

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROF. DR. MEHMET KILINÇ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMDA NON - İNVAZİF
RADYOLOJİK PARAMETRELER
İLE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA A. HASSAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KADİR YILMAZ

KONYA 2012

İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR	II
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOT	26
BULGULAR	30
TARTIŞMA ve SONUÇ	40
ÖZET	44
ABSTRACT	45
KAYNAKLAR.....	47
TEŞEKKÜR	54

KISALTMALAR

BHK	: Böbrek Hücreli Karsinomda
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
pT	: Tümörün Patolojik Evresi
pN	: Lenf Nodu Durumu
V	: Vena
A	: Arteria
PAS	: Prostate Specific Antigen
TNM	: Tümör Lenfnod Metastaz
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
HIF	: Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör
US	: Ultrason
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
CGH	: Karşılaştırmalı Genetik Hibridizasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Endotelyal Membrane Antigen
RN	: Radikal Nefrektomi
LRN	: Laparoskopik Radikal Nefrektomi
NKC	: Nefron Koruyucu Cerrahi
RFA	: Radyo Frekans ablasyon
UICC	: Union Internationale Contra Le Cancer
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
RCC	: Renal Cell Carcinoma

1.GİRİŞ

Böbrek tümörlerinin ilk doğru değerlendirilmesi 1826'da Konig'in gözlemlerine dayanmaktadır (1). 1855'te Robin solid böbrek tümörlerini incelemiş ve renal tümörlerin böbreğin tübül epitelinde kaynaklandığı kararına varmıştır (2). İlk planlı nefrektomi ise 1869 yılında Simon tarafından gerçekleştirilmiştir (3). Robson tarafından 1963 yılında tanımlanan radikal nefrektomi ile elde edilen yüksek yaşam süreleri bu yöntemi düşük evreli böbrek tümörü tedavisinde altın standart haline getirmiştir (4). Ancak soliter böbreği, kronik renal yetmezliği veya karşı taraf renal fonksiyonu etkileyecek sistemik hastalığı bulunan ya da bilateral tümör saptanan olgularda uygulanacak cerrahi girişimde varolan sağlam böbrek dokusunu korumak gerekmektedir.

Böbrek hücreli karsinom (BHK), böbrek tübül epitelinde kaynaklanan malignite grubudur (5). Genellikle yetişkinlerde görülen bir tümördür (6,7,8). Yetişkin malignitelerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur ve böbrek malignitelerinin %80-85'ini oluşturur (9). Genitoüriner tümörler içerisinde 3. sıklıktadır (10). En yüksek insidansı gelişmiş ülkelerde görülür. Tüm dünyada ve Avrupa'da hastalığın insidansında yıllık yaklaşık %2 oranında artış gözlenmektedir (11). 2006 yılında Avrupa Birliği'nde yaklaşık 63,300 hastaya böbrek kanseri tanısı konulmuş ve 26,400 kadar hasta bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (12). Böbrek hücreli karsinom böbrek içinde en sık gelişen lezyondur ve belirli histopatolojik ve genetik özellikleri olan değişik BHK tiplerinden oluşur (13). İnsidansı giderek artmaktadır (10,14,16). Erkeklerde kadınlara göre 1.5:1 oranında daha sık görülür (6,15) ve en yüksek insidans 60 ve 70 yaşları arasında görülür, BHK'a tüm etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde rastlanır. Irklar arasında fark yoktur (6). BHK'lar nadir olarak erişkindekilere benzer görünümde ve davranışta çocukluk çağında da görülür (6,7,8).

BHK için bilinen en önemli etiyolojik faktör sigaradır (6,7,17,19,20). Pek çok epidemiyolojik çalışma obezite ve aile öyküsü, BHK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9,21,22,23). En etkili profilaksi sigara içilmesinin engellenmesidir.

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi non-invaziv abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konulan BHK sayısı artmaktadır (16). Bunlar genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir (24-26). Rastlantısal tanı konulan olguların oranındaki artış BHK'a bağlı mortaliteyi etkilememiş ve mortalite oranı insidansa paralel seyretmiştir.

BHK çok heterojen ve kompleks olup yaygın olarak değişen prognozlu bir hastalıktır. Son gelişmeler böbrek kanseri tanısı konulan olgularda prognozunun ve seçilen tedaviye

cevabın önceden tayin edilebilmesini çok önemli kılmaktadır. Ancak BHK prognozunu önceden belirlenebilmesi konusunda bazı sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlar böbrek kanserinin doğal seyrinin oldukça karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesi, tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarında da etkileşim göstermesi olarak sayılabilir.

BHK’da prognozu etkileyen faktörler. Tümör ile ilgili faktörler (anatomik özellikler (evre) ve histolojik özellikler). Hasta ile ilgili faktörler (klinik bulgular, semptomlar, genel sağlık durumu, laboratuvar bulguları ve moleküler faktörler).

Günümüzde, tümörün patolojik evresi (pT), lenf nodu durumu (pN) ve histolojik derecesi en önemli prognostik değişkenleri temsil etmekte. Bununla birlikte, hastanın ve tümörün diğer çeşitli özellikleri, böbrek kanseri sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, güçlü ve önemli bir prognostik model elde edebilmek için çeşitli prognostik faktörler birleştirilip tasarlanmış bir sistem yapılmıştır.

BHK’da en önemli prognostik bilgiler sadece patolojik inceleme ile mevcut olduğundan, herhangi bir müdahale öncesinde mümkün olduğu kadar çok bilgi elde etmek için zorunludur. Tümör evresini belirlemek uygun tedavi yöntemini seçmede yararlıdır, böylece yüksek riskli hastalarda küçük tümörlerin gözlemi durumlarda kabul görmekte.

Biz BHK’da non-invasif radyolojik parametreleri ile patolojik özellikleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

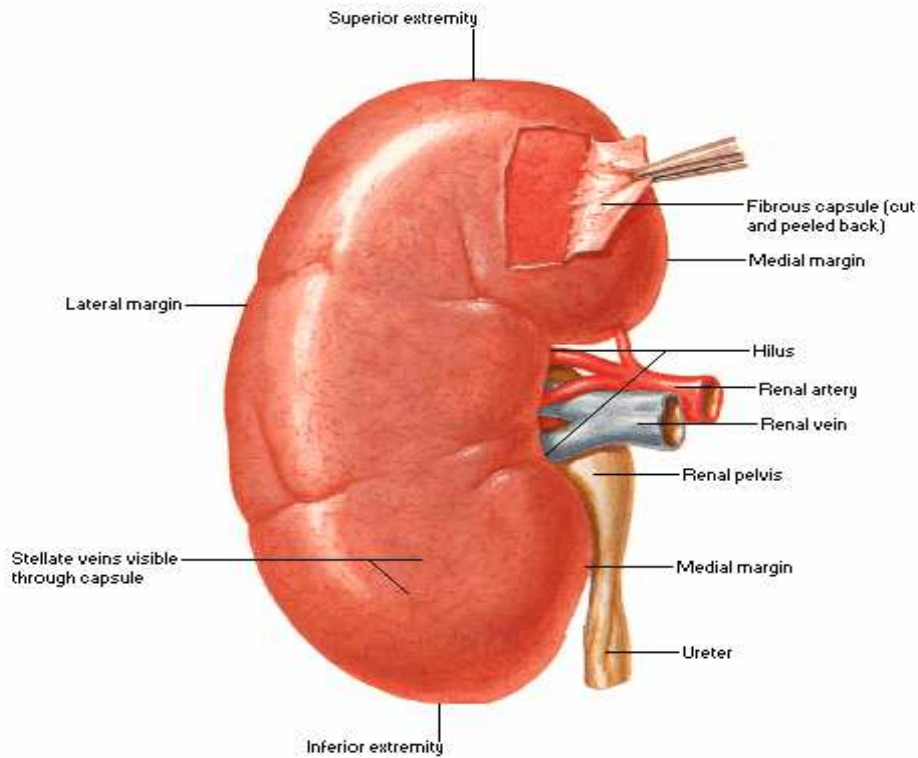
2.GENEL BİLGİLER

Böbrek Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi

BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler bir çift kırmızı-kahverengi, spinal kolonun iki tarafını, retroperitonda, derinde yerleşmiş ve iyi korunan organlardır. Erişkin erkekte normal böbrek ağırlığı yaklaşık 150 gr'dır. Ortalama olarak kadınlarda biraz daha düşük olup yaklaşık 135 gr'dır. Uzunluğu 10-11 cm, genişliği 5-7cm ve kalınlığı 3 cm'dir. Bu ölçü oranları kadınlarda alt sınırlara yakındır. Boyutlar cinsiyete olduğu kadar genel vücut yapısına da bağlıdır. Daha ufak yapılı kişilerde böbrek boyutları da daha küçüktür.

Böbreğin medial kenarında renal hilum bulunur. Renal hilum, renal sinüse açılır. Burası böbreğin orta kısmı olup, parankimle çevrilidir. Toplayıcı sistemler ve renal damarlar sinüsü işgal ederler ve böbreği hilumdan terk ederler (Resim 1). Renal sinüste bu yapıları değişik oranda yağ dokusu çevreler.

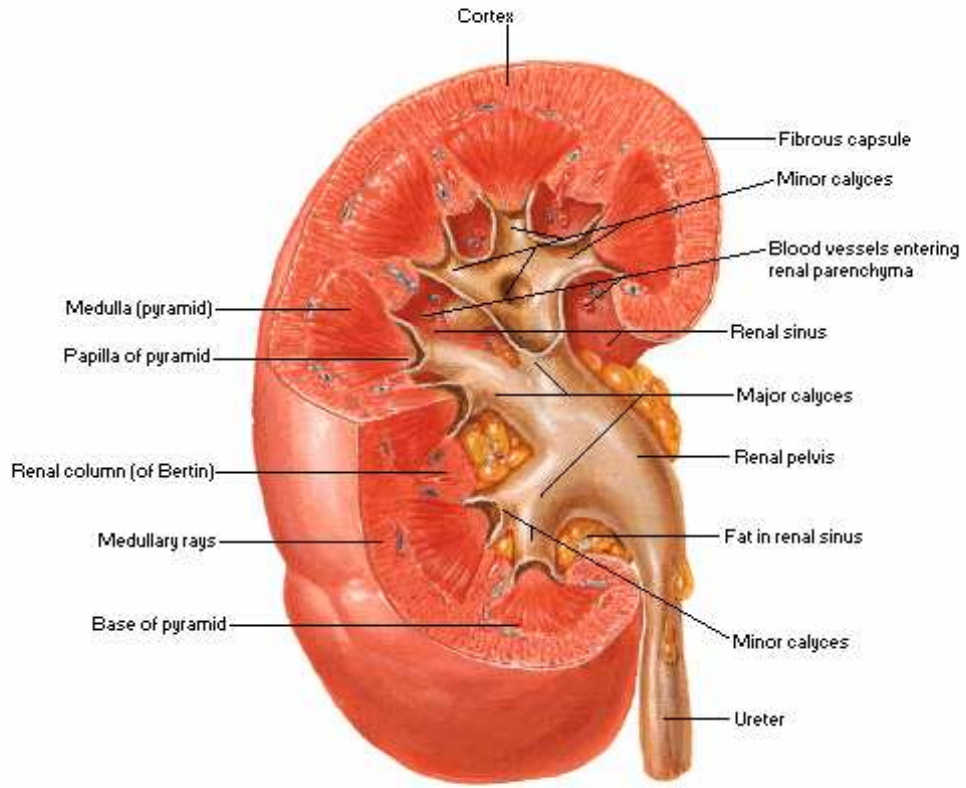


Resim 1. Böbrek Anatomisi (renal hilum)

Üst uçları 12. torakal vertebra üst seviyesine, alt uçları 2. Lomber vertebra alt seviyesine kadar uzanır. Böbrekler fasulye şeklinde olup, ön ve arka olmak üzere iki yüzü, orta ve yan olmak üzere iki kenarı, üst ve alt olmak üzere iki de ucu vardır. Böbreği içten dışa doğru kapsula fibrosa (böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam fibröz kılıf) kapsula

adiposa (kapsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakası) ve fascia renalis (karın duvarındaki fascia subserosa'nın kapsula adiposa'yı dıştan saran bölüm) olmak üzere üç kılıf sarar.

Renal parankim, korteks ve medulla olmak üzere ikiye ayrılır (Resim 2). Medulla, renal piramid adı verilen multipl konik yapıda segmentler içerir. Her bir piramidin yuvarlak tepesi papilla adını alır ve minör kalikslere açılır. Her bir piramidin tabanı, böbreğin dış kenarına paraleldir. Renal korteks, piramidlerin hem aralarını hem de periferal olarak renal sinüse kadar sarar. Korteksin piramidler arasındaki bölümü renal kolonu (Bertini) oluşturur. Damarlar parankime buradan girer ve çıkarlar.



Resim 2. Renal Parankim Anatomisi

BÖBREK TOPLAYICI SİSTEMİ

Glomerüllerin ve Toplayıcı Kanalların Mikroskopik Anatomisi

Böbrek toplayıcı sistemin mikroskopik olarak başlangıcı renal korteksteki bowman kapsülü ve glomerüldür. Glomerüler kapiller podosit adı verilen, damarlar içine uzantılar veren (foot proçes) özel epitel hücreleriyle örtülüdür. Kapiller endotelinde podosit, foot proses, pedisel adını alır ve kandan ilk filtratın oluşmasında selektif filtrasyona yardım

eder. Sıvı, bowman kapsülünden proksimal kontorti tübülüye doğru akar. Proksimal tübülü, yoğun mikrovillus (brush border) şeklinde karakteristik kalın, kübik epitelle döşelidir. Bu brush border, geniş bir yüzey oluşturarak glomerülden filtre edilen sıvının çoğunun yeniden emilmesini sağlar. Proksimal kontorti tübülü, kalın düz bir inen dalla medullada uzanır ve henle loop'unun daha ince bir tübülisyle birleşir. Henle loop'u jukstamedüller glomerülden başlayarak renal medullanın derinliklerine kadar değişen boylarda kıvrılmadan keskin dönüşler yapmadan uzanır. Henle kulpunun çıkan kolu önce kalınlaşır sonra distal kontorti tübülü olur, tekrar kaynaklandığı glomerulus ve proksimal tübülüye yapışır. Üriner filtrat en son kolektör tübülilere gelir. Kolektör tübülü tekrar renal medulla içine yönelerek, medullar piramidin apeksine 'renal papilla'ya açılır.

Renal Papilla, Kaliksler ve Pelvis Renalis

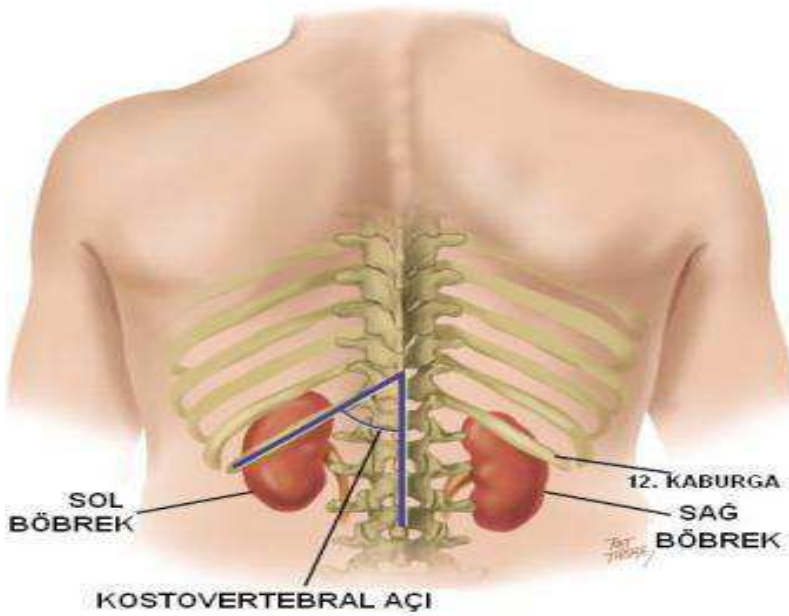
Renal papilla sayıları 4-18 arasında değişebilir fakat tipik olarak böbrekte 7-9 tane vardır. Her bir papilla minör kalise açılır. Minör kaliksler, renal toplayıcı sistemin ilk büyük (gross) yapısıdır. Renal piramitlerin ve kendilerine uyan minör kalikslerin tipik olarak iki dizilişleri vardır. Anterior ve posterior olarak kabaca biri diğerine diktir. Böbreğin doğal rotasyonu nedeniyle anterior kaliksler tipik olarak koronal planda laterale doğru uzanırken posterior kaliksler sagittal planda arkaya doğru uzanırlar.

Bazı piramitlerin gelişim sırasında yapışarak birleşik papilla oluşturması oldukça sık görülür. Bu genellikle böbrek kutuplarında oluşur. Böyle birleşik papillalar büyük yapışik kalislerde sonlanır. Minör kaliksler daralarak bir boyun ya da infindubulum oluşturarak diğer minör kalislerde birleşir. 2 ya da 3 major kaliks oluşturarak bir renal pelvisle sonuçlanır. pelvis renalis, küçük ve tümüyle renal sinüs içinde ya da hacimli ve ekstrarenal olabilir. Renal pelvis üretere açılarak ureterde devam eder. Anatomik olarak belirsiz olan birleşim yeri ureteropelvik bileşkedir.

Böbreğin Komşulukları

Karaciğer nedeni ile çoğunlukla sağ böbrek sola göre 1-2 cm daha aşağı pozisyonadadır. Sol böbrek üst kutbu, tipik olarak 12. torakal vertebra düzeyinde, alt kutbu ise 3. lumbar vertebra düzeyindedir. Sağ böbrek genellikle, birinci lumbar vertebranın tepesi ile 3. lumbar vertebranın alt kenarı arasında bulunur (Resim 3). Böbrekler belirgin olarak mobil organlar olup, pozisyonları, inspirasyon-ekspirasyonda diafragma hareketiyle ya da vücudun pozisyonuyla değişebilir.

Böbreğin arka yüzünde medialden laterale doğru kuadratus lumborum ve transversus abdominis aponevrozu bulunur. Ön yüzden, sağ ve sol böbreklerin intraperitoneal ve ekstraperitoneal komşulukları belirgin olarak farklıdır. Sağ böbrek karaciğerin arkasından uzanır ve karaciğerden periton refleksiyle ayrılır. Duodenum doğrudan medialdeki hilar yapıları örter. Kolonun ekstraperitoneal seyreden hepatik fleksurası sağ alt kutbunu çaprazlar. Her iki böbreğin üst kutbunun superomedialinde adrenal bezler bulunur. Solda böbrek hilusu ve 2/3 bölümü retroperitoneal pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. Pankreas kuyruğunun üzerinde mide arka duvarı ile komşuluk yapar. Pankreas kuyruğunun altında medialde büyükçe bir retroperitoneal kese içinde jijunum ile komşudur. Sol böbrek alt kutbu genellikle ekstraperitoneal pozisyondaki splenik fleksura tarafından çaprazlanır.



Resim 3. Böbreğin komşulukları

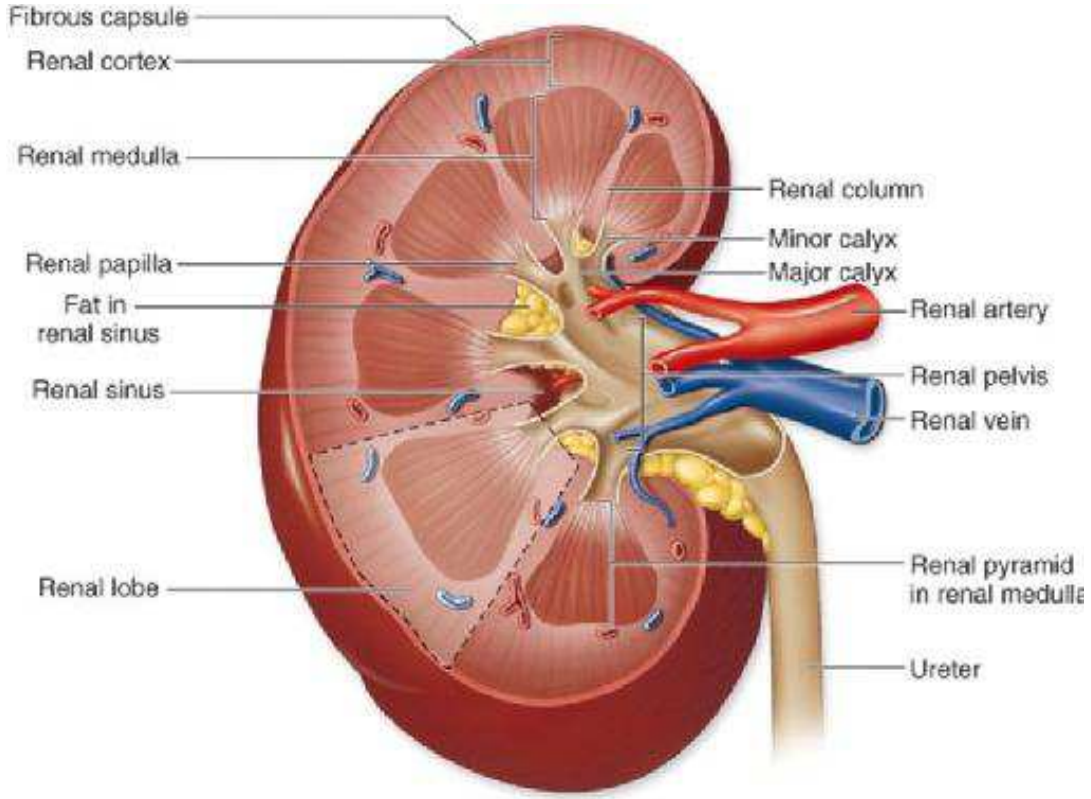
Böbreğin Genel Yapısı

Böbrek kapsula fibrosa ile sarılmıştır. Bu kapsül bol fibröz lifler, daha az sarı elastik lifler ve çok az da düz kas lifleri içerir. Böbreğin iç tarafında, böbreğe giren ve çıkan damarlardan ve pelvisden meydana gelen topluluğa hilus denir (Resim 4).

Önde: Vena (V.) renalis

Ortada: Arteria (A.) renalis

Arkada: Pelvis renalis



Resim 4. Böbreğin anatomisi; Önde renal ven, ortada renal arter ve arkada renal pelvis yer almaktadır

Gerota Fasyası

Böbrekler, adrenaller ve onları değişik derecelerde saran perinefrik ya da pararenal yağ dokusu gerota fasyası denilen perirenal fasya tarafından gevşekçe sarılmıştır. Gerota fasyasının ön ve arka yaprakları, ön ve arkadan böbreği çevreleyerek lateral, medial ve superior olarak 3 kenarda yapışır. Superiorda Gerota fasyası birleştikten sonra incelenerek diaframın alt yüzünde kaybolur. Medialde orta hattı geçerek karşı tarafın Gerota fasyası ile birleşir. Ön ve arka yapraklar genellikle füze olmalarına karşın bundan ayrı olarak büyük damarları çaprazlar. Altta Gerota fasyası gonadal damarları ve üreteri içine alan açık olarak kalır. Aşağıya doğru retroperitoneal fasyaya yapışarak incilir ve vas deferensı sararak skrotuma kadar uzanır. Gerota fasyası böbreğin etrafında önemli bir anatomik bariyer oluşturduğu gibi, böbrek kaynaklı patolojik olguların yayılmasını da önler. Gerota fasyası ayrıca perinefrik sıvı koleksiyonlarını (pü-apse, idrar-ürinoma, kan-hematoma) toplama görevini de yapar.

Böbreğin Fizyolojik Anatomisi

Nefron böbreğin fonksiyonel ünitesidir. Her bir nefron renal korpusköl + tubulus renalislerden oluşmuştur. Tubulus renalis = tubulus proksimalis + henle kulpu + tubulus distalis' den oluşmaktadır.

İki böbrekte yaklaşık 2.400.000 nefron vardır ve her bir nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak sıvının filtre edildiği glomerül ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun bir tübusdan oluşmuştur. Kan afferent arteriolla glomerüle girer ve efferent arteriolla ondan ayrılır. Glomerül 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile döşeli olan kapiller yumak Bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesini sağlar. Sıvı buradan da kortekste glomerüllerin yanında yer alan proksimal tübüllere akar. Proksimal tübüllerden sıvı, böbrek kitlesi içine bazen böbrek medullasının dibine kadar uzanan henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur (27).

Sıvı henle kıvrımından geçtikten sonra proksimal tübül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tübüle girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar tübül birleşerek toplayıcı tübülü oluşturur. Bu tübülün ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Daha sonra toplayıcı kanal böbrek papillasının ucundan böbrek pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanalın her biri yaklaşık 4000 kadar nefrondan gelen idrarı iletir.

Glomerüler filtrat tübüllerden akarken suyun % 99'u ve içindeki maddelerin değişik miktarları tekrar absorbe olur ve bazı maddelerde tübüllerde sekresyona uğrar. Tübüllerden gelen su ve içindeki erimiş olan maddelerde idrarı oluşturur. Nefronun temel görevi, kan plazmasını böbrekten geçerken istenmeyen maddelerden temizlemek ya da arındırmaktır. Arındırılması gerekli maddeler özellikle üre, kreatinin, ürik asit, üratlar gibi metabolizma artıklarıdır. Ayrıca nefronun plazmayı sodyum, potasyum, klorür, hidrojen iyonları gibi vücutta birikme eğilimi gösteren maddelerden arındırma görevi de vardır.

Böbreğin kan dolaşımı

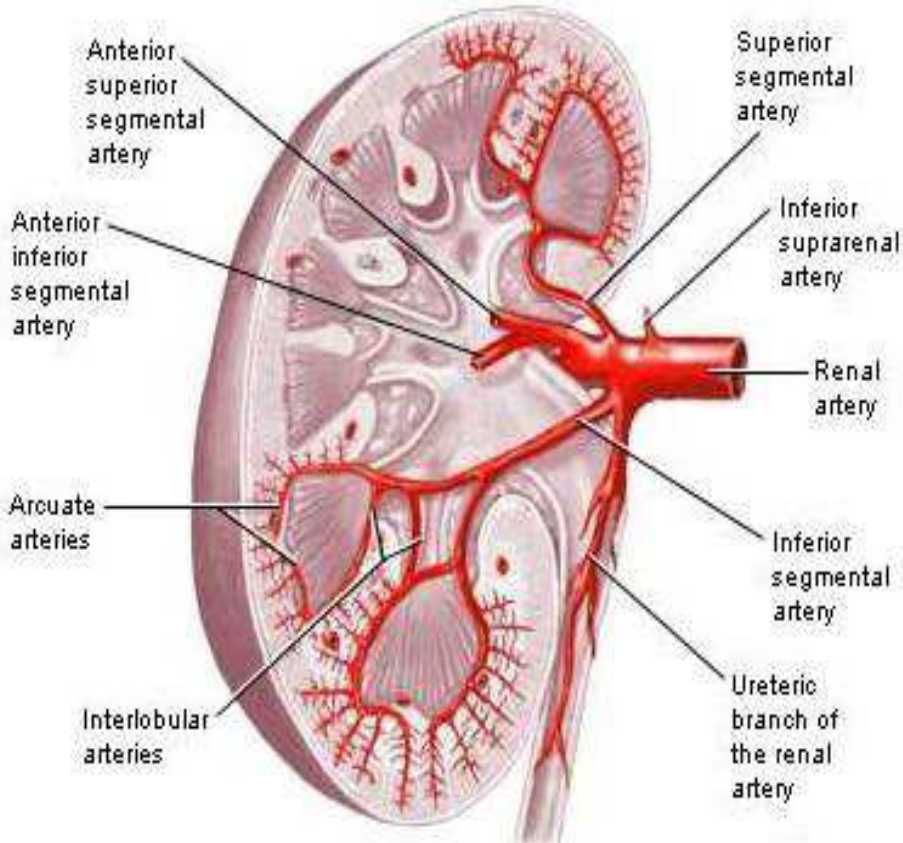
Vasküler pedikül

Böbrek damar pedikülü deyince, renal hilustan medial olarak böbreğe giren bir arter ve büyük ven anlaşılır. Böbrek veni daha önde, arter venin arkasındadır. En önde pelvis renalis (idrar toplayıcı sistem) vardır. Böbrek arterleri ve venleri 2. lomber vertebra

korpusu düzeyinde, superior mezenterik arterin altından, aort ve vena kava inferior'dan dallanır.

Sağ böbrek arteri sola göre hafifçe yüksek düzeyden, aorttan çıkar ve aşağı doğru uzanır. Sağ böbrek arteri, vena kava inferiorun arkasından geçer ve sol böbrek arterine göre daha uzundur.

Ana renal arter, tipik olarak 4 ya da daha fazla segmental (sıklıkla 5 dal) damarlara ayrılır (Resim 5). İlk ve en sabit segmental bölünme posterior daldır. Genellikle ana renal arterden renal hilus'a girmeden çıkar ve pelvis renalisin arkasından geçerek böbreğin büyük posterior segmentini besler. Dört anterior segmental arter dalı tanımlanır. Apikal, üst, orta ve alt anterior segmental arterler. Ana renal arter ve segmental arterler ve onların dalları anastomoz yapmayan ve kollateral dolaşımı olmayan end arterlerdir. Bunların herhangi birinin oklüzyonunda beslediği böbrek parankiminde iske mi ve enfarktüs oluşur. Eğer ana renal arter darlarını vermeden yaralanırsa böbrek kaybedilir.



Resim 5. Renal arter ve dallanması

Böbreğin Venleri

Sağ renal ven kısadır (2-4 cm). V. Kava Inferiora sağ yandan doğrudan girer (genellikle diğer venöz dalları almadan). Sol renal ven sağdan üç kat (6-10 cm) daha uzundur. Aortun önünden geçerek v. kava inferiorun sol yan tarafına ulaşır. Aortun lateralinde, sol renal vene, yukarıdan sol adrenal ven, arkadan lumbar ven ve aşağıdan sol gonadal ven dökülür. Sol renal ven sağa göre v.kava inferiora biraz daha yüksek düzeyden ve anterolateral olarak açılır. Her 2 renal ven kendilerin eşlik eden renal arterin önünde seyreder. Bu ilişki tahmini olup arter 1 cm aşağıdan ya da yukarıdan seyredebilir.

Böbreğin Lenfatikleri

Böbreğin zengin bir lenfatik drenajı vardır ve sinüsten çıkan kan damarlarını izler ve renal sinüste birkaç büyük lenfatik trunkus oluşturur. Renal kapsül ve perinefrik lenfatiklerle bağlantıları olan bu trunkuslar, hilusta kan damarlarına çok yakından eşlik eder. Renal pelvis ve üst üreter trunkusları da bu lenfatiklerle birleşir. Renal vene, renal hilumda eşlik eden 2 ya da 3 lenf nodu vardır. Böbrekten ilk metastatik yayılma yolu bunlardır.

Sol böbreğin lenfatik drenajı öncelikle sol lateral paraaortik lenf nodlarına olur. Bunlar inferior mezenterik arter düzeyinden daha aşağıdadır. Sol böbrekten çıkan bazı lenfatik kanallar retrokrural nodüllere ve/veya doğrudan diafragma üzerindeki torasik kanallara dökülebilir. Çok ilerlemiş hastalık durumları dışında sol böbrek lenfatikleri interaortakaval lenfatiklerine drene olmaz.

Sağ böbrek lenfatikleri interaortakaval ve sağ parakaval lenf nodlarına drene olurlar. Parakaval lenf nodları kommon iliak arterlerin altından, diafragma üzerine kadar yayılan bölgedeki ön ve arka lenf nodlarını da kapsar. Sağ böbrekten çıkan bazı lenfatik kanallar retrokrural nodlara ya da doğrudan torasik kanala drene olabilir. Yine sağ böbreğin bazı lenfatikleri sağdan sola doğru uzanarak, sol renal hilus yakınındaki sol lateral paraaortik lenf nodlarına primer olarak açılabilir.

Böbreğin İnervasyonu

Böbrekler otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Sinirleri plexus renalis adı verilen ağdan (T10-12) hilum renalis yolu ile gelirler. Sempatik etki böbrek damarlarını büzerek idrar oluşumunu azaltır. Parasempatik liflerin etkisi bilinmemektedir.

BÖBREĞİN EMBİYOLOJİSİ

Ürogenital sistem, embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen, intermediyer mezodermden gelişir.

Pronefrozar; Bu geçici, fonksiyonel olmayan yapılar insan embriyosunda ilk olarak 4. haftanın başlangıcında ortaya çıkarlar. Pronefrik duktus, kaudal olarak uzanır ve kloakaya açılır. Rudimenter olan pronefrozlara ait yapılar, kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrarlar, ancak pronefrik duktuslarda çoğunluğu, belirli bir süre kalır ve bir sonraki böbrek siteminde bundan yararlanılır(28).

Mezonefrozar; 4. haftanın sonuna doğru rudimenter yapılardan pronefrozarın kaudalinde ortaya çıkarlar. Mezonefrozar kalıcı böbrekler oluşana kadar ara böbrek görevi görürler. Mezonefrik duktuslarda kloakaya açılır(28).

Metanefrozlar; Kalıcı böbrekler 5. haftanın başında gelişmeye başlarlar ve yaklaşık 4 hafta sonra da fonksiyonel hale gelirler. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir. Metanefrozun her iki primordial bölümü de mezodermal kökenlidir. Metanefrik divertikül veya üreterik tomurcuk, üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların primordiyumudur. Metanefrik divertikülün sap kısmı üretere farklılaşır ve genişleyen kranial uç kısmı renal pelvisi oluşturur. Her bir toplayıcı tübülü oluşturan son kısmı metanefrik mezoderm içerisinde mezenkimal hücre kümelerini uyararak küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Bu veziküller uzarlar ve metanefrik tübüleri oluştururlar. Böbrek tübüleri bu şekilde gelişirken uçlarından glomerüller gelişir. Gebeliğin 10-18. haftaları arasında glomerüllerin sayıları yavaş yavaş artar ve 32. haftada sayısı en yüksek seviyede olur(28).

-Nefron; Metanefrik mezodermden

-Toplayıcı tübüller; Metanefrik divertikül'den köken alırlar.

-Glomerüler filtrasyon; Fötal yaşamın 9. haftasında başlar ve doğumdan sonra filtrasyon oranında artış görülmektedir.

Karın ve pelvis büyümesi ile beraber böbrekler yavaş yavaş karın içerisine yerleşir ve yukarı doğru hareket ederler. 9. haftada yetişkindeki pozisyonlarına ulaşırlar. Böbrekler, sonunda karın arka duvarında retroperitoneal hale geçerler. Böbreklerin yükselmesi ile birlikte hilus medial hatta doğru 90 derecelik bir dönüş yapar. 9. hafta ile birlikte, hilus anteromedial hatta yönelmiştir(28).

BÖBREK HİSTOLOJİSİ

Üriner sistem bir çift böbrek ve bir çift üreter ile tek bir mesane ve üretradan oluşur. Bu sistem, içinde çeşitli metabolik artık ürünlerin bulunduğu idrarı üretere homeostazın devam etmesine yardımcı olur. Böbreklerden üretilen idrar üreterler aracılığı ile mesaneye geçerek burada geçici olarak depolanır ve daha sonra üretradan dışarı atılır. Böbrekler vücudun sıvı ve elektrolit dengesini de ayarlar, aynı zamanda renin ve eritropoetin ürettiği yerdir. Renin kan basıncının düzenlenmesinde görev alırken eritropoetin kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyarır(29).

Her bir böbreğin iç bükey bir medial kenarı vardır ve burası hilus adını alır. Hilus sinirlerin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yerdir. Böbreğin lateral kenarı ise dış bükeydir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç major kalikse bölünmüştür. Her major kaliksten minör kaliksler dallanır(29).

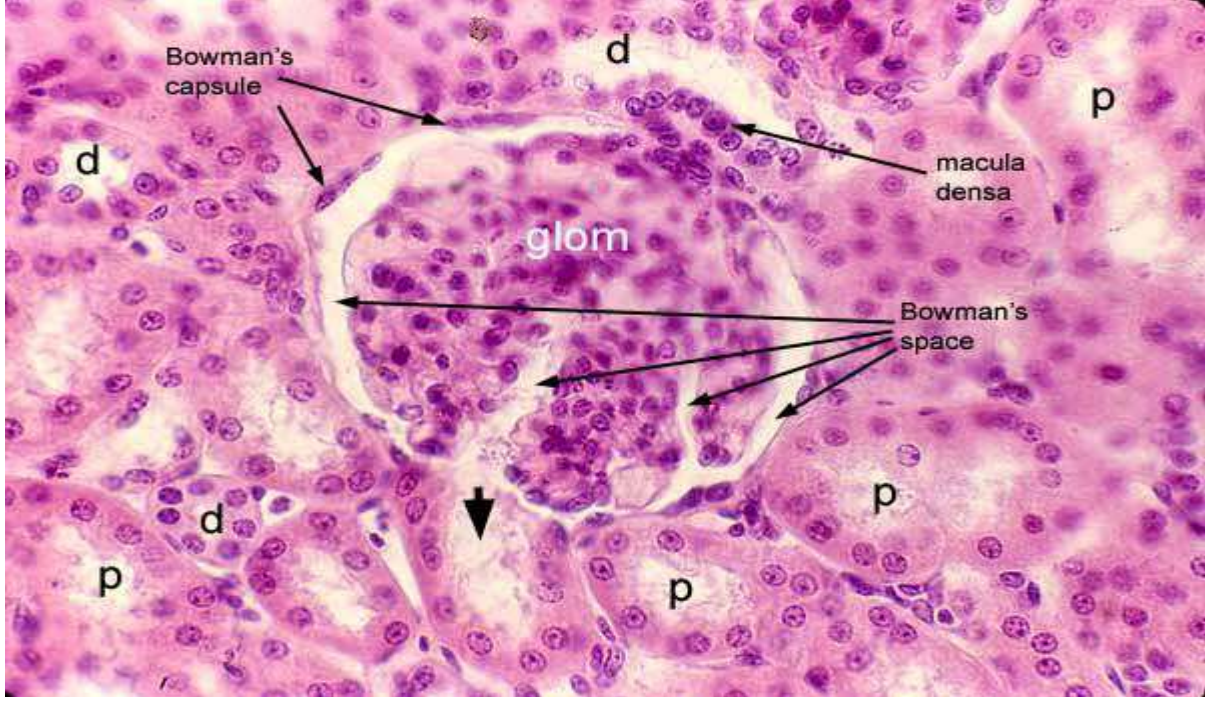
Nefronlar; Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Bir nefron yaklaşık 50 µm uzunluğundadır ve her iki böbrekte yaklaşık 2.4 milyon kadar bulunur. Her biri kendi başına idrar yapma yeteneğindedir. İki çeşittir:

-Kortikal nefronlar: Henle kulplarıyla beraber kortekste olup %85'ini içerir.

-Jukstamedüller nefronlar: Uzun henle kulplarıyla beraber korteks-medulla kavşağında olup %15'ini oluşturur.

Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Her renal cisimciğin çapı yaklaşık olarak 200 µm'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır(29).

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur (Resim 6). İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele dönüşür. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu sitoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır(29).



Resim 6. Bowman kapsülü ve glomerül yapısı P; Proksimal tübül D; Distal tübül(30)

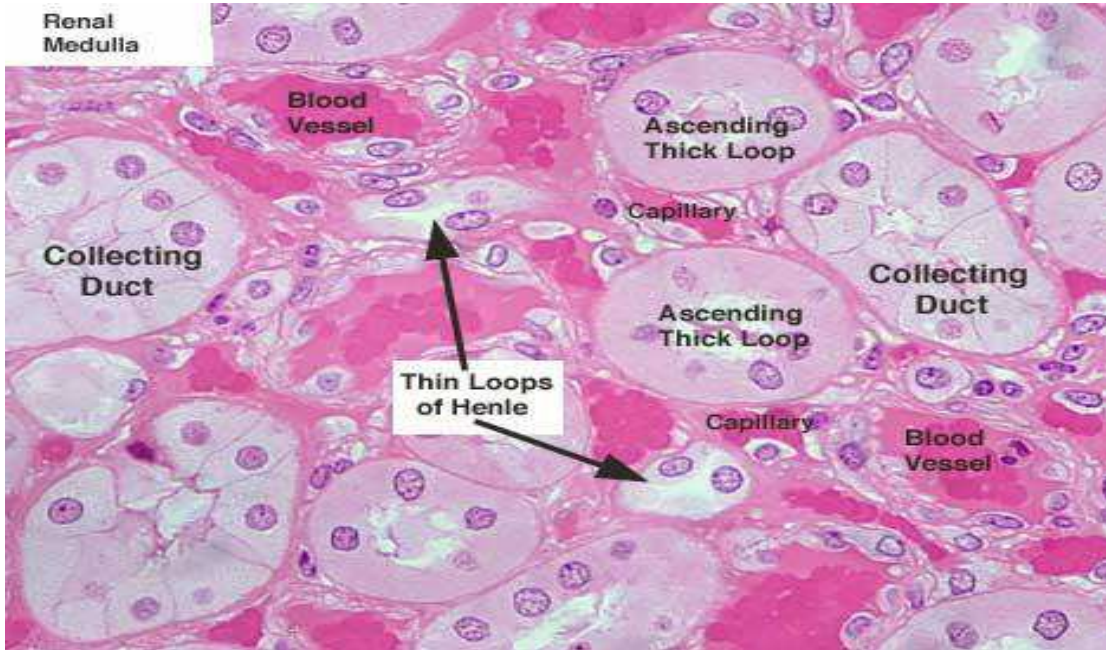
Proksimal Kıvrımlı Tübüller; Renal cisimciğin idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrımlı tübüllerde prizmatik epitelyum şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur. Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle döşelidir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1µm uzunluğunda çok sayıda mikrovilluslar bulunur. Mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalikül bulunur, bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde etkin rol oynarlar(29).

Henle kulpu; Henle kanalı proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince kol, bir çıkan kol ve yapıca distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Bütün nefronların yaklaşık 1/7'si kortikomedüller sınırının yakınında bulunur, bu yüzden Jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Jukstamedüller nefronların henle kanalı çok uzundur ve bunlar medullanın derinliklerine kadar inerler(29).

Distal kıvrımlı tübül; Henle kanalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur ancak bükülerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tübülleri oluşturur. Bu tübül tek katlı kübik epitelle döşelidir. Proksimal tübüldeki hücreler distal tübülde bulunan hücrelerden daha büyük ve fırçamsı kenarlıdır. Fırçamsı kenarlar distal tübül hücrelerinde bulunmaz. Proksimal tübüllerde bulunanlar asidofiliktir. Distal tübüllerin lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden

daha yassı ve küçük olduğu için aynı kesitte distal tübül duvarlarında daha çok sayıda nükleus ve hücre bulunur. Distal tübüllerde apikal kanalikül ve veziküller bulunmaz. Distal kıvrımlı tübül hücrelerinin bazal membranlarındaki yoğun invajinasyonlar ve bunlarla ilişkili mitokondriler, bu hücrelerin iyon taşınmasında rol oynadıklarını göstermektedir(29).

Toplayıcı tübüller ve kanallar; Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar bellini papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler. Küçük toplayıcı tübüller, kübik epitelle döşelidir ve ortalama çapı 40 µm'dir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. Işık mikroskobu ile bakıldığında toplayıcı tübül ve kanal hücrelerinin hücreler arası sınırları net olarak seçilebilir (Resim 7), çünkü bitişik hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmamaktadır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar(29).



Resim 7. Renal medulla'da henle kulpu ve toplayıcı kanalların histolojisi (31)

Jukstaklomerüler Aparat; Renal cisimciğin hemen bitişiğinde afferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelere jukstaklomerüler hücreler adı verilir. Bu hücrelerin çekirdekleri elips biçimindedir ve sitoplazmaları Prostate Specific Antigen (PAS) tekniği ile boyanan granüllerle doludur. Jukstaklomerüler hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol oynamaktadır.

Jukstaglomerüler hücreler anjiotensinojen denen plazma proteinini anjiotensin 1 olarak adlandırılan inaktif dipeptide dönüştürecek olan renin hormonu üretirler(29).

BÖBREĞİN FİZYOLOJİSİ

Böbrekler filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığı ile iç ortamın kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon, kan plazması ultrafiltratının olduğu glomerülde gerçekleşir. Nefronun tübül kısımları özellikle proksimal kıvrımlı tübüller, filtrat içindeki vücut metabolizmasına yararlı olan maddeleri emer bu şekilde iç ortamdaki homeostazın devamını sağlar. Tübüller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tübül lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar, belli koşullarda suya geçirgen hale geçerek kan plazmasından daha hipertonic olan idrarın konsantrasyonunu artırır(29).

İki böbrek dakikada 125 ml filtrat üretir; bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1 ml'si idrar olarak kalikslere salınır. Her 24 saatte ortalama 1500 ml idrar oluşmaktadır. Erişkin bir kişide her iki böbreğe gelen kan dakikada 1.2 – 1.3 litreyi bulur. Bu durum vücutta dolaşan bütün kanın her 4-5 dakikada bir böbrekten geçmesi anlamını taşır. Kanın hidrostatik basıncına yanıt olarak glomerüler filtrat oluşur. Glomerül filtratın kimyasal bileşimi kan plazmasına benzer ancak makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için hemen hiç protein içermez. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri pencerelidir; (70-90 nm çapında) çok sayıda açıklık bulunurken diafram içermezler, bu sayede endotel geçirgenliği artar(29).

Proksimal kıvrımlı tübüller filtrattaki glukoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün % 85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu emer. Bütün bunlara ek olarak proksimal kıvrımlı tübüller kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippurik asit, penisilin ve iodopyracet (kontrast madde) gibi vücuda yabancı olan maddeleri idrara salgılar. Bu maddelerin sekresyon hızının belirlenmesi böbrek işlevlerinin klinik açıdan değerlendirilmesinde yardımcıdır(29).

Henle kanalı su tutma işleminde rol oynar. Burada toplayıcı kanallardan geçen idrarın konsantrasyonunu etkileyen medüller interstisyumdaki hipertonic gradyanı oluşturur.

Distal kıvrımlı tübüllerde iyon değişimi gerçekleşmektedir. Aldosteron konsantrasyonu yeterince yüksek olduğunda distal kıvrımlı tübüllerde sodyumun emildiği, potasyum iyonlarının dışarı verildiği bir iyon değişim bölgesi bulunur. Burası vücuttaki total su ve tuzları kontrol eden düzeneğin bulunduğu bölgedir. Distal tübül aynı zamanda tübüldeki

idrara hidrojen ve amonyum iyonlarını sağlar. Bu etkinlik kandaki asit- baz dengesinin korunmasında çok önemlidir(29).

Toplayıcı kanalların epiteli arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormona duyarlıdır. Su alımı azaldığında ADH salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli suya geçirgen hale geçer(29).

BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM

Böbrek hücreli karsinom, böbrek tübül epitelinden kaynaklanan malignite grubudur(5). Genellikle yetişkinlerde görülen bir tümördür(6,7,8).Yetişkin malignitelerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur ve böbrek malignitelerinin %80-85'ini oluşturur(9). Genitoüriner tümörler içerisinde 3. sıklıktadır(10). En yüksek insidansı gelişmiş ülkelerde görülür. Tüm dünyada ve Avrupa'da hastalığın insidansında yıllık yaklaşık %2 oranında artış gözlenmektedir(11). 2006 yılında Avrupa Birliği'nde yaklaşık 63,300 hastaya böbrek kanseri tanısı konulmuş ve 26,400 kadar hasta bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir(12). Böbrek hücreli karsinom böbrek içinde en sık gelişen lezyondur ve belirli histopatolojik ve genetik özellikleri olan değişik BHK tiplerinden oluşur(13).

İnsidansı giderek artmaktadır (10,14,16). Erkeklerde kadınlara göre 1.5:1 oranında daha sık görülür(6,15) ve en yüksek insidans 60 ve 70 yaşları arasında görülür, BHK'a tüm etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde rastlanır. Irklar arasında fark yoktur(6). BHK'lar nadir olarak erişkindekilere benzer görünümde ve davranışta çocukluk çağında da görülür (6,7,8).

BHK için bilinen en önemli etiyolojik faktör sigaradır (6,7,17,19,20). Pek çok epidemiyolojik çalışma obezite ve aile öyküsü BHK ile ilişkili olduğunu göstermiştir(9,21-23). Hipertansiyon, diyabet, böbrek taşları, infeksiyonları ve travma(9), ağır metaller, klorlu solventler, petrokimyasallar, boyalar, aromatik aminler, solventler ve asbestozun BHK riskini artırdığı bildirilmiştir(18). En etkili profilaksi sigara içilmesinin engellenmesidir.

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, ve manyetik rezonans gibi non-invazif abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konulan BHK sayısı artmaktadır(16). Bunlar genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir(24-26). Rastlantısal tanı konulan olguların oranındaki artış BHK'a bağlı mortaliteyi etkilememiş ve mortalite oranı insidansa paralel seyretmiştir.

SINIFLANDIRMA VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Sınıflandırma

Klinik ve bilimsel amaçlı kullanım için genel olarak 2002 Tümör Lenfnod Metastaz (TNM) evre sınıflandırmasının kullanılması tavsiye edilmektedir(32). Güncel TNM sınıflandırmasının BHK hastalarının TNM sağkalım öngörüsünde kullanmak için uygunluğu ve sınıflandırmada değişiklik yapılmasının gerekliliği belirtilmiştir(33). Yeni literatürlere dayalı 2009 versiyonunda önemli değişiklikler tanıtı.

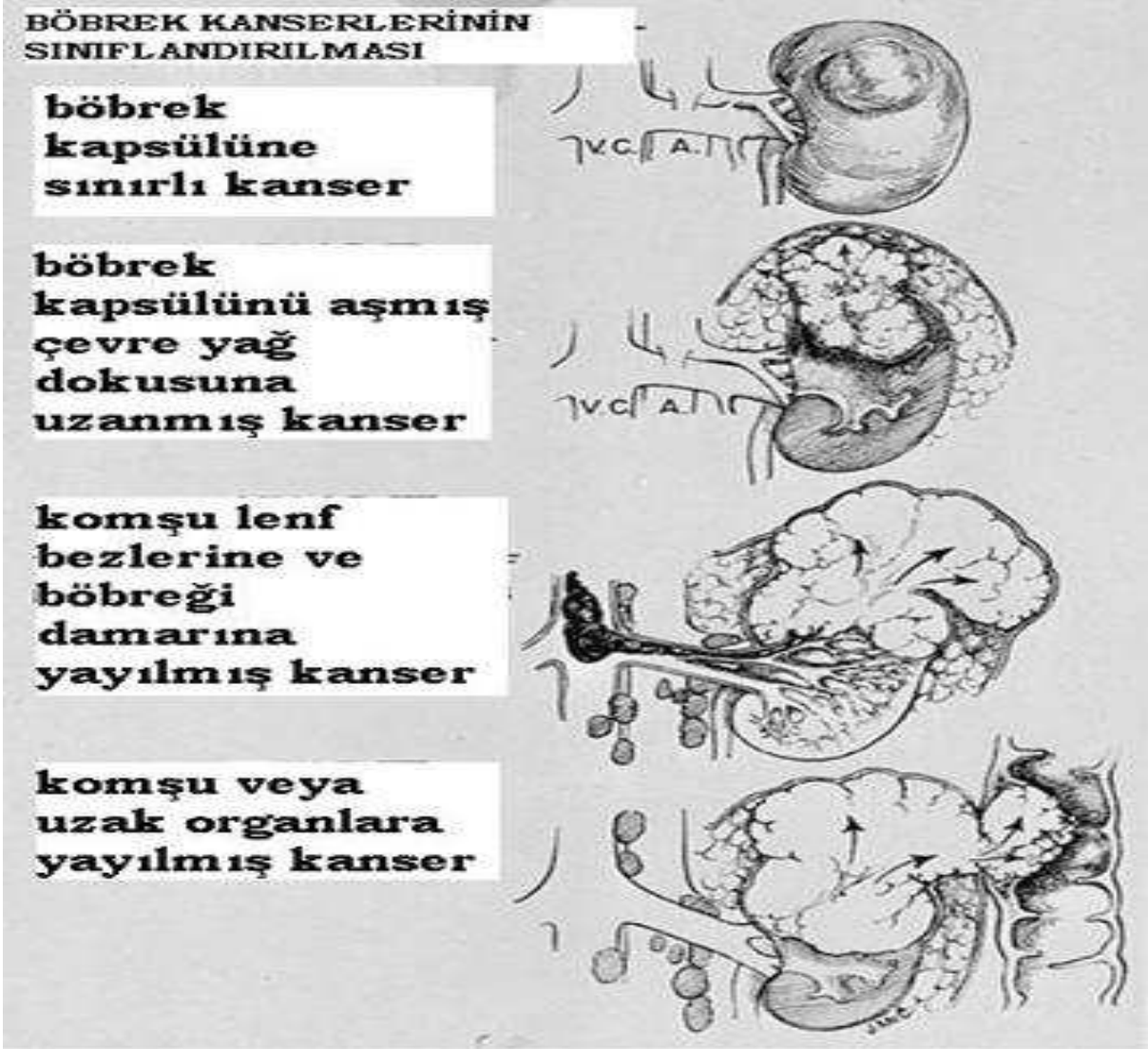
2002 yılında getirilen pT1 alt gruplamasını değerlendiren bazı çalışmalar yayınlanmıştır (34-36) ve T2 tümörlerin tümör boyutu ile çalışmalar sonunda 2009'da TNM sınıflaması içine girmiştir.

Bununla birlikte pT3 tümörleri için bazı iyileştirmelerin yapılması gerekecektir. Öncelikle, sadece böbrek sinüsü yağlı dokusuna yayılımın böbrek çevresi yağlı dokusuna yayılım ile aynı prognostik değere sahip olmadıkları ve böbrek sinüsü yağlı dokusuna yayılımın daha kötü prognoz taşıdığı için pT3a grubuna dahil edilmemelidir(37-39). İkinci olarak, pek çok çalışma adrenal bez yayılımının oldukça kötü prognozlu bir grup olduğunu göstermiştir, bu BHK'ların T4 tümörler olarak sınıflandırılmalıdır(40,41) ve değişiklikler son TNM versiyonunda önerilmiştir(32).

Bunun yanında venöz yayılım yapan BHK'ların T3b ve T3c olarak sınıflandırılmasının uygunluğu kesinlik kazanmamıştır. T3b grubunda hem renal ven hem de vena kava yayılımın olduğunu içerirdi, ancak çalışmalar sonunda vena kava yayılımın renal ven yayılımdan bağımsız prognostik önemini tespit edilip(42-44) bu iki grup en son TNM sınıflama versiyonunda ayrılmıştır (32). Son zamanlarda N1-N2 alt sınıflandırmasının da uygunluğu sorgulanmıştır (45). Günümüzde BHK'lu hastaların yeterli M evrelendirmelerinin yapılabilmesi için göğüs ve karın Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılması uygun olan yöntemlerdir (46,47). (Tablo-1)

Tablo 1. BHK’da TNM (2009) Sınıflaması

T - Primer Tümör			
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0		Primer tümör ait bulgu yok	
T1		Tümör en büyük çapı \leq 7 cm, böbrek içinde sınırlı	
	T1a	Tümör en büyük çapı \leq 4 cm, böbrek içinde sınırlı	
	T1b	Tümör en büyük çapı $>$ 4cm ancak \leq 7 cm, böbrek içinde sınırlı	
T2		Tümör en büyük çapı $>$ 7cm, böbrek içinde sınırlı	
	T2a	Tümör en büyük çapı $>$ 7 cm ancak \leq 10 cm, böbrek içinde sınırlı	
	T2b	Tümör en büyük çapı $>$ 10 cm, böbrek içinde sınırlı	
T3		Tümör major venlere yayılım göstermekte ya da Gerota fasyasını aşmadan adrenal beze veya perinefrik dokuya invazyon mevcut.	
	T3a	Tümör Gerota fasyasını aşmadan doğrudan adrenal beze veya perirenal ve/veya renal sinüs yağlı dokusuna invazedir.	
	T3b	Tümör makroskopik olarak renal vena ya da renal venin kas içeren dallarından birine veya diafragma altı vena kavaya yayılım göstermektedir.	
	T3c	Tümör makroskopik olarak diafragma üzeri vena kavaya yayılım ya da vena kavanın duvarına invazyon göstermektedir.	
T4		Tümör doğrudan Gerota fasyası dışına yayılmaktadır.	
N – Bölgesel lenf düğümleri			
NX		Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor	
N0		Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok	
N1		Tek bir bölgesel lenf düğümünde metastaz var	
N2		Birden fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz var	
M – Uzak metastaz			
MX		Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0		Uzak metastaz yok	
M1		Uzak metastaz var	
TNM evre gruplandırması			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV	T4	N0, N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1



Resim 8. BHK evrelemesi

Prognostik faktörler

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde uyumu sağlamak için kriterler belirlenmiştir. ‘*American Joint Committee on Cancer*’ prognostik faktörlerin; 1- anlamlı olması, 2- bağımsız olması, 3- klinik olarak önemli ve tedaviyi yönlendirebilir olması gerektiğini belirtmiş, ‘*National Institute of Health*’ bu kriterlere 4- tekrarlanabilir, ucuz, klinik uyumu sağlanmış ve klinik uygulanabilir olmalı maddesini ilave etmiştir(48,49). ‘*College of American Pathologists*’ ise 1- literatürle iyi desteklenmiş ve/ veya tedavide kullanılabilir, 2- biyolojik veya klinik geniş serilerde çalışılmış ve 3- diğerleri olmak üzere 3 grupta toplamıştır(50).

Böbrek hücreli kanserlerde prognostik faktörler hasta veya tümör ile ilişkili olabilir. Hasta ile ilişkili prognostik faktörler; belirti olması, düşük performans durumu, sedimentasyon, CRP, kilo kaybı, kansızlık, hiperkalsemi, alkalen fosfataz yüksekliği ve

serum ferritin düzeyidir. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler; histolojik tip, tümör çapı, evre, cerrahi sınırlar, nükleer derece, lenfovasküler invazyon, metastaz, proliferasyon belirleyicileri, p53 v.b. olarak özetlenebilir.

Prognozu etkileyen faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir (51).

Anatomik faktörler

Anatomik faktörler tümör boyutu, venöz yayılım, böbrek kapsülüne yayılım, adrenal tutulum ve lenf düğümü metastazı ve uzak metastaz olarak sayılabilir. Bu faktörler TNM sınıflandırma sistemi içinde toplanmıştır (Tablo 1) ,

Histolojik faktörler

Histolojik faktörler Fuhrman derecesi, histolojik alt tip, sarkomatoid özelliklerin bulunması, mikrovasküler yayılım, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem yayılımından oluşur. Fuhrman nükleer derecesi BHK'da en çok kullanılan histolojik derecelendirme sistemidir(52). Bu sistemde gözlemcinin kendi değerlendirmesinde ve gözlemciler arasındaki değerlendirmede uyumsuzluklar görülebilmeye rağmen bağımsız bir prognostik faktör olarak yine de değer taşır(53-55).

DSÖ sınıflamasına göre histolojik olarak üç ana BHK alt tipi vardır(56). Bunlar konvansiyonel (berrak) hücreli (% 80-90), papiller (% 10-15) ve kromofob (% 4-5) BHK alt tipleridir. Birçok çalışmada prognozun kromofob tipte en iyi, konvansiyonel (berrak hücreli) tipte ise en kötü seyrettiği gösterilmiştir(57,58). Ancak tümör evresine göre gruplandırma yapıldığında BHK alt tiplerin prognostik önemi kaybolmaktadır (58,59). BHK alt tip gruplaması sitogenetik ve genetik analizlerle moleküler düzeyde de doğrulanmıştır(60-63).

Klinik faktörler

Klinik faktörler hasta performans statüsü, lokal semptomlar, kaşeksi, anemi ve trombosit sayısını kapsar (64-67).

Moleküler faktörler

Araştırılmakta olan birçok moleküler faktör vardır. Bunların arasında karbonik anhidraz IX (CaIX), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksiyle indüklenebilen faktör (HIF), Ki 67 (çoğalma), p53, PTEN (hücre döngüsü), E-kadherin, abd CD44 (hücre

adhezyonu) sayılabilir (68,69) . Şu ana kadar bu faktörler klinikte yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Semptomlar

Böbrek kitlelerinin çoğu hastlığın ileri aşamalarına değin asemptomatik seyreder ve fizik muayene ile palpe edilemezler(70). Günümüzde BHK'ların yarısından fazlasının tanısı çeşitli nonspesifik semptomların noninvazif görüntüleme yöntemleri kullanılarak araştırılması sırasında konulmaktadır(71-73). Yan ağrısı, makroskopik hematüri ve karında ele gelen kitleden oluşan klasik semptom üçlüsü ise nadiren görülmektedir (%6-10) (74,75).

Paraneoplastik sendromlar semptomatik BHK hastalarının yaklaşık %30'unda görülmektedir. Bunların arasında en sık rastlananlar hipertansyon, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, nöromiyopati, amiloyidoz, sedimentasyon yüksekliği, anemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi, polisitemi ve benzeri durumlar. Az sayıda hasta ise kemik ağrısı veya ısrarcı öksürük gibi metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeniyle tanısı konulmaktadır (65,70)

Fizik muayene

BHK tanısında fizik muayenin sınırlı bir rolü vardır. Fizik muayene; karında ele gelen kitle, servikal lenfadenopati, venöz yayılıma bağlı redükte edilemeyen varikozel ve çift taraflı alt ekstremitte ödemi gibi bulguların varlığında önem taşır. Muayenede bu bulguların saptanması ileri radyolojik değerlendirme gerektirir.

Laboratuvar bulgular

En sık bakılan laboratuvar parametreler serum kreatinin, glomerular filtrasyon oranı, hemoglobin, eritrosit sedimentasyon oranı, alkalen fosfataz, laktat dihidrojenaz ve serum düzeltilmiş kalsiyum değeridir(65,70,76).

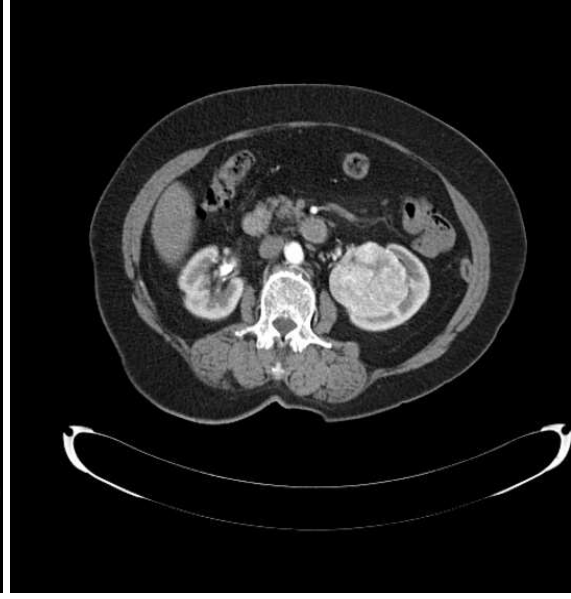
Radyolojik inceleme

Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunda tanı değişik nedenlerle yapılan batın ultrason ve BT ile konulur. US ile böbrekte kitle saptanması durumunda kontrastlı yüksek kalite BT ile ileri inceleme yapılmalıdır. Bunun amacı BHK tanısının doğrulanması ve karşı taraf böbreğin fonksiyonu ve yapısı ile ilgili bilgi edinmektir(77). Batın BT primer tümör boyutunu, yerleşimini (Resim 9 ve 10) ve böbrek dışı yayılımı değerlendirir ayrıca venöz tutulum, bölgesel lenf düğümleri, adrenal bezler ve karaciğer ile ilgili bilgi sağlar. Göğüs

bölgesinin evrelemesinde en kesin yöntem göğüs BT'dir(78-81). BT incelemesinin yapılamaması durumunda metastatik değerlendirme için en azından akciğer grafisi çekilmelidir, ancak bu yöntem BT'ye göre daha az güvenilir bir seçenektir.



Resim 9. Egzofitik böbrek tümörü



Resim 10. Endofitik böbrek tümörü

Meram Tıp Fakültesi; Radyoloji Kliniği Arşivinden

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) öncelikle lokal ileri kanser, venöz tutulum şüphesi(82-85), böbrek yetmezliği veya damar içi kontrast madde alerjisi veya gebelik gibi durumlarda kullanılabilir(76,86). MRG inferior vena kavaya tümör trombus uzanımında ve sınıflandırılmayan böbrek kitlelerinde de bir seçenektir. Tümör trombusünün değerlendirilmesinde Doppler US da kullanılabilir(87).

Kemik ve beyin metastazlarının çoğu tanı esnasında semptomatiktir. Bu nedenle tüm hastalarda kemik sintigrafisi ve beyin BT incelemesine gerek olmadığı konusunda görüş birliği vardır(91,92). Kemik sintigrafisi, beyin BT ve MRG gibi değerlendirmeler klinik ve laboratuvar bulguları veya hastanın semptomları nedeniyle gerekli görüldüğünde istenebilir(93,94). Böbrek anjiyografisi, inferior venakavografi BHK'lu hastalarında klinik değerlendirmesinde sınırlı rolü vardır ve sadece seçilmiş olgularda akla getirilmelidir(95,96).

BHK tanısı ve takibinde pozitron emisyon tomografisinin (PET) gerçek değeri tartışılmalı ve şuan için PET standart bir inceleme yöntemi değildir(97,98).

Böbrek biyopsi

Böbrek tümör biyopsisi: tanı, takip izleminde ve ablasyon tedavi yapılan hastalarda kullanımı giderek artmaktadır(99-104). Ayrıca metastatik hastalarda sistemik tedavi

başlamadan önce de biyopsi endikedir(105). Çoğu serilerde malignite varlığında kadran biyopsinin yüksek özgüllüğü ve yüksek duyarlılığı gösterilmiştir(99-103). Ancak bu biyopsilerin %10-20'sinde kesin olmayan sonuçlar olduğunu unutulmamalıdır.

Radyolojik görüntüleme bulguların pozitif öngörü değerinin çok yüksek olup negatif biyopsi sonucu tedavi kararını değiştirmemesi üzere büyük böbrek kitleleri olan ve nefrektomi planlanan hastalarda perkütan kitle biyopsisi nadiren gereklidir(104).

Patoloji

Berrak böbrek hücreli karsinom

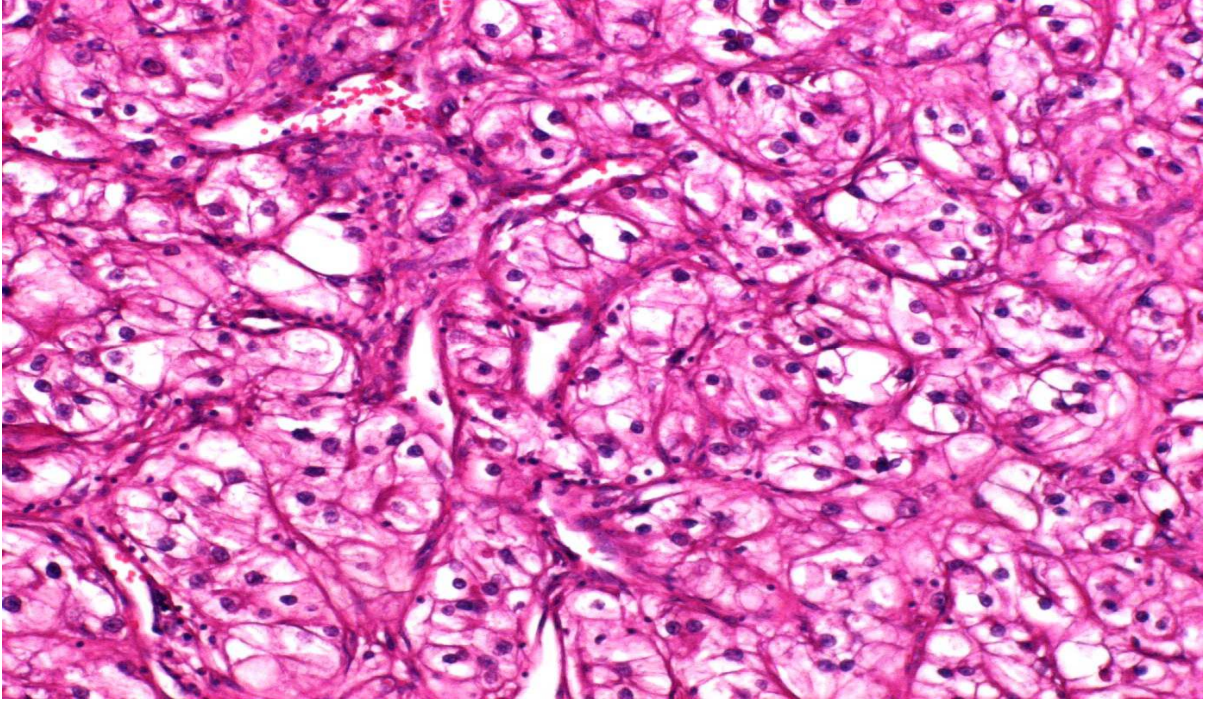
Yetişkinlerde en sık izlenen böbrek tümör olup, tüm böbrek hücreli karsinomların yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır.

Makroskopik bulgular

Genellikle soliter ve kortekste yerleşimli olup, kesit yüzü heterojen görünümündedir. Yer yer sarı turuncu alanların yanısıra, nekroz, kistik dejenerasyon ve kanama alanları izlenebilir, bazen de kalsifikasyon içerebilir. Sarı turuncu renk, tümör hücrelerindeki yoğun lipid içeriği nedeniyle oluşmaktadır.

Mikroskopik bulgular

Solid tabakalar halinde veya alveolar, asiner patern oluşturan tümör hücrelerinin sitoplazmaları, içerdikleri lipid ve glikojen nedeniyle şeffaf olarak izlenir. Tümör hücre sınırları belirgindir. Stromada ince duvarlı kan damarları izlenir. Fuhrman nükleer derecesini tayin etmek için, çekirdeğin büyüklüğüne, pleomorfizmine ve nükleolusun belirginliğine bakılır(52), (Tablo 2). Sarkomatoid değişikliğe %5 oranında rastlanabilir ve bu durum kötü prognozla birlikte görülmektedir(56).



Resim 11. Berrak Hücreli Karsinom

Meram Tıp Fakültesi: Patoloji Kliniği Arşivinden

Tablo 2. BHK'lar için Fuhrman Nükleer Grade

Grade1	Küçük yuvarlak çekirdek (10 μ m'den küçük), belirsiz nükleol
Grade2	Daha iri (15 μ m) çekirdek, 10x büyütme ile seçilemeyen veya zorlukla izlenen küçük nükleol
Grade3	İri (20 μ m) çekirdek, 10x büyütme ile rahatça izlenen belirgin nükleol
Grade4	Geniş ve düzensiz pleomorfik çekirdekler, tek veya çok sayıda belirgin makronükleol

İmmünohistokimyasal özellikler

Şeffaf hücreli BHK hücreleri vimentin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, CK8, CK18 ile pozitif boyanırlar. Böbrek hücreli karsinoma belirleyicisi olan CD10 ve Endothelial Membrane Antigen (EMA) ile, çoğu tümör pozitif reaksiyon verir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin CK14 ve 34BE12 ile nadiren pozitif reaksiyon vermektedir.

Sitogenetik bulgular

Konvensiyonel sitogenetik çalışmalar veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve karşılaştırmalı genetik hibridizasyon (CGH) analizleri ile, sporadik seffaf hücreli

BHK'ların bir çoğunda da 3. kromozomun VHL geninin bulunduğu lokalizasyonda translokasyon veya delesyon gözlenmektedir. Çok küçük çaplı şeffaf hücreli BHK'larda bile kromozom 3p delesyonlarının izlenmiş olması nedeniyle, şeffaf hücreli BHK gelişiminde başlangıç noktasının bu değişiklik olduğu düşünülmektedir. Renal kanserin ilerlemesi ve metastazı sırasında, birçok kromozom bölgelerinin ek genetik değişikliklerin klonal birikimi meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalara göre kromozom 9p kaybı kötü prognozun bir işaretidir(106). Kromozom 14p kaybı da kötü klinik seyir, yüksek histolojik derece ve yüksek patolojik evre ile beraber bulunmuştur(107). Başka çalışmalarla kromozom 10q üzerinde PTEN/MAC lokusu çevresinde saptanan heterozigosite kaybı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(108).

Papiller Böbrek Hücreli Kanser

Papiller böbrek hücreli karsinom, morfolojik olarak papiller veya tubulopapiller yapı gösteren BHK'lerdir. Tüm BHK'lerin %10-15'ini oluşturmaktadır. 2004 DSÖ sınıflamasında papiller hücreli karsinomun Tip 1 ve Tip 2 olarak morfolojik ve biyolojik olarak farklı iki alt tipi olduğu kabul edilmiştir.

Makroskopik bulgular

Genellikle psödokapsüle sahip iyi sınırlı tümörlerdir ve kesit yüzlerinde sıklıkla kanama, nekroz ve kistik dejenerasyon alanları izlenmektedir. Diğer renal parankimal maligniteler ile karşılaştırıldığında papiller BHK'da, bilateral ve multifokal tümörlere daha sık rastlanmaktadır. Kalıtsal olan papiller BHK vakalarında, böbrek başına 3400 mikroskopik tümör odağının saptanmış olduğu bildirilmiştir(109).

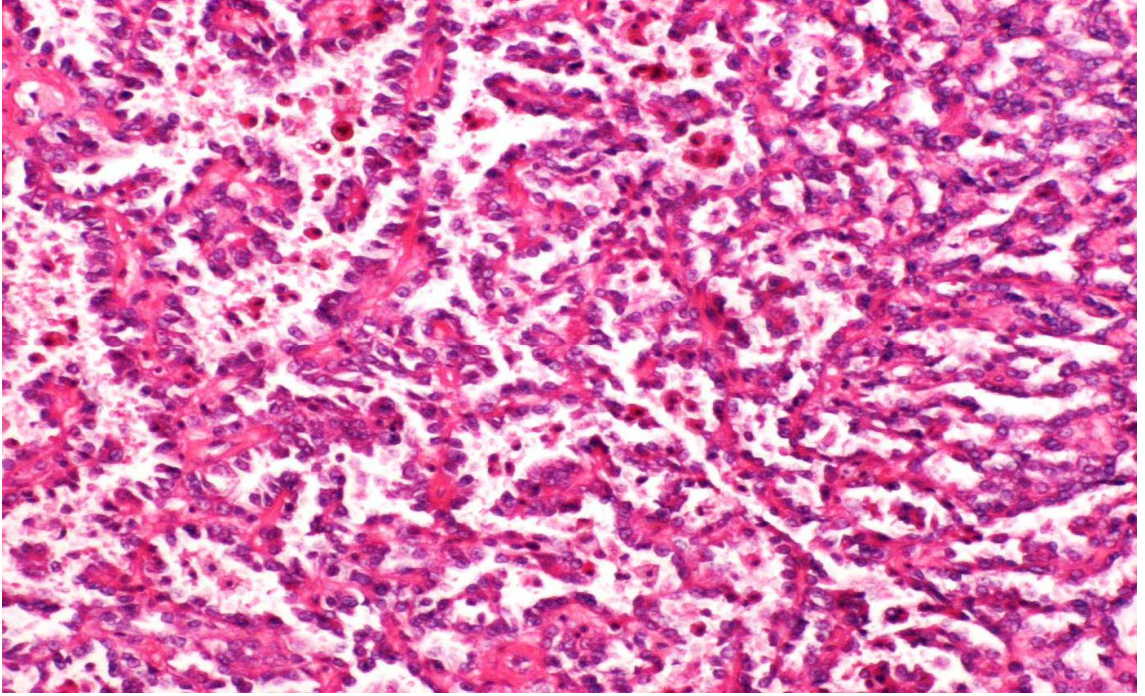
Mikroskopik bulgular

Tip 1'de izlenen papiller yapıları, dar bazofilik ve soluk sitoplazmalı küçük tek sıralı hücreler döşemektedir. Bu tümör hücrelerinin nükleer dereceleri düşük olup, genellikle nükleol içermemektedir.

Tip 2'de izlenen papiller yapıları döşeyen hücreler ise psödostratifikasyon gösteren geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir.

Bu tümörlerde nükleer derece genellikle yüksek olup, genellikle nükleol içermektedir (110). Bu morfolojik bulgulara ek olarak Tip 1 tümörlerde immünohistokimyasal olarak daha yüksek CK7 ekspresyonu mevcut olduğunu bildirmişlerdir (60). Tanı alındığında Tip 1 tümörlerin çoğu düşük derece ve evrede iken, Tip 2 tümörlerin çoğu yüksek derece ve evrede saptanmakta olup prognozları daha kötü seyretmektedir (111). Bu iki tip tümörde izlenen farklı kromozomal değişiklikler karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ile gösterilmiş olup, Tip1 tümörlerde özellikle 7p ve 17p'de artım izlenirken, Tip2 tümörlerde

daha çeşitli kromozom alanlarında kayıplar ve artmalar izlenmiştir. Aynı çalışmada kromozomal değişikliklerin yanısıra Tip2 tümörlerin daha büyük çapa, daha yüksek dereceye ve evreye sahip oldukları da vurgulanmıştır (111). Başka bir çalışmada yapılan mikrosatellit analiz sonuçlarına göre, Tip1 tümörlerde 17q'da allelik dengesizlik saptanırken, 9p'de izlenen allelik dengesizliğin ise hemen tamamen Tip2 tümörlerde saptandığı ortaya çıkmıştır. Bu bulgular ışığında çoğu papiller renal hücreli karsinomun Tip1 ve Tip2 olarak sınıflanabileceğine karar verilmiş olup bu iki tip tümörün farklı moleküler yollarla geliştikleri kanısına varılmıştır (112). Tarif edilecek morfolojik değişikliklerin yanı sıra karyotipik ve biyolojik farklılıkların da değişik araştırmacılar tarafından yayınlanmasından sonra, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından iki ayrı tip papiller böbrek hücreli karsinom olduğu 2004'te kabul edilmiştir.



Resim 12. Papiller Hücreli Karsinom

Meram Tıp Fakültesi: Patoloji Kliniği Arşivinden

Kromofob Böbrek Hücreli Kanser

Kromofob tip BHK, 45 yaş üzeri yetişkinlerde böbrek epitelyal tümörlerin %5'ini oluşturmaktadır. Genellikle 6. dekada görülme sıklığı artmaktadır. Sporadik ve herediter formları bulunmaktadır. Metastaz nadir olmakla beraber, primer tümörün çapı 3 cm'in üzerine çıktığında risk artmaktadır (52,113).

Makroskopik bulgular

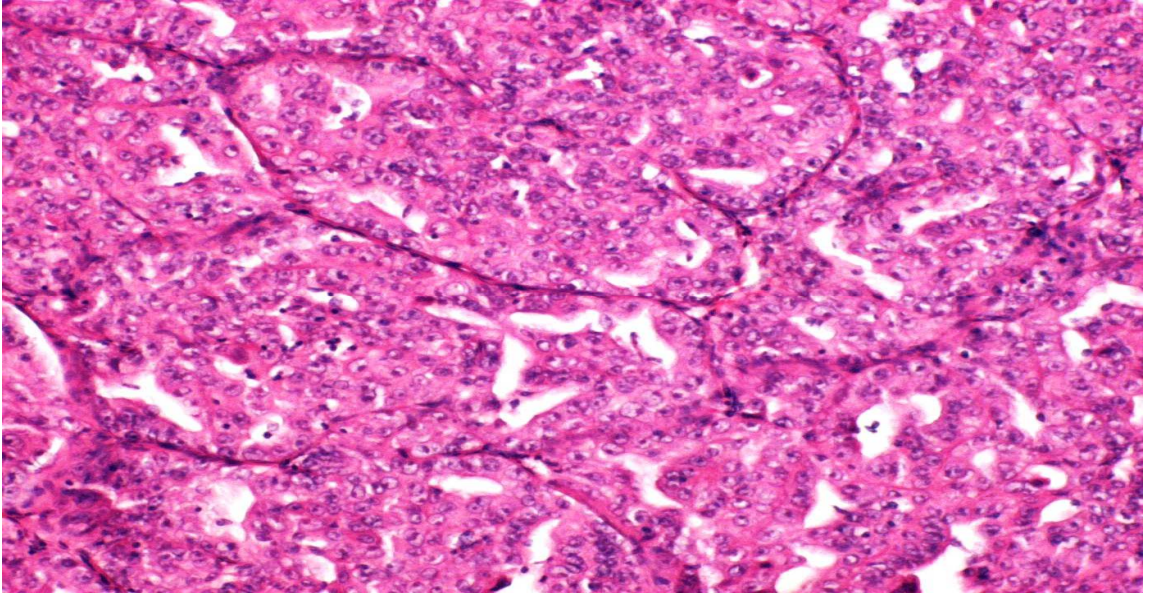
Genellikle soliter, iyi sınırlı ve solid yapıda, kortikal yerleşimli bir tümördür. Kesit yüzü taze spesimenlerde açık kahverengi-ten rengi olup, formalin ile fiske olunca açık gri tonlarına dönmektedir. Fokal kanama, nekroz ve küçük kistler gözlenebilir.

Mikroskopik bulgular

Hücre sınırları belirgin olan, geniş poligonal hücrelerin oluşturduğu solid adalar ve trabekülalardan meydana gelir. Hücreler granüler, soluk veya eozinofilik sitoplazmalı olabilmektedir. Sadece eozinofilik hücrelerden meydana gelen eozinofilik varyantı da bulunmaktadır. Genel olarak, perinükleer halonun mevcudiyeti dikkat çekicidir. Çoğunlukla mitotik figürlere sık rastlanmamaktadır. Hücre çekirdekleri santral yerleşimlidir. Küçük bir nükleol içerebilir ve genellikle düşük derecelidir. Tümör hücre çekirdekleri, düzensiz konturlu olmaları nedeniyle kuru üzüme benzetilmiştir. Bu özellik, ayırıcı tanıda yer alan onkositomdan farkını ortaya koymak için yararlı bir bulgudur. Çünkü onkositomun hücre çekirdekleri küçük, koyu ve düzgün yuvarlak konturludur.

İmmünohistokimyasal olarak kromofob BHK, Vimentin ve CD10 negatif, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve EMA pozitifdir. Histokimyasal olarak Hale'nin koloidal demir boyası ile hücre sitoplazmaları yaygın pozitif boyanmaktadır(113).

Sitogenetik ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon çalışmaları, bir veya birkaç kromozomda (sıklıkla 1,2,6,10,13,17 ve 21) kayıp olduğunu ortaya koymuştur (114).



Resim 13. Kromofob Hücreli Karsinom

Meram Tıp Fakültesi; Patoloji Kliniği Arşivinden

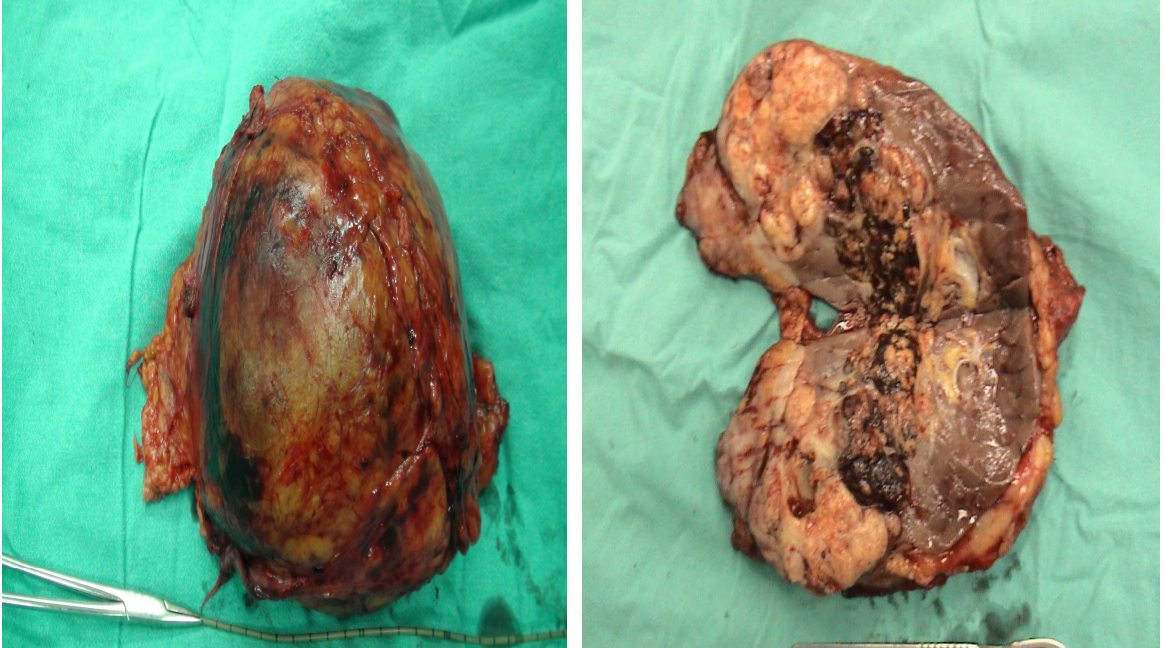
Tedavi

1. Lokalize hastalık

Radikal Nefrektomi(RN)

BHK'un genetik ve biyolojisi ile ilgili bilgilerimizin artmasına rağmen, bugün hastalığın tedavisinde tek küratif seçenektir. Robson ve arkadaşları(1969), Evre 1 ve Evre 2 hastalarda sırasıyla % 66 ve % 64 toplam sağkalım elde etmişler ve bu cerrahi "Altın Standart" olarak kabul etmişlerdir. Son yıllarda RN sırasında sürrenalektominin yeri sorgulanmaktadır. Özellikle sürrenalın çıkarılmadığı nefron koruyucu cerrahilerde lokal nüks oranlarının aynı olması, sürrenalektomi yapılan RN'li hastalarda % 3 civarında tutulum saptanması ve bunların çoğunun hematojen yayılım ile olduğunun gösterilmiş olması, sürrenal tutulumların hemen hepsinin preoperatif görüntülemelerle saptanması, büyük üst pol tümörleri dışında rutin sürrenalektominin gerekli olmadığını düşündürmektedir(115-125).

Lenf nodu diseksiyonu tümör nefrektomi sonrası uzun dönem sürveyi etkilemediği bildirilmiştir(126). Evereleme açısından sadece hiler bölgedeki lenf nodu diseksiyonu uygundur. Diğer yandan lenfadenektominin sınırları konusunda da bir fikir birliği yoktur, önceden saptanabilen ya da cerrahi sırasında görülen büyük lenf nodlarının çıkarılması endikedir.



Resim 14. Radikal nefrektomi materyali

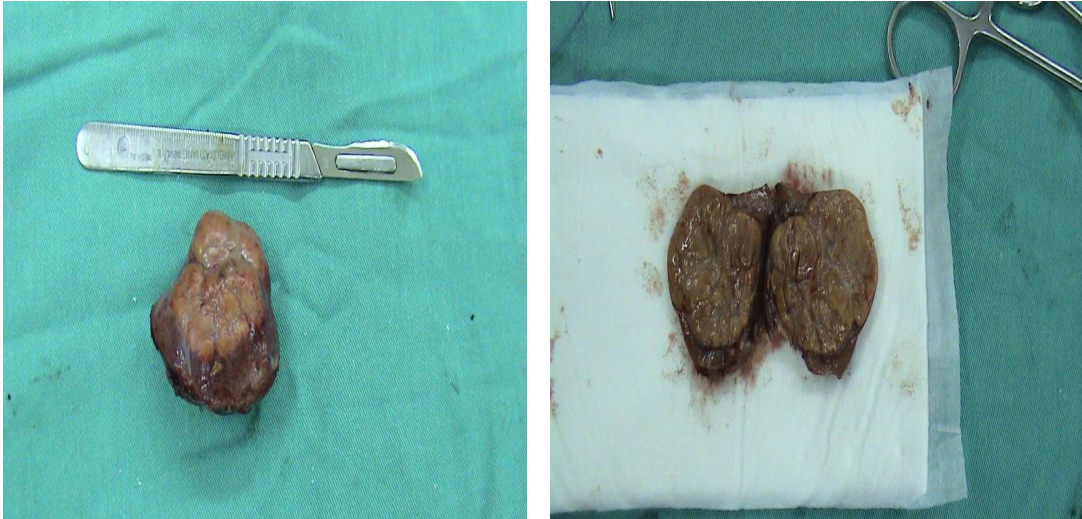
Meram Tıp Fakültesi: Üroloji Kliniği Arşivi

Laparoskopik Radikal Nefrektomi(LRN)

Son yıllarda cerrahi teknik, cihaz ve deneyimdeki gelişmeler nedeniyle laparoskopik renal girişimlerin sayısında önemli artışlar olmuştur. Açık RN ile eşit etkinlik ve minimal morbidite LRN'ye ilgiyi giderek arttırmaktadır. LRN T2 ve NKC yapılamayan küçük boyutlu böbrek tümörlerinde standart küratif tedavi yöntemidir. Uzun dönem izlem sonuçları açık cerrahiye eşit onkolojik sonuçlar sağladığını bildirmektedir(127-137).

Nefron Koruyucu Cerrahi(NKC)

Böbrek tümörlerinde NKC'yi ilk kez 1890 yılında Czerny tanımlamıştır(138). Bu konuya olan ilgi; böbrek görüntülemesindeki gelişmelerle, renal vasküler cerrahideki deneyim artması ile iskemik renal hasarın önlenmesindeki gelişmelerle düşük evredeki insidental tümörlerin artmasıyla ve bu cerrahiye giden hastaların iyi seyretmesiyle artmıştır. NKC, tümörün çıkartılması ve olabilecek en geniş böbrek parankiminin bırakılmasını esas alan bir cerrahidir. Lokalize BHK'larda NKC'nin RN'nin eşit onkolojik sonuçları bildirilmiştir(139-143). Ancak bazı lokalize BHK'lu hastalarda NKC'yi; lokal ileri evre tümör, tümörün böbrek içi lokalizasyonu ve hastanın genel durumunun bozuk olması durumlarda uygun değildir, bu durumlarda radikal nefrektomi halen altın standart tedavidir.



Resim 15. Parsiyel nefrektomi materyali

Meram Tıp Fakültesi: Üroloji Kliniği Arşivi

Nefron koruyucu endikasyonları

Kesin endikasyonlar

- 1)Soliter böbrekte tümör
- 2)Bilateral renal kitle
- 3)Ciddi böbrek yetmezliği

Relatif endikasyonlar

- 1)Önceden böbrek hastalığı geçirmiş kontralateral böbrek(Nefrolitiazis, pyelonefrit, UPJ darlığı, reflü vs.)
- 2)Böbrek yetmezliği oluşturabilecek sistemik hastalık varlığı(Diabet, HT vs.)
- 3)Multifokalite(Genetik sendromlar, VHL vs.)

Elektif endikasyonlar

- 1) <4 cm tümörler(Daha büyük periferik tümörlerde de uygulanabilir.)
- 2)Periferik kitleler
- 3)Genç ve sağlıklı hastalar

Son yıllarda majör klinik serilerde NKC'nin etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren sonuçlar yayınlanmaktadır. T1a tümörlerde NKC'nin radikal nefrektomi ile eşit nüks ve sürey oranı bildirilmiştir(139-145). Büyük boyutlu tümörlerde (T1b) seçilmiş hastalarda NKC'nin güvenirligi gösterilmiştir(146-150)

Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Deneyimli ellerde ve seçilmiş hastalarda laparoskopik parsiyel nefrektomi açık NKC'ye bir alternatif tedavi yöntemidir. Küçük ve periferik böbrek tümörleri, optimun laparoskopik parsiyel nefrektomi endikasyonudur(142). Renal ven trombüsü olmayan, multifokalite riski taşımayan ve santral intra-renal yerleşimli olmayan tümörlerde uygulama alanı bulabilmektedir. Morbid obezite, daha önceden aynı tarafta geçirilmiş renal cerrahi ve kanama diatezi öyküsü relatif kontrendikasyon olarak bildirilmektedir. Laparoskopik parsiyel rezeksiyon esnasında intra-operatif iskemik süresi açık cerrahiye göre daha uzundur (142,151,152). Uzun dönem böbrek fonksiyonu da intra-operatif iskemik süresine bağlıdır.

Alternatif tedaviler

Doku ablasyon tekniklerinin ilerlemesi, es zamanlı görüntüleme kapasitesinin gelişmesi özellikle cerrahiye uygun olmayan, herediter zemini olan, çok sayıda cerrahiye aday hastalarda ümit ışığı olmaktadır.

Bu amaçla perkütan radyofrekans ablasyon (153,154), Kriyoablasyon (155), mikrodalga ablasyon, laser ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason dalgalarıyla(HIFU)(156), minimal invazif teknikler yapılmaktadır. Bu tekniklerin avantajları: morbiditenin azaltılması günü birlik tedavi ve cerrahiye yüksek riskli olan hastalarda uygulanabilmesidir.

Minimal invazif teknikler(RFA) endikasyonu

- 1- Yaşlı hastalarda küçük rastlansal kortikal böbrek lezyonları
- 2- Multipl tümörler gelişimi için genetik yatkınlığı olan hastalar
- 3- İki taraflı tümörü olan hastalar
- 4- Tek böbrekli hastalar

Minimal invazif teknikler kontra-endikasyonu

- 1- Düşük yaşam beklentisi 1 yıldan az olan
- 2- Multipl metastazları olan hastalar
- 3- Tümör boyutu ve lokalizasyonu nedeni ile başarılı tedavi olasılığının düşük olan hastalar, 3 cm den büyük hilumda olan tümörler yada proksimal üretere veya toplayıcı sisteme yakın tümörler

Kesin kontra-endikasyonu

- 1- Geri dönüşümsüz koagülopatiler
- 2- Sepsis gibi ciddi medikal durumlar

2. Metastatik hastalık

Cerrahi tedavi

Metastatik hastalıkta nefrektominin rolü tartışmalıdır. Primer tümör kitlesi immün sistem üzerinde negatif bir etki yaratmakta ve kitlenin çıkarılması immünoterapötik potansiyeli arttırmaktadır. Tümörün tamamen çıkarılabilmesi durumlarda tümör nefrektomisi küratif bir tedavidir. Metastatik hastaların çoğunda nefrektomi palyatif olarak yapıp sistemik tedavi de önemlidir. Soliter metastazlı hastalarda da nefrektomiyle beraber tek metastatik odağın cerrahi olarak çıkarılması yaşam süresini uzatmaktadır(157,158).

Radyoterapi

Beyin ve kemik metastazları olan hastaların semptomatik tedavisinde kullanılabilir (159,160,161).

Kemoterapi

Standart sitotoksik ilaçlar etkisizdir. Cevap oranları % 10'nun altında bildirilmektedir. Gemsitabin ve 5 F-florourasil (5FU) kombinasyonu ile yapılan bir faz 2 çalışmada cevap oranı % 17 olarak bildirilmiştir(162).

İmmunoterapi

Histolojik tip tedaviye cevapta oldukça etkili bir faktördür. immünoterapiye cevap verebilen tek histolojik tip şeffaf hücreli tiptir. Sitokinlerin aktivitesinin esas mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen bu ilaçların kanser hücreleri üzerindeki etkileri indirektir. Sitokinler spesifik reseptörlerine bağlanarak intraselüler ve interselüler sinyal mekanizmasını başlatırlar. Bazı klinik ve laboratuvar bulguları uzun sağkalım ve yüksek cevap oranları için fikir verici olabilmektedir. Anemi olmayışı, hiperkalsemi olmayışı, normal LDH düzeyleri, önceden nefrektomi yapılmış olması ve iyi performans oluşu tedaviye yanıtta etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnterferon alfa birinci basamak tedaviler değildir ayrıca sadece seçilmiş hastalarda(iyi performansı olan berrak BHK ve akciğer metastazı olan hastalarda rolü vardır(163).

İnterlökin-2(IL-2); immün sistemde etkin hücreler üzerinde bir büyüme faktörü gibi rol oynamaktadır. 1985 yılından beri kullanılmaktadır. Cevap oranları % 7-27 olarak bildirilmiştir(164-166). INF-alfa'dan daha fazla yan etkilere sahiptir.

Kombinasyon tedavisi; özellikle düşük doz ile ayaktan tedavi, düşük toksisite sağlaması kombinasyon tedavisi için neden oluşturmaktadır. IFN-alfa ve 13-cis-retinoik asit (167) ile IFN-alfa, IL-2, 5FU(168) kombinasyon tedavileri de monoterapilere üstünlük sağlamamıştır.

Angiogenesis inhibitörü ilaçlar

Moleküler biyolojide son ilerlemeler metastatik BHK tedavisinde birçok novel ilaçların gelişmesini sağlamaktadır. Sorafenib sunitinib bevacizumab pazopanib temsirolimus everolimus gibi hedefe yönelik tedavi ilaçlardır(169-171).

Radikal nefrektomi, 1950'lerden beri etkin bir tedavi olarak kendini kanıtlamış bir yöntemken, parsiyel nefrektomi uzun yıllar oldukça kısıtlı uygulama alanı bulmuştur. Son

yıllarda rastlansal tümör tanısındaki artışla birlikte minimal invazif nefron koruyucu cerrahiye ilgi artmış ve bu yöntemle uzun dönemde radikal nefrektomiye eşit onkolojik sonuçlar elde edildiği, renal fonksiyonun daha iyi korunduğu ve yaşam kalitesinin olumlu etkilendiği gösterilmiştir.

Parsiyel nefrektomi veya minimal invazif (RFA kriyoablasyon gibi) tedavi yöntemlerinin kararı görüntüleme yöntemlerindeki tümör ve böbreğin anatomik ilişkisine göre verilir. Tümörün yeri, büyüklüğü, toplayıcı sistemle ilişkisi rezeksiyonun teknik zorluğunu belirler. Cerrahin deneyimi ve tümörün anatomisinin sübjektif değerlendirilmesi NKC veya minimal invazif yöntemler yapılabilecek küçük tümörler için gereğinden fazla radikal cerrahi yapılmasına yol açabilir. NKC yapılmasındaki fikir birliği eksikliği objektif değerlendirme gerekliliği doğurmuştur. Yakın dönemde üç metodoloji, böbrek tümör anatomisini standardizasyon için analiz etmiştir. Bu morfometri ya da nefrometri metodları R.E.N.A.L. skor, PADUA skor ve C indekstir.

R.E.N.A.L. skor

R.E.N.A.L. skor ilk olarak 2009 yılında Kutikov ve Uzzo tarafından tanımlanmıştır (172). Renal tümörün büyüklüğüne, yerleşimine ve derinliğine göre standardizasyon sağlamak amacıyla R.E.N.A.L. Nefrometri Skoru (RNS) önerilmiştir (Tablo 2)

Tablo 2. R.E.N.A.L. Nefrometri Skorlama sistemi

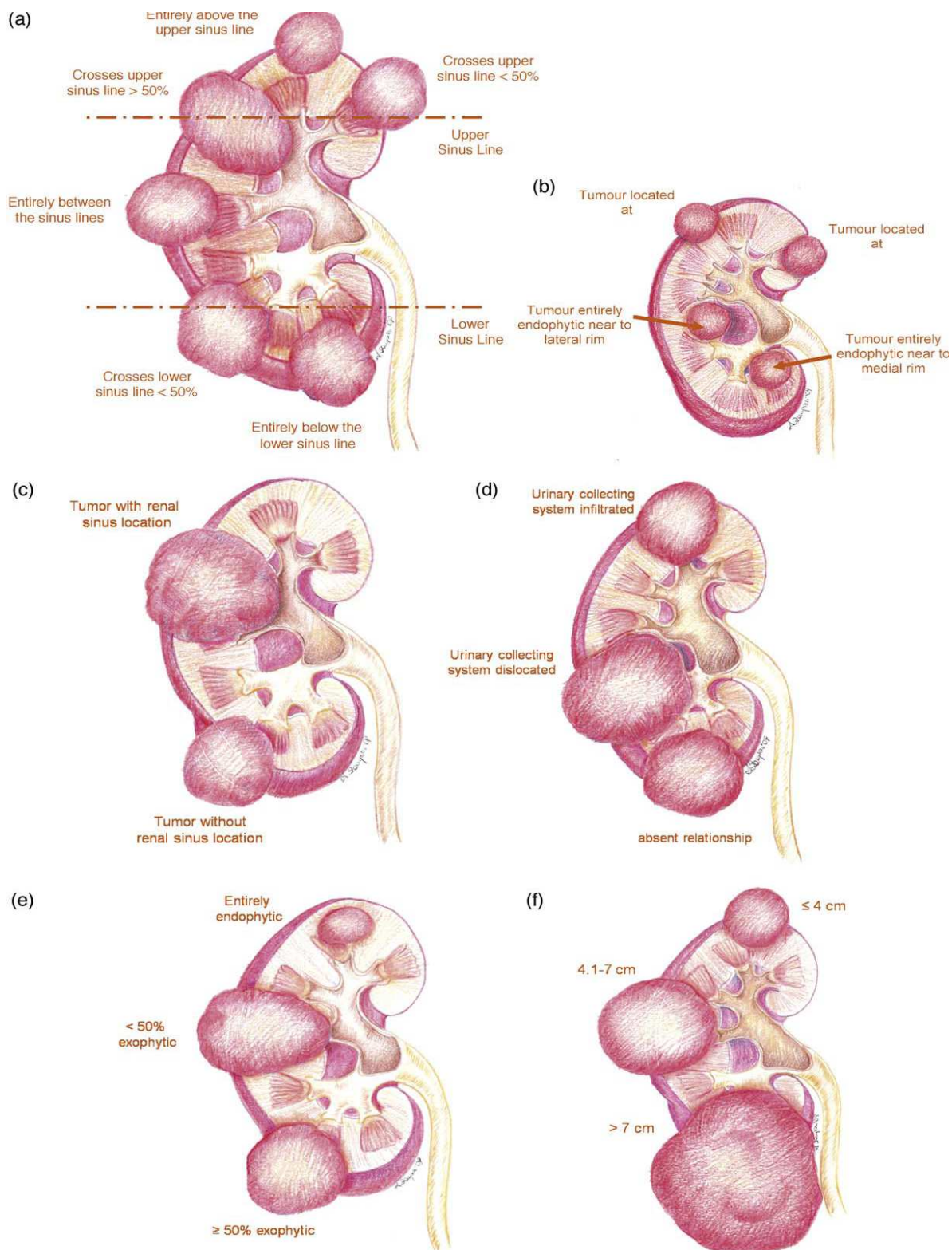
R	Tümör çapı	1 - ≤ 4 cm 2 - >4 ve <7 cm 3 - ≥ 7 cm
E	Ekzofitik / Endofitik	1 - ≥ 50 ekzofitik 2 - < 50 ekzofitik 3 - tamamen endofitik
N	Toplayıcı sistemine yakınlığı	1 - ≥ 7 mm 2 - >4 ve <7 mm 3 - ≤ 4 mm
A	Anterior / Posterior	a - anterior p - posterior x - anterior veya posterior değerlendirme uygun değil
L	Polar Hatlarla İlişkisi	1 - polar hatların dışında 2 - polar hatlardan birini aşan 3 - > 50 polar hatlar arasında veya orta hattı aşan veya tamamen polar aralıkta.

PADUA skor

PADUA sınıflaması 2009 yılında Ficarra ve ark. tarafından tanımlanmıştır(173)

Tablo 3. PADUA skorlaması

PADUA SINIFLAMASI	
Anatomik Özellikler	
Renal kenar	
Lateral	1
Medial	2
Tümör boyutu (cm)	
≤4	1
4.1-7	2
>7	3
Renal sinüs	
Tutulum yok	1
Tutulum var	2
Longitudinal (polar) lokalizasyon	
Üst/alt	1
Or ta	2
Toplayıcı sistem	
Tutulum yok	1
Tutulum var	2
Egzofitik oranı	
≥ % 50	1
≤ % 50	2
Endofitik	3



Resim 16. (a) Longitudinal classification of the tumours; (b) margin location of the tumours; (c) tumour relationship with renal sinus; (d) tumour relationship with urinary collecting system; (e) tumour deepening into the parenchyma; (f) tumour size classification (174).

C indeks

Nefrometri sistemleri için en son yayınlanan C indeks hesaplama metodu Simmons ve ark. tarafından 2010 yılında tanımlanmıştır(175). Diğer skorlamalardan farklı olarak bir hesaplama yöntemidir. Rezeksiyon zorluğunu ölçmek için tümör boyutu ile tümörün periferinin böbreğin merkezine uzaklığını ölçer.

Sonuç olarak:

Nefrometri sistemlerinin böbrek tümörlerinin yerlerini belirleme konusunda, objektif metodlar olduğu kuşkusuzdur. Cerrahi yönetime karar verilmesinde ve komplikasyonların öngörülmesinde, faydalı oldukları gösterilmiştir. Klinikte kullanılabilir olmaları ve klinik verilerin yayınlanmalarında standardizasyon sağlamaları önemli avantajlarıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005 _ Aralık 2011 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Kliniği'nde böbrek tümörü tanısıyla RN veya NKC uygulanan ve patoloji sonucu BHK olarak rapor edilen 201 hastanın verileri üroloji kliniği arşivi, patoloji arşivi, radyoloji arşivi ve hastane arşivleri taranarak elde edildi ve retrospektif olarak değerlendirildi.

Böbrek tümörü tanısıyla RN veya NKC uygulanmış ve BHK dışında rapor edilmiş patolojiye sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Ameliyat öncesindeki tüm hastaların üriner ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve gerekli görülen seçilmiş hastalar da ayrıca MR bilgileri değerlendirildi. Daha önce Böbrek Hücreli Karsinom olarak bildirilen patoloji raporları gözden geçirildi ve verilerin standardizasyonu için tekrar patoloji kliniğince WHO/ISUP Böbrek Hücreli Karsinom Sınıflaması'na uygun biçimde yeniden düzenlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların radyolojik bulguları kullanılarak tümörün yerleşimi (Endofitik veya Egzofitik) ve tümörün boyutu kaydedildi daha sonra patolojik bulguları kullanılarak histolojik tip, Fuhrman grade ve invazyon varlık özellikleri kaydedildi.

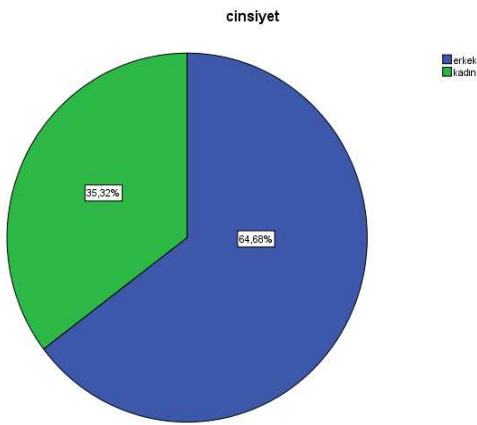
Tümörlerin böbrek içine büyüyen alanı en geniş olan (% 60) endofitik, (% 60) böbrek dışına büyüyen alanı ise egzofitik olarak kabul edildi. Tümörlerin histolojik sınıflaması Union Internationale Contra le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)'e göre yapıldı. Tüm hastaların histolojik tip sınıflandırmaları DSÖ 2004 BHK sınıflandırmasına göre güncelleştirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

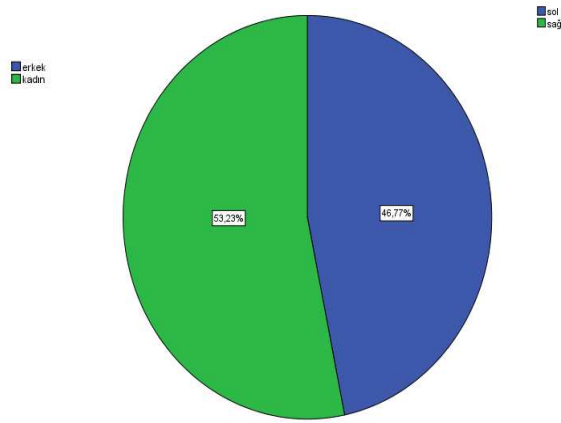
Çalışmada elde edilen verilerin analiz edilmesinde SPSS 17 ve minitab 15 paket programlarından yararlanılmıştır. Elde edilen parametrelerin değerlendirilmesinde frekans dağılımları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Kategorik veriler için Pearson ki-kare testi ile kategorik değişkenler arasında bağımlılık olup olmadığı tespit edilmiştir. Oranlar arasındaki farkların test edilmesinde z testi kullanılmıştır. Kullanılan analizlerde 1. Tip hata payı %5 olarak alınmış, kurulan hipotezlerin değerlendirmeleri yapılmıştır

4.BULGULAR

Toplam 201 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 130'u (%64.7) erkek, 71'i (%35.3) kadındı (Grafik 1) hastaların yaş ortalaması 58.46 ± 12.05 idi. Tümör en büyük çapları ortalama 6.57 ± 3.56 cm olup en büyüğü 25 cm, en küçüğü 1 cm olarak tespit edildi. Hastaların 107'sinde (%53.2) sağ böbrek tutulurken; 94'ünde sol böbrek tutulumu tespit edildi (Grafik 2). Tümörlerin böbrekteki lokalizasyonları 99 hastada (%49.3) üst 1/3, 87 hastada (%43.3) orta 1/3 ve 64 hastada (%31.8) alt 1/3 olarak tespit edildi.

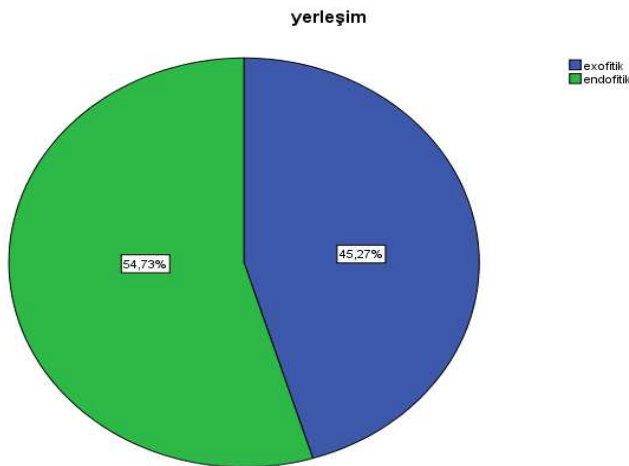


Grafik 1. Cinsiyet Dağılımı



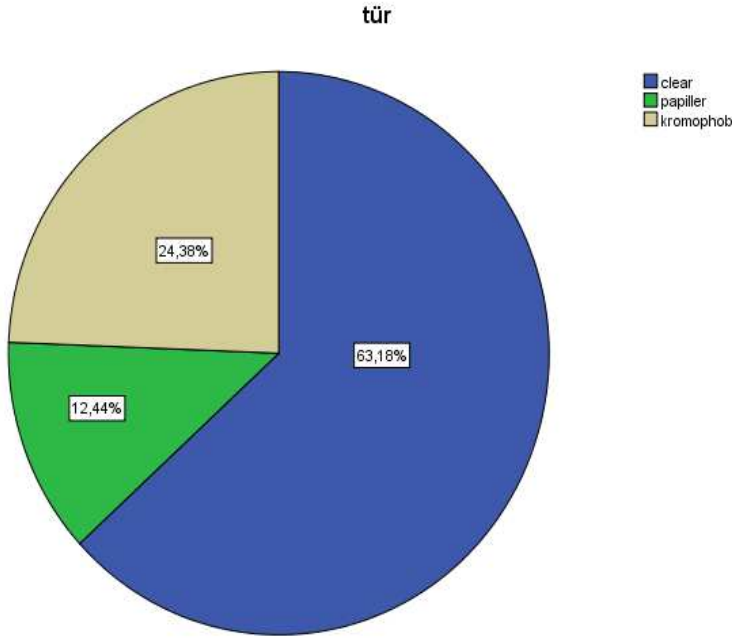
Grafik 2. Tümör lokalizasyon Dağılımı

Tüm olguların 110'u (%54.7) endofitik büyüyen tümöral kitle, 91 olguda (%45.3) ise egzofitik büyüyen tümöral kitle mevcuttu (Grafik 3).



Grafik 3. Tümör Yerleşim Dağılımı

Tüm böbrek spesmenleri histolojik olarak UICC ve AJCC sınıflandırma sistemi ile incelendiğinde 127'si (%63.2) konvansiyonel berrak hücreli karsinom, 25'i (%12.4) papiller, 49'u (%24.4) kromofob hücreli olarak sınıflandırıldı (Grafik 4).



Tablo 4. Histopatolojik Dağılım

Tüm olguların 36'sında (%17.9) perirenal invazyonu, 12'sinde (%6) vasküler invazyon ve 6'sında (%3) üreter invazyonu saptandı. Tüm kitleler Fuhrman Grade sistemine göre incelendiğinde 8'i (%4) grade I, 102'si (%50.7) grade II, 65'i (%32.3) grade III, 26'sı (%12.9) grade IV sınıflandırıldı.

TÜMÖR YERLEŞİMİ VE HİSTOPATOLOJİK İLİŞKİSİ

Tümörün böbrekte yerleşim yeri 2 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplar; Endofitik (tümörün %60'ı böbrek içine) büyüyen ve egzofitik (tümörün % 60'ı böbrek dışına) büyüyen idi.

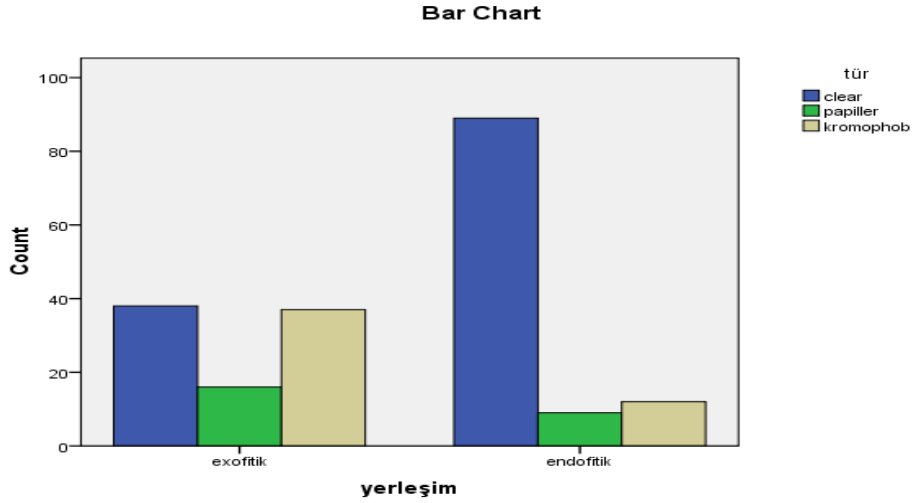
Endofitik tümörler

Endofitik büyüyen tümöral kitlesi olan 110 olgudan 89'unda (%80.9) berrak BHK, 9'unda (%8.2) papiller BHK ve 12'sinde (%10.9) kromofob BHK idi (Grafik 5). Bu değerlere göre endofitik büyüyen tümörler daha çok berrak BHK olup istatistiksel olarak anlamı bulundu, buna bağlı olarak da endofitik büyüyen kitleler daha agresif olma eğilimindedirler ($p < 0.05$).

Egzofitik tümörler

Egzofitik büyüyen tümöral kitlesi olan 91 olgudan 38'i (%41.8) berrak BHK, 16'sında (%17.6) papiller BHK ve 37'sinde (%40.7) kromofob BHK idi (Grafik 5). Bu değerlere göre egzofitik büyüyen tümörlerin de %41.8'i berrak BHK (bu da berrak BHK en sık

rastlanan BHK tipi olduğunu göstermekte). Ancak papiller ve kromofob BHK tipleri, berrak BHK'la karşılaştırıldığında egzofitik büyüyen tümörlerin % 58.3'ü berrak olmayan BHK (papiller ve kromofob) tümörlerdir bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) ve böylece egzofitik büyüyen tümörler daha az agresif olma eğilimindedir.



Grafik 5. Böbrekteki yerleşime göre BHK tip sıklığı

TÜMÖR YERLEŞİMİ VE İNVAZYON İLİŞKİSİ

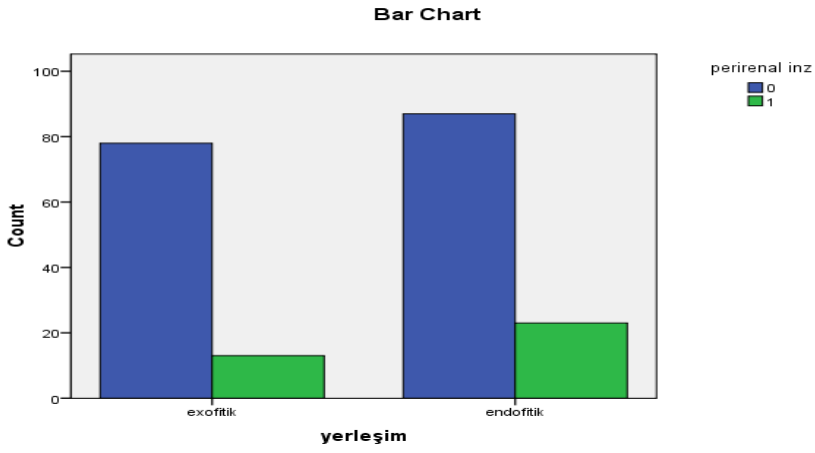
Endofitik tümörler

Endofitik büyüyen tümöral kitlesi olan 110 olgudan 23'ünde (%20.9) perirenal invazyon (Grafik 6), 10'unda (%9.1) vasküler invazyon (Grafik 7) ve 5'inde (%4.5) üreter invazyonu (Grafik 8) mevcuttu.

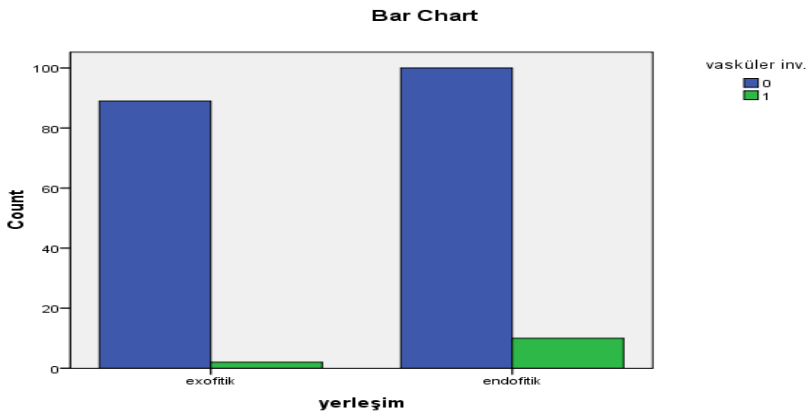
Egzofitik tümörler

Egzofitik büyüyen tümöral kitlesi olan 91 olgudan 13'ünde (%14.3) perirenal invazyon(Grafik 6), 2'sinde (%2.2) vasküler invazyon (Grafik 7) ve 1'inde (%1.1) üreter invazyonu (Grafik 8) mevcuttu.

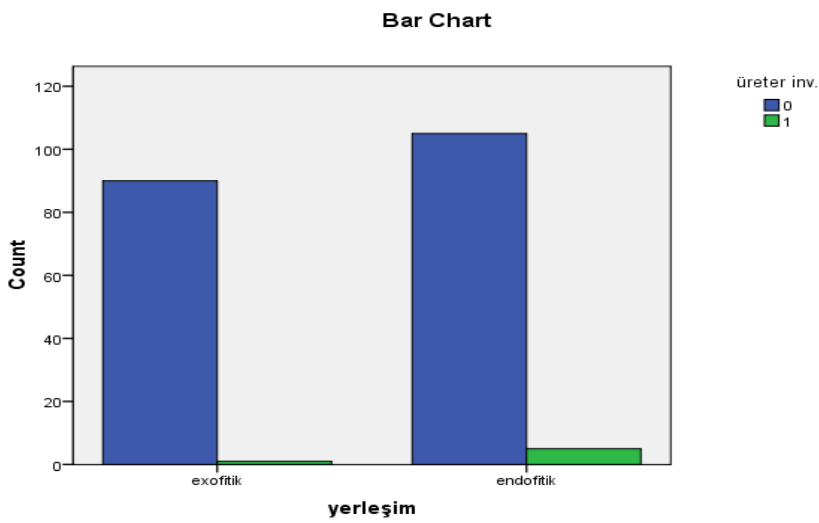
Bu değerlere göre tümörün endofitik ve egzofitik yerleşimi ile invazyonların görülme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$), ancak endofitik büyüyen tümörlerde invazyon bakımından daha çok invazyonu olan olgulardır, böylece de endofitik büyüyen tümörler invazyon açısından da daha invazif olma eğiliminde olduğu düşünülmektedir.



Grafik 6. Yerleşime göre perirenal invazyon sıklığı



Grafik 7. Yerleşime göre vasküler invazyon sıklığı



Grafik 8. Yerleşime göre üreter invazyon sıklığı

TÜMÖR YERLEŞİMİ VE FUHRMAN GRADE İLİŞKİSİ

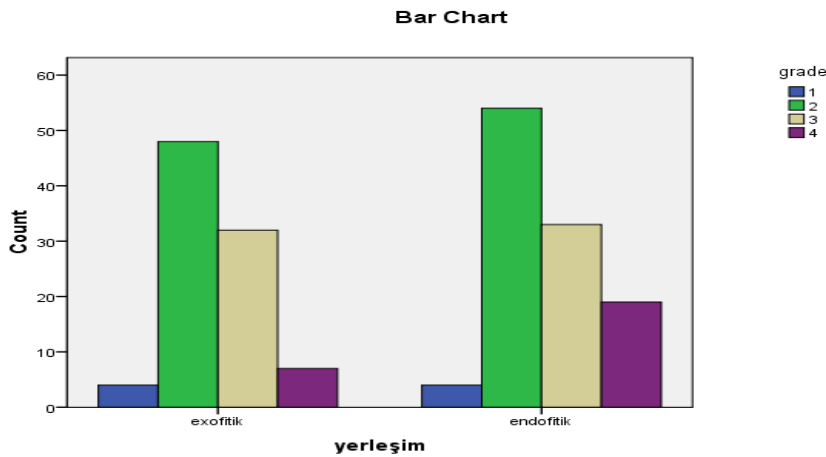
Endofitik tümörler

Endofitik büyüyen tümöral kitlesi olan 110 olgudan 4'ünde (%3.6) grade I, 54'ünde (%49.1) grade II, 33'ünde (%30) grade III ve 19'unda (%17.3) grade IV (Grafik 9) tespit edildi.

Egzofitik tümörler

Egzofitik büyüyen tümöral kitlesi olan 91 olgudan 4'ünde (%4.4) grade I, 48'inde (52.7) grade II, 32'sinde (%35.2) grade III, 7'sinde (%7.7) grade IV (Grafik 9) tespit edildi.

Bu değerlere göre tümörün endofitik ve egzofitik yerleşimi ile Fuhrman grade I, II ve III görülme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) ancak, grade IV çok daha endofitik tümörlerde izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$), endofitik büyüyen tümörlerin %17.3'ü grade IV iken; egzofitik büyüyen tümörlerin %7.7'si grade IV bulunmuştur.



Grafik 9. Yerleşime göre Fuhrman Grade Sıklığı

TÜMÖR BOYUTU VE HİSTOPATOLOJİK İLİŞKİSİ

Tümör boyutunu değerlendirmek açısından hastalar 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplar; 4 cm'den küçük, 4 – 7 cm aralığındaki ve 7 cm'den büyük çaplı olan tümörler.

4 cm'den küçük tümörler

4 cm'den küçük çaplı tümör boyutu olan 39 olgudan 25'inde (%64.1) berrak BHK, 6'sında (%15.4) papiller BHK ve 8'inde (%20.5) kromofob BHK idi (Grafik 10) .

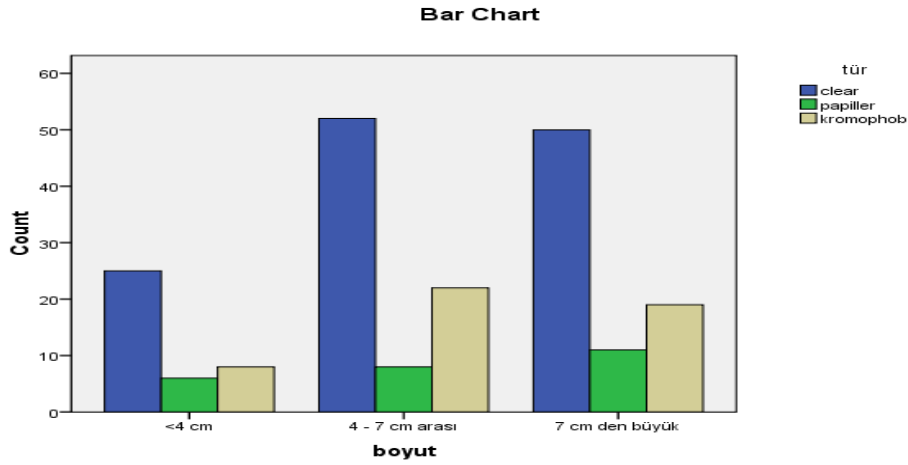
4 – 7 cm aralığındaki tümörler

4 – 7 cm. aralığındaki tümör boyutu olan 82 olgudan 52'sinde (%63.4) berrak BHK, 8'inde (%9.8) papiller BHK ve 22'sinde (%26.8) kromofob BHK idi (Grafik 10).

7 cm'den büyük tümörler

7 cm'den büyük çaplı tümör boyutu olan 80 olgudan 50'sinde (%62.5) berrak BHK, 11'inde (%13.8) papiller BHK ve 19'unda (%23.8) kromofob idi (Grafik 10).

Bu değerlere göre tümör boyutu ile tümörün histopatolojik tipi görülme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$), ancak berrak BHK her üç grupta da %60'dan fazla görülmekte idi, bu sonuçlara bağlı da berrak BHK, tümör boyutundan bağımsız olarak daha sık görüldüğü ve büyük çaplı tümörlerin daha agresif olduğu düşünülmektedir.



Grafik 10. Tümör boyutuna göre histopatolojik tip dağılımı

TÜMÖR BOYUTU VE İNVAZYON İLİŞKİSİ

4 cm'den küçük tümörler

4 cm'den küçük çaplı tümör boyutu olan 39 olgudan 1'inde (%2.6) perirenal invazyonu (Grafik 11), 1'inde (%2.6) vasküler invazyonu (Grafik 12) mevcuttu ancak üreter invazyonu 4 cm'den küçük çaplı tümör boyutu olan hastalarda görülmemiştir.

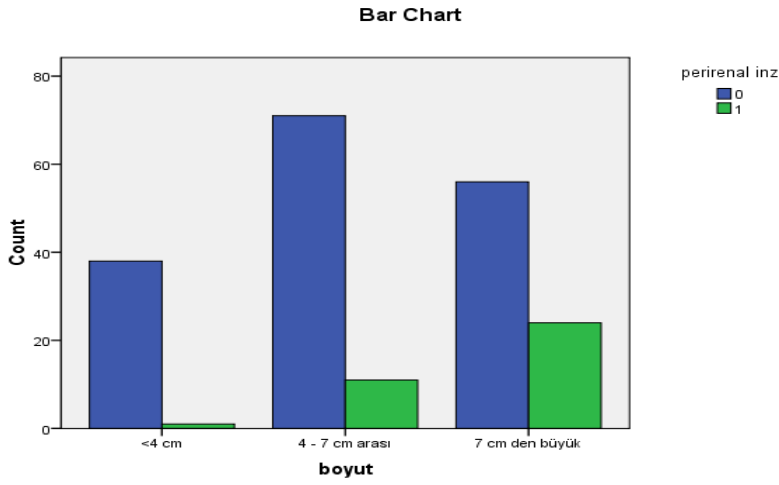
4 – 7 cm aralığındaki tümörler

4 -7 cm aralığındaki tümör boyutu olan 82 olgudan 11'inde (%13.4) perirenal invazyonu (Grafik 11), 2'sinde (%2.4) vasküler invazyonu (Grafik 12), 1'inde (1.2) üreter invazyonu (Grafik 13) mevcuttu.

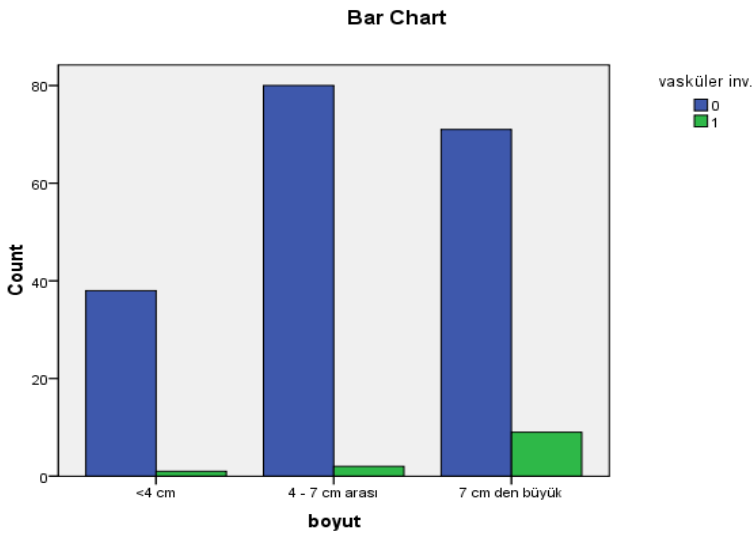
7 cm'den büyük tümörler

7 cm'den büyük çaplı tümör boyutu olan 80 olgudan 24'ünde (%30) perirenal invazyonu (Grafik 11), 9'unda (%11.3) vasküler invazyonu(Grafik 12) , 5'inde (%6.3) üreter invazyonu (Grafik 13) mevcuttu.

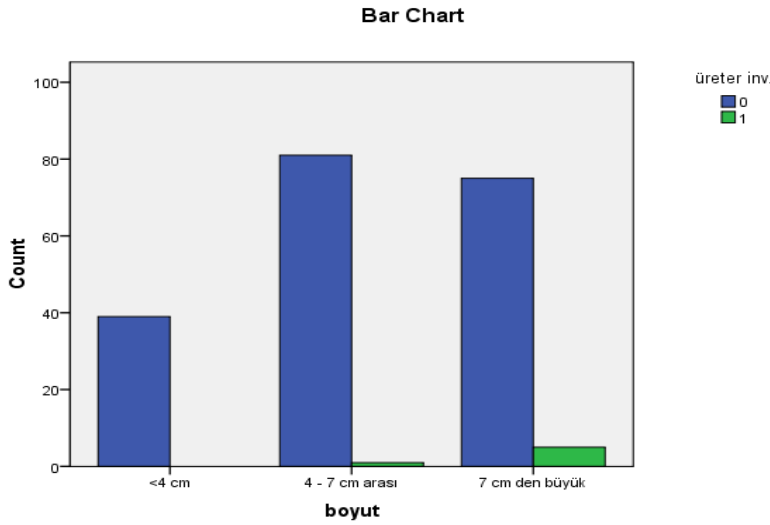
Bu değerlere göre tümör çapı büyüdükçe invazyon olma riski de artmaktadır, üreter invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken; perirenal ve vasküler invazyon görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu sonuçlara göre de tümörün boyutu arttıkça daha agresif olma riski de artmaktadır.



Grafik 11.Tümör boyutuna göre perirenal invazyon sıklığı



Grafik 12. Tümör boyutuna göre vasküler invazyon sıklığı



Grafik 13. Tümör boyutuna göre üreter invazyon sıklığı

TÜMÖR BOYUTU VE FUHRMAN GRADE İLİŞKİSİ

4 cm'den küçük tümörler

4 cm'den küçük çaplı tümör boyutu olan 39 olgudan 1'inde (%2.6) grade I, 22'sinde (%56.4) grade II, 15'inde (%38.5) grade III, 1'inde (%2.6) grade IV tespit edildi (Grafik 14).

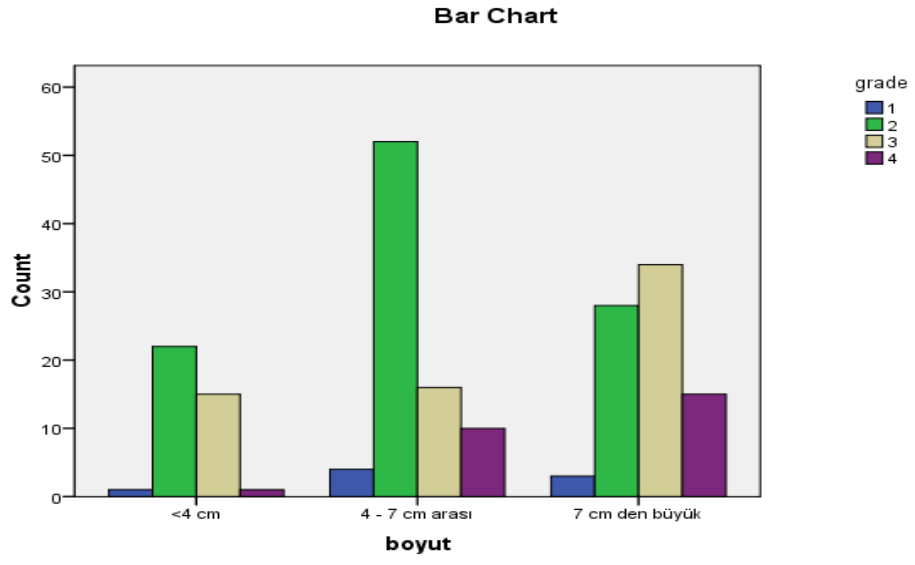
4 – 7 cm aralığındaki tümörler

4 -7 cm aralığındaki tümör boyutu olan 82 olgudan 4'ünde (%4.9) grade I, 52'sinde (%63.4) grade II, 16'sında (%19.5) grade III, 10'unda (%12.2) grade IV tespit edildi (Grafik 14).

7 cm'den büyük tümörler

7 cm'den büyük çaplı tümör boyutu olan 80 olgudan 3'ünde (%3.8) grade I, 28'inde (%35) grade II, 34'ünde (%42.5) grade III, 15'inde (%18.8) grade IV tespit edildi (Grafik 14).

Bu değerlere göre tümör çapı büyüdükçe Fuhrman grade'i de artmakta, 4 cm'den küçük çaplı tümör boyutu olan hastalarda %59'unda Fuhrman grade I – II ve %41.1'inde Fuhrman grade III - IV tespit edilirken; 7 cm'den büyük çaplı tümör boyutu olan hastalarda %38.8'inde Fuhrman grade I – II ve %61'inde Fuhrman grade III – IV tespit edildi, böylece tümör boyutu ile Fuhrman grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu sonuçlara göre de tümörün boyutu arttıkça daha agresif olma riski de artmaktadır.



Grafik 14. Tümör boyutuna göre Fuhrman grade Dağılımı

TARTIŞMA

Böbrek hücreli karsinom tüm kanserlerin % 2-3'ünü oluşturur. Renal hücreli karsinom böbrekte izlenen kitlesel lezyonların % 90'dan fazlasını oluşturur. E/K 1.5:1 oranında olup en yüksek insidans 60 - 70 yaşlar arasında görülür. Bizim çalışmamızda E/K 1.7:1 oranında olarak izlenmekte ve vakaların % 49.3'ü 60 yaşın üstünde olup, sadece 15 olgu 40 yaşın altında izlenmiştir.

Histolojik türlerin prognostik farklılığı gösterilmiştir(56). En kötü prognoslu olan berrak BHK sonra sırasıyla papiller BHK ve kromofob BHK gelmektedir (57,58).

Tüm tümörlerin % 2'sini, böbrek hücreli karsinomların % 80-90'ını berrak BHK oluşturmaktadır. Erkek/kadın görülme sıklığı 2:1 oranındadır. En sık 6-7 dekatta izlenir. Her iki böbrek eşit sıklıkta etkilenir. Bizim çalışmamızda da en sık berrak BHK olgusu mevcuttur. E:K 1.6:1 oranında olup yine en sık 60-70 yaşları arasında izlenmektedir ve her iki böbrekte eşit sıklıkta izlenmektedir.

Papiller BHK böbrek hücreli karsinomların % 10-15'ini oluşturup 2. sıklıkta izlenmektedir. Erkeklerde daha sık izlenir. Diğer böbrek parankim tümörleri ile karşılaştırıldığında papiller BHK daha çok iki taraflı yada çok odaklı olma eğilimindedir. Papiller BHK'lar çalışmamızda 3. sırada yer alıp daha çok erkeklerde izlenmekte E:K oranı 4:1 ve sağ böbrek lokalizasyonu daha sık izlenmekte olup sağ : sol oranı 2:1.

Kromofob BHK böbrek neoplazilerin % 4-5'ini oluşturmaktadır. Bizim olgularımızda Kromofob BHK 2. sıklıkta izlenmekte olup, en sık erkeklerde E:K oranı 2:1 ve her iki böbrekte eşit sıklıkta izlenmektedir.

Hastaların klinik prezantasyonu önceki yıllarda daha çok klasik triad olan fizik muayenede ele gelen tümöre ait kitle, hematüri ve flank ağrısıdır. Bu hastalar daha çok ileri evrede ve kötü prognozluurlar. Günümüzde ise görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeye paralel olarak insidental tümör tanısı artmıştır ve bu tümörler çoğunlukla daha düşük evrede olduğu için sağkalım suresi de artmıştır. Bizim çalışmamızda da son yıllardaki hastaların verileri incelendiğinde tümör boyutunun küçük olması dikkati çekmiştir.

Hastalığın seyrinin değerlendirilmesine direkt etkide bulunan tümörün histopatolojik alt tipi faktörünü değiştiren parametreler adına çok sayıda çalışma yapılmıştır. Lipke ve ark. çalışmalarında egzofitik tümörlerin daha çok papiller tip olup düşük gradeli tümörler olduğunu bildirmişlerdir, bizim çalışmamızda endofitik tümörlerin %80.9'u berrak BHK tespit edilirken; egzofitik tümörlerin %58.3'ü berrak olmayan (papiller ve kromofob) BHK tespit edildi. Weld ve ark. çalışmalarında, egzofitik tümörlerin %96.3'ü grade 1 veya grade II, ancak endofitik tümörlerin %75'i düşük gradeli tümörler olduğunu

bildirmişlerdir(176), bizim çalışmamızda grade I, II ve III açısından endofitik ve egzofitik tümörler arasında fark saptanmazken grade IV endofitik tümörler de %17.3 ancak egzofitik tümörlerde grade IV %7.7 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Frank ve ark. çalışmalarında, böbrek tümör boyutu arttıkça malign olma riski daha yüksek, aynı çalışmada, büyük çaplı tümörler çoğunlukla berrak BHK'lar ve yüksek Fuhrman gradeli tümörler olduğunu bildirmişlerdir(177), bizim çalışmamızda da tümör çapı büyüdükçe Fuhrman grade'i de artmakta idi, 4 cm'den küçük çaplı tümör boyutu olan hastalarda %59'unda Fuhrman grade I – II ve %41.1'inde Fuhrman grade III - IV tespit edilirken; 7 cm'den büyük çaplı tümör boyutu olan hastalarda %38.8'inde Fuhrman grade I – II ve %61'inde Fuhrman grade III – IV tespit edildi. Duchene ve ark. çalışmalarında, küçük boyutlu tümörler daha düşük Fuhrman gradeli tümörler olduğunu bildirmişlerdir(178), bizim çalışmamızda da 4 cm'den küçük çaplı tümörlerin %59'u grade I ve II olup %2.6'sı grade IV tespit edildi ancak 4 cm'den büyük tümörlerde ise %15'i grade IV tespit edildi. Guinan ve arkadaşlarının tümör boyutunun evre ve sürveyle ilişkili olduğunu açıkladıkları bir çalışmada; daha büyük tümörün, daha ileri evre ve buna bağlı olarak daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirmişlerdir (179). Salama ve ark. tarafından böbrek tümörlü 259 hastada yapılan çalışma ile tümör çapının prognostik değer bakımından anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (35).

Son yıllarda ileri radyolojik teknikler kullanımına bağlı rastlantısal tümörlerin insidansı da artmaktadır, rastlantısal tümörlerin boyutu daha küçük olmaktadır (180,181). Lightfoot ve ark. çalışmalarında, 1970 -1981 yıllar arasında rastlantısal tümörlerin insidansı sadece % 17.5 iken; 1982 – 1993 yıllar arasında bu oran % 82.8 yükselmekte olduğunu bildirmişlerdir(182).

Rstlantısal lokalize ve küçük çaplı BHK tanısı artınca nefron koruyucu cerrahi; parsiyel nefrektomi, kriyoablasyon ve radyo frekans ablasyon gibi alternatif tedavilerin radikal nefrektomiye göre artmaktadır. Hafez ve ark. çalışmalarında, tümör boyutu nefron koruyucu cerrahi için indikasyon olduğunu ve 4 cm'den küçük tümörlerin, nefron koruyucu cerrahi yapıldığında daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir(183). Manikandan ve ark. çalışmalarında 4 cm'lik tümörlerde nefron koruyucu cerrahinin, radikal nefrektomi gibi etkili olduğunu bildirmişlerdir(184).

Bizim, böbrek hücreli karsinom tümörlerini içeren toplam 201 hastanın bulunduğu çalışmamızda, olguların 110'unda (%54.7) endofitik büyüyen tümör mevcut iken; 91 (%45.3) olguda egzofitik büyüyen tümör mevcuttu. Endofitik tümörü olan 110 hastada berrak BHK sıklığı (%80.9) ve berrak olmayan BHK sıklığı (%19.1) iken; egzofitik

tümörü olan 91 hastada berrak BHK sıklığı (%41.8) ve berrak olmayan BHK sıklığı (%58.3) idi. Endofitik büyüyen tümörü olan hastalarda egzofitik büyüyen tümörü olan hastalara göre invazyon sıklığı daha fazla ve endofitik büyüyen tümörü olan hastalarda egzofitik büyüyen tümörü olan hastalara göre Fuhrman grade açısından daha yüksek gradeli (endofitik tümörlerde %17.3'ünde grade IV ve egzofitik tümörlerde ise %7.7 grade IV) olduğu tespit edilmiştir. Bu verilerden hareketle endofitik tümörlerin, egzofitik tümörlerden daha invazif ve agresif olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu bilgiler ışığında; böbrek tümörü tanısı için peroperatif non-invazif radyolojik görüntülemeler yapıldığı anda, tümörün yerleşimi ve boyutu görülüp, tümörün tedavi ve seyri açısından üroloğa fikir verecek, hasta takibinin yapılması konusunda bir öngörü oluşacaktır. Egzofitik tümörü olan hastada NKC ve ablative tedavi yöntemler önerilirken; endofitik tümörü olan hastada radikal cerrahi yöntemlere yönlendirilmelidir. Endofitik tümörü olan bir hasta, egzofitik ve 4 cm'den küçük bir kitlesi olan hastaya göre daha çok sıkı takip edilmelidir.

Sonuç olarak, endofitik ve egzofitik yerleşim faktörü ve tümörün boyutu, böbrek hücreli karsinom tanısında etkilidir ve prognostik parametre olarak kullanılmalıdır. Bu konuda daha geniş serilerde çalışmalar yapıp, tedaviye olan katkıları da değerlendirilmelidir.

5.ÖZET

Amaç: Böbrek hücreli karsinom (BHK), böbrek malignitelerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturur. BHK'da en önemli prognostik bilgiler sadece patolojik inceleme ile mümkün olduğundan, herhangi bir müdahale öncesinde mümkün olduğu kadar çok bilgi elde etmek zorunludur. Biz bu çalışmamızda, BHK'da non-invasif radyolojik parametreler ile patolojik özellikleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 2005_ aralık 2011 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü tanısıyla radikal nefrektomi(RN) veya nefron koruyucu cerrahi (NKC) uygulanan ve patoloji sonucu BHK olan 201 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm olguların 110'u (%54.7) endofitik büyüyen tümöral kitle, 91(%45.3) egzofitik büyüyen tümöral kitle mevcuttu.

Endofitik tümörlerin %80.9'u berrak BHK ve %19.1 berrak olmayan BHK iken; egzofitik tümörlerin %41.8 berrak BHK ve %58.3 berrak olmayan BHK idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

Tümörün endofitik ve egzofitik yerleşimli olması ile invazyon yapma ve Fuhrman grade'i açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, endofitik tümörü olan hastalarda egzofitik tümörü olan hastalara göre invazyon sıklığı daha fazla ve Fuhrman grade'i açısından daha yüksek gradeli olduğu tespit edilmiştir.

Tümör boyutu ile tümörün histopatolojik tipi arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p>0.05$). Ancak, tümör çapı büyüdükçe invazyon yapma riski ve Fuhrman grade'i de artmakta olup, bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Böbrek tümörü tanısı için preoperatif non-invazif radyolojik görüntülemeler yapıldığında, tümörün yerleşimi ve boyutu görülüp, tümörün tedavi ve seyri açısından üroloğa fikir vererek, hasta takibinin yapılması konusunda bir öngörü oluşturmaktadır. Egzofitik tümörü olan hastada, NKC ve ablative tedavi yöntemleri önerilirken; endofitik tümörü olan hastada, radikal cerrahi yöntemler önerilmelidir. Endofitik tümörü olan bir hasta, egzofitik 4cm'den küçük kitlesi olan bir hastaya göre daha sıkı takip edilmelidir. Sonuç olarak, tümörün endofitik ve egzofitik yerleşimli olması ve tümörün boyutu, böbrek hücreli karsinom tanısında etkilidir ve prognozu tahminde kullanılmalıdır. Bu konuda daha geniş serilerde çalışmalar yapıлып, tedaviye olan katkıları da değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: böbrek hücreli karsinom, endofitik tümör, egzofitik tümör, radyolojik görüntüleme yöntemleri, prognoz

6. ABSTRACT

Relationship Between Non-invasive Radiological Parameters and Pathological Features in Renal Cell Carcinoma

Objective: Renal cell carcinoma (RCC), account for 80-85% of renal malignancies. In RCC the most important prognostic information is available by pathological examination only, so, prior to any intervention as much information as possible was required. In our study we aimed to determine whether there are any relationship between non-invasive radiological parameters and pathological characteristics.

Patients and methods: We retrospectively reviewed the records of 201 patients who underwent radical nephrectomy (RN) or nephron sparing surgery (NSS) and the pathologically revealed as renal cell carcinoma(RCC) between January 2005 – December 2011 in Urology Clinic's of Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Hospital.

Results: 110 (54.7%) patients with endophytic growing tumor mass, 91 (45.3%) patients with the exophytic growing tumor mass were detected.

In endophytic tumors, 80.9% was clear cell RCC and non-clear RCC was 19.1%, while in exophytic tumors 41.8% was clear cell RCC and 58.3% was non-clear RCC and this is statistically significant($p<0.05$).

Although there was no significant statistical relationship was detected between endophytic, exophytic tumor location factor and risk of invasion and Fuhrman grade, patients with endophytic tumor had more invasion and high Fuhrman grade in comparison to the exophytic tumor.

There were no statistical significant difference were found between the tumor size and tumor histopathology ($p>0.05$) while, as an increasing tumor size, the risk of the tumor invasion and the higher Fuhrman grade was increased, this was statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: Location and size of tumors was detected preoperatively by the non-invasive radiological imaging that used for the diagnosis of renal tumors, as well as the radiological imaging giving an idea to the urologist about the treatment of tumor and the process of tumor, so, constitutes a prediction of the patient should be evaluated. For example, when NSS and ablative treatment methods suggested in a patient with exophytic tumors, the radical surgical procedures should be directed to the patient with endophytic tumor. Also when the patient had endophytic tumor should be monitored more closely than the patient who had small exophytic lesion. In conclusion we thought, that the endophytic and exophytic location factor and size of the renal tumors should be used as a prognostic parameter in the diagnosis of renal cell carcinoma. In this respect, a large prospective studies series are required to confirm these findings and determine the contributions on treatment should also be considered.

Key Words: renal cell carcinoma, endophytic tumors, exophytic tumor, radiological imaging modalities, prognosis

KAYNAKLAR

- 1- Carson WJ:Tumors of the kidney:Histologic study. Trans Sec. Urol. AMA, 1928.
- 2- Jean B de Kernion, Arie B :Renal tumors. Campbell's Urology, 1998; 1053-1055.
- 3- Glenn JF, Gitters R.F.:Campbell's Urology:Renal tumors in Harrison, ed:Philadelphia W.B. Saunders co, 1980.
- 4- Robson, CJ:Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol, 1963;89:37.
- 5- Renal Cell Carcinoma <http://www.emedicine.com/med/topic2002.htm> Sachdeva K,Makhoul I, Javeed M, Curti B.
- 6- Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In : Rosai J, Sobin LH,editor. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP ;1994.1-11.
- 7- Ordonez NG, Rosai J. Renal Cell Carcinoma. In : Rosai J, editor. Surgical Pathology 9th ed. Mosby ; 2004. 1251-1263.
- 8- Eble JN. Renal Neoplasia. In : Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor.Modern Surgical Pathology 1st ed. Saunders ; 2003. p.1065-1101.
- 9- Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. Journal of Nephrology1997; 10:93-106.
- 10- Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G, Matsuzawa I, Sato S, Ishizaki M, Imura N,Akimoto M, Hara S. Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progressionin human renal cell carcinoma. Histopathology 2004; 44:353-359.
- 11- Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93(2):88-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
- 12- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007 Mar;18(3):581-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287242>.
- 13- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183(2):131-3.
- 14- Roland E, Delles S, Delles C. Renal cell carcinoma and diuretics-should one restrict the use of diuretics? Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1621-1623.
- 15- Dekel Y, Koren R, Kugel V, Livne PM, Gal R. Significance of angiogenesis andmicrovascular invasion in renal cell carcinoma. Pathology Oncology Research 2002; 8(2):129-132.
- 16- Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis and targeted therapy for renal cell carcinoma: Exploiting the hypoxia-induced pathway. Clin Cancer Res 2003; 9:4641-4652.
- 17- Eble JN, Togashi K, Pisani P. Renal Cell Carcinoma. In : Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editor. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the urinary system and male genital organs IARC Press ; 2004.9-87.
- 18- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W, MURC Study Group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. International Journal of Epidemiology 2000; 29:1014- 1024.
- 19- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; Dec;176(6 Pt 1):2353-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>

- 20- International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed January 2012].
- 21- Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85(7):984-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>.
- 22- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>.
- 23- 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>.
- 24- Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90(4):358-363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
- 25- Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172(3):863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
- 26- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163(2):426-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
- 27- Tsukita S, Furuse M, Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Cell Biol*, 2002; 14; 531-536
- 28- <http://tibbiye.blogcu.com/uriner-sistemin-gelisimi-embriyolojisi> Erişim tarihi; 20/05/2010
- 29- L.carlos Junquera Jose Carneiro Robert O. Kelley. *Temel Histoloji Sayfa: 359-373; 1998*
- 30- Mirna Lechpammer, Murray B Resnick, Edmond Sabo, Evgeny Yakirevich, Wesley O Greaves, Katherine T Sciandra, Rosemarie Tavares, Lelia C Noble, Ronald A DeLellis and Li J Wang. The diagnostic and prognostic utility of claudin expression in renal cell neoplasms; *Modern Pathology*, 2008 21, 1320–1329
- 31- <http://faculty.une.edu/com/abell/histo/histolab3d.htm>. Erişim tarihi; 14.06.2010.
- 32- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.* <http://www.uicc.org/tnm>
- 33- Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004 Jan;100(1):1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017>.
- 34- Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* Jun 2005;173(6):1889-92.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879769>
- 35- Salama ME, Guru K, Stricker H, et al. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 2005 May;173(5):1492-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821466>
- 36- Ficarra V, Schips L, Guille F, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005 Sep;104(5):968-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007683>.
- 37- Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant

- metastases. *J Urol* 2009 May;181(5):2027-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201>
- 38- Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Jun;103(12):1622-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464>
 - 39- Bedke J, Buse S, Pritsch M, et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int* 2009 May;103(10):1349-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147>
 - 40- Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003 Mar;169(3):899-903; discussion 903-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576809>
 - 41- Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005 Mar;173(3):918-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711327>
 - 42- Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005 Jul;104(1):53-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895375>
 - 43- Moch H, Artibani W, Delahunt B, et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):636-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595500>
 - 44- Wagner B, Patard JJ, Mejean A, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):452-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692951>
 - 45- Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):324-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>
 - 46- Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov;22(5):307-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
 - 47- Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001 Oct;21. Spec No:S237-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
 - 48- Burke HB, Henson DE: Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer*, 72: 3131-3135, 1993.
 - 49- NIH Consensus Conference: Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*, 265: 391-395, 1991.
 - 50- Grignon DJ, Hammond EH: College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 119: 1122-1126, 1995.
 - 51- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853-1862.
 - 52- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
 - 53- Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma:

- assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005 Feb;103(3):625-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969> UPDATE APRIL 2010 19
- 54- Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007 Mar;109(5):868-74.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800>
 - 55- Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):775-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980>
 - 56- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
 - 57- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 May;27(5):612-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
 - 58- Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2763-71.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
 - 59- Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
 - 60- Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
 - 61- Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul;65(13):5628-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935>
 - 62- Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018>
 - 63- Furge KA, Tan MH, Dykema K, et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007 Feb;26(9):1346-50.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920>
 - 64- Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566>
 - 65- Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
 - 66- Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May;171(5):1810-3.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
 - 67- Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep;172(3):858-62.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>

- 68- Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(16):2645-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969>
- 69- Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug;180(2):510-3; discussion 513-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116>
- 70- Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565-638.
- 71- Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct;68(4):737-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070344>
- 72- 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 Sep;176(3):896-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890647>
- 73- Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008 Jul;113(1):78-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18491376>
- 74- Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
- 75- Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):226-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
- 76- Sufrin G, Chasan S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug;7(3):158-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260>
- 77- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan 1;20(1):289-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
- 78- Song C, Bang JK, Park HK, et al. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009 Jan;181(1):48-53; discussion 53-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012914>
- 79- Sun MR, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Aug;30(4):326-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711644>
- 80- Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24(3):507-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
- 81- Miles KA, London NJ, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427> UPDATE APRIL 2010 13
- 82- Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150(4):1112-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>
- 83- Doda SS, Mathur RK, Buxi TS. Role of computed tomography in staging of renal cell carcinoma. *Comput Radiol* 1986;10(4):183-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3791984>

- 84- McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 1994;32(1):55-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284361>
- 85- Hricak H, Demas BE, Williams RD, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985;154(3):709-15.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969475>
- 86- Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32(2):69-118.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>
- 87- Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008 Jan;71(1):47-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242363>
- 88- Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992;32(3):121-6. [Article in German] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>
- 89- Putra LG, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009 Sep;74(3):535-9.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560>
- 90- Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol Radiol* 1992;14(1):3-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1615571>
- 91- Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991;64(764):683-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119>
- 92- Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, et al. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 2004;72(2):129-34.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963353>
- 93- Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>
- 94- Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>
- 95- Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001 Jul;66(1):6-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>
- 96- Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Sep;7(9):735-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>
- 97- Ruiz Solís S, Rodado Marina S, Soriano Castrejón A, et al. [Clinical and prognostic value of X-ray based attenuation correction in post-stress myocardial perfusion SPECT.] *Rev Esp Med Nucl* 2007 Mar-Apr;26(2):77-89. [Article in Spanish] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386234>
- 98- Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>

- 99- Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, et al. Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000;85(1):14-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619937>
- 100- Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003;169(1):71-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478106>
- 101- Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom and how? *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):359-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849108>
- 102- 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>
- 103- Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2333-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274>
- 104- Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, et al. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006 Jul;240(1):6-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709793>
- 105- Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229667>
- 106- Schraml P, Struckmann K, Bednar R, et al. CDKNA2A mutation analysis, protein expression and deletion mapping of chromosome 9p in conventional clear cell renal carcinoma: evidence for a second tumor suppressor gene proximal to CDKNA2A. *Am J Pathol.* 2001;158:593-601.
- 107- Schullerus D, Herbers J, Chudek J, et al. Loss of heterozygosity at chromosomes 8p, 9p and 14q is associated with stage and grade of non-papillary renal cell carcinoma. *J Pathol.* 1997;183:151-155.
- 108- Velickovic M, Delahunt B, Mc Iver B, Grebe SK. Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod Pathol.* 2002;15:479-485.
- 109- Ornstein DK, Lubensky IA, Venzon D, et al. Prevalence of microscopic tumors in normal appearing renal parenchyma of patients with hereditary papillary renal cancer. *J Urol.* 2000;163:431-433.
- 110- Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997;10(6):537-44.
- 111- Jiang F, Richter J, Schraml P, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol.* 1998;153(5):1467-73.
- 112- Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2002;161(3):997-1005.
- 113- Pavlovich CP, Glenn GM, Hewitt S. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome: disease spectrum and clinical management. *Am Urol Asso Program* 2001; Abstract 165:159.
- 114- Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, et al. Specific loss of chromosomes 1,2,6,10,13,17 and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1994;145:356-364.

- 115-Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430-6: discussion 2436-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896>
- 116-Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163(2):437-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647649>
- 117-Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, et al. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. *Urology* 2003 Jul;62(1):40-5.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837419>
- 118-Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):252-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936136>
- 119-Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(4):277-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118103>
- 120-von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur Urol* 1999 Oct;36(4):303-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473989>
- 121-Paul R, Mordhorst J, Leyh H, et al. Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. *Urology* 2001 May;57(5):878-82.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337286>
- 122- von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, et al. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology* 2009 Feb;73(2):333-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038420>
- 123-Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002 Apr;89(6):517-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942955>
- 124-Sagalowsky AK, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ: Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol*1994;151:1181-1184.
- 125-Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI: Adrenal metastases from renal cell carcinoma: Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology* 1997;49:28-31.
- 126-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* 2009 Jan;55(1):28-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
- 127-Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007 Mar;177(3):862-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
- 128-Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2009 Sep;74(3):635-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616826>
- 129-Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2172-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758651>
- 130-Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al. Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Apr;69:652-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445645> 34 UPDATE APRIL 2010

- 131-Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, et al. Oncologic outcome of 132 cases of laparoscopic radical nephrectomy with intact specimen removal for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2007 Dec;25:619-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786453>
- 132-Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, et al. Prospective randomized controlled study:transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004Nov;64(5):919-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
- 133-Jiang J, Zheng X, Qin J, et al. Health related quality of life after hand-assisted laparoscopic and open radical nephrectomise of renal cell carcinoma. *Int J Nephrol* 2009;41(1):23-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633726>
- 134-Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Yamada S, Nishiyama N, Mizutani K, Ohshima S:Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a five-year experience. *Urology*. 1999;53(2):280-6.
- 135-Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, Marshall FF, Kavoussi LR: Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166(6):2095-9; discussion 2099-100.
- 136-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.
- 137-Ogan K, Cadeddu JA, Stifelman MD:Laparoscopic radical nephrectomy: oncologic efficacy. *Urol Clin North Am*. 2003 ;30(3):543- 50.
- 138-Czerny HE (cited by Herczel E):Ueber nierenextirpation bietr. *Kliniches- kaia Khirurgiia* 1890;6:485.
- 139-Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010 Feb;75(2):277-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896179>
- 140-Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1171-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
- 141-Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009 Jan;181(1):35-41.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012929>
- 142-Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
- 143-Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, et al. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002 Dec;60(6):998-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>
- 144-Becker F, Siemer, S, Humke U, et al. Elective nephron-sparing surgery should become Standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):308-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359779>
- 145-Matin SF, Gill IS, Worley S, et al. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1): 1356-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352392>
- 146-Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical

- nephrectomy. *J Urol* 2004 May;171(3):1066-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767272>
- 147- Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, et al. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100(6):1235-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979923> UPDATE APRIL 2010 33
 - 148- Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>
 - 149- Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 2435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
 - 150- Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2601-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836797>
 - 151- Lifshitz DA, Shikanov S, Jeldres C, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia. *J Urol* 2009 Sep;182(3):860-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616257>
 - 152- Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, et al. Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2438-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371905>
 - 153- Lui KW, Gervais DA, Mueller PR :Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27:618-623.
 - 154- Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick Mi, Haaga JR:Phase 2 clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology* 2004;232:835-845.
 - 155- Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC:Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173:1903-1907.
 - 156- Lin CH, Moinzadeh A, Ramani Ap, GiII IS :Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. *Urology* 2004;64:590.
 - 157- Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR:Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol*1992;49:45-48.
 - 158- Van der Po el HG. Roukema JA, Horenblas S. Van Geel AN. Debruyne FM: Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*1999;35:197-203.
 - 159- Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1 Suppl):18-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
 - 160- Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8(6): 340-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6183119>
 - 161- Gez E, Libes M, Bar-Deroma R. Rubinov R. Stein M, Kuten A:Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002;88:500-502.
 - 162- Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine Plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1): 1141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>

- 163-Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
- 164-Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, 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* 1993 Apr;21(85):622-32.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
- 165-Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995 Mar;13(3):688-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
- 166-McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
- 167-Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, Van Oostrom AT, Van Poppel H, Fossa SD, De Prijck L, Sylvester RJ:Randomized phase 2/3 trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) *J Clin Oncol* 2005; 23:4172-4178.
- 168-Atzpodien J, Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, Funke PJ, Gramatzki M, Jurgenson S, Wandert T, Patzelt T, Reitz M:IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001 ;85:1130-1136.
- 169-Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec;12(24):7215-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
- 170-Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(5):427-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
- 171-Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):633-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>
- 172-Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009;182: 844-853
- 173-Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, Artibani W.Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009;56: 786-793
- 174-Vincenzo F Giacomo N Silvia S et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumors in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery.
- 175-Simmons Mn, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using C index method. *J Urol* 2010; 183: 1708-1713.
- 176-Weld KJ, Venkatesh R, Ames CD, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Impact of tumor location. *J Urol* 2005;173(suppl); 227. Abstract 836.
- 177-Frank I, Blute ML, Chevillie JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: An analysis of histopathological features related to tumor size . *J Urol* 2003;170:2217-2220.

- 178-Duchene DA, Iotani Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman Ks. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. *Urology* 2003; 62:827-830.
- 179-Guinan PD, Vogeizang NJ, Fremgen AM et al. Renal cell carcinoma: Tumor size stage and survival. Members of the cancer Incidence and end results committee. *J Urol* 1995 153:901-903.
- 180-Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998 51:203-5.
- 181-Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989 170:699-703.
- 182-Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000;37;521-7.
- 183-Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patientsurvival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930-3.
- 184-Manikandan R, Srinivasan V, Rane A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron sparing surgery. *J Endourol* 2004;18:39-44.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı; Prof. Dr. Mehmet KILINÇ, Prof. Dr. Mehmet ARSLAN, Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ, Prof. Dr. Giray KARALEZLİ, Prof.Dr. İ. Ünal SERT, Prof.Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Selçuk GÜVEN ve Yrd. Doç.Dr. M. Mesut PİŞKİN'e, bu çalışmaların yürütülmesinde yol gösterici yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım Prof.Dr. Kadir YILMAZ'a,

Yoğun çalışma temposunda beraber zevkle çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, yardımlarından dolayı klinik hemşire, personel ve sekreterlerine, tüm ameliyathane personeline, beni bugünlere getiren ailem, hep yanımda hissettiğim, varlıklarıyla bana sonsuz destek veren sevgili eşim Nur, ilgiye ihtiyaçları olduğu dönemde yanlarında olamadığım canım çocuklarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Aziz HASSAN