

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREĞİN RENAL HÜCRELİ KANSERLERİNDE
PROGNOZA ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Ata ÖZEN

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÖBREĞİN RENAL HÜCRELİ KANSERLERİNDE
PROGNOZA ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Ata ÖZEN

Üroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Cavit CAN

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ata ÖZEN'e ait 'Böbreğin Renal Hücreli Kanserlerinde Prognosa Etkili Faktörlerin Belirlenmesi' isimli çalışma jürimiz tarafından Üroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri BaŐkanı

Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ

Üroloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Cavit CAN

Üroloji Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Aydın YENİLMEZ

Üroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof. Dr. Bekir YAŐAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında almış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını benden esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Cavit CAN'a teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve eğitimimde büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Metin KALE, Prof. Dr. Turgut DÖNMEZ, Doç. Dr. Aydın YENİLMEZ, Yrd. Doç. Dr. A. Barbaros BAŞESKİOĞLU' na teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca ihtisas eğitimimin ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum rahmetli Yrd. Doç. Dr. Mehmet TURGUT' u saygı ve rahmetle anıyorum. Ayrıca istatistiksel değerlendirmelerime yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK' a içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özen, A. Böbreğin Renal Hücreli Kanserlerinde Prognoza Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Kliniğimizde Renal Hücreli Karsinom (RHK) nedeniyle tedavi ve takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak ve hastaların klinik ve patolojik parametrelerinin hastalığın prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. 1995 ile 2012 yılları arasındaki patoloji sonucu RHK olarak rapor edilen 186 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, 106'sı erkek (%57), 80'i kadındı (%43), yaş ortalaması 56,6 idi. Ortalama takip süresi 47,1 ay olup, izlem sonunda 40 (%21,5) hastanın tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü. Hastaların takipleri sırasında 25 hastada (%13,4) ikincil primer tümör görüldü. İnsidental tanı ($p=0,005$), sistemik semptom bulunması ($p<0,001$), evre ($p<0,001$), yağ invazyonu ($p<0,001$), adrenal tutulum ($p<0,001$), renal ven invazyonu ($p<0,001$), Fuhrman grade'i ($p<0,001$), sarkomatoid diferansiyasyon ($p<0,001$), lenf nodu tutulumu ($p<0,001$), sonradan nüks ya da metastaz gelişmesi ($p<0,001$), tanı anında metastaz bulunması ($p<0,001$), laboratuvar parametrelerinden ise tanı anındaki alkalen fosfataz düzeyi ($p<0,001$), hemogloblin düzeyi ($p=0,048$), trombosit sayısı ($p<0,001$), sedimantasyon değeri ($p<0,001$), ferritin düzeyi ($p<0,001$) ve kandaki nötrofil-lenfosit oranı ($p=0,007$) prognoza etki eden faktörler olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde evre, Fuhrman grade'i ve sonradan nüks ya da metastaz gelişmesi bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Tümör lokalizasyonun, patoloji spesmeninde tümörde nekroz görülmesinin genel sağkalımı etkilemediği görüldü (sırasıyla $p=0.681$, $p=0.470$). Toplayıcı sistem invazyonunun ise hastalısız sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü ($p=0,016$). Hastalığın klinik ve patolojik evrelemelerinin yapılması, prognostik parametrelerin belirlenmesi ve cerrahi sonrası tedaviye yönlendirilmeleri kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, Evre, Fuhrman grade, Prognoz

ABSTRACT

Ozen, A. Prognostic Risk Factors for Renal Cell Carcinoma of the Kidney. Eskisehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Urology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2012. It was aimed to reveal the age and gender distribution and epidemiological features as well as to evaluate the effects of the clinical and pathological features on the prognosis of the disease retrospectively in patients with renal cell carcinoma (RCC) who were treated and followed in our department. A total of 186 patients in whom the pathological diagnosis was made as RCC between the years 1995 and 2012 were included to the study. Of them, 106 (57%) were male and 80 (43%) were female, with a mean age of 56.6. the mean follow-up duration was 47.1 months, and 40 patients (21.5%) died due to tumor. During the follow-up, secondary primary tumor was developed in 25 (13.4%) patients. The factors that affect the prognosis of RCC were incidental diagnosis ($p=0.005$), presence of systemic symptoms ($p<0.001$), stage ($p<0.001$), fat invasion ($p<0.001$), adrenal involvement ($p<0.001$), renal vein invasion ($p<0.001$), Fuhrman grade ($p<0.001$), sarcomatoid differentiation ($p<0.001$), lymph node involvement ($p<0.001$), subsequent recurrences or metastasis ($p<0.001$), presence of metastasis at the time of diagnosis ($p<0.001$), and several laboratory parameters including alkaline phosphatase level ($p<0.001$), hemoglobin level ($p=0.048$), platelet count ($p<0.001$), sedimentation rate ($p<0.001$), ferritin level ($p<0.001$) and the ratio of neutrophile to lymphocyte ($p=0.007$) at the time of diagnosis. In multivariate analysis, stage, Fuhrman grade and subsequent recurrences or metastasis were found as independent prognostic factors. Tumor localization and the presence of necrosis in the pathological specimen did not have an impact on overall survival ($p=0.681$ and $p=0.470$, respectively). On the other hand, the invasion of collecting system has a significant impact on disease-free survival ($p=0.016$). It is of critical importance to perform clinical and pathological staging, to identify the prognostic parameters and to guide the treatment after the surgery.

Key Words: Renal cell carcinoma, Stage, Fuhrman grade, Prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RHK İnsidans ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Etyoloji	3
2.2.1. Sigara	4
2.2.2. Obezite	4
2.2.3. Hipertansiyon	5
2.2.4. Diğer	5
2.3. RHK'ların Histopatolojik Sınıflaması ve Özellikleri	7
2.3.1. Sınıflama	7
2.3.2. Histopatolojik Özellikler	12
2.4. Tanı	14
2.4.1. Klinik Özellikler ve Labaratuvar Bulguları	14
2.4.2. Görüntüleme	15
2.5. Evreleme	19
2.6. Tedavi	22
2.6.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi	22
2.6.2. Metastatik Hastalığın Tedavisi	29
2.7. Prognostik Faktörler ve Sağkalım Ölçütleri	31
2.7.1. Hasta ile İlgili Faktörler	31
2.7.2. Tümör ile İlişkili Prognostik Faktörler	32
2.7.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler	38

	Sayfa
2.8. Prognostik Algoritmalar	38
2.8.1. Lokalize RHK'da Prognoz Öngörü Modelleri	39
2.8.2. Metastatik RHK'da Prognoz Öngörü Modelleri	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	45
4.2. Genel Sağkalım Analizi	49
4.3. Prognostik Değeri Olabilecek Kan Parametrelerinin Sağkalım Analizi	57
4.4. Hastalısız Sağkalım Analizi	60
4.5. Prognostik Değeri Olabilecek Kan Parametrelerinin Hastalısız Sağkalım Analizi	67
4.6. Genel ve Hastalısız Sağkalıma Etki Eden Parametrelerin Birbiri ile Olan İlişkisi	70
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AgNOR	Argyofilik Nükleolar Kontrol Bölgeleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalen Fosfataz
BMI	Body Mass Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-reaktif Protein
ÇKBT	Çok Kanallı Bilgisayarlı Tomografi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSA	Dijital Substraction Anjiografi
DÜSG	Direkt Üriner Sistem Grafisi
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
HCG	Human Koryonik Gonadotropin
HIFU	Yüksek Enerjili Odaklanmış Ultrasonografi
HU	Hounsfield Ünitesi
IUAC	International Union Against Cancer
IVP	İntravenöz Piyelografi
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LN	Lenf Nodu
LPN	Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi
LRN	Laparoskopik Radikal Nefrektomi
MDR-1	Multidrug Rezistan 1 geni
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRP	Multidrug Resistance Associated Protein
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NKC	Nefron Koruyucu Cerrahi
NLR	Nötrofil-Lenfosit Oranı
PCNA	Proliferating Cell Nükleer Antijen

PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PN	Parsiyel Nefrektomi
RFN	Radyofrekans Ablasyon
RHK	Renal Hücreli Karsinom
RN	Radikal Nefrektomi
RNA	Ribonükleik Asit
SANI Score	Survival After Nephrectomy and Immunotherapy Score
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRAG	Selektif Renal Anjiografi
SSIGN	Stage, Size, Grade and Necrosis Score
SWOG	Southwest Oncology Group
TNM	Tümör Node Metastaz Evrelemesi
UCLA	University of California Los Angeles
UISS	UCLA Integrated Staging System
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VHL	Von Hippel-Lindau
VKI	Vena Kava İnfior
WHO	World Health Organisation

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen MSKCC nomogramı	40
2.2. Berrak hücreli RHK'da öngörü modeli	41
4.1. İnsidental saptanan hastalardaki sağkalım eğrisi	49
4.2. Sistemik semptom varlığındaki sağkalım eğrisi	50
4.3. Evrelere göre sağkalım eğrisi	50
4.4. Perinefritik yağ invazyonunun sağkalıma etkisi	51
4.5. Adrenal tutulum bulunan hastalarda sağkalım grafiği	51
4.6. Renal ven invazyonunun sağkalıma etkisi	52
4.7. Fuhrman grade'inin sağkalıma etkisi	52
4.8. Fuhrman Grade'i 2 gruba ayırdığında görülen sağkalım eğrisi	53
4.9. RHK tiplerine göre sağkalım eğrisi	53
4.10. Sarkomatid diferansiyasyonun sağkalım eğrisi	54
4.11. Lenf Nodu pozitifliği mevcut hastalarda sağkalım eğrisi	54
4.12. 2002 TNM evrelemesi T evrelerine göre sağkalım eğrisi	55
4.13. 2009 TNM evrelemesi T evrelerine göre sağkalım eğrisi	55
4.14. Sonradan nüks ya da metastaz gelişen hastalarda sağkalım grafiği	56
4.15. Tanı anındaki metastaz durumunun sağkalım eğrisi	56
4.16. ALP düzeyinin sağkalım eğrisi	57
4.17. Hemoglobün değerlerinin sağkalım eğrisi	57
4.18. Trombosit sayısının sağkalım eğrisi	58
4.19. Sedimantasyon hızının sağkalım eğrisi	58
4.20. Ferritin düzeyinin sağkalım eğrisi	59
4.21. NLR'nin sağkalıma etkisini gösteren sağkalım eğrisi	59

	Sayfa
4.22. Sistemik semptom varlığının hastalıksız sağkalım eğrisi	60
4.23. İnsidental tanı konulanların hastalıksız sağkalım eğrisi	61
4.24. TNM evre gruplandırmasına göre hastalıksız sağkalım eğrisi	61
4.25. Yağ invazyonunun hastalıksız sağkalım eğrisi	62
4.26. Adrenal Tutulumunun hastalıksız sağkalım eğrisi	62
4.27. Renal ven invazyonunun hastalıksız sağkalım eğrisi	63
4.28. Fuhrman grade'inin hastalıksız sağkalım eğrisi	63
4.29. Fuhrman 2 grup halinde değerlendirildiğinde hastalıksız sağkalım eğrisi	64
4.30. Sarkomatoid diferansiyasyonun hastalıksız sağkalım eğrisi	64
4.31. Lenf nodu pozitifliğinin hastalıksız sağkalım eğrisi	65
4.32. Toplayıcı sistem invazyonunun hastalıksız sağkalım eğrisi	65
4.33. 2002 TNM evrelemesi T evrelerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi	66
4.34. 2009 TNM evrelemesi T evrelerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi	66
4.35. ALP düzeyinin hastalıksız sağkalıma etkisini gösteren sağkalım eğrisi	67
4.36. Hemogloblin değerinin hastalıksız sağkalım eğrisi	67
4.37. Trombosit sayısının hastalıksız sağkalım eğrisi	68
4.38. Sedimantasyonun hastalıksız sağkalım eğrisi	68
4.39. NLR'nin hastalıksız sağkalıma etkisi	69
4.40. Ferritin düzeyinin hastalıksız sağkalım eğrisi	69

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. RHK'da etyolojik faktörler	4
2.2. RHK ile ilişkili genetik sendromlar	7
2.3. Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflaması	9
2.4. Fuhrman Nükleer Grade'leme sistemi	14
2.5. Renal Hücreli Karsinomda 2009 TNM sınıflaması	21
2.6. Parsiyel nefrektomi endikasyonları	27
4.1. Böbrekteki lokalizasyonuna göre tümör dağılımı	45
4.2. TNM evre gruplandırmasına göre hastaların dağılımı	46
4.3. Tümör tiplerine göre hasta dağılımı	46
4.4. 2002 ve 2009 TNM evrelemesi T evrelerine göre hastaların dağılımı	47
4.5. Hastaların patoloji bulgularına göre dağılımı	48

1.GİRİŞ

Renal Hücreli Karsinom (RHK) erişkinlerdeki tüm tümörlerin %3'ünü oluşturmaktadır (1). RHK böbrek içinde en sık gelişen kitlesel lezyondur ve belirli histopatolojik ve genetik özellikleri olan değişik RHK tiplerinden oluşur (2). Erkeklerde kadınlara göre 1.5:1 oranında daha sık görülür ve en yüksek insidans 60 ve 70 yaşlar arasındadır. Etyolojik faktörler arasında hayat tarzını ilgilendiren sigara, obezite ve antihipertansif tedavi gibi faktörler vardır (3-5). Günümüzde RHK'ların yarısından fazlasının tanısı çeşitli nonspesifik semptomların noninvazif görüntüleme yöntemleri kullanılarak araştırılması sırasında insidental olarak konulmaktadır (6). Yan ağrısı, makroskopik hematüri ve karında ele gelen kitleden oluşan klasik semptom üçlüsü ise nadiren görülmektedir (%6-10) (7,8). Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunda tanı değişik nedenlerle yapılan batin ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile konulur. Yıllar içerisinde RHK insidansı giderek artış göstermektedir. Bu durum ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin giderek artan kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konan RHK olgularının sayısının artışına bağlanmaktadır (9). Ancak bu gelişmiş tanı yöntemlerine rağmen ilk tanı konulduğunda, hastaların üçte biri metastatik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

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

Anatomik faktörler tümör boyutu, venöz yayılım, böbrek kapsülüne yayılım, adrenal tutulum ve lenf düğümü metastazı ve uzak metastaz olarak sayılabilir.

Histolojik faktörler Fuhrman derecesi, histolojik alt tip, sarkomatoid özelliklerin bulunması, mikrovasküler yayılım, tümör nekrozu ve toplayıcı sisteme yayılımdan oluşur.

Klinik faktörler hasta performans durumu, lokal semptomlar, kaşeksi, anemi ve trombosit sayısını kapsar (8,10-13).

RHK'da birçok moleküler faktör araştırılmaktadır ancak şu ana kadar araştırılan moleküler faktörlerden yaygın kullanım alanı bulan olmamıştır. Son zamanlarda bağımsız prognostik faktörlerin beraber kullanıldığı prognostik sistemler ve nomogramlar geliştirilmiştir. Bu sistemlerin sağkalım öngörüsünde TNM (Tümör-

Nod-Metastaz) evresi veya Fuhrman derecesinin tek başına kullanılmasına göre daha doğru sonuçlar verdiği belirtilmiştir (14-17).

RHK erken radikal cerrahi sağlandığında iyi sonuçlar elde edilen bir tümördür. RHK tedavisinde tek gerçek sağaltımcı yaklaşım cerrahi tedavidir. Metastatik hastalığı olan olguların çok küçük bir azınlığı sistemik tedaviden fayda görür (18).

Bu çalışmada RHK nedeniyle kliniğimizde tedavi ve takip ettiğimiz hastaların retrospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymak ve hastaların klinik ve patolojik parametrelerinin hastalığın prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RHK İnsidans ve Epidemiyolojisi

Böbrek kanserleri sık görülen ve ölüm oranları yüksek olan önemli ürolojik tümörlerden biridir. Erişkin tümörlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır (19). Ürolojik kanserler içerisinde görülme sıklığı olarak prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (19,20). RHK, tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturur. Genellikle 40 yaşından sonra görülmekle birlikte 60-70 yaş arasında görülme sıklığı en üst seviyeye çıkmaktadır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir (20). Amerika'da her yıl 54000 yeni vaka görülmektedir ve 13000 kişi bu hastalığa bağlı yaşamını yitirmektedir (21). Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi'nin (BT) 1970'lerden itibaren yaygın kullanılmasıyla birlikte RHK insidansı ortalama yıllık %3 artış göstermiştir (9). Tümörün gerçek insidansında bir değişiklik olmadığı düşünülmekte, ancak gelişen tanısal görüntüleme yöntemleri ile insidental tanı oranları artmakta ve bu da göreceli olarak insidans artışına sebep olmaktadır (9).

2.2.Etyoloji

Hayvan modellerinde virüsler, kurşun ve aromatik aminler gibi bir çok kimyasalın potansiyel etyolojik ajan olduğu gösterilmişse de, insanlarda hiçbir maddenin böbrek kanserine kesin olarak yol açtığı kanıtlanamamıştır. Sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon başlıca 3 risk faktörü olarak sayılabilir ancak genel kabul gören tek çevresel risk faktörü tütün kullanımıdır (6) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. RHK'da etyolojik faktörler

Malign Renal Tümörlerde Etiyoloji ve Çevresel Faktörler
Kanıtlanmış
Tütün maruziyeti
Obezite
Hipertansiyon
Olası Faktörler
Kurşun Bileşikleri
Çeşitli kimyasallar (Aromatik hidrokarbonlar gibi)
Mesleki maruziyet (Metal, kimya, kauçuk ve baskı sanayi)
Asbest ve cadmiyum maruziyeti
Radyoterapi
Diyet (Yüksek yağlı ve proteinli, sebze ve meyveden fakir diyet)

2.2.1. Sigara

Sigara kullanımının böbrek kanserleriyle yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu risk sigara içen erkeklerde %27-37 ve kadınlarda %10-24 arasında değişmektedir. Relatif risk kontrol gruplarına göre 1,4 ile 2,5 kat arasında artmaktadır. Ayrıca risk tüm tütün formlarıyla ilişkili olup kümülatif doz veya yılda içilen paket sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (3,22).

2.2.2. Obezite

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda böbrek kanserinin obeziteyle ilişkili olduğu gösterilmektedir. Genel olarak bu ilişki kadınlarda daha belirgin olup, obezitenin ciddiyetiyle doğru orantılıdır (23). BMI'deki (Body mass index) her bir birimlik artış sonucunda relatif riskin 1,07 kat arttığı görülmüştür (24,25). Obezitenin böbrek kanseri riskini nasıl artırdığına dair kesinleşmiş bir mekanizma bilinmemektedir. Obezlerde östrojen artışı gibi hormonal değişiklikler olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları östrojenin böbrek kanserini indüklediğini göstermektedir. Obeziteyle birlikte karsinogenezde rol alan insülin benzeri büyüme faktörünün serbest formu artmaktadır ve bunun sonucunda hücre çoğalması artmakta ve apoptoz azalmaktadır. Bir diğer mekanizma, obezitenin aterosklerotik nefroskleroza yol

açarak renal tübüllerde karsinojenlerin birikimine sebep olması olabilir. Kolesterol yükselmesinin böbrek kanseri oluşumundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kolesterol ve diğer lipidlerin artışının immün sistemi baskılayarak tümör gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (5).

2.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon üçüncü major etyolojik risk faktörü olarak sayılabilir. Böbrek kanseri hipertansiyonu olanlarda daha sık gözlenmekte olup, bu hastalarda kullanılan antihipertansiflerin mi yoksa hipertansiyonun mu risk faktörü olduğu kesin olarak bilinmemektedir (26). Hipertansiyonun böbrekte hasara ve inflamasyona veya tübüllerde fonksiyonel ve metabolik değişikliklere yol açarak kansere yatkınlığı arttırdığı ileri sürülmektedir (22).

2.2.4. Diğer

Böbrek kanseri gelişiminde değişik ilaçların rolü olabilir. Analjeziklerin böbrek kanseriyle ilişkisi tartışmalıdır. Fenasetin içeren ilaçların renal pelviste ürotelyal kanserlere neden olabileceği bilinmekle beraber, bunların böbrek parankim kanserleriyle ilişkisi zayıftır. Diüretik kullanan kadınlarda böbrek kanseri riski 5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalarda hidroklorotiyazid ve furosemidin adenokansere neden olduğu gösterilmiştir. Östrojenlerin böbrek kanserine neden olduğuna dair laboratuvar çalışmaları olmasına rağmen; epidemiyolojik çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir.

Böbrek kanseri görülme oranlarının toplumlara göre farklılıklar göstermesinden sorumlu faktörlerden biri de beslenme alışkanlıklarıdır. Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi böbrek kanseri riskini artırmaktadır. Hamburger, sosis gibi gıdalarla sığır, domuz ve kuzu etini fazla tüketenlerde risk 1,5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalar kırmızı etin kanserle ilişkisi olan heterosiklik aminlerin artışına neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu gıdaların fazla tüketilmesi yüksek protein ve yağ alımına neden olarak; böbrek kanseri için bir risk olan kronik böbrek hastalıklarına yatkınlığı artırmaktadır. Meyve ve sebze tüketiminin fazla olması böbrek kanseri riskini azaltmaktadır (27).

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı gelişen hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir.

Kronik böbrek yetmezliğindeki bu karsinojenik mekanizmanın üremik durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (28).

Üriner sistem infeksiyonu hikayesi olanlarda böbrek kanseri insidansının 1,9 kat arttığı bildirilmektedir. Bakteriyel infeksiyonun neden olduğu inflamasyonda açığa çıkan reaktif oksijen deriveleri ve nitrozaminler DNA (Deoksiribonükleik asit) hasarı yaparak karsinogenezde rol oynamaktadır (29).

Böbrek taşları ve böbrek travmaları gibi patolojilerle böbrek kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen; bu patolojilerde böbrek kanseri gelişme riski kesin olarak ortaya konamamıştır (30).

Yapılan bir çalışmada, böbrek ve diğer organ nakilleri yapılan hastalar takip edilmiş ve böbrek nakli yapılan 5004 hastanın 19'unda renal hücreli karsinom görülmüştür. Bu nedenle böbrek nakli yapılan hastalarda erken tanı için ultrasonografiyle takip önerilmektedir (31).

Böbrek kanserlerinde hem sporadik hem de ailesel formlar mevcuttur. Özellikle aile hikayesi olanlarda renal hücreli karsinom gelişme riski 4 kat artmaktadır. Ailesel sendromlarla görülen böbrek kanserlerinde genetik faktörler söz konusu olup, her iki böbrekte ve multipl olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar Von Hippel-Lindau (VHL) ve tuberoskleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (32).

VHL sendromu; böbrek, beyin, spinal kord, göz, sürrenal bez, pankreas, iç kulak ve epididimde multipl tümörlerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıkta özellikle genç yaşlarda şeffaf hücreli böbrek kanseri görülmektedir. Hastaların %40'ında böbreklerde bilateral kist ya da tümör mevcuttur. VHL sendromundan sorumlu tümör baskılayıcı gen 3 numaralı kromozomun kısa kolundadır (30).

Tuberoskleroz; cilt lezyonları, nöbetler, mental retardasyon, böbrek, karaciğer ve pankreasta kistlerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda renal hücreli karsinom riski yüksektir (30).

Renal hücreli karsinomun diğer bir genetik formu herediter papiller renal hücreli kanserdir. Burada 7. kromozomdaki M protoonkogeninde germinal mutasyon söz konusudur. Sporadik papiller renal karsinomların bazılarında bu genin somatik mutasyonu bildirilmiştir (33).

RHK ile ilişkili genetik sendromlar Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. RHK ile ilişkili genetik sendromlar

SENDROM	GENETİK BOZUKLUK	KLİNİK BULGULAR
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i> gene (chromosome 3p25-26)	Clear cell RHK Santral sinir sisteminde hemanjioblastomlar Retinal anjiomlar Feokromasitoma
Hereditör Papiller RHK	<i>c-MET</i> protooncogene (chromosome 7q31)	Tip 1 papillary RHK
Familyal Leiomyomatozis ve RHK	Fumarate hydratase (chromosome 1q42)	Tip 2 papillary RHK Ciltte leiomyomlar Uterusta leiomyomlar
Birt-Hogg-Dube	<i>BHD1</i> gene (chromosome 17p12q11)	Kromofob RHK Onkositom Transizyonel tümörler Nadiren clear cell RHK Ciltte fibrofollikülomlar Akciğer kistleri Spontan pnömotoraks

2.3. RHK'ların Histopatolojik Sınıflaması ve Özellikleri

2.3.1. Sınıflama

1980'e kadar RHK geleneksel olarak şu sınıflara ayrılırdı: Şeffaf hücreli, granüler hücreli, tübülopapiller ve sarkomatoid veya onkositomlar. 1985 yılında Thöenes ve ark. önce kromofob varyantı, kısa bir süre sonra da eozinofilik RHK'ü bulmuşlardır (34,35). Bu gelişmeleri takiben yeni bir sınıflandırma gereği ortaya çıkmıştır. Yeni patolojik sınıflandırma yapılırken granüler ve sarkomatoid varyantların ayrı birer alt tip olmadığı ve her RHK'da granüler ve sarkomatoid özelliklerin bulunabileceği göz önüne alınmıştır. RHK'daki moleküler genetik gelişmelerine ve histolojik ve ultrastrüktürel bulguların daha kapsamlı yorumlanmasına bağlı olarak, Kovacs tarafından yeni bir sınıflama şeması ortaya konmuştur. Bu yeni sistem 1995 yılında Weiss ve arkadaşları tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve bu konudaki klinisyen ve araştırmacıların oluşturduğu bir konsensus toplantısında kabul görmüştür (36). Kromofob hücreli karsinom adıyla yeni bir alt tip ortaya konmuş, granüler hücreli tümörler yeniden sınıflanmış ve sarkomatoid lezyonların kötü diferansiye elemanlardan olduğu bildirilmiştir (36,37).

2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından RHK'lar tekrar sınıflandırılmıştır (Tablo 2.3). Artık bu başlık altında, biyolojik davranış olarak birbirinden farklı olan neoplazilerin bir arada bulunduğu kabul edilmektedir. Histolojik özellikleri esas alınmak suretiyle gruplanmış olan renal neoplazilerin, gelecek yıllarda moleküler tanısal tetkikler sayesinde daha ileri bir sınıflamaya tabi tutulmaları söz konusudur ve bu gelişmeler uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tümör gelişim ve yayılımının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır (19).

Tablo 2.3. Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

2004 Dünya Sağlık Örgütü Böbrek Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması	
Renal hücreli tümörler	
Malign	
	Berrak hücreli RHK (%70-80)
	Multiloküler berrak hücreli RHK (Nadir)
	Papiller RHK (Tip 1 ve Tip 2) (%10-15)
	Kromofob RHK (%3-5)
	Collecting-duct karsinom (<1)
	Renal meduller karsinom
	Xp11 translokasyon karsinomları
	Nöroblastom sonrası gelişen karsinom
	Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
	Sınıflandırılmayan RHK (%1-3)
Benign	
	Papiller adenom
	Onkositom
Metanefrik tümörler	
	Metanefrik adenom
	Metanefrik adenofibrom
	Metanefrik stromal tümörler
Mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler	
	Kistik nefroma
	Mikst epitelyal ve stromal tümör
	Sinovyal sarkom
Nefroblastik tümörler	
	Nefrojenik kalıntılar
	Nefroblastom
	Parsiyel farklılaşma gösteren kistik nefroblastom
Nöroendokrin tümörler	
	Karsinoid
	Nöroendokrin karsinom
	Pirimitif nöroektodermal tümör
Nöroblastom	
Feokromositoma	
Diğer tümörler	
	Mezenkimal tümörler
	Hematopoietik ve lenfoid tümörler
	Germ hücreli tümörler
	Metastatik tümörler

Konvansiyonel RHK (Şeffaf Hücreli)

Yetişkinlerde en sık görülen renal tümör olup, tüm renal hücreli karsinomların yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır. Sporadik berrak hücreli RHK'da ortalama yaş 61 iken, germline VHL mutasyonu taşıyıcılarında yaş 37'ye düşmektedir. Çoğu vaka sporadik olup, %5 kadarı ise aileseldir. Bir tümör baskılayıcı geni olan VHL'nin 3. kromozom üzerinde bir allel kaybı, sporadik RHK'ların %98'inde bulunur. Bu gen, VHL hastalığı (retinal hemangioma ve serebellar hemangioblastoma) olanlarda ise kayıptır. VHL hastalarında RHK gelişme riski %40 civarındadır (19,38).

Tümör hemoraji ve nekroza bağlı alacalı görünümde, kortekse yakın solid, lobüle ve sarıdır. Sarı görünümün nedeni lipid içeriğinin fazlalığına bağlıdır. Tümör iyi sınırlı olabilir veya perirenal yağ doku veya renal veni invaze edebilir. Kistik dejenerasyon yaygındır, fakat bazı tümörler predominant olarak kistik (%15) (39).

Şeffaf hücreli karsinomların yaklaşık %5'inde sarkomatoid diferansiasyon oluşur (36,40). Sarkomatoid diferansiasyon diğer RHK alt tiplerinde olduğu gibi tümörün biyolojik davranışının kötü olduğunu ve muhtemelen kötü prognozu gösterir.

En sık rastlanan RHK tipi olan konvansiyonel tip, %55-60 oranlarında 5 yıllık yaşam beklentisine sahiptir (41).

Papiller RHK

Papiller RHK, tüm renal hücreli karsinomların %10-15'ini oluşturur. Sıklıkla şeffaf hücreli karsinoma benzer şekilde 5. ve 6. dekatta gözlenir (19). 2004 yılında WHO (World Health Organisation) tarafından tip I ve tip II olarak ikiye ayrılmıştır. İki tipin genetik ve klinik özellikler açısından farklı olduğu düşünülmektedir. 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 (42). Papiller RHK'da bilateral ve multifokal tümörlere daha sık rastlanmaktadır (43).

Kromofob Tip Renal Hücreli Karsinom

İlk kez 1985'te Thoenes tarafından tanımlanmış, RHK'un özel bir alt tipidir. Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alır (36). Tüm RHK'ların %4-5'ini temsil eder (44). Genellikle 6. dekatta sıklığı artmaktadır. Sporadik ve herediter formları bulunmaktadır. Çoğu kromofob tip RHK evre T1 ve T2 olup, sadece %10 kadarı renal kapsül dışı yayılım ve %4 kadarı da renal ven tutulumu (T3a) göstermektedir. Nadir olsa da lenf nodu veya uzak metastaz bildirilmiştir (19,45).

Bu tümörlerin prognozu papiller ve şeffaf hücreli karsinoma göre daha iyi olup, 5 yıllık sağ kalım %90'ın üzerindedir. Metastatik olduklarında bile daha yavaş ilerledikleri gösterilmiştir (46,47).

Bellini'nin Toplayıcı Kanal Karsinomu

Toplayıcı kanal ya da Bellini kanal karsinomu, RHK'un oldukça ender bir türüdür ve tüm RHK'ların %1'inden azını oluşturur. Genç yaşlarda daha sık görülür ve ortalama görüldüğü yaş 55'dir. Prognoz çok kötü olup 1/3 vakada tanı anında bölgesel lenf nodlarında, kemik, adrenal bez, akciğer ve deride metastaz gözlenmektedir. Bildirilen vakaların çoğu yüksek dereceli, tanıda ileri evreli ve konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen olgulardır (48,49). Toplayıcı kanal karsinomu ve medüller karsinom, iki nadir görülen ve en kötü seyirli tümörlerdir (32,50).

Bu tümörler genellikle medüller zonda santral yerleşimlidir. Tipik olarak sert gri beyaz renkte olup düzensiz sınırlıdır (38).

Diğer RHK'larda olduğu gibi bu tümörlerde de sarkomatoid değişiklik gözlenebilmektedir (44).

Renal Medüller Karsinom

Toplayıcı kanallardan gelişen bu nadir neoplazm, hemen hemen tüm vakalarda sickle cell trait ile beraberlik gösterir. Sıklıkla genç yaştaki (en sık 3. Dekatta) siyahi Amerikalılar'da görülür. Renal medüller karsinomanın renal papilla kenarındaki kaliks duvarından köken aldığı düşünülür ve oldukça infiltratiftir. Bir çok olgu tanı anında hem lokal invazif hem de metastatiktir. Hastaların çoğu

tedavilere cevap vermez ve bir kaç ay içinde de kaybedilir. Büyük serilerde sağ kalım 4 ay civarındadır (51).

Multiloküler Berrak Hücreli RHK

Olguların tümü yetişkin olup, ortalama görülme yaşı 51'dir. Kesit yüzeyi çok sayıda kistlerden meydana gelen bu tümörde septaları döşeyen hücreler, tek veya az sıralanma gösteren şeffaf hücrelerdir ve çekirdekler Fuhrman grade 1 olarak izlenmektedir (19,38).

XP 11.2 Translokasyonu/TFE3 Gen Füzyonu Gösteren RHK

Genellikle çocukluk ve genç erişkin döneminde izlenmektedir. Çocukluk çağında RHK nadir görülür. Tüm pediatrik renal tümörlerin ancak %1'ini oluşturmaktadır (52).

Nöroblastom ile Birlikte Görülen RHK

Bu tümörler nöroblastom olgularından hayatta kalan çocuklarda görülmektedirler. Görülme aralığı 3-14 yaşdır. Papiller veya kompakt tabakalar oluşturan tümör hücreleri onkositik veya berrak olabilmektedirler (19,53).

Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom

17 ile 84 yaş arasında, ortalama 53 yaşında görülmektedir. Kadınlarda daha sık izlenmektedir (19).

2.3.2. Histopatolojik Özellikler

Bir çok RHK gros olarak yuvarlak ya da ovaloid yapıdadır. Çevresinde komprese olmuş parankim ya da fibroz doku vardır. Üst üriner sistemin değişici epitel karsinomlarının aksine birçok RHK gros olarak infiltratif görünebilir. Tümör çapı ortalama 5-8 cm olmakla beraber; Birkaç milimetreden bütün abdomeni dolduracak kadar büyük de olabilir. Bir çok patoloğa göre, epitelyum tümörlerinde

onkositom dışında iyi huylu-kötü huylu ayrımını yapabilecek güvenilir histolojik veya ultrastrüktürel kriter yoktur (54). Yarıya kesildiği zaman sarı ya da kahverengi tümör dokusu gözlemlenir. Kistik dejenerasyon %10-20, kalsifikasyon ise % 10-20 hastada görülmektedir (6).

RHK'un diğer tümörlerde pek görülmeyen tipik bir özelliği venöz sistem tutulumudur. RHK'ların %4-10'unda görülür ve hiçbir tümörde bu kadar yüksek oranda değildir (55). Bazı trombüsler sağ atriuma kadar ilerleyebilir ve çoğu arter kan akımı ile vaskülerize olur (56).

Birçok RHK unilaterale ve unifokaldir. Bilateral tutulum eş zamanlı yada farklı zamanlarda olabilir. Oranı %2-4 arasında değişmekle beraber VHL ve diğer ailesel formlarda daha siktir. Multisentrisite olguların %10-20'sinde görülür ve papiller histolojide ve familyal RHK'da daha siktir (43,57-59). Uydu lezyonlar genelde küçüktür ve ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle tanınamayabilir ama parsiyel nefrektomi sonrası lokal rekürrensten sorumlu tutulmuşlardır (60).

Tüm RHK'lar renal tübüler epitelyal hücrelerden köken alan adenokarsinomlardır. RHK'ların çoğunda yüzey mikrovillüsleri ve kompleks hücre içi bağlantıları gibi ortak ultrastrüktürel yapısal özellikler vardır. Proksimal tübüler hücreler normaldir ve kanserin nefronun bu kısmından geliştiği savunulmuştur (54). Son çalışmalarda bu bilginin daha çok berrak hücreli karsinomlar için geçerli olduğu, papiller ve kromofob RHK'ların nefronun daha distal kısımlarından geliştiği savunulmuştur (36).

Nükleer özellikler oldukça değişkendir; bu nedenle nükleer büyüklük ve yapıya, belirgin nükleolusun olup olmamasına göre çeşitli sınıflamalar ortaya konmuştur. Bu dereceleme sistemlerinden en çok kabul gören ve tümör evresinden bağımsız olarak prognostik önem gösteren Fuhrman'ın grade'leme sistemidir (61). (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Fuhrman Nükleer Grade'leme sistemi

Renal Hücreli Karsinomda Nükleer Grade için Fuhrman Klasifikasyonu			
Grade	Çekirdek Boyutu	Çekirdek Görünümü	Çekirdekçik
1	10 mm	Küçük Yuvarlak	Belirsiz
2	15 mm	Irregüler	Küçük (400'lük büyütmede izlenen)
3	20 mm	Irregüler	Belirgin
4	≥20mm	Bizar, Multilobüle	Belirgin, Ağır kromatin kümeleri mevcut

2.4. Tanı

2.4.1. Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

Renal kitleler böbreklerin retroperitoneal yerleşimine bağlı olarak erken evrede genel olarak asemptomatiktir. RHK daha sık olarak farklı tanısal çalışmalar sırasında rastlantısal olarak saptanır (62). RHK'a bağlı semptomlar birkaç nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. Bunlar tümörün lokal olarak büyümesi ile ortaya çıkan kitle etkisine, hemorajiye, metastatik lezyonlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı görülebilmektedir. Klasik bilgi olarak RHK'da klinik bulgular yan, sırt veya karın ağrısı, palpe edilebilir bir kitle ve hematüriden oluşan bir triad olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde bu triad hastaların çok az bir kısmında izlenir (%6-10) ve genelde ileri evre hastalığın bir göstergesidir (7,63). Metastatik hastalığa sekonder semptomlar örneğin dispne, kilo kaybı, gece terlemeleri, ateş veya palpe edilebilir servikal lenf nodları, öksürük, baş ağrısı, kemik ağrıları gibi semptomlar bulunabilir. Venöz tutulumun göstergesi olarak erkek hastalarda varikosel ve her iki cinsten de alt ekstremitelerde ödemleri görülebilir (6).

Hematüri en sık başvuru semptomudur. RHK olgularının %20'sinde sistemik semptomlar ya da paraneoplastik sendromlara ait semptomlar izlenirken, hematüri %60 olguda izlenmektedir (64). Yan ağrısı; kanamaya ya da pıhtıya bağlı tıkanıklığa, kitle basısına, ileri hastalık ya da çevre dokulara invazyona bağlı olabilir (65). Batında kitle nedeni ile başvuru ise yetişkinlerden çok çocuk hastalarda karşılaşılan bir durumdur. Alt kupta yerleşmiş tümörlerin palpasyonu daha kolaydır, kitle

genelde düzgündür, hassasiyet yoktur ve solunumla hareket eder (66). Ayrıca hastaların % 50'sinde eritrosit sedimentasyon hızında artış görülür (67).

Paraneoplastik sendromlar tanı esnasında karışıklığa yol açabileceği gibi önemli morbiditelerin ortaya çıkmasına da neden olabilirler. En sıklıkla; hipertansiyon, kaşeksi, kilo kaybı, pireksi, nöromyopati, amiloidoz, sedimantasyonda artış, anemi, trombositoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperkalsemi ve polisitemidir. Böbrek tarafından salgılanan Vit D3, renin, eritropoetin ve çeşitli prostoglandinler malign hücreler tarafından da fazlasıyla salgılanabilmektedir. Bunların yanısıra parathormon, hCG, insülin, çeşitli sitokinler ve inflamatuvar mediatörler de RHK hücreleri tarafından salgılanabilmektedir. RHK, paraneoplastik eritrositozun en sık nedenidir. Eritrositoz, bölgesel renal hipoksinin sağlam böbrek dokusundan eritropoetin salgısını indüklemesi nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği gibi VHL proteini yokluğuna bağlı da olabilir (68). Parathormon benzeri peptidlerin üretimi ve bunların neden olduğu osteolizis, Vit D3 ve prostoglandinlerin etkisi ile RHK hastalarında %10-15 oranında hiperkalsemi izlenmektedir (69,70). Hiperkalsemiye bağlı olarak görülebilen semptomlar bulantı, kusma ve halsizliktir. Fizik muayene bulgusu olarak da derin tendon reflekslerinde azalma izlenebilmektedir. Hipertansiyon tümör dokusu tarafından fazla miktarda renin salgılanmasına veya tümörün kitle etkisi ile renal arter ya da dallarına basması ile RHK hastalarının yaklaşık %40 kadarında ortaya çıkabilir (71). Stauffer tarafından 1961 'de nonmetastatik hepatik disfonksiyon tanımlanmıştır (72). Hastaların %3-20'sinde görülebilen bu sendrom da olgularda alkalin fosfataz yüksekliği, pıhtılaşma zamanı bozuklukları, albümin düzeylerinde düşme, hepatik transaminazlarda ve bilirubin düzeylerinde yükselme görülebilmektedir. Ancak RHK'da bu sendromun varlığından bahsetmeden önce hepatik metastazlar mutlaka ekarte edilmelidir. Paraneoplastik sendromlardan hiperkalsemi dışındakilerde medikal tedavinin yeri yoktur. Nefrektomi ve/veya immunoterapi ile tüm bu semptom ve bulgular gerileyebilir (71).

2.4.2. Görüntüleme

Günümüzde görüntüleme teknikleri ile renal kitlelerin saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi tümör küçük olsa bile mümkün hale gelmiştir. Farklı

görüntüleme yöntemleri böbrekte yer kaplayan oluşumların benign malign ayrımının yapılmasında kullanılmaktadır. Semptomlar genelde daha büyük boyutlu veya çevre dokulara yayılmış olan tümörlerde gözlenir. Olguların %50'den fazlası başka nedenlerle yapılan incelemeler sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) giderek artan kullanımı ile rastlantısal saptanan tümör oranı ve sayısı artmış ve buna paralel olarak daha küçük boyutlu ve daha erken evre de saptanan tümörlerin sayısında da bir artış gözlenmiştir. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerindeki ilerleme ve tetkik sayılarındaki artış da bu ilerlemede katkı sağlamaktadır (65).

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG); Renal tümörler için fazla yol gösterici olmamakla birlikte, tümöral oluşumdaki kalsifikasyonlar izlenebilir. RHK'larda %2-35 oranında kalsifikasyon bulunabilir. DÜSG'de görülen santral yerleşimli kalsifikasyonlardan %87, periferik yerleşimli kalsifikasyonlardan %10-15 oranında malignite sorumlu tutulmaktadır (73).

İntravenöz pyelografi (İVP)'nin tek başına doğruluk oranı %75'dir. Yer kaplayan lezyon şeklinde yorumlanabilir. İzlenen lezyonun solid veya kistik oluşu en iyi USG ile değerlendirilir. Kaliksler ve pelviste itilme, çekilme ve dolma defekti şeklinde bulgular görülebilir. Tümör kalsifikasyonları görüntülenebilir. Böbrek fonksiyonu hakkında bilgi sağlaması avantajıdır (73).

Retrograd pyelografi; nonfonksiyone böbreklerde veya anatomik boşlukların değerlendirilmesinde kullanılabilir (73).

Ultrasonografi; kolay uygulanabilir, non-invaziv ve ucuz bir tanı aracıdır. Renal kitlenin boyutları ve özellikle kistik veya solid oluşu rahatlıkla tespit edilebilir. (74). Tümör trombüslerini ve vena kavadaki trombüsleri gösterebilir. Retroperiton ve perirenal dokular hakkında bilgi verir. Renal kitlelerin USG ile belirlenmesi %95 doğruluk oranı ile yapılabilmektedir (75). İğne biyopsisi endikasyonunu azaltır. Renal hücreli kanserler genellikle hiperekojen olarak izlenirler, 2 cm çapı aşıklarında ise izoekoik dahi olsalar kolaylıkla görülebilirler. Kontrast madde verilerek yapılan renal ultrasonografilerde kitle hakkında daha detaylı bilgiler alınabilmektedir (76).

Bilgisayarlı Tomografi; Renal hücreli kanserlerin teşhisinde ultrasonografi ve İVP'den daha hassastır. BT ile tanıdaki doğruluk oranı %95 iken; renal anjiografide

bu oran %89'dur (73). Vena kava ve renal ven tutulumları tespit edilebilir. Kitlenin lokalizasyonu, lokal invazyonu, çevre organlara yayılımı hakkında bilgi verir. Birçok vakada BT ve akciğer grafisi ile radyolojik evreleme yapılabilmektedir (77). Renal hücreli kanserler, BT ile görüntüleme Hounsfield ünitesi (HU) olarak normal böbrek parankimine göre genel bir yoğunluk azalması şeklinde görüntü verirler. Genel olarak, intravenöz kontrast madde ile parlaklığı artan bir renal kitle aksi ispat edilene kadar renal hücreli karsinom kabul edilmelidir. Negatif BT zayıflama sayısı (Housfield ünitesi) gösteren solid kitleler anjiomiyolipomun habercisidir. (6). BT incelemesi ile kitlenin görüntülenmesinin yanı sıra perirenal bölge, retroperiton, renal damarlar, lenf nodları, vena kava ve diğer organlarda görüntülenir (78). BT de gözlenen 2 cm'den büyük hiler ve retroperitoneal lenf nodları çoğunlukla malign potansiyel taşırlar. Küçük çaptaki lenf nodları inflamatuvar özellikte olabilirler (6). BT ile renal vendeki tümör trombus tutulumu %78 oranında tespit edilebilir. Bu oran inferior vena kava tutulumu için %96'dır (6). Perirenal tutulum %79 oranında, lenf nodu tutulumu %87 oranında ve komşu organ tutulumları da %96 oranında tespit edilebilir (73).

Çok kanallı BT (ÇKBT) teknolojisinin ortaya çıkmasıyla böbrekteki lezyonların pek çok farklı fazda incelenmesi mümkün hale gelmiştir ve özellikle nefron koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda, vasküler anatomi tüm detayları ile ortaya konabilmektedir (79).

Metastaz taramasında akciğer grafisi, abdominopelvik BT ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Kemik ve beyin metastazları genelde semptomatiktir. Her hastaya kemik ve beyin metastaz taraması yapılmasına gerek yoktur. Toraks değerlendirilmesinde Toraks BT en kesin yöntemdir. Toraks BT yapılamadığı durumda daha az güvenilir bir seçenek olan akciğer grafisi uygulanabilir (65,80).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); En az yan etkili ve en gelişmiş görüntüleme yöntemidir. Pacemaker taşıyan hastalarda kontrendikedir. Kitle ayırımı ve yapısının değerlendirmesinde etkindir (77). Çevre dokulara yayılımı %96 oranında gösterebilir. Renal yetmezliği olan veya kontrast madde alerjisi olan kişilerde rahatlıkla uygulanabilir (81). Tanıda BT ile aynı değerdedir. Evrelemede ise MRG daha üstündür (82). Renal ven tutulumu ve vena kava trombusları kontrast madde gereksinimi olmadan izlenebilir (83,84).

Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi; Kemik metastazlarını belirlemede ve evrelemede yararlıdır. Kemikteki lezyonların radyografi ile teyidi gerekebilir. Kemik sintigrafisinin alkalen fosfataz yüksekliği ya da kemik ağrıları varlığında yapılması önerilmektedir (65). İVP çekilemeyen veya kontrast madde alamayan kişilerde dinamik ve statik böbrek sintigrafisi yapılabilir. Böbrekteki kitlenin damarlanması ve böbrek fonksiyonu konusunda fikir verir. Kitlelerin hipertrofik Bertini kolonları ile ayırıcı tanısının kolaylıkla yapılmasını sağlar (75).

Renal Anjiyografi; Renal hücreli kanserlerin günümüzde artık çoğunlukla ÇKBT ile değerlendirilmeleri sonucu kullanımını azalmıştır. Selektif Renal Anjiyografi (SRAG) ve Dijital Substraction Anjiyografi (DSA) ile neovasküler yapılar, arteriovenöz fistüller, vena kava ve renal ven tutulumları tespit edilebilir. Ancak böbrek tümörlerinin %10'unun hipervasküler olmadığı unutulmamalıdır. İnvaziv bir girişim olması, hospitalizasyon gerektirmesi, hemoraji, anevrizma oluşumu, emboli gibi komplikasyonları olması nedeniyle oldukça az tercih edilen bir tanı yöntemidir (73).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET); Renal hücreli kanserlerde yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (85). Ancak hastalığın evrelemesinde ve tanısında da kullanılabileceği belirtilmektedir (86).

Vena Kavagrafi; Vena kavadaki tümör trombüslerini ve ekstresek invazyonu göstermede yardımcıdır. Günümüzde MRG ile kontrast madde verilmeksizin aynı sonuçlar alındığı için kullanılmamaktadır (75).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB); İnce iğne ile USG veya BT eşliğinde biyopsi yapılabilir. Renal kitlelerde, BT ve MRG'nin tanı koydurucu etkisinin artması ve alınan örneğin yeterli tanı koyduramaması nedenlerinden dolayı sınırlı bir etkiye sahiptir. Renal kitlelerde İİAB sonucu renal hücreli kanser tespit etme oranı %80-90 arasında değişmektedir (6,87). Böylece %5-15 oranında RHK gözden kaçmaktadır (87). Böbrek hücreli kanserlerde tedavi seçeneği cerrahi olduğu için; ancak metastatik kanser, lenfoma, abse, soliter böbrek gibi tedaviyi değiştirecek durumlarda etkili olabilir. Kanama, tümör ekimi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar akılda tutulmalıdır (88,89).

Sonuç olarak uygulamada yapmamız gerekenleri özetlemek gerekirse şunları söyleyebiliriz. Renal kitlelerin tanısında pratikte ultrasonografi genellikle ilk tanı

aracımız olmaktadır. Kitlenin yapısı ve evreleme için ise BT ve akciğer grafisi genellikle yeterlidir. Ancak kitlenin yapısını net ayıramadığımız durumlarda veya venöz, vena kava, ve diğer invazyonları daha net belirlemek için MRG tetkiki gerekebilir. Diğer tetkikler daha çok ikinci derecede önem taşımaktadır (İVP, PET, Sintigrafi) veya bazıları (Renal anjiyografi, lenfanjiyografi, kavagrafi) pratikte hemen hemen hiç kullanılmamaktadır. İnce iğne biyopsileri ise benign, malign ayırımında kısıtlı bir yere sahip görünmektedir. Yeterli doku temini ve yeterli tanı her zaman mümkün olmayabilir.

2.5.Evreleme

Renal hücreli kanserlerde evreleme geleneksel olarak tümörün anatomik yayılımına (tümör büyüklüğü, komşu organ tutulumu, vasküler invazyon) göre yapılmaktadır. Fizik muayene, tomografik değerlendirme ve diğer uygun görüntüleme yöntemleri kullanılarak primer tümör, lokal ve uzak yayılımlar değerlendirilerek klinik evrelendirme yapılır. Uzak metastazları değerlendirmek için biyokimyasal testler, akciğere ait görüntüleme yöntemleri, gerektiğinde izotopik tetkiklerden yararlanılır (65).

Patolojik evrelendirme için patolojik inceleme ve anatomik invazyonun değerlendirilmesi gereklidir. Primer tümörün, böbreğin, gerota fasyasının, periferik yağ dokusunun, renal venin ve uygun olan lenf düğümlerinin eksizyonu gereklidir.

İlk evrelendirme modeli 1958’de Flock ve Kadesley tarafından tümör fiziksel özelliği ve tümör yayılımı temel alınarak yapılmıştır (90). 1969 yılında yapılan Robson evrelendirme modeli 1990’lara kadar kabul görmüş ve kullanılmıştır. Bu sistemde vasküler tutulum ve lenfatik tutulum da tümör boyut ve organ yayılımlarının üzerine eklenmiştir. Ama başlıca dezavantajı lenfatik ve venöz tutulumun 3. evrede değerlendirilmesi olup, alt evrelendirme yapılmadığından hastaların prognozunun doğru olarak değerlendirilememesi olmuştur (91).

1990 yılında “International Union Against Cancer” (IUAC) kuruluşunun önerdiği, lokal ilerleme, nodal tutulum ve uzak metastazı ayrı olarak değerlendirerek anatomik sınırların daha ayrıntılı belirlendiği TNM sistemi daha dikkate değerdir, hastalığın yaygınlığı daha doğru sınıflandırılmıştır (92). TNM sistemi sayesinde hastalarda prognoz daha doğru olarak değerlendirilebilmiş ve evre ile sağkalım

arasında direkt ilişki sağlanabilmiştir (93). RHK için oluşturulan TNM sınıflaması tümör biyolojisi ve prognozunu doğru yansıtmak ve klinik kullanım için klavuz oluşturmak amacıyla farklı çalışmaları karşılaştırarak son yıllarda birçok kez değişikliğe uğramıştır.

1997'de T1 evresinde 2,5 cm'ye kadar olan tümör çapı 7 cm'ye çıkartıldı. Çünkü 2.5 cm'lik eşik değerın prognoz açısından anlamlı fark oluşturmadığı görüldü (94,95). Küçük T1 tümörler için nefron koruyucu cerrahinin (NKC) yaygın olarak kullanılması T1 eşik değerini yalnız prognostik değer olarak değil aynı zamanda NKC için uygunluk kriteri olarak önemli hale getirdi. Hafez ve ark. tarafından yapılan NKC için optimal eşik değer çapını belirledikleri çalışmada 4 cm'den küçük tümörlerin büyük tümörlerden daha iyi sağkalım verdiği gösterildi (96). Son 10 yıl içinde büyük klinik serilerin ışığında 4 cm ve küçük tümörlerde NKC'nin etkili ve güvenle uygulandığı gösterildi (96,97). Bu çalışmaların sonucunda 2002 TNM sınıflamasında 4 cm eşik değer alınarak T1 kategorisi T1a ve T1b olarak değiştirildi (98). 4 cm'den küçük tümörlerde NKC uygulanmasına rağmen; anatomik olarak uygun, yeterli cerrahi sınırın elde edilebildiği büyük tümörlü hastalarda da NKC uygulanabilirliği gösterildi (97). Organa sınırlı hastalık için en son değişiklik T2 tümörleri; 7-10 cm arası T2a ve 10 cm'den büyük tümörleri T2b olarak iki alt gruba ayırarak yapıldı. Çünkü çok sayıda çalışmada 10 cm'lik eşik değerın prognostik açıdan önemli olduğu gösterildi (99).

TNM evrelemedeki bir diğer büyük değişiklik 2009 yılında adrenal metastazlı, venöz trombüslü ve lenfatik tutulumu olan hastalardaki yeniden sınıflandırmadır (100). Yeni sınıflamada aynı taraftaki adrenal bez invazyonu T4 olarak sınıflandırılmıştır ve dissemine hastalık ile aynı yoldan gerçekleştiği için adrenal beze metastaz M1 olarak değerlendirilmiştir. Yapılan birçok çalışma, adrenal bez tutulumunun kötü prognozla seyrettiğini göstermiş ve bu değişikliği desteklemektedir (101,102).

İzole venöz trombüs iyi prognozundan dolayı 2009 TNM evrelemede T3b'den T3a'ya indirilmiştir (103-105).

2002 evrelemesine göre lenf nodu tutulumu tek veya multipl olarak sınıflandırılmıştır ancak bu şekilde sınıflamanın prognostik önem taşımadığı tespit

edilerek biraz daha basitleştirilmiş ve lenf nodu tutulumu var veya yok olmak üzere değiştirilmiştir (100).

Tablo 2.5. Renal Hücreli Karsinomda 2009 TNM sınıflaması

RHK'da TNM Sınıflaması	
T: Primary Tumor	
TX	Primer tümörün varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör saptanamamıştır
T1	Tümör ≤ 7.0 cm ve böbreğe sınırlı
	T1a Tümör ≤ 4.0 cm ve böbreğe sınırlı
	T1b Tümör >4.0 cm ve ≤ 7.0 cm, böbreğe sınırlı
T2	Tümör >7.0 cm ve böbreğe sınırlı
	T2a Tümör >7.0 cm ve ≤ 10.0 cm, böbreğe sınırlı
	T2b Tümör >10.0 cm böbreğe sınırlı
T3	Tümör major venlere veya perinefritik dokuya invaze fakat adrenal bez intakt, gerota fasyasını aşmamış
	T3a Tümör renal ven veya dallarına ve/veya perinefritik yağ dokuya invaze
	T3b Tümör diyafram altındaki vena cavaya yayılmış
	T3c Tümör diyafram üstündeki vena cavaya yayılmış ya da vena cava duvarına invaze
T4	Tümör gerota fasyasını aşmış ya da aynı taraf adrenal bez tutulumu mevcut
N: Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodlarının varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
M: Uzak Metastaz	
MX	Uzak metastaz varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre Gruplaması (AJCC sınıflamasına göre)	
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T1 veya T2 N1 M0, T3 herhangi N M0
Stage IV	T4 herhangi N M0, herhangi T herhangi N M1

2.6. Tedavi

RHK'un genetik ve biyolojisi ile ilgili bilgilerimizin artmasına rağmen, bugün hastalığın tedavisinde tek küratif seçenek radikal nefrektomidir. Bu cerrahinin objektifi tümörü emniyetli bir sağlıklı doku sınırında eksize etmektir. Uzun yıllar bu amaçla basit nefrektomi yapılmış, ancak daha sonraları bunun yeterli olmadığı görülüp, radikal nefrektomi ile değiştirilmiştir (6).

2.6.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi

Açık Radikal Nefrektomi

RHK'daki biyolojik ve genetik ilerlemelere ve buna bağlı ortaya çıkan yeni sistemik tedavilere rağmen, cerrahi, hastalığın küratif tedavisinde tek etkin tedavi yöntemidir. Cerrahinin amacı, yeterli cerrahi sınır korunarak tümörün tamamen çıkartılmasıdır. Radikal nefrektomi (RN) ilk kez 1963'de Robson tarafından tanımlanmıştır (106). Bu ameliyatın klasik tanımında; öncelikle renal arter ve ven bağlanarak kesilmekte, tümörlü böbrek gerota fasyası, ipsilateral adrenal bez ve proksimal üreter birlikte çıkarılmaktadır (107). Tüm vakalarda rutin lenf adenektomi yapılmasıyla ilgili görüş birliği yoktur (6).

RHK'un küratif tedavisi cerrahidir ve radikal nefrektomi altın standart yöntemdir. Radikal cerrahi girişim çeşitli yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Böbrekte bulunan tümörün lokalizasyonuna, yayılımına ve hastanın yapısına bağlı olarak değişir. RN lokalize, erken evre hastalığı olan olguların çoğunu tek başına tedavi etmektedir. Günümüzde RN, büyük boyutlarda tümörü olan; nefron koruyucu cerrahi ya da laparoskopik cerrahi için uygun olmayan olgularda; vena kavaya uzanımı olan komplike tümör trombus varlığında; birlikte ek başka cerrahi girişimin gerektiği (örneğin renal arter stenozu gibi) ya da tek organ metastazının olduğu ve metastatektomi de yapılması planlanan olgularda yapılmaktadır (108). RN sonrası 5 yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalık için %75-95, perinefrik yağ veya adrenal tutulumu olanlar için %65-80, vena kava trombusu olanlar için %40-60, lenf nodu tutulumu olanlar için %10-20 ve metastatik hastalığı olanlar için ise 0-5%'dir (109).

RHK'a bağı ipsilateral adrenal tutulumu %1,2-10 olarak bildirilmiştir (110). Adrenalektomi yapılması mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmak için RN'nin bir parçası olarak yapılmaktadır. Adrenal tutulum insidansı, artan tümör evresi ile birlikte ve tümörün böbrek üst polünden köken alması durumlarında artmaktadır (111,112). Ancak, günümüzde USG ve BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla kullanılmasına bağı olarak, daha çok sayıda küçük boyutta rastlantısal RHK olgusu saptandığı için, özellikle radyolojik olarak adrenalde belirgin yayılımı olmayan, lokalize, düşük evreli ve böbrek üst polünden köken almamış tümör olgularında RN ile birlikte adrenalektomi yapılması önerilmemektedir (110,112).

Adrenal, gerota fasyası içinde perirenal yağ dokusundan fibröz bir septum ile ayrılır bu yüzden RN sırasında yerinde bırakılması mümkündür. Adrenalektominin yapılmaması operasyon süresini kısalttığı gibi özellikle sağ taraftaki operasyonlarda adrenalektomi ile adrenal venden kaynaklanabilecek kanamalar da önlenmiş olur. RHK'da adrenal yayılımı direkt, hematojen ya da lenfojen yollarla olabilir. Radikal nefrektomiden en fazla fayda sağlayacak olan grubun aynı taraf adrenalinde metastazı olanların olacağı tartışmasızdır. Adrenalde tümörün direkt yayılım dışında saptanmış olması durumunda hastalığın sistemik olduğunun hatırlanması gerekir ve bunlara yapılacak adrenalektomi yalnızca palyatif amaçlı olur (73).

RN sırasında adrenalektominin yapılması genel olarak iki nedene bağlanır; adrenal bezin böbreğe olan yakınlığı ve standart görüntüleme yöntemlerine karşın adrenal tutulumunun günümüzde net olarak ortaya konamamasıdır. BT'de adrenal bezin izlenememesi, itilmiş olarak saptanması ya da büyümüş olarak saptanması halinde radikal cerrahiye adrenalektominin de eklenmesi önerilir. Bu olguların ancak %26'sında tutulumun olduğu saptanmıştır (113).

RHK'da RN ile birlikte lenfadenektominin yapılması konusunda değişik görüşler vardır. Lenfadenektominin mutlaka yapılmasını savunanlar genellikle üstte diyafragma krusundan, aşağıda aort bifürkasyonuna kadar uzanan tüm lenf bezlerinin çıkarılması gerektiğini belirtirler. Yaygın olarak yapılacak olan bir lenf nodu diseksiyonu ile daha fazla miktarda mikrometastatik lenf nodları saptanabilecek ve bu da sağkalımın artmasına neden olabilecektir (114). Lenf nodu pozitif olan olguların yaklaşık %20'si 5 yıl süre ile yaşamaktadırlar (115). Yalnızca bölgesel lenf

bezlerinde metastazı olan olgularda lenf nodu diseksiyonu yapılmasının küratif potansiyeli olabilir. Pozitif nodların insidansı cerrahi rezeksiyonun sınırlarına, patolojik incelemenin doğruluğuna ve hastalığın evresine bağlıdır (113). Başka bir yerde metastatik yayılım saptanmamış olguların %7,5- 22,5'inde pozitif lenf nodları saptanmaktadır (115). Klinik evre T1-3 N0 M0 RHK olgularında kuşkulandırılmayan lenf nodu tutulum insidansı %3,3 olarak bildirilmiştir. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Genitoüriner grubu çalışmasında lenfadenektomi yapılmasının perioperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmadığı saptanmıştır ancak lenf nodu yapılan grupla, yapılmayan grup arasında prognoz farkı gözlenmemiştir (116). Lokalize RHK olup da, RN öncesi radyolojik incelemelerde patolojik görünümlü lenf nodu tutulumu olmayan olgulardan RN ile birlikte lenfadenektomi yapılan ve yapılmayanların 5-yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur (sırasıyla %79 ve %78). Bundan dolayı günümüzde radyolojik olarak saptanmayan ve palpe edilemeyen lenf nodu olan, olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (107,117).

Radikal cerrahi sonrasında lokal rekürrens %1-2 gibi çok ender görülen bir durumdur. Bu klinik sorunun saptanması kötü bir prognozu ifade eder. Günümüzde bu durumun standart bir tedavisi de tanımlanmamıştır. Ancak nüks kitle için agresif cerrahi önerilir. Bu agresif cerrahi sırasında da cerrahi sınırlarda tümörün izlenmemesine kadar eksizyon yapılmalıdır. Eğer negatif cerrahi sınır sağlanamaz ise bu hastaların intraoperatif radyoterapiden fayda göreceği düşünülebilir. Son zamanlarda bu lokal nükslerde cerrahi ve sonrasında uygulanan biyolojik tedavilerle olumlu yanıtların alındığı gösterilmiştir. Renal fossadaki lokal rekürren tümörlerin, metastaz özellikleri gösteren tümörlerdeki biyolojik davranışı gösterdiği, lokal ve/veya uzak yayılım yaptığı bilinir. Bu nedenle de cerrahi + biyolojik tedavilerin en uygun seçenek olduğu düşünülür (73).

RHK'un vena cava inferiora (VKI) tümör trombüsü olarak yayılımı, RN yapılan olguların %4-10'unda saptanmaktadır (118). VKI tutulumu ilk kez 1688'de Blancardus tarafından tanımlanmıştır (119). Nefrektomi sırasında venakavotomi yapılarak tümör trombüsünün çıkarılmasını ise Berg 1923'de tanımlamıştır (120). Böbrek tümörlerinde renal ven tutulumunun sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (121). Subhepatik trombüsü olanlarda 5-yıllık sağkalımın %35,

intrahepatik trombüslerde %18 ve atrial trombüslerde %0 olduğu bildirilmiştir (122). Bazı yazarlar da trombüsün prognozu etkilemediğini, asıl belirleyici faktörün tümör evresi olduğunu savunurlar (123). Bununla birlikte trombüsün ven duvarına direkt invazyonu üste uzanmasından daha önemli bir prognostik faktördür ve tümör evrelemede mutlaka belirtilmelidir (118). Vena kavada trombüsü ve sistemik metastazları olan olgularda cerrahinin rolü tartışmalıdır (124). Bu olgularda kaval obstrüksiyona bağlı semptomlar şiddetli ise ya da girişimde bulunulmadığında erken dönemde hastanın kaybedileceği düşünülüyorsa bu hastalarda cerrahi yapılmalıdır. VKI duvarını invaze etmiş tümörlerde bile agresif rezeksiyon yapılmasının sağkalım üzerine olumlu etki yapacağı düşünülmektedir (118). En iyi sağkalım vena kavada serbest olarak yüzmekte olan trombüsü olan olgularda saptanmaktadır. Bu olgularda 5-yıllık sağkalım %30 olarak bildirilmiştir (125). Nodal tutulum ve uzak metastaz olmadan oluşan trombüsler cerrahi olarak tedavi edilebilirler. Tümör VKI duvarına invaze olduğunda sağkalım cerrahi rezeksiyonun tam olmasına bağlıdır (118). Vena kavadaki trombüse bağlı oluşabilecek pulmoner emboliyi önlemek için suprarenal VKI'a tümör filtresi takılabilmektedir (126).

Açık Parsiyel Nefrektomi

Son yıllarda özellikle rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu tümörlerde RN'ye alternatif olarak tanımlanan parsiyel nefrektomi diğer adıyla nefron koruyucu cerrahi bu tümörlerin tedavisinde önemli bir gelişmedir. Parsiyel nefrektomi ameliyatında (PN) renal tümörün tamamen rezeksiyonu ve geride mümkün olduğunca çok fonksiyonel parankimin bırakılması amaçlanır. RHK için PN yapılmasında çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Bunlar basit enükleasyon, polar segmental nefrektomi, kama (wedge) rezeksiyon, transvers rezeksiyon ve ekstrakorporeal PN sonrası otoplantasyon yapılmasıdır. Bu yöntemlerde, erken vasküler kontrol yapılır, iskemik renal hasardan kaçınılır, tümörle birlikte birkaç milimetrelik normal parankim de çıkarılarak toplayıcı sistem tam olarak kapatılır, dikkatli hemostaz yapılır ve böbrekte oluşan defekt yağ, fasya, periton ile kapatılır. Ameliyat sırasında USG, özellikle intrarenal yerleşimli, palpe edilemeyen tümörlerin lokalizasyonunu belirlemede oldukça yararlıdır. Lenf nodu metastazı varlığında PN yapılması uygun değildir, çünkü bu olgularda prognoz kötüdür. Büyük ve kuşkulu

lenf nodlarına renal parankim rezeksiyonuna başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. PN sonrası kalan parankimde tümör şüphesi var ise biyopsi yapılabilir. Eğer pozitif biyopsi saptanırsa ek olarak biraz daha renal doku eksize edilmelidir (18,73).

Günümüzde NKC yapılması genellikle 4 cm ve daha küçük tümörlerde önerilmesine karşın, egzofitik ve periferik yerleşimli, dikkatli seçilmiş olgularda 7 cm'den küçük tümörlere de yapılmasının uygun olabileceğine dair görüşler vardır (127). Tümör boyutu 4 cm ve daha küçük olan tümörlerde NKC yapılması sonrası 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %95 olarak bildirilmiştir. Bu da aynı tümörlere RN yapılmasının sonuçları ile benzerlik göstermektedir (73). Parsiyel nefrektomi sonrası literatürdeki lokal rekürrens oranları %0-12 arasındadır (128,129). 4 cm altındaki tümörler göz önüne alındığında insidans ise %0-3 olarak bildirilmektedir (129). Buradan yola çıkılarak 4 cm altındaki tümörlerde PN yapılması güvenli bulunmaktadır.

NKC'nin en önemli avantajları başarılı kanser kontrolü ve renal parankimin korunmasıdır. Küçük boyutlu rastlantısal RHK'ların artmış prevalansına ve artan cerrahi deneyime bağlı olarak, komplikasyon oranı belirgin olarak azalmış ve günümüzde RN ve PN komplikasyon oranları arasında fark kalmamıştır.

Tablo 2.6. Parsiyel nefrektomi endikasyonları

Kesin	Rölatif	Elektif
1) Soliter böbrekteki tümörler 2) Bilateral renal tümörler 3) Şiddetli böbrek yetmezliği	1) Karşı böbrekte hastalık olması a) Nefrolitiazis b) Geçirilmiş rekürren piyelonefrit c) Hafif-Orta dereceli böbrek yetmezliği d) Üreteropelvik bileşke darlığı e) Vezikoureteral reflü 2) Böbrek yetmezliğine yol açabilen hastalık olması a) Diyabetes mellitus b) Hipertansiyon 3) Multifokal hastalık ya da alta yatan genetik sendrom olması a) Papiller RHK b) Von Hippel-Lindau hastalığı	1) 4 cm'den küçük kitle 2) Genç, sağlıklı kişiler 3) Böbrekte periferik yerleşimli tümörler

Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Günümüzde laparoskopik girişimler giderek artmakta, ürolojik tümörlerde ve özellikle RHK'da uygulanmaktadır. Özellikle laparoskopik RN'nin (LRN) popülerite kazanması ile birlikte, NKC için uygun olmayan erken evre tümörlerde (T1-2N0M0) önerilmektedir. Lenf nodu pozitif olan, vena kavada trombusu olan hastalarda LRN uygun değildir. Azalmış postoperatif ağrı, iyileşmenin daha hızlı olması, azalmış hastanede kalma süresi ve azalmış kan kaybı LRN'nin açık cerrahiye olan avantajları arasında sayılabilir (73).

LRN transperitoneal ya da retroperitoneal yaklaşımlarla yapılabilmektedir. Renal hiler kontrol ve operasyon süresi retroperitonoskopik yaklaşımda daha kısadır ancak hastanın sağkalımı, kan kaybı, hastanede kalma süresi, intraoperatif komplikasyonlar ve postoperatif analjezik gereksinimi açısından benzerdirler (73).

Laparoskopik ve açık RN arasında onkolojik açıdan herhangi bir fark bildirilmemiştir (130,131). Operasyonun en önemli dezavantajları kullanılan ekipmanın pahalı olması ve laparoskopik konusunda yetişmiş cerrahi ekibin

gerekliliğidir. Hangi hastaların laparoskopik için uygun olacağı hastanın durumuna ve RN'ye göre daha uzun sürmesi nedeniyle genel anestezi riski de göz önüne alınarak belirlenmektedir (73).

Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Her ne kadar açık PN böbrek tümörlerinin NKC'sinde altın standart ise de, laparoskopik PN (LPN) günümüzde seçilmiş olgularda giderek artan sıklıkla yapılmaktadır. LPN daha çok göreceli olarak küçük ve periferik yerleşimli böbrek tümörlerinde uygulanan etkili ve minimal invazif bir yöntemdir. LPN sonrası postoperatif narkotik kullanımı daha azalmış olmakta, hastalar daha erken dönemde hastaneden taburcu olabilmekte ve daha hızlı iyileşmektedirler (132,133).

LPN, açık cerrahiye bir alternatif olarak özellikle 4 cm'den küçük tümörlerde minimal invaziv olması ve nefron koruyucu olması gibi çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Ancak, laparoskopik yaklaşım daha uzun sıcak iskemik süresine ve daha çok majör intraoperatif komplikasyon oranlarına sahiptir. LPN'nin uzun dönem onkolojik sonuçları bilinmemektedir (73).

Ablatif Tedaviler

Yaşlanan popülasyon ve renal tümörlerin gittikçe daha erken evrelerde ve insidental olarak saptanması ile birlikte cerrahi için uygun olmayan hastaların sayısında da belirgin bir artış olmuştur. Yaşlı ve çok sayıda komorbiditesi olan hastalarda bu lezyonların tedavisi için gelişen yöntemlerden biri de minimal invazif girişimler olmuştur. Kriyoablasyon, radyofrekans ablasyonu ve yüksek enerjili odaklanmış ultrason (HIFU) gibi ablasyon yöntemleri RHK'ların tedavisinde kullanılmaktadır.

Laparoskopik renal kriyoablasyon 1990'ların başından beri başarı ile uygulanmakta olup, kısa ve orta dönem sonuçları çok iyidir (134).

Radyofrekans ablasyon (RFA) önce karaciğer tümörlerinin tedavisinde başarıyla kullanılmış, ardından laparoskopik ya da perkütan yolla böbrek tümörlerinin ablasyon tedavisinde alternatif bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (135).

Günümüzde en çok kullanılan, renal kryoablasyon tekniğinde, tümörlü doku (-20) dereceye kadar soğutulur ve ardından çözülür. Kryoablasyon açık veya tercihen laparoskopik olarak gerçekleştirilmektedir. 3'cm den küçük tümörü olan yaşlı hastalarda kullanımı önerilmektedir. Uzun dönem sonuçları mevcut olmasa da orta dönemde nefrektomi yapılması gereken hasta sayısı %5 civarındadır (136).

Her ne kadar henüz sınırlı klinik bilgi ve sınırlı izlem sürelerine sahip olsalar da, gelişmekte ve deneysel aşamada olan bu minimal invazif tedavi yöntemleri standart yöntemlere göre daha kısa sürede iyileşme, daha iyi kozmetik sonuç, azalmış postoperatif ağrı ve sağlam renal parankimin korunması gibi renal tümörleri insitu olarak tedavi ederek morbiditeyi azaltacak bazı avantajlar sağlamaktadır. Bu teknolojiler özellikle küçük renal tümörlerde kullanıldıklarında düşük komplikasyon oranlarına sahiptirler. Uzun dönem onkolojik etkinliklerini değerlendirebilmek için, uzun izlem süreli başka çalışmalara gereksinim vardır. Literatürde yeterli sayıda yapılmış olan RN, NKC, laparoskopik yaklaşımlar ya da minimal invaziv yöntemleri karşılaştıran prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar henüz yoktur. Bundan ötürü birçok yayın retrospektif serilerdeki bulguları ve klinik deneyimleri aktarmaktadır (73).

2.6.2. Metastatik Hastalığın Tedavisi

RHK'da çoklu ilaç rezistan-1 geninin (mdr-1 geni) bulunması, birçok kemoterapötik ajana dirençli olmasına yol açmaktadır. Radyoterapi RHK'a etkisizdir ancak kemik ve beyin metastazlarının semptomatik tedavisinde yararlıdır. Metastatik olguların ortanca sağkalımları 6-8 ay, 5 yıllık sağkalımları ise <%10 kadardır (73).

Metastatik olgularda nefrektomi sonrası metastazları gerileyen hastalar bildirildiğinden, bugün için kabul gören görüş bu olgularda da nefrektomi yapılması yönündedir (137). Nefrektomi sonrasında metastazların gerilemesi gözlemi uzun yıllar çarpıcı bir biyolojik yanıt olarak görüldüyse de, bu olasılık %1'in altında gelişmektedir (138,139). Ayrıca metastatik hastalıkta nefrektomi yapılmasının ve ardından immünoterapi verilmesinin, sadece immünoterapi verilmesine göre sağkalım avantajı gösterdiği bildirilmiştir. SWOG'un (Southwest Oncology Group) 8949 no'lu klinik çalışmasında immünoterapiye yanıt açısından fark bulunmazken sadece immünoterapi verilen grup ile nefrektomi sonrası immünoterapi verilen grup

arasında anlamlı bir sağkalım avantajı sağlanmıştır (8,1 ay'a karşı, 11,1 ay) (140). Yine EORTC'nin çalışmasında da nefrektomi yapılan grubun sağkalım avantajı gösterdiği bulunmuştur (7 ay'a karşı, 17 ay) (141). Bunun yanında tek metastazı olanlar da ayrı bir grubu oluşturmaktadır. Soliter metastazlı hastalarda da nefrektomiyle beraber tek metastatik odağın cerrahi olarak çıkarılması yaşam süresini uzatmaktadır (142,143). Bu hastalara metastatektomi sonrası adjuvan tedavi vermek gerekmektedir.

İmmünoterapi için histolojik subtip tedaviye yanıtta oldukça önemli bir faktör olmakla kalmayıp immün sisteme dayalı tedavilere yanıtı da etkilemektedir. Şeffaf hücreli tipi immünoterapiye en iyi yanıtı verirken, diğer tipler çoğu kez immünoterapiye dirençli olmaktadır. 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 (144). 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 hastanın performans durumunun iyi oluşu tedaviye yanıtta etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır (145).

İnterferon tedavisi öncesinde yapılan nefrektomi tedaviye yanıt oranlarını belirgin olarak arttırır. Tedavi şeması ile ilgili olarak hergün, haftada 5 gün ya da 2-3 haftalık aralarla 5 ila 10 günlük kürler önerilse de bugün için bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. 10x10 ile 20x10 İÜ / gün arasındaki dozlarla en iyi yanıtın alındığı belirtilmiştir (73).

Hedefe yönelik tedaviler son dönemde klinik kullanıma giren diğer bir tedavi alternatifidir. RHK biyolojisinin daha iyi anlaşılabilmiş olması, çeşitli yeni antineoplastik ajanların ortaya konulmasına yol açmıştır. Küçük molekül inhibitörleri olarak adlandırılan bu grup ilaçlar esas olarak büyüme faktör reseptörleri sinyallerini, hücre siklusu düzenleyici faktörleri ve anjiogenezi hedef almaktadır. Metastatik RHK tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin etkinliğinin konvansiyonel immünoterapiye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hedefe yönelik ajanların immünoterapi ile kombinasyonu ve bu ajanların birbirleri ile kombine edilerek çoklu hedefe yönelik tedavi arayışları devam etmektedir (146-148).

2.7. Prognostik Faktörler ve Sağkalım Ölçütleri

RHK, konvansiyonel kemoterapiye yanıt vermez ve genitoüriner kanserler içinde en mortal seyredenidir (149). Böbreğe sınırlı hastalıkta sağkalım %90'a yaklaşırken metastatik hastalıkta %5 civarındadır. Hastaların yaklaşık %25'i lokal ileri veya metastatik hastalıkla başvurur. Başlangıçta lokal hastalığı olanlarda bile %20-30 arasında sistemik metastaz gelişebilir (150).

Evrelendirme sistemlerinde daha önce tartışılan sınırlı prognostik değerlerin başlıca nedenlerinden biri, hastaları sınıflandırmadaki büyük orandaki heterojenite olduğu kadar, sistemlerin birçok prediktif faktörü göz önüne alamamasıdır. Araştırmacılar TNM evrelendirme sisteminin yanı sıra başka prognostik faktörler de göstermişlerdir (151).

RHK için önemli prognostik faktörler, hastayla ilgili semptom ve bulgular, tümörle ilgili faktörler ve laboratuvar bulgularından oluşmaktadır. Bunlar arasında patolojik evre, tümör çapı, nükleer grade ve histolojik subtip gibi tümöre bağlı faktörler en önemlileridir (14,15,16).

2.7.1. Hasta ile İlgili Faktörler

Hasta ile ilgili faktörler denince ilk akla gelen, hastanın semptomatik olup olmamasıdır. Lokal veya sistemik semptomları olan hastalar, insidental olarak tanı konan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir (14,91,152). Bunun yanı sıra, kaşeksi semptomları (Kilo kaybı, anoreksi, genel sağlık durumunda bozulma (Karfonsky skalası ya da Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status) olması da hem lokalize hem de metastatik hastalıkta kötü prognoz ile ilişkilidir (12,152,153).

Metastatik hastalıkta ise metastaz sayısı ve yerleşimi, anemi, hiperkalsemi ve trombositoz prognostik değeri olan verilerdir (151). Trombositoz güçlü bir prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada lokalize ve metastatik RHK'da trombosit sayısının; tümör evresi, grade'i, boyutu, renal ven tutulumu, perinefritik yağ invazyonu, nodal tutulum ve uzak metastaz ile net ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Beş yıllık yaşam süresi trombosit sayısı 450.000'den az olanlarda %70 iken, 450000 ve üzerinde trombosit sayısı olan olgularda %38 bulunmuştur (13). Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde yapılan bir çalışmada da trombosit sayısı 400.000'in üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalımın 45.2 ay, kontrol grubunda ise 76.6 ay olduğu gösterilmiştir (154).

Hastalarla ilişkili başka prognostik faktörler arasında, anemi (kadınlarda Hb değerinin < 10g/dl, erkeklerde <12 g/dl olması), hiperkalsemi, alkalen fosfataz yüksekliği, CRP (C-reaktif protein) yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızının 30 mm/saatin altında olması RHK'lu hastalarda daha kötü sağkalıma işaret eder (155).

2.7.2. Tümör ile İlişkili Prognostik Faktörler

Tümör Evresi

Tümörün anatomik yayılımını gösterir ve RHK'da en önemli prognostik faktörlerden biridir (156). 2002 TNM evrelendirmesine göre 5 yıllık kansere özgü sağkalım pT1a'da %97 iken, pT4 hastalarda %20'ye düşmektedir. Lenf nodu metastazı kötü prognostik faktör olup, 5 yıllık sağkalım % 5-30, 10 yıllık sağkalım ise % 0-5 arasında belirtilmektedir. Uzak metastazlar için sağkalım sırasıyla 1 yıl, 5 yıl ve 10 yıl için %50, %5-30 ve %0-5'dir (145,157).

Tümörün organ sınırlılığı kadar büyüklüğü de önemlidir. 5 yıllık yaşam beklentisi 5 cm altı, 5-10 cm ve 10 cm üzeri tümör boyutlarında %84, %50, ve %0 olarak belirtilmektedir (158). T1 tümör sınırının 7 cm olarak belirlenmesi tartışma konusudur. Çeşitli çalışmalarda üst sınır olarak 4.5, 5, 5.5, 8 ve 10 cm değerleri önerilmiştir (159). Nefron koruyucu cerrahinin yaygınlaşması ile son 10 yıl içinde 4 cm altındaki tümörlerde çok iyi sağkalım olduğu gözlenmiştir (96,97).

Tümör Histolojisi ile İlgili Faktörler

RHK oldukça heterojen bir tümördür. Bu yüzden RHK alt tipleri de oldukça heterojen bir davranış şekli göstermektedirler. Papiller ve kromofob alt tipleri %15-20 kadar bir kısmı oluşturmakla birlikte prognozlarının daha iyi olduğu bilinmektedir (46). Papiller RHK iki alt tipe ayrılmakta olup prognozları açısından kesin bir fikir birliği yoktur. Tip 1 daha az agresif özelliktedir. Tip II varlığı ise bağımsız kötü prognostik gösterge olarak belirtilmiştir (42). Kromofob tip RHK'ların %5'lik kısmını oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda prognozu en iyi olan tip olarak belirtilmektedir

(160,161). Bununla beraber özellikle collecting duct karsinoma başta olmak üzere, kromofob ve papiller tipler immünoterapiye iyi yanıt vermezler (162). RHK'un en kötü prognozlu tiplerinden biri olan collecting duct karsinomada ortalama yaşam süresi 11,5 ay kadardır (163).

Kesin bir görüş birliği olan tek nokta; Bellini ya da toplayıcı kanal renal karsinomanın agresif ve kötü prognozlu bir tip olduğudur. Tüm RHK'ların %1'ini oluşturur ve erken dönemde metastaz yaparlar (163). Renal medüller karsinom genç zencilerde ve orak hücreli anemisi olanlarda görülen ve çok kötü prognozu olan bir alt tipidir (51).

Tümör Grade'i

Tümör gradelendirilmesi için çok sayıda sistem önerilmiş ve kullanılmıştır. Değerlendirme için nükleer büyüklük ve morfolojinin yanı sıra nükleolus varlığı ya da yokluğuna bakılmaktadır. Her ne kadar gözlemciler arasında farklar yaratan bir antite olmasına rağmen, pek çok çalışmada grade ile prognoz arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bugün en çok kullanılan Fuhrman sistemi olup, bu sistem, çekirdek ve çekirdekçik büyüklüğü ile şeklinin değerlendirilmesine dayanır (61). Fuhrman orijinal makalesinde 5 yıllık sağ kalım için sırasıyla 1-4 grade için %64, %34, %31 ve %10 oranlarını bildirmiştir. Tsui ve arkadaşları derece 1, 2-3 ve 4 için beş yıllık kansere özgü sağkalım süresini sırasıyla %89, %65, %46 olarak bulmuşlardır (164).

Fuhrman grade'leme sistemine getirilebilecek bir düzeltme de hem belirlenmesi zor hem de sağkalım belirteci olma özelliği daha az belirgin olan orta grade'in kaldırılarak 1-2 ve 3-4 olarak 2 nükleer grade olmasıdır. Bu düzenlemeyi savunanlar en büyük sağkalım değişikliğinin grade 1 ve 4 arasında olduğunu işaret etmektedirler (165).

1997 yılında yapılan AJCC toplantısında üç basamaklı gradeleme sistemi önerilmiş ve üropatologların nükleer grade ile daha iyi prognostik veri sundukları söylenmiştir. Toplantı sırasında grade 1 ve 2 gruplarının grade 3 ve 4'den daha iyi sağkalım gösterdiği pek çok çalışma ele alınmıştır (166). 10 yıllık takip süresi ardından grade 1 ve 2 tümörlerde sağkalım benzer bulunurken grade 3 tümörlere göre anlamlı olarak daha iyidir. Toplantıda Tsui ve ark. yaptığı çalışma da (164)

tekrar ele alınmış; RHK için Cox risk modeli kullanılarak ECOG PS, primer tümör evresi ve nükleer grade kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu modelde grade 3 ve 4 tümörler birleştirildiğinde nükleer grade bağımsız bir sağkalım belirteci olarak ortaya çıkmıştır.

Yukarıdaki gibi pek çok çalışmada 4 basamaklı grade sistemi yerine 3 basamaklı sistem önerilmekte ve hastaların prognostik belirteci olarak daha başarılı olduğu düşünülmektedir (164,167).

Venöz Tutulum

RHK, yeni tanı konulan olgularda %4-10 arasında venöz sistemi tutmaktadır (103,123). Çeşitli çalışmalarda renal ven ve inferior vena kava tutulumunun benzer prognozda olduğu fakat diyaframı aşan vena kava trombüslerinde prognozda belirgin kötüleşme olduğu saptanmıştır (123). Bazı araştırmacılara göre venöz tutulum kötü prognozu gösterirken (168,169), bazı araştırmacılara göre ise sağkalım farkı oluşturmaz (170). Renal ven duvarını invaze etmeyen ve tam olarak çıkarılan trombüsün prognozu etkilemediği belirtilmektedir (170-172). 3 yıllık kansere özgü sağkalımın trombüs olmayanlarda, renal ven tutulumu olanlarda, diyafram altı vena kava trombüsü olan olgularda ve diyafram üstü vena cava trombüsü olan olgularda sırasıyla %89, %76, %63 ve %23 olduğu belirtilmektedir (123). Metastaz varlığında ise trombüs varlığı ya da yokluğu arasında sağkalım açısından bir fark bulunmamaktadır (123,171). Böbreğe sınırlı hastalıkta renal sinüs venlerine yayılım metastatik hastalığa ilerleme riskini göstermektedir (172).

Lenf Nodu (LN) Tutulumu

Ortalama LN metastazı riski %20 ve 5 yıllık sağ kalım %11-35 arasındadır (173,174). LN tutulumu riski, primer tümörün evresi ve boyutu, renal ven tutulumu ve metastaz durumuna bağlıdır (173-175). Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (175). Buna karşın metastatik hastalık ve renal ven tutulumunda %45'e kadar çıkmaktadır. LN tutulumu olan hastalarda metastatik hastalık bulunma olasılığı 3-4 kat artmaktadır. LN tutulumu olan hastalarda yalnızca metastaz olanlara göre beş yıllık sağkalım daha düşüktür (173-

176). LN diseksiyonu evreleme açısından yararlı iken prognostik değeri tartışmalıdır. EORTC'nin 30881 sayılı lokalize böbrek tümöründe yapılan yalnızca radikal nefrektomi ve nefrektomi ile beraber LN diseksiyonu grupları arasında prognoz farkı gözlenmemiştir (116).

Adrenal Bez Tutulumu

Tanı anında ipsilateral adrenal bez tutulumu %1-2 dir. Adrenal tutulumun hematojen yolla olabildiği gibi, çok invazif bir fenotip göstergesi olabileceği de akılda tutulmalıdır. Adrenal bez tutulumu 2002 TNM evrelemesinde T3a kategorisinde değerlendirilmektedir. 2002 TNM evrelendirmesindeki en çok tartışma yaratan konulardan biri de bu değerlendirmedir. Çünkü adrenal tutulumunun kötü prognoz ile birlikte olduğu bilinmektedir. Han ve arkadaşları 27 olguluk adrenal tutulum olan ve 187 olguluk perirenal yağ tutulumu olan serilerinde adrenal bez tutulumunun daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada adrenal tutulum olan olgularda ortalama sağkalım 12,5 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım %0 iken, perirenal yağ tutulumu olan olgularda ortalama sağkalım 36 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım %36 olarak belirtilmiştir. Adrenal bez tutulumu ile, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık arasında ilişki gözlenmişse de, adrenal tutulumun tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (177).

Metastaz Varlığı

Metastatik hastalıkta prognozu etkileyen faktörler olarak; performans durumu (Karnofsky skalası ya da ECOG), metastazların yeri ve sayısı, metastaz oluşumuna kadar geçen süre, kilo kaybı, birincil basamak kemoterapi, anemi, hiperkalsemi, trombositoz sıralanabilir (178,179). Performans durumu daha kötü olan olguların prognozu daha kötüdür (15,145). ECOG-PS =1 ve üzerinde olan RHK olgularında 5 yıllık sağkalım oranı %51 saptanırken, ECOG-PS=0 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %81 olarak saptanmıştır (15). Tek metastaz varlığında sağkalım daha uzundur (180-182). 12 ay içinde ortaya çıkan metastaz varlığı daha kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir (181,182). Akciğer yerleşimli metastazlarda prognoz diğer

organlarda olan metastazlara göre daha iyidir (182,183). Rezeke edilebilecek durumda olan metastaz varlığında metastazektomi, en iyi sonucu vermektedir. Bu durumda akılda tutulması gereken bir nokta da metastaz büyüklüğünün ve çıkarılabilir olmasının da sağkalım üzerine etkisi olmasıdır. Metastatik hastalıkta Motzer ve arkadaşlarının geliştirdikleri modelde Kanofsky performans skoru düşüklüğü, LDH (Laktat dehidrogenaz) serum düzeyi yüksekliği, hemoglobin düzeyi düşüklüğü, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi yüksekliği ve nefrektomi yapılmamış olması kriterlerine bakarak; 3 kriter ve fazlasının varlığında yüksek risk grubu, 1-2 kriter varlığında orta risk grubu, hiçbir kriterin yokluğunda düşük risk grubu tanımlarını oluşturmuşlardır. Bu gruplar için ortanca sağkalım süresi sırasıyla 4, 10 ve 20 ay olarak belirtilmiştir (145).

Sarkomatoid Elemanların Olması

RHK olgularının %5'inde gözlenen ve yüksek derece yanında "spindle cell" varlığı ile karakterize bir gruptur. Her tip RHK'da sarkomatoid elemanlar gözlenebilir (184). Bu nedenle RHK sınıflamasında sarkomatoid tip terimi terkedilmiştir. RHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (166,184). Yapılan bir çalışmada sarkomatoid elemanlı RHK'da 5 ve 10 yıllık yaşam süresi %22 ve %13 olarak saptanmıştır (185).

Tümör Nekrozu Varlığı

Amin ve arkadaşları histolojik nekroz olan olgularda RHK'ya bağlı üç kat daha fazla ölüm olduğunu göstermişlerdir (160). Mayo Klinik çalışmasında ise tek taraflı şeffaf hücreli RHK olgularında tümör nekrozu olanlarda iki kat fazla ölüm oranı saptanmıştır (16).

California Üniversitesi (UCLA) çalışmasında histolojik nekrozun lokalize hastalıkta bağımsız kötü prognostik faktör olduğu metastatik hastalıkta ise önemi olmadığı belirtilmiştir (186).

Toplayıcı Sistem İnvazyonu

Uzzo ve arkadaşları RHK'da toplayıcı sistem invazyonunun T 1-2 tümörler için kötü prognoz göstergesi olduğunu, T3 ve üzeri tümörlerde prognostik anlamı olmadığını göstermişlerdir (187). Palapattu ve arkadaşları ise özellikle T1 tümörlerde daha belirgin olarak toplayıcı sistem invazyonunu bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (188).

Tümör Proliferasyon Belirteçleri

AgNOR ribozomal RNA (Ribonükleik Asit) transkripsiyon aktivitesini ve hücre mitotik aktivitesini gösterir. Bazı yazarlarca prognostik faktör olarak (189,190), bazı yazarlarca ise histolojik derece ile ilgili bir faktör olduğu belirtilmiştir (191).

PCNA geç G1 ve S fazında sentezlenen bir protein olup %10'dan düşük PCNA indeksi iyi prognozu göstermektedir (192,193). D44s ve PCNA ekspresyonunun yok ya da düşük olduğu olgularda yüksek olduğu olgulara göre anlamlı uzun progresyonsuz period saptanmıştır (194). PCNA hastaliksız sağkalım üzerine etkili olup genel sağkalımı predikte etmez (93). Bu konuda yapılan serilerde kullanılan eşik değer değişik olduğu için sonuçların homojen yorumlanarak karşılaştırılması uygun olamamaktadır ve klinikte kullanımı bu nedenle sınırlıdır (156).

Ki67 hücre siklusunun G1 fazında saptanabilmeye başlanan S fazında giderek artan ve mitoz sonrası hızla düşen bir moleküldür. Histolojik derece ve evre ile ilişkili olup güçlü bir proliferasyon göstergesidir (156).

Kemorezistans Belirteçleri

Düşük "Multidrug Resistance 1" (MDR1) ekspresyonu normal böbrekle karşılaştırıldığında kısa hastaliksız sağkalım ve düşük genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (195,196). Bazı yazarlara göre ise MDR1 ekspresyonunun prediktif bir değeri yoktur (197). Yapılan sınırlı çalışmalarda "multidrug resistance associated protein" geni (MRP) ekspresyonu ile klinik sonuçlar arasında ilişki saptanmamıştır (195).

Potansiyel Prognostik Belirteçler

p53, bcl-2 gibi apoptotik belirteçlerin, anjiogenezisi gösteren VEGF'nin (Vasküler endotelyal growth faktör), kromozom anomalilerinin, DNA anöploidisinin, CD44 gibi hücre adezyon moleküllerinin prognostik değeri üzerinde genel bir görüş birliği oluşmamıştır (156).

2.7.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler

Southwest Oncology Group ve EORTC tarafından yapılan çalışmalarda metastatik hastalıkta nefrektominin olumlu etkisi belirtilmektedir. Metastatik RHK olgularında radikal nefrektominin performans durumunda artış ve ortanca sağkalımda %50 oranında artış sağladığı belirtilmektedir (140,141,198). Ayrıca nefrektomi sonrası spontan gerileme izlenen nadir olgular da bildirilmiştir (199).

2.8. Prognostik Algoritmalar

RHK'da prognoz öngörüsü için geliştirilmiş çok sayıda model mevcuttur. Bu modeller başlıca lokalize RHK ve metastatik RHK için geliştirilmiş prognostik modeller olarak iki grupta incelenebilir. Lokal hastalık için geliştirilen modeller de yine kendi aralarında nefrektomi öncesi ve nefrektomi sonrası modeller olarak iki alt grupta incelenebilir. Nefrektomi öncesi modeller prognostik faktörler olarak hasta ve tümöre ait klinik ve radyolojik değişkenleri kullanırlar. Lokalize RHK'da nefrektomi öncesi prognostik öngörü modelleri neoadjuvan tedavi kararı vermede, tedavi şeklinin belirlenmesinde (radikal veya minimal invazif), patolojik evre ve derecenin belirlenemediği olgularda (laparoskopik nefrektomi sonrası morselasyon uygulanmış veya minimal invazif ablatif yöntemlerle tedavi edilen hastalar) ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla kullanılabilir. Nefrektomi sonrası modellerde ise klinik değişkenlere ek olarak patolojik değişkenler de hesaplamalara dahil edilir. Nefrektomi sonrası prognostik öngörü modelleri cerrahi sonrası prognozun öngörüsü ve hastanın bilgilendirilmesi, takip sıklığının planlanması, adjuvan tedavi kararı ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde kullanılabilir. Metastatik hastalık için geliştirilen modeller ise hastaya ait klinik, radyolojik ve anatomik değişkenlere ek olarak nefrektomi yapılmış olup olmaması ve hastanın genel durumu gibi değişkenleri de

kullanılmaktadır. Bu modeller prognozun belirlenmesi, uygun sistemik tedavinin planlanması ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle RHK tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle beraber bu modellerin önemi ve kullanım sıklığı oldukça artmıştır (200).

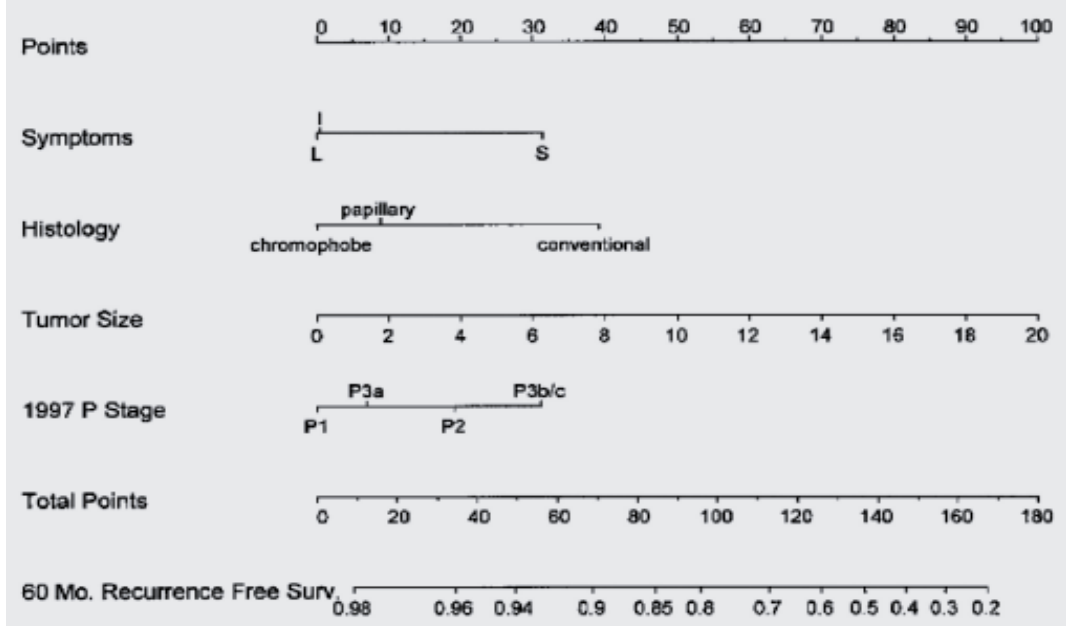
2.8.1. Lokalize RHK’da Prognoz Öngörü Modelleri

Nefrektomi Öncesi Modeller

Bu modellerden birincisi Johns Hopkins Üniversitesi’nde geliştirilen modeldir (201). Bu model RHK hastalarını nüks açısından yüksek ve düşük risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. Bu modelde kullanılan klinik değişkenler başvuru anında hastanın semptomatik olup olmaması ve radyolojik tümör boyutudur. Semptomatik hastalar 1, semptomatik olmayanlar ise 0 puan alır ve bu puan 1.55 katsayısı ile çarpılır. Radyolojik tümör boyutu ise santimetre olarak ölçülür ve 0.19 katsayısı ile çarpılır. Bu iki rakamın toplanması sonucunda elde edilen nüks riski değeri 3 veya daha düşük ise o hasta düşük risk grubunda, 3’den büyük ise yüksek risk grubunda yer alır. Nefrektomi öncesi modellerden ikincisi Avrupa’da çok merkezli bir çalışma ile geliştirilmiştir (202). Bu model aslen Johns Hopkins modelinin çok benzeri olup sadece katsayıları farklıdır.

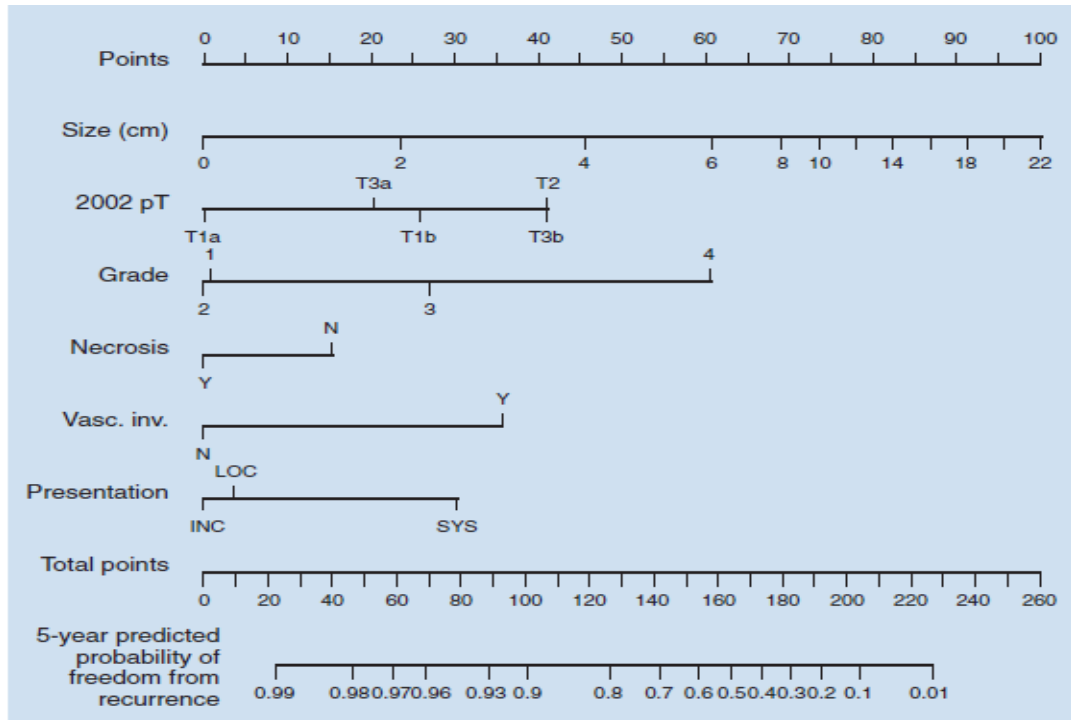
Nefrektomi Sonrası Modeller

Bu modellerden birincisi Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) modelidir (Şekil 2.1) (14).



Şekil 2.1. Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen MSKCC nomogramı

Bu model RHK'da nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Kullanılan prognostik değişkenler 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, tümörün histolojisi (kromofob/papiller/berrak hücreli) ve başvuru anındaki semptomlardır (insidental/lokal/sistemik). Aynı merkez daha sonra sadece berrak hücreli RHK'larda nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogram daha geliştirmiştir (Şekil 2.2) (203). Bu modelde kullanılan değişkenler ise 2002 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, Fuhrman derecesi, nekroz, mikrovasküler invazyon ve semptomlardır (insidental/lokal/sistemik).



Şekil 2.2. Berrak hücreli RHK'da öngörü modeli

University of California Los Angeles'daki (UCLA) araştırmacılar tarafından geliştirilen öngörü modeli ise UCLA Integrated Staging System (UISS) olarak adlandırılmaktadır (15). Bu model RHK'da sağkalım öngörüsünü belirlemeyi amaçlamaktadır ve karar kutularından oluşan bir algoritmadır. Modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, Fuhrman derecesi ve ECOG performans durumu kullanılmaktadır.

Mayo kliniğinde geliştirilen öngörü modeli Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score (SSIGN) olarak adlandırılmaktadır (16). SSIGN modeli berrak hücreli RHK'da sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir algoritmadır ve kullanılan prognostik değişkenler 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T, N, M evreleri, patolojik tümör boyutu, derece ve nekroz olup olmamasıdır. Mayo klinik grubu daha sonra hastalısız sağkalım süresi uzadıkça kansere bağlı sağkalım süresinin de artması nedeniyle SSIGN modelinde nefrektomi sonrası geçen süreyi de hesaba katacak bir değişiklik yapmış ve bu yeni modele dinamik SSIGN (D-SSIGN) adını vermiştir (204). Böylece nefrektomi sonrası geçen sürede değişen riskler hesaba alınarak takip protokolünde düzenlemeler yapılabilmektedir. Montreal Üniversitesinin geliştirdiği model ise RHK'da kansere özgü sağkalımın

belirlenmesini amaçlayan bir nomogramdır (205). Bu modelde 2002 TNM sınıflamasına göre T, N ve M evreleri, tümör boyutu, Fuhrman derecesi ve semptomlar (Asemptomatik, Lokal, Sistemik) kullanılmaktadır.

2.8.2. Metastatik RHK'da Prognoz Öngörü Modelleri

Bu modellerin özellikle hedefe yönelik tedaviler ile metastatik böbrek kanserinde başarılı sonuçlar alınmasıyla birlikte önemleri artmıştır ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Motzer ve arkadaşları metastatik hastalık için MSKCC'de iki ayrı model geliştirmiştir (145,206). Bu modellerden her ikisi de metastatik RHK'da sağkalım öngörüsünü hedefleyen ve hastaları risk gruplarına ayıran algoritmalarıdır. Bunlardan birincisinde kullanılan prognostik faktörler; Karnofsky performans skalasının %80 altında olması, laktat dehidrogenaz düzeyinin normalin 1,5 kat üzerinde olması, hemoglobin düzeyinin normalin altında olması, düzeltilmiş serum kalsiyumunun 10 mg/dl'den büyük olması ve nefrektomi yapılmamış olmasıdır. Diğer modelde ise nefrektomi yapılmamış olması yerine tanı ile interferon alfa tedavisi arasında geçen sürenin 1 yıldan az olması kullanılır.

Mayo klinik tarafından geliştirilen model ise metastatik berrak hücreli RHK nedeniyle sistemik tedavi ve nefrektomi yapılan hastalarda sağkalım öngörüsünü amaçlayan algoritmadır (207). Bu modelde konstitüsyonel semptomlar, kemik metastazı, karaciğer metastazı, multipl metastaz, nefrektomi ile metastaz gelişmesi arasında geçen süre, tam rezeksiyon yapılabilmemiş olması, tümör trombüs seviyesi, nükleer derece ve koagülatif tümör nekrozu kullanılmaktadır.

UCLA tarafından geliştirilen model Survival After Nephrectomy and Immunotherapy (SANI Score) olarak adlandırılmaktadır (208). Bu model metastatik RHK nedeniyle nefrektomi ve interlökin-2 tedavisi almış hastaları sağkalım açısından risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. Bu modelde kullanılan prognostik faktörler lenf nodu tutulumu, konstitüsyonel semptomlar, metastazların yeri (tek kemik veya akciğer v.s tüm diğer), sarkomatoid gelişim olması ve TSH değerini 2 mIU/ L'den yüksek olmasıdır. Son yıllarda prognostik öngörü modellerinin geliştirilmesinde ilginç bir gelişme yaşanmıştır. UCLA'den Kim ve arkadaşları daha önce bu merkezde geliştirilen UISS modeline güncel moleküler prognostik faktörleri

ekleyerek yeni ve güncel bir model oluşturmuştur (209). Bu şekilde geliştirilen “UCLA Integrated Staging System” metastatik RHK’da sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Bu modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T Evresi, ECOG PS, CA9, Vimentin, P53 ve PTEN kullanılmaktadır.

RHK için çok sayıda prognostik faktör bilinmektedir. Bu faktörlerin kullanılması ile oluşturulmuş birçok değişik öngörü modeli mevcuttur. Bu modellerden hangisinin kullanılacağına karar verirken modelin neyi amaçladığına ve hangi değişkenlerden yaralandığına dikkat etmek gereklidir. Modeller nüks riski, hastalısız sağkalım veya genel sağkalımı gösteriyor olabilir. Bazı modeller tüm RHK hastaları için kullanılabilirken diğerleri sadece berrak hücreli RHK için geliştirilmiştir. Nomogramlar her hasta için o hastaya ait kişisel bir değer vermeleri nedeniyle daha kullanışlı olabilir. Seçilecek modelde yararlanılan faktörlere de dikkat edilmesi gerekir. Örnek olarak bazı modellerde 1997 bazılarında ise 2002 TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Yine seçilecek modelin o ülkede valide edilmiş olması önemlidir. Ülkemizde de Üroonkoloji Derneği tarafından RHK için validasyon çalışması yapılmıştır. Günümüzde teknolojik ilerlemelere paralel olarak mevcut prognostik modeller yeni moleküler ve genetik belirteçlerin eklenmesi ile geliştirilmektedir. Bu sayede prognostik modellerin hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın öngörüsü açısından da fayda sağlamaları beklenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kasım 1995 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi veya nefron koruyucu cerrahi yapılan ve patoloji sonucu renal hücreli karsinom rapor edilen 186 hastanın klinik ve demografik verileri incelendi. Hastalara ait klinik, laboratuvar ve patolojik parametreler hasta dosyalarından temin edildi. Düşük evre ve grade'deki hastaların, daha uzun aralıklarla genellikle iki yönlü akciğer grafisi ve batın USG ile gerektiğinde ve şüphe durumunda abdominopelvik ve toraks BT ile takip edildiği, yüksek evre ve grade'deki hastaların ise iki yönlü akciğer grafisi veya toraks BT ve abdominopelvik BT ile daha sık aralıklarla takip edildiği tespit edildi. Ayrıca takiplerde hastalara böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapıldığı belirlendi. Hastalara metastaz taramasında rutin kemik sintigrafisi ve beyin BT çekilmediği şüphe durumunda veya semptomatik hastalarda tercih edildiği görüldü. Hastanın takiplerindeki fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemeleri ve son durumları dosya bilgilerinden, "ENLİL hastane bilgi sisteminden" ve telefonla hastalara ulaşılarak öğrenildi. Dosyalarına, patoloji raporuna ulaşılamayan hastalar ve telefonla görüşülemeyen takipsiz hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların laboratuvar değerleri hasta dosyalarından ve "ENLİL hastane bilgi sisteminden" öğrenildi. 164 hastanın hemoglobin değerine ve trombosit sayısına, 144 hastanın sedimantasyon değerine, 136 hastanın alkalin fosfataz (ALP) düzeyine, 125 hastanın ferritin seviyesine ve 76 hastanın nötrofil ve lenfosit sayılarına ulaşılabildi. Laboratuvar incelemeleri ile ilgili istatistiksel analizler bu hastalar üzerinden yapıldı.

Hastalara ait parametrelerin hastalığın seyrine ilişkin etkisini belirlemek amacıyla, hastaların tüm klinik ve patolojik bilgileriyle Windows için Statistical Package for Social Sciences versiyon 13.0 (SPSS, 13.0) paket programında veri tabanı oluşturuldu. Sağkalım analizleri için kaplan Maier ve cox regresyon analizleri, ikili karşılaştırmalarda ki-kare testleri kullanıldı. Frekans dağılımları ve yüzdelere bakıldı.

Bu çalışma için 22.11.2011 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2011/243 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Kasım 1995-Ocak 2012 tarihleri arasında kliniğimizde böbrekte kitle nedeniyle opere edilen ve patoloji raporuna ulaşılabilen 214 hasta mevcuttu. 186 hastaya radikal nefrektomi (%86,9), 26 hastaya parsiyel nefrektomi (%12,1) yapıldı ve 2 hasta inoperabl (%1) olarak kabul edildi. Radikal nefrektomi yapılan 20 hastanın (%9,3), parsiyel nefrektomi yapılan 8 hastanın (%3,7) patolojisi RHK olmadığı için toplam 28 hasta (%13,0) çalışma dışında bırakıldı. Çalışma dışında bırakılan hastalarda %46,4 onkositom, %17,8 anjiomyolipom, %10,7 renal infarkt, %7,1 ürotelyal kanser ve %18 oranında diğer nedenler saptandı.

Patoloji sonucu RHK olarak rapor edilen toplam 186 hastanın verileri değerlendirildiğinde hastaların, 106'sı erkek (%57), 80'i kadındı (%43). Erkek/Kadın oranı (106/80) 1.32, yaş ortalaması 56,6 (23-82) idi.

Hastaların %39,8'ine başka şikayetlerle yapılan tetkikler sırasında ya da rutin sağlık kontrollerinde insidental olarak tanı konulmuştu. Semptomatik hastaların oranı ise %60,2 idi. Semptomatik hastalardaki en sık şikayetler; %49,5 ile ağrı, %27,4 ile hematüri, %8,1 hastada karında şişlik ve %19,4 hastada sistemik semptomlar idi.

102 hastanın tümörünün sağda (%54,8), 84 hastanın tümörünün ise solda (%45,2) olduğu görüldü. Radyolojik olarak ölçülen ortalama tümör çapı 7,3 cm (1,5-19) iken patolojik tümör boyutu ortalama 7,1 cm (1,5-18) idi. Görüntüleme yöntemlerinde %16,1 hastada kistik komponent izlendi. Tümörün böbrekteki lokalizasyonuna göre dağılımı ise Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Böbrekteki lokalizasyonuna göre tümör dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Üst	54	29,0
Orta	51	27,4
Alt	60	32,3
Yaygın	21	11,3
Toplam	186	100

186 hastanın ortalama takip süresi 47,1 (1-184) ay olup izlem sonunda 40 hastanın (%21,5) tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü. Tanı anında 25 hastada (%13,4) metastatik hastalık mevcutken, 21 hastada (%11,2) sonradan metastaz, 4 hastada lokal nüks (%2,1) geliştiği görüldü.

186 hastanın 25'inde (%13,4) takip sırasında ikincil primer tümör görüldü. En çok eşlik eden tümör 5 hastayla akciğer kanseri (%20) olup diğerleri sırasıyla 3 hasta prostat kanseri (%12), 3 hasta kolon kanseri (%12), 2 hasta mesane tümörü, 2 hasta meme kanseri (%8) idi. Diğer eşlik eden tümörler ise birer hastayla (%4) anjiosarkom, kraniofaranjioma, hepatoselüler kanser, kronik lenfositik lösemi, extremitelerde sarkom, matür kistik teratom, multiple myelom, serviks kanseri, tiroid kanseri ve larinks kanseridir.

TNM evre gruplandırmasına göre ve patolojik tanılara göre hastaların dağılımı Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2. TNM evre gruplandırmasına göre hastaların dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde(%)
Evre 1	79	42,5
Evre 2	38	20,4
Evre 3	42	22,6
Evre 4	27	14,5
Toplam	186	100

Tablo 4.3. Tümör tiplerine göre hasta dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Berrak Hücreli	143	76,9
Papiller	14	7,5
Kromofob	11	5,9
Sınıflanmamış	5	2,7
Diğer	13	7
Toplam	186	100,0

Hastaların patoloji raporlarındaki 2002 ve 2009 evreleme sistemine göre T evresi Tablo 4.4'te, Fuhrman grade'i, perirenal yağ invazyonu, adrenal tutulum, renal ven invazyonu, nekroz, sarkomatoid değişiklik, lenf nodu pozitifliği, toplayıcı sistem invazyonu gibi bulgularına göre dağılımı Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. 2002 ve 2009 TNM evrelemesi T evrelerine göre hastaların dağılımı

2002 TNM	Hasta Sayısı	Yüzde (%)	2009 TNM	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
T1a	39	21,0	T1a	39	21
T1b	44	23,7	T1b	44	23,7
T2	45	24,2	T2a	27	14,5
			T2b	18	9,7
T3a	38	20,4	T3a	44	23,7
T3b	17	9,1	T3b	2	1,1
T4	3	1,6	T4	12	6,5
Toplam	186	100,0	Toplam	186	100

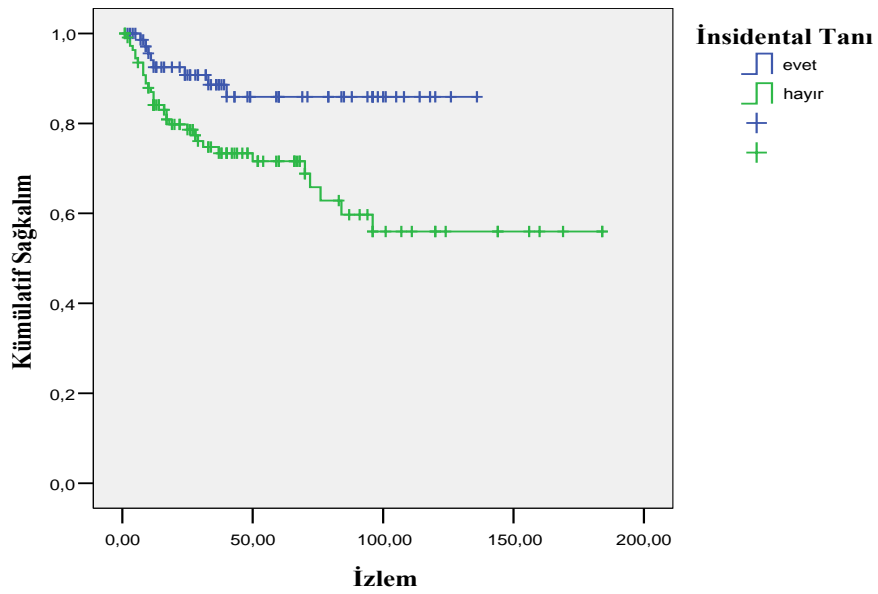
Tablo 4.5. Hastaların patoloji bulgularına göre dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Fuhrman Grade	(n=163)	
1	16	9,8
2	87	53,4
3	42	25,8
4	18	11,0
Perirenal Yağ İnvazyonu	(n=184)	
Var	44	23,9
Yok	140	76,1
Adrenal Tutulum	(n=184)	
Var	9	4,9
Yok	175	95,1
Renal Ven invazyonu	(n=184)	
Var	18	9,8
Yok	166	90,2
Nekroz	(n=184)	
Var	20	10,9
Yok	164	89,1
Sarkomatoid Dif.	(n=184)	
Var	11	6
Yok	173	94
Lenf nodu pozitifliği	(n=186)	
Var	19	10,2
Yok	167	89,8
Toplayıcı Sistem İnv.	(n=184)	
Var	24	13
Yok	160	87

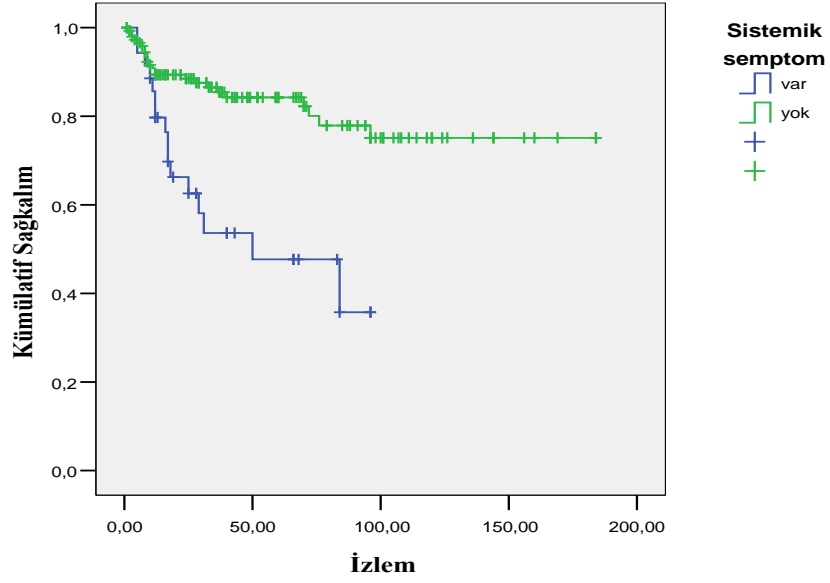
4.2. Genel Sağkalım Analizi

İzlem sonunda hastalığın prognozuna etki edebileceği düşünülen parametreler tek değişkenli (univariate) analizle değerlendirilmiştir.

İnsidental tanı konulan hastalar, başvuruda semptomatik olan hastalara göre sağkalım avantajı göstermiştir ($p=0,005$) (Şekil 4.1). Ayrıca tanı anında sistemik semptomu olan hastalarda sağkalımda belirgin azalma görülmektedir ($p<0,001$) (Şekil 4.2).

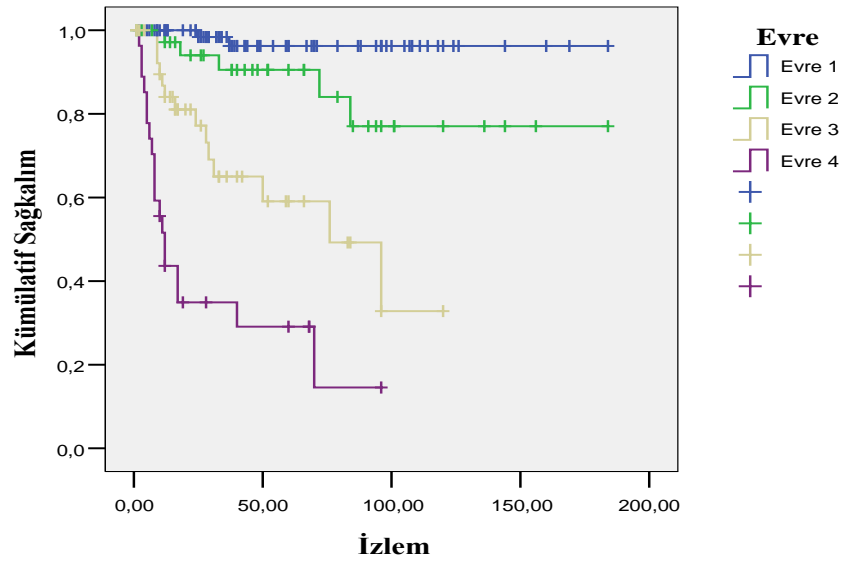


Şekil 4.1. İnsidental saptanan hastalardaki sağkalım eğrisi



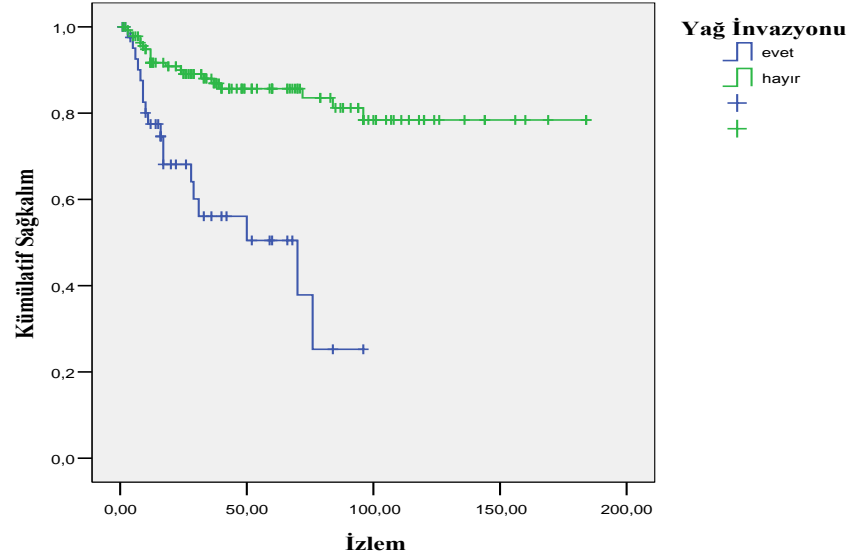
Şekil 4.2. Sistemik semptom varlığındaki sağkalım eğrisi

TNM Evre gruplandırmasına göre Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 hastalardaki 3 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %96, %90, %62, %29 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (Şekil 4.3).



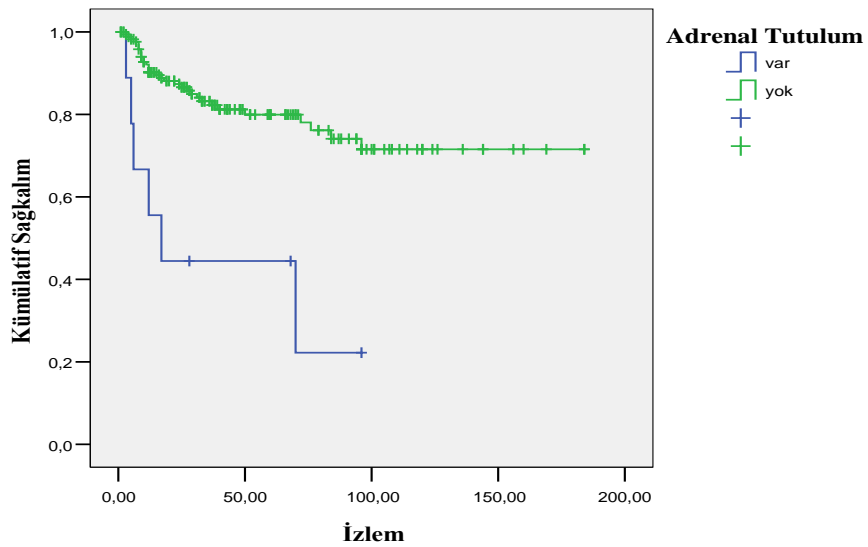
Şekil 4.3. Evrelere göre sağkalım eğrisi

Perinefritik yağ invazyonu olmayan hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi %84 iken perinefritik yağ invazyonu olduğunda %45'lere düşmektedir ($p<0,001$) (Şekil 4.4).



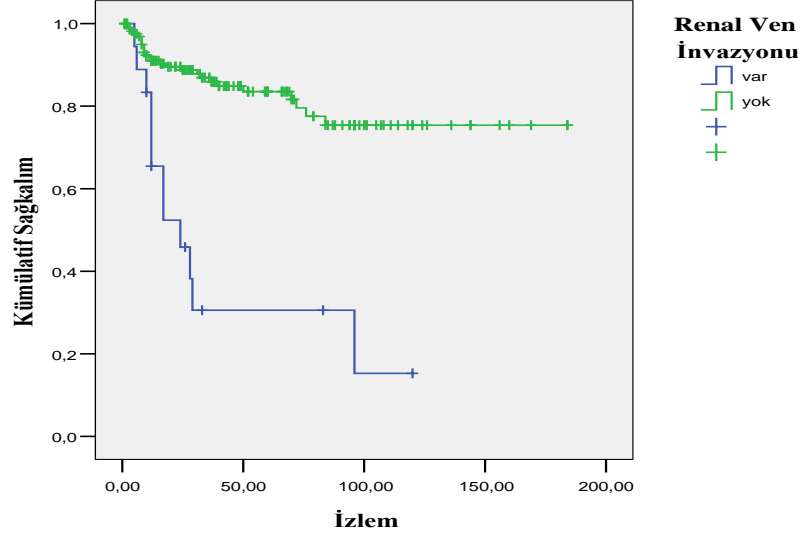
Şekil 4.4. Perinefritik yağ invazyonunun sağkalıma etkisi

Adrenal tutulumu olan hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi %24 iken, adrenal tutulum olmadığında %79'lara yükselmektedir ve istatistiksel olarak önemli derecede anlam ifade etmektedir ($p<0,001$) (Şekil 4.5).



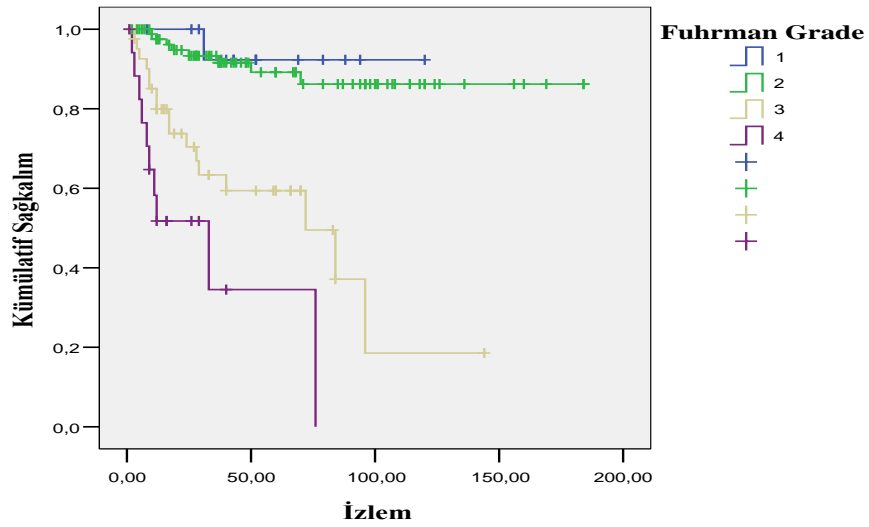
Şekil 4.5. Adrenal tutulum bulunan hastalarda sağkalım grafiği

Renal ven invazyonu mevcut hastaların 3 yıllık yaşam beklentisinin %30, renal ven invazyonu olmayan hastaların ise %85 olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Şekil 4.6).



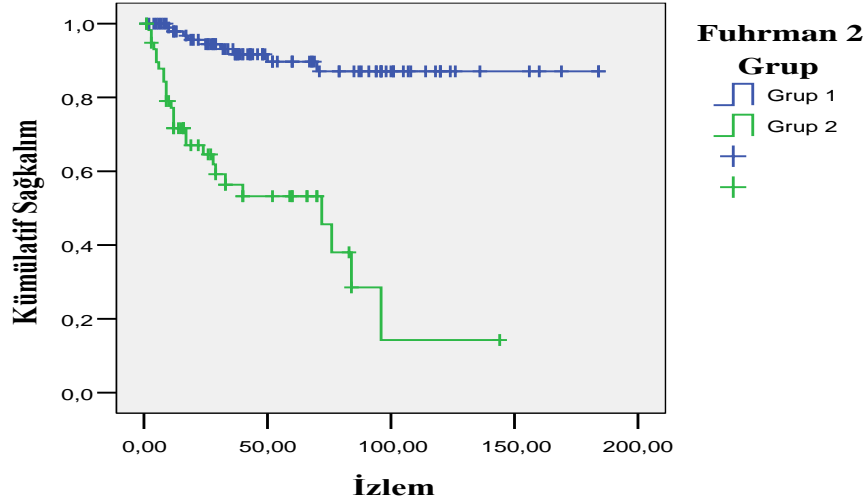
Şekil 4.6. Renal ven invazyonunun sağkalıma etkisi

Fuhrman gradeleme sistemine göre, Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4 için 3 yıllık yaşam beklentisi %92, %90, %60, %34 olup istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.7).



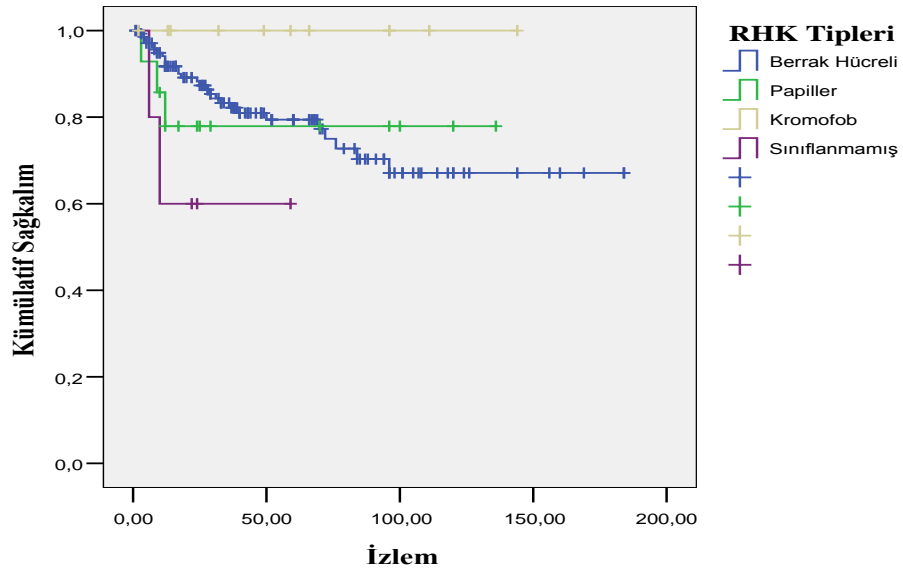
Şekil 4.7. Fuhrman grade'inin sağkalıma etkisi

Fuhrman grade sistemi, Grup 1 (Grade 1 ve Grade 2) ve Grup 2 (Grade 3 ve Grade 4) olarak iki gruba bölünüp sağkalım analizi yapıldığında da yine iki grup arasında anlamlı derecede istatistiksel fark izlenmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.8).



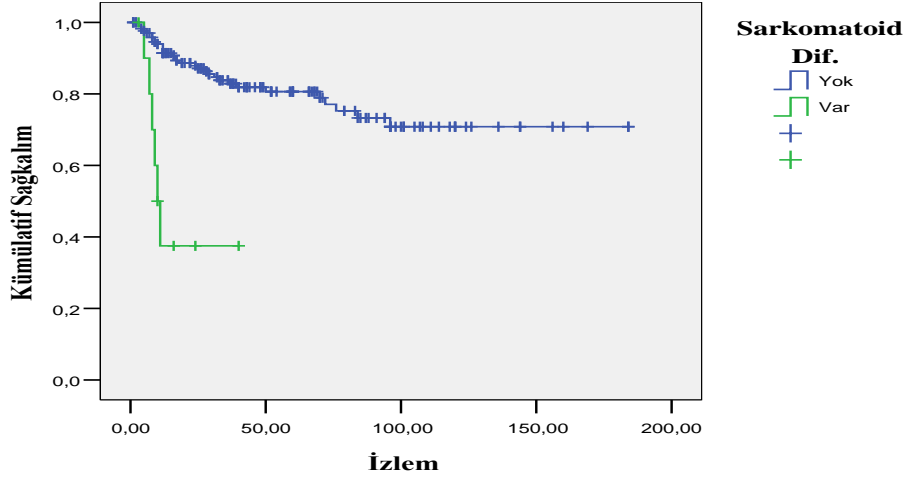
Şekil 4.8. Fuhrman grade'i 2 gruba ayrıldığında görülen sağkalım eğrisi

Renal hücreli karsinomun tiplerine göre sağkalım analizi yapıldığında en iyi prognoza sahip tipin kromofob hücreli ve papiller tip olduğu, daha sonra berrak hücreli tip ve en kötü prognoza sahip tipin sınıflanmamış tip olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,114$) (Şekil 4.9).



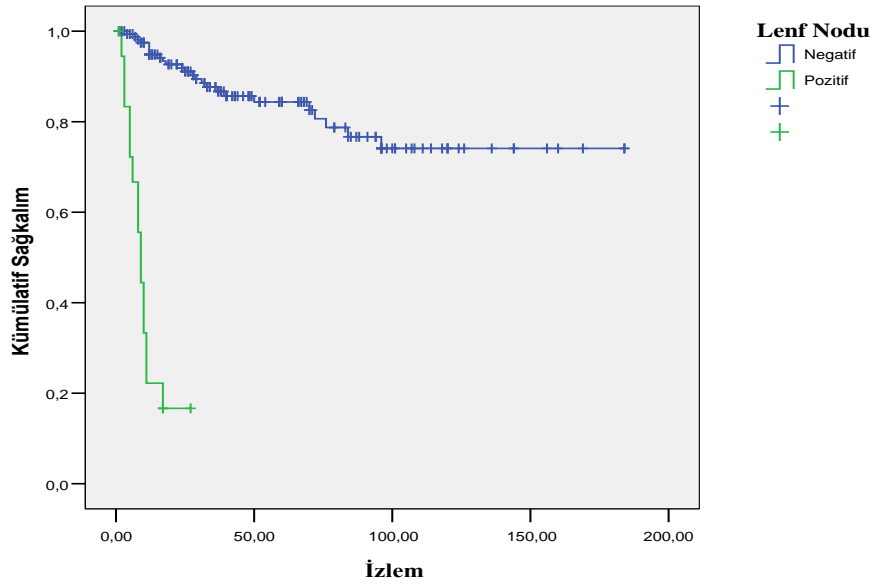
Şekil 4.9. RHK tiplerine göre sağkalım eğrisi

Tümörde sarkomatoid diferansiyasyon görülmesi sağkalımı azaltmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur($p<0,001$) (Şekil 4.10).



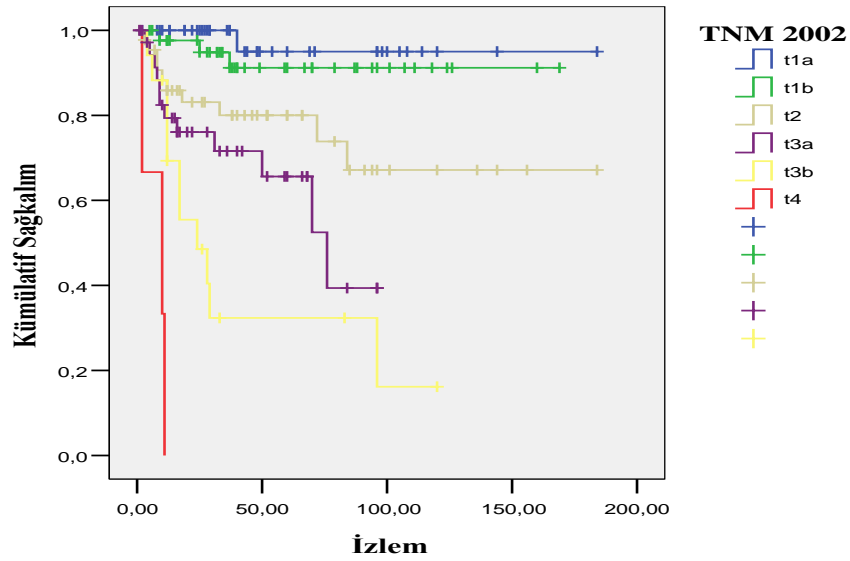
Şekil 4.10. Sarkomatid diferansiyasyonun sağkalım eğrisi

Lenf nodu pozitif hastalarda 1 yıllık sağkalım %22, lenf nodu negatif hastalarda ise 1 yıllık sağkalım %94 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.11).

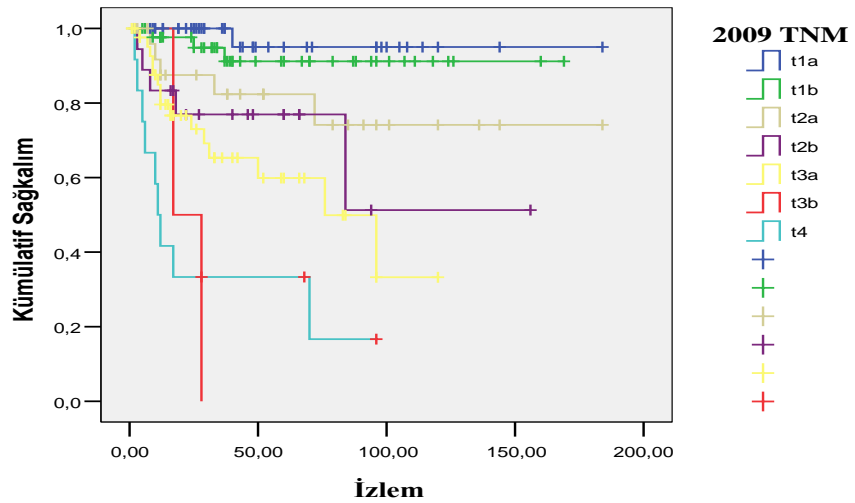


Şekil 4.11. Lenf nodu pozitifliği mevcut hastalarda sağkalım eğrisi

2002 TNM evreleme sistemine göre sadece T evresi bakımından değerlendirildiğinde T1a, T1b, T2, T3a, T3b, T4 için 5 yıllık sağkalım sırasıyla %95, %90, %73, %59, %20 ve %0 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 4.12). 2009 TNM sınıflamasına göre T evreleri yeniden değerlendirildiğinde ise T1a, T1b, T2a, T2b, T3a, T3b, T4 için 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %95, %90, %78, %65, %55, %0, %18 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Şekil 4.13).

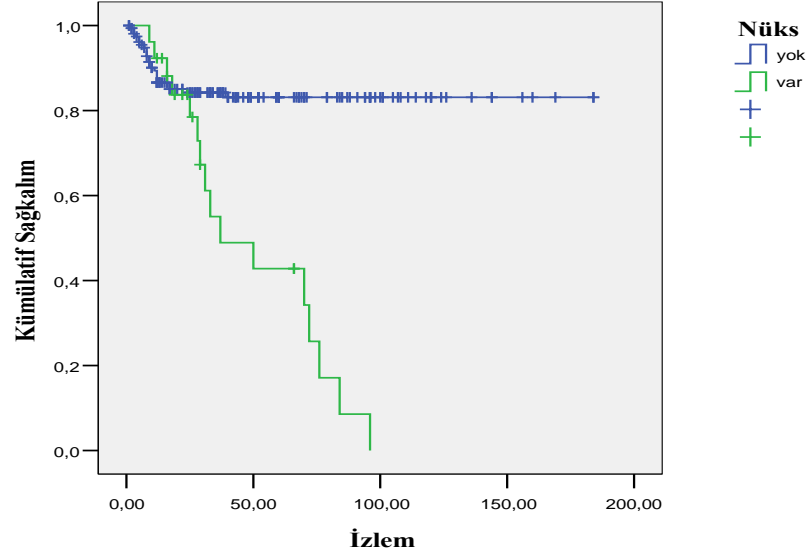


Şekil 4.12. 2002 TNM evrelemesi T evrelerine göre sağkalım eğrisi



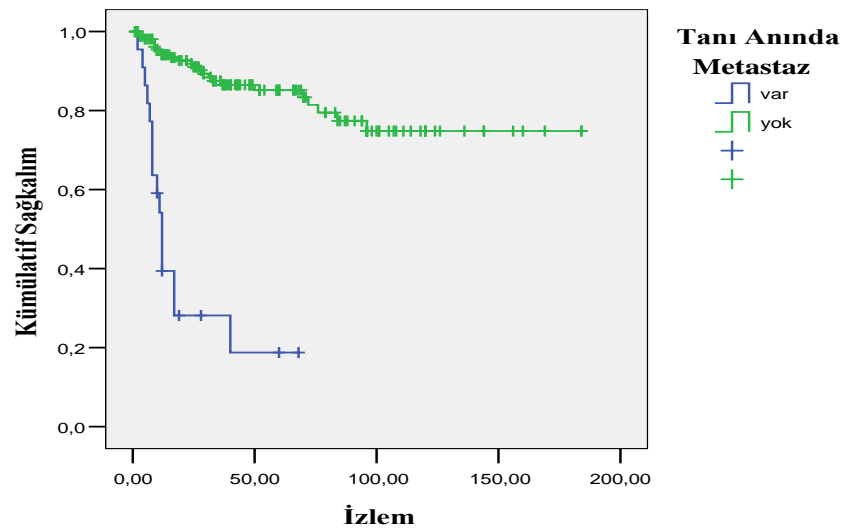
Şekil 4.13. 2009 TNM evrelemesi T evrelerine göre sağkalım eğrisi

Sonradan nüks ya da metastaz gelişen hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi %39 olarak bulunurken, nüks ya da metastaz gelişmeyenlerde %82 olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Sonradan nüks ya da metastaz gelişen hastalarda sağkalım grafiği

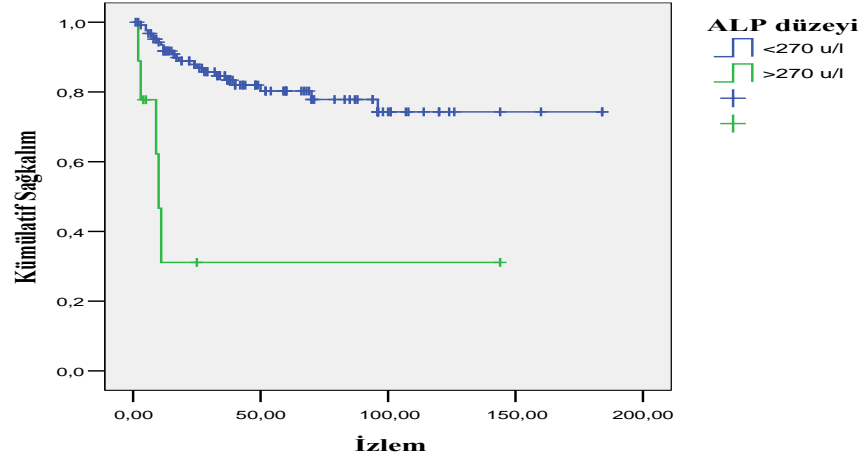
Tanı anında metastazı olmayanlarda 3 yıllık yaşam beklentisi %86 iken bu oran tanı anında uzak metastazı olanlarda %18'e düşmektedir ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,001$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Tanı anındaki metastaz durumunun sağkalım eğrisi

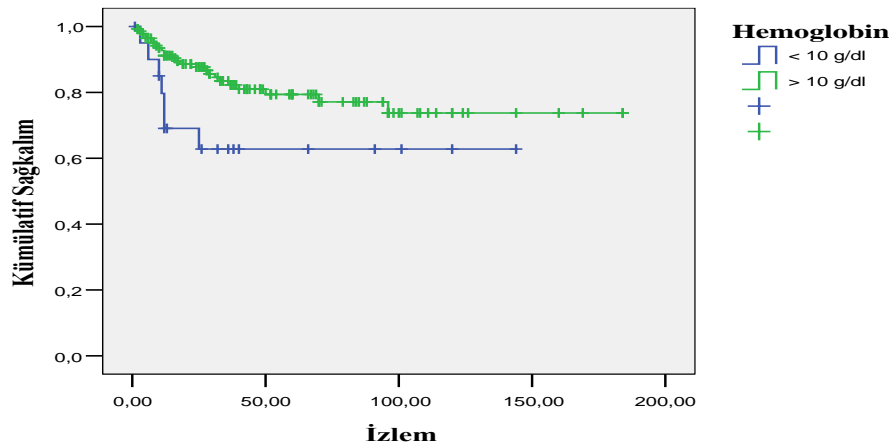
4.3 Prognostik Değeri Olabilecek Kan Parametrelerinin Genel Sağkalım Analizi

Preoperatif çalışan ALP düzeyinin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde, ALP düzeyi 270 U/L'nin üzerinde olduğu hastalarda yaşam beklentisi önemli derecede azalmaktadır ($p<0,001$) (Şekil 4.16).

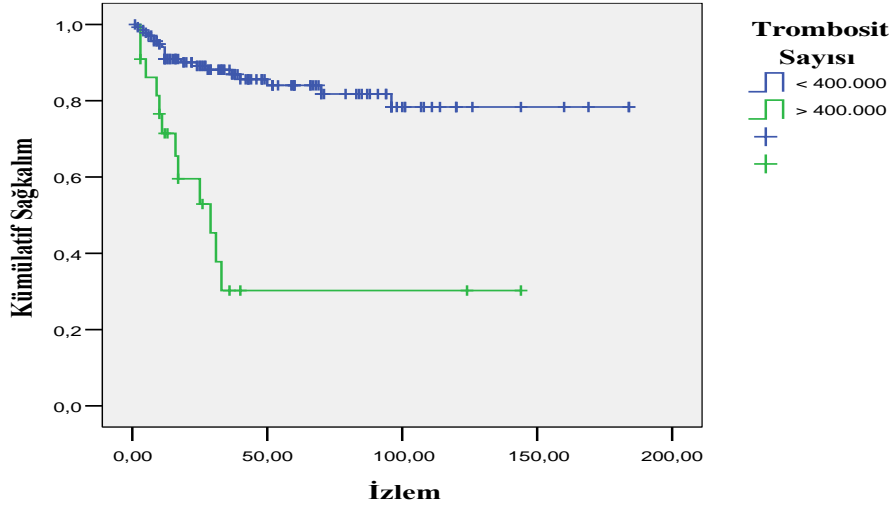


Şekil 4.16. ALP düzeyinin sağkalım eğrisi

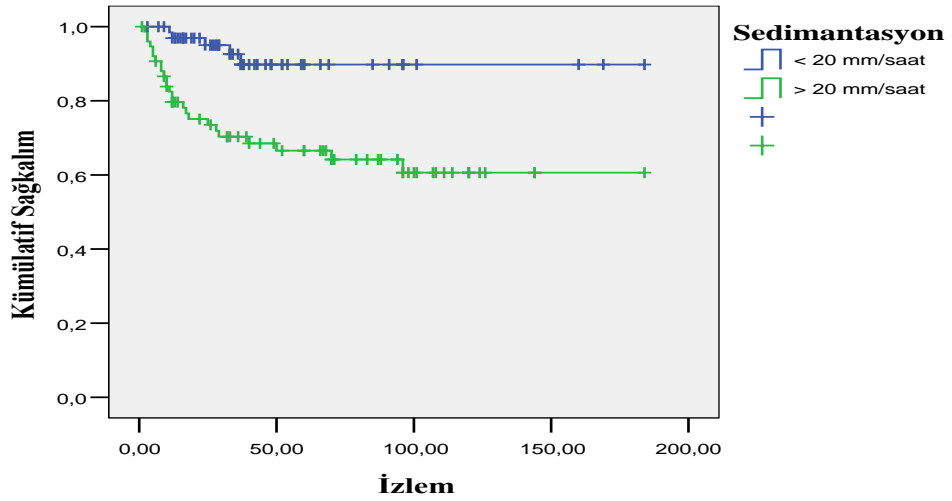
Tanı anında hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında olanlarda yaşam beklentisi azalmaktadır, istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark bulundu ($p=0,048$) (Şekil 4.17), ayrıca tanı anında çalışılan trombosit sayısı 400.000/ul'den fazla olanlarda ve sedimentasyon değeri 20 mm/saat'in üzerinde olanlarda yaşam beklentisi azalmaktadır ve önemli derecede fark olduğu görüldü ($p<0,001$) (Şekil 4.18 ve Şekil 4.19).



Şekil 4.17. Hemoglobin değerlerinin sağkalım eğrisi

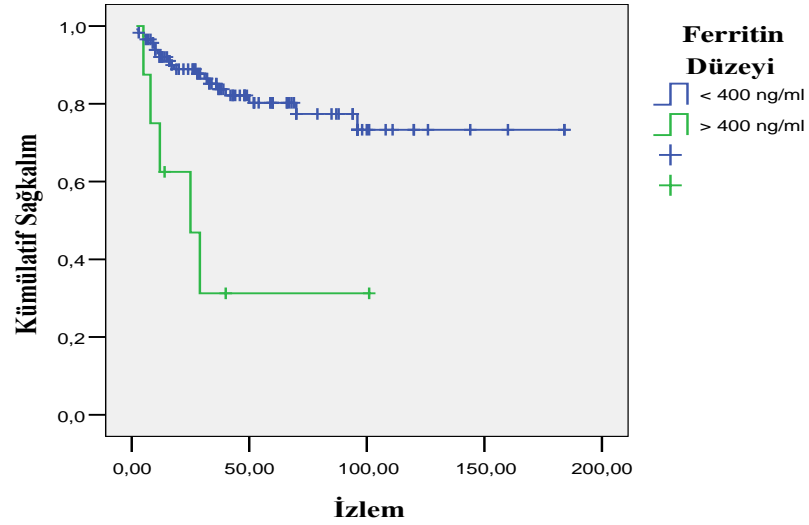


Şekil 4.18. Trombosit sayısının sağkalım eğrisi



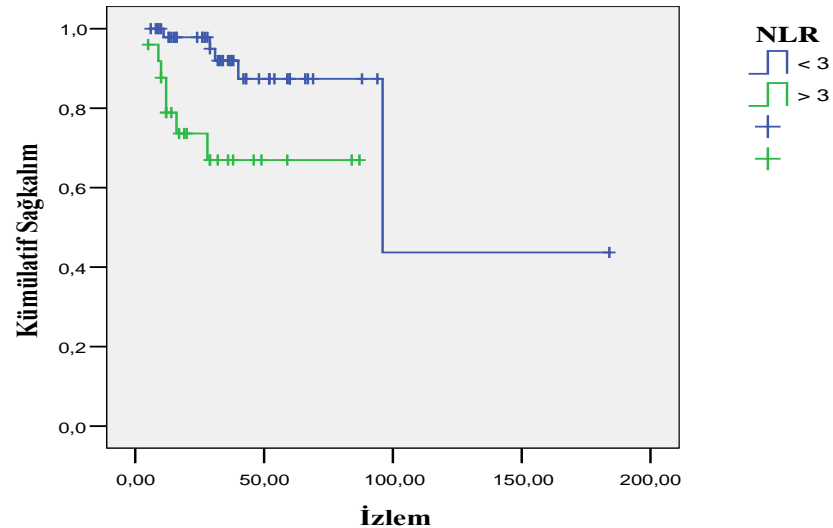
Şekil 4.19. Sedimentasyon hızının sağkalım eğrisi

Ferritin düzeyinin sağkalıma etkisine bakıldığında ferritin düzeyi tanı anında 400 ng/ml'nin üzerinde ise yaşam beklentisi azalmaktadır ($p < 0,001$) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Ferritin düzeyinin sağkalım eğrisi

Kandaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), $NLR < 3$ (Grup 1) ve $NLR > 3$ (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldığında, Grup 1'deki hastaların sağkalım avantajı gösterdiği bulundu ($p = 0,007$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. NLR'nin sağkalıma etkisini gösteren sağkalım eğrisi

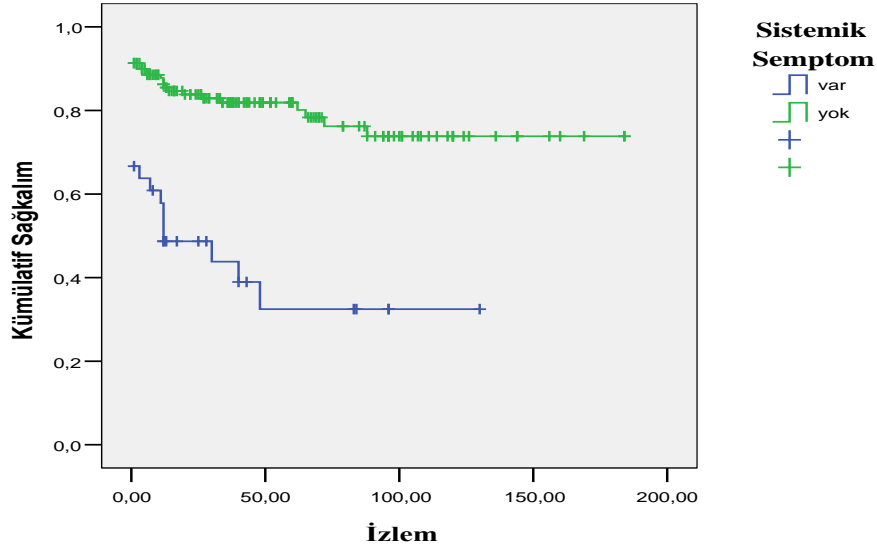
Patoloji spesmenininde nekroz görülmesinin sağkalıma etkisinin olmadığı ($p=0,470$) ve tümörün toplayıcı sisteme invaze olmasının sağkalımı etkilemediği görüldü ($p=0,072$). Ayrıca sigara içiminin de sağkalımı etkilemediği tespit edildi ($p=0,341$).

Yapılan çok değişkenli analizde (Cox regression), hastalığın evresi, Fuhrman grade'i ve sonradan nüks ya da metastaz gelişmesi hastalığın genel sağkalımına etki eden bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

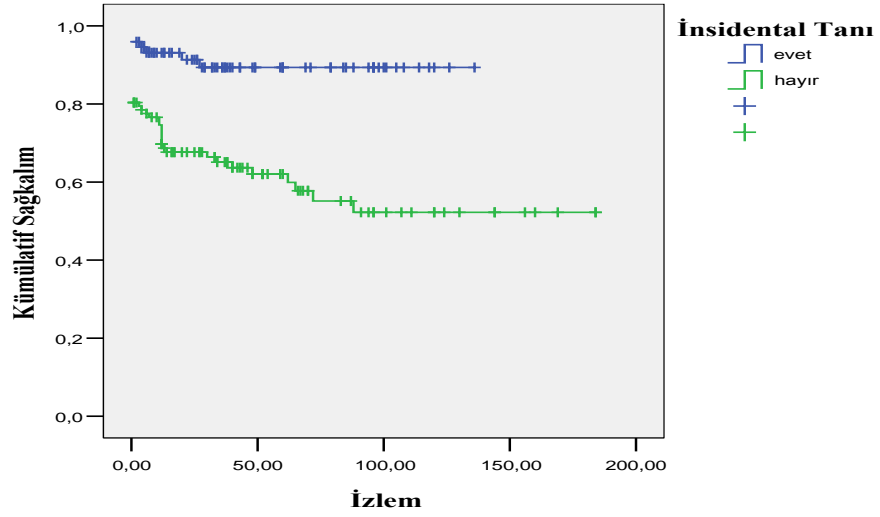
4.4. Hastalısız Sağkalım Analizi

Hastalısız sağkalıma etki edebileceği düşünülen faktörler tek değişkenli (univariate) analizle değerlendirilmiştir.

Sistemik semptomlar nedeniyle tanı konulan hastalarda hastalısız yaşam beklentisinde önemli derecede azalma tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.22), aynı zamanda insidental tanı konulan hastalar önemli derecede hastalısız sağkalım avantajı göstermiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.23).

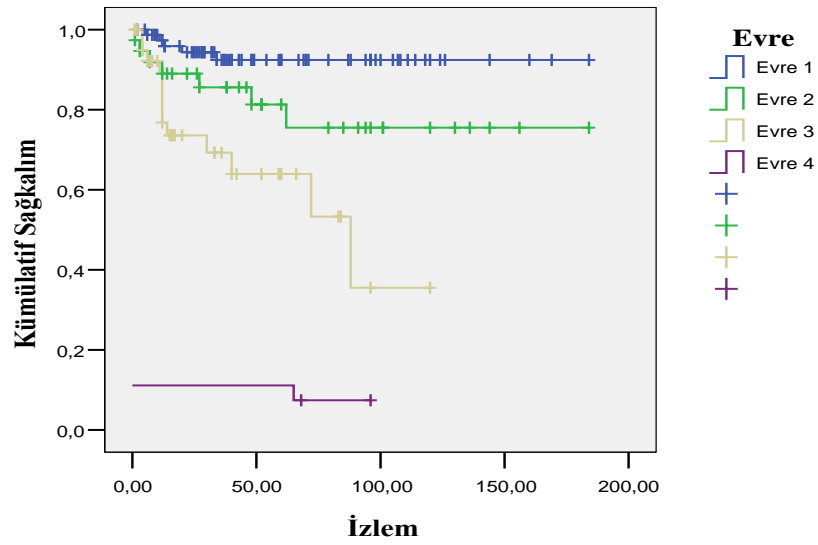


Şekil 4.22. Sistemik semptom varlığının hastalısız sağkalım eğrisi



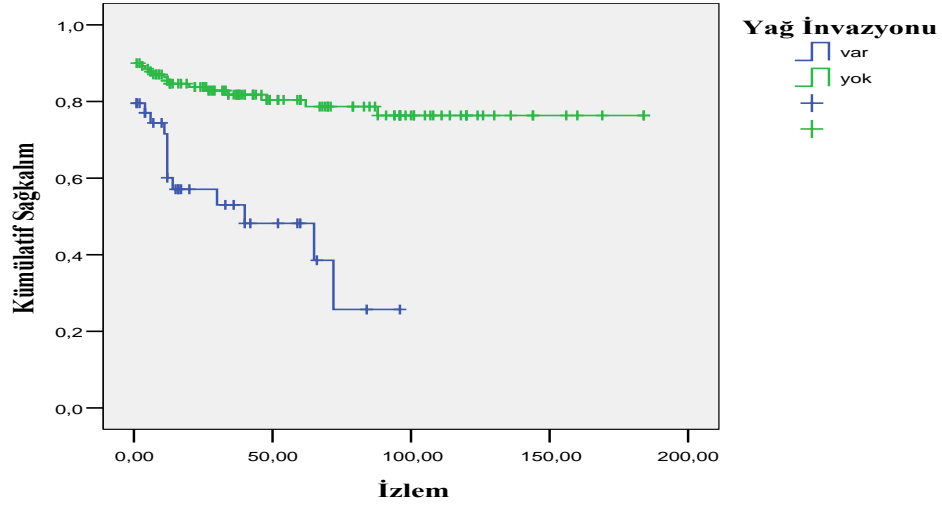
Şekil 4.23. İnsidental tanı konulanların hastaliksız sağkalım eğrisi

TNM evre gruplandırmasına göre hastaliksız 3 yıllık yaşam beklentisi Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 için sırasıyla %92, %83, %64, %11 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 4.24).



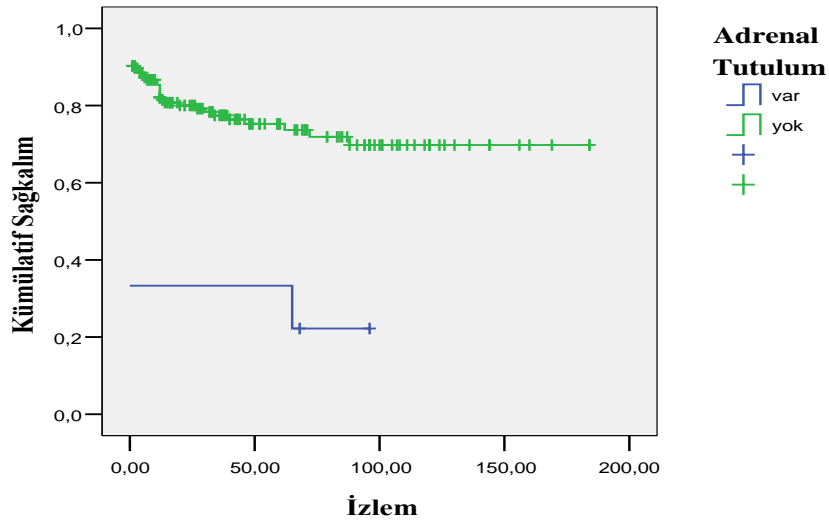
Şekil 4.24 TNM. evre gruplandırmasına göre hastaliksız sağkalım eğrisi

Yağ invazyonu olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam beklentisi olmayanlara göre %78'den %38'e düşmektedir ($p < 0,001$) (Şekil 4.25).



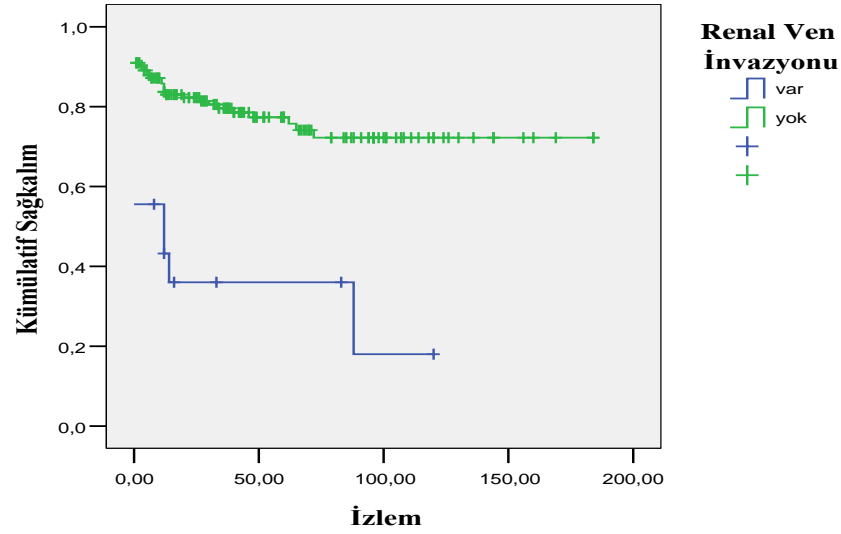
Şekil 4.25. Yağ invazyonunun hastaliksız sağkalım eğrisi

Adrenal tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %73 iken, adrenal invazyonu görülen hastalarda %22'ye düşmektedir ve istatistiksel olarak önemli fark mevcuttur ($p < 0,001$) (Şekil 4.26).



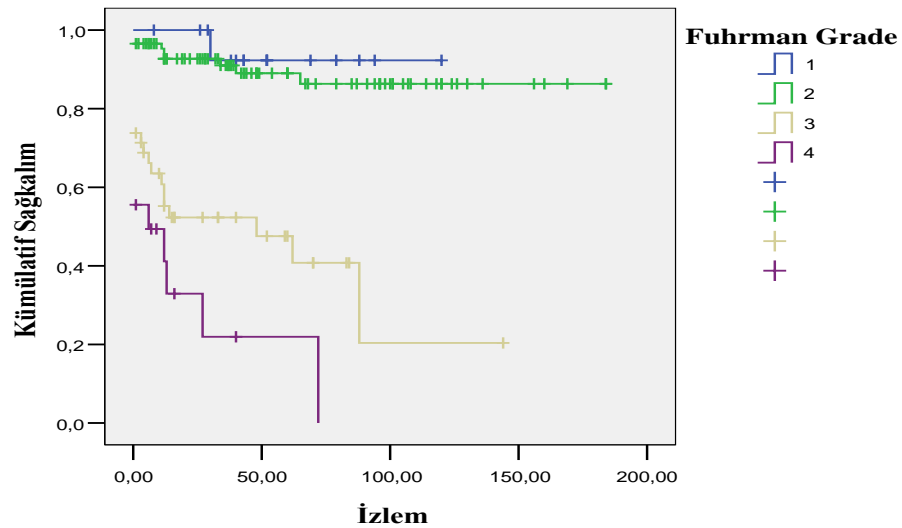
Şekil 4.26. Adrenal tutulumunun hastaliksız sağkalım eğrisi

Renal ven invazyonu görülen hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %30 olarak bulunurken, görülmeyenlerde %75 olarak hesaplandı ($p<0,001$) (Şekil 4.27).



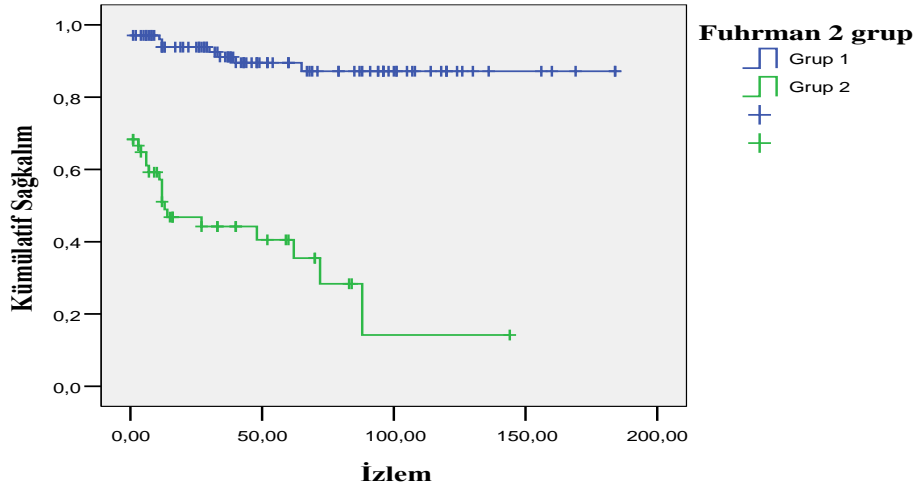
Şekil 4.27. Renal ven invazyonunun hastaliksız sağkalım eğrisi

Fuhrman grade'i açısından değerlendirildiğinde 3 yıllık hastaliksız sağkalım Grade 1, Grade 2, Grade 3 ve Grade 4 için sırasıyla %92, %91, %50, %20 olarak bulundu ve istatistiksel olarak önemli fark mevcuttu ($p<0,001$) (Şekil 4.28).



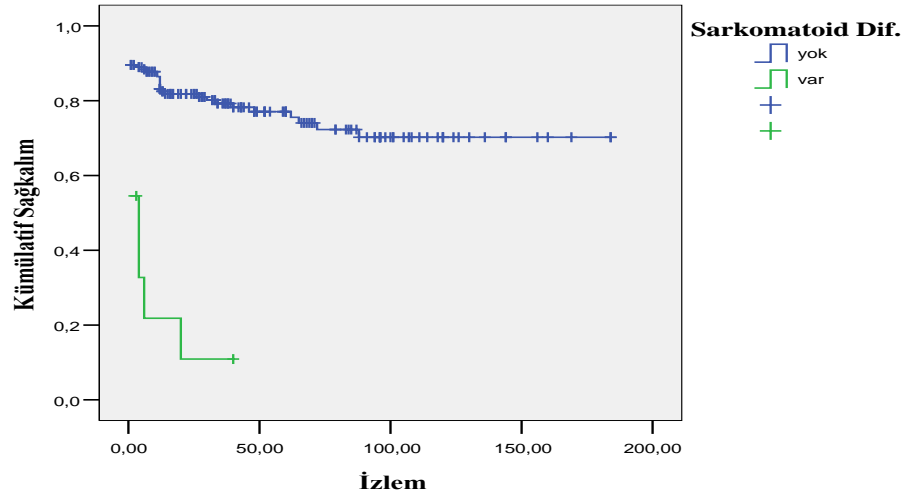
Şekil 4.28. Fuhrman grade'inin hastaliksız sağkalım eğrisi

Fuhrman grade sistemi Grup 1 (Grade 1 ve Grade 2) ve Grup 2 (Grade 3 ve Grade 4) olarak iki gruba bölünüp hastaliksız sağkalım analizi yapıldığında da yine iki grup arasında anlamlı derecede istatistiksel fark izlenmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.29). Grup 1 için 5 yıllık hastaliksız sağkalım %87, Grup 2 için %35 olarak bulundu.



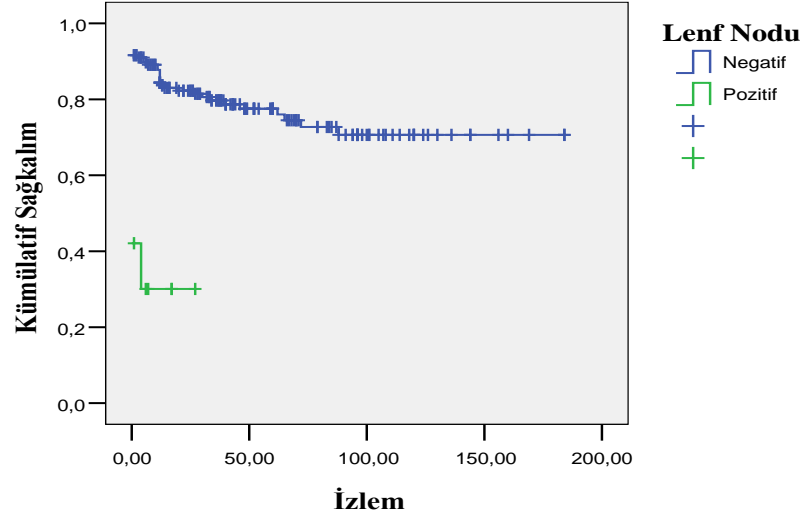
Şekil 4.29. Fuhrman 2 grup halinde değerlendirildiğinde hastaliksız sağkalım eğrisi

Tümörde sarkomatoid diferansiyasyon bulunmasının hastaliksız sağkalımı önemli derecede azalttığı görüldü ($p<0,001$) (Şekil 4.30).



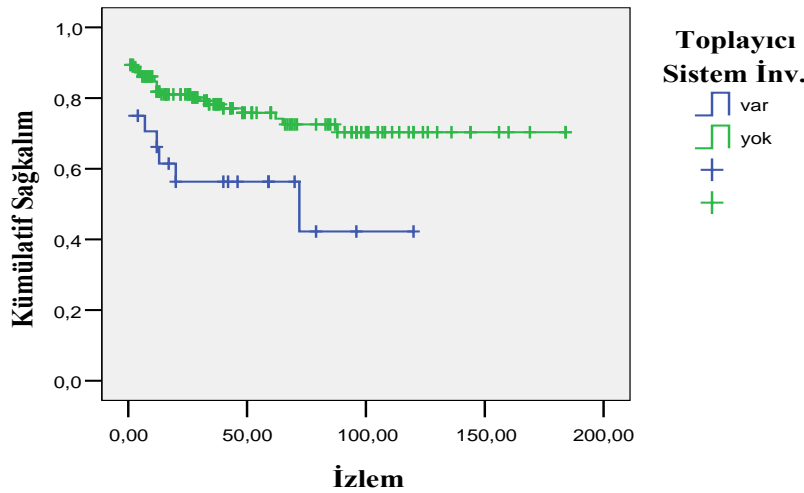
Şekil 4.30. Sarkomatoid diferansiyasyonun hastaliksız sağkalım eğrisi

Lenf nodu negatif olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam beklentisi %74 iken, lenf nodu pozitif hastalarda %50'ye düşmektedir ($p<0,001$) (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. Lenf nodu pozitifliğinin hastaliksız sağkalım eğrisi

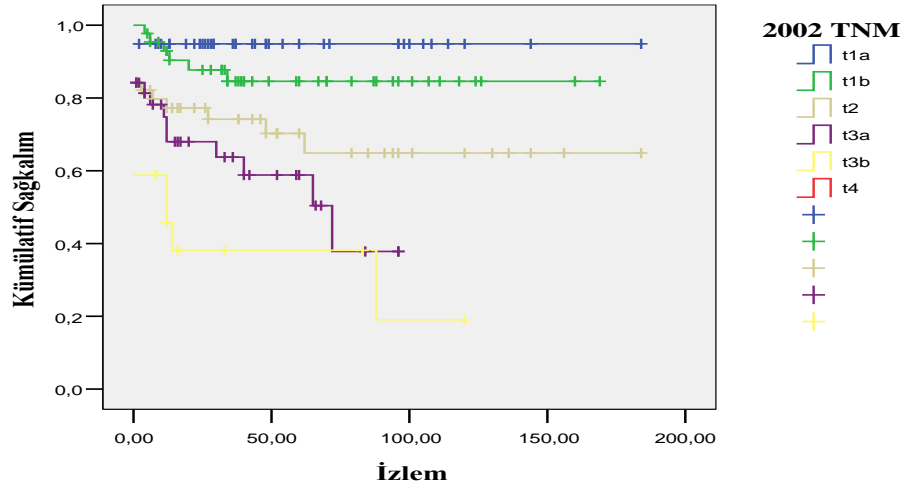
Toplayıcı sistem invazyonu görülmesi hastaliksız sağkalımı azaltmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,016$) (Şekil 4.32).



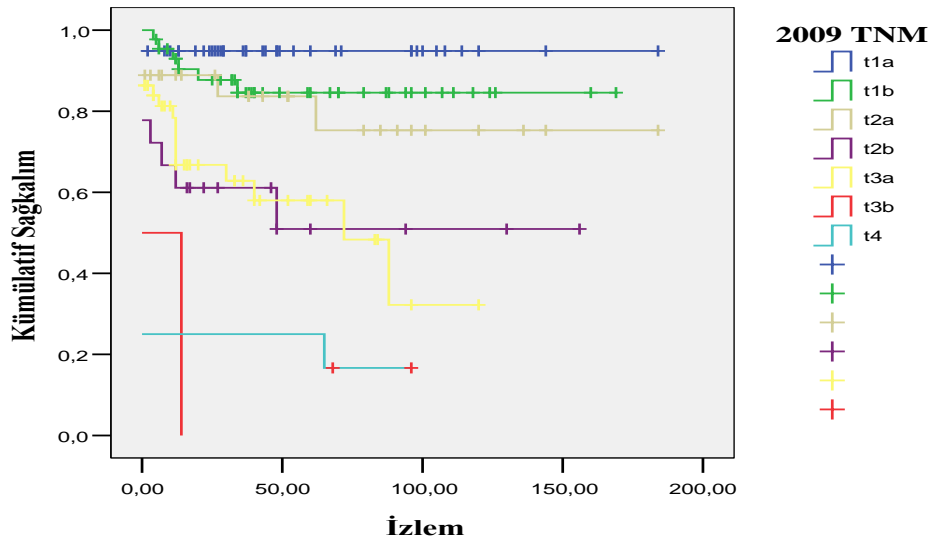
Şekil 4.32. Toplayıcı sistem invazyonunun hastaliksız sağkalım eğrisi

2002 TNM evreleme sistemine göre sadece T evresi bakımından değerlendirildiğinde T1a, T1b, T2, T3a, T3b, T4 için 5 yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %94, %84, %64, %50, %30 ve %0 olup istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 4.33). 2009 TNM sınıflamasına göre T evreleri yeniden değerlendirildiğinde ise T1a, T1b, T2a, T2b, T3a, T3b, T4 için 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %94, %84, %75, %50, %49, %0, %16 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Şekil 4.34).



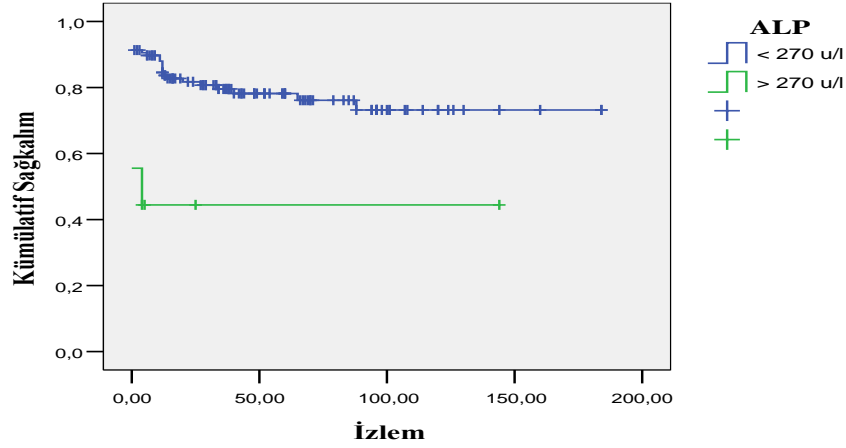
Şekil 4.33. 2002 TNM evrelemesi T evrelerine göre hastalısız sağkalım eğrisi



Şekil 4.34. 2009 TNM evrelemesi T evrelerine göre hastalısız sağkalım eğrisi

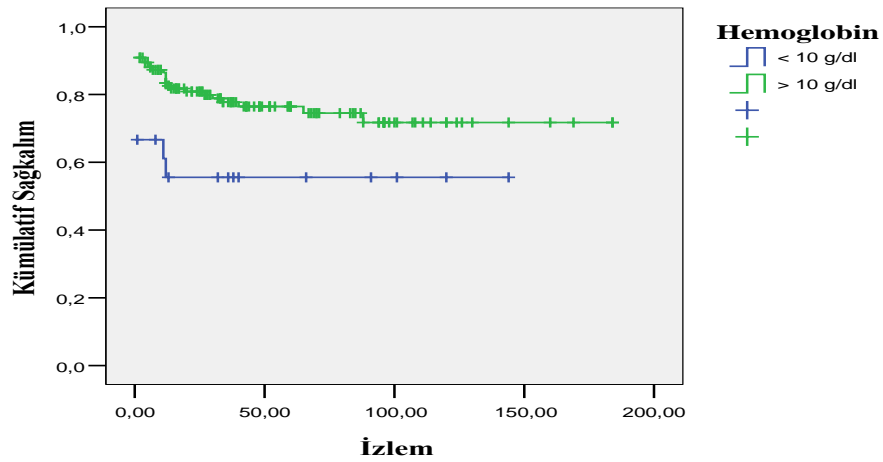
4.5 Pronostik Değeri Olabilecek Kan Parametrelerinin Hastalısız Sağkalım Analizi

Tanı anındaki ALP düzeyinin 270 U/L'den yüksek olması hastalısız sağkalımı azaltmaktadır ve istatistiksel fark mevcuttur ($p=0,001$) (Şekil 4.35).

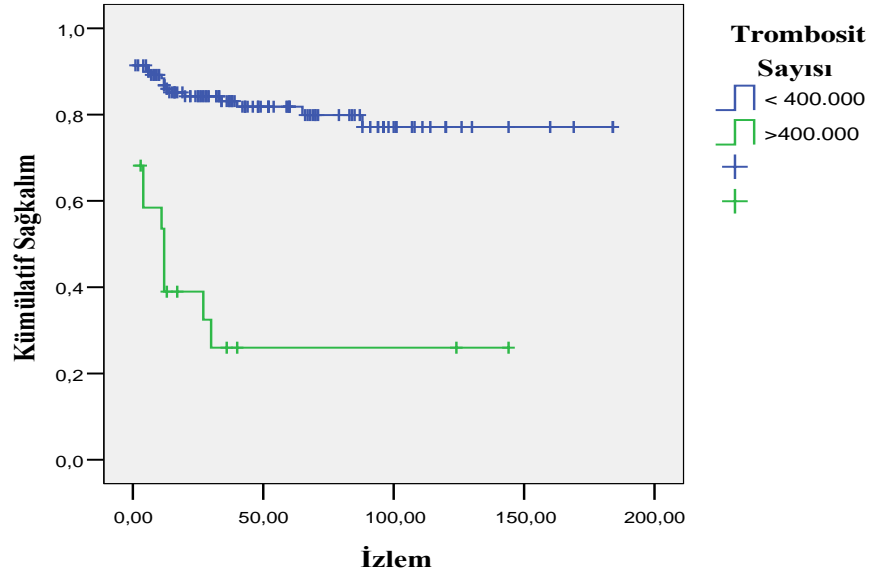


Şekil 4.35. ALP düzeyinin hastalısız sağkalıma etkisini gösteren sağkalım eğrisi

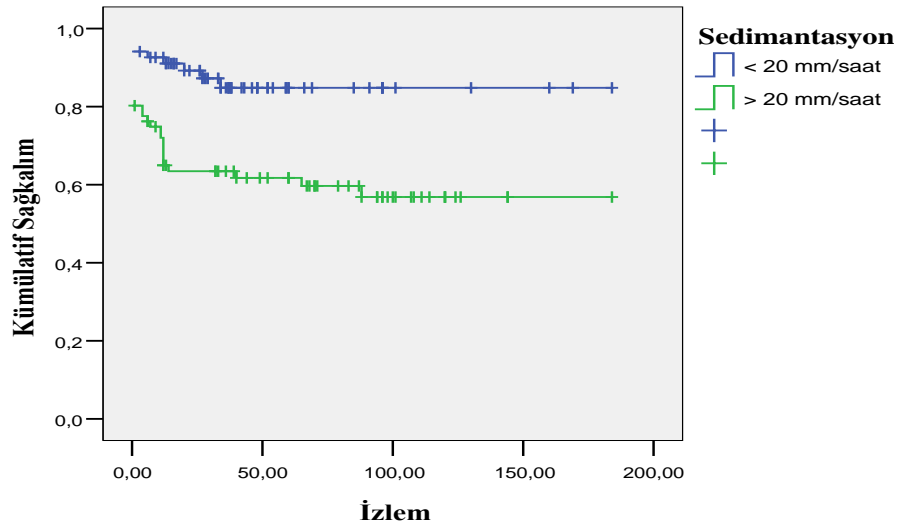
Tanı anında hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında olanlarda hastalısız yaşam beklentisi azalmaktadır ($p=0,023$) (Şekil 4.36), ayrıca tanı anında çalışılan trombosit sayısı 400.000/ul'den fazla olanlarda, sedimentasyon değeri 20 mm/saat'in üzerindeki hastalarda hastalısız yaşam beklentisi azalmaktadır ve önemli derecede fark olduğu görülmüştür ($p=0,001$) (Şekil 4.37 ve Şekil 4.38).



Şekil 4.36. Hemoglobin değerinin hastalısız sağkalım eğrisi

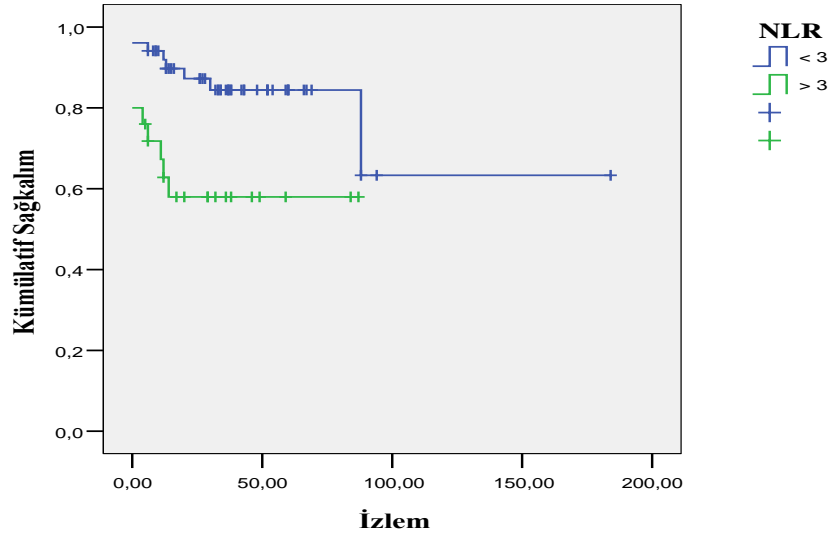


Şekil 4.37. Trombosit sayısının hastalıksız sağkalım eğrisi



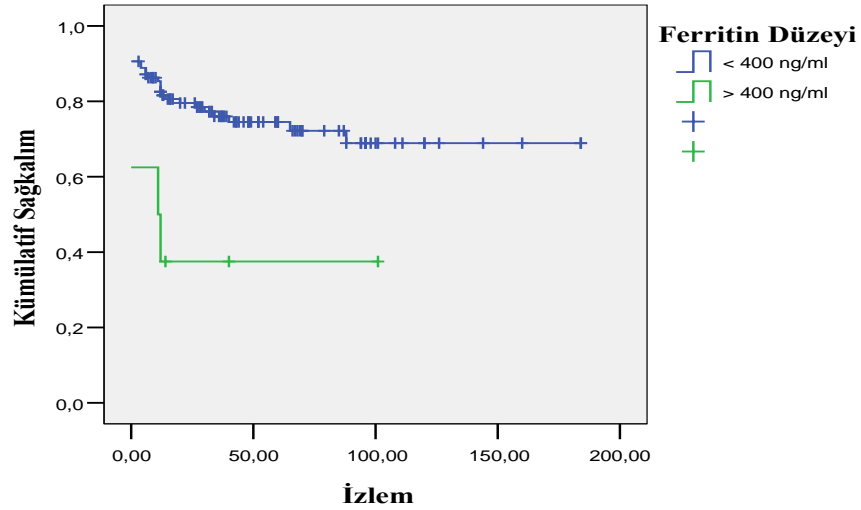
Şekil 4.38. Sedimantasyonun hastalıksız sağkalım eğrisi

Kandaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), NLR <3 (Grup 1) ve NLR >3 (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldığında, Grup 1'deki hastaların hastalıksız sağkalım avantajı gösterdiği bulundu ($p=0,005$) (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. NLR'nin hastalıksız sağkalıma etkisi

Ferritin düzeyinin sağkalıma etkisine bakıldığında ferritin düzeyi tanı anında 400 ng/ml'nin üzerinde ise yaşam beklentisi azalmaktadır ($p=0,007$) (Şekil 4.40).



Şekil 4.40. Ferritin düzeyinin hastalıksız sağkalım eğrisi

Radyolojik görüntülemelerde tümörün kistik olmasının, tümör lokalizasyonunun, RHK tiplerinin ve patoloji spesmeninde tümörde nekroz görülmesinin hastalıksız sağkalımı etkilemediği görüldü ve sırasıyla p değerleri 0.331, 0.545, 0.196, 0.841 idi.

Yapılan çok değişkenli analizde Fuhrman grade'i ve evre hastaliksız sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

4.6. Genel ve Hastaliksız Sağkalıma Etki Eden Parametrelerin Birbiri ile Olan İlişkisi

Çalışılan parametrelerin birbiri ile ilişkilerini gösterebilmek amacıyla değişkenler arasında ki-kare testi uygulandı.

Yapılan analizde insidental tanı alan hastaların evre ve Fuhrman grade'lerinin daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu, sırasıyla p değerleri 0,001 ve 0,005 olarak bulundu.

Hematüri şikayeti ile başvuran hastalarda toplayıcı sistem invazyonunun daha fazla olduğu görüldü ($p=0,001$). Ayrıca Fuhrman grade'i arttıkça toplayıcı sistem invazyonu artmaktaydı ve istatistiksel fark mevcuttu ($0,031$).

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren hastaların Fuhrman grade'inin daha yüksek ve aynı zamanda bu hastaların evrelerinin daha ileri olduğu bulundu (Her ikisi için de $p=0,011$).

Lenf nodu tutulumu gösteren hastaların Fuhrman grade'inin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Sonradan nüks ya da metastaz gelişen hastalarda Fuhrman grade'i daha yüksekti ($p=0,004$) ve tanı anında veya sonradan metastaz gelişen hastalarda da Fuhrman grade'i arttıkça metastaz görülme olasılığının arttıkça bulundu ($p<0,001$).

Fuhrman 2 gruba ayrıldığında (Grup 1= Grade 1 ve Grade 2, Grup 2= Grade 3 ve Grade 4) gruplar arasında hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altında olup olmaması arasında fark yoktu ($p=0,106$), ayrıca ALP düzeyinin normal olup olmaması ve NLR'nin 3'ten yüksek olup olmaması arasında anlamlı fark görülmedi (Sırasıyla $p=0,075$, $p=0,269$). Ferritin düzeyi (<400 ng/ml ve >400 ng/ml) ile de grup 1 ve 2 arasında fark yoktu ($p=0,065$). Ancak trombosit sayısı ($<400.000/ul$ ve $>400.000/ul$) ve sedimantasyon (<20 mm/saat ve >20 mm/saat) arasında her iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (Sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,042$). Yine Fuhrman grade'i 2 grup olarak değerlendirildiğinde yüksek grade'li hastaların daha yüksek evreli olduğu görüldü ($p<0,001$).

Evre ile tümörde nekroz görülme olasılığı arasında ilişki saptanmazken ($p=0,272$), sarkomatoid diferansiyasyon arasında ilişki mevcuttu ($p=0,011$). Aynı zamanda evre arttıkça toplayıcı sistem invazyonu görülme olasılığı artmaktaydı ($p=0,021$).

Evre ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, NLR (<3 ve >3) ve ferritin düzeyi (<400 ve >400) arasında ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,126$ ve $p=0,062$). Ancak ALP'nin 270 U/L'nin üzerinde, hemoglobin değerinin 10 g/dl'nin altında, trombosit sayısının $400.000/ul$ 'nin üzerinde ve sedimantasyon değerinin 20 mm/saat'in üstünde olduğu durumlarda yüksek evreli hastalık görülme olasılığının arttığı görüldü (Sırasıyla $p=0,025$, $p=0,009$, $p=0,001$ ve $p=0,012$).

Tanı anında metastatik olan hastalarda adrenal tutulum görülme olasılığının ($p<0,001$) ve renal ven invazyonu görülme olasılığının ($P<0,001$) daha yüksek olduğu bulundu. Ancak yağ invazyonu ile tanı anında metastatik olma olasılığı arasında ilişki yoktu ($p=0,131$). Tanı anında metastatik hastaların laboratuvar değerlerine bakıldığında ise ALP düzeyi 270 U/L'nin üzerindeki ve ferritin düzeyi 400 ng/ml'nin üzerindeki hastalarda metastaz görülme olasılığının arttığı tespit edildi ($p=0,038$ ve $p=0,032$).

Sonradan lokal nüks ya da metastaz görülen hastalarda yağ invazyonunun daha fazla görüldüğü ($p=0,004$) ancak toplayıcı sistem invazyonu ile sonradan nüks ya da metastaz görülmesi arasında ilişki olmadığı bulundu ($p=0,312$).

5. TARTIŞMA

RHK'un önemli prognostik faktörleri; spesifik klinik semptom ve bulgular, tümöre bağlı faktörler ve çeşitli laboratuvar bulgularıdır. Buna göre; hastanın performans durumu, bölgesel semptomlar, kaşeksi, trombositoz, anemi, hiperkalsemi varlığı, artmış alkalin fosfataz, C-reaktif protein düzeyi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı oranı klinik faktörler olarak tanımlanmıştır. Tümör boyutu, kapsül dışına tümör yayılımı, adrenal ve lenf nodu tutulumu ile uzak yayılım anatomik faktörler grubuna dahil edilmiştir. Çekirdek derecesi, histolojik alt tip ile, sarkomatoid alanlar, nekroz, toplayıcı sistem invazyonu varlığı histolojik faktörler grubunu oluşturur. Yüksek risk grubuna dahil olan olguları belirlemek kanser tedavisi ve izleminde son derece önemlidir.

Tüm malign tümörlerde olduğu gibi RHK'da da hastalığın seyri tümörün ilk tanı anındaki yayılımı ile ilişkilidir. Seyri etkileyen diğer faktörler, hastanın yaşı ve genel sağlık durumudur ki bunlar genel yaşam süresi üzerine etki etmektedirler.

RHK'da erkek/kadın oranı 3/2'dir (1). Genellikle yaşlı hastalığı olup en çok 6. ve 7. dekatta görülür (9). Çalışmamızdaki 186 hastadaki erkek/kadın oranı 1,32 olmakla birlikte, hastalarımızın sadece %39,7'si 6. ve 7. dekatta görülmekteydi.

Yıllar geçtikçe teknolojideki ilerlemelere paralel olarak, özellikle batın kökenli rahatsızlıkları araştırmak üzere, USG ve BT gibi invazif olmayan görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artış, insidental böbrek tümörü yakalama oranını da gittikçe artırmaktadır. Eskiden böbrek tümörlerine daha çok klinik bulguları olan hematüri, yan ağrısı ve palpe edilen kitle nedeniyle ürologlar tanı koyarken, son zamanlarda hastalar ellerinde görüntüleme yöntemi raporuyla radyologlar tarafından tanı konmuş şekilde üroloğa başvurmaktadır. Literatürde böbrek tümörlerinde insidental tanı ile ilgili olarak %15 ile %70'ler arasında oranlar verilmektedir (210-213). Bizim serimizde bu oran %39,8'dir. Çoğu çalışmada insidental tümörlerin, semptomatik olanlardan anlamlı şekilde daha iyi yaşam beklentisine sahip olduğu gösterilmiştir. 5 yıllık yaşam için insidental tümörlerde %85-90, semptomatik olanlarda %30-60 arası oranlar bildirilmiştir (210,214). Bizim serimizde insidental yakalananlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %85, semptomatik olanlarda ise %69 saptandı ve literatürle uyumluydu. Ayrıca insidental tanı konulan

hastalar önemli derecede hastalısız sağkalım avantajı göstermiştir ($p<0,001$). Yine sistemik semptomlarla başvuran hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım önemli ölçüde azalmaktaydı ($p<0,001$). İnsidental tanı alan hastaların evre ve Fuhrman grade'lerinin daha düşük olduğu izlendi ($p=0,001$ ve $p=0,005$). Semptomlar ortaya çıkmadan tanı alan böbrek tümörlerinde yaşam süresinin daha uzun olması ve daha erken evrede yakalanması sağlıklı bireylerde tarama yapılması gerekliliğini gündeme getirmektedir. Halen böbrek tümörlerinde cost efektif bir tarama yöntemi olmamasından dolayı bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği fikrindeyiz.

Patolojik evrenin bugün en önemli prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır (215). Çalışmamızda yapılan çok değişkenli analizde de evre en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur. Günümüzde bu amaçla en sık AJCC 2009 TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM sınıflamasına göre evre 1'den 4'e kadar 5 yıllık sağkalım oranları literatürdeki geniş serilerde sırasıyla; %91-100, %74-96, %59-70 ve %16-32 arasında bildirilmiştir (210,216). Çalışmamızda Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 için 3 yıllık genel yaşam beklentisi sırasıyla %96, %90, %62 ve %29 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda yapılan hastalısız sağkalım analizinde de tümör evresindeki artış hastalısız sağkalım süresini kısaltmaktaydı ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). 2009 yılında TNM evrelendirmesinde değişikliğe gidilmiştir. T1 evresi için değişiklik yapılmamıştır çünkü 2002 sınıflamasında yapılan modifikasyon ile pT1 evresi 4 cm tümör boyutu esas alınarak pT1a ve pT1b olarak ikiye ayrılmış idi. Bu değişiklik ile iki alt grup arasında hastalığa özgü sağkalım açısından fark olduğu ortaya konularak pT1 hastalar için 1997 TNM'ye göre daha yüksek bir belirleyici olması teyit edildi ve ayrıca, bu evredeki olgulara cerrahi yaklaşımın (4 cm altında tümör boyutu için parsiyel nefrektomi) şekillendirilmesine de katkıda bulunuldu (217). En büyük değişikliklerden birisi organa sınırlı tümörler için T2 evresinin 7-10 cm arası T2a ve 10 cm'den büyük tümörlerin T2b olarak ikiye ayrılması şeklinde görüldü. Çünkü birçok çalışma 10 cm'lik sınırın prognostik önem taşıdığını göstermekteydi (99,218). Çalışmamızdaki T2 tümörler değerlendirildiğinde T2a için 5 yıllık sağkalım %78 iken T2b tümörlerde %65'e düşmekteydi. Aynı şekilde hastalısız sağkalım için de %75'ten %50'ye düştüğü görüldü.

2009 TNM sınıflamasındaki bir diğer revizyon da adrenal bez tutulumunun T3a yerine T4 olarak sınıflandırılmasıdır. Han ve arkadaşları 27 adrenal tutulumlu 187 perirenal yağ tutulumu olan serilerinde adrenal bez tutulumunun daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (177). Thompson ve arkadaşları bu bulguları doğrulamışlar ve adrenal bez tutulumu olan hastaların doğrudan pT4'e dahil edilmesini önermişlerdir (219). Verilerimizdeki adrenal tutulumu olan ve perinefritik yağ invazyonu olan hastaları değerlendirdiğimizde her ikisinin de genel sağkalıma ve hastaliksiz sağkalıma olumsuz etki ettiği görüldü ($p<0,001$). Perinefritik yağ invazyonu için 5 yıllık sağkalım %45, hastaliksiz sağkalım %38 iken adrenal tutulumu olan hastalara bakıldığında genel sağkalımın %24'e, hastaliksiz sağkalımın %22'ye kadar düştüğü görüldü ve bulgularımız literatür ile uyumluydu. Ayrıca adrenal tutulumlu olgularda tanı anında metastaz görülme olasılığının daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Perinefritik yağ invazyonlu hastalarda böyle bir ilişki saptanmadı ($p=0,131$). Buna göre biz adrenal tutulumun perinefritik yağ invazyonuna göre daha kötü seyrettiği düşüncesindeyiz. 2009 TNM sınıflamasındaki bu değişikliğin evrenin prognostik değerini arttırdığı söylenebilir.

Önceleri venöz tutulumun RHK'da kötü prognostik belirti olduğuna inanılırdı. Ancak bugün gösterildi ki, tümör trombüslü birçok hasta agresif cerrahi yaklaşımla tedavi edilebilmektedir. Bu çalışmalar tümörün venöz trombüsten başka bir yayılımı olmadığı sürece 5 yıllık yaşam şansının %45-69 civarında olduğunu göstermiştir (220-222). Bu sebeple 2009 TNM sınıflamasında renal ven invazyonu T3a grubuna dahil edilmiştir. Metastaz varlığında ise trombüs varlığı ile yokluğu arasında sağkalım açısından bir fark bulunmamaktadır (123,171). Yaptığımız analizde renal ven tutulumu olan hastalarda 3 yıllık genel sağkalımın %30 olduğu görüldü ancak tanı anında metastatik olan hastalar çıkarıldığında bu oran %50'ye yükselmekteydi. Bununla beraber renal ven invazyonu bulunan hastalarda tanı anında metastatik olma ve sonradan nüks ya da metastaz gelişme olasılığı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

2009 TNM sınıflamasında lenf nodu tutulumu 2002'den farklı olarak sadece "var" veya "yok" olarak sınıflanmıştır. RHK'da ortalama LN metastazı riski %20 ve 5 yıllık sağkalım %11-35 arasındadır (173,174). LN tutulumu riski, primer tümörün evresi ve boyutu, renal ven tutulumu ve metastaz durumuna bağlıdır (173,175).

Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (175). Buna karşın metastatik hastalık ve renal ven tutulumunda %45'e kadar çıkmaktadır. LN tutulumu olan hastalarda metastatik hastalık bulunma olasılığı 3-4 kat artmaktadır (173,176). LN tutulumu olan hastalarda yalnızca metastaz olanlara göre beş yıllık sağkalım daha düşüktür (173,176). LN diseksiyonu evreleme açısından yararlı iken prognostik değeri tartışmalıdır. EORTC'nin 30881 sayılı lokalize böbrek tümöründe yapılan yalnızca radikal nefrektomi ve nefrektomi ile beraber LN diseksiyonu grupları arasında prognoz farkı gözlenmemiştir (116). Çalışmamızdaki LN tutulum oranı %10,2 olup literatürde bahsedildiği gibi çok kötü prognozla seyretmiştir ve 1 yıllık yaşam beklentisi %22 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Tanı anındaki metastatik olgularımızın 3 yıllık yaşam beklentisi %18 olduğu düşünülürse lenf nodu tutulumunun çok daha kötü prognozlu olduğu söylenebilir.

Sistemik metastazlar RHK için oldukça kötü bir prognostik faktördür. Bunlarda 1 yıllık sağkalımın %50'den az, 5 yıllık sağkalımın %5-30 ve 10 yıllık %0-5 olduğu gösterilmiştir (157,223). Sistemik metastazlı hastalardaki prognostik faktörler; performans durumu, metastazların sayı ve yeri, anemi, hiperkalsemi, artmış alkalen fosfataz veya laktat dehidogenaz, trombositoz ve sarkomatoid diferansiyasyondur (224). Tek sayıda metastaz varlığında sağkalım daha uzundur (180-182). Ancak bazı yazarlar bu fikre katılmamaktadır (183). 12 ay içinde ortaya çıkan metastaz varlığı daha kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir (181,182). Tanı anında metastatik hastalarımızın 3 yıllık yaşam beklentisi %18 iken sonradan metastaz gelişen hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi %39 idi. Ancak bizim vakalarımızdaki metastatik hastalar ortalama 15,4 ay yaşarken, sonradan metastaz ya da nüks gelişen hastaların, metastatik hale geldikten sonra ortalama 11,7 ay yaşadığı saptandı. Vakalarımızdaki tanı anında metastaz görülen hastaların genel ve hastalısız yaşam beklentisinde anlamlı derecede düşme görüldü. Adrenal tutulum ve renal invazyonu ile tanı anında metastatik olma arasında anlamlı ilişki saptandı. Adrenal tutulumlu ya da renal ven invazyonu bulunan hastaların tanı anında metastatik olabileceğinin akılda tutulması gerektiği görüşündeyiz.

RHK için bir diğer önemli prognostik faktör de nükleer derecedir. Nükleer çap, morfoloji ve de nükleolusun olup olmamasına göre çeşitli derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir. Ancak gözlemciler arası yorum farkı nükleer

derecelendirmede çok yaygındır ve bu subjektiviteyi ekarte ettirecek ideal bir klasifikasyon bulunamamıştır. Bununla birlikte önerilen bütün grade'leme sistemleri RHK için prognostik bilgi verebilmektedir. Birçok vakada nükleer grade, klinik evre ve diğer prognostik faktörlerle çoklu analizle karşılaştırıldığında bunun tek başına önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (166). Bretheau ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmada Fuhrman nükleer grade'i ile tümör evresi, senkronöz metastazlar, lenf nodu tutulumu, venöz tümör trombusu, tümör çapı ve perinefritik yağ dokusuna invazyon arasında korelasyon bulunmuştur (225). Birçok çalışma da bu görüşü desteklemektedir (165,167). Bretheau'nun çalışmasında Grade 1'den 4'e kadar 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %76, %72, %51 ve %35'tir. Bizim serimizde ise 3 yıllık yaşam beklentisi Grade 1'den 4'e kadar %92, %90, %60, %35 olup dereceler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı zamanda hastaliksız sağkalım oranlarında da grade yükseldikçe anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($p<0,001$). Yine Grade arttıkça evrenin yükseldiği, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren hastaların, lenf nodu tutulumunun, tanı anında veya daha sonra metastaz gelişen hastalarda Fuhrman grade'inin daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak da anlamlıydı. Ara grade'lerdeki farklılıkların ayırt edilmesindeki zorluklardan dolayı esas farkın Low Grade (Grade 1 ve Grade 2) ve High Grade (Grade 3 ve Grade 4) arasında olduğu düşünülmüştür. Buna dayanarak bazı çalışmalar Grade'in 3 dereceli sistemle veya 2 dereceli sistemle değiştirilmesini tavsiye etmektedir (165,167). Hatta Lang'ın yaptığı bir çalışmada bu gruplamanın patoloğlar arası görüş farklılığını gidererek daha anlamlı bir prognostik faktör olacağı iddia edilmektedir (165). Bizim de yaptığımız 2'li ve 3'lü gruplamada da genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım bakımından anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Aynı zamanda çok değişkenli analizde Fuhrman grade'inin bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi. Uygulama kolaylığı ve gözlemciler arasındaki fikir ayrılıklarını azaltabileceğinden dolayı 2'li veya 3'lü derecelendirmenin daha iyi olabileceği kanısındayız.

Histolojik alt tiplere baktığımızda, literatürde %80'ler civarındaki oranla en sık görülen tip olan şeffaf hücreli RHK (36), bizim serimizin %76,9'unu oluşturmaktadır. Literatürde %10-15'ler civarında görülen papiller tip %7,5 ve %3-5'ler civarında görülen kromofob tip %5,9 oranda saptanmıştır. Papiller böbrek

hücreli karsinom ikinci sıklıkta görülen tip (% 10-15) olup rezeke edildiğinde berrak hücreli karsinoma kıyasla daha iyi seyre sahiptir (42). Kromofob hücreli karsinom, böbrek hücreli karsinom ve diğer alt tiplere kıyasla daha iyi seyre sahiptir. Kromofob hücreli karsinomun, en iyi klinik seyir gösteren tip olduğunu belirten çalışmalar vardır (160). Bizim serimizde de en iyi sağkalıma sahip tip kromofob hücreli tip olup ikinci sırada papiller tip bulunmaktadır. En kötü prognoza sahip tip ise sınıflanmamış tiptir. Ancak sağkalım analizinde tümör tipleri ile sağkalım arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,114$).

Sarkomatoid varyant RHK olgularının yaklaşık %1-5'inde görülmektedir. RHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (166,184). Çalışmamızda sarkomatoid varyant %6 oranında görülmüştür. Yapılan sağkalım analizinde ve hastalısız sağkalım analizinde prognozu ileri derecede olumsuz etkilediği ve 1 yıllık yaşam beklentisinin %37,5 olduğu görüldü ($p<0,001$). Buna göre hastaların patoloji raporlarında mutlaka sarkomatoid varyant görülüp görülmediğinin belirtilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

1970'li yıllarda; koagulatif tümör nekrozu, böbrek hücreli karsinomun agresif davranışının bir belirteci olarak tanımlanmıştır. Literatürde; tümör nekrozu varlığının bağımsız prognostik belirteç olduğuna işaret eden çalışmalar mevcuttur. 2005 yılında Sengupta ve arkadaşlarının 3009 olgu üzerinde yaptıkları araştırmada, koagulatif tümör nekrozunun RHK seyri açısından önemli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir (226). Ayrıca; tümör nekrozu varlığında olguların ölüm riskinin arttığı ifade edilmektedir. Çalışmamızda; 20 tümörde nekroz görüldü ve nekroz varlığı hastalısız ve genel sağkalımda azalmaya yol açmasına rağmen, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bunun nekroz görülen hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü ve daha geniş serilerde araştırılması gerektiği fikri oluştu.

Uzzo ve arkadaşları RHK'da toplayıcı sistem invazyonunun T1-2 tümörler için kötü prognoz göstergesi olduğunu, T3 ve üzeri tümörlerde prognostik anlamı olmadığını göstermişlerdir (187). Palapattu ve arkadaşları ise özellikle T1 tümörlerde daha belirgin olarak, toplayıcı sistem invazyonunu bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (188). Bizim çalışmamızın sonucunda toplayıcı sistem invazyonunun bulunması genel sağ kalımda azalmaya yol açmaktaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.072$). Bunun nedeni olarak hasta

sayımızın yeterli olmaması nedeniyle hastaların erken evre ve ileri evre olarak sınıflandırılmadan sağkalım analizi yapıldığı için olabileceğini düşünüyoruz. Toplayıcı sistem invazyonunun hastaliksız sağkalım üzerine olan etkisi ise literatürle uyumlu olarak anlamlı bulundu ($p=0.016$). Ayrıca sonradan lokal nüks ya da metastaz görülen hastalarla toplayıcı sistem invazyonunun ilişkisinin olmadığı görüldü ($p=0,312$).

Tanı anındaki trombositozun kötü prognostik faktör olduğu hatta bağımsız bir prognostik faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalarda genellikle 350.000 ile 450.000/UL arasında değerler kullanılmıştır(13,227,228). Seda ve arkadaşlarının 2011 yılında 139 hasta ile yaptıkları bir çalışmada trombositozun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (228). Yine aynı çalışmada hemotokrit değerlerinin yüksek olmasının daha iyi sağkalıma işaret ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda trombositozun genel sağkalımı ve hastaliksız sağkalımı olumsuz etkilediği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Ayrıca trombosit sayısı 400.000/UL'ün üstünde olan hastaların Fuhrman grade'i ve evresinin daha yüksek olduğu görüldü. Aynı zamanda hemoglobün değeri tanı anında 10 g/dl'nin altında olduğunda genel ve hastaliksız sağkalım azalmaktaydı. Ancak kesin bir sonuca varabilmek için daha çok hasta grubunun olduğu çalışmalara ihtiyaç olabileceği düşünüldü.

Anemi, yüksek alkalin fosfataz düzeyi ya da sedimantasyon düzeyleri de kötü prognoz habercisidir (41,229). Eritrosit sedimantasyon hızının (ESH) prognostik ve prediktif bir belirleyici olarak kullanılabileceği Ljunberg tarafından belirtilmiştir (230). ESH berrak hücreli karsinom olgularının %50'lik kısmında yükselirken, papiller hücreli karsinom olgularının %30'luk kısmında yükselmektedir (46). ESH metastatik hastalıkta %75 artarken, metastatik olmayan hastalıkta %47 artmaktadır (231). Yaptığımız sağkalım analizinde sedimantasyon değeri 20 mm/saat'in üzerinde olanlarda genel ve hastaliksız sağkalım oranlarında belirgin azalma saptandı. Yine sedimantasyon hızı 20 mm/saat'in üzerindeki hastaların daha yüksek Fuhrman grade'i ve evrede oldukları görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu.

Ferritin vücutta demirin depo formudur. Kırkalı tarafından yapılan bir çalışmada ferritin düzeyinin renal vende periferik kana göre ve böbrek tümörü hücrelerinde normal hücrelere göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (232). İlk kez

1982'de Mufti tarafından RHK'da yüksek düzeyde olduğu ve nefrektomi sonrasında düzeyinin düştüğü belirtilmiştir (233). Yapılan çalışmalarda düşük ve yüksek dereceli tümörler arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamış olmasına karşın, tümör hacmi ile pozitif korelasyon saptanmıştır (234). Kırkalı, renal ven kanında yüksek ferritin düzeyinin tümör boyutu ve hacmi ile ilişkili olduğunu ve metastatik ya da lokal ileri hastalıkta, lokal hastalığa göre periferik ven kanında daha yüksek ferritin düzeyinin olduğunu belirtmiştir (235). Aynı zamanda Ljunberg ve ark. çalışmalarında evre III ve evre IV'deki böbrek hücreli kanserlerde serum ferritin seviyelerini diğer evrelere göre daha yüksek bulmuşlardır (155). Benzer bir çalışmada da Miyata ve ark. serum ferritin düzeylerinin prognoz tayininde önemli ve bağımsız bir prognostik faktör olduğunu savunmuşlardır (236). Yaptığımız tek değişkenli analizde serum ferritin düzeyi normal olanlarda daha yüksek genel ve hastaliksız sağkalım olduğu görüldü ancak evre ve Fuhrman grade'i ilişki saptanmadı. Buna rağmen tanı anında metastatik hastalarda ferritin düzeyinin 400 ng/ml'nin üzerinde olabileceği tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$).

Alkalin fosfataz düzeyini yükselten osteoporoz, karaciğer hastalıkları gibi birçok neden vardır ancak, böbrek tümürlü bir hastada kanda alkalin fosfataz kemik ağrısı ile birlikte eğer ameliyat öncesi yüksekse kemik ya da karaciğer metastazına işaret eder. İzlemdeki bir hastada ameliyat sonrasında anormal alkalin fosfataz düzeyleri saptanırsa, rezidüel tümör veya uzak metastaz varlığını düşündürür (150,237). Çalışmamızda tanı anında alkalin fosfataz yüksekliği saptanan hastalarda genel sağkalımın ve hastaliksız sağkalımın önemli oranda azaldığı saptandı ve yüksek alkalin fosfataz düzeyinin yüksek evre ile ilişkili olduğu görüldü. Yine ALP düzeyi ile tanı anında metastatik hastalık bulunma olasılığının arttığı görüldü ($p=0,038$). Tümörün Fuhrman grade'i ile ALP arasında ilişki saptanmadı.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde ve progresyonunda rol alabildiğine dair bulgular mevcuttur (238). Sistemik immün yanıtı belirleyen CRP, fibrinojen, ferritin, albumin, transferin gibi akut faz reaktanlarının veya nötrofil ve lenfosit gibi periferik kandaki lökosit komponentlerinin konsantrasyonudur. Metastatik RHK'da nötrofili ve lenfositopeninin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (239,240). Bununla

beraber lokalize RHK'da periferik kandaki komponentlerin prognostik değeri tam olarak anlaşılamamıştır. Preoperatif artmış NLR düzeyinin kötü sağkalımla seyrettiği hepatosellüler kanser, over kanseri, non-small akciğer kanseri ve mide kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde gösterilmiştir (241-245). Yine 2010 yılında Ohno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preoperatif NLR'nin metastatik olmayan RHK'da bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (246). Bizim serimizde de artmış preoperatif NLR düzeyi azalmış sağkalımla seyretmekteydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak bağımsız prognostik faktör olarak bulunmadı. Bunun sebebinin hastaların metastatik ve non-metastatik olarak sınıflanmadığından kaynaklanabileceği düşünöldü. Fakat yapılan ikili analizde de evre ile NLR düzeyi arasında fark saptanmadı ($p=0,126$).

Unutulmamalıdır ki kanda çalışılan sedimantasyon, ferritin, alkalen fosfataz, trombosit, hemoglobin, nötrofil, lenfosit gibi parametreler birçok faktörden etkilenebilirler ve RHK 'a özgü değillerdir. Her ne kadar bizim çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi genel sağkalıma ve hastalısız sağkalıma etki edebileceği gösterilse de tek başına ve hastalığın evresinden bağımsız olarak prognostik değer taşıyabileceği konusunda şüpheler devam etmektedir.

İnsidental ve özellikle erken evrede tanı koyulan hastalarda yaşam süresinin uzamasıyla birlikte RHK hastalarında ikincil malignitelerin eşlik edebileceği görölmüştür. Hatta Rabbani ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir çalışmada özellikle papiller tip RHK'da prostat ve mesane kanseri görölme riskinin arttığı gösterilmiştir (247). Beisland ve arkadaşlarının 1475 hastada yaptıkları çalışmada ise en sık görölen ikincil tümörler prostat, mesane, akciğer, meme ve kolon olarak belirtilmiştir (248). Bizim serimizde de en sık akciğer olmak üzere prostat, mesane, meme ve kolon en sık görölen ikincil malignitelerdi ve literatürle benzerdi. Ancak hasta sayısı bu antiteyi değerlendirmek için yeterli olmadığı için istatistiki analiz yapılmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastalığın devamlılığı yönünden yüksek risk grubuna dahil olan olguları belirlemek kanser tedavisi ve izleminde son derece önemlidir. Bu nedenle; hastaların klinik ve patolojik evrelemeleri yapılması, prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası tedaviye yönlendirilmeleri kritik öneme sahiptir. Bu nedenle; yineleyen veya kaybedilen olgulardaki histopatolojik bulguları geriye dönük olarak değerlendirilerek hastalığın prognozuna ilişkin ipuçlarını gözden geçirdik. Ayrıca RHK nedeniyle kliniğimizde cerrahi girişim yapılan 186 hastanın verileri incelenerek kendi serimizde sağkalımı etkileyen faktörlerin neler olduğunu ve literatürle uyumunu retrospektif olarak araştırdık.

Sonuçlar :

1. Patoloji sonucu RHK olarak rapor edilen toplam 186 hastanın verileri değerlendirildiğinde hastaların, 106'sı erkek (%57), 80'i kadındı (%43). Erkek/Kadın oranı (106/80) 1.32, yaş ortalaması 56,6 (23-82) olarak hesaplandı.
2. 102 hastanın tümörünün sağda (%54,8), 84 hastanın tümörünün ise solda (%45,2) olduğu görüldü. Radyolojik olarak ölçülen ortalama tümör çapı 7,3 cm (1,5-19) iken patolojik tümör boyutu ortalama 7,1 cm (1,5-18) idi.
3. 186 hastanın ortalama takip süresi 47,1 (1-184) ay olup izlem sonunda 40 hastanın (%21,5) tümör nedeniyle kaybedildiği görüldü. Tanı anında 25 hastada (%13,4) metastatik hastalık mevcutken, 21 hastada (%11,2) sonradan metastaz geliştiği görüldü.
4. İnsidental tanı konulan hastalar, başvuruda semptomatik olan hastalara göre sağkalım avantajı göstermiştir ($p=0,005$), sistemik semptomlar nedeniyle tanı konulan hastalarda hastalısız yaşam beklentisinde önemli derecede azalma tespit edilmiştir ($p<0,001$). İnsidental tanı alan hastaların evre ve Fuhrman grade'lerinin daha düşük olduğu görüldü (p değerleri 0,001 ve 0,005).
5. Sistemik semptomu olan hastalarda sağkalımda belirgin azalma görülmektedir ($p<0,001$), aynı şekilde hastalısız sağkalımda da önemli derecede azalma tespit edilmiştir ($p<0,001$)

6. TNM evre gruplandırmasına göre Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 hastalardaki 3 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %96, %90, %62, %29 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$), 3 yıllık hastaliksız yaşam beklentisi Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4 için sırasıyla %92, %83, %64, %11 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Evre'nin bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edildi.
7. Perinefritik yağ invazyonunun hastaliksız ve genel sağkalıma olumsuz etki ettiği görüldü ($p<0,001$).
8. Adrenal tutulumun genel ve hastaliksız sağkalım üzerine kötü prognostik faktör olduğu görüldü ($p<0,001$).
9. Renal ven invazyonu tespit edilen hastalarda sağkalımın önemli derecede azaldığı görüldü ($p<0,001$).
10. Fuhrman grade'i arttıkça sağkalımın azaldığı saptandı ($p<0,001$).
11. RHK tipleri arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,114$).
12. Tümörde sarkomatoid diferansiyasyon görülmesinin genel ve hastaliksız sağkalımı azalttığı saptandı ($p<0,001$).
13. Lenf nodu pozitifliğinin çok kötü prognozla seyrettiği görüldü ($p<0,001$).
14. 2009 TNM sınıflaması T evrelerine göre T1a, T1b, T2a, T2b, T3a, T3b, T4 için 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %95, %90, %78, %65, %55, %0, %18 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$), 5 yıllık hastaliksız yaşam beklentisi ise sırasıyla %94, %84, %75, %50, %49, %0, %16 idi ($p<0,001$).
15. Toplayıcı sistem invazyonunun varlığı genel sağkalımı etkilemezken hastaliksız sağkalımı azalttığı belirlendi ($p=0,016$).
16. Tanı anında ALP değerinin 270 U/L'nin üzerinde olmasının sağkalımı azalttığı saptandı ($p<0,001$).
17. Tanı anında hemoglobin düzeyinin 10 g/dl düşük olması kötü prognoz açısından sınırdan anlamlı bulundu ($p=0,048$).
18. Tanı anında trombosit sayısının 400.000/ul'den yüksek olmasının yaşam beklentisini azalttığı saptandı ($p<0,001$).
19. Tanı anında sedimantasyon düzeyinin 20 mm/saat'ten yüksek olmasının sağkalımı azalttığı belirlendi ($p<0,001$).

- 20.** Ferritin düzeyinin sağkalıma etkisine bakıldığında ferritin düzeyi tanı anında 400 ng/ml'nin üzerinde ise yaşam beklentisinin azaldığı belirlendi ($p<0,001$).
- 21.** Kandaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), $NLR <3$ (Grup 1) ve $NLR >3$ (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldığında, Grup 1'deki hastaların sağkalım avantajı gösterdiği bulundu ($p=0,007$).
- 22.** 186 hastanın takipleri sırasında 25 hastada (%13,4) ikincil primer tümör tespit edildi. En sık görülen akciğer kanseri idi.

Öneriler :

Renal hücreli karsinomla ilgili son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş, tümörün ailesel özelliği, genetik kökeni ve hücresel özellikleri ile ilgili birçok bilinmeyen açığa çıkarılmış ve hastalık lokalize iken yapılan organ koruyucu cerrahi ile tümörün tedavisi yapılarak uzun sağkalım sürelerine ulaşılmıştır. Tüm bunlara rağmen renal hücreli karsinom hala davranışı önceden kestirilemeyen, özellikle ileri evrede yüksek mortalite oranlarına sahip kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. Hasta sayısının artması, tümör davranışını daha iyi öngören histolojik tiplerin tanımlanması ve etkin moleküler tümör belirleyicilerinin bulunması ile hastalığın prognozuna yönelik çok daha net veriler elde etmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics: 1999. *CA Cancer J Clin*, 1999;49:8-31.
2. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol* 1997;83:131-133.
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scan J Surg* 2004;93:88-96.
4. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984-990.
5. Pischon T, Lahnmann 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;118:728-738.
6. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 10th Ed, 2012, pp.1413-1682.
7. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al, Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135-140.
8. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44:226-232.
9. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-1631.
10. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170:1742-1746.
11. Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1810-1813.
12. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:858-862.

13. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;175:859-863.
14. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63-67.
15. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649-1657.
16. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395-2400.
17. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663-1671.
18. Kirkali Z, Canda E. Açık Radikal Nefrektomi ve Nefron Koruyucu Cerrahi. *Üroonkoloji Kitabı* 2007. Cilt 2 ; 70A: 982-995.
19. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004.
20. Woldrich JM, Mallin K, Ritchey J, Carroll PR, Kane CJ. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004. *J Urol*. 2008 May;179(5):1709-13.
21. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
22. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
23. Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL: A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986;24:926-941.

24. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343(18):1305–11.
25. Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004;160(12):1168–76.
26. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Mellemegaard A, McCredie M, Lindblad P, Schlehofer B, Pommer W, Niwa S, Adami HO. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer*. 1995;63(2):216-21.
27. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control*. 2003;14:705-714.
28. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol*. 2003;59:153-159.
29. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*.2004;159:42-48.
30. Bozlu M. Renal Hücreli Karsinom Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Risk Faktörleri. *Üroonkoloji Kitabı* 2007. Cilt 2 ;65: 910-912.
31. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nation wide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*.2003;89:1221-1227.
32. Kirkali Z, Obek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EUA Update Series*. 2003;1:189-196.
33. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: Towards unification of a classification system. *J Urol*, 1999;162: 1246- 1258.
34. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1985;48:207–17.
35. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors adenomas, oncocytomas and carcinomas). *The basic cytological*

and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986;181:125-43.

36. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80: 987-989.
37. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ: Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:624-635.
38. Altınok G, Renal Hücreli Karsinom Patolojisi ve Moleküler Biyolojik Temeli. *Üroonkoloji Kitabı* 2007. Cilt 2;66:914-930.
39. Delahoot B, Eble JN; Board of Education of the Royal College of Pathologists of Australasia. Renal cell neoplasia. *Pathology*. 2002 Feb;34 (1):13-20.
40. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of borderlyng histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr;28 (4):435-41.
41. Gelb AB: Renal cell carcinoma: Current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80: 981-986.
42. Delahunt B, Eble JN. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum pathol*. 2001;32 (6):590-595.
43. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;146:1221-1223.
44. Oyasu R: Renal cancer: Histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998; 3: 125-133.
45. Badual C, Tissier F, Lagorce-Pages C, et al. Pulmonary metastases from a chromofobe renal cell carcinoma 10 years evaluation. *Histopathology* 2002;40:300-302.

46. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612–24.
47. Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res* 1991;51:1544–52.
48. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DK. Collecting duct carcinoma of kidney: A case report and review of the literature. *J Urol* 1992; 147:1096-1098.
49. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:54-67.
50. Bonsib SM: Risk and prognosis in renal neoplasms. *Urol Clin North Am* 1999;26:643-660.
51. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhan IA, et al. Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Path* 1995;19:1-11.
52. Barrantes JC, Muir KR, Toyn CE, et al. Thirty-year population-based review of childhood renal tumours with an assessment of prognostic features including tumour DNA characteristics. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(1):24-30.
53. Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR, et al. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1999 Jul;23(7):772-80.
54. Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed): *Urological Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp464-470.
55. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R: Extension of renal cell carcinoma in to the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. *J Urol* 1972;107: 711-716.
56. Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, et al: Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with a large vena caval trombi. *Ann Surg* 1990;212:472-477.

57. Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol* 1988; 140: 22-24.
58. Whang M, O'Toole K, Bixon R, et al: The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. *J Urol* 1995; 154: 968-971.
59. Campbell SC, Russo P, Sheinfeld A, et al: Papillary renal cell carcinoma: Clinical and pathological features. *J Urol* 1997; 157: 327.
60. Campbell SC, Fichter J, Novick AC, et al: Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study of the roles of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol* 1996a; 155: 1191-1195.
61. 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.
62. O'Reilly PH, Osborn DE, Testa HJ, Asbury DL, et al. Renal imaging: a comparison of radionuclide, ultrasound, and computed tomographic scanning in investigation of renal space-occupying lesions. *BMJ*. 1981; 282: 943-945.
63. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994; 51: 203.
64. Bono AV, Lovisolo JA. Renal cell carcinoma-diagnosis and treatment: state of the art. *Eur Urol*. 1997; 31 Suppl 1: 47-55. Review.
65. Cüreklibatır İ.K, Ekren F. Böbrek Kanserlerinde Tanı, Evreleme, Tümör Belirteçleri ve Doğal Seyir. *Üroonkoloji Kitabı*. 2007, Cilt 2: 67: 932-950.
66. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJJr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology*. 1976; 8: 201-206.
67. Dönmez T, Kale M, Özyürek H, Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 1992; 2: 51-52.
68. Hoeking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 229.

69. Walther MM, Patel B, Choyke P, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol* 1997; 158:733.
70. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216.
71. Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP: Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158.
72. Stauffer MH. Nefrogenic hepatosplenomegali. *Gastroenterology* 1961;40:694
73. Kirkali Z, Canda E: Böbrek Parankim Tümörleri. *Temel Üroloji. Güneş Kitabevi.* 2007,698-722.
74. Caskey CI: Ultrasound techniques for evaluating renal masses, renal obstruction, and other upper urinary tract pathology. *Ultrasound*, 2000;16: 23-39.
75. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, (Ed): Ürogenital sistemin görüntüleme yöntemleri ve enstrumantal muayenesi. *Temel Üroloji. Güneş Kitabevi.*2007,67-191.
76. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumorso *J Ultrasound Med.* 2005 Dec;24: 1635-40.
77. Bechtod RE, Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.*1997;24: 507- 522.
78. Wang JH, Min PQ, Wang PJ, et al. Dynamic CT Evaluation of Tumor Vascularity in Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 May; 186 (5): 1423-30.
79. Akhan O, Karaosmanoğlu AD. Böbrek Tümörlerinde Radyolojik Görüntüleme. *Üroonkoloji Kitabı* 2007. Cilt 2. 69:962-978.
80. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 1993 Oct;150(4):1112-4.

81. Choyke PL: Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1997; 5:29- 47.
82. Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HO, et al.: Renal carcinoma: Detection of venous extension with gradient echo MR imaging. *Radiology.*1992;182: 269-272.
83. Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, et al.: Magnetic resonance imaging for assesment of vena cava tumor thrombi: A comperative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol.* 1990;144: 1100-1104.
84. Kallmann DA, King BF, Hallery RR, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16: 240- 247.
85. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Imaging.* 2006 Mar; 50:23-7.
86. Ak I, Can C. F-18 FDG PET in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiol.* 2005 Dec;46(8):895-9.
87. Herts BR, Baker ME: The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol.* 1995;13: 254- 261.
88. Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT.*AJR Am J Roentgenol.* 1990;154: 115-117.
89. Vassiliades VG, Bernardino ME: Percutaneous renal and adrenal biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1991;14: 50- 54.
90. Flocks RH, Kadesky M. Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol.* 1958;79 (2): 196-201.
91. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611-1623.
92. Basil B, Dosoretz DE, Prout GR Jr. Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1985; 134: 450-4.

93. Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995 15; 76 (2): 296-306.
94. Guinan P, Frank W, Saffrin R, Rubenstein M. Staging and survival of patients with renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1994; 10 (1):47-50.
95. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, et al. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001 15;91 (2):354-61.
96. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol.* 1999; 162 (6): 1930-3.
97. 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; 171:2181-5.
98. Sobin LH and Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 6th ed. UICC International Union against cancer. New York: Wiley-Liss. 2003; p 193.
99. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al: pT2 classification for renal cell carcinoma: Can its accuracy be improved? *J Urol* 2005; 173:380-384.
100. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010.
101. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol.* 2007 Sep;52(3):658-62.
102. Nguyen CT, Campbell SC. Staging of renal cell carcinoma: past, present, and future. *Clin Genitourin Cancer.* 2006 Dec;5(3):190-7.
103. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol.* 2004;171:598-601.
104. Thompson RH, Chevillie JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and

- pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):53-60.
105. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Thompson RH, Blute ML. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol*. 2005 Mar;173(3):716-9.
 106. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1963;89:37-42.
 107. Kirkali Z, Van Poppel H. Developments in organ preserving treatments for renal cell cancer: Open Surgery. *Eur Urol*. 2004;3:9-13.
 108. Kirkali Z. Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma. In Kurth KH, Mickisch GH, Schroeder FH eds, *Renal, Bladder and Prostate Cancer, an Update*. Bath: Parthenon Publishing Group, 1999:15-22.
 109. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004;45 (6):692-705.
 110. Tsui KH, Shvarts O, Barbark Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol*. 2000;163:437-41.
 111. Campbell CM, Middleton RG, Rigby OF. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Urology* 1983;21:403-5.
 112. Shalev M, Cipolla B, Gtille F, et al. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol*. 1995;153:1445-17.
 113. Kirkali Z, VanPoppel H, Tuzel E, et al. A prospective survey of surgical approaches in clinically localized renal cell carcinoma a preliminary attempt at surgical quality control. *Urooncology* 2002;2 (4):169-74.
 114. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol*. 1991;146:1224-7.

115. Wood DP. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1991;18:421-6.
116. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Preliminary results of the EORTC Randomized Phase III Protocol 30881. *Eur Urol.* 1999;36:570-5.
117. Minervini A, Lilas L., Morelli G, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88 (3):169-72.
118. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991;145:20-4.
119. Vaidya A, Ciando G, Soloway MS. Surgical techniques for treating renal neoplasm invading the inferior vena cava. *J Urol.* 2003;169:435-444.
120. Libertino JA. Renal cell cancer with extension into the vena cava. In: Rob and Smiths Operative Surgery: Urology, McDougal WS (ed). London: Butterworths, 1986:127.
121. Thrasher JB, Paulson DE Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am.* 1993;20:247-62.
122. Skinner DG, Prichelt TR, Lieskovsky G, et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma: surgical resection provides meaningful long-term survival. *Am Surg.* 1989;210:387-94.
123. Kim HI., Zisman A, Han KR, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004;171:588-91.
124. Slaton JW, Balbay MD, Levy DA, et al. Nephrectomy and vena caval thrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1997;50:673-7.

125. Montie JE. Surgery for renal cell carcinoma. In Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange D eds. Principles and practice of genitourinary surgery. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:839-62.
126. Jibiki M, Iwai T, Inoue Y, et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39:829-835.
127. Nieder AM, Taneja SS. The role of partial nephrectomy for renal cell carcinoma in contemporary practice. *Urol Clin North Am.* 2003;30(3):529-42.
128. Van Poppel H, Baert L. Elective conservative surgery for renal cell carcinoma. *AUA Update Series* 1994;13:246-251.
129. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:6–18.
130. Gill et al., 2001. Gill IS, Meraney AM, Schweizer DK, et al: Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients: A single center experience from the United States. *Cancer* 2001; 92:1843-1855.
131. Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al: Laparoscopic radical nephrectomy: Cancer control for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:2095-2100.
132. Batler RA, Campbell SC, Funk JT, et al. Hand-assisted vs retroperitoneallaparoscopic nephrectomy. *J Endourol.* 2001;15:899- 902.
133. Desai M, Strzempkowski B, Martin S, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal vs retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005; 173:38-41.
134. Gilli S, Novick AC, Soble H, et al. Laparoscopic renal cryoablation: Initial clinical series. *Urology* 1998;52:543-551.
135. Mirza AN, Fornage BD, Sneige N, et al. Radiofrequency ablation of solid tumors. *Cancer J* 2001;7:95-99.
136. Cestari A, Guazzoni G, Dell'Acaqua V, et al: Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: Intermediate term followup. *J Urol* 2004; 172:1267-1277.

137. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:246-251.
138. Bukowsky RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:1198-1220.
139. Mickisch GH, Mattes RH. Combination of surgery and immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2005;23:191-195.
140. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon-alfa-2b compared with interferon-alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Eng J Med.* 2001; 345:1655-1659.
141. Mickisch G, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon-alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001 ;358:966-970.
142. Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR, et al. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol*1992;49:45-48.
143. Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*1999;35:197-203.
144. Lekili M. Böbrek Tümörlerinde İmmunoterapi. *Üroonkoloji Bülteni* 2004, Sayı 2, 13-19.
145. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-40.
146. 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;349:427-434.
147. Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2006 Feb 7.
148. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and

- platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
149. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol*. 1995 Feb;22(1):42-60.
 150. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843–52.
 151. Lane BR, Kattan MW. Predicting outcomes in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2005;15:289-297.
 152. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L, et al. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* 2004;172:2167–7.
 153. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
 154. Göğüş C, Baltacı S, Filiz E, Elhan A, Bedük Y. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005 Feb;173(2):410.
 155. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:1435-9.
 156. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell J *Urol*. 2003;169:821-827.
 157. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373:1119–32.
 158. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol*. 1990;143:468-73.
 159. Kontak JA and Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2003;30:467-80.

160. Amin MB, Tamboli P, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:281-91.
161. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604-14.
162. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear cell histology. *J Clin Oncol.* 2002;20:2376-81.
163. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol* 2002;167(1):71-4.
164. Tsui KH, Shyarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000;163:1090-5.
165. Lang H, Linder V, deFromont, et al: Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103:625-629.
166. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contrele Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).* *Cancer* 1997;80:977-80.
167. Ficarra V, Novara G, Martignoni G. The use of simplified versions of the Fuhrman nuclear grading system in clinical practice requires the agreement of a multidisciplinary panel of experts. *Eur Urol.* 2009 Nov;56(5):782-4.
168. Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal AV, et al. Renal cell carcinoma extending to the renal vein and inferior vena cava: results of surgical treatment and prognostic factors. *J Surg Oncol.* 1995;59:94-100.
169. Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol.* 1997;31:40-8.

170. Elfving P, Mandahi N, Lundgren R, et al. Prognostic implications of cytogenetic findings in kidney cancer. *Br J Urol.* 1997;80:698-706.
171. Glazer AA and Noviek AC. Long-term follow up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol.* 1996;155:448-50.
172. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, et al. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:451-8.
173. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol.* 2003; 169:2076-2083.
174. Vasseli JR, Yang JC, Linehan WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:68-72.
175. Terrone C, Guercio S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;91:37-40.
176. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97:2995-3002.
177. Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol.* 2003;169:899-903.
178. Elson PJ, Witte RS and Trump D L. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1988;48:7310-3.
179. Fossa SD, Kramar A and Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1994;30:1310.
180. Miyao N, Oda T, Shigyou M, et al. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1997;31:292-6.
181. Negrier S, Eseudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell

- carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med.* 1998;338:1272-8.
182. Kavolius JP, Mastorakos DP, Payloyieh C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2261-6.
183. Hanninen EL, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol.* 1996;155:19-25.
184. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:523-8.
185. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:275-84.
186. Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinical, pathological, and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma (abstract). *Prac Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:416.
187. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles 1, et al. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol.* 2002;167:2392-6.
188. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol.* 2003;170:768-72.
189. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, et al. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 1998;68:11-8.
190. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol.* 1993;170:471.
191. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, et al. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996;77:164-71.

192. Cronin KJ, Williams NN, Kerin MJ, et al. Proliferating cell nuclear antigen: a new prognostic indicator in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994;152:834-6.
193. Rini BI and Vogelzang NJ. Prognostic factors In renal carcinoma. *Semin Onca*. 2000;27:213-20.
194. Fischer C, Georg C, Kraus S et al. CD44s, E-cadherin and PCNA as markers for progression in renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 1999;19 (2):1513-7.
195. Oudard S, Levalois C, Andrieu JM, et al. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation to clinical outcome. *Anticancer Res*. 2002;22:121-8.
196. Hofmockel G, Bassukas ID, Wittmann A, et al. Is the expression of multidrug resistance gene product a prognostic indicator for the clinical outcome of patients with renal cancer? *Br J Urol*. 1997;80:11-7.
197. Duensing S, Dallmann I, Grosse J, et al. Immunocytochemical detection of glycoprotein: initial expression correlates with survival in renal cell carcinoma patients. *Oncology* 1994;51:309-13.
198. Flanigan RC, Yanaver PM. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 2001;19:98-102.
199. Wyczolkowski M, Klima W, Bieda W, et al. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int*. 2001;66:119-20.
200. Yaycıoğlu O. Böbrek kanserinde prognostik faktörler ve öngörü modelleri. *Üroonkoloji Bülteni* 2008. Sayı 4: 8-11.
201. Yaycıoğlu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58. 141-145.
202. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al: A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92: 901-905.

203. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173: 48-51.
204. Thompson HR, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol* 2007; 177: 477-480.
205. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multiinstitutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1316-1322.
206. 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; 20: 289-296.
207. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 1759-1763.
208. Leibovich BC, Han K, Bui MHT, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 98: 2566-2575.
209. Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5464-5471.
210. Tsui K, Shwartz O, Smith RB, et al: Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163:426-430.
211. Bos SD, Mellema CT, Mensnk HJA: Increased in incidental renal cell carcinoma in the northern part of the Netherlands. *Eur Urol* 2000;37:267-270.
212. Katusin D, Uzarevic B, Petroveckii M et al: Clinical, histopathological and flowcytometric properties of incidental renal cell carcinomas. *Urol Res* 2000; 28:52-56.

213. Patard JJ, Rodriguez A, Leclercq NR et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90:358-363.
214. Thompson IM, Peek M: Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma-the role of the serendipitously detected tumor. *J Urol* 1998;140:487-490.
215. Delahunt B: Histopathologic prognostic indicators for renal renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1998 ;15:68-76.
216. 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* 2005;173(6):1889-1892.
217. Kunkle, David A, Crispen, et al. Tumor Size Predicts Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma: Implications for Surveillance of Small Renal Masses. *J Urol*. 2007;177(5):1692-1697.
218. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol*. 2007;178(1):35-40.
219. Thompson RH, Leibovich BC, Chevillr JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005; 173(3): 918-21.
220. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, Kabbinavar FF, Belldegrun AS. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol*. 2007 ;178(4 Pt 1):1189-95.
221. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):657-71.
222. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P, Hallscheidt P, Müller SC, Hohenfellner M. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*. 2007;177(5):1703-8.

223. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2000;163(2):408-17. Review.
224. Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008 ;35(4):613-25. Review.
225. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1995;76(12):2543-9.
226. Sengupta S, Christine M, Lohse, et al. Histologic Coagulative Tumor Necrosis as a Prognostic Indicator of Renal Cell Carcinoma Aggressiveness. *Cancer* 2005; 104:3.
227. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, Negrier S, Andresen SW, Bukowski RM. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2006;107(8):1793-800.
228. Seda CJ, Salas AS, Sánchez CG, Blasco JM, García IO, Sánchez JM, Ruíz CB, Navarro SM, López RA. Thrombocytosis and hematocrit as prognostic factors in renal carcinoma. *Arch Esp Urol.* 2011;64(9):883-90.
229. Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, Blute ML. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2008;71(2):278-82.
230. Ljunberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1997;33:1794-1798.
231. Hannisdal E, Bostad L, Grottum KA, et al. Erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 1989;15:333-336.
232. Kirkali Z, Esen AA, Kirkali G, et al. Ferritin: a tumor marker expressed by renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1995;28(2):131-4.

233. Mufti GJ, Hamblin TJ, Stevens J. Basic isoferritin and hypercalcaemia in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 1982;35:1008-10.
234. Kashyap MK, Singh SK, Singh K, et al. Role of an iron protein (Ferritin) as a prognostic marker in renal cell carcinoma. *Transactions of the Illionis State Academy of Sciences.* 2003;96:62-63.
235. Kirkali Z, Guzelsoy M, Mungan MU, et al. Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma: influence tumor size and volume. *Urol Int.* 1999;62(1):21-5.
236. Miyata Y, Koga S, Nishikido M, et al. Predictive values of acute phase reactants, basic fetoprotein, and immunosuppressive acidic protein for staging and survival in renal cell carcinoma. *Urology* 2001;58: 161-164.
237. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998;159(4):1163-7.
238. Mantovani A, Allavena P, Sica A et al: Cancer related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436.
239. Atzpodien J, Royston P, Wandert T et al: Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003; 88: 348.
240. Fumagalli LA, Vinke J, Hoff W et al: Lymphocyte counts independently predict overall survival in advanced cancer patients: a biomarker for IL-2 immunotherapy. *J Immunother* 2003; 26: 394.
241. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S et al: The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007; 73: 215.
242. Cho H, Hur HW, Kim SW et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15.

243. Gomez D, Farid S, Malik HZ et al: Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 1757.
244. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E et al: Neutrophil/ lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 425.
245. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K et al: The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 329.
246. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):873-8.
247. Rabbani F, Reuter VE, Katz J, Russo P. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: influence of histologic type. *Urology.* 2000 Sep 1;56(3):399-403.
248. Beisland C, Talleraas O, Bakke A, Norstein J. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. *BJU Int.* 2006 Apr;97(4):698-702.

