

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Üroloji Anabilim Dalı

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gökhan TEMELTAŞ

MANİSA 2010

ÖNSÖZ

Üroloji ihtisasım boyunca tüm bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan ve her koşulda bizleri en iyi olma yönünde teşvik eden ve destekleyen, yalnız üroloji konusunda değil hayata dair tecrübelerinden çok şey öğrendiğimiz değerli anabilim dalı başkanı hocamız sayın Prof. Dr. Coşkun BÜYÜKSU'ya, uzmanlık tezimin her aşamasında her türlü bilgi, deneyim ve ilgisini esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Gökhan TEMELTAŞ'a, tez çalışmalarım süresince değerli katkılarını esirgemeyen ve üroloji ihtisasım boyunca tüm bilgi deneyimlerini bizlere aktaran sayın Prof. Dr. Murat LEKİLİ'ye, sayın Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ'e ve sayın Doç. Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın her aşamasında desteklerini sunan Halk Sağlığı Anabilimdalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Gönül DİNÇ'e, Patoloji Anabilimdalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Nalan NEŞE'ye, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Dr. Meftun OKUR, Dr. Oktay ÜÇER, Dr. Cüneyt KARATAŞ, Dr. Zafer AKAR, Dr. İlker ÇELEN, Dr.M. Fatih ZEREN, Dr. Mehmet UYANIK, Dr. Erdem ÖZBEK, Dr. Serkan BORAZAN, Dr. Volkan TATLI ve hemşire Rahime SEVİNÇ başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere getiren sevgili aileme, sevgisi, anlayışı ve sabrıyla desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Sultan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mustafa YILDIRIM

Manisa 2010

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
IV. BULGULAR.....	26
V. TARTIŞMA.....	34
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
VII. ÖZET.....	43
VIII. ABSTRACT.....	44
IX. KAYNAKLAR.....	45

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK) sık görülen ve ölüm oranları yüksek olan önemli ürolojik tümörlerden biridir. Erişkin tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (1). Böbrek parankimal kanserlerin %85'i RHK'dur. Ürogenital kanserler içerisinde görülme sıklığı olarak prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Prostat ve mesane kanserli hastaların kanserlerinden ölme riskleri yaklaşık %20'lerdeyken; RHK'lu hastalar için bu oran %40'ların üzerindedir (2). Hastalar genellikle 40-60 yaş arasında tanı almakla birlikte daha genç hastalarda da rastlanmaktadır.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte son yıllarda böbrek kanserli hasta sayısında, özellikle de yakınması olmayan hasta sayısında artış olmuştur, ve artık hastaların başvuruda semptomatik olmaları veya insidental tanı almış olmaları, hastalığın evresi ve derecesi gibi bağımsız prognostik kriterler arasında gösterilmektedir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile daha çok olgu küçük boyutlu, lokalize tümör ile saptanabilmektedir. Klasik semptom triadı olan palpabl kitle, hematüri ve yan ağrısı ancak %10 olguda izlenmektedir. Buna rağmen hastaların yaklaşık %25'i tanı anında metastatiktir ve cerrahi olarak tedavi edilen lokalize böbrek tümörlü hastaların üçte birinde ileri tarihlerde rekürrens gelişir. Lokalize hastalığın etkili tek tedavisi cerrahidir. Metastatik hastalığı olan olguların çok küçük bir azınlığı sistemik tedaviden fayda görür.

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1996 yılından bu yana RHK nedeniyle cerrahi girişim yapılmış hastaların tüm verileri retrospektif olarak incelenerek, sağ kalıma olumlu veya olumsuz katkıları olan faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Yetişkin tümörlerinin %3'ünü oluşturan Renal Hücreli Karsinom (RHK) ürolojik kanserlerin en ölümcül olanıdır. RHK'lu hastaların yaklaşık %40'ı bu hastalıktan ölürlere. ABD'de 2005 yılı içinde 36000 yeni hasta Renal Hücreli Karsinom (RHK) tanısı almış ve 12500 RHK ile ilişkili ölüm olmuştur. Genel olarak 100.000 popülasyonda 8.7 yeni olgu rapor edilmektedir. Erkek/kadın oranı 3/2 dir (3). Genellikle yaşlı hastalığı olup en çok 6. ve 7. dekatta görülür. Ülkemizde 1993-1994 yıllarında İzmir'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada RHK için erkeklerde yıllık kanser hızı 2.6, kadınlarda 1.3'dür (Erkek/kadın oranı=2) ve bu oranlar Avrupa'da sırayla erkekler için 13.8 ve kadınlar için 6.3'tür. Yani erkek/kadın oranı ülkemizde ve Avrupa'da çok benzer olmasına rağmen (yaklaşık 2), yıllık kanser hızı ülkemizde yaklaşık 4 kez daha azdır (4). Amerika'da her yıl 36000 yeni vaka ve Avrupa'da her yıl 25000 yeni vakaya tanı konmaktadır (5). Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)'nin 1970'lerden itibaren yaygın kullanılmasıyla birlikte RHK insidansı ortalama yıllık %3 artış göstermiştir (6). Bu artış tüm yaş gruplarında gözlenmektedir (7) ve rastlantısal tanılarının, daha düşük evreli, sınırlı ve iyi farklılaşmış tümörlü olgularının ve 5 yıllık yaşam oranlarının da artmasına neden olmuştur (8;9;10).

ETYOLOJİ

Hayvan modellerinde virüsler, kurşun ve aromatik aminler gibi bir çok kimyasalın potansiyel etiyolojik ajan olduğu gösterilmişse de, insanlarda hiçbir maddenin böbrek kanserine kesin olarak yol açtığı kanıtlanamamıştır. Genel kabul gören tek çevresel risk faktörü tütün kullanımınıdır. Risk, kümülatif dozla veya yılda içilen paket sayısı ile orantılı olarak kontrollere göre 1.4 ile 2.3 kat arasında artmaktadır (11). En önemlisi hipertansiyon ve ilaçları olmak üzere, uzun süren şişmanlık, düşük sosyoekonomik seviye, yüksek protein, yağ ve düşük sebze içerikli diyet, metal endüstrisinde çalışma gibi birçok

faktör suçlanmasına rağmen kesin birliktelikleri kanıtlanamamıştır. Ama son dönem böbrek yetmezliği ve tüberoskleroz, Von-Hippel Lindau hastalığı gibi bazı ailesel sendromlarda RHK sıklığının arttığı ile ilgili çalışmalar vardır (12;13).

RHK ve Genetik

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 tüberoskleroz (TS) gibi gen mutasyonları olan hastalarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (14).

VHL sendromu böbrek, beyin, spinal kord, göz, sürrenal bez, pankreas, iç kulak ve epididimde multipl tümörlerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıkta özellikle genç yaşlarda berrak hücreli böbrek kanseri görülmektedir. VHL sendromunda sorumlu tümör baskılayıcı gen 3 numaralı kromozomun kısa kolundadır. Tüberoskleroz cilt lezyonları, nöbetler, mental retardasyon, böbrek, karaciğer, ve pankreasta kistlerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda renal hücreli karsinom riski yüksektir.

Renal hücreli karsinomun diğer bir genetik formu herediter papiller renal hücreli kanserdir. Burada 7. kromozomdaki MET protoonkogeninde germinal mutasyon söz konusudur. Sporadik papiller renal karsinomların bazılarında bu genin somatik mutasyonu bildirilmiştir (15).

Böbrek kanserlerinin gelişiminde genetik polimorfizmin de rolü vardır. Değişik kimyasal maddelere maruz kalındığında sitokrom p450 gibi oksidatif enzimler aktif hale geçmektedir (16). Ayrıca DNA onarıcı genlerden XRCC1 399Gln polimorfizminin böbrek kanseri için bir risk taşıdığı da bildirilmektedir (17). Şu anda böbrek kanserinin farklı tiplerinin olduğu, bu tiplerin histolojik özelliklerinin farklı olduğu ve farklı histolojik tipteki kanserlerin farklı klinik seyir gösterdiği ve hatta tedaviye farklı yanıtlar verdikleri çok iyi bilinmektedir. Her renal hücreli karsinom tipinin oluşması farklı genetik temellere

dayanmaktadır. Herediter renal hücreli karsinom tiplerinde, özgün histolojik tipler yeni nesillere aktarılmaktadır (18).

Ailesel Sendromlar

1) Von Hippel Lindau Hastalığı: RHK'nın berrak hücreli tipinin ailesel formu Von Hippel Lindau (VHL) hastalığıdır. Nadirdir. Otozomal dominant geçişlidir. Hasta RHK, feokromasitoma, retinal anjiomlar, beyin kökü, serebellum veya spinal kord hemanjioblastomundan kaynaklanan yakınmalarla doktora başvurur (19). Bu tümörlerin hepsi ciddi morbiditeye neden olabilen iyi bir damarlanmaya sahiptir. RHK hastaların yaklaşık yarısında gelişir. Ayırıcı özelliği 3-5. dekat gibi erken yaşlarda, bilateral ve multifokal olarak ortaya çıkmasıdır. VHL'de en sık ölüm sebebi RHK'dur. Moleküler genetik çalışmalar sonucunda, VHL tümör baskılayıcı geni tanımlanmıştır (20). 3p25-26'da yerleşmiş olan bu genin şifresi tamamen çözülmüş ve hem sporadik hem ailesel berrak hücreli RHK'un oluşumunda bu genin rolü kanıtlanmıştır (21;22). Hastalığın ortaya çıkması için diğer tümör süpresör genlerde olduğu gibi VHL geninin her iki alelinin de mutasyona uğraması veya inaktive olması gerekmektedir.

2) Ailesel Papiller RHK (APRHK, papiller tip 1): Berrak hücreli olmayan RHK tiplerinde yapılan çalışmalar 3. kromozom ve VHL geni anomalilerinin nadir olduğunu göstermiştir (23). Papiller RHK'da 7. ve 17. kromozomlarda trizomiler ve 1, 16 ve Y kromozomlarında anomaliler gösterilmiştir (24). Otozomal dominant geçiş söz konusudur. Zbar ve arkadaşları hereditör papiller RHK'un ailesel formunu tanımlamışlardır (25). MET geni (protoonkogen) olarak bilinen yerleşimde mutasyonlar vardır (kromozom 7q'da) ve bu mutasyonlar daha sonra sporadik olgularda da gösterilmiştir. Ortalama tanı yaşı 45 ve ortalama yaşam süresi 52 yıl olan hastaların çoğu birden fazla yerleşimde ve iki taraflı tümör geliştirmişlerdir. APRHK kötü huyludur, hastalar metastatik hastalığa bağlı kaybedilirler. Böbrek tümörü tanındığında, olabildiğince hastayı anefrik bırakmamak fakat metastatik hale gelmesine de izin vermemek adına, tümör boyutu 3 cm olana kadar izlenmesi önerilmiştir(26).

3) Birt Hogg Dube Sendromu (BHD): İlk olarak 1998'de Weirich onkositomun ailesel bir formunu tanımlamıştır(27). Etkilenen aile bireylerinde birden fazla yerleşimde ve her iki böbrekte de onkositom gelişmiştir. Daha sonra bu hastaların yüz ve sırtlarında cilt tümörleri fark edilmiş ve bunların zamanında Birt tarafından tarif edilen ailesel fibrofollikülomalar olduğu anlaşılmıştır(28).

Etkilenen olguların %15-30'unda böbrek kanseri gelişir. Hücresel tip kromofob hücreli karsinom (%34), hibrid onkositik neoplazmlar (%50), şeffaf hücreli RHK (%9) ve onkositomlardır (%5). BHD geni 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir.

4) Herediter Leiomyomatozis Renal Hücreli Karsinom (HLRHK, papiller tip 2): Ciltte çok sayıda leiomyoma, uterusu leiomyoma ve leiomyosarkoma ve böbrekte diğer ailesel formlarda görülen birden fazla yerleşimde ve iki taraflı olan tümörlerden çok tek bir tip 2 papiller RHK'dan oluşmaktadır. HLRHK'daki böbrek tümörleri erken metastaz yapmaları ve kötü seyirleri ile diğer ailesel formlardaki tümörlerden ayrılırlar. Mutasyona uğrayan gen, Krebs siklusunda yer alan bir enzim olan Fumarat Hidrotazi kodlayan gendir.

PATOLOJİ

Bir çok RHK gros olarak yuvarlak yada ovaloid yapıdadır. Çevresinde komprese olmuş parankim yada fibroz doku vardır. Üst üriner sistemin değişici epitel karsinomlarının aksine bir çok RHK gros olarak infiltratif görünebilir (30).

Tümör çapı ortalama 5-8 cm olmakla beraber; Birkaç milimetreden bütün abdomeni dolduracak kadar büyük de olabilir. Bir çok patoloğa göre, epitel tümörlerinde onkositom dışında iyi huylu-kötü huylu ayrımını yapabilecek güvenilir histolojik veya ultrastrüktürel kriter yoktur. Yarıya kesildiği zaman sarı yada kahverengi tümör dokusu gözlemlenir. Kistik dejenerasyon %10-20, kalsifikasyon ise % 10-20 hastada görülmektedir.

Tablo 2.1: Renal Hücreli Karsinomun patolojik sınıflaması

HistolojikAlt Tip	İnsidans	Genetik Alterasyon	Klinik Özellikler
Şeffaf hücreli	% 70-80	VHL gen kaybı Kromozom-3 delesyonu	Çokçeşitli Hipervasküler
Papiller	% 10-15	MET protoonkogen aktivasyonu Kromozom 7 ve 17 de trizomi	Multisentrisite Sıklıkla hipovasküler
Kromofobik	% 4-5	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
Toplayıcı kanal	< % 1	Tanımlanmamış	Kötü prognoz
Medüller hücreli	< % 1	Tanımlanmamış	Kötü prognoz

RHK'un diğer tümörlerde pek görülmeyen tipik bir özelliği venöz sistem tutulumudur. RHK'ların %10'unda görülür ve hiçbir tümörde bu kadar yüksek oranda değildir (31). Bazı trombüsler sağ atriuma kadar ilerler ve çoğu arter kan akımı ile vaskülerize olur (32).

Birçok RHK unilateral 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 (33; 34; 35; 36). Uydu lezyonlar genelde küçüktür ve ameliyat öncesi görüntüleme

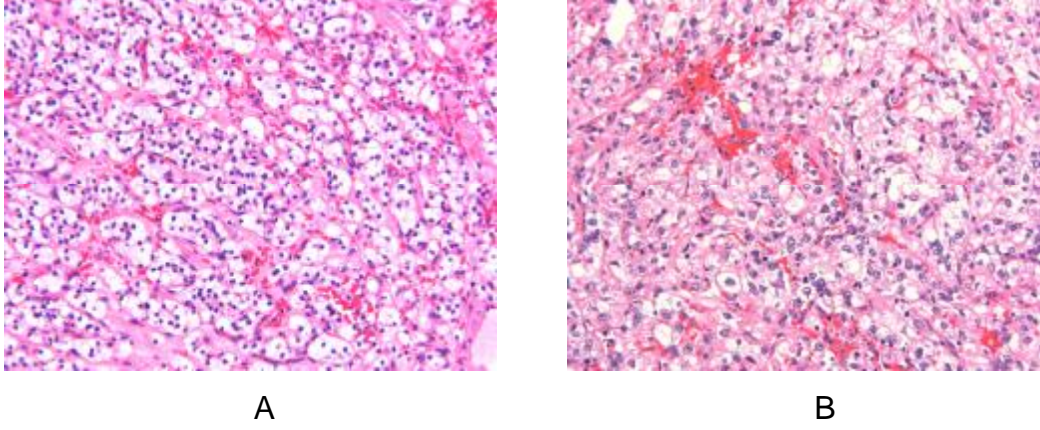
yöntemleriyle tanınamayabilir ama parsiyel nefrektomi sonrası lokal rekürrensten sorumlu tutulmuşlardır (37).

Tüm RHK'lar renal tübüler epitelyal hücrelerden köken alan adenokarsinomlardır. RHK'ların çoğunda ortak ultrastrüktürel yapısal özellikler vardır; yüzey mikrovillüsleri ve kompleks hücre içi bağlantıları gibi. Proksimal tübüler hücreler normaldir ve kanserin nefronun bu kısmından geliştiği savunulmuştur. Son çalışmalarda bu bilginin daha çok berrak hücreli karsinomlar için geçerli olduğu, papiller ve kromofob RHK'ların nefronun daha distal kısımlarından geliştiği savunulmuştur (24).

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 sistemidir (Tablo 2.2) (Şekil 2.1).

Tablo 2.2: Renal Hücreli karsinomda nükleer grade için Fuhrman klasifikasyonu

Grade 1	Küçük yuvarlak çekirdek (10µm'den küçük), belirsiz nükleol
Grade 2	Daha iri (15µm) çekirdek, X10 büyütme ile seçilemeyen veya zorlukla izlenen küçük nükleol
Grade3	İri (20µm) çekirdek, X10 büyütme ile rahatça izlenen belirgin nükleol
Grade 4	Geniş ve düzensiz pleomorfik çekirdekler, tek veya çok sayıda belirgin makronükleol



Şekil 2.1: Şeffaf hücreli RHK; A: Fuhrman 1, B: Fuhrman 3

Konvansiyonel RHK (Şeffaf hücreli); Yetişkinlerde en sık izlenen renal tümör olup, tüm renal hücreli karsinomların yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır. Sporadik berrak hücreli RHK'da ortalama yaş 61 iken, germ line Von Hippel Lindau (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 alel kaybı, sporadik RHK'lerin %98'inde bulunur. Bu gen, VHL hastalığı (retinal hemangioma ve serebellar hemangioblastoma) olanlarda ise kayıptır. VHL hastalığı olanlarda RHK gelişme olasılığı yaklaşık %40 olarak hesaplanmıştır. VHL hastalığı'nda kromozom 3p25-26'da lokalize olan VHL tümör süpresör geninin, germline mutasyonları bulunmaktadır. Konvansiyonel RHK'da mikroskopik olarak berrak hücreler, granüler hücreler veya bunların her ikisi birden bulunur. Şeffaf ismi, histolojik hazırlık için kullanılan çözücülerin, stoplazmanın boşalmasına ve hücrelerin şeffaf görülmesine neden olmasından kaynaklanır. Olguların %50'si solid veya asiner büyüme tarzı gösterir. %75 olguda fokal fibrozis veya hyalinizasyon vardır. %2-5 oranlarda sarkomatoid özellik gösterirler. En sık rastlanan RHK tipi olan konvansiyonel tip, %55-60 oranlarında 5 yıllık yaşam beklentisine sahiptir (38).

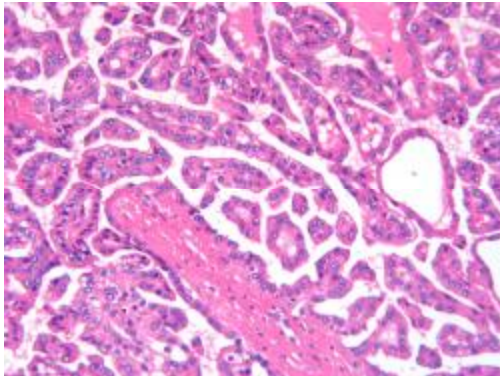
Papiller Renal Hücreli Karsinom; Papiller Renal Hücreli Karsinom, morfolojik olarak papiller veya tübülopapiller yapılardan meydana gelmektedir ve tüm RHK'ların %10-15'ini oluşturmaktadır. Yaş ve cinsiyet dağılımı şeffaf

hücreli RHK'lara benzer. Daha çok 5. ve 6. dekadlarda izlenmekte ve erkek/kadın oranı 1.8/1 ile 3.8/1 arasında değişmektedir (39). 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında papiller renal hücreli karsinomun Tip 1 ve Tip 2 olarak morfolojik ve biyolojik olarak farklı iki alt tipi olduğu kabul edilmiştir.

Makroskopik olarak genellikle psödokapsüle sahip iyi sınırlı tümörlerdir ve kesit yüzlerinde sıklıkla kanama, nekroz ve kistik dejenerasyon alanları izlenmektedir. Papiller RHK'da bilateral ve multifokal tümörlere daha sık rastlanmaktadır.

Mikroskopik olarak Tip 1'de izlenen papiller yapıları, dar bazofilik ve soluk stoplazmalı küçük tek sıralı hücreler döşemektedir. Bu tümör hücrelerinin nükleer dereceleri düşük olup, genellikle nükleol içermemektedir. Tip 2'de izlenen papiller yapıları döşeyen hücreler ise psödostratifikasyon gösteren geniş stoplazmalı hücrelerdir. Bu tümörlerde nükleer derece genellikle yüksek olup, genellikle nükleol içermektedir (40). 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 (41;42). İki tip arasında hasta yaşı, cinsiyet ve tümör çapı arasında belirgin fark yoktur (40;41).

Tip 1 tümörlerde özellikle 7p ve 17p'de kromozomal artım izlenirken, Tip 2 tümörlerde daha çeşitli kromozom alanlarda kayıplar ve artımlar izlenmiştir (**Şekil 2.2**) (42).



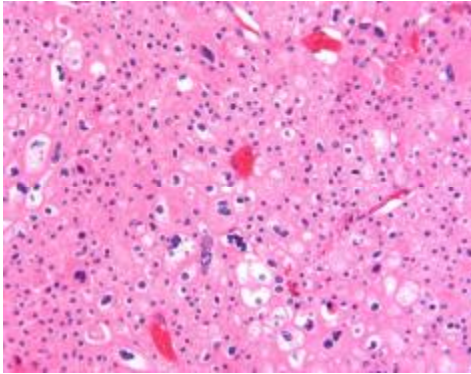
Şekil 2.2: Papiller Tip RHK

Kromofob Tip Renal Hücreli Karsinom; İlk kez 1985'te Thoenes tarafından tanımlanmış, RHK'un özel bir alt tipidir. Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alır (24). Tüm RHK'ların %4-5'ini temsil eder (23). Genellikle 6. dekada 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 (T3b) göstermektedir. Nadir olsa da lenf nodu veya uzak metastaz bildirilmiştir (39;43).

Makroskobik olarak genellikle soliter, iyi sınırlı ve solid yapıda, kortikal yerleşimli bir tümördür. Kesit yüzü taze spesimenlerde açık kahverengi-ten rengi olup, formolin ile fiske olunca açık gri tonlarına dönmektedir.

Mikroskobik olarak sınırları belirgin olan, geniş poligonal hücrelerin oluşturduğu solid adalar ve trabekülalardan meydana gelir. Hücre çekirdekleri santral yerleşimlidir, küçük bir nükleol içerebilir ve genellikle düşük derecelidir (**Şekil 2.3**).



Şekil 2.3: Kromofob Tip RHK

Bellini'nin Toplayıcı Kanal Karsinomu; Distal (Bellini'nin) toplayıcı kanallardan gelişen bu neoplazm yetişkin renal epitelyal tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Hastaların 2/3'si erkektir, 13-83 yaş gibi geniş bir spektrum mevcuttur. Ortalama yaş 55 olmakla beraber genç erişkinlerde sık olarak izlenmektedir. Prognoz çok kötü olup 1/3 vakanın tanı alındığında 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 (44). Toplayıcı kanal karsinomu ve medüller karsinom, iki nadir görülen ve en kötü seyirli tümörlerdir (14;45).

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

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

Renal Medüller Karsinom: Toplayıcı kanallardan gelişen bu nadir neoplazm, hemen hemen tüm vakalarda sickle cell trait ile beraberlik gösterir. En çok 10-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Çok agresif ve çok hızlı büyüyen bu tümör ile ilgili, servikal lenf nodlarında veya beyinde metastatik karsinom şeklinde olabilmektedir (40;46). Kemoterapiye dirençli ve oldukça agresif seyirli olup, ameliyat sonrası ortalama sağ kalım yaklaşık 15 hafta kadardır. Metastazlar hem lenfatik hemde kan damarları ile lenf nodları, karaciğer ve akciğerde izlenmektedir. Bu tümörlerin toplayıcı kanal karsinomunun agresif bir varyantı olduğu düşünülmektedir (24).

Tüm histolojik RHK tiplerinin sarkomatoid varyantları tanımlanmıştır. Sarkomatoid özellik bir alt tipi değil, RHK tiplerinin az farklılaşmış olan kısımlarını ifade etmektedir. Veriler sarkomatoid elemanların ayrı bir histolojik yapı olmaktan çok bütün türlerde kötü diferansiye alanları belirleyen bir görüntü olduğunu göstermektedir (23;24). En fazla berrak hücreli tipte olmak üzere %1-5 olguda sarkomatoid farklılaşma görülür (23).

KLİNİK

Böbreklerin retroperitondaki yerleşimleri gereği eskiden tümörler ileri evre olmadan tanı konamazken, son yıllarda invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin nonspesifik abdominal semptomlar nedeniyle kullanılmasıyla, RHK'ların %50'den fazlası rastlantısal olarak tanınmaya başlanmıştır. Erken evrede genel olarak asemptomatiktir. RHK'da semptomlar kitlenin kendisine, paraneoplastik sendromlara ya da metastazlara bağlı ortaya çıkabilir. RHK klasik triadı olan yan (flank) ağrısı, makroskobik hematüri, palpe edilebilen

abdominal kitle nadiren izlenir ve ileri evre hastalığın habercisidir (47). Yan ağrısı kanamaya, pıhtıya bağlı tıkanıklığa, kitle basısına, ileri hastalık ya da çevre dokulara invazyona bağlı olabilir. Ayrıca hastalarda kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlarda görülebilir.

Fizik muayenede servikal lenfadenopati, venöz tutulumu veya kitle basısına bağlı varikozel ya da alt ekstremitelerde ödeme bulunabilir.

Paraneoplastik sendromlar hastaların yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır. Bu sistemik semptom ve bulgulardan dolayı eskiden 'dahiliyeci tümörü' denirken, şimdi insidental tanılarının artması nedeniyle 'radyolog tümörü' demek yerinde olacaktır. Normalde böbrekler, vitamin D3, renin, eritropoetin ve birçok prostaglandin üretmektedir. RHK varlığında bu maddelerin patolojik miktarlarda üretiminin yanında bazı sistemik semptomları açıklayan, paratiroid hormonu benzeri peptid (PBP), insan koryonik gonadotropini, insülin, sitokinler ve diğer inflamatuvar ajanlarda üretebilir (48).

Hiperkalsemi RHK olgularının yaklaşık %13'ünde izlenir ve bu durum paraneoplastik sendrom ya da osteolitik metastazlara bağlı olabilir (48;49). Hiperkalsemiye bağlı olarak bulantı, letarji, anoreksi, derin tendon refleks artışı ve yorgunluk izlenebilir.

Hipertansiyon ve polisitemi diğer sık görülen paraneoplastik sendromlardır. Hipertansiyon tümör tarafından üretilen renine bağlı gelişebileceği gibi, renal arter veya dalına tümör basısı veya tümör içindeki arteriovenöz fistül nedeniyle de gelişebilir (48). Polisitemi doğrudan tümörden veya tümöre komşu parankimden hipoksiye cevap olarak üretilen eritropoetin nedeniyle meydana gelir (50).

Renal Hücreli Karsinom'un en ilginç paraneoplastik bulgularından biri de Stauffer Sendromu olarak da bilinen, olguların %3-20'sinde gözlenen metastatik olmayan hepatik disfonksiyondur (51;52). Nefrektomiden sonra

hastaların %60-70'inde Karaciğer fonksiyon testleri normale döner. Testlerin yüksek kalması veya yeniden yükselmesi canlı tümör varlığını ve kötü prognozu gösterir (48).

Genellikle RHK'ya bağlı paraneoplastik sendromlar nefrektomi ve/veya immünoterapi yapılmadan düzelmez, ayrıca hiperkalsemi dışında medikal tedavinin yeri yoktur.

EVRELEME

1990'lara kadar RHK için en sık kullanılan evreleme sistemi Robson Sistemi idi (53). Zamanla bu sistemin prognostik bilgi vermek konusunda yetersiz kaldığı görüldü. 1990 yılında Hermanek ve Schrott tarafından önerilen Union Internationale Contra le Cancer (UICC) kuruluşunun TNM sınıflandırma modifikasyonu kullanılmaya başlanmıştır. TNM sınıflamasının modifikasyonu, hasta prognozu ile evreleme arasında oldukça iyi korelasyon sağlamıştır (54). TNM evrelemesi ile anatomik sınırlar net belirlenirken tüm dünya daki merkezlerin klinik ve patolojik verilerinin kıyaslanabilmesini de sağlamaktadır. TNM evrelemesi Rabson evrelemesine göre anlamlı şekilde prognozu belirtmekte ve sağkalım ile korelasyon göstermektedir (54).

2002'de ise American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in UICC'nin TNM sistemine yaptığı revizyon halen kullanılmaktadır. Yeni sistemde evre 1 ve 2 arasında 2,5 cm sınırı 7 cm'ye yükseltilmiştir. Ayrıca venöz tümör trombüsü yeniden sınıflandırılmış, lenf nodu tutulumu sadeleştirilmiştir. Tabloda 2002 TNM Evreleme Sistemi görülmektedir (**Tablo 2.3**).

TANI

İyi bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları klinik evrelemeye yardımcı unsurlardır. Hastaların daha tanıda semptomatik olmaları, ciddi kilo kaybı, kemik ağrıları, kötü performans bulguları gibi veya muayenede kitle veya lenf nodu bulunması ya da laboratuvar bulgularında anormal karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği ve ciddi anemi bulunması, ileri evre hastalığı ve/veya kötü prognozu işaret eder (38;39;55).

Tablo 2.3 RHK'da TNM (2002) Sınıflaması

• **T:Primer tümör**

- **Tx** Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.
- **T0** Primer tümöre ait kanıt yok
- **T1** Tümör en büyük çapı ≤ 7 cm, böbrek içinde sınırlı
 - **T1a** Tümör büyük çapı ≤ 4 cm
 - **T1b** Tümör büyük çapı >4 cm ama ≤ 7 cm
- **T2** Tümör en büyük boyutu >7 cm , böbrek içinde sınırlı
- **T3** Tümör majör venlere yayılmış veya sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş ancak gerota fasyasını aşmamıştır.
 - **T3a** Tümör sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş.
 - **T3b** Tümör renal ven veya V. Kava'yı diafragma altında gros olarak tutmuştur.
 - **T3c** Tümör V. Kava'yı diafragma üstünde gros olarak tutmuştur.
- **T4** Tümör gerota fasyasını aşmıştır.

• **N:Bölgesel Lenf Nodları**

- **Nx** Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.
- **N0** Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.
- **N1** Tek bir lenf nodunda metastaz vardır.
- **N2** Birden fazla lenf nodunda metastaz vardır.

• **M:Uzak Metastaz**

- **Mx** Uzak metastazı saptamak için veriler yeterli değildir.
- **M0** Uzak metastaz yok.
- **M1** Uzak metastaz var.

Evre Gruplaması

Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1 veya T2	N1	M0
	T3	N0 veya N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N2	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

Radyografik evrelemede iyi bir abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve akciğer grafisi genelde yeterlidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), lokal ileri hastalıkta, venöz tutulum şüphesi varsa, böbrek yetmezliği varsa veya kontrast madde alerjisi olanlarda düşünülebilir (56). Tümörün perinefrik yağ uzanımını öngörmeye BT veya MRG hassasiyeti düşüktür. Çünkü ekstra kapsüller uzanım genelde mikroskobiktir. Bunun yanında tümörün çevre dokulara invazyonunu değerlendirmede ve böyle vakalarda yapılacak cerrahi için yol göstermede en hassas tetkik MRG'dir. MRG inferior vena kava turombüsünü göstermede en değerli yöntemdir (56). BT'de büyümüş adrenal bez, böbrekte ciddi yer değişikliğine neden olan üst polde yerleşmiş tümör veya palpe edilebilen adrenal bez varlığı adrenal bez tutulumunu düşündürmelidir (57;58). Renal hilusta veya retro peritonda 2 cm veya daha büyük lenf nodu varlığı hemen her zaman kötü huylu tümör göstergesidir (58).

Metastatik hastalık varlığının araştırılması amacıyla akciğer grafisi, abdominopelvik BT ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (54). Akciğer semptomları ile anormal akciğer grafisi bulguları varsa toraks BT yapılmalıdır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Böbrek kanserleri ürolojik malignitelerin % 3'ünü oluşturur ve en ölümcül olanlarındandır. Tanı anında %20-30 olgu metastatik olup %20-40 olguda lokalize hastalıkta yapılan nefrektomi sonrası metastaz gelişmektedir (59). İmmün bazlı tedavilere rağmen metastatik hastalıkta başarı oranları %15-25 arasında kalmaktadır (60). Prognostik faktörler hastalık progresyonunu belirlemede kullanılabilecek belirteçlerdir. RHK olgularında konvansiyonel kemoterapinin hemen hiç yeri yoktur ve immünoterapinin başarısı çok düşüktür. Prognostik faktörler ile bu tedavilerden yarar göremeyecek olguları öngörmek ve bu olguları yeni tedavi yöntemlerine erken dönemde yönlendirmek mümkün olabilir (61).

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 alttip gibi tümöre bağlı faktörler en önemlileridir.

Tümör ile İlişkili Prognostik Faktörler

Tümör Evresi: Tümörün anatomik yayılımını gösterir ve RHK'da en önemli prognostik faktörlerden biridir (40;61;62). Yapılan bir çok çalışma, tanıda hastalığın evresinin hastalığın seyrini belirleyen en önemli faktör olduğunu göstermiştir (63). Bu çalışmalarda organa organa sınırlı hastalıkta 5 yıllık yaşam oranı %70-90 iken, perirenal yağ invazyonu olduğunda bu oranın %15-20 azaldığı kanıtlanmıştır. Bir zamanlar venöz tutulum kötü prognostik kabul edilirken son çalışmalarda agresif cerrahi ile bu grubun da iyi seyredeceği savunulmuştur. Bu çalışmalarda böbreğe sınırlı venöz tümör trombüsü olan hastalarda %45-69 5 yıllık yaşam oranı verilmiştir. Venöz tümör trombüsü olan hastalarda lenf nodu veya uzak metastaz varsa yaşam beklentisi ciddi olarak azalmaktadır (64). Ven duvarının tümör tarafından direkt invazyonu, tümör trombüsünün vena kavada kat ettiği yoldan daha önemli prognostik faktördür (65). Lenfadenektomi ile ilgili farklı görüşler olmasının yanında, birçok çalışma kısıtlı lenf nodu diseksiyonunun öncelikli olarak evreleme ve prognostik açıdan yararlı olacağını ortaya koymuştur. Sistemik metastaz varlığında 1 yıllık yaşam %50'den az, 5 yıllık yaşam %5-30 arasındadır (66). Tanı anında matastazı olanlarda, nefrektomi sonrası daha kısa sürede metastaz gelişenlerde, performans durumu kötü olanlarda prognoz daha kötüdür.

Tümör Boyutu: Patolojik evre ile tümör boyutu arasında bariz bir korelasyon olduğu için, literatürde tümör boyutu ile yaşam beklentisini kıyaslayan çalışmalar bildirilmiştir. Guilian ve arkadaşları (1990) 5 cm altı tümörü olan hastalarda %84, 5-10 cm arası %50 ve 10 cm'den büyük tümörlerde %0 5 yıllık yaşam beklentisi bildirmişlerdir.

Venöz Tutulum: RHK, yeni tanı konulan olgularda %4-9 arasında venöz sistemi tutmaktadır (67;68). Çeşitli çalışmalarda renal ven ve inferior vena kava tutulumunun benzer prognozda olduğu fakat diyaframı aşan vena kava trombüslerinde prognozda belirgin kötüleşme olduğu saptanmıştır (68). Bazı araştırmacılara göre venöz tutulum kötü prognozu gösterirken (69;70) bazı araştırmacılara göre ise sağkalım farkı oluşturmaz (71). 3 Yıllık kansere özgü sağkalımın trombüs olmayanlarda, renal ven tutulumu olanlarda, diyafram altı vena kava trombüsü olan olgularda ve diyafram üstü vena kava trombüsü olan olgularda sırasıyla %89, %76, %63 ve %23 olduğu belirtilmektedir (68). Metastaz varlığında ise trombüs varlığı yada yokluğu arasında sağ kalım açısından bir fark bulunmamaktadır (68;72). Böbreğe sınırlı hastalıkta renal sinüs venlerine yayılım metastatik hastalığa ilerleme riskini gösterir (73).

Lenf Nodu (LN) Tutulumu:

Ortalama LN metastazı riski %20 ve 5 yıllık sağ kalım %11-35 arasındadır (74;75). LN tutulumu riski, primer tümörün evresi ve boyutu, renal ven tutulumu ve metastaz durumuna bağlıdır (74;76). Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (76). Buna karşın metastatik hastalık ve renal ven tutulumunda %45'e kadar çıkmaktadır. LN tutulumu olan hastalarda metastatik hastalık bulunma olasılığı 3-4 kat artmaktadır (74;77). LN tutulumu olan hastalarda yalnızca metastaz olanlara göre beş yıllık sağkalım daha düşüktür (74;77). 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 (78).

Adrenal Bez Tutulumu:

Bazı olgularda tanı anında aynı taraf adrenal bez tutulumu saptanmakta olup (79;80), doğrudan adrenal bez tutulumu T3a kategorisinde değerlendirilmektedir. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada 5 yıllık

kansere özgü sağkalım T3 evresi için %42 (81); bir diğer retrospektif çalışmada T3a için %57, T3b için %47 bulunmuştur (82).

Adrenal bez tutulumu ile, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık arasında ilişki gözlenmişse de, adrenal tutulumun tek başına bağımsız bir faktör olduğu belirtilmiştir (83).

Metastaz Varlığı:

Metastatik hastalıkta prognozu etkileyen faktörler olarak; performans durumu, metastazların yeri ve sayısı, metastaz oluşumuna kadar geçen süre, kilo kaybı, anemi, hiperkalsemi, trombositoz sıralanabilir (84;85).

Tümör Derecesi:

Tümör derecesi için en çok Fuhrman nükleer dereceleme sistemi kullanılmakta olup, bu sistem, çekirdek ve çekirdekçik büyüklüğü ile şekillerinin değerlendirilmesine dayanır (86). Tsui ve arkadaşları derece 1, 2-3, 4 için beş yıllık kansere özgü sağkalım süresini sırasıyla %89, %65, %46 olarak bulmuşlardır (87). T1 tümörlerde beş yıllık sağ kalım derece 1-4 için sırasıyla %91, %83, %60, %0 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla tümör derecesi bağımsız bir prognostik faktör olarak görünmektedir.

Histolojik Alt Tipler:

Berrak hücreli karsinom, %70-80 oranda en sık gözlenen RHK alt tipidir ve %55-60 oranında 5 yıllık yaşam beklentisine sahiptir (88). Papiller tip histolojik karakteristiklerine göre Tip 1 ve Tip 2 olarak ayrılır. Tip 1 papilla ve tubüler yapıları çevreleyen az stoplazmalı ve küçük oval çekirdekli hücreler ile papilla içerisinde yerleşmiş makrofajlar ve sık psammom cisimcikleri ile karakterize bazofilik bir tümördür. Tip 2 ise eosinofilik stoplazmalı geniş çekirdek ve belirgin çekirdekçikli geniş hücrelerle kaplı papillerden oluşan eosinofilik bir tümördür (89). Prognozu açısından kesin bir fikir birliği yoktur. Tip 1 daha az agresif özelliktedir. Tip 2 varlığı ise bağımsız kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (90). Kromofob tip RHK'ların yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur (91). Çeşitli çalışmalarda prognozu en iyi olan tip olarak belirtilmektedir (92;93). Kromofob ve papiller RHK'lar genelde daha sessizdir.

Daha lokalize ve iyi diferansiye olmaya yatkındır, dolayısıyla daha iyi prognoza sahiptirler (94;95).

Kesin bir görüş birliği olan tek nokta; Bellini ya da toplayıcı kanal renal karsinomanın agresif ve kötü prognozlu bir tip olduğudur (96). Tüm RHK'ların %1'ini oluşturur ve erken dönemde metastaz yaparlar (96).

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 (97). RHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (97;98). Yapılan bir çalışmada sarkomatoid elemanlı RHK'da 5 ve 10 yıllık yaşam süresi %22 ve %13 olarak saptanmıştır (99).

Histolojik Tümör Nekrozu:

Amin ve arkadaşları histolojik nekroz olan olgularda RHK'ya bağlı üç kat daha fazla ölüm olduğunu göstermişlerdir (92). Mayo Klinik çalışmasında ise tek taraflı şeffaf hücreli RHK olgularında tümör nekrozu olanlarda iki kat fazla ölüm saptanmıştır (100).

California Üniversitesi (UCLA) çalışmasında histolojik nekrozun lokalize hastalıkta bağımsız kötü prognostik faktör olduğu metastatik hastalıkta ise önemli olmadığı belirtilmiştir (101).

Toplayıcı Sistem İnvazyonu:

Uzzo ve arkadaşları RHK'da toplayıcı sistem invazyonunun T1-2 tümörler için kötü prognoz göstergesi olduğunu, T3 ve üzeri tümörlerde prognostik anlamı olmadığını göstermişlerdir (102). Palapattu ve arkadaşları ise özellikle T1 tümörlerde daha belirgin olarak toplayıcı sistem invazyonunu bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (103).

TEDAVİ

Açık Radikal Nefrektomi:

RHK'un küratif tedavisi cerrahidir ve radikal nefrektomi (RN) altın standart yöntemdir. RN lokalize hastalığı olan olguların çoğunda uzun süreli olarak tedavi sağlamaktadır. Lokal ileri evre hastalığı olan olgularda genellikle uzak metastazlar gelişmektedir. Metastatik hastalığı olan olguların ise, yalnızca %10'u 1 yıl kadar yaşamaktadır (104). Bu olgularda cerrahi dışındaki tedavilerin etkili olmadığı bilinmektedir. Bundan ötürü bu olguların tedavisinde cerrahi tedavi, sağkalım ve yaşam kalitesini arttırmak için yapılmaktadır.

RN ilk kez 1963'de Robson tarafından tanımlanmıştır (105). Bu ameliyatın klasik tanımında; öncelikle renal arter ve ven bağlanarak kesilmekte, tümörlü böbrek gerota fasyası, ipsilateral adrenal bez ve proksimal üreter birlikte çıkarılmaktadır. Tüm vakalarda rutin lenf adenektomi yapılmasıyla ilgili görüş birliği yoktur.

RN sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları organa sınırlı hastalık için; %75-95, perinefrik yağ veya adrenal tutulumu olanlar için; %65-80, vena kava trombüsü olanlar için; %40-60, lenf nodu tutulumu olanlar için; %10-20 ve metastatik hastalığı olanlar için ise %0-5'tir (106). Cerrahi yaklaşıma, tümörün boyutu, lokalizasyonu, ven tutulumu, cerrahın tercihi ve hastanın durumuna göre karar verilir.

Laparoskopik Radikal Nefrektomi (LRN):

Son on yılda cerrahi teknik, cihaz ve deneyimdeki gelişmeler nedeniyle laparoskopik renal girişimlerin sayısında önemli artışlar olmuştur. Açık RN ile eşit etkinlik ve minimal morbidite LRN'ye ilgiyi giderek arttırmaktadır. İlk kez Clayman 1990'da LRN'yi rapor ettiginden beri postoperatif ağrının az oluşu, iyileşme süresinin kısalığı ve hastanede yatış süresinin azalması

önemli avantajlar olarak karşımıza çıkmaktadır. LRN düşük hacimli (<8 cm), lokal yayılımı olmayan, renal ven ve lenf nodu tutulumu olmayan olgularda iyi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. 3 farklı laparoskopik yaklaşım sözkonusudur. 1)Transperitoneal 2)Retroperitoneal 3)El yardımcı LRN. Uzun dönem izlem sonuçları açık cerrahiye eşit onkolojik sonuçlar sağlandığını bildirmektedir (107;108). En önemli tartışma konusu işlem sırasında tümör ekilmesi ve port bölgesinde oluşabilecek tümör nüksüdür. Genel olarak klinik lokalize hastalığa LRN önerilirken lokal ileri ve metastatik hastalıkta da LRN uygulamaları bildirilmektedir (109).

Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC):

Böbrek tümörlerinde NKC'yi ilk kez 1890 yılında Czerny tanımlamıştır (110). Bu konuya olan ilgi; böbrek görüntülemesindeki gelişmelerle, renal vasküler cerrahide ki deneyim artması ile, iskemik renal hasarın önlenmesindeki gelişmelerle, düşük evredeki insidental tümörlerin artmasıyla ve bu cerrahiye giden hastaların iyi seyretmesiyle artmıştır. NKC, tümörün çıkartılması ve olabilecek en geniş böbrek parankiminin bırakılmasını esas alan bir cerrahidir.

Kesin Endikasyonlar:

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

Rölatif Endikasyonlar:

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

Elektif Endikasyonlar:

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

Son 10 yılda majör klinik serilerde NKC'nin etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren sonuçlar yayınlanmaktadır. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları % 97'lere kadar çıkabilmekte ve RN'den farklılık göstermemektedir (111;112).

Alternatif Tedaviler:

Doku ablasyon tekniklerinin ilerlemesi, eşzamanlı görüntüleme kapasitesinin gelişmesi özellikle cerrahiye uygun olmayan, herediter zemini olan, çok sayıda cerrahiye aday hastalarda ümit ışığı olmaktadır. Bu amaçla perkütan radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, laser ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason dalgalarıyla(HIFU) denemeler yapılmaktadır ve ilerisi için umut vericidir (113;114;115;116).

Lokal İleri RHK'da Tedavi:

RHK'da inferior vana kava tutulumu %4-10 hastada görülür. Vena kava tutulumundan şüphelendirecek bulgular; alt ekstermite ödemi, yüzeysel abdominal venlerin belirgin olması, elevasyonla düzelmeyen varikozel, pulmoner emboli, sağ atriumda kitle ve non fonksiyone böbrektir. İnvaziv olmayan ve güvenilirliği en yüksek tanı aracı MRG'dir (117;118;119). Vena kava tutulumu olup, metastazı olmayan RHK'da Skinner ve arkadaşları %47 (1989); Thrasher ve arkadaşları ise %69 (1993) 5 yıllık sağ kalım bildirmişlerdir.

Karaciğer invazyonu, karaciğer metastazından çok daha nadirdir. Duedonum veya pankreas invazyonu da oldukça az rastlanılan bir durumdur ve kötü prognostiktir. Bir çok çalışmada komşu organlara yayılım gösteren vakaların 5 yıl yaşam oranlarının %5'den az olduğu savunulmuştur. Tüm bunların yanında bu hastalığın tek etkin tedavisi cerrahi olduğu için gerektiğinde barsak, dalak, karın duvarı kasları da dahil olmak üzere tümörün tamamen çıkarılması amaçtır.

Radyasyon tedavisinin rolü tartışmalıdır. Rutin ameliyat sonrası radyoterapinin yaşam süresi üzerine etkisi gösterilememiştir.

RN sonrası lokal rekürrens nispeten nadirdir. Daha çok lenf nodu tutulumu olan hastalar riskli gruptur. Metastaz yoksa, izole rekürrensi olan hastalarda tümörün cerrahi olarak çıkarılması tercih edilmelidir (120). NKC sonrası lokal rekürrens %1.4-10 arasındadır ve tümörün yetersiz rezeksiyonundan çok multisentrik tümörlerin manifestasyonu olarak farklı bir lezyondan kaynaklanmıştır.

Alternatif Tedaviler: Doku ablasyon tekniklerinin ilerlemesi, eş zamanlı görüntüleme kapasitesinin gelişmesi özellikle cerrahiye uygun olmayan, herediter zemini olan, çok sayıda cerrahiye aday hastalarda ümit ışığı olmaktadır. Bu amaçla perkütan radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, laser ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason dalgalarıyla (HIFU) denemeler yapılmaktadır ve ilerisi için umut vericidir (121;122;123;124).

Metastatik Hastalıkta Tedavi:

Cerrahi tedavi; Metastatik hastalıkta nefrektominin rolü tartışmalıdır. Primer tümör kitlesi immun sistem üzerinde negatif bir etki yaratmakta ve kitlenin çıkarılması immünoterapötik potansiyeli arttırmaktadır. Son yıllarda iyi performanslı hastalarda klinik algoritm erken nefrektomiye doğru yönlendirmektedir (125). SWOG 8949 ve EORTC 30947 çalışmalarında metastatik böbrek tümörlü hastalarda nefrektomi +interferon alfa ile yalnızca interferon alfa'nın etkinliği karşılaştırılmış ve kombinasyon uygulanan hastalarda 3-10 aylık bir sağkalım avantajı ortaya konulmuştur (126). Soliter metastazlı hastalarda da nefrektomiyle beraber tek metastatik odağın cerrahi olarak çıkarılması yaşam süresini uzatmaktadır (127;128).

Radyoterapi; Beyin ve kemik metastazları olan hastaların semptomatik tedavisinde kullanılabilir (129;130).

Kemoterapi; Standart sitotoksik ilaçlar etkisizdir. Cevap oranları %10'nun altında bildirilmektedir. Gemsitabin ve 5 F-florourasil (5FU) kombinasyonu ile yapılan bir faz 2 çalışmada cevap oranı % 17 olarak bildirilmiştir (131).

İmmünoterapi; Histolojik tip tedaviye cevapta oldukça etkili bir faktördür. İmmünoterapiye cevap verebilen tek histolojik tip şeffaf hücreli tiptir.

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

Hedefe Yönelik Tedaviler:

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 (132;133;134).

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mart 1996 ile Haziran 2010 tarihleri arasında kliniğimizde böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi (RN) veya nefron koruyucu cerrahi (NKC) yapılan ve patoloji sonucu renal hücreli karsinom rapor edilen 80 hastanın klinik ve demografik verileri incelendi.

Tanıya yönelik incelemede RHK'a bağlı bir semptomla başvurmeyen hastalar insidental tanı almış; hastalığa, paraneoplastik sendroma veya metastaza bağlı yakınmalarla başvuran hastalar ise semptomatik olarak kabul edildi. Tüm hastalar ameliyat öncesi abdominopelvik BT ve akciğer grafisi ile değerlendirildi.

Hastalar 2002 TNM kriterlerine göre evrelendirildi ve histolojik derecelendirme, Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre yapıldı. Hasta dosya arşivinden, hastaların ameliyat bilgileri ve patoloji kayıtlarından histopatolojik inceleme ayrıntıları yeniden gözden geçirildi. Tüm hastalar rekürrens ve metastaz açısından belirli aralıklarla radyolojik görüntüleme, laboratuvar bulguları ve fizik muayene ile değerlendirildi. Hastaların son durumları dosya bilgilerinden ve telefonla hastalara ulaşılarak öğrenildi.

İstatistiksel Analiz:

Hastaların tüm klinik ve patolojik bilgileriyle Windows için Statistical Package for Social Sciences version 10.0 (SPSS, 10.0) paket programında veri tabanı oluşturuldu. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri, ikili karşılaştırmalarda ki-kare, Mann-Whitney U ve T testleri kullanıldı. Frekans dağılımları ve yüzdelerine bakıldı.

IV.BULGULAR

Mart 1996-Haziran 2010 tarihleri arasında böbrek tümörü nedeniyle kliniğimizde 68 (%85) hastaya radikal nefrektomi, 12 (%15) hastaya nefron koruyucu cerrahi uygulandı. Hastaların 45'i erkek (%56.3), 35'i kadındı (%43.7). Erkek/kadın oranı (45/35) 1.28 bulundu. Hastaların ortalama yaşları 59.16 (33-84) (std.hata 11.74) bulundu. Hastalarda kitlenin bulunduğu taraf 40 (%50) hastada sağda, 40 (%50) hastada solda idi. Lezyonların böbrekteki yerleşimlerinin 32 hastada alt pol (%40), 25 hastada üst pol (31.3), 7 hastada orta pol (%8.8), 6 hastada üst orta pol (7.5), 2 hastada altorta pol (%2.5) ve 8 hastada yaygın (%10) şeklinde dağıldığını gördük.

Başvuru nedeni 53 (%66.3) hastada insidental tanı ve 27 (%33.7) hastada hastalıktan kaynaklanan yakınmalara bağlıydı. Semptomatik hastaların 18'inde (%22.5) lokal ağrı, 16'sında (%20) hematüri, 4'ünün de (%5) palpabl kitle ve 2'sinde de (%2.5) paraneoplastik bulgu veya metastaza bağlı semptomlar bulundu.

Histolojik alt tip 70 hasta berrak hücreli (%87.5), 6 hasta kromofob (%7.5), 4 hasta da papiller tip (%5) RHK olarak dağılmaktaydı.

Evrelere göre dağılıma bakıldığında 34 hasta evre 1 (%42.5), 7 hasta evre 2 (%8.8), 23 hasta evre 3 (%28.8), 16 hasta evre 4 (%20) olarak bulundu.

Patolojik tümör boyutu incelendiğinde 11 hasta <4cm (%13.8), 32 hasta 4-7cm (%40.0) ve 37 hastada ise >7cm(%46.3) çaplı tümör saptandı.

Fuhrman histolojik derecelemesine bakıldığında düşük derece olarak kabul ettiğimiz (grade1 ve 2) 32 hasta (%45.1) ve yüksek derece olarak kabul ettiğimiz (grade 3 ve 4) 39 hasta (%54.9) şeklinde dağılmaktaydı.

Perinefrik yağ invazyonu 45 (%56.3) hastada saptanmazken, 35 (%43.8) hastada perinefrik yağ invazyonu vardı. 4 (%5) hastada adrenal invazyonu, 10 (%12.5) hastada toplayıcı sistem tutulumu, 18 (%22.5) hastada renal ven invazyonu, 13 (%16.3) hastada gerato dışı yayılım saptandı. Ayrıca 10

(%12.5) hastada patolojik lenf nodu, 13 (%16.3) hastada sarkomatoid değişiklikler ve 28 (%35) hastada patolojik nekroz rapor edilmiştir.

Ortalama 35.3 ± 34.4 ay (en az 0, en çok 152 ay) İzlem sonunda hastaların 43'ü hastalısız (%53.75), 9'u hasta (%11.25) olarak hayattadır. 28 hasta (%35) kaybedilmiştir.

Genel Sağ Kalım Analizi

İzlem sonunda sağ kalımı etkilediği düşünölen değişkenler univariate (tek değişkenli) analizle değerlendirilmiştir (Tablo 4.1). Erkeklerle kadınlar arasında, 5 yıllık yaşam beklentisi açısından fark bulunamamıştır ($p=0,267$). İnsidental yakalanan tümörü olan hastalar başvuruda semptomu olan hastalara göre sağ kalım avantajı göstermiştir (5 yıllık yaşam beklentisi sırayla 66.5 ± 7.7 ve 47.1 ± 10.9 , $p=0.049$). Lenf nodu tutulumu olan 10 hasta, renal ven invazyonu olan 18 hasta ve perinefrik yağ invazyonu olan 35 hasta sırasıyla, %0, 25.7 ± 11.5 ve 25.7 ± 10.1 5 yıllık yaşam oranlarına sahipken; bu bulguları olmayan hastalarda yaşam oranları sırasıyla 68.7 ± 6.6 , 70.1 ± 7.0 ve $82,1\pm 6.3$ olarak saptanmıştır (her üçü içinde $p<0.001$). Gerato dışı yayılım saptanan 13 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi 25.0 ± 14.4 iken gerato dışı yayılım olmayan 67 hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi 65.8 ± 6.9 bulundu ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Adrenal bez invazyonu bulunmayan 76 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi 60.7 ± 6.6 iken, adrenal bez invazyonu bulunan 4 hastanın 44. aydaki yaşam beklentisi 50 ± 25.0 bulunmuştur. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.19$). Benzer şekilde toplayıcı sistem tutulumu olmayan 70 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi 62.7 ± 6.7 , toplayıcı sistem tutulumu olan 10 hastanın 46. aydaki yaşam beklentisi 48.0 ± 16.4 iken sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.063$). Patolojik nekroz saptanan 28 hastanın 5 yıllık sağ kalım beklentisi 49.0 ± 10.2 , patolojik nekroz saptanmayan 52 hastanın 5 yıllık sağ kalım beklentisi 66.8 ± 8.0 bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.064$).

Sarkomatoid değişiklik saptanan 13 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi 33.7 ± 14.4 iken sarkomatoid değişiklik saptanmayan 67 hastanın 5 yıllık

yaşam beklentisi ise %65.2±7.0 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002).

Patolojik evre 1 olan 34 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi %84.7±7.2, evre 2 olan 7 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi %71.4±17.1, evre 3 olan 23 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi %48.7±14.8 ve evre 4 olan 16 hastanın 5 yıllık yaşam beklentisi %0 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Patolojik tümör boyutları, 4 cm'den küçük (11 hasta), 4-7 cm arası (32 hasta) ve 7 cm'den büyük (37 hasta) olarak ayrıldığında saptanan 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %76.2±14.8, %68.9±9.6 ve %47.3±9.6 olarak bulunmuştur. Tümör boyutundaki artışa paralel olarak 5 yıllık yaşam beklentisinde azalma olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.102).

Fuhrman nükleer derecesine göre 5 yıllık yaşam beklentisine bakıldığında, düşük grade (grade1-2)'li 32 hasta %67.7±10.2 ve yüksek grade (grade 3-4)'li 39 hasta %42.2±9.6 bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Çok değişkenli analizde evre, fuhrman nükleer grade ve patolojik lenf nodu tutulumu bağımsız prognostik değişkenler olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1: Genel Sağ Kalım Analizi

	n	5 yıllık yaşam %±SE	Ortanca yaşam beklentisi (ay)	log-rank p
Cinsiyet				
erkek	45	55,3 ± 8,6	141	0,267
kadın	35	-	-	
Boyut				
<4cm	11	76,2 ± 14,8	-	0,102
4-7cm	32	68,9 ± 9,6	141	
>7cm	37	47,3 ± 9,6	42	
Rastlantısal tanı				
Hayır	27	47,1 ± 10,9	42	0,049
Evet	53	66,5 ± 7,7	141	
Evre				
Evre 1	34	84,7 ± 7,2	-	<0,001
Evre 2	7	71,4 ± 17,1	-	
Evre 3	23	48,7 ± 14,8	42	
Evre 4	16	-	5	
Fuhrman				
Düşük grade (Grade 1-2)	32	67,7 ± 10,2	141	<0,001
Yüksek grade(Grade 3-4)	39	42,2 ± 9,6	-	
Yağ invazyonu				
Yok	45	82,1 ± 6,3	-	<0,001
Var	35	25,7 ± 10,1	26	
Adrenal invazyon				
Yok	76	60,7 ± 6,6	141	0,19
Var	4	50.0±25.0(44)	1	
Toplayıcı sistem tutulumu				
Yok	70	62,7 ± 6,7	141	0,063
Var	10	48.0±16.4(46)	18	
Renal ven invazyonu				
Yok	62	70,1 ± 7,0	141	<0,001
Var	18	25,7 ± 11,5	8	
Gerato dışı yayılım				
Yok	67	65,8 ± 6,9	141	<0,001
Var	13	25,0 ± 14,4	5	
Lenf nodu tutulumu				
Yok	70	68,7 ± 6,6	141	<0,001
Var	10	-	5	
Sarkomatoid değişiklik				
Yok	67	65,2 ± 7,0	141	0,002
Var	13	33,7 ± 14,4	9	
Patolojik nekroz				
Yok	52	66,8 ± 8,0	-	0,064
Var	28	49,0 ± 10,2	42	

Hastaliksız Sağ Kalım Analizi ve Nüks Deęerlendirmesi

Hastaliksız sağ kalım üzerinde etkili olduğu düşünölen değişkenler univariate (tek değişkenli) analizle değerlendirilmiştir (**Tablo 4.2**). Aynı zamanda bu değişkenlerin nüks üzerine olan etkileride incelenmiş ve ayrı bir tabloda sunulmuştur (**Tablo 4.3**). Erkeklerle kadınlar arasında hastaliksız sağ kalım açısından fark bulunamamıştır ($p=0.741$). Aynı zamanda cinsiyetin nüks üzerinde de bir etkisi bulunamamıştır ($p=0.423$). Patolojik tümör boyutuna göre yapılan analiz sonucunda tümör boyutundaki artışla korele olarak hastaliksız sağ kalım süresinde azalma olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.406$). Patolojik tümör boyutunun nüks üzerine etkisi de anlamlı bulunmamıştır. İnsidental tanı açısından bakıldığında da benzer şekilde hastaliksız sağ kalım süresi ve nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0.102$ ve $p=0.098$).

Patolojik evre 1 olan 34 hastanın 5 yıllık hastaliksız sağ kalım beklentisi 76.1 ± 10.8 , evre 2 olan 7 hastanın 85.7 ± 13.2 , evre 3 olan 23 hastanın 37.2 ± 13.4 ve evre 4 olan 16 hastanın 0 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Patolojik evredeki artışın aynı zamanda nüks oranlarını arttırdığı görölmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Fuhrman nükleer derecesi düşük olan (derece1-2) 32 hastanın 5 yıllık hastaliksız yaşam beklentisi 78.1 ± 10.5 ve yüksek dereceli (derece3-4) 39 hastanın 36.6 ± 9.1 olarak bulunmuştur ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görölmüştür ($p<0.001$). Aynı zamanda nüks üzerine olan etkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$).

Perinefrik yağ invazyonu olmayan 45 hastanın 5 yıllık hastaliksız sağ kalım beklentisi 78.9 ± 7.9 ve perinefrik yağ invazyonu olan 35 hastanın 5 yıllık hastaliksız sağ kalım beklentisi 24.1 ± 10.9 olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Aynı zamanda perinefrik yağ invazyonunun nüksü arttırdığı görölmüştür ($p=0.002$). Benzer şekilde adrenal bez invazyonu olmayan 76 hastanın 5 yıllık hastaliksız sağ kalım beklentisi 61.9 ± 7.4 ve adrenal bez invazyonu olan 4 hastanın 44. aydaki hastaliksız sağ kalım beklentisi 25.0 ± 21.7 bulundu ve fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$). Ancak nüks üzerine olan olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.154$). Toplayıcı sistem tutulumu olmayan 70 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%67.7\pm7.4$ ve toplayıcı sistem tutulumu olan 10 hastanın 46. aydaki hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%30,0\pm14,5$ olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$). Ancak nüks üzerine olan etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0.417$).

Renal ven invazyonu olmayan 62 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%71.3\pm7.7$ ve renal ven invazyonu olan 18 hastanın ise $\%0$ olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer şekilde nüks üzerine olan etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Gerato dışı yayılım olmayan 67 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%64.2\pm7.7$ ve gerato dışı yayılım olan 13 hastanın ise $\%25.0\pm15.3$ bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). Benzer şekilde nüks üzerindeki etkisinde anlamlı bulunmuştur ($p=0.023$). Patolojik lenf nodu tutulumu olmayan 70 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%63.6\pm7.3$ iken patolojik lenf nodu tutulumu olan 10 hastanın $\%0$ bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Aynı zamanda nüks üzerine olan etkisinde anlamlı bulunmuştur ($p=0.007$).

Sarkomatoid değişiklik olmayan 67 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%64.6\pm7.6$ ve sarkomatoid değişiklik içeren 13 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım beklentisi $\%0$ bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Aynı zamanda nüks üzerine olan etkisinde anlamlı bulunmuştur ($p=0.048$). Patolojik tümör nekrozu olmayan 52 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı $\%61.8\pm10.0$ ve patolojik tümör nekrozu olan 28 hastanın 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı $\%53.4\pm10.9$ olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.141$). Ancak patolojik tümör nekrozunun nüks üzerine olan etkisi ise anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$).

Çok değişkenli analizde evre, Fuhrman nükleer derecesi ve renal ven invazyonu hastalıksız sağ kalım üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2: Hastaliksız Sağ Kalım Tablosu

	n	5 yıllık hastaliksız sağ kalım %±SE	Ortanca nüks beklentisi (ay)	log-rank p
Cinsiyet				
erkek	45	55,9 ± 9,8	64	0,741
kadın	35	65,6 ± 9,6	74	
Boyut				
<4cm	11	76,2 ± 14,8	-	0,406
4-7cm	32	59,1 ± 12,3	74	
>7cm	37	54,7 ± 10,0	64	
Rastlantısal tanı				
Hayır	27	52,0 ± 12,0	74	0,102
Evet	53	63,1 ± 8,7	79	
Evre				
Evre 1	34	76,1 ± 10,8	79	<0,001
Evre 2	7	85,7 ± 13,2	-	
Evre 3	23	37,2 ± 13,4	40	
Evre 4	16	-	2	
Fuhrman				
Düşük grade (Grade 1-2)	32	78,1 ± 10,5	64	<0,001
Yüksek grade(Grade 3-4)	39	36,6 ± 9,1	40	
Yağ invazyonu				
Yok	45	78,9 ± 7,9	141	<0,001
Var	35	24,1 ± 10,9	30	
Adrenal invazyon				
Yok	76	55,3 ± 7,0	74	0,011
Var	4	25,0±21,7(44)	1	
Toplayıcı sistem tutulumu				
Yok	70	62,7 ± 7,4	74	0,003
Var	10	30,0±14,5(46)	5	
Renal ven invazyonu				
Yok	62	71,3 ± 7,7	141	<0,001
Var	18	-	6	
Gerato dışı yayılım				
Yok	67	64,2 ± 7,7	79	0,002
Var	13	25,0 ± 15,3	3	
Lenf nodu tutulumu				
Yok	70	63,6 ± 7,3	79	<0,001
Var	10	-	1	
Sarkomatoid değişiklik				
Yok	67	64,6 ± 7,6	79	<0,001
Var	13	-	5	
Patolojik nekroz				
Yok	52	61,8 ± 10,0	-	0,141
Var	28	53,4 ± 10,9	64	

Tablo 4.3: Nüks Analizi

		Nüks		p
		Hastalık yok	Nüks veya Ölüm	
Cinsiyet	Erkek	23	17	,423
	Kadın	22	11	
Rastlantısal Tanı	Hayır	11	11	,179
	Evet	34	17	
Patolojik Boyut	<4cm	9	2	,098
	4-7cm	19	13	
	>7cm	17	20	
Periferik Yağ İnvazyonu	Yok	34	11	,002
	Var	11	17	
Patolojik Adrenal İnvazyon	Yok	44	25	,154
	Var	1	3	
Toplayıcı Sistem İnvazyonu	Yok	42	24	,417
	Var	3	4	
Patolojik Renal ven İnvazyonu	Yok	43	19	<0,001
	Var	2	16	
Patolojik Gerato Dışı Yayılım	Yok	43	21	,023
	Var	2	7	
Patolojik Lap	Yok	45	23	,007
	Var	0	5	
Sarkomatoid Değişim	Yok	43	22	,048
	Var	2	6	
Patolojik Nekroz	Yok	35	15	,030
	Var	10	13	
Fuhrman Derecesi	Düşük grade	23	9	,042
	Yüksek grade	21	18	
Evre	1	27	7	<0,001
	2	5	2	
	3	12	11	
	4	1	15	

V.TARTIŞMA

Böbrek kanserleri ürolojik malignitelerin %3'ünü oluşturmaktadır. Ölümcül bir kanser olması nedeniyle hastalığın prognozu ve prognozu etkileyebilecek faktörler de ayrıca önem kazanmaktadır. Prognostik faktörler ile bu tedavilerden yarar göremeyecek olguları öngörmek ve bu olguları yeni tedavi yöntemlerine erken dönemde yönlendirmek mümkün olabilmektedir (61). Ülkemizde 1993-1994 yıllarında İzmir'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada RHK için erkeklerde yıllık kanser hızı 2.6, kadınlarda 1.3'dür (Erkek/kadın oranı=2) ve bu oranlar Avrupa'da sırayla erkekler için 13.8 ve kadınlar için 6.3'tür. Yani erkek/kadın oranı ülkemizde ve Avrupa'da çok benzer olmasına rağmen (yaklaşık 2), yıllık kanser hızı ülkemizde yaklaşık 4 kez daha azdır (4). Bizim serimizde erkek/kadın oranı (45/35) 1.28 bulunmuştur.

RHK'da potansiyel prognostik faktörler 1997'de Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in de derlediği gibi tümörle, hastayla ve tedaviyle ilgili faktörler olarak özetlenmiştir (55). Bu çalışmada kategori 1'de yer alan hasta değerlendirmede genelde kullanılan ve literatürde sağlam dayanakları olan prognostik faktörler incelenmeye çalışılmıştır. Şimdi bu faktörleri tek tek tartışacak olursak:

İnsidental tanı

Yıllar geçtikçe teknolojiye paralel olarak, özellikle batın kökenli rahatsızlıkları araştırmak üzere, USG, BT gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artış, insidental böbrek tümörü yakalama oranını da gittikçe arttırmaktadır. 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 (10;135;136;137). Bizim serimizde bu oran %66.3'tür. 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 (10;138). Bizim serimizde 5 yıllık yaşam oranları insidental tümörlerde %66.5, semptomatik olanlarda %47.1 saptandı ve literatürle uyumlu bulundu.

Bazı çalışmalarda başvuru yakınması bağımsız prognostik faktör olarak gösterilse de (139;140), bir çok çalışma bunu desteklememektedir (10;141). Bizim serimizde de başvuru yakınması bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bunun dışında insidental tanı konan hastalarda hastalısız sağ kalım süresinde anlamlı bir artış saptanmadı ve nüks oranlarındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.102$ ve $p=0.179$).

Evre ve Patolojik Tümör Boyutu

Günümüzde tümörün anatomik uzanımı, bir çok tümör için olduğu gibi RHK içinde en önemli prognostik faktördür. Evrelemede kullanılan 2 sistemden Tümör, node, metastaz sistemi (TNM), sağ kalım analizini daha iyi irdelemesi ve venöz invazyonu olan tümörü lenfatik invazyonu olan tümörden ayırıp hastalığın anatomik uzanımını çok daha iyi tanımlaması nedeniyle, Robson sınıflamasına göre daha yaygın kullanım göstermiştir (142). 2002'de yapılan modifikasyon ile pT1 evresi 4 cm tümör boyutu esas alınarak pT1a ve pT1b olarak ikiye ayrıldı. Bu değişiklik ile iki alt grup arasında hastalığa özgü sağ kalım 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 (143). Journal of Urology Mayıs 2007 sayısında Kunkle ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir yazıda radyografik tümör boyutu ile eş zamanlı metastaz görülme arasında bir ilişki olduğu, primer tümör boyutunda her 3.5 cm'lik artışın metastaz riskini ikiye katladığı bildirilmiştir (143). Frank ve arkadaşları tarafından pT2 evresindeki 544 olgu ile yapılan bir çalışmada, 10 cm ve üzerindeki tümör boyutuna sahip olgularda daha kötü bir prognozun beklenebileceği bildirilmiştir (144). Organa sınırlı hastalık en iyi prognozu, perirenal yağ, lenf nodu veya ven tutulumu buna göre daha kötü prognozu temsil eder. Bugüne

kadar renal hücreli karsinom için yapılan evreleme modelleri, primer tümörün böbrekte ve çevresinde yayılımı, lenf nodu metastazı ve uzak metastazı dikkate alan makroskobik anatomik karakteristiklere odaklanarak üretilmiştir. RHK prognozunu öngörmede kullanılmak üzere öne sürülen 3 majör algoritmanın (Memorial Sloan Kettering Cancer Nomogramı, UCLA evreleme sistemi ve Mayo Klinik SSIGN skorlaması) ikisinde TNM evrelemesine ek olarak yer verilen diğer parametreler içinde tümör boyutu da yer almaktadır.

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 (10;145;146). Bizim serimizde bu oranlar sırayla; %84.7, %71.4, %48.7 ve %0 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur ($p<0.001$). Aynı zamanda yaptığımız hastalısız sağkalım analizinde de tümör evresindeki artış hastalısız sağ kalım süresini kısaltmaktaydı ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kanser nüks oranları için yaptığımız analizde tümör evresi bağımsız ve en güçlü prognostik faktör olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Fuhrman Histolojik Derecesi

Birçok seride Fuhrman histolojik derecelemesi bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmiştir (140;147;148). Fuhrman'ın orijinal çalışmasında evre 1 ile 4 arasında 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %64, %34, %31 ve %10 olarak belirtilmiştir. Bu seride nükleer grade evre 1 tümörler için en önemli prognostik faktör olarak belirtilmiştir (86). Bizim serimizde Fuhrman nükleer derecelemesine göre derece 1 ve 2 olan hastalar düşük dereceli, derece 3 ve 4 olan hastalarda yüksek dereceli olarak iki gruba ayrılarak yapılan tek değişkenli analizde 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %67.7 ve %42.2 olarak bulundu ve farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Yapılan çok değişkenli analizde Fuhrman derecesinin bağımsız prognostik değer taşıdığı görülmüştür ve literatürle uyumludur ($p=0.009$). Benzer şekilde tek değişkenli ve çok değişkenli 5 yıllık hastalısız sağ kalım analizinde de literatürle uyumlu olarak anlamlı ve bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p=0.003$). Nüks üzerindeki etkisinde literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$).

Histolojik Alt Tipler

Histolojik alt tiplere baktığımızda, literatürde %80'ler civarındaki oranla en sık görülen tip olan şeffaf hücreli RHK (24), bizim serimizin %87,5'ini oluşturmaktadır. Literatürde %10-15'ler civarında görülen papiller tip %5 ve %3-5'ler civarında görülen kromofob tip %7.5 oranda saptanmıştır. Papiller tip histolojik karakteristiklerine göre tip1 ve tip 2 olarak ayrılır ve prognozu açısından kesin bir fikir birliği yoktur. Bazıları şeffaf hücreli karsinoma göre daha iyi seyrettiğini savunurken (92), diğerleri aynı olduğunu ileri sürmüştür (86). Delahunt ve arkadaşları Tip 1'in daha az agresif özellikte, Tip 2 varlığını ise bağımsız kötü prognoz göstergesi olarak belirtmişlerdir (90). Bizim serimizde ki 4 papiller tip RHK tanılı hastadan; 2 hasta papiller tip 1, bir hasta papiller tip 2 ve 1 hasta da hem tip 1 hemde tip 2 özellikteydi. İzlem sonunda bu 4 hasta hastalısız olarak hayattadır. Kromofob tip RHK'lar çeşitli çalışmalarda prognozu en iyi olan tip olarak belirtilmektedir (92;93). Kromofob ve papiller RHK'lar genelde daha sessizdir. Daha lokalize ve iyi diferansiye olmaya yatkındır, dolayısıyla daha iyi prognoza sahiptirler (94;95). Bizim serimizdeki 6 kromofob tip RHK hastasının 5'i hastalısız olarak hayattadır. Serimizdeki papiller ve kromofob tip RHK hastalarının sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır ancak gözlemlerimiz literatüre uyumlu olarak bu tiplerin konvansiyonel tip RHK'lardan daha iyi prognoz gösterme eğiliminde oldukları yönündedir.

Sarkomatoid Elemanların Olması

Sarkomatoid varyant sıklıkla konvansiyonel veya kromofob alt tipler de olmak üzere RHK olgularının %1-5'inde gözlenmektedir. RHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (97;98). Yapılan bir çalışmada sarkomatoid elemanlı RHK'da 5 ve 10 yıllık yaşam süresi %22 ve %13 olarak saptanmıştır (99). Olgularımızda 13 (%16.3) hastada sarkomatoid elemanlar saptandı ve bu değer literatürde belirtilen orandan yaklaşık 3 kat daha fazlaydı. Yapılan genel sağ kalım analizinde ve hastalısız sağ kalım analizinde sarkomatoid elemanların olması tek değişkenli analizlerde literatürle uyumlu olarak prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktördü ve

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$ ve $p<0.001$); ancak multivariant analizde bağımsız bir prognostik faktör değildi. Sarkomatoid elemanların bulunmasının aynı zamanda nüks oranlarını anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p=0.048$) ve literatürle uyumluydu.

Patolojik Nekroz Varlığı

Tümör nekrozunun varlığı özellikle berrak hücreli ve kromofob tiplerde sağkalım açısından önemli bir prognostik parametre olarak gösterilmiştir (149). Zini ve ark. tümör nekrozunun spiral BT'de veya patolojik olarak gösterilmesinin agresif varyant açısından prognostik öneme sahip olduğunu belirtirken diğer bir yandan nekroz genişliğinin hastalığın progresyonu açısından prognostik önem taşımadığını belirtmişlerdir (150). Lee ve arkadaşları da makroskobik tümör nekrozunun metastatik olmayan berrak hücreli karsinomda anlamlı prognostik indikatör olduğunu ve patolojik değerlendirme sırasında da detaylı değerlendirmenin yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (151). Amin ve arkadaşları histolojik nekroz olan olgularda RHK'ya bağlı üç kat daha fazla ölüm olduğunu göstermişlerdir (152). Tümör nekrozu özellikle lokalize hastalıkta önemli bir prognostik değere sahiptir (101). Bizim serimizde ki patolojik nekroz saptanan 28 hastanın 5 yıllık sağ kalım beklentisi %49, patolojik nekroz saptanmayan 52 hastanın 5 yıllık sağ kalım beklentisi %66.8 bulundu, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.064$). Benzer şekilde 5 yıllık hastaliksiz sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.141$). Nüks üzerine olan etkisi ise literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$).

Adrenal Bez Tutulumu

Han ve arkadaşları 27 olguluk adrenal tutulumu olan ve 187 olguluk perirenal yağ tutulumu olan serilerinde adrenal bez tutulumunun daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (83). Bizim serimizde adrenal bez invazyonu olan 4 hastanın 44. aydaki genel sağ kalım beklentisi yaklaşık %50 civarındaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.19$). 5 yıllık hastaliksiz sağ kalım analizinde ise bunun aksine literatürle uyumlu olarak adrenal bez tutulumu kötü prognozla ilişkiliydi ve sonuç istatistiksel

olarak da anlamlı bulundu ($p=0.011$). Adrenal bez tutulumunun nüks oranları üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.154$) ve bunun hasta sayısından kaynaklanabileceği düşünöldü.

Toplayıcı Sistem İnvazyonu

Uzzo ve arkadaşları RHK'da toplayıcı sistem invazyonunun T1-2 tümörler için kötü prognoz göstergesi olduğunu, T3 ve üzeri tümörlerde prognostik anlamı olmadığını göstermişlerdir (102). Palapattu ve arkadaşları ise özellikle T1 tümörlerde daha belirgin olarak toplayıcı sistem invazyonunu bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (103). Bizim çalışmamızın sonucunda toplayıcı sistem invazyonunun genel sağ kalım üzerinde etkisi anlamlı bulunmadı ($p= 0.063$). Hastalısız sağ kalım üzerine olan etkisi literatürle uyumlu olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). Toplayıcı sistem invazyonunun nüks üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamadı ($p=0.417$).

Gerato Dışı Yayılım

TNM 2002 sınıflamasında gerato fasyasını doğrudan aşmış olan tümörler T4 olarak sınıflandırılmıştır. Bizim serimizde ki gerato dışı yayılımı olan 13 hasta de 5 yıllık genel sağ kalım %25 ($p<0.001$) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Gerota dışı yayılımı olan hastalarda 5 yıllık hastalısız sağ kalım oranının azaldığı ve nüks oranlarının arttığı göröldü ($p=0.002$ ve $p=0.023$).

Perinefrik Yağ İnvazyonu

Güncel TNM evreleme sisteminde gerato dışına çıkmamak kaydıyla prepelvik (renal sinüs) dahil perinefrik yağ dokuya ve böbrek üstü bezine yayılım T3a evre olarak kabul edilmektedir. Genel olarak organa sınırlı hastalıkta 5 yıllık genel sağ kalım oranlarının %90'lar civarında olmasına karşılık perinefrik yağ dokuya invazyonla birlikte bu oranın %15-20 düştüğü bilinmektedir (153). Ancak renal sinüs yağ dokusuna yayılım ile perinefrik yağ dokuya yayılımın farklı prognozlara sahip olabileceği ileri sürölmektedir (154;155;156). Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak perinefrik yağ doku invazyonu olmayan hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi %82.1 civarında iken perinefrik yağ invazyonu olan hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi literatürle uyumlu olarak %25'ler civarında bulundu ($p<0.001$). Perinefrik yağ

invazyonu olan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresinin anlamlı derecede kısaldığı ve nüks oranının arttığı görüldü ($p<0.001$ ve $p=0.002$).

Renal Ven İnvazyonu

RHK, yeni tanı konulan olgularda %4-9 arasında venöz sistemi tutmaktadır (67;68). Çeşitli çalışmalarda renal ven ve inferior vena kava tutulumunun benzer prognozda olduğu fakat diyaframı aşan vena kava trombüslerinde prognozda belirgin kötüleşme olduğu saptanmıştır (68). Bazı araştırmacılara göre venöz tutulum kötü prognozu gösterirken (69;70) bazı araştırmacılara göre ise sağ kalım farkı oluşturmaz (71). 3 Yıllık kansere özgü sağ kalımın trombüs olmayanlarda, renal ven tutulumu olanlarda, diyafram altı vena kava trombüsü olan olgularda ve diyafram üstü vena kava trombüsü olan olgularda sırasıyla %89, %76, %63 ve %23 olduğu belirtilmektedir (68). Metastaz varlığında ise trombüs varlığı yada yokluğu arasında sağ kalım açısından bir fark bulunmamaktadır (68;72). Böbreğe sınırlı hastalıkta renal sinüs venlerine yayılım metastatik hastalığa ilerleme riskini gösterir (73). Bizim serimizde renal ven invazyonu olmayan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranları %70.1'lerde, renal ven invazyonu olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı literatüre uyumlu olarak %25,7'ler civarındaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Renal ven invazyonu olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranının belirgin olarak azaldığı görüldü ($p<0.001$). Yaptığımız çok değişkenli analizde renal ven invazyonunun hastaliksız sağ kalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulundu ($p=0.003$). Renal ven invazyonunun aynı zamanda nüks oranlarını da anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p<0.001$).

Lenf Nodu (LN) Tutulumu

Ortalama LN metastazı riski %20 ve 5 yıllık sağ kalım %11-35 arasındadır (74;75). LN tutulumu riski, primer tümörün evresi ve boyutu, renal ven tutulumu ve metastaz durumuna bağlıdır (74;76). Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (76). Buna karşın metastatik hastalık ve renal ven tutulumunda %45'e kadar çıkmaktadır. LN tutulumu olan hastalarda metastatik hastalık bulunma olasılığı 3-4 kat artmaktadır (74;77). LN tutulumu olan hastalarda yalnızca metastaz olanlara

göre beş yıllık sağ kalım daha düşüktür (74;77). 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 (78). Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %68.7, lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %0 bulundu ($p<0.001$). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda hastalısız sağ kalım süresinin anlamlı derecede kısaldığı ve nüks oranının arttığı görüldü ($p<0.001$ ve $p=0.007$). Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda lenf nodu tutulumu bağımsız bir prognostik faktör olarak bulundu ($p=0.029$).

VI.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada renal hücreli karsinom (RHK) nedeniyle kliniğimizde cerrahi girişim yapılan 80 hastanın verileri incelenmiş ve kendi serimizde sağ kalımı etkileyen faktörlerin neler olduğu ve literatürle uyumu retrospektif olarak araştırılmıştır.

15 yıl sonunda görülen, görüntüleme yöntemlerinin yaygın ve geniş endikasyonlarla kullanımına bağlı olarak erken evrede ve insidental olarak tanı konan tümör oranlarında görülen artıştır. Genel orana bakıldığında başvuruda hastaların %51.3'ü lokalize hastalığa (evre 1 veya 2) ve %45.1'i düşük dereceli tümöre sahiptir. Histolojik alt tiplerden iyi prognostik olarak bilinen papiller ve kromofob hücreli kanserler %5 ve %7.5 oranlarında görülmüştür. Klasik berrak hücreli tip %87.5 oranında görülmüştür.

Bizim serimizde genel sağ kalımı belirleyen en önemli bağımsız prognostik faktörler, tümörün evresi, Fuhrman derecesi ve patolojik lenf nodu tutulumu olarak bulunmuştur. Başvuru yakınması, periferik yağ invazyonu, renal ven invazyonu, gerato dışı yayılım ve sarkomatoid değişiklik varlığı hastalığın prognozuyla ilgili anlamlı bilgi vermektedir fakat bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Sonuç olarak; renal hücreli karsinomla ilgili son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş, tümörün ailesel özelliği, genetik kökeni ve hücresel özellikleri ile ilgili bir çok bilinmiyen açığa çıkarılmış ve hastalık lokalizeyken yapılan organ koruyucu cerrahi oranları artmıştır. 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.

VII.ÖZET

Bu çalışma renal hücreli karsinom (RHK) nedeniyle cerrahi girişim yapılan hastalarda prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır. 1996 yılından 2010 yılına kadar ameliyat edilen 80 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşları 59.16 yıl ve erkek/kadın oranı 1.28 olarak bulundu.

Başvuru nedeni 53 (%66.3) hastada insidental tanı ve 27 (%33.7) hastada hastalıktan kaynaklanan yakınmalara bağlıydı. Histolojik alt tip 70 hasta berrak hücreli (%87.5), 6 hasta kromofob, 4 hasta da papiller tip RHK olarak dağılmaktaydı. Ortalama 35.3 ay izlem sonunda hastaların 43'ü hastalıksız (%53.75), 9'u hasta (%11.25) olarak hayattadır. 28 hasta (%35) kaybedilmiştir. Evrelere göre dağılıma bakıldığında 34 hasta evre 1 (%42.5), 7 hasta evre 2 (%8.8), 23 hasta evre 3 (%28.8), 16 hasta evre 4 (%20) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde evre, Fuhrman derecesi ve renal ven invazyonu hastalıksız sağ kalım üzerine etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Beş yıllık yaşam beklentisi evrelere göre, evre 1'de %84.7, evre 2'de 71.4, evre 3'de 48.7 ve evre 4'de %0 ve Fuhrman derecelerine göre derece 1 ve 2 olanlarda %67.7, derece 3 ve 4 olanlarda %42.2 olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizde, insidental başvuru, tümör evresinin düşük olması, Fuhrman derecesinin düşük olması periferik yağ invazyonunun olmaması, renal ven invazyonunun olmaması, gerato dışı yayılım olmaması, lenf nodu tutulumunun olmaması ve sarkomatoid değişikliklerin olmaması iyi prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde evre, fuhrman nükleer derecesi ve patolojik lenf nodu tutulumu bağımsız prognostik değişkenler olarak bulunmuştur.

VIII. ABSTRACT

This study was conducted to identify prognostic factors in patients who underwent surgical intervention through Renal Cell Carcinoma (RCC). Data of 80 patients; operated between 1996 and 2010 was examined retrospectively. The average age of the patients was found as 59,16 and the rate for man/woman was detected as 1,28.

Application was due to incidental diagnosis at 53 (%66,3) patients and disease depended complaints at 27 (%33,7) patients. Hystological subtype was classified as 70 patients with clear cell (%87,5), 6 patients chromofobe and 4 patients papillary type RCC. After an observation of averagely 35,3 months 43 patients (%53,75) were alive without disease, 9 (11,25) of them were alive with disease. 28 patients (%35) died. Independent risk factors in multivariable analysis were detected as Stage, Fuhrman Degree and renal vein invasion and presence of those factors effect disease-free survival negatively.

5 yearly life expectancy according to stages was determined as %84,7 in stage 1, %71,4 in stage 2, %48,7 in stage 3 and %0 in stage 4 and according to Fuhrman degree; %67,7 in Degree1 and 2, %42,2 in Degree 3 and 4. Positive prognostic factors in univariate analysis are mentioned as incidental application, low grade tumour, low grade Fuhrman Degree, lack of peripheral lipid invasion, lack of renal vein invasion, lack of Gerota's non-spill, lack of lymph node involvement and lack of sarcomatoid changes. Independent parameters in multivariate analysis are determined as stage, Fuhrman Nuclear Degree and Pathologic Lymph node Involvement.

IX.KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. IARC Pres:Lyon 2004.
2. Kovacs G. Molecular defferential pathology of renal cell tumors. Histopathology 1993;22:1-8.
3. Landis SH, Murray T, Bolden Swingo PA: Cancer statistics:1999. CA. Cancer J Clin 1999;49:8-31.
4. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM; İncidence in İzmir in 1993-1994: first results from İzmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83-92.
5. Kirkali Z, Celebi İ, Akan G, et al. Bellini duct (collecting duct) carcinoma of the kidney. Urology 1996;47:92-923.
6. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999;281:1628-1631.
7. Jayson M, Sanders H. İncreased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998;51:203-205.
8. Konnak JW, Grossman HB: Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985;134:1094-1096.
9. Kessler O, Mukamel E, Hadar E, et al: Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. J Surg Oncol 1994;57:210.
10. Tsui K, Shwartz O, Smith RB, et al: Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000;163:426-430.
11. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgard A, at al: İnternational renal cell cancer study, 1. Tobocco use. Int J Cancer 1995b;60:194-199.
12. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, et al: Ten-year prospective stydy on the development of renal cell carcinoma. İn dialysis patients. Am J Kidney Dis 1990;16.452-458.

13. Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1997;51:16-26.
14. Kırkalı Z, Obek C: Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EUA Update series*. 2003;1:189-196.
15. 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.
16. Sasaki M, Tanaka Y, Okino ST, et al. Polymorphisms of the CYP1B1 gene as risk factors for human renal cell cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:2015-1019.
17. Hirata H, Hinoda Y, Matsuyama H et al. Polymorphisms of DNA repair genes are associated with renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;1058-1062.
18. Linehan WM, Walther MM, Zbar B: The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170:2163-2172.
19. Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1997;51:16-26.
20. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the Von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-1320.
21. Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al: Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal cell carcinoma. *Nat Genet* 1994;7:85-90.
22. Zbar B: Von Hippel Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Surv* 1995;25:219-232.
23. Oyasu R: Renal cancer : Histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998; 3: 125-133.
24. Störkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al: Classification of renal cell carcinoma: Work group no. 1 Union Internationale. Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) . *Cancer* 1997;80:987-989
25. Zbar B: Von Hippel Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Surv* 1995;25:221-234

26. Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, et al: Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma. J Urol 2001; 165:177
27. Weirich G, Glen G, Junker K, et al: Familial renal oncocytoma: Clinicopathologic study of 5 families. J Urol 1998;160:335.
28. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ: Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arc Dermatol 1997; 113:1674.
29. Crotty TB, Farrow GM, Lieder MM. Chromophobe cell renal carcinoma. Clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995; 154:964-967.
30. Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed): Urological Pathology. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp464-470.
31. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. J Urol 1972;107: 711-716.
32. 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 thrombi. Ann Surg 1990;212:472-477.
33. Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. J. Urol 1988;140:22-24.
34. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol 1991;146:1221-1223.
35. 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.
36. Campbell SC, Russo P, Sheinfeld A, et al: Papillary renal cell carcinoma: Clinical and pathological features. J Urol 1997; 157:327.
37. 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.

38. 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.
39. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004.
40. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997;10 (6):537-544
41. 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.
42. Jiang F, Richter J, Schrami P, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: Genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol.* 1998; 153(5): 1767-1473.
43. Badual C, Tissier F, Lagorce-Pages C, et al. Pulmonary metastases from a chromophobe renal cell carcinoma 10 years evaluation. *Histopathology* 2002;40:300-302.
44. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DA: Collecting duct carcinoma of the kidney: A case report and review of the literature. *J Urol* 1992;147:1096-1098.
45. Bonsib SM: Risk and prognosis in renal neoplasms. *Urol Clin North Am* 1999;26:643-660.
46. Qi J, Shen PU, Rezuke WN, et al. Fine needle aspiration cytology diagnosis of renal medullary carcinoma. *Acta Cytol.* 2001; 45:735-739.
47. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994;51:203-205.
48. Sufrin G, Chason S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol.* 1989;7:158-171.
49. Gold PJ, Fefer A, Thomson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14:216-222.

50. Gross AJ, Wolf M, Fandrey J, et al: Prevalance of praneoplastic eritropoietin production by renal cell carcinoma. Clin Invest 1994; 72:237-340.
51. Stauffer MH: Nephrogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology 1961;40:694.
52. Rosenblum SL: Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. J SC Med Assoc 1987;83:375-378.
53. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101: 297.
54. Anafarta MK, Yaman MÖ ed. Campbell's Urology Eight Edition Türkçe Çeviri. Ankara, Güneş; 2005:2697-2698.
55. Srigley JR, Hutter RV, gelb AB, et al: Current prognostic factors-renal cell carcinoma. Workgroup no.4. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Commitee on Cancer. Cancer 1997;80:994-996.
56. Choyke PL: Detection and staging of renal cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am 1197;5:29-47.
57. Sagalowsky Ak, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ: Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. J Urol 1994;151:1181-1184.
58. Tsui K, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, DeKernion JB, Belldegrun A: Renal cell carcinoma: Prognostic significance incidentally deteced tumors. J Urol 2000; 163:426-430.
59. 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; 30:843-852.
60. Gitlitz BJ and Figlin RA. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. Urol Clin North Am. 2003; 30:589-600.
61. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factorsof renal cell cancer. J Urol. 2003;169:821-827.

62. Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20:247-262.
63. Hermanek P, Schrott KM: Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 238-242.
64. Glazer AA, Novick AC; Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996;155: 448-450.
65. Hatcher PA, Anderson EE, Paulsen DF, et al: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1996;45:20-24.
66. Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408-417.
67. Moinzadeh A and 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;171:588-91.
68. Kim HL, Zismann 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; 171:588-591.
69. 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.
70. Gilberti 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;31:40-48.
71. Elfving P, Mandahl N, Lundgren R, et al. Prognostic implications of cytogenetic findings in kidney cancer. *Br J Urol* . 1997;80:698-706.
72. Glazer AA and Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending in to the right atrium. *J Urol*.1996;155:448-450.
73. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, et al. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:451-458.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary result of the EORTC randomized phase 3 protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol.* 1999;36:570-575.
79. Klesher BA, Qian J, Bostwick DG, et al. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol.* 1996;155:1844-1846.
80. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000; 163:437-441.
81. Tsui KH, Shvarts 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;163:1090-1095.
82. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol.* 2002;41:190-198.
83. 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;169:99-903.

84. 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.
85. 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;30:1310-4.
86. Fuhrman SA, Lasky LC and Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-63.
87. Tsui KH, Shvarts 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.
88. Gelb AB: Renal cell carcinoma: Current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:981-988.
89. Takakashi M, Kahnoski R, Gross D, et al. Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet.* 2002;39(1):1-5.
90. Delahunt B, Eble JN, McCredie Mr, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol.* 2001;32:590-595.
91. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy *J Urol.* 2005;173:1853-1862.
92. Amin Mb, Tamboli P, et al. Prognostic impact of histologic sub typing of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *AM J Surg Pathol.* 2002;26:281-291.
93. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604-614.

94. Crotty TB, Farrow GM, Lieder MM. Chromophobe cell renal carcinoma. Clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* 1995; 154:964-967.
95. Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma: Histology and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1995;19:842-849.
96. Chao D, Zisman A, Pantuch AJ, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: Clinical study of a rare tumor. *J Urol*. 2002;167:71-74.
97. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biological behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17:523-528.
98. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union internationale Contre le Cancer (AJCC)*. *Cancer* 1997;80:978-980.
99. 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;25:275-284.
100. Frank I, Blute ML, Chevillat 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.
101. Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinical, pathological, and molecular correlations of necrosis in the primary tumors of patients with renal cell carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;23:416.
102. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, et al. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: indications for staging. *J Urol*. 2002;167:2392-2396.
103. 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;170:768-772.
104. Johnson DE, Kaesler KE, Samuels ME. Is nephrectomy justified in patients with metastatic renal cell carcinoma? *J Urol*. 1975;114:27-29.
105. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1963;89:37-42.

106. Lam JS, ahvatrs O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004;45 (6):692-705.
107. Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Yamada S, Nishiyama N, Mizutani K, Ohshima S: Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a five-year experience. *Urology.* 1999;53(2):280-6.
108. Ogan K, Cadeddu JA, Stifelman MD: Laparoscopic radical nephrectomy: oncologic efficacy. *Urol Clin North Am.* 2003 ;30(3):543-50.
109. Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM: Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology.* 1999 ;53(3):496-501.
110. Czerny HE (cited by Herczel E): Ueber nierenextirpation bietr. *Klinic-has-kaia khirurgiia* 1890;6:485.
111. Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol.* 1998 ;160(3 Pt 1):674-8.
112. 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(6 Pt 1):2181-5.
113. Lui KW, Gervais DA, Mueller PR : Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27:618-623.
114. Lewin JS, Nour SG, Connell CF, et al. Phase 2 clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology* 2004;232:835-845.
115. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173:1903-1907.
116. Lin CH, Moinzadeh A, Ramani Ap, et al. Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. *Urology* 2004;64:590.

117. Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, et al. Magnetic resonance imaging for assesment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol* 1990;144:1100-1104.
118. Kalman DA, King BF, Hattery RR, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. *J Comput Assist Tomography* 1992;16:240-247.
119. Choyke PL: Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997;5:29-47.
120. Esrig D, Ahlering TE, Lieskovsky G, et al. Experince with fossa recurrence of renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;147:1491.
121. Lui KW, Gervais DA, Mueller PR :Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27:618-623.
122. Lewin JS, Nour SG, Connell CF, et al. Phase 2 clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology* 2004;232:835-845.
123. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173:1903-1907.
124. Lin CH, Moinzadeh A, Ramani AP, et al. Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. *Urology* 2004;64:590.
125. 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.
126. Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. *Lanset*. 2001;22;358(9286):966-970.

127. Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR, et al. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992;49:45-48.
128. 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.
129. Fossa SO, Kjolseth I, Lund G, et al. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8:340-342.
130. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, et al. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002;88:500-502.
131. Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170:141-145.
132. 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.
133. Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ, et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2006 Feb 7.
134. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU1248, 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.
135. Bos SD, Mellema CT, Mensink HJA: Increased in incidental renal cell carcinoma in the northern part of the Netherlands. *Eur Urol* 2000;37:267-270.
136. Katusin D, Uzarevic B, Petrovecki M et al: Clinical, histopathological and flowcytometric properties of incidental renal cell carcinomas. *Urol Res* 2000; 28:52-56.
137. Patart JJ, Rodriguez A, Leclercq N et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90:358-363.

138. 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.
139. Patart JJ, Rodriguez A, Leclercq N et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90:358-363.
140. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, et al. Prognostic significance of insidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995;27:319-323.
141. Rodrigues-Rubio FI, Dies Caballero S, Martin-Marquina A, et al. Incidentally detected renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996;78:29-32.
142. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology*. 2002;60(2):209-217.
143. 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.
144. 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.
145. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, et al. Prognostic significance of TNM 1997 clasification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999;162:1277-1281.
146. Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, et al. Bellini duct (collengting duct) acrcinoma of the kidney. *Urology* 1996;47:92-923.
147. Roosenblum SL: Paraneoplastic syndromes associated with renal cel carcinoma. *JS C Med Assoc* 1987;83:375-378.
148. Weis LM, Gelb AB, Medeiros LJ: Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1995;103:624-635.
149. Delahunt B, Bedhwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Patology* 2007;39:459-465.

150. Zini L, Leroy X, Lemaitre L, et al. Tumor necrosis in chromophobe renal cell carcinoma: A clinical data to distinguish aggressive variant. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:687-691.
151. Lee SE, Beyun SS, Oh JK, et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:1332-1337.
152. Amin MB, Tamboli P, Javidance J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:281-291.
153. Novick AC, Campbell SC: Renal Tumors; In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology CD_ROM Vol.4*, Chapter 75, 2003.
154. Lane BR, Kattan MW: Predicting outcomes in renal cell carcinoma. *Cur Opin Urol*, 15:289-297, 2005.
155. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines of renal cell carcinoma. In: *EAU Guidelines*, 2006.
156. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol*, 174:1218-1221, 2005.