

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**NEFREKTOMİ YAPILAN
LOKALİZE BÖBREK TÜMÖRLÜ OLGULARDA
BEDEN KİTLE İNDEKSİNİN PROGNOZA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. VÜSAL AHMADOV**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İBRAHİM KADRI CÜREKLİBATIR**

İZMİR – 2014

ÖNSÖZ

Üroloji ihtisasım boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bülent Semerci olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Oktay Nazlı, Prof. Dr. Ceyhun Özyurt, Prof. Dr. Erdal Apaydın, Prof. Dr. Çağ Çal, Prof. Dr. Barış Altay, Doç. Dr. Burak Turna, Doç. Dr. Adnan Şimşir'e, çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. İ. Kadri Cüreklibatır'a, tüm bölüm çalışanlarına, asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma, bu günlere gelmemde bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Vüsal AHMADOV

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	iv
ÖZET	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Tümörleri	3
2.1.1. Böbrek tümörleri epidemiyoloji, etyoloji ve risk faktörleri	3
2.1.2. Sınıflandırma	5
2.1.3. Semptomlar ve tanı	15
2.1.4. Evreleme	17
2.1.5. Prognostik faktörler.....	19
2.1.6. Tedavi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta seçimi	31
3.2. Çalışma grubu.....	31
3.3. Ameliyat öncesi hazırlık	32
3.4. Cerrahi tedavi.....	32
3.5. Tümör evresi	32
3.6. Takip	32
3.7. İstatistiksel analiz yöntemleri.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. Genel sağkalım	35
4.2. Nüksüz sağkalım.....	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR.....	48

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Böbrek Tümörlerinde Risk Faktörleri	4
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2004 Böbrek Tümörü Sınıflaması.....	5
Tablo 3. Ailesel BHT: Sendromik ve nonsendromik bulgular.....	6
Tablo 4. Böbrek Hücreli Tümörde Fuhrman Nükleer Grade	7
Tablo 5. Tip 1 ve Tip 2 papiller RHK genetik farklılıkları.....	9
Tablo 6. VHL fenotipleri.....	13
Tablo 7. BHT ile birlikte görülen paraneoplastik sendromlar	16
Tablo 8. Bosniak Sınıflaması.....	16
Tablo 9. BHK' de TNM (2009) Sınıflaması”	18
Tablo 10. TNM Evre Gruplandırması.....	19
Tablo 11. Nefron Koruyucu Cerrahi Endikasyonları	24
Tablo 12. Risk profili ve tedavi etkinliği surveyansı için RHK tedavisinden sonra takip algoritması (EAU 2013)	33
Tablo 13. Histolojik Subtipler	34
Tablo 14. Tümör Evresi	35
Tablo 15. Tümör Lokalizasyonu	35
Tablo 16. Gruplara göre sağkalım.....	36
Tablo 17. Cinsiyet ve Sağkalım.....	36
Tablo 18. Sigara ve Sağkalım	36
Tablo 19. Hipertansiyona göre sağkalım süresi	37
Tablo 20. Cerrahi tedaviye göre sağkalım.....	37
Tablo 21. Cerrahi yönetime göre sağkalım	38
Tablo 22. Histolojik subtiplere göre sağkalım	38
Tablo 23. Tümör evresine göre sağkalım	38
Tablo 24. Gruplara göre nüksüz sağkalım.....	39
Tablo 25. Cinsiyete göre nüksüz sağkalım	39
Tablo 26. Sigara ve nüksüz sağkalım.....	40
Tablo 27. Hipertansiyona göre nüksüz sağkalım süresi	40
Tablo 28. Cerrahi tedaviye göre nüksüz sağkalım.....	41
Tablo 29. Cerrahi yönetime göre nüksüz sağkalım	41
Tablo 30. Histolojik subtiplere göre nüksüz sağkalım.....	41
Tablo 31. Tümör evresine göre nüksüz sağkalım.....	42

ÖZET

AMAÇ: Biz bu çalışmada, cerrahi yapılan lokalize BHK'lı olgularda beden kitle indeksinin (BKİ) prognoza etkisini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda çeşitli faktörlerin ve cerrahi yöntemlerin sağkalıma etkisinin araştırılması ek hedefler olarak belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2007- Aralık 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda cerrahi uygulanan, metastazı olmayan, böbrekle sınırlı, tek taraflı renal hücreli karsinomlu 217 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların hepsi cerrahi uygulanan, metastazı olmayan, lenf nodu negatif, tek taraflı, tek odaklı renal hücreli karsinomlu olgulardı. Hastaların ilk vizitteki kilo ve boyu kaydedildi. Hastalar BKİ'ne göre normal (<25 kg/m²), kilolu (25-30 kg/m²) ve obez (>30 kg/m²) olarak 3 gruba ayrıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 217 hastanın 130'u (%59,9) 87'si (%40,1) kadın hastaydı. Erkek hastaların ortalama yaşı 59,8±11,3 kadın hastaların ortalama yaşı 59,9±11,0 olarak tespit edildi. Ortalama Beden Kitle İndeksi değeri 27,3 kg/m²±4,3 olarak bulundu. Hastaların ortalama takip süresi 51,1±18,7 ay olarak bulundu. 217 hastanın 48'inde (%22,1) lokal veya uzak nüks, 45'inde (%20,7) eksitus izlendi. Nükse kadar geçen ortalama süre 30,7±21,6 ay, eksitusa kadar geçen ortalama süre 30,7±14,3 ay olarak belirlendi. Hastaların tanı sonrası ortalama sağkalım süresi 76,3±1,8 ay olarak belirlendi. Normal, kilolu ve obez gruplarında ortalama sağkalım süresi sırasıyla 59,6±3,8 ay, 84,2±2,0 ay, 86,1±1,8 ay olarak belirlendi. Hastaların ortalama nüksüz sağkalım süresi 75,5±1,9 ay olarak tespit edildi. BKİ'ne göre normal, kilolu ve obez gruplarında ortalama nüksüz sağkalım süresi sırasıyla 60,0±4,1 ay, 78,2±2,9 ay, 84,5±2,3 ay olarak belirlendi.

SONUÇ: Beden Kitle İndeksi BHK olan hastalarda prognoz ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bizim bulgular, BHK için BKİ'ne göre kilolu ve obez olguların daha olumlu prognozu olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımızı destekleyecek daha fazla hasta sayılı, daha uzun onkolojik takip süreli ve çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

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

BHK için bilinen en önemli etiyolojik faktör sigaradır (6,7,17,18,19,20). Pek çok epidemiyolojik çalışma obezite ve aile öyküsü, BHK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9,21,22,23). En etkili profilaksi sigara içilmesinin engellenmesidir.

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi non-invaziv abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı

konulan BHK sayısı artmaktadır (16). Bunlar genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir (24-26). Rastlantısal tanı konulan olguların oranındaki artış BHK'a bağlı mortaliteyi etkilememiş ve mortalite oranı insidansa paralel seyretmiştir.

BHK, çok heterojen ve kompleks olup yaygın olarak değişen prognozlu bir hastalıktır. Son gelişmeler böbrek kanseri tanısı konulan olgularda prognozunun ve seçilen tedaviye cevabın önceden tayin edilebilmesini çok önemli kılmaktadır. Ancak BHK prognozunu önceden belirlenebilmesi konusunda bazı sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlar böbrek kanserinin doğal seyrinin oldukça karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesi, tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarında da etkileşim göstermesi olarak sayılabilir.

BHK'da prognozu etkileyen faktörler: tümör ile ilgili faktörler (anatomik ve histolojik özellikler), hasta ile ilgili faktörler (klinik bulgular, semptomlar, genel sağlık durumu, laboratuvar bulguları ve moleküler faktörler).

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

Biz bu çalışmada, cerrahi yapılan lokalize BHK'lı olgularda beden kitle indeksinin (BKİ) prognoza etkisini araştırmayı amaçladık. Aynı zamanda çeşitli faktörlerin ve cerrahi yöntemlerin sağkalıma etkisinin araştırılması ek hedefler olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK TÜMÖRLERİ

2.1.1. Böbrek tümörleri epidemiyoloji, etyoloji ve risk faktörleri

Böbrek hücreli tümörler ürolojik kanserler içerisinde sık görülen ve önemli ölüm oranları ile ön plana çıkan patolojilerdir. Erişkin kanserlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Ürogenital kanserler içerisinde prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında tahmin edilen renal pelvis ve böbrek tümürlü yeni vaka sayısı 57760 iken; buna bağlı ölüm sayısı 12980 olarak beklenilmektedir (27). Dünyadaki 20 coğrafi alanı içine alan GLOBOCAN verilerine göre 2002 yılında 208000 böbrek kanserli yeni hasta ve buna bağlı 102000 ölüm bildirilmiştir (28). Böbrek hücreli tümör genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar ve 6.-7. dekatlarda en yüksek seviyeye ulaşır. Hastalık büyük oranda sporadik olup %4'ü ailesel olarak saptanmaktadır (29).

Böbrek kanserlerinin gelişmesinde değişik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Sigara kullanımının böbrek kanseri ile ilişkisini değerlendiren bir meta-analizde 24 çalışma incelenmiş ve etyolojik bir faktör olduğu ispatlanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre 1,6-2,03 kat daha fazla böbrek kanseri görülmektedir (30). Epidemiyolojik çalışmaların büyük kısmında böbrek kanserlerinin obezite ile ilişkisi gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Kolesterol ve diğer lipidlerin artışının immün sistemi baskılayarak tümör gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (31). Fiziksel aktivite artışı ile böbrek kanseri riski azalmakta bu da fiziksel aktivitenin artışı ile obezitenin önlenmesi ile açıklanmaktadır (32). Hipertansiyon ile böbrek kanserine bağlı mortalitede artış görülmektedir. Bu durumun antihipertansiflere mi hipertansiyonun kendisine mi bağlı olduğu açık değildir (33). Böbrek kanserlerinin görülme oranlarının toplumlar arasında farklılık göstermesini açıklayan bir faktör beslenme alışkanlıklarıdır. Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi böbrek kanseri riskini 1,5 kat arttırmaktadır, meyve ve sebze tüketimi ise böbrek kanseri riskini azaltmaktadır (34). Meslek nedeniyle asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar

(asfalt ve yangın söndürücü sektörü), organik çözücüler (benzidin, benzen, herbisitler ve vinil klorid) ve petrol ürünlerine maruz kalanlarda böbrek kanseri riski artmaktadır (35). Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle iyonize radyasyon (radyum-224) tedavisi alan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (35). Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı gelişen hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (36). Üriner sistem enfeksiyonu hikâyesi olanlarda böbrek kanseri insidansının 1,9 kat arttığı bildirilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonun inflamasyonunda oluşan reaktif oksijen radikalleri ve nitrozaminlerin DNA hasarına neden olarak karsinogenezde rol aldığı düşünülmektedir (37). Böbrek kanserlerinde aile hikâyesi olanlarda renal hücreli karsinom gelişme riski 4 kat artmaktadır. Ailesel sendromlarla gelişen böbrek kanserlerinde genetik faktörler söz konusu olup her iki böbrekte ve multiple olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda von Hippel-Lindau ve tuberöz skleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (38). Böbrek tümörlerinin gelişiminde sorumlu tutulan risk faktörleri tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Böbrek Tümörlerinde Risk Faktörleri

Sigara
Obezite
Sedanter Yaşam
Hipertansiyon
Beslenme Alışkanlıkları
Meslek
İyonize Radyasyon
Kronik Böbrek Yetmezliği
Üriner Sistem Enfeksiyonu
Aile Öyküsü

2.1.2. Sınıflandırma

Böbrek tümörlerinin en kapsamlı sınıflaması 1970 yılında Deming ve Harvard tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama çeşitli kistik hastalıkları ve böbreği sekonder tutan retroperitoneal tümörleri de içermiştir (29). Bu sınıflamanın kapsamlı ve komplike olması nedeniyle daha az komplike bir sınıflama yapılması gündeme gelmiş ve Glenn tarafından 1980 yılında ortaya konulmuştur (39). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılında Mainz ve Hidelberg'in sınıflamalarının özeti olarak nitelendirilebilecek böbrek tümörleri sınıflandırmasını yapmıştır. Bu sınıflamada patolojik ve genetik analizlerin sonuçları da göz önünde bulundurularak kategoriler oluşturulmuştur. DSÖ'nün en son yapılan böbrek tümörü sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir. Ailesel böbrek kanserleri ayrı bir grup olarak belirtilmiş ve Tablo 3'de belirtilmiştir (40).

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2004 Böbrek Tümörü Sınıflaması

Ailesel böbrek tümörü Böbrek hücreli tümör (BHT)	
Malign	Şeffaf hücreli BHT Multiloküler şeffaf hücreli BHT Papiller BHT Kromofob BHT Bellini toplayıcı kanal tümörü Renal medüller tümör Xp11 translokasyon karsinomu Nöroblastoma ile ilişkili karsinoma Müsinöz tubuler ve iğsi hücreli karsinoma Sınıflandırılmayan BHT
Benign	Papiller Adenoma Onkositom
Metanefrik tümör	Metanefrik adenom Metanefrik adenofibrom Metanefrik stromal tümör
Nefroblastik tümör	Nefrojenik artık Nefroblastoma Kısmen kistik diferansiyasyon içeren nefroblastoma
Nöroendokrin tümör	Karsinoid Nöroendokrin karsinoma Primitif nöroektodermal tümör Nöroblastoma Feokrositoma
Mix mezenkimal ve epitelyumyal tümör	Kistik nefroma Mix epitelyal ve stromal tümör Synovial sarkom
Diğerleri	Mezenkimal tümör Hematopoetik ve lenfoid tümör Germ hücreli tümör Metastatik tümör

Tablo 3: Ailesel BHT: Sendromik ve nonsendromik bulgular

Sendrom	Gen	Tümör
Von Hippel-Lindau	VHL (3p25)	Şeffaf Hücreli
Tuberoz skleroz	TSC1, TSC2	Anjiomyolipom, şeffaf hücreli, diğerleri
Kromozom 3 translokasyonu	Sorumlu gen bulunamadı	Şeffaf hücreli
Ailesel böbrek kanseri	Gen tanımlanamadı	Şeffaf hücreli
Hereditör papiller BHT	c-met	Papiller tip 1
Birt-Hogg-Dube (BHD)	BHD	Kromofob hücreli
Ailesel onkositoma	Birçok kromozomda parsiyel veya komplet kayıp	Onkositom
Hereditör leiomyom-BHT	FH	Papiller tip 2

2.1.2.1. Papiller adenom

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflamasına göre, 5 mm veya daha küçük çaplı papiller veya tübüler yapılardan oluşmaktadır. Renal tübül epitelyum hücrelerinden köken alan en sık tümör olup otopsi serilerinde 40 yaş altı yetişkinlerde %10, 70 yaş üzerinde ise %40 oranında izlenmektedir. Benzer lezyonlar uzun süre hemodiyaliz uygulanan hastalarda da sıklıkla ortaya çıkmakta olup akkiz renal kistik hastalık tanısı alan hastaların %33'ünde gözlenmektedir (17).

2.1.2.2. Onkositom

Benign renal kitlelerin %3-7'sini oluşturmaktadır, Açık kahverengi renkli, düzgün kenarlı, genellikle ortasında skar dokusu bulunan, nekroz ve hipervaskülaritenin hiç gözlenmediği büyük çaplı (ortalama 4–6 cm) tümörlerdir. Ayırıcı tanıdaki zorluklar

nedeniyle çoğu kez BHT nedeniyle radikal nefrektomi veya parsiyel nefrektomi yapılan hastaların patolojik spesmenlerinin histopatolojik incelenmeleri ile tanı alır. Metastaz yaptıkları henüz gösterilememiştir (17).

2.1.2.3. Şeffaf hücreli böbrek hücreli tümör

Tüm renal hücreli tümörlerin %70'ini oluşturarak yetişkinlerde en sık görülen böbrek tümörüdür. Sporadik şeffaf hücreli böbrek hücreli tümörde ortalama yaş 61 iken germline von Hippel-Lindau mutasyonu taşıyıcılarında yaş 37'ye düşmektedir. Çoğu vaka sporadik olup sadece %5 kadarı aileseldir. Üçüncü kromozom üzerinde bulunan VHL geni tümör baskılayıcı genidir ve bir alel kaybı sporadik BHT'lerin %98'inde görülür. Bu gen VHL hastalığı olanlarda ise kayıptır ve BHT gelişme olasılığı bu hastalarda %40'tır (17).

Genellikle soliter ve böbreğin korteksinde yerleşimli olup kesit yüzü heterojen görünümündedir. Yoğun lipid içeriği nedeniyle sarı turuncu alanların yanı sıra, nekroz, kistik dejenerasyon ve kanama alanları izlenebilir. Çevresinde psödokapsül bulunabilir. Nükleer özellikler oldukça değişkendir; bu nedenle nükleer büyüklük ve yapıya, belirgin nükleolusun olup olmamasına göre çeşitli sınıflamalar ortaya konmuştur. Fuhrman sisteminin adaptasyonu bugün sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sınıflama tümör evrelemesinden bağımsız olarak prognozu öngörebilmektedir ve Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Böbrek Hücreli Tümörde Fuhrman Nükleer Grade

Grade	Nükleer çap (µm)	Nükleer çeper	Nükleolus
1	10	Yuvarlak, uniform	Yok ya da silik
2	15	Düzensiz	Küçük
3	20	Düzensiz	Belirgin
4	>20	Düzensiz, multilobüle	Belirgin, yoğun kromatin demetleri

Şeffaf hücreli BHT hücreleri vimentin düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, CK8, CK18 ile immünohistokimyasal olarak pozitif boyanırlar.

Sporadik şeffaf hücreli BHT'lerin çoğunda VHL geninin bulunduğu lokalizasyonda translokasyon veya delesyon gözlenmektedir. Çok küçük çaplı tümörlerde bile kromozom 3p delesyonu izlendiği için şeffaf hücreli BHT gelişiminde başlangıç noktasının bu değişiklik olduğu düşünülmektedir. BHT'lerin progresyonu veya metastazı sırasında birçok kromozom bölgelerinde ek genetik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

2.1.2.4. Multiloküler şeffaf hücreli BHT

Ortalama görülme yaşı 51'dir. Kesit yüzü çok sayıda kistlerden meydana gelen bu tümörde septalar şeffaf hücrelerce döşenir ve çekirdekler Fuhrman grade 1'dir (17). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bildirilen vakaların hiçbirinde rekürrens veya metastaz gösterilmemiştir.

2.1.2.5. Papiller BHT

Morfolojik olarak papiller veya tübülopapiller yapılardan köken alıp tüm BHT'lerin %10-15'ni oluşturuyor. Daha çok 50-60 yaşlarında ve kadınlara nazaran erkeklerde 1,8-3,8 kez daha fazla izlenmektedir (17). Genellikle psödokapsüle sahiptir, diğer renal parankimal tümörlerle kıyaslandığında bilateralite ve multifokalite daha sık görülür. Nükleer derece genellikle yüksek olup nükleol içermektedirler. 2004 DSÖ sınıflamasında tip 1 ve tip 2 olarak 2 alt tipi vardır.

Tip 1'de papiller yapılar tek sıralı, dar, küçük bazofilik hücreler ile döşenmektedir. Nükleer derecesi düşük olup prognozu daha iyidir. 7p ve 17p kromozomal değişiklikler tanımlanmıştır (41).

Tip 2'de geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler içerir, yüksek derece ve evrede olup prognozu daha kötüdür. 9p kromozomunda çeşitli bozukluklar izlenmektedir (42).

Tablo 5: Tip 1 ve Tip 2 papiller RHK genetik farklılıkları

	Tip 1 papiller RHK	Tip 2 papiller RHK
Karyotip	Trizomi 7 ve 17	Çeşitli delesyon ve translokasyonlar
Allel	17q	9p

2.1.2.6. Kromofob tip BHT

Renal epitelyal tümörlerin %5'ini oluşturan bu tümörün herediter ve sporadik formları vardır. Bilateral ve çok sayıda izlendiklerinde Birt-Hogg-Dube sendromu akılda bulundurulmalıdır. Şeffaf ve eozinofilik hücreler bir arada ve karışık halde bulunabilir. Sadece %10'u böbrek kapsülü dışına yayılır (17). Metastaz nadir olmakla beraber, primer tümörün çapı 3 cm'i aşınca risk artmaktadır (17,43)

2.1.2.7. Bellini toplayıcı kanal karsinomu

Yetişkin böbrek epitelyal tümörlerin %1'ini oluşturur. Yaklaşık %60'ı erkektir. Toplayıcı kanal karsinomu, genel olarak üçüncü, dördüncü ve beşinci dekadlarda meydana gelir. Ortalama yaş 55 olmakla birlikte genç erişkinlerde daha sık rastlanır. Prognozu çok kötü olup vakaların yaklaşık %33'ünde tanı alındığında bölgesel lenf nodlarının tutulumu, kemik, sürrenal bez, akciğer ve deride metastazlar saptanır. Kemik metastazları osteoblastik niteliktedir. Hastaların yaklaşık %66'sı 2 yıl içerisinde hastalık nedeniyle ölmektedir (44).

2.1.2.8. Renal medüller karsinom

Sıklıkla 10–40 yaşlarında görülen bu neoplazm hemen tüm vakalarda sickle cell trait ile birliktelik gösterir. Çok saldırgan bir kliniğe sahip olan, çok hızlı büyüyen toplayıcı kanallardan gelişen bir tümördür. Olguların nerdeyse hepsinde orak hücre

özelliği izlenmektedir. Kemoterapiye dirençli, ameliyat sonrası ortalama sağkalım 15 haftadır. İlk belirtisi servikal lenf nodlarında veya beyinde metastatik karsinom şeklindedir. (17, 44)

2.1.2.9. XP11.2 translokasyonu/TFE3 gen füzyonu gösteren renal karsinomlar

Çocukluk çağı hastalarında sık saptanır. Papiller yapılar üzerinde sıklıkla psammom cisimlerine rastlanmaktadır (17).

2.1.2.10. Nöroblastom ile birliktelik gösteren BHT

Sıklıkla nöroblastom olgularından hayatta kalan çocuklarda görülmektedir ve ortalama yaş 13,5 olarak saptanmıştır (45).

2.1.2.11. Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom

Kadın hastalarda daha sıklıkla görülür. Benign seyir gösterir, hastalıktan ölüm bildirilmemiştir (17).

2.1.2.12. Sınıflandırılmayan BHT

Vakaların yaklaşık %4-5'ini oluşturur (17).

2.1.2.13. Wilms tümörü (Nfroblastom)

Nfrojenik blastemal hücrelerden köken alan bu tümör yenidoğan ve çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörü olup tüm kanserlerin %25'ini oluşturur. Sıklıkla 2–

5 yaşlarında görülür, genellikle tek taraflıdır. Çoğunluğu (%90) sporadik olmakla birlikte %5'lik bir kısmı WAGR Sendromu, Beckwith-Wiedemann Sendromu ve Denys-Drash Sendromu gibi kalıtsal hastalıklar ile birliktelik gösterebilir (17).

2.1.2.14. Nefrojenik kalıntılar ve nefroblastomatozis

Nefrojenik kalıntılar böbrekte anormal olarak sebat eden embriyonel hücre odaklarıdır ve premalign lezyon olarak kabul edilirler çünkü nefroblastom geliştirebilirler. Wilms tümürlü böbreklerde görülme sıklığı artar (17).

2.1.2.15. Kısmen kistik diferansiasyon gösteren nefroblastom

Erkek çocuklarda daha sık görülüp 24 aydan önce görülmektedir. Cerrahi küratiftir (46).

2.1.2.16. Metanefrik adenom ve adenofibrom

Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülebilir. Kadınlarda daha sık görülür, yaklaşık yarıya yakını insidental saptanır (17).

2.1.2.17. Metanefrik stromal tümör

Ortalama görülme yaşı 24 ay olan nadir ve benign bir tümördür. Cerrahi küratiftir (17).

2.1.2.18. Konjenital mezoblastik nefroma

Bebeklerde en sık görülen konjenital böbrek tümörüdür (17).

2.1.2.19. Şeffaf hücreli sarkom

Ortalama 36. ayda görülen nadir bir neoplazmdir. Sık nüks eden bir tümördür.

2.1.2.20. Rhabdoid tümör

Tüm çocukluk çağı böbrek tümörlerinin %2'sini oluşturan nadir ve invaziv bir neoplazmdir. %80'i hayatın ilk iki yılında tanı alır. %90 tanı aldıktan sonra ilk 2 yılda hayatını kaybetmektedir (17).

2.1.2.21. Ailesel BHT

2.1.2.21.1. Von Hippel Lindau (VHL) sendromu

En sık görülen *von Hippel Lindau (VHL) sendromudur*. VHL tümör baskılayıcı geninin mutasyon veya metilasyonu sonucunda inaktivasyonundan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalıktır (47,48).

Etkilenmiş bireylerin %35-45'inde görülen böbrek tümörleri, iki yönlü, multifokal ve genel olarak konvansiyonel histolojik tipindedir (49). Bu sendromlu hastalarda, 60 yaşına kadar berrak hücreli BHK gelişmesi riski %70'den fazladır (47,48).

Günümüzde belli ki, sporadik berrak hücreli RHK'lerin yaklaşık olarak %75-80'inde 3. kromozomun kısa kolunda (3p25-3p26) yerleşen VHL geninin heterozigotesinin kaybı ve eşzamanlı kalan allelin mutasyonel inaktivasyonu veya metilasyonu ile beraber susması izleniyor (50).

VHL-geni, 213 amin asit parçası içeren proteini (pVHL) kodlar (51,52). Bu protein, hipoksiyi indükleyen faktör-(HIF)-1 α ve 2 α 'ı bağlayan kompleks sentezleyip normal VHL fonksiyonu ve oksijen ortamında onun proteozomal yıkılmasını hedefliyor.

VHL geninin inaktivasyonu ile pVHL kompleksi bozulur ve HIF-1 α yıkılması engellenir, bu durum da hipoksiye neden olur. Bu maddelerin hücre çekirdeği içinde birikmesi sonucunda, tümör anjiogenezinde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), glikoz transportu (GLUT1, GLUT3), glikoliz (6-fosfofruktoz-2-kinaz), pH kontrolü (karbonik anhidrazlar), transforming büyüme faktörü α (TGF- α), bazik fibroblast büyüme faktörü (BFGF), eritropoetin (EPO), hücre migrasyonu ve apoptozis için önemli olan genlerin aşırı ekspresyonu meydana gelir (53).

Fenotipler feokromasitomanın eşlik edip etmemesine göre değişir (Tablo 6).

Tablo 6: VHL fenotipleri

VHL tipi	Fenotip
Tip 1	RHK var, feokromasitoma yok
Tip 2	RHK ve feokromasitoma var
Tip 3	RHK yok, feokromasitoma var

2.1.2.21.2. VHL sendromu olmaksızın şeffaf hücreli BHT

Tümör analizleri bu hastalarda iki genetik olayı ardı sıra gelmesi durumunda patolojinin oluştuğunu göstermişlerdir. Bunlardan ilki relokale olan kromozom 3p'nin instabiliteden dolayı kaybolması, ikincisi ise geride kalan VHL kopyasının mutasyon ya da delesyonudur. Bu hastalarda VHL'nin geliştirdiği diğer organ tümörlerinin oluşmamasının sebebi henüz anlaşılamamıştır (54).

2.1.2.21.3. Familial şeffaf hücreli BHT

Tespit edilebilir herhangi bir VHL gen mutasyonu saptanmadığı durumlarda tanı alır. Ortalama 47 ve daha erken yaşlarda tanı alır, birinci derece akrabalarda şeffaf hücreli BHT'ün iki ya da daha fazla görülmesi olarak tanımlanır (55).

2.1.2.21.4. Kalıtsal papiller BHT tip-1

HPRC, c-Met onkogendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır (56). C-Met mutasyon, tirozin kinaz reseptörü ve anormal downstream sinyallerin aktif hale gelmesine neden olur. HPRC'lu hastalar, multifokal iki yönlü papiller RHK gelişmesi açısından yüksek riskli kabul edilirler (56).

2.1.2.21.5. Kalıtsal leimyomatozis BHT

RHK sendromu, mitokondrial Krebs siklusunda fumarat hidrataz enzimini kodlayan FH (Fumarat hidrataz) gen germline mutasyonu ile bağdaştırılır.

Etkilenmiş bireyler; ağırlı, kütaneöz leyomyom, rahim fibromu ve saldırgan tip 2 papiller RHK'un gelişmesi açısından yüksek riskli sayılıyorlar (56).

2.1.2.21.6. Birt Hogg Dube (BHD)

Birt-Hogg-Dube kanser sendromu, çoğunlukla VHL gibi, tümör baskılayıcı geni olarak görev yapan BHD geninde anormallik sonucunda dermatolojik bozukluklar ile tanımlanan otozomal dominant bir hastalıktır (62). Birt-Hogg-Dube kanser sendromu olan bireylerde; iyi huylu cilt tümörleri, akciğer kistleri, spontan pnömotoraks, kolon polipleri ve tümörleri, mikst kromofob/onkositik (hastaların %50' inde), kromofob (%33'de), onkositik (%7'inde) ve berrak hücreli RHK (%5'inde) içeren multifokal renal kanserler gözlenmektedir (56, 57).

2.1.2.21.7. Ailesel onkositom

İlk olarak 1998 yılında tanımlanmıştır, tümörler yavaş büyür ve rastlantısal tanı alırlar. Hastalığın prevalansı bilinmemekte ve genetik lokusu hala tanımlanmamıştır. Teşhis otozomal dominant kalıtılan multiple onkositomların tanınması ile konur (58,59).

2.1.2.21.8. Kromozom 3 translokasyonu

Kromozom 3'ün kısa kolundan farklı kromozomlarla (3:2, 3:8, 3:11, 3:6) olan translokasyonlar sonucu ortaya çıkan böbrek tümörleridir. Translokasyonların böbrek tümörüne neden olduğu bilinmekle birlikte bunun nasıl ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemektedir (60)

2.1.3. Semptomlar ve tanı

Böbrek tümörleri retroperitoneal yerleşimlerine bağlı olarak sıklıkla asemptomatiklerdir. Semptomlar tümörün lokal büyümesine, hemorajiye, paraneoplastik semptomlara ya da metastatik lezyonlara bağlı oluşabilir. Klasik bilgi olarak BHT'de klinik bulgular, yan sırt veya karın ağrısı, palpe edilebilir bir kitle ve hematüriden oluşan bir triad olarak tanımlanmaktadır, ancak çok ender görülmektedir ve ileri evre hastalığın göstergesi olabilir (61). İleri evre hastalığın diğer belirtileri kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, ya da fizik muayenedeki palpabl servikal lenfadenopati, varikosel ve bilateral alt ekstermite ödemidir. Paraneoplastik sendromlar hastaların %20'sinde görülür (29). Bu sendromlar ve görülme sıklıkları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: BHT ile birlikte görülen paraneoplastik sendromlar

Paraneoplastik sendrom	Görülme sıklığı (%)
Sedimentasyon hızında artış	55.6
Hipertansiyon	37.5
Anemi	36.5
Kaşeksi, kilo kaybı	34,5
Pireksi	17,2
Anormal karaciğer fonksiyonu	14,4
Hiperkalsemi	4,9
Polisitemi	3,5
Nöromiyopati	3,2
Amiloidozis	2

Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin sıklıkla kullanılması nedeniyle olguların %50'si insidental olarak saptanmaktadır (62). Böbrek hücreli tümör klasik triadı, paraneoplastik sendromlar veya laboratuvar bulguları ile gelen hastalarda ilk basamakta yapılması önerilen tetkik ultrasonografidir. Yapılan incelemede kitle saptanması durumunda ise karşı taraf böbrek fonksiyonunun da değerlendirilebilmesi nedeniyle bilgisayarlı tomografi önerilmektedir (63). Bilgisayarlı tomografi böbrek kistlerinin Bosniak sınıflaması ile ayırımında da önem taşımakta ve komplike kistlerde radikal nefrektomi kararı verdirebilmektedir. Bosniak sınıflaması tablo 8'de gösterilmiştir. Laboratuvar incelemelerinde ise hemogloblin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeylerine bakılmalıdır (29).

Tablo 8: Bosniak Sınıflaması

Gruplar	Duvar kalınlığı	Kalsifikasyon	Septum varlığı	Septumda kontrastlanma	Solid içerik
Tip 1	İnce	-	-	-	-
Tip 2	İnce	-/+	+ (ince)	+/-	-
Tip 3	İnce/kalın	+/-	+ (ince/kalın)	+	-
Tip 4	Kalın, düzensiz	+/-	+/-	+	+

Böbrek hücreli tümör evrelemede bilgisayarlı tomografi ve akciğer grafisi kullanılmaktadır (63). Manyetik rezonans görüntüleme lokal invaziv malignitede, venöz tutulum, böbrek yetmezliğinde ve kontrast alerjisi durumunda tercih edilmelidir (64). Metastaz taramasında akciğer grafisi, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Kemik ve beyin metastazları genellikle semptomatiktir. Her hastaya kemik ve beyin metastaz taraması yapılmasına gerek yoktur. Kemik sintigrafisinin alkalen fosfataz yüksekliği ya da kemik ağrıları varlığında yapılması önerilmektedir. Toraks değerlendirilmesinde toraks BT en kesin yöntemdir. Toraks BT yapılamadığı durumlarda ise daha az güvenilir bir seçenek olan akciğer grafisi yapılabilir (65).

Perkütan biyopsi ya da aspirasyon endikasyonu görüntüleme yöntemleri sayesinde azalmıştır. Böbrek kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu böbrek hücreli tümör tespit etme oranı %83- 90 arasında değişmektedir (29). Böylece %5-15'lik bir böbrek hücreli tümör oranı gözden kaçmaktadır (66). Böbrek hücreli tümörlerde tedavi seçeneği cerrahi olduğu için ancak metastatik kanser, lenfoma, apse, soliter böbrek gibi tedaviyi değiştirecek durumlarda etkili olabilir. Kanama, tümör ekimi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar akılda tutulmalıdır (67,68).

2.1.4. Evreleme

Böbrek hücreli tümörlerde günümüze kadar farklı evreleme sistemleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar ile evreleme sistemleri devamlı olarak güncellenmiştir. 1997 yılında International Union Against Cancer (UIC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sisteminde revizyon yaparak günümüzde en sık kullanılan sistemi geliştirmişlerdir (69). 2002 yılından sonra T1 tümörler nefron koruyucu yaklaşımların yaygınlaşması sonucunda T1a (böbrekle sınırlı, ≤4 cm) ve T1b (böbrekle sınırlı, >4 cm) olarak ayrılmıştır. 2009 yılında TNM klasifikasyonunda T2 tümörleri boyutunun 10 cm'den büyük ve küçük oluşuna göre iki gruba ayrılırken, T3 tümörleri de gerek damar invazyonu gerekse adrenal tutulumu ile ilgili ciddi değişiklikler yapıldı. Renal ven tutulumu T3a, ipsilateral adrenal invazyonu T4 olarak sınıflandırıldı.

Tablo 9: BHK'de TNM (2009) sınıflaması

T- Primer tümör

- TX Primer tümör değerlendirilemez
- T0 Primer tümör yok
- T1 Böbreğe sınırlı, en büyük çapı ≤ 7 cm olan tümör
- T1a Böbreğe sınırlı, en büyük çapı ≤ 4 cm olan tümör
- T1b Böbreğe sınırlı, en büyük çapı 4 cm'den büyük ve ≤ 7 cm olan tümör
- T2 Böbreğe sınırlı, en büyük çapı > 7 cm olan tümör
- T2a Böbreğe sınırlı, çapı > 7 cm ve ≤ 10 cm olan tümör
- T2b Böbreğe sınırlı, çapı > 10 cm olan tümör
- T3 Periferik dokulara, majör venlere invazyon gösteren, ancak Gerota fasiasını aşmamış tümör
- T3a Renal ven veya onun segmental dallarına invazyon gösteren ya da renal sinüsteeki yağ dokusunu tutan ancak Gerota fasiasını aşmamış tümör
- T3b Diyafram altında kalan vena kavanın içine uzanan tümör
- T3c Diyafram üzerindeki vena kavanın içine uzanan ya da vena kava duvarına invazyon yapmış tümör
- T4 Gerota fasiasının ötesine uzanan veya ipsilateral adrenal beze invazyon gösteren tümör

N- Bölgesel lenf nodları

- NX Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemez
- N0 Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
- N1 Tek bir bölgesel lenf nodunda tutulum var
- N2 Birden fazla bölgesel lenf nodunda tutulum var

M- Uzak metastaz

- MX Uzak metastaz değerlendirilemez
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

Tablo 10: TNM evre gruplandırması

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

2.1.5. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler hastalık progresyonunu belirlemede kullanılan belirteçlerdir. Bu faktörleri kullanarak özellikle metastatik böbrek tümörlerinde uygulanacak tedavilerden hastanın fayda görüp göremeyeceği öngörülebilmekte ve erken dönemde gerekli tedavi yöntemlerinde bulunulabilmektedir.

2.1.5.1. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler

2.1.5.1.1. Tümör evresi

Böbrek hücreli tümörlerde prognoz ile ilgili en önemli faktörlerdendir (70). Yapılan bir çalışmada böbrek hücreli tümör hastalarının 5 yıllık yaşam beklentileri tümör boyutu 5 cm'nin altında olanlarda %84, 5 cm ile 10 cm arasında olan hastalar için %50, 10 cm'den büyük tümörü olan hastalar için ise %0 bulunmuştur (71). TNM sınıflaması ile 2002 yılında belirlenen 4 cm sınırı ile gün geçtikçe daha sık rastlantısal saptanan <4 cm böbrek tümörlerinin elektif nefron koruyucu cerrahi için uygunluk sınırını belirtmektedir (72).

2.1.5.1.2. Venöz tutulum

Böbrek hücreli tümör tanısı yeni konulmuş olgularda venöz sistem invazyonu %4–9 arasındadır (73,74). Yapılan bir çalışmada 3 yıllık kansere özgü sağ kalım

trombüsü olmayan hastalarda %89, renal ven tutulumu olanlarda %76, diyafram altı vena kava trombüsü olanlarda %63 ve diyafram üstü vena kava trombüsü olan hastalarda %23 olarak saptanmıştır (74). Böbreğe sınırlı tümörlerde renal sinüs venlerine yayılım metastatik hastalığa ilerleme riskini göstermektedir (75).

2.1.5.1.3. Lenf nodu tutulumu

Ortalama lenf nodu metastazı riski böbrek hücreli tümörlerde genel olarak %20, 5 yıllık sağ kalım riski ise %11-35'dir. Lenf nodu tutulumu riski ise primer tümörün evresi ve boyutu, renal ven tutulumu ve metastaz durumuna bağlıdır (76–78). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda metastaz olasılığı 3–4 kat daha yüksektir (76,77). Böbrek hücreli tümörü olan ve lenf nodu tutulumu olan hastalar sadece metastatik hastalığı olanlara göre daha kötü 5 yıllık sağ kalım oranına sahiptir (%15' e karşı %23) (76).

2.1.5.1.4. Adrenal bez tutulumu

Böbrek hücreli tümörü olan hastaların tanı anında böbrek üstü bezi tutulumu olma olasılığı çok düşüktür (79). Yapılan bir çalışmada böbrek üstü bezi tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %42 olarak belirtilmiştir (80). Adrenal bez tutulumu ile yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık arasında ilişki gözlenmişse de, adrenal tutulumunun tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (81).

2.1.5.1.5. Metastaz

Metastazı olan hastalarda prognozu etkileyen faktörler olarak; performans durumu (Karnofsky skalası ya da ECOG), metastazların yeri ve sayısı, metastaz oluşumuna kadar geçen süre, kilo kaybı, birinci basamak kemoterapi, anemi, hiperkalsemi ve trombositoz sıralanabilir (82,83). Sistemik metastaz varlığında 1 yıllık sağ kalım %50'den az, 5 yıllık sağ kalım %5–30, 10 yıllık sağ kalımın ise %0–5 olduğu gösterilmiştir (84). Rezeke edilebilecek metastaz varlığında cerrahi en iyi sonucu vermektedir.

2.1.5.1.6. Tümör derecesi

Nükleer grade ve histolojik alt tipler göz önünde bulundurularak yapılır. En sık Fuhrman sistemi kullanılmakta olup Tsui ve arkadaşları yaptıkları çalışmada derece 1 için 5 yıllık kansere özgü sağ kalımı %89, derece 2 ve 3 için %65, derece 4 için %46 olarak bulmuşlardır (85).

2.1.5.1.7 Histolojik tipler

Histolojik tiplerin prognoza etkileri ile ilgili çeşitli görüşler olmakla birlikte; Tip II papiller böbrek hücreli tümörlerin bağımsız kötü prognoz göstergesi olduğu, kromofob tip böbrek hücreli tümörlerin en iyi prognoza sahip olduğu, toplayıcı kanal böbrek hücreli tümörlerin ise en kötü prognozlu tip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (86–88)

2.1.5.1.8. Sarkomatoid elemanların olması

Böbrek hücreli tümörlerin %5'inde gözlenen ve yüksek derece yanında 'spindle cell' varlığı ile karakterize bir gruptur. Böbrek hücreli tümörün tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (89,90).

2.1.5.1.9. Nükleer morfometri

Çekirdek çapı, çekirdek çevresi, çekirdek düzenlilik faktörü, çekirdek elongasyon faktörü dikkate alınarak belirlenir ve Fuhrman derecesine göre daha objektif olduğu kabul edilmektedir (91, 92).

2.1.5.1.10. Histolojik tümör nekrozu

Yapılan çalışmalarda histolojik nekroz olgularında böbrek hücreli tümöre bağlı ölümlerin 3 kat fazla olduğu ve lokalize hastalıkta bağımsız kötü prognoz kriteri olduğu ancak metastatik hastalıkta önemi olmadığı belirtilmiştir (93,94).

2.1.5.1.11. Toplayıcı sistem invazyonu

Böbrek hücreli tümörlerde toplayıcı sistem invazyonunun özellikle T1 ve T2 evre tümörler için kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95-96).

2.1.5.1.12. Tümör proliferasyon belirteçleri

AgNor, PCNA, Ki67 bu grupta değerlendirilebilecek faktörlerdir.(70,97).

2.1.5.2. Hasta ile ilişkili faktörler

Böbrek hücreli tümörü bulunan hastalarda tanı anında semptom bulunması sağ kalım süresini kısaltmaktadır (98,99).

2.1.5.3. Tedavi ile ilişkili faktörler

Metastatik böbrek hücreli tümürlü hastalarda yapılan radikal nefrektominin hastaların performans durumunda artış sağladığı ve ortalama sağ kalımı %50 arttırdığı gösterilmiştir (100,101). Ayrıca radikal nefrektomi sonrası spontan gerileme gösteren nadir vakalar da mevcuttur (102).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Lokalize hastalıkta tedavi

2.1.6.1.1. Açık Radikal Nefrektomi (ARN)

Günümüzde radikal nefrektomi böbrek tümörlerinin tedavisinde altın standart tedavi şeklidir (103). Radikal nefrektomi, önce renal arter ve venin ligasyonunu takiben Gerota fasiyası ve içerisindeki oluşumlar ile birlikte ipsilateral adrenal bez ve diyafragma krusundan aortik bifurkasyona kadar bölgesel lenf nodlarının çıkarılması anlamına gelir. Girişim böbrekteki kitlenin lokalizasyonu veya büyüklüğüne göre transabdominal, torakoabdominal veya flank insizyon ile gerçekleştirilebilir. ARN sonrası kansere özgü sağkalım hastalığın evresi ile ilişkilidir ve kansere özgü sağkalım 5. yılda pT1a tümörlerde % 97 ve pT1b tümörlerde % 87 oranındadır (104). Ameliyat öncesi

görüntüleme ve evreleme çalışmalarında (BT, MRG) adrenal beze yayılım ile ilgili bulgu saptanmayan hastalarda radikal nefrektomi ile beraber rutin adrenalektominin gerekli olmadığına dair kanıtlar mevcuttur. Buna istisna teşkil eden hasta grupları adrenal beze direk yayılım riski olan büyük üst kutup tümörleri ve adrenal beze metastaz riski olan 7 cm'den büyük tümörleri olan hastalardır (105). Genişletilmiş lenfadenektominin hastanın uzun dönem sağkalımına etkisi olmadığı gözlemlendiğinden lenfadenektominin sadece evreleme amacıyla perihiler dokuda sınırlandırılması önerilmektedir. Radyolojik olarak saptanan veya palpe edilen lenf nodu bulunan olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmektedir (106,107).

2.1.6.1.2. Laparoskopik Radikal Nefrektomi (LRN)

BHK'de LRN, ilk uygulanmasından bugüne kadar geçen sürede tüm dünyada uygulanan bir yöntem haline gelmiştir. İlk 1990 yılında Clayman ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Retroperitoneal veya transperitoneal laparoskopik nefrektomi, açık cerrahide uygulanan kabul edilmiş onkolojik prensipleri aynı şekilde sağlamalıdır. Bu prensipler tümör manipülasyonu öncesi böbrek damarlarının erken kontrolü, Gerota fasyası dışından geniş mobilizasyon, spesimenin travmatize edilmeden ve bütünlüğü bozulmadan tek parça halinde çıkarılmasından oluşur. Deneyimli laparoskopik ürolojik cerrahlarca açık nefrektominin yukarıda sıralanan prensiplerine bağlı kalınarak uygulanan laparoskopik nefrektomi günümüzde T1–2 BHK hastalarının tedavisinde standart tedavi sayılabilir (108). Uzun süreli onkolojik sonuçları açık cerrahi yöntemler ile benzer düzeydedir. LRN yapılanlarda kansere özgü sağkalımın 10.yılda % 92 olduğu bildirilmiştir (109).

2.1.6.1.3. Açık Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC)

Böbrek tümörlerinde NKC'yi ilk kez 1890 yılında Czerny tanımlamıştır. NKC, tümörün çıkartılması ve olabilecek en geniş böbrek parankiminin bırakılmasını esas alan bir cerrahidir. Küçük boyutlu renal kitlelerin saptanma sıklığının giderek artması, böbreğin radyolojik görüntülenmesinde meydana gelen gelişmeler, cerrahi tekniğin ve böbrekte meydana gelebilecek iskemik hasarın önlenmesi amacıyla kullanılan yöntemlerin gelişmesi, renal replasman tedavisini de içeren ameliyat sonrası iyi bir

bakım ve uzun süreli kansersiz sağkalıma ait veriler NKC'nin kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur.

EAU kılavuzları , 4 cm altında olan RHK'li hastalar için NKC tavsiye eder. Üstelik bulunan literatür verilerin, daha büyük tümörlere sahip olan hastalarda NKC'nin onkoloji sonuçlarının radikal nefrektomiden sonra onkoloji sonuçlara eşdeğer olduğunu gösteriyor ve buna dayanarak bu grup hastalarda NKC'nin yapılabildiğini savunuyor (110-112).

Organa lokalize tümörlerde parsiyel nefrektomi sonrası kansere özgü sağkalım 5. yılda % 88.2, 10.yılda ise % 73 oranında bildirilmiştir. Evre pT1a tümörlerde ise bu oranlar daha yüksek (sırası ile % 98 ve % 92) bulunmuştur (113). Nefron koruyucu cerrahi endikasyonları tablo 9'da gösterilmiştir (114).

Tablo 11: Nefron Koruyucu Cerrahi Endikasyonları

1- Kesin Endikasyonlar a) Soliter böbrekteki tümörler b) Bilateral tümörler
2- Rölatif Endikasyonlar a) Karşı böbrekte hastalık olması ◆ Nefrolitiazis ◆ Geçirilmiş rekürren piyelonefrit ◆ Vezikoüreteral reflü ◆ Üreteropelvik bileşke darlığı ◆ Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği b) Böbrek yetmezliğine yol açabilen hastalık varlığı ◆ Hipertansiyon ◆ Diabetes Mellitus c) Multifokal hastalık ya da ailesel sendromlar
3- Elektif Endikasyonlar a) 4 cm'den küçük boyutlu renal kitleler b) Genç, sağlıklı bireyler c) Periferik yerleşimli tümörler

2.1.6.1.4. Laparoskopik Nefron Koruyucu Cerrahi (LNKC)

LNKC, iyi seçilmiş hasta gruplarında açık nefron koruyucu cerrahiye alternatif olabilecek bir tedavi şeklidir (115,116). Renal ven trombüsü olmayan, multifokalite riski taşımayan ve santral yerleşimli olmayan tümörlerde laparoskopik nefron koruyucu cerrahi uygulama alanı bulabilmektedir. Laparoskopik parsiyel nefrektominin onkolojik sonuçları açık cerrahi yöntemdekiler ile benzer düzeydedir ve laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılanlarda 3. yılda kansere özgü sağkalım % 100 oranındadır (117). Laparoskopik yaklaşımın dezavantajları açık cerrahiye oranla sıcak iskemi süresinin daha uzun olması ve intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranlarının daha yüksek olmasıdır (118, 119).

2.1.6.1.5. Minimal İnvaziv Tedaviler

Perkütan radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon ve high-intensity focused ultrasound gibi görüntüleme eşliğinde perkütan ve minimal girişimsel teknikler BHK'lerin cerrahi tedavisinde alternatif yöntemler olarak ortaya çıkmıştır. Halen araştırma aşamasında bulunan tedavi yöntemleridir. Minimal invaziv tedaviler için en uygun adaylar parsiyel nefrektomi için yüksek risk taşıyan önemli komorbid faktörlere sahip ileri yaşlardaki hastalardır (120) Bunun yanı sıra çok sayıda ve bilateral renal kitlelerin bulunduğu herediter böbrek tümörlüleri ve parsiyel nefrektomi sonrası lokal rekürrens gelişenler için de düşünülebilir (121). Açık veya laparoskopik cerrahi veya perkütan yolla uygulanabilmektedir. Uygulama öncesi histolojik kanıt için renal kitleden biyopsi önerilmektedir. Cerrahi eksizyona göre daha yüksek lokal rekürrens riski olduğu için tedavi sonrası uzun süreli yakın radyolojik takip yapılmalıdır ve rekürens şüphesi edildiğinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Termal ablasyon sonrası rekürrens oranları cerrahi eksizyon yapılanlara göre daha yüksektir. Kriyoablasyon sonrası rekürrens oranı % 7.4 ve radyofrekans ablasyon sonrası % 25 gibi oldukça yüksek orandadır (122).

2.1.6.2. Lokal ileri evre böbrek tümörlerinde tedavi

Böbrek hücreli tümörlerin damarlanmalarının fazla olması nedeniyle venöz sisteme invazyon yetenekleri de fazladır. Renal ven ve vena kava kavada tümör trombusu ile karşılaşma oranı %4 ile %10 arasında değişmektedir (123). Vena kava tutulumu klinik olarak; alt ekstremitede ödem, kollabe olmayan varikozel, dilate yüzeysel abdominal venler, proteinüri, pulmoner emboli, sağ atrial kitle ya da o taraf böbreğin fonksiyonsuz olması ile kendini gösterir. Preoperatif rutin metastaz taramasının dışında tümör trombusunun ven içerisinde ne kadar ilerlediğini göstermek adına kullanılabilecek en iyi görüntüleme yöntemi bugün için MRG'dir (29). Trombektomi cerrahisi günümüzde sıklıkla tercih edilen ve metastazın bulunmadığı böbrek tümörlerinde prognoza etkili olduğu gösterilmiş tedavi şeklidir (124).

Lokal invazyon durumlarında ise invaze organ ile birlikte tümürlü böbreğin çıkarılması ilk seçenek olmalıdır. Karaciğer invazyonlarında parsiyel hepatektomi nadiren faydalıdır (29).

Böbrek hücreli tümörlerde lokal rekürrens nadiren görülen bir durumdur. Hastalığın evresi ile ilişkili olmakla birlikte çeşitli kaynaklarda sıklık %2 ile %4 arasında değişmektedir (125, 126). Tedavide ilk seçenek cerrahi olmalıdır.

2.1.6.3. Metastatik Böbrek Tümörlerinde Tedavi

2.1.6.3.1. Cerrahi

Metastatik böbrek hücreli tümörlerin nefrektomisinden sonra bazı hastalarda metastazların kendiliğinden kaybolması iddiası sitoredüktif nefrektomiye ilgiyi doğurmuştur (127). Spontan regresyon yapabilmesine rağmen sitoredüktif nefrektominin tek başına bir tedavi alternatifi olmadığı düşünülmektedir (128). Buna karşılık nefrektomisiz yapılacak bir sistemik tedavinin de yanıtı düşüktür. Nefrektominin immünoterapi ile beraber uygulanmasına karşılık tek başına immünoterapi

uygulamasının karşılaştırıldığı iki randomize çalışmanın meta-analizinde tümör nefrektomisi uygulanan olgularda daha iyi uzun dönem sağ kalım bulunmuştur (129).

Metastatik BHT'de soliter uzak organ metastazı %1,6–3,2 sıklıkta görülür (29). Eş zamanlı metastatik yayılım olan hastalarda, hastalığın rezeksiyona uygun ve hastanın performans statüsünün iyi olması durumunda metastatektomi uygulanmalıdır. Primer hastalıkla farklı zamanlı metastazlar için ameliyat olan hastalarda klinik prognoz daha kötüdür. İmmünoterapiye cevap vermiş rezidüel ve rezeksiyona uygun metastatik lezyonlarda ve/veya sınırlı (tek lezyon) sayıda farklı zamanlı metastazlarda prognozu iyileştirmek amacıyla metastatektomi uygulanmalıdır (108).

2.1.6.3.2. Radyoterapi

Semptomatik kemik metastazlarının tedavisinde ve steroidlerle düzeltilmeyen şiddetli nörolojik bozukluklara yol açan beyin metastazlarının tedavisinde yararlı olabilmektedir (130).

2.1.6.3.3. Kemoterapi

RHK hastalarının yaklaşık üçte biri tanı esnasında metastatik hastalığa sahiptir. Standart sitotoksik ilaçlar RHK' da etkisizdir. En iyi kemoterapi cevapları floksüridin ve 5-florourasil ile elde edilen cevaplar %15'ler civarında kalmıştır (131).

2.1.6.3.4. İmmünoterapi

İmmünoterapi baskılanmış immün sistemin canlandırılması veya duyarlılaştırılmış hücrelerin konakçıya geri verilmesi şeklinde uygulanabilmektedir. Sitokinlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İntraselüler ve interselüler sinyal mekanizmasını başlatarak kanser hücrelerini indirekt olarak etki ettikleri düşünülmektedir. Bu grupta en sık kullanılan ajanlardan olan interferon-alfa (İFN-alfa) ile iyi performans statüsü, ilk tanı anından sonra 1 yıldan uzun progresyonsuz sağ kalım ve tercihen sadece akciğer metastazı olan hastalar faydalanmaktadır. İFN-alfa ile %6–15 cevap oranı, %25 tümör ilerlemesi riskinde azalma ve plasebo ile karşılaştırıldığında sadece 3–5 aylık sağ kalım avantajı elde edilebilmiştir (132,133). Yan etkileri İNF-

alfa'dan daha fazla olan interlökin-2 (İL-2) ise hastalarda uzun dönem yanıt sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda metastatik böbrek hücreli tümör tedavisinde İFN-alfa'ya üstünlüğü gösterilememiştir. Kombinasyon tedavilerinin sağkalımı monoterapi rejimlerine göre arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (134).

Her ne kadar tedavide ciddi bir etkinliği olmasa da, yapılan çalışmalarda etkinliğinin gösterilmiş olması ve interlökin-2'ye göre daha kolay uygulanması metastatik RHK'de interferonun yıllarca tercih edilen tedavi olmasını sağlamıştır. Günümüzde ise özellikle damar endoteli kaynaklı büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile interferon yerini yeni tedavilere bırakmaktadır.

2.1.6.3.5. Anjiogenez inhibitörü ilaçlar

Son yıllarda moleküler biyoloji alanında gerçekleşen büyük adımlar ile böbrek tümörü tedavisinde de önemli ilerlemeler gerçekleşmiştir. Böbrek hücreli tümörler damarlanması oldukça fazla olan tümörlerdir. Özellikle berrak hücreli histolojiye sahip RHK'lularda VEGF'ye ait mRNA ekspresyonunun vaskülarizasyonla korelasyon gösterdiği bulunmuştur. VEGF ekspresyonu artışının ise sporadik berrak hücreli tümörlerin % 75'inden fazlasında bulunan von Hippel Lindau (VHL) geni mutasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. VHL geni bir tümör süpresör gendir ve normoksik koşullar altında hipoksiyle tetiklenen faktör-1 α (HIF-1 α) ile bağlanarak kompleks oluşturan VHL tümör süpresör proteininin (pVHL) oluşumundan sorumludur. Bu kompleks hücre içinde kısa sürede proteozomlara yıkılır. Hipoksik koşullarda veya pVHL fonksiyonunda defekt veya mutasyon oluştuğunda HIF-1 α birikimi gerçekleşir. Sonuçta da nukleus içinde HIF-1 α translokasyonu ile birçok hipoksi ile tetiklenen gen aktive olarak, VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), eritropoietin ve transforming growth factor- α (TGF- α) gibi büyüme faktörleri salgılanır. HIF-1 α birikimi ayrıca birçok membran proteininin aktive olmasına yol açar. Bunlardan bir tanesi G250 membran proteini olarak da adlandırılan bir karbonik anhidraz izo-enzimidir (CAIX). Salgılanan VEGF ve PDGF kendilerine ait spesifik reseptörlere bağlanırlar ve bu da hücre içinde tirozin kinaz (TK) reseptörlerinin stimülasyonu ile sonuçlanır. TK reseptörlerinin stimülasyonu da endotelial hücre çoğalması, hücre sağ kalımının

artması, anjiyogenezde artış ve tipik hipervasküler berrak hücreli RHK histolojisi ile sonuçlanmaktadır (135–137).

Sorafenib bir oral multikinaz inhibitörüdür ve Raf-1, serin/treonin kinaz, BRaf, VEBFR-2, PDBF, FLT-3 ve cKIT'e karşı aktivitesi vardır. Daha önce sistemik immünoterapi alan hastalarda sorafenibi plaseboyla karşılaştıran bir faz III çalışmada progresyonsuz sağkalımda sorafenib tedavisi lehine 3 aylık sağkalım avantajı bildirilmiştir (138).

Sunitinib bir oksindol tirozin kinaz (TK) inhibitörüdür. Anti tümör ve antianjiyogenetik aktivitesi olan bir küçük molekül olup seçici olarak PDBFR, VEBFR, KIT ve FLT'nin inhibisyonunu hedefler. Sunitinibin mBHK'da ikincil monoterapi ajanı olarak kullanıldığı 2 çok merkezli faz II çalışmada %34–40 kısmi yanıt oranı belirlenmiş ve hastaların %27-29'unda 3 ay veya daha fazla progresyonsuz hastalık bildirilmiştir (139). Sunitinibin birinci basamak monoterapisinin IFN-alfa ile karşılaştırıldığı bir faz III çalışma sonuçları yakın zamanda yayınlanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım sunitinib ile tedavi edilen hastalarda 11 ay, IFN-alfa grubunda ise 5 ay ($p < 0,000001$) olarak belirlenmesi nedeniyle düşük-orta risk grubu mBHK hastalarında IFN-alfanın sunitinibe göre daha az etkili olduğu kanısına varılmıştır (140).

Temsirolimus rapamisin (mTOR) için özgün inhibitördür. Temsirolimusu IFN-alfa ve bu ikisinin kombine kullanımının ilerlemiş BHK'de birinci basamak tedavi olarak karşılaştırıldığı bir faz III çalışmaya göre temsirolimus monoterapisinin kötü risk grubu hastalarda genel sağ kalımı IFN-alfa monoterapisi ve IFN-alfa temsirolimus kombinasyonuna göre uzattığı gösterilmiştir (141).

Günümüzde sadece küçük seriler ve vaka sunumlarına dayanarak hedefe yönelik neoadjuvan tedavinin primer tümörün küçülmesi, metastazların gerilemesi ve bazen yok olması, tümör trombüsünün gerilemesi gibi etkilerinin olduğu farkedilmiştir. Devam eden ve sonuçları henüz yayınlanmayan "cerrahiden önce uygulanan" prospektif sistemik tedavi çalışmaları da mevcuttur (151). Literatürde lokal ileri evre ya da metastatik BHK'da cerrahi öncesi uygulanan sistemik tedaviler çoğunlukla "cerrahisi mümkün olmayan" ya da teknik olarak zor olan vakalarda tümör veya trombüsün küçültülmesi

veya metastazların gerilemesi amacıyla "cerrahi öncesi" uygulanmıştır. Neoadjuvan tedavinin lokal ileri tümörlerde evre gerilemesi, tümörün küçülmesi ve devaskularizasyon ile cerrahi rezeksiyon sınırlarını daraltarak morbiditeyi azaltması, okült metastazların tedavisi, cerrahi sonrası nüks riskini azaltması ve olası adjuvan tedaviye cevap için bir öngörü sağlaması gibi potansiyel faydaları yanında; sistemik tedaviye yanıtız tümörlerde definitif cerrahi tedavinin gecikmesi, cerrahi strese sistemik ve lokal yanıtın bozulması, cerrahi sonrası komplikasyon riskinin artması gibi potansiyel zararları da mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Ocak 2007- Aralık 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda cerrahi uygulanan, metastazı olmayan, böbrekle sınırlı, tek taraflı renal hücreli karsinomlu 217 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Tüm hastaların klinik protokol numarası, yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi, ameliyat tipi, patoloji sonuçları ve tümör evresi kayıt altına alındı. Ameliyat öncesi ve takip dönemine ait laboratuvar sonuçları, akciğer grafisi, batin ultrasonografi, toraks ve batin tomografisi, gereğinde manyetik rezonans görüntüleme, beyin tomografisi ve kemik sintigrafisi gibi tetkik sonuçları incelendi.

3.2. Çalışma grubu

Çalışmaya dahil edilen 217 hastanın 130'u erkek, 87'si kadındı. Hastaların hepsi cerrahi uygulanan, metastazı olmayan, lenf nodu negatif, tek taraflı, tek odaklı renal hücreli karsinomlu olgulardı. Patoloji sonucu anjiyomiyolipom, onkositom ve unklasifiye karsinom olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ilk vizitteki kilo ve boyu kaydedildi. Beden Kitle İndeksi (BKİ) yetişkin bir insanın kilosunun boyuna göre normal olup olmadığını gösteren bir parametredir. BKİ vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilir.

Hastaları Beden Kitle İndeksi'ne göre 3 gruba ayırdık:

Grup 1 :	<u>normal</u>	< 25 kg/m ²
Grup 2 :	<u>kilolu</u>	25-30 kg/m ²
Grup 3 :	<u>obez</u>	>30 kg /m ²

3.3. Ameliyat öncesi hazırlık

Hastaların hepsine ameliyattan önce fizik muayene rutin kan ve idrar tetkikleri, iki yönlü akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, batin tomografisi yapılmıştır. Gereğinde bunlara Doppler Usg, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi gibi tetkikler eklenmiştir.

3.4. Cerrahi tedavi

Hastaların hepsine gereken hazırlık sonrası genel anestezi altında nefrektomi ameliyatı uygulandı. Parsiyel veya radikal nefrektomi uygulandığına göre hastalar iki ayrı gruba ayrılıp karşılaştırıldı. Açık veya laparoskopik yöntemler uygulanmıştır. Bu nedenle iki ayrı gruba ayrılıp karşılaştırıldı.

3.5. Tümör evresi

Tümör evresi, 2009 TNM evreleme sınıflandırması sistemine göre belirlenmiştir.

3.6. Takip

Avrupa Üroloji Derneği'nin Kılavuzuna uygun olarak takip sistemi uygulanmıştır (tablo 12).

Tablo 12: Risk profili ve tedavi etkinliđi sűrveyansı için RHK tedavisinden sonra takip algoritması (EAU 2013)

Risk profili	Tedavi	6 ay	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl	>5 yıl
Düşük	Yalnızca RN/PN	US	BT	US	BT	US	BT	Taburculuk
Orta	RN/PN/kriyo/RFA	BT	BT	BT	US	BT	BT	2 yılda bir BT
Yüksek	RN/PN/kriyo/RFA	BT	BT	BT	BT	BT	BT	2 yılda bir BT

3.7. İstatistiksel analiz yöntemleri

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma; uymayan veriler ise medyan ve çeyrekler arası aralıkla gösterildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Bütün veri analizi, Windows için SPSS istatistiksel yazılımı (versiyon 13.0) kullanarak yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı değer gibi kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 217 hastanın 130'u (%59,9) erkek, 87'si (%40,1) kadın hastaydı. Erkek hastaların ortalama yaşı $59,8 \pm 11,3$ kadın hastaların ortalama yaşı $59,9 \pm 11,0$ olarak tespit edildi. 217 hastanın 105'i (%48,4) sigara kullanmaktaydı.

Hastaların median boy uzunluğu 167 cm (IQR=11); median vücut ağırlığı 75 kg (IQR=20,5) olarak tespit edildi. Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ile hesaplanan ortalama Beden Kitle İndeksi değeri $27,3 \text{ kg/m}^2 \pm 4,3$ olarak bulundu.

Hastaların 24'ü (%11,1) hipertansiyon hastasıydı. Hastalara yapılan ameliyatların 50'si (%23) parsiyel nefrektomi ve 40'ı (%18,4) laparoskopik olarak yapıldı.

Patolojik sonuçlar tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Histolojik Subtipler.

Histolojik subtipler	Sayı (N)	Oran (%)
Berrak hücreli	153	70,5
Papiller	35	16,1
Kromofob	25	11,5
Müsinöz tubuler içsi hücreli	3	1,4
Multiloküler kistik	1	0,5

Median tümör boyutu 5,3 cm (IQR=4) olarak tespit edildi. Hastaların ortalama takip süresi $51,3 \pm 18,7$ ay olarak bulundu. Patoloji sonuçlarında cerrahi sınır pozitifliği 14 hastada (%6,5) görüldü. 217 hastanın 48'inde (%22,1) lokal veya uzak nüks izlendi. Nükse kadar geçen ortalama süre $30,7 \pm 21,6$ ay olarak belirlendi. Hastaların 45'i (%20,7) takiplerinde eksitus oldu. Eksitusa kadar geçen ortalama süre $30,7 \pm 14,3$ ay olarak belirlendi.

Hastaların tümör evresi ve lokalizasyonuna göre dağılımı tablo 14 ve 15'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Tümör Evresi

Evre	Sayı (N)	Oran (%)
T1a	74	34,1
T1b	70	32,3
T2a	27	12,4
T2b	11	5,1
T3a	35	16,1

Tablo 15: Tümör Lokalizasyonu

Tümör Lokalizasyonu	Sayı (N)	Oran (%)
Orta pol	75	34,6
Alt pol	71	32,7
Üst pol	68	31,3
Hiler	3	1,4

Taraf	Sayı (N)	Oran (%)
Sağ	111	51,2
Sol	106	48,8

4.1. Genel Sağkalım

Hastaların tanı sonrası ortalama sağkalım süresi $76,3 \pm 1,8$ ay (%95CI 72,8-79,9) olarak belirlendi. Beden Kitle İndeksinin sağkalım süresi ile ilişkisi incelendiğinde grup 1'de ortalama sağkalım süresi $59,6 \pm 3,8$ ay (%95CI 52,2-67,1); grup 2'de ortalama sağkalım süresi $84,2 \pm 2,0$ ay (%95CI 80,2-88,3); grup 3'te ortalama sağkalım süresi $86,1 \pm 1,8$ ay (%95CI 82,4-89,8) olarak belirlendi. Beden Kitle İndeks'nin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). (tablo 16)

Tablo 16: Gruplara göre sağkalım

Gruplar	Sayı (N)	Ölüm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Grup 1	72	34	59,6
Grup 2	81	7	84,2
Grup 3	64	4	86,1
Toplam	217	45	76,3

Erkek hastaların ortalama sağkalım süresi $76,6 \pm 2,3$ ay (%95CI 72,0-81,2) iken kadın hastaların ortalama sağkalım süresi $75,9 \pm 0,8$ ay (%95CI 70,4-81,5) olarak hesaplandı. İki cinsiyet arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,706$).

Tablo 17: Cinsiyet ve sağkalım

Cinsiyet	Sayı (N)	Ölüm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Erkek	130	26	76,6
Kadın	87	19	75,9

Sigara kullanan hastalarda ortalama sağkalım süresi $68,6 \pm 2,9$ ay (%95CI 62,8-74,4); sigara kullanmayan hastalarda bu süre $84,0 \pm 1,8$ ay (%95CI 80,4-87,5) olarak tespit edildi. Sağkalım açısından sigara kullanan grup ile kullanmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p<0,001$).

Tablo 18: Sigara ve sağkalım

Sigara	Sayı (N)	Ölüm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Var	105	35	68,6
Yok	112	10	84,0

Hipertansiyon hastalığı olan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi $64,3 \pm 3,7$ ay (%95CI 57,0-71,7) iken hipertansiyonu olmayan grupta ortalama sağkalım süresi $76,8 \pm 1,9$ (%95CI 73,0-80,6) olarak hesaplandı ve her iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,432$).

Tablo 19: Hipertansiyona göre sağkalım süresi

HT	Sayı (N)	Ölüm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Var	24	7	64,3
Yok	193	38	76,8

Parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi $87,6 \pm 1,6$ ay (%95CI 84,4-90,8) iken radikal nefrektomi yapılan grupta bu süre $73,0 \pm 2,2$ ay (%95CI 68,6-77,4) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0,001$).

Tablo 20: Cerrahi tedaviye göre sağkalım

Cerrahi	Sayı (N)	Ölüm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Parsiyel	50	2	87,6
Radikal	167	43	73,0

Operasyonu açık olarak gerçekleştirilen grupta ortalama sağkalım süresi $76,2 \pm 1,9$ ay (%95CI 72,3-80,1); laparoskopik olarak gerçekleştirilen grupta ise ortalama sağkalım süresi $77,3 \pm 4,3$ ay (%95CI 68,8-85,8) olarak hesaplandı. Açık ve laparoskopik olarak opere edilen hastalarda ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,749$).

Tablo 21: Cerrahi yonteme göre sağkalım

Cerrahi Yöntem	Sayı (N)	lm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Açık	177	38	76,2
Laparoskopik	40	7	77,3

Hücre tipinin sağkalım üzerine etkisi incelenirken multiloküler kistik ve müsinöz tubuler iğsi hücreli karsinomlu vaka sayısı az olduğundan analizdiğı bırakılmığtır.Hücre tipinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde berrak hücre patoloji olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 74,7±2,2 ay (%95CI 70,3-79,1); kromofob patolojiye sahip hastalarda 84,2±3,9 ay (%95CI 76,4-91,9); papiller hücre patoloji olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 75,6±4,5 (%95CI 66,7-84,5) olarak hesaplandı. Patolojik gruplar arasında sağkalım açısından istatiksels anlamlı fark izlenmedi (p=0,252).

Tablo 22: Histolojik subtiplere göre sağkalım

Histolojik Subtipler	Sayı (N)	lm sayısı (N)	Ortalama sağkalım (ay)
Berrak	153	36	74,7
Kromofob	25	2	84,2
Papiller	35	7	75,6

Tümör evresi ile sağkalım süresi arasında istatiksels anlamlı fark izlendi (p<0,001)

Tablo 23: Tümör evresine göre sağkalım (ay)

Evre	lm sayısı (N)	Ortalama	Standart sapma	%95 CI
T1a	5	85,9	1,7	82,4-89,3
T1b	12	78,3	2,7	72,9-83,8
T2a	7	72,4	5,4	61,7-83,1
T2b	3	59,2	5,0	49,3-69,0
T3a	18	54,8	5,7	43,6-66,0

4.2. Nüksüz sağkalım

Hastaların ortalama nüksüz sağkalım süresi $75,5 \pm 1,9$ ay (%95CI 71,7-79,3) olarak tespit edildi. Beden Kitle İndeksinin nüksüz sağkalım süresi ile ilişkisi incelendiğinde grup 1'de ortalama nüksüz sağkalım süresi $60,0 \pm 4,1$ ay (%95CI 51,8-68,2); grup 2'de ortalama nüksüz sağkalım süresi $78,2 \pm 2,9$ ay (%95CI 72,5-83,9); grup 3'te ortalama sağkalım süresi $84,5 \pm 2,3$ ay (%95CI 79,9-89,1) olarak berilendi. Beden Kitle İndeksinin nüksüz sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 24: Gruplara göre nüksüz sağkalım

Gruplar	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Grup 1	72	30	60,0
Grup 2	81	13	78,2
Grup 3	64	5	84,5
Toplam	217	48	75,5

Erkek hastaların ortalama nüksüz sağkalım süresi $73,9 \pm 2,6$ ay (%95CI 68,8-79,0) iken kadın hastaların ortalama nüksüz sağkalım süresi $74,3 \pm 3,1$ ay (%95CI 68,1-80,6) olarak hesaplandı. İki cinsiyet arasında nüksüz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,906$).

Tablo 25: Cinsiyete göre nüksüz sağkalım

Cinsiyet	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Erkek	130	29	73,9
Kadın	87	19	74,3

Sigara kullanan hastalarda ortalama nüksüz sağkalım süresi $67,3 \pm 3,1$ ay (%95CI 61,1-73,4); sigara kullanmayan hastalarda bu süre $80,5 \pm 2,2$ ay (%95CI 76,1-85,0) olarak tespit edildi. Nüksüz sağkalım açısından sigara kullanan grup ile kullanmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0,001$).

Tablo 26: Sigara ve nüksüz sağkalım

Sigara	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Var	105	33	67,3
Yok	112	15	80,5

Hipertansiyon hastalığı olan hasta grubunda ortalama nüksüz sağkalım süresi $57,9 \pm 4,5$ ay (%95CI 49,0-66,9) iken hipertansiyonu olmayan grupta ortalama nüksüz sağkalım süresi $75,3 \pm 2,0$ (%95CI 71,1-79,4) olarak hesaplandı ve her iki grup arasında nüksüz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,055$).

Tablo 27: Hipertansiyona göre nüksüz sağkalım süresi

HT	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Var	24	9	57,9
Yok	193	39	75,3

Parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda ortalama nüksüz sağkalım süresi $87,5 \pm 1,7$ ay (%95CI 84,1-90,8) iken radikal nefrektomi yapılan grupta bu süre $69,6 \pm 2,5$ ay (%95CI 64,7-74,5) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında nüksüz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p<0,001$).

Tablo 28: Cerrahi tedaviye göre nüksüz sağkalım

Cerrahi	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Parsiyel	50	2	87,5
Radikal	167	46	69,6

Operasyonu açık olarak gerçekleştirilen grupta ortalama nüksüz sağkalım süresi $74,0 \pm 2,2$ ay (%95CI 69,6-78,3); laparoskopik olarak gerçekleştirilen grupta ise ortalama nüksüz sağkalım süresi $75,6 \pm 4,6$ ay (%95CI 66,5-84,6) olarak hesaplandı. Açık ve laparoskopik olarak opere edilen hastalarda ortalama nüksüz sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,921$).

Tablo 29: Cerrahi yönetime göre nüksüz sağkalım

Cerrahi Yöntem	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Açık	177	40	74,0
Laparoskopik	40	8	75,6

Hücre tipinin nüksüz sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde berrak hücre patoloji olan hastalarda ortalama nüksüz sağkalım süresi $73,3 \pm 2,4$ ay (%95CI 68,6-78,0); kromofob patolojiye sahip hastalarda $81,7 \pm 4,4$ ay (%95CI 73,0-90,3); papiller hücre patoloji olan hastalarda ortalama nüksüz sağkalım süresi $72,7 \pm 5,1$ (%95CI 62,6-82,7) olarak hesaplandı. Patolojik gruplar arasında nüksüz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,505$).

Tablo 30: Histolojik subtiplere göre nüksüz sağkalım

Histolojik Subtipler	Sayı (N)	Nüks sayısı (N)	Ortalama nüksüz sağkalım (ay)
Berrak	153	36	73,3
Kromofob	25	3	81,7
Papiller	35	8	72,7

Tümör evresi ile nüksüz sağkalım süresi arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (p<0,001) (tablo 31)

Tablo 31: Tümör evresine göre nüksüz sağkalım (ay)

Evre	Nüks sayısı (N)	Ortalama	Standart sapma	%95 CI
T1a	4	86,5	1,6	83,2-89,8
T1b	11	77,3	3,1	71,1-83,5
T2a	7	71,0	5,9	59,4-82,6
T2b	4	55,2	5,5	44,4-66,0
T3a	22	44,8	5,5	34,0-55,6

5. TARTIŞMA

Günümüzde obezite BHK'lı olgular için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzu'nda sporadik böbrek hücreli kanser için en önemli risk faktörü obezite olarak bildirilmiştir ve genel popülasyona göre bu tümörü artırma riski 3.6 kat olarak belirtilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi bütün dünyada böbrek hücreli kanserin insidansında her yıl artış görülmektedir. Bu insidansın obezite insidansındaki artışa paralellik göstermesi oldukça anlamlıdır.

Obezite ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için, birçok toplum bazlı vaka-kontrollü epidemiyolojik ve hastane çalışması ile birlikte prospektif çalışmalar da yapılmış bulunmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda soru formlarının hasta tarafından doldurulması ve hastaların genellikle daha düşük vücut ağırlığı bildirme eğiliminde olmaları, diğer bazı çalışmalarda beden kitle indeksi yerine bel çevresi veya kalça çevresi parametrelerin kullanılması gibi birtakım metodolojik farklılıklar, farklı risk oranlarının bildirilmesine, obezitenin yalnızca kadınlar açısından risk faktörü olduğuna, hatta obezitenin böbrek kanseri için risk faktörü olmadığı gibi farklı sonuçların çıkmasına neden olmuştur. Ancak, Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırma Grubu (EPIC)'nin yaklaşık 350,000 Avrupalı üzerinde yapmış oldukları ve sonuçlarını yayınladıkları çalışma, obezitenin BHK için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (146). Bu çalışmada, kadınlarda obezite için kullanılan parametrelerin (BKİ, vücut ağırlığı, kalça çevresi, bel çevresi gibi) tümünün böbrek kanserini artırdığı gözlenirken, erkeklerde risk faktörü olarak yalnızca kalça çevresinin prediktif öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

Obezitenin RHK'lu olgular için bir risk faktörü olduğunu açıklamak için bir çok hipotezler öne sürülmüştür. Scacchi ve ark. obez hastalarda serbest insulin benzeri büyüme faktörü-I'in yüksek serum konsantrasyonlarını belirtmişler. Bu faktör hücre döngüsünü etkiler ve meme, prostat, akciğer ve kolorektal kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser riski ile bağlantılı önemli mutagen faktördür. Obezitenin hayvanlarda yapılan çalışmalarda serbest östrojenlerin serum konsantrasyonlarını yükselterek, hayvanlarda BHK riskini artırabileceği belirtilmiştir. Daha yakın zamanda,

lipid peroksidasyonunun obez ve hipertansif hastalarda artan BHK riski için kısmen sorumlu mekanizma olduğu önerilmiştir. Bu veriler artmış BKİ'nin kötü prognoza neden olduğunu düşündürmektedir.

Donat ve ark. (2006) 1137 BHK'lı hastanın verilerini geriye dönük olarak incelemiş ve artan BKİ ile iyi yaşama doğru bir eğilim olduğunu bildirmişler. BKİ'ne dayalı cinsiyetler arasında anlamlı sağkalım farkı olduğunu bildirmişler (142).

Reeves ve ark. (2007) BKİ ile ilgili kanser insidansını ve mortaliteyi araştıran bir büyük çalışmada artmış BKİ'nin kadınlarda artmış insidans ve mortalite ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (143).

Kamat ve ark. nefrektomi yapılan lokalize böbrek tümörlü olgularda yapılan çalışmada aşırı kilolu ve obez hastalarda prognozun BKİ normal hastalara göre daha olumlu olduğunu belirtmişler (144).

Kore'de yapılan 1017 hastalık bir çalışmada renal hücreli karsinomlu kilolu ve obez hastaların daha olumlu patolojik özelliklere ve normal grup ile kıyaslandığında daha iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermişler(145).

Bizim çalışmamızda da Donat ve Kamat çalışmalarına benzer sonuçlar alınmıştır. Kilolu ve obez hasta grubunda genel sağkalımın ve nüksüz sağkalımın normal gruba göre daha iyi olduğu görüldü. Ancak cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışmada BKİ'nin BHK prognozuna etkisi konusunda önemli bilgiler edinmemizi sağlıyor olsa da çeşitli sınırlamalar vardır. Öncelikle bu tek bir merkezden toplanan verilerin retrospektif analizi; dolayısıyla vaka sayısı nispeten az ve daha genel nüfusa hesaplamak için sınırlıdır. Vücut ağırlığı kaybı ve preoperatif beslenme durumu da BHK için önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmektedir (150).

Sigara obeziteden sonra en önemli ikinci risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigarada bulunan yüzlerce kanserojen madde, diğer bir çok organda değişik rölatif risk oranları ile kansere yol açtığı gibi, böbrek hücreli kanserin gelişme riskini 1,4-2,3 kat

artırmaktadır. Böbrek kanseri gelişme riski günde kullanılan sigara sayısı ve kullanma süresi ile direkt bağlantılıdır. Sigaranın bırakılması ile risk azalmakta ve bu azalma oranı 10 yıldan sonra %30'lara ulaşmaktadır. Bizim çalışmamızda da sigara kullanan hastaların sağkalımının daha düşük olduğunu tespit ettik.

Önceleri hipertansiyon ve diüretik kullanımının böbrek kanseri için farklı risk faktörleri olduğu bildirilmesine rağmen, ciddi yapılan son çalışmalar yalnızca hipertansiyonun risk faktörü olduğunu, diüretiklerin risk faktörü olmadığını göstermiş bulunmaktadır (147). Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan olguların sağkalım süresinin diğer gruba göre az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Cerrahi tedavi yöntemine gelince, bizim çalışmada parsiyel nefrektomi sonrası 2 hastada ölüm ve nüks görüldü. Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda sağkalımın radikal nefrektomi yapılan olgulara göre daha iyi olduğunu tespit ettik. Bunun da radikal nefrektomi yapılan hastaların tümör boyutunun daha büyük olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle radikal nefrektomi yapılan olgularda ölüm ve nüks sayısı daha fazla görülmüştür.

Günümüzde renal tümörlere standart yaklaşım olan laparoskopik radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi operasyonları, hem transperitoneal hem de retroperitoneal yaklaşım ile başarı ile uygulanabilmektedir. EAU kılavuzları incelendiğinde laparoskopik yaklaşımın daha düşük morbiditeye sahip olduğu, deneyimli ellerde T1-2 tümörlerde eşdeğer, T3a tümörler içinse muhtemel eşdeğer onkolojik sonuçlar elde edildiği görülmüştür (kanıt derecesi:3). Laparoskopik radikal nefrektomi deneyimli merkezlerde tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (öneri düzeyi:B). Bizim çalışmamızda açık ve laparoskopik cerrahi sonrası sağkalımda anlamlı fark görülmedi. Bununla da laparoskopik yöntemin böbrek tümörlerinde standart yaklaşım olarak uygulanabileceği kanaatine vardık.

BHK farklı klinik ve patolojik alt grupları olan heterojen bir malignite olarak bilinmektedir. Papiller ve kromofob BHK, toplam böbrek kanserlerinin yaklaşık %15-25 kadarını oluşturur ve berrak hücreli BHK grubuna göre daha iyi huylu seyredir

(148,149). Bizim alışmamızda ise histolojik subtipler arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tümör evresi bizim çalışmada da kendi önemini korumaktaydı. Tümör evresi arttıkca genel sağkalım ve nüksüz sağkalım düşmektedir (tablo 23,31).

6. SONUÇ

Beden Kitle İndeksi BHK olan hastalarda prognoz ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bizim bulgular, BHK için BKİ'ne göre kilolu ve obez olguların daha olumlu prognozu olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımızı destekleyecek daha fazla hasta sayılı, daha uzun onkolojik takip süreli ve çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Carson WJ: Tumors of the kidney: Histologic study. Trans Sec. Urol. AMA, 1928.
2. Jean B de Kernion, Arie B : Renal tumors. Campbell's Urology, 1998; 1053-1055.
3. Glenn JF, Gitters R.F.: Campbell's Urology: Renal tumors in Harrison, ed: Philadelphia W.B. Saunders co, 1980.
4. Robson, CJ: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol, 1963; 89:37.
5. Renal Cell Carcinoma <http://www.emedicine.com/med/topic2002.htm> Sachdeva K, Makhoul I, Javeed M, Curti B.
6. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In : Rosai J, Sobin LH, editor. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP; 1994. 11.
7. Ordonez NG, Rosai J. Renal Cell Carcinoma. In : Rosai J, editor. Surgical Pathology 9th ed. Mosby ; 2004. 1251-1263.
8. Eble JN. Renal Neoplasia. In : Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. Modern Surgical Pathology 1st ed. Saunders ; 2003. p.1065-1101.
9. Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. Journal of Nephrology 1997; 10:93-106.
10. Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G, Matsuzawa I, Sato S, Ishizaki M, Imura , Akimoto M, Hara S. Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progression in human renal cell carcinoma. Histopathology 2004; 44:353-359.
11. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004; 93(2):88-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>

12. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 Mar;18(3):581-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287242>.
13. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183(2):131-3.
14. Roland E, Delles S, Delles C. Renal cell carcinoma and diuretics-should one restrict the use of diuretics? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1621-1623.
15. Dekel Y, Koren R, Kugel V, Livne PM, Gal R. Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. *Pathology Oncology Research* 2002; 8(2):129-132.
16. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis and targeted therapy for renal cell carcinoma: Exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4641-4652.
17. Eble JN, Togashi K, Pisani P. Renal Cell Carcinoma. In : Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editor. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the urinary system and male genital organs* IARC Press ; 2004.9-87.
18. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W, MURC Study Group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a casecontrol study in Germany. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29:1014- 1024.
19. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; Dec;176(6 Pt 1):2353-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1708510>
20. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed January 2012].

21. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85(7):984-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>.
22. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>.
23. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb;167(4):438-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>.
24. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90(4):358-363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
25. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172(3):863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
26. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163(2):426-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
27. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59(4):225-49, 2009
28. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2):74-108, 2005
29. Novick AC, Campbell SC: Renal Tumors; In: Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell's Urology*, eighth edition, Vol.4, 2672-2731, 2002

30. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 114(1): 101-8, 2005
31. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E: Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 118(3):728-38, 2006
32. Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N: Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 107(4): 642-6, 2003
33. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U: Is there an association between hypertension and cancer mortality?. *Am J Med*, 112(6):479-86, 2002
34. Hu J, Mao Y, White K, et al: Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control*, 14:705-14, 2003
35. Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM: Epidemiology of kidney cancer. *Eur Urol*, 50(Suppl5):558-65, 2006
36. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al: 20 year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol*.59: 153-9, 2003
37. Parker As, Cerhan JR, Lynch CF, et al: History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*. 159:42-8, 2004
38. Kirkali Z, Obek C: Clinical Aspects of renal cell carcinoma. *EAU Update series*. 1:189-96, 2003

39. Laucks SP Jr, McLachlan MS: Aging and simple cysts of the kidney. *Br J Radiol*, 54(637):12-4, 1981
40. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z: 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol*, 49(5):798-805, 2006
41. Jiang F, Richter J, Schraml P et al: Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol*. 1998; 153(5):1467-1473.
42. Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG: Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol*. 2002; 161(3):997-1005
43. Pavlovich CP, Glenn GM, Hewitt S: Renal tumours in the Birt-Hogg-Dube syndrome: disease spectrum and clinical management. *Am Urol Assoc Program* 2001; abstract 165:159.
44. Srigley JR, Eble JN: Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol*. 15:54-67, 1998
45. Estalilla OC, Koo CH, Brynes RK, Medeiros LJ: Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 23(7):772-80, 1999
46. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J: Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*, 197(3):589-97, 1995
47. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, et al: Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet*. 2002; 11:2489-2498
48. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al: Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6282-6289

49. Linehan WM, Walther MM, Zbar B: The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol.* 2003; 170: 2163-72.
50. Keneck C, Wilhelm M, Bugert P, et al: Mutation of the VHL gene is associated exclusively with the development of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol.* 1996, 179: 157-161.
51. Iliopoulos O, Ohh M, Kaelin Jr WG: pVHL 19 is a biologically active product of the von Hippel-Lindau gene arising from internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 95:11661-6.
52. Blankenship C, Naglich JG, Whaley JM, Seizinger B, Kly N: Alternate choice of initiation codon produces biologically active product of the von Hippel Lindau gene with tumor suppressor activity. *Oncogene* 1999; 18:1529-35.
53. Zimmer M, Doucette D, Siddiqui N, Iliopoulos O: Inhibition of hypoxia-inducible factor is sufficient for growth suppression of VHL-/-tumors. *Mol Cancer Res* 2004; 2:89-95.
54. Podolski J, Byrski T, Zajaczek S, Druck T, Zimonjic DB, Popescu NC, Kata G, Borowka A, Gronwald J, Lubinski J, Huebner K: Characterization of a familial RCC-associated t(2;3)(q33;q21) chromosome translocation. *J Hum Genet,* 46(12):685-93, 2001
55. Woodward ER, Clifford SC, Astuti D, Affara NA, Maher ER: Familial clear cell renal cell carcinoma (FCRC): clinical features and mutation analysis of the VHL, MET, and CUL2 candidate genes. *J Med Genet,* 37(5): 348-53, 2000
56. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al: Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 6282-6289
57. Linehan WM, Zbar B, Bates SE, et al: Cancer of the kidney and ureter. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of*

- Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins;2001: 1362-1396
58. Weirich G, Glenn G, Junker K, Merino M, Störkel S, Lubensky I, Choyke P, Pack S, Amin M, Walther MM, Linehan WM, Zbar B: Familial renal oncocytoma: clinicopathological Study of 5 families. *J Urol*, 160(2):335-340 1998
 59. Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, McCarthy WF, Davis CJ Jr: Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology*. 1993 Mar;186(3):693-6.
 60. Seizinger BR, Smith DI, Filling-Katz MR, Neumann H, Green JS, Choyke PL, Anderson KM, Freiman RN, Klauck SM, Whaley J, et al: Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel Lindau disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88(7):2864-8, 1991
 61. Jayson M, Sanders H: Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 51(2):203-5, 1998
 62. Kessler O, Mukamel E, Hadar H, Gillon G, Konechezky M, Servadio C: Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. *J Surg Oncol*, 57(3): 201-4, 1994
 63. Bechtold RE, Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 24 (3):507-22, 1997
 64. Choyke PL: Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 5:29- 47, 1997
 65. Lim DJ, Carter MF: Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 150 (4): 1112-4, 1993
 66. Herts BR, Baker ME: The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol*. 13(4): 254-61, 1995

67. Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *JR Am J Roentgonol*, 154(1):115-7, 1990
68. Vassiliades VG, Bernardino ME: Percutaneous renal and adrenal biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 14(1): 50-4, 1991
69. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, Novick A: TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*, 80(5): 992-3, 1997
70. Méjean A, Oudard S, Thiounn N: Prognostic factors of renal cell carcinoma. *J Urol*, 169(3): 821-7, 2003
71. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol*, 143(3): 468-73, 1990
72. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, Dal Bianco M, Artibani W, Pagano F: Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 43(6): 663-9, 2003
73. Moinzadeh A, Libertino JA: Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*, 171(2 Pt 1): 598-601, 2004
74. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS: Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol*, 171(2 Pt 1): 588-91, 2004
75. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF: Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 24(3): 451-8, 2000

76. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz BJ, Figlin RA, Belldegrun AS: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol*, 169(6): 2076-83, 2003
77. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, Gitlitz B, Belldegrun AS, Figlin RA: Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer*, 97(12): 2995-3002, 2003
78. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM: Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 166(1): 68-72, 2001
79. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Blute ML, Zincke H: Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol*, 155(6): 1844-6, 1996
80. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A: Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol*, 163(2): 437-41, 2000
81. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukoyama H, Figlin RA, Belldegrun AS: TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol*, 169(3): 899-903, 2003
82. Elson PJ, Witte RS, Trump DL: Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 48(24 Pt 1): 7310-3, 1988
83. Fosså SD, Kramar A, Droz JP: Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer*, 30A(9): 1310-4, 1994

84. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 17(8): 2530-40, 1999
85. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 6(7): 655-63, 1982
86. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM: Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in cases. *Hum Pathol*, 32(6): 590-5, 2001
87. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ: Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*, 89(3): 604-14, 2000
88. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS: Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol*, 167(1): 71-4, 2002
89. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, Dorey F, Figlin R, Belldegrun A: Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol*, 17(2): 523-8, 1999
90. Goldstein NS: The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contrele Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer*, 80(5): 977-80, 1997
91. Monge JM, Val-Bernal JF, Buelta L, García-Castrillo L, Asensio L: Selective nuclear morphometry as a prognostic factor of survival in renal cell carcinoma. *Histol Histopathol* 14(1): 119-23, 1999
92. Nativ O, Sabo E, Bejar J, Halachmi S, Moskovitz B, Miselevich I: A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma. *Br J Urol*, 78(1). 33-8, 1996

93. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M: Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*, 26(3): 281-91, 2002
94. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, Bui MH, Liu X, Horvath S, Figlin RA, Belldegrun AS: Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*, 103(12): 2517-25, 2005
95. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, Novick AC: Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol*, 167(6): 2392-6, 2002
96. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS: Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol*, 170(3): 768-72, 2003
97. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JL: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol*, 170(4):471-7, 1993
98. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C: Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 27(4): 319-23, 1995
99. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 163(2): 426-30, 2000
100. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; 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. *Lancet*, 358(9286): 966-70, 2001

101. Lanigan RC, Yonover PM: The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*, 19(2): 98-102, 2001
102. Wyczółkowski M, Klima W, Bieda W, Walas K: Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int*, 66(2): 119-20, 2001
103. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 101:297-301, 1969
104. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H: 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*, 173(6): 1889-92, 2005
105. B. Ljungberg, D.C. Hanbury, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu: *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*, 2010
106. Terrone C, Guercio S, De Luca S, Poggio M, Castelli E, Scoffone C, Tarabuzzi R, Scarpa RM, Fontana D, Rocca Rossetti S: The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int*, 91(1): 37-40, 2003
107. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H: A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 172(2): 465-9, 2004
108. B. Ljungberg, D.C. Hanbury, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu: *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*, 2010
109. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, Haber GP, Stein RJ, Desai MM, Kavoussi LR, Gill IS: Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol*, 182(5): 2172-6, 2009

110. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al.: Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumours based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004, 171: 2181-2185.
111. Leibovich BC, Blute MI, Cheville JC, et al. Nephron-sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004, 171:1066-1070.
112. Lam JS, Shvarts O, Alemozaffar M et al: Nephron-sparing surgery as the new gold standard for T1 (7cm) renal cell carcinoma: results of a contemporary UCLA series. *J Urol* 2004; 171:459.
113. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol*, 163(2): 442-5, 2000
114. Uzzo RG, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 166(1): 6-18, 2001
115. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS: Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 173(1): 38-41, 2005
116. Link RE, Bhayani SB, Allaf ME, Varkarakis I, Inagaki T, Rogers C, Su LM, Jarrett TW, Kavoussi LR: Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol*, 173(5): 1690-4, 2005
117. Moinzadeh A, Gill IS, Finelli A, Kaouk J, Desai M: Laparoscopic partial nephrectomy: 3-year followup. *J Urol* 175(2): 459-62, 2006
118. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, Lymerakis C, Schulze M, Seeman O, Frede T: Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol*, 169(6): 2072-5, 2003

119. Wille AH, Tüllmann M, Roigas J, Loening SA, Deger S: Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer--results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. *Eur Urol*, 49(2): 337-42, 2006
120. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, Faraday MM, Kaouk JH, Leveillee RJ, Matin SF, Russo P, Uzzo RG; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association: Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*, 182(4): 1271-9, 2009
121. Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M, Jonasch E: Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int*, 102(8): 940-5, 2008
122. Nguyen CT, Lane BR, Kaouk JH, Hegarty N, Gill IS, Novick AC, Campbell SC: Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. *J Urol*, 180(1): 104-9, 2008
123. Marshall FF, Dietrick DD, Baumgartner WA, Reitz BA: Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins. *J Urol*, 139(6): 1166-72, 1988
124. Wagner B, Patard JJ, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes JL, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valéri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H: Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 55(2): 452-9, 2009
125. Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Cheville JC, Blute ML: Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology*, 64(3): 462-7, 2004
126. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, Gleave ME, Signaevsky M, Palmer B, Kuan J, Brock GB, Tanguay S: Guidelines for the surveillance of localized renal

- cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol*, 172(1): 58-62, 2004
127. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol*, 118(4), 538-42, 1977
 128. 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*, 53(3): 496-501, 1999
 129. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED: Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 171(3): 1071-6, 2004
 130. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*, 363(9422): 1665-72, 2004
 131. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ: Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol*, 170(4 Pt 1): 1141-5, 2003
 132. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 20(1): 289-96, 2002
 133. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 25(1): CD001425, 2005
 134. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T: Recombinant human

- interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Eng J Med*, 338(18): 1272-9, 1998
135. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ: Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 12(24): 7215-20, 2006
 136. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med*, 349(5): 427-34, 2003
 137. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P: Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 49(4): 633-43, 2006
 138. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Eng J Med*, 356(2): 125-34, 2007
 139. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 24(1): 16-24, 2006
 140. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J Med*. 356(2): 115-24, 2007
 141. Hudes Gi Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin Ri, Kapoor A, et al: A Phase 3, randomized 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or

- the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol, 24(186): LBA4, 2006
142. Donat SM, Salzhauer EW, Mitra N, Yanke BV, Snyder ME, Russo P (2006); Impact of body mass index on survival of patients with surgically treated renal cell carcinoma. J Urol 175: 46-52.
 143. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D (2007); Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ 335: 1134.
 144. Kamat AM, Shock RP, Naya Y. et al. Prognostic value of body mass index patients undergoing nephrectomy for localized renal tumors. Urology 2004; 63: 46.
 145. Hwang Gyun Jeon, In Gab Jeong, June Hyung Lee et al. Prognostic value of body mass index in Korean patients with renal cell carcinoma. J Urol. 2009; 448-454.
 146. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al: Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer.1;118(3):728-738,2006
 147. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, et al: Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol, 15;149(6):521-30,199
 148. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al: Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer, 89:604-614,2000
 149. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, et al: Effect of paillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol, 11:71-77,2004

150. Morgan TM, Tang D, Stratton KL, Barocas DA, Anderson CB, Gregg JR, Chang SS, Cookson MS, Herrell SD, Smith JR Ja, Clark PE (2011). Preoperative nutritional status is an important predictor of survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 59:923-928
151. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 2009 May 15; 115 (10 Suppl): 2355-60