sci Am*, 3 Suppl 1: S73-78, 1997.
- 214- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al.: Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85(8): 622-632, 1993.
- 215-Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G: Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am*, 6 Suppl 1: S55-57, 2000.
- 216-Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Carducci MA, et al.: Kidney cancer [[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 9(9): 960-977, 2011.
- 217-Wright I, Kapoor A: Current systemic management of metastatic renal cell carcinoma - first line and second line therapy. *Current opinion in supportive and palliative care*, 5(3): 211-221, 2011.
- 218-Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 116(18): 4256-4265, 2010.
- 219-Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:131-4
- 220-Remzi M, Özsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less diameter *J Urology* 2006;176:896-9
- 221- Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004 May;171(5):1802-5
- 222- Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261.

- 223- Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, Hermanns T, Juvet T, Finelli A. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single center 13-year Experience Eur Urology 2015 Dec;68:1007-13
- 224- Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. J Urol 1999 May;161(5):1470-4.
- 225- Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol 2008 May;53(5):1003-11
- 226- Li G, Cuilleron M, Zhao A, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. Anticancer Res 2012 Aug;32(8):3463-6.
- 227- Torp-Pedersen S, Juul N, Larsen T, et al. US-guided fine needle biopsy of solid renal masses-- comparison of histology and cytology. Scand J Urol Nephrol Suppl 1991;137:41-3.
- 228- Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. J Urol 2005 Jul;174(1):44-6
- 229- Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? AJR Am J Roentgenol 2003 Mar;180(3):755-8.
- 230- Deshmukh MS, Sequira L, McGovern F, Dahl D, Olumi A, Eisner B, Samir A et al. Percutaneous biopsy of suspicious cystic renal masses: what is the diagnostic yield. J Urol 2011 May;185(4):282