

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYODİAGNOSTİK  
ANABİLİM DALI

# **BÖBREK HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA TÜMÖR HACMİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

**DR. NEŞAT ÇULLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. MUSTAFA SEÇİL**

**İZMİR-2009**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYODİAGNOSTİK  
ANABİLİM DALI

# **BÖBREK HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA TÜMÖR HACMİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

**DR. NEŞAT ÇULLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. MUSTAFA SEÇİL**

**İZMİR-2009**

# **İÇİNDEKİLER**

## **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

## **2. GENEL BİLGİLER**

### 2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

### 2.2. BÖBREK HÜCRELİ KANSER

#### 2.2.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

#### 2.2.2. ETYOLOJİ

#### 2.2.3. PATOLOJİ

#### 2.2.4. EVRELEME

#### 2.2.5. SEMPTOM VE BULGULAR

#### 2.2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

#### 2.2.7. TEDAVİ

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

## **4. BULGULAR**

## **5. OLGU ÖRNEKLERİ**

## **6. TARTIŞMA VE SONUÇ**

## **7. ÖZETLER**

### 7.1. TÜRKÇE ÖZET

### 7.2. İNGİLİZCE ÖZET

## **8. KAYNAKLAR**

## **9. EK. ETİK KURUL ONAY**

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

**Tablo 1:** Böbreğin epitelyal tümörlerinin sınıflandırılması

**Tablo 2:** BHK'de potansiyel risk faktörleri

**Tablo 3:** Böbrek Hücreli Kanserde Fuhrman Sınıflama Sistemi

**Tablo 4:** BHK'de 2002 TNM Sınıflaması

**Tablo 5:** Genel Sağkalım Oranları

**Tablo 6:** Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Tümör Hacmi ile İlişkisi

**Tablo 7:** len Hastaların Prognostik Belirteçlerle İlişkisi

**Tablo 8:** Genel Sağkalım Analizi (Tek Değişkenli Analiz, Log Rank Testi)

**Tablo 9:** ok Değişkenli Genel Sağkalım Analizi

**Şekil 1:** Hücre tiplerine göre hasta dağılımı

**Şekil 2:** Fuhrman derecelerine göre hasta dağılımı

**Şekil 3:** Patolojik evrelere göre hasta dağılımı

**Şekil 4:** Klinik evrelere göre hasta dağılımı

**Şekil 5:** Patolojik tümör çapı için ROC eğrisi

**Şekil 6:** Tümör hacmi için ROC eğrisi

**Şekil 7:** İzlem süresi ve kümülatif sağkalım eğrisi

**Şekil 8:** Başvuru yakınmalarına göre sağkalım eğrisi

**Şekil 9:** Histolojik alt tiplere göre sağkalım eğrisi

**Şekil 10:** Fuhrman derecesine göre sağkalım eğrisi

**Şekil 11:** Klinik evreye göre sağkalım eğrisi

## KISALTMALAR

BHK	Böbrek hücreli kanser
ESR	Sedimentasyon hızı
LDH	Laktat Dehidrojenaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
VHL	Von Hippel- Lindau
VKİ	Vena Kava İnfirior
PNP	Paraneoplastik
İVP	İntravenöz Pyelografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
RV	Renal Ven
MVİ	Mikrovasküler invazyon
RN	Radikal Nefrektomi
LRN	Laparoskopik Radikal Nefrektomi
NKC	Nefron Koruyucu Cerrahi
PR	Perkütan radyofrekans
5FU	5 F-florourasil
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ROC	Receiver Operating Characteristic

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi yaptığım süre boyunca bilgi, beceri ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Seçil'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimleri ile yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Dicle olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez projemin planlanması ve yürütülmesindeki önemli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Uğur Mungan'a, Doç. Dr. Güven Aslan'a ve Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu'na teşekkür ederim.

Ve beş yıllık asistanlık sürem içinde yardım ve desteklerini gördüğüm bölüm çalışanlarımıza, her türlü zorlukta kendilerini sürekli yanımda gördüğüm dostlarıma yani asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında bitmez tükenmez bir sabır ve anlayışla beni destekleyen ailem ve eşim Mehtap Çullu'ya sonsuz teşekkürler. Doğumuyla hayatıma heyecan ve mutluluk katan oğlum Ozan'a da ayrıca teşekkürler.

**Dr. NEŞAT ÇULLU**

## **1.GİRİŞ ve AMAÇ**

Böbrek hücreli kanser (BHK) tüm primer malign böbrek tümörlerinin %85'ini oluşturur ve yetişkin kanserlerinin de yaklaşık %3'ünü teşkil eder (1-5). Yılda her 100.000 kişiden 10'unda görülen nispeten nadir bir tümördür (6). BHK tanısı konulan hastaların %20-30'unda tanı anında metastaz bulunmaktadır (7). Nefrektomi yapılan lokalize tümörlü hastaların %30'unda sonradan metastaz gelişir (7,8). Metastazı olan BHK'li hastaların prognozu kötüdür ve hastaların %90'ından fazlası 3 yıldan fazla yaşayamaz (8). BHK'lerin doğal öyküsünü açıklamak için gereken prognoz belirteçleri, hastaların tedavisinin ve bunu takip eden durumların planlanmasına yardımcı olur (7,8). Pek çok anatomik, klinik, histolojik ve moleküler değişken sayesinde BHK'li hastaların rekürrensi, hastalığın ilerleyişi, hayatta kalma süresi ve hastalığın süreci tahmin edilebilir (9).

Anatomik (tümör büyüklüğü=T, bölgesel lenf nodu tutulumu=N, metastaz=M), klinik (hastanın performansı, tümörün prezentasyon şekli, ESR=sedimentasyon hızı, trombosit sayısı, serum kalsiyum düzeyi, hemoglobin değeri, LDH düzeyi gibi laboratuvar parametreleri), histolojik (histolojik tipler, histolojik nükleer dereceleme, tümör nekrozu varlığı, sarkomatoid özellik), moleküler ve genetik (adhezyon molekülleri, immün cevabı uyaran moleküller, büyüme faktörü reseptörleri, hipoksiyi indükleyen moleküller, proliferasyon belirteçleri gibi) faktörler BHK'nin prognostik belirteçleridir (9). Bunlar arasında tümörün evresi, derecesi ve hasta performansı en yaygın kullanılanlardır. Son zamanlarda moleküler ve sitogenetik belirteçleri konu alan pek çok çalışma yapılmış, ancak bu parametrelerden hiçbirinin prognostik değeri tümörün evresi ve derecesinden daha iyi bulunmamıştır. Bu nedenle BHK'nin proliferasyon ve ilerleyişini gösteren yeni prognostik etkenleri belirleme çabaları halen devam etmektedir (8-10).

Literatürde, BHK'lerde tümör çapı ile ilgili birçok araştırma olmasına rağmen, tümör hacmiyle ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak 3-boyutlu görüntüleme tekniği ile hesaplanan tümör hacmi faringolaringeal, akciğer ve meme kanserlerinde sonucu tahmin etmede bağımsız bir belirteçtir (11). Tümör hacmi, radyoterapide tedavi sonucuna karar vermede temel ölçüttür (12). Beyinde tümör hacim ölçümü hastanın prognoz ve tedavisine karar vermeyi sağlar (13).

Mitchell ve arkadaşlarının renal kortikal tümörlü hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada, preoperatif radyolojik görüntülerden ve postoperatif patolojik tümör materyalinden tümör hacimleri ölçülmüş ve her ikisinde de yapılan ölçümlerin benzer olduğu saptanmıştır (11). Ayrıca tümör hacminin renal kortikal tümörlü hastaların sağkalımlarını tahmin etmede önemli bağımsız bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (11).

Sunulan tez çalışması, tümör hacminin BHK'li hastalarda prognoza etkisini ve diğer prognostik belirteçlerle ilişkisinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.



## **2.GENEL BİLGİLER:**

### **2.1.BÖBREK ANATOMİSİ**

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli organlardır. T12 – L3 vertebralar boyunca sağlı sollu yer alırlar. Her bir böbrek ortalama 12x6x2,5 cm ölçülerindedir. Böbrek 8-18 adet lobdan meydana gelir. Bu lobar yapı yenidoğanlarda genellikle belirgindir. Yetişkin böbreğinde lobasyon kaybolur ve dış yüzey düzgün bir görünüm kazanır (14).

Böbreğin dış yüzeyi nefronlardan zorlukla ayrılan ince fibroblastik tabaka ve en dışta künt diseksiyonla kolayca ayrılan daha kalın tabakadan oluşan kapsülle örtülüdür (14). Böbrekler her iki tarafta kapsül ve bunların yüzeyinde, anteriorda Gerota fasyası, posteriorda Zuckerkandl fasyası ile çevrilir. Renal kapsül ile fasyalar arasındaki boşluğa perirenal boşluk, Gerota fasyası önündeki retroperitoneal boşluğa ise pararenal boşluk adı verilir.

Taze bir böbreği kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak kesit yüzeyi incelendiğinde, renk ve fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluştuğu görülür. Daha açık renkli olan dış kısmına renal korteks, daha koyu renkli ve çizgili görümlü olan iç kısmına ise renal medulla denir. Orta kısmında bulunan boşluğa ise sinüs renalis adı verilir (15). Kortikal doku, medüller piramidler arasına değişik şekillerde uzanır ve Bertin kolonları olarak isimlendirilir. Açık inspeksiyonla korteksten medulla içerisine radial uzanan medüller yollar görülür. Bu yollar toplayıcı tübüller, proksimal ve distal tübüller ve kan damarlarını içerir. Her bir böbrekte 1-2 milyon nefron bulunur (14,15).

Böbreğin bir başka komponenti medial yüzünde yer alan konkav yapıdaki hilustur. Tümör yayılımının ana yolu ve değerlendirmesinde sınır taşıdır. Hilus, renal kaliksler, pelvis, böbreği besleyen ana vasküler oluşumlar ve nöral yapıları içerir. Tüm bu yapılar yoğun vaskülarizasyona sahip bağ dokusu ile çevrilidir (14).

Normal böbreğin vaskülarizasyonu değişiklidir. Çoğu böbrek tek bir renal arter ve venle kanlanır. Lenfatikler renal kortekste çok sayıda olup medullada yer almazlar. Renal sinüs yoluyla hiler ya da aorta ve vena kava komşuluğundaki bölgesel lenf nodlarına direne olurlar (14,15).

## 2.2.BÖBREK HÜCRELİ KANSER (BHK)

BHK, böbrek tübül epitelinden kaynaklanan malignite grubudur (16,17). BHK sınıflaması, DSÖ'nün 2004 yılında yaptığı çalışmalarla Tablo 2.1'de sunulan şeklini almıştır (18).

**Tablo 2.1.** Böbreğin epitelyal tümörlerinin sınıflandırılması

DSÖ 2004
A-Benign
1.Papiller adenom
2.Onkositom
B-Malign
1.Berrak hücreli tipte renal hücreli karsinom
2.Multiloküler berrak hücreli karsinom
3.Papiller tipte renal hücreli karsinom
4.Kromofob tipte renal hücreli karsinom
5.Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
6.Renal medüller karsinom
7.Xp11 translokasyon karsinomu
8.Nöroblastom ile ilişkili karsinom
9.İgşi hücreli ve müsinöz tübüler karsinom
10.Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom

### 2.2.1.SIKLIK VE EPİDEMİYOLOJİ

Böbrek hücreli kanser (BHK), yetişkin kanserlerin %3'ünü, malign böbrek tümörlerinin ise %85'ini teşkil eder (1-5). Tanı yaşı 50 ile 70 arasında olup, erkeklerde 2 kat daha sık görülmektedir (19). Amerikan istatistiklerine göre yılda 30.000 yeni vakaya tanı konmaktadır ve bunların 12.000'i hastalıktan ölmektedir. Ülkemizde yapılan en kapsamlı epidemiyolojik çalışma 1993-1994 yıllarında İzmir'de yapılmış olmaktadır. Buna göre BHK için erkeklerde yıllık kanser hızı 2,6; kadınlarda 1,3'tür (erkek - kadın oranı=2) (20). Bu oranlar Avrupa'da sırasıyla erkekler için 13,8 ve kadınlar için 6,3'tür. Yani erkek/kadın oranı ülkemizde ve Avrupa'da çok benzerdir (yaklaşık 2). Avrupa'da her yıl 20.000 yeni vakaya tanı konmaktadır (19). Tüm dünyada ve Avrupa'da hastalığın insidansında yıllık yaklaşık %2 oranında artış

gözlenmekte, Danimarka ve İsveç'te ise son 20 yıldır süren bir düşüş görülmektedir (21). BHK'ye, tüm etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde rastlanır. Irklar arasında fark yoktur (22). BHK'ler nadir olarak erişkindekilere benzer görünümde ve davranışta çocukluk çağında da görülür (22-24). Çocukluk yaşındaki tüm böbrek tümörlerinin ancak %2,3-6,6'sı BHK'dir. Çocuklarda ortalama başlama yaşı 8-9'dur ve erkek/kız oranı eşittir (25-28).

BHK'li hastaların üçte biri metastatik hastalık ile başvurmakta, lokalize hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında da metastatik hastalık gelişmektedir. Metastatik hastalıkta ortanca sağkalım bir yıl civarında, beklenen beş yıllık sağkalım ise %20'nin altında gerçekleşmektedir (29). Tanı anında uzak yayılımı olan olguların prognozları oldukça kötüdür. Böbrek hücreli karsinomlu hastalarda metastaz bölgeleri akciğer (%50-60), kemik (%30-40), karaciğer (%30-40) ve beyindir (%5) (30). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konulan BHK sayısı artmaktadır. Bunlar genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir. Rastlantısal tanı konulan olguların oranındaki artış, BHK'ye bağlı mortaliteyi etkilememiş ve mortalite oranı insidansa paralel seyretmiştir (31-33).

### 2.2.2.ETİYOLOJİ

Birçok potansiyel risk faktörü BHK oluşumunda suçlanmaktadır (**Tablo 2.2**)

- Sigara
- Obezite
- Hipertansiyon
- İlaçlar
- Beslenme ( et ve et ürünlerinden zengin diet )
- Mesleki faktörler ( demir, çelik, petrol, asbest ve kadmiyum maruziyeti )
- Radyasyon
- Böbrek hastalıkları (hemodializ alan hastalar ve böbreğin kazanılmış kistik hastalıkları)
- Organ nakilleri
- Genetik faktörler

**Tablo 2.2.** BHK'de potansiyel risk faktörleri (34).

Son yıllarda yapılan bir meta-analizde sigara içiciliğinin böbrek kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Literatüre göre 20 paket/yıl üzerindeki içicilikle ciddi bir birliktelik vardır (35, 36).

Son yıllarda BHK'nin moleküler genetiği ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu konuda yeni ailesel sendromlar bulunduğu gibi bu malignitenin sporadik ve ailesel biçimleri ile ilgili supresor genler ve onkogenler tanımlanmıştır (37). Berrak hücreli karsinomda 3. kromozomun kısa kolunda DNA kaybı olduğu ve Von Hippel- Lindau (VHL) supresor geninin burada lokalize olduğu gösterilmiştir (38). Papiller hücreli karsinom kromozom 7 ve 17'de trizomi, kromozom 1, 16 ve Y'deki anormalliklerle karakterizedir (39).

### **2.2.2.1.BHK ile Birlikte Sık Görülen Hastalıklar**

**1-Von Hippel-Lindau Hastalığı(VHL):** BHK'ler, santral sinir sistemi (genellikle serebellum) ve retinanın hemanjioblastomu, böbrek, karaciğer ve pankreas kistleri, çeşitli lokalizasyonların berrak hücreli karsinomu ve feokromositoma ile karakterize, otozomal dominant bir hastalık olan VHL'li populasyonun yaklaşık %50'sinde görülür. Bu hastalardaki BHK çok sayıdadır ve bazıları atipik değişiklikler gösteren kistlerle ilişkilidir. Kistler, atipik kistler ve renal tümörler benzer immünohistokimyasal profillere sahiptirler. VHL hastalık geni kromozom 3p25.5 üzerinde tanımlanmıştır ve VHL hastalığı bu gendeki germ line mutasyon sonucu gelişir. BHK'lere eşlik eden belirgin vaskülarizasyon, VHL hastalığına eşlik eden serebellar hemanjioblastomdaki gibi, tümör hücrelerinin hipoksi indükleyen faktör (HIF), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), platelet derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör (TGF a) ve eritropoietin gibi maddeleri aşırı şekilde üretmeleriyle açıklanabilir (40, 23).

**2-Edinsel Kistik Hastalık:** Edinsel polikistik böbrek hastalığına sahip uzun dönem diyalize giren hastaların yaklaşık yarısında, renal hücreli adenom ya da karsinom gelişir. Tümörler küçük, multipl, bilateral ve genellikle konvansiyonel tümörlerden daha düşük bir proliferatif kapasiteye sahiptirler. Metastaz oranları %5-7'dir (23).

**3-Tuberoz Skleroz:** Her ne kadar anjiomyolipomla ilişkisi klasikleşmişse de BHK riski de artmıştır.

**4-Birt-Hogg-Dube Sendromu:** Benign deri tümörleri (fibrofolliküloma, trikodiskoma, akrokordon) ve renal tümörlerle ile karakterize bir sendromdur. Tümörler multipl ve bilateral gelişebilir. Onkositom iyi tanımlanmış ve benign olan bir tümördür. Ayrıca berrak ve eozinofilik hücre popülasyonlarından oluşan adenokarsinomlar diğer histopatolojilerdir. Hastaların yaşı ortalama 50 olup, hasta başına düşen ortalama tümör sayısı 5'tir. Metastatik hastalık nadirdir ve tümör çapı 3 cm'yi aştığında gelişir (17).

**5-Yapısal Kromozom 3 Translokasyonu:** Artmış BHK gelişim riski ile karakterizedir. Tanı için tek ya da çok sayıda, tek ya da çift taraflı BHK, aile öyküsü ve yapısal kromozom 3 translokasyonu olmalıdır (17).

**6-Nöroblastom:** Nöroblastom nedeniyle tedavi görmüş çocuklarda BHK geliştiğini gösteren bir kaç yayın mevcuttur. Bu tümörler sitolojik olarak onkositoid görünümlü, yapısal olarak ise papiller gelişim paterni gösterirler (23).

**7-Herediter Leiomyomatozis Böbrek Hücreli Kanser:** Ciltte çok sayıda leiomyoma, uterusu leiomyoma ve böbrekte tip 2 papiller BHK'den oluşmaktadır. Bu böbrek tümörleri erken metastaz yapmaları ve kötü seyirleri ile diğer ailesel formlardaki tümörlerden ayrılırlar.

### 2.2.3.PATOLOJİ

BHK'lerin çoğu yuvarlak veya oval şekilde olup sıkışmış parankim ve fibröz dokudan oluşan psödokapsülle sarıdır. Sarkomatoid tip dışındakiler, transizyonel hücreli karsinom gibi gros infiltratif davranış sergilemezler (41).

Birçok patoloğa göre, epitel tümörlerinde onkositom dışında iyi-kötü huylu ayırımını yapabilecek güvenilir histolojik veya ultrastrüktürel kriter yoktur. Kistik dejenerasyon %10-25, kalsifikasyon ise %10-20 hastada görülmektedir (42).

BHK'nin %10'unda venöz tutulum izlenir. Özellikle renal ven ve VKİ trombüsü görülebilir (42,43). Lenfatik yolla bölgesel lenf nodüllerine yayılabilir. Hematojen yolla başta akciğer olmak üzere, karaciğer, kemikler, sürrenal ve karşı böbreğe yayılabilir

(43).

Sporadik BHK'lerin çoğu, tek taraflı ve tek odaklıdır. İki taraflı tutulum aynı anda veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Bu durum sporadik BHK'lerin %2-4'ünde görülür. VHL veya diğer ailesel BHK'lerde daha fazla görülür. Multisentrik yerleşim ise %10-20 vakada görülür. Papiller histolojide ve ailesel kanserlerde daha belirgindir (44, 45).

Tüm BHK'ler, renal tübüler epitel hücrelerden köken alan adenokarsinomlardır. Berrak hücreli kanserlerin çoğunun proksimal tübüler hücrelerden, papiller ve kromofob BHK'lerin ise daha distal kısımlardan geliştiği savunulmuştur (46).

Hücre çekirdeği özellikleri farklılıklar gösterebilir. Hücre çekirdeğinin büyüklüğü, şekli, belirgin çekirdekçik bulunup bulunmamasına göre oluşturulan dereceleme sistemlerinden en çok kabul gören ve tümör evresinden bağımsız olarak prognostik önem gösteren Fuhrman'ın sistemidir (**Tablo 2.3**) (1982).

**Tablo 2.3.** Böbrek Hücreli Kanserde Fuhrman Sınıflama Sistemi

Derece	Çekirdek Boyutu	Çekirdek Sınırları	Çekirdekçik
1	10 mm	Yuvarlak, düzgün	Yok veya belirsiz
2	15 mm	Düzensiz	Küçük (400'lük büyütmede görülür)
3	20 mm	Düzensiz	Belirgin
4	>20 mm	Genelde multilobüler	Dens kromatin yumakları (heavy kromatin clumps)

**Konvansiyonel BHK (berrak hücreli)**, tüm BHK'lerin %70-80'ini oluşturur. Hipervasküler tümörlerdir. Mikroskopik olarak berrak hücreler, granüler hücreler veya bunların her ikisi birden vardır. Berrak ismi, histolojik hazırlık için kullanılan çözücülerin, sitoplazmanın boşalmasına ve hücrelerin şeffaf görülmesine neden olmasından kaynaklanır. Olguların %50'si solid olup %75 olguda fokal fibrozis veya hyalinizasyon vardır. VHL mutasyonları sporadik olguların %75'inde görülür. Berrak hücreli tipte 5 yıllık sağkalım oranı %55-60'tır (47).

**Papiller BHK**, ikinci sıklıkta görülür (%10-15). Son dönem böbrek yetmezliği ve kazanılmış renal kistik hastalıkta daha sık rastlanılan tiptir (46). Papiller BHK'nin karakteristik sitogenetik özellikleri 7. ve 17. kromozom trizomileri ve Y kromozomu kaybıdır. %40'lar civarında çok odaklıdır (48,44). Tümörler, muhtemelen VHL mutasyonlarının olmaması nedeniyle, genellikle hipovaskülerdir. Tipik morfolojik görüntüsü; neoplastik epitel hücreleri ile sarılı papiller frondlar ve merkezi fibrovasküler kordur. Papiller BHK'ler genelde daha sessizdir. Daha lokalize ve iyi differansiye olmaya yatkındırlar, dolayısıyla prognoz daha iyidir (49,50). Son zamanlarda yayınlanan geniş bir seride pT1 papiller ve kromofob BHK'ler, berrak BHK'lerle kıyaslanmış ve berrak BHK'ler diğer ikisinden anlamlı şekilde kötü prognozlu çıkmıştır (51).

**Kromofob hücreli karsinom**, ilk kez 1985'te Thoenes tarafından tanımlanmış olup tüm BHK'lerin %4-5 'ini temsil eder (39). Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alır (46). Onkositomda ve düşük evreli, büyük berrak BHK'lerde olduğu gibi merkezi skar görülebilir. Elektron mikroskopide tipik görüntü çok sayıda 150-300 nm büyüklüğünde mukopolisakkarit içeren mikroveziküllerin gösterilmesidir. Tümörün klinik davranışı yeterince tanımlanmamıştır. Hastalığın düşük evreli ve lokalize olduğuyla ilgili yayınlar olduğu gibi (52), yüksek dereceli ve metastazlarla seyrettiğini bildiren yayınlar da vardır (53). 1983 ile 1993 arasında 166 hastayı içeren bir seride, ortalama 49 ay takip sonunda, kromofob hücreli kanseri olan yedi hastadan evre 4 hastalığı olan bir hasta dışında tümünün hastaliksız hayatta olduğu bildirilmiştir (54). Bu nedenle genel kanı berrak hücreli BHK'den daha iyi prognozlu seyrettiği yönündedir. İkinci önemli özelliği, morfolojik bulguların iyi huylu bir tümör olarak kabul edilen onkositomla karışabilmesidir.

**Toplayıcı kanal (Bellini collecting duct) karsinomu**, nadir olup tüm BHK'lerin %1'inden azını oluşturur. Renal medulladan köken alır. Hastaların çoğu yüksek dereceli, tanıda ileri evreli ve konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen olgulardır (55). Toplayıcı kanal karsinomu ve medüller karsinom, iki nadir görülen ve en kötü seyirli tümörlerdir (56,19).

**Renal medüller karsinom**, yeni tanımlanan bir histolojik tiptir, 3. dekatta, Afrikan Amerikanlarda ve genelde orak hücreli anemiyle birlikte olduğu bildirilmiştir. Kaliks epitelinden köken alır ve kötü seyirlidir. Tanıda hastaların çoğu lokal ileri veya metastatik hastalıkla başvurur ve aylar içinde hastalığa teslim olurlar (57). Tümör histolojisi ve davranışı toplayıcı kanal karsinomuna çok fazla benzemektedir.

Tüm histolojik BHK tiplerinin sarkomatoid varyantları tanımlanmıştır. Sarkomatoid özellik bir tip değil, BHK tiplerinin az farklılaşmış olan kısımlarını ifade etmektedir. En fazla berrak hücreli tipte olmak üzere %1-5 vakada sarkomatoid farklılaşma görülür (39). Nadir görülen yüksek dereceli bir patolojidir ve birçok BHK tipinde farkedilebilir. Hastaların çoğu 1 yıldan önce ölür (58).

#### **2.2.4. EVRELEME**

1990'lara kadar BHK sınıflaması için Robson evrelemesi kullanılmaktaydı (59,60). Sonrasında bunun bazı kısıtlılıkları belirlenmiştir. Özellikle evre 3'te lenfatik metastaz gibi son derece kötü bir prognostik faktör ile venöz tutulum gibi cerrahi tedavi ile kür sağlanabilecek durumlar aynı evre içinde değerlendiriliyordu. Bazı çalışmalarda ise evre 2 ile evre 3 aynı sağkalım özelliği gösteriyordu (61). International Union Against Cancer (IUAC) kuruluşunun önerdiği TNM sistemi bu konuda önemli bir gelişme sağlamış, venöz tutulum ile lenfatik metastazı birbirinden ayırıp anatomik sınırları da daha ayrıntılı belirlemiştir (62). Son olarak TNM evreleme sistemi 2002'de revize edilmiştir (**Tablo 2.4**).



**Tablo 2.4.** BHK'de 2002 TNM Sınıflaması

<b>T:Primer tümör</b>		
Tx		Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.
T0		Primer tümöre ait bulgu yok.
T1		Tümör böbrek dışına çıkmamış ve çapı 7 cm ya da daha küçük.
	T1a	Tümör çapı 4 cm ya da daha küçük ve tümör böbreğe sınırlı.
	T1b	Tümör çapı 4cm'den büyük ve tümör böbreğe sınırlı.
T2		Tümör böbreğe sınırlı, çapı 7 cm'den büyük.
T3		Tümör major venlere yayılmış veya sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş, gerota fasyasını aşmamıştır.
	T3a	Tümör sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş.
	T3b	Tümör renal ven veya v. kava'yı diafragma altında gros olarak tutmuştur.
	T3c	Tümör v. kava'yı diafragma üstünde gros olarak tutmuştur.
T4		Tümör gerota fasyasını aşmıştır.
<b>N:Bölgesel Lenf Nodları</b>		
Nx		Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.
N0		Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.
N1		Tek bir bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
N2		Birden fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.
<b>M:Uzak Metastaz</b>		
Mx		Uzak metastazı saptamak için veriler yeterli değildir.
M0		Uzak metastaz yok.
M1		Uzak metastaz var.

**Evre Gruplandırması**

Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1,T2,T3	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 4	T4	N0,N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

## 2.2.5. SEMPTOM VE BULGULAR

Böbreklerin retroperitoneal bölgede bulunması nedeniyle, birçok tümör ileri evreye gelene kadar semptomsuz ve nonpalpabl kalabilir. Bugün görüntüleme yöntemleri sayesinde BHK'lerin yaklaşık yarısı rastlantısal olarak tanı almaktadır. Birçok çalışma bunların böbreğe sınırlı olduğunu ve prognozlarının iyi olduğunu göstermektedir (63-65).

BHK'deki semptomlar lokal tümör büyümesine, hemorajiye, paraneoplastik sendromlara veya metastatik hastalığa bağlı olabilir. Klasik triad olan yan ağrısı, hematüri ve palpabl kitle birlikteliği eski serilerde %10 dolaylarında iken, bugün bu oran daha da azalmıştır (66). Bu bulguların varlığı ileri hastalığa işaret eder. İleri hastalığın diğer belirtileri kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri veya fizik muayenede palpe edilen servikal lenfadenopati, varikozel ve alt ekstremitte ödemidir. Ayrıca kemik ağrıları ve öksürük gibi metastatik bulgularda görülebilir.

### **Paraneoplastik (PNP) Sendromlar**

BHK'li hastaların %20'sinde görülür. PNP sendromlar böbrekten salgılanan renin, eritropoetin, prostoglandinler gibi maddelerin normalden daha fazla salgılanmasıyla veya böbrekte bulunmayan parathormon, HCG, insülin ve çeşitli sitokinlerin üretilmesiyle ortaya çıkar (67,68). Bu faktörler kilo kaybı, ateş ve anemi gibi semptomların gelişmesinden sorumludur. Hipertansiyon, hiperkalsemi, polisitemi, Cushing sendromu, hiperglisemi ve nöromyopati görülen diğer belirtilerdir.

### **Laboratuvar Bulguları**

BHK'lerde ilk yapılacak tetkik, tam idrar incelemesidir. Hematürinin varlığı BHK için önemli bir bulgu olmakla beraber olmaması hastalığı ekarte ettirmez. Bu hastalarda rutin hemogram bakılarak anemi, polisitemi, trombositopeni, trombositoz gibi hematolojik bozukluklar tespit edilir. PNP sendromlarını irdelemek açısından serum biyokimyasal incelemelerinin yapılması gerekir.

BHK'de uzun yıllar birçok serum tümör belirleyicisi kullanılmış olmakla beraber özgüllük ve duyarlılığı fazla olan bir test bugüne kadar bulunmamıştır. Bu amaçla kullanılan eritrosit sedimentasyon hızı, serum ferritin, eritropoetin ve renin seviyelerinin fazla bir değeri yoktur.

## **Radyografik Bulgular**

**Direkt üriner sistem grafisinde**, böbrekte kalsifikasyon, konturda bombeleşme ve düzensizlik görülür.

**İntravenöz pyelografi (İVP)**'de, tümör basısı nedeniyle kaliklerde deformasyon veya obliterasyon görülebilir. Ancak bu bulgular spesifik değildir. İVP, hematüriyi değerlendirmedeki rolü nedeniyle, birçok vakada ilk tanı yöntemidir. Ancak İVP'nin kitle açısından duyarlık ve özgüllüğü düşüktür (69).

**Ultrasonografi (USG)**, son yıllarda erken tanıda çok değerlidir. USG ile kitle görülüp kist ya da solid ayrımı yapılabilir. Eğer İVP'de şüpheli bir kitle görülürse, ultrasonografi tetkiki yapılmalıdır. Zaten günümüzde BHK'lerin büyük bir kısmı çeşitli sebeplerle yapılan USG ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile tespit edilmektedir (70). Berrak hücreli karsinomlar tipik olarak renal korteksten ekspansil büyüme gösteren, heterojen içyapıda hipervasküler tümörlerdir. USG'de dışa doğru büyümüş bir tümörde, parankimden uzak tarafta, ekzantrik yerleşimli nekroz alanı, berrak hücreli tümörlerde görülen, karakteristik olmasa da özellikli bir bulgudur. Tip 1 papiller hücreli tümörlerin %60'ı hipoekoik, %20'si hiperekoik ve %20'si de izoekoiktir. Hipovasküler olup Doppler incelemesinde renk kodlanması izlenmez. Tip 2 papiller hücreli tümörler kistik/nekrotik içeriğiyle heterojen görünümündedir, periferik kanlanma alanları gösterebilir. Kromofob hücreli karsinom homojen, düzgün sınırlı, hipovasküler tümörlerdir. Büyük boyutlara ulaşmalarına rağmen homojen olma ve düşük vaskülerite gösterme özelliklerini korurlar. Sarkomatoid özellik gösteren BHK'ler büyük, heterojen, belirsiz sınır özelliği gösterirler (71). USG'nin bu tümörlerdeki diğer bir kullanım alanı da intraoperatif incelemedir. Özellikle nefron koruyucu cerrahi sırasında, rezeksiyon sınırlarını, multisentrisiteyi, venöz tutulumları ve birlikte olan kitleleri göstermede oldukça yararlıdır.

**Bilgisayarlı tomografi (BT)** ile böbrekteki solid kanser kesin olarak teşhis edilebilir. Yüksek kaliteli BT tarama, bir böbrek kitlesinin değerlendirilmesindeki en önemli görüntüleme metodudur (70, 72). Kontrastsız BT incelemeleri ilk zamanlarda şüpheli renal kitlelerin değerlendirilmesinde protokolün bir parçasıydı. Öyleki İV kontrast uygulandıktan sonra 12 HU'den fazla kontrast tutulumu malignensiyi

düşündürmelidir. Büyük lezyonlar hemoraji ve nekrozdan dolayı daha heterojen olma eğilimi gösterirken küçük lezyonlar genelde homojendir. Kortikomedüller faz kontrast madde enjeksiyonundan sonraki 25-70 saniyeler arasında dönemde görülür. Bu fazda kontrast madde öncelikle kortikal kapiller, peritübüler alan ve kortikal tübüller içinden daha distaldeki renal tübüllere doğru filtre olur. Renal korteksteki kontrastlanma sayesinde medulla ile ayrımı kolaylıkla yapılabilir. Ancak küçük hipervasküler tümörler renal korteks ile aynı derecede kontrast tutabilir ve normal parankim ile karışabilir. Bu güçlüğe rağmen kortikomedüller faz BHK'nin tanınmasında ve evrelendirilmesinde gereklidir. Bu fazda ayrıca tümörün renal artere invazyonu ve çevre organlara hipervasküler metastazları görülebilir. Nefrogram, kontrast maddenin glomerülden, henle kulpu ve toplayıcı kanala geçişi sırasındaki fazıdır. Bu faz enjeksiyon yapıldıktan 80-180 saniye arasındaki zaman içerisinde tarandığında en iyi şekilde görüntülenir. Renal parankimde homojen kontrastlanma, renal medulla ile kitleyi birbirinden ayıran en iyi zamandır. Solid renal tümörlerde kontrast tutulumu zamana bağlıdır, öyleki nefrogram fazda kortikomedüller faza göre daha fazla kontrast tutulumu olur. Ekskretuar faz ise kontrast madde enjeksiyonundan 180 sn sonra başlar ve bu fazda kontrast madde toplayıcı sisteme doğru atılır. Bu faz, sıklıkla toplayıcı sistemdeki santral yerleşimli kitlenin daha iyi tanımlanmasını, kaliks ve renal pelvise invazyonunu daha iyi gösterir. 3-D BT görüntüleri ile çok planda değerlendirme yapılabilir. Bu sayede tümörün böbrek yüzeyi, toplayıcı sistem ve komşu organlarla ilişkisi tanımlanır. 3-D BT anjiogram ise renal arteriyal ve venöz tulumu ve anatomiye daha iyi gösterir. Evre T3a'da en spesifik bulgu perinefrik alandaki nodülerite artışının varlığıdır ve yüksek derecede spesifiktir. Ancak duyarlılığı %46'lardadır. Perinefrik lineer uzantılar tümöral yayılıma işaret eden güvenilir bir bulgu değildir. Çünkü bu hastalarda bu uzantılar ödeme, vasküler tromboza ve eski inflamasyona ait olabilir. Cerrahi tedavide adrenal bezlerin değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü son zamanlardaki eğilim BT'de bir anormallik görmedikçe ipsilateral bezleri ayırmaktır. Kontrast madde verildiğinde adrenal kontrastlanma, yerdeğiştirme ya da görüntülenememe malignensi yayılımı ile ilişkili olabilir. Venöz tutulumun en spesifik bulgusu ven içini dolduran düşük dansiteli trombüstür. Trombüsün kontrast tutulumu tümöral trombüse işaret eder. Renal ven kalibresinde aniden ortaya çıkan değişim ve kollateral venlerdeki pıhtının varlığı

yardımcı bir bulgudur. Lenf nodu metastazının BT bulgusu kısa çapının 1 cm'den büyük olmasına dayanır. BT'lerin yaklaşık %10'u böbrek kitlelerini tanımlamada yetersiz kalabilirler. Böbrekle aynı yoğunlukta kontrast tutan kitleler, hipertrofik Bertin kolonlarına ait olabilirler ve böyle bir tümörün psödötümöre ait olduğu izotop renografi ile gösterilir. Ayrıca böbrekte kistik hastalıklar, böbrek absesi, hidronefroz gibi kitlelerle ayırıcı tanı yapılabilir. Komplike kistlerde de bu yöntem çok değerlidir. Ayrıca BT ile primer tümörün ekstrarenal uzanımları, venöz tutulumlar, bölgesel lenf nodları ve sürrenalın durumu değerlendirilebilir. Multifazik helikal tarayıcılarla yapılan BT, küçük renal tümörleri bile gösterebilir ve günümüzde yüksek duyarlılıkla kullanılmaktadır. Dokuyu ve çevre dokuları üç boyutlu ve gerçeğe yakın olarak görüntüler (73).

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRG),** böbrekteki kitlelerin değerlendirilmesinde BT'den üstün değildir ve daha pahalıdır. İyotlu kontrast kullanımının böbrek yetmezliği veya alerji nedeniyle sakıncalı olduğu durumlarda bu yöntem yararlı olabilir (74). Multiplanar görüntülemesi ile hem renal lezyonları hem de muhtemel vasküler invazyonu çok iyi gösterebilir. MR günümüzde, inferior vena kava tümör trombusunu değerlendirmede en değerli yöntem olarak kabul edilmektedir (70, 75, 76, 77). Trombusun vena kava inferiordaki üst ve alt uzantılarını gösterdiği gibi, tümör trombusunu yumuşak dokudan ayırt edebilir. Tümör trombuslerini göstermede BT hassasiyeti, renal ven için %78, inferior vena kava için %96'dır (72). Gadoliniumun MRG'de kullanılmasıyla birlikte önemi artmıştır. T1 ağırlıklı kesitlerde gadolinium enjeksiyonu sonrası kontrast tutulumu BHK'yi düşündürür.

**Renal anjiyografi,** eskiden tanıda da kullanılırdı. Günümüzde nefron koruyucu cerrahi uygulanacak hastalarda vasküler anatomiye önceden bilmede yararlıdır. Renal arteriyografi, inferior vena kavografi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi klinik kullanımdaki rolleri kısıtlıdır (78,79). (İnoperabl kanamalı hastada palyatif tedavi...)

Renal hilusta veya retroperitonda 2 cm veya daha büyük lenf nodu varlığı hemen her zaman kötü huylu tümör göstergesidir. Metastaza yönelik araştırmada abdominopelvik BT, akciğer grafisi yanında karaciğer fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmelidir (79).

## 2.2.6. PROGNOTİK FAKTÖRLER

BHK'de prognozu etkileyen faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir (80,81).

### 2.2.6.1. Anatomik Faktörler

Anatomik faktörler tümör boyutu, venöz yayılım, böbrek kapsülüne yayılım, adrenal tutulum, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz olarak sayılabilir (81).

**Patolojik evre:** BHK'de tek başına en önemli prognostik faktördür. Yapılan birçok çalışma, tanıda hastalığın evresinin (Robson veya TNM) hastalığın seyrini belirleyen en önemli faktör olduğunu göstermiştir (82). Uluslararası yaygın şekilde kullanılan iki sınıflama sistemi vardır. Robson'un sınıflaması Amerika'da sık kullanılmıştır (1963'de oluşturuldu, daha sonra 1969'da yenilendi). Oysaki tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflaması uluslararası daha yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (1978 oluşturuldu, 1987, 1997 ve 2002 yıllarında modifiye edildi). Genellikle daha yüksek T evresi olan, lenf nodu tutulumu (N evre) ve uzak metastazları (M evre) bulunan kanserler daha kötü prognoza ve daha kısa sağkalıma sahiptirler. TNM sisteminin büyük bir avantajı, tümör trombozu olan hastaları, lokal nodal tutulumu olanlardan ayırt edilmesini sağlaması dolayısıyla hastalığın anatomik derecesini daha kesin tanımlamasıdır (83).

**Tümör Büyüklüğü:** Primer tümör büyüklüğü, TNM sınıflandırma sisteminin anahtar bileşeni olup, BHK'nin en önemli prognostik faktörlerinden biridir. Çalışmalar sağkalımın tümör büyüklüğü ile değiştiğini ve büyüklüğü <5 cm, 5-10 cm, >10 cm olan tümörlerin 5 yıllık sağkalımlarının sırasıyla %84, %50 ve %0 olduğunu göstermektedir. Çok yönlü birçok çalışma parsiyel ya da radikal nefrektomi yapılan hastaların kriterleri için T1 evresindeki en uygun tümör büyüklüklerini değerlendirmiş ve 4,5 cm, 5 cm, 5,5 cm, 8 cm ve 10 cm gibi kesim değerlerini önermişlerdir. Bu çalışmalar, en uygun kesim değeri konusunda anlaşamamaları da tümör büyüklüğünün prognozu belirleyen önemli bir faktör olduğu konusunda hemfikirdirler. Daha küçük tümörlerde parsiyel nefrektomi kullanımının temel görüş olması ve yaygınlığının artması, T1 kesim değerinin sadece prognostik açıdan önemli olmadığını aynı zamanda parsiyel nefrektominin uygulanması içinde gerekli olduğu

görülmektedir. Son olarak 2002 TNM sisteminde T1 evresi kesim değerini 4 cm olarak T1a ve T1b olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Elektif parsiyel nefrektomi genellikle tümör büyüklüğü 4 cm'den küçük olanlara uygulansa da anatomik olarak daha büyük tümörlerde de parsiyel nefrektomi yapıldığını gösteren kayıtlara da rastlanmaktadır (81). Frank ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, T2 tümörü olan 554 hastayı incelediler; bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olanlar belirlendikten sonra tümör büyüklüğü >10 cm olanların, tümör büyüklüğü 7-10 cm arasında olanlara göre tümörlerinin daha agresif olduğunu ortaya koymuşlardır (84). Son yapılan uluslararası çok merkezli BHK'li T2 evresindeki 706 hastayı kapsayan bir çalışmada tümör büyüklüğü >11 cm olanların, tümör büyüklüğü 7-11 cm olanlara göre metastaz bulunma ihtimalinin daha fazla olduğu saptanmıştır (85).

**Perinefrik / Renal Sinus Yağ Tutulumu:** T3 evresindeki 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranı %37-67 arasındadır. Bu durum renal kapsülün dışındaki tümör ekstansiyonunu kapsayan çeşitli klinik durumları içine alır. Gerota fasyanın dışında ya da direkt adrenal tutulum olmadan tümörün perirenal yağ dokusuna yayılması T3a olarak sınıflandırılmaktadır. Perinefrik ve renal sinus yağ invazyonu her ikisi birden T3a olarak sınıflandırılır. Yağ invazyonunun BHK'li hastaların prognozuna etkisi kanıtlanmıştır. Bununla birlikte farklı yağ invazyonu lokalizasyonları farklı prognozların habercisidir (81). Thompson ve arkadaşları, perinefrik yağ invazyonu olan 162 hastayı ve renal sinus yağ invazyonu olan 43 hastayı kapsayan çalışmalarında; renal sinus yağ invazyonu olan hastaların bölgesel lenf nodu metastaz riskinin daha yüksek olduğu, daha yüksek dereceye sahip olduğu ve sarkomatoid farklılaşma insidansının daha büyük olduğu saptamışlardır. Renal sinus yağ invazyonu olan hastaların, perinefrik yağ invazyonu olanlara göre BHK'den ölüm olasılığının 1,6 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (86). Ayrıca bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların varlığı belirlendikten sonra ölüm riski yönünden çok değişkenli analizler yapılmış, venöz tümör trombüsü olan hastalar arasında renal yağ tutulumu varlığının BHK'den ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır. Leibovich ve arkadaşlarının yapmış olduğu perinefrik ya da renal sinus yağ invazyonu olan T3b evresindeki 422 hastayı kapsayan çalışmalarında bu hastaların BHK'den ölüm oranlarının yağ invazyonu olmayanlara göre 1,87 kat fazla olduğunu saptamışlardır (87). Sidiqi ve arkadaşları tümör büyüklüğünden bağımsız BHK'den

ölüm ile perinefrik ve renal sinus yağ invazyonu arasındaki ilişkiyi incelediler. Öncelikle T1a, T1b ve T2'deki tümör büyüklükleri ile karşılaştırmak için T3a hastalığı olan hastaları üç alt gruba ayırmışlardır. Yağ invazyonu bulunan ve tümör büyüklükleri  $\leq 4$  cm, 4-7 cm ve  $>7$  cm olan hastaların, yağ invazyonu olmayan hastalara göre BHK'den ölüm oranlarının sırasıyla 6,15; 4,13; 2,12 kat fazla olduğunu saptamışlardır (88).

**Adrenal Bez İnvazyonu:** BHK tanısı konulmuş çok az hastada tanı konulduğu sırada ipsilateral adrenal bez invazyonuna rastlanmıştır. Son çalışmalar adrenal beze doğrudan yayılmış tümörü olan hastaların sadece perirenal yağ dokusuna yayılımı olanlara göre daha kötü olduğunu göstermektedir (81). Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, öncelikle adrenal tutulumu olan hastaların ortalama sağkalımlarının 12,5 ay ve 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranının %0 olduğu, oysaki perinefrik yağ tutulumu olan ancak adrenal tutulumu olmayan hastaların ortalama sağkalımlarının 36 ay ve 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranının %36 olduğu saptanmıştır (89). Adrenal invazyon ile yüksek derece ve lenf nodu tutulumu ile metastatik hastalık arasında karşılıklı bir ilişki olmasına rağmen, çok değişkenli analizler adrenal invazyonun kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Ayrıca direkt adrenal invazyonu olan hastaların olmayanlara göre daha kötü evresi olduğu görülmektedir. Adrenal bezde metastatik tutulumu olan hastalar M1 olarak sınıflandırılır ve kötü prognoza sahiptirler. Birçok çalışma nefrektomi sırasında ipsilateral adrenal bezlerin çıkarılmasının rutin yapılmasını gerekli görmemektedir. BHK'de düşük lokal nüks riski olan hastalarda, parsiyel nefrektomide adrenalectomi yapılmaz. Ancak adrenalectominin rutin olarak yapılmasının önemi hakkında çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ileride gelişebilecek kontralateral adrenal metastazların gelişme olasılığına yönelik BHK'li tüm hastalarda rutin olarak adrenalectominin de yapılması gerektiğini önermektedir (81).

**Venöz Tümör Trombüs Ekstansiyonu:** Yeni tanı konmuş hastaların %4-9'unda BHK, venöz sisteme invaze olur. Birçok çalışmada VKİ ve renal ven (RV) tutulumuna bağlı sağkalım arasında önemli farklar bulunmamıştır. Buna rağmen son zamanlarda RV tutulumu olan hastaların VKİ tutulumu olanlara göre uzun süreli sağkalımlarının daha iyi olduğu ileri sürülmektedir (81). Moizadeh ve Libertino'nun,



nefrektomi ve tümör trombektomisi yapılmış 153 hastayı kapsayan çalışmasında RV tutulumu olan hastaların uzun süreli sağkalımlarının VKİ tutulumu olanlara göre daha büyük olduğu saptanmıştır (90). Kim ve arkadaşları, nefrektomi ve renal ven tümör trombektomisi yapılan 226 hastayı ve nefrektomi ile birlikte VKİ tümör trombektomisi yapılan 654 hastayı karşılaştırmışlardır. NOMO BHK'si olan hastaların, hastalık spesifik sağkalımlarının renal ven tutulumu olan (T3b) ile diyafram altında VKİ tutulumu olan (T3b) hastalarinkiyile benzer olduğunu ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte çok değişkenli analizlerde, diyafram üstünde VKİ tutulumu olan (T3c) hastaların performans durumları ve dereceleri kontrol edildikten sonra, sağkalımlarının daha kötü olduğu ortaya konmuştur (91). Zisman ve arkadaşları, çalışmalarında nefrektomi ile birlikte trombektomi yapılmış 207 hasta ile tümör trombüsü olmayan 607 hastayı karşılaştırmışlar. RV ve VKİ tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalımlarının tümör trombüsü olmayanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır. Son çalışmalar, böbrekte sınırlı tümörü ve venöz tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranının %47-69 arasında olduğunu göstermektedir (92,93).

**Lenf Nodu Tutulumu:** Lenf noduna metastaz riski %20'dir. Lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %11-35 arasında değişmektedir. Buna rağmen lenf nodu tutulumu riski; primer tümörün evre ve büyüklüğüne, vasküler tutulumu, metastaz varlığına ve yapılan lenfadenektominin genişliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Klinik olarak lokalize tümörü olan hastaların nodal tutulum insidansları (%2-9) düşüktür. Vasküler tutulumu ya da metastazı olan hastalarda bu insidans %45'e kadar yükselmektedir. Lenfadenektomi yapılması lenf nodları ile sınırlı hastalığı olan bazı hastaları tedavi edebilir. Ancak günümüzde nodal metastaz varlığının doğruluğunu gösteren nitelikte hiçbir görüntüleme tekniği yoktur. Lenf nodu tutulumu olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalar bu hastaların %30'unda sadece mikroskopik tutulumlar olduğunu saptamıştır. Ayrıca büyümüş nodların görüntülenmesindeki duyarlılık da kötüdür. Önceki çalışmalar lenf nodlarının sayısına odaklansalar da lenf nodlarının evrelerinin belirlenmesi lenf nodu yayılımının belirlenmesi kadar yarar sağlayan bir durumdur. Lenfadenopatisi olan hastaların uzak metastazlarının olma ihtimali 3-4 kat daha fazladır. Birbirine bağlı lenf nodu tutulumu ile birlikte metastatik BHK'si bulunan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları (%15),

sadece metastazı olan hastalarınkinden (%23) daha kötüdür. Benzer şekilde nodal tutulumu olan hastaların immunoterapiye cevapları da daha kötüdür. Lenf nodu tutulumu olan ve lenfadenektomi yapılan hastaların, lenf nodu çıkarılmayan hastalara göre sağkalımları daha uzun ve immunoterapiye cevapları daha iyidir (81).

**Uzak Metastazların Varlığı:** Kötü prognozu olan metastatik BHK'li hastaların ortalama sağkalımları 6-10 ay ve 2 yıllık sağkalım oranları %10-20 arasındadır. Uzak metastazlar vücudun herhangi bir yerine olabileceği gibi en çok akciğerlere ve kemiğe olur. Kemiğe metastazı olan hastaların kemiğe metastazı olmayanlara göre ortalama sağkalımları daha kısadır. Daha yeni bilgiler, yerinden çok BHK'nin metastatik alanlarının sayısının prognozu belirlediğini savunmaktadır (81). Han ve arkadaşlarının yaptığı, nod tutulumu bulunmayan metastatik BHK'si olan hastaları kapsayan çalışmalarında birden fazla metastaz alanı olan hastaların tek metastaz alanı olanlara göre primer tümör nefrektomisini takiben yapılan immunoterapiye cevap oranlarının daha düşük ve sağkalımlarının daha kısa olduğunu ortaya koymuşlardır. Sadece akciğerlere metastazı, sadece kemiğe metastazı ve çoklu organ tutulumu olan hastaların ortalama sağkalımları sırasıyla 27 ay, 27 ay, 11 ay olarak saptanmıştır. Bir organdan daha fazla alanda metastazı olanların kötü prognozu olduğu çok değişkenli analizlerle de doğrulanmıştır (94).

#### **2.2.6.2. Histopatolojik ve Klinik Prognostik Faktörler**

Histolojik faktörler Fuhrman derecesi, histolojik alt tip, sarkomatoid özelliklerin bulunması, mikrovasküler yayılım, tümör nekrozu ve toplayıcı sisteme yayılımdan oluşur. Klinik faktörler ise hasta performans durumu, paraneoplastik semptomlar, trombositoz ve inflamatuvar cevabı kapsar (81).

**Nükleer Derece:** Fuhrman ve arkadaşları, nükleer ve nükleolar büyüklüğe, şekle ve içeriğe dayanan 4 gruptan oluşan bir derecelendirme sistemi oluşturmuşlardır. Nükleer derece, tümör evresi, tümör büyüklüğü, metastaz, lenf nodu tutulumu, vasküler tutulum ve perirenal yağ tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (81). Tsui ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada tümör derecesi ile 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve derecesi 1, 2 ve 3-4 olanların hastalık

spesifik sağkalımlarının sırasıyla %89, %65 ve %46.1 olduğunu saptamışlardır. Ayrıca T1 evresindeki hastaları 1, 2, 3 ve 4 derecelerine ayırdıktan sonra 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranlarını %91, %83, %60 ve %0 olarak ortaya koymuşlardır. Bu durum BHK'de aynı anatomik evredeki hastalar arasında histolojik derecenin etkili bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır (95).

**Histolojik Tip:** Şu anda kullanılan sınıflandırma sistemi Union Internationale Contrele Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilmiştir (**Tablo 2.2**). BHK'nin 4 ana alt tipinden biri olan *berrak hücreli* en yaygın görüldür ve tüm vakaların %70-80'ini oluşturur. *Papiller* BHK ise vakaların %10-20'sini oluşturur ve morfolojik görünüşlerine göre iki tipe ayrılır. Tip 2 papiller BHK'nin Tip1'e göre daha agresif olduğu ve Tip 2'nin kötü sağkalımın bir göstergesi olduğu saptanmıştır. *Kromofob* tip tüm vakaların %5'ini oluşturur. Birçok çalışma kromofob BHK'si olan hastaların iyi bir prognozu olduğunu ve sağkalımın diğer tiplere göre daha iyi olduğunu göstermektedir (81). Mayo klinikte yapılan radikal nefrektomi uygulanmış 2385 hastayı kapsayan bir çalışmada berrak hücreli BHK'nin hastalık spesifik sağkalım oranının papiller ve kromofob BHK'den daha kötü olduğu ve 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımlarının sırasıyla %69, %87 ve %87 olduğu saptanmıştır. Bu sağkalımdaki farklar, TNM evreleme ve dereceleme sınıflandırmaları yapıldıktan sonra da değişmemiştir (96). *Toplayıcı kanal karsinomu* agresif bir tiptir ve nadir olarak görülür. Tüm BHK'lerin %1'inden daha azını oluşturur. Renal *medullar karsinom*, toplayıcı kanal karsinomasının bir alt grubudur ve sadece orak hücreli özellik ya da orak hücreli hastalığı olan siyah genç erkeklerde görülür ve kötü bir prognozu vardır (81).

**Sarkomatoid Özellikler:** Sarkomatoid BHK alt tip olmaktan çok histolojik bir komponenttir. Nadir görülen yüksek dereceli bir patolojidir. Sarkomatoid BHK ilk kez 1968 yılında tanımlanmıştır. Pek çok iğ şeklindeki hücrelerden oluşan ayırteci bir değişkendir. Hastaların çoğu 1 yıldan önce ölür. Sarkomatoid özellikleri olan BHK'nin 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %22 ve %13 olarak saptanmıştır (81).

**Tümör Nekrozu:** Tümör nekrozunun varlığı hastalığın ilerlediğinin bir göstergesidir. Amin ve arkadaşlarının BHK'si olan 405 hastayı kapsayan çalışmada

histolojik nekrozun prognostik değerini incelemişler ve TNM evresi, derecesi ve histolojik nekrozun sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Patolojik örnekte nekrozu olan hastaların BHK'den kaynaklanan ölüm olasılığının histolojik nekrozu olmayan hastalara göre 3 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (97).

**Toplayıcı Sistem İnvazyonu:** Toplayıcı sistem tutulumu olan tümörler berrak hücreli histoloji, büyük derece, büyük TNM evresi ve büyük tümörlerle ilgilidir. Yüksek evre tümörlerde (T3 ya da daha ileri) toplayıcı sistem invazyonu prognozu etkilemezken, düşük evre tümörlerde (T1 ve T2) kötü prognozun bir göstergesidir ve ortalama sağkalım 46 aydır (81).

**Mikrovasküler İnvazyon:** Tümör hücreleri küçük damarların duvarlarına invaze olduğunda mikrovasküler invazyon (MVI) histolojik incelemelerde görülebilir. Tümör hücreleri doğrudan vasküler yapıya girdiğinde hemotojen yolla uzak metastazlara neden olur. BHK'de tümör büyüklüğü, perirenal yağ tutulumu, yüksek derece, lenf nodu tutulumu, sarkomatoid özellikler gibi kötü prognostik özelliklerle ilişkili bulunmuştur (81).

### 2.2.6.2 Moleküler Prognostik Faktörler

Araştırılmakta olan birçok moleküler faktör vardır. Bunlar arasında karbonik anhidraz IX (CaIX), vasküler endotelial büyüme faktörü, hiposiyale indüklenebilen faktör, Ki 67, p53, PTEN (hücre döngüsü), E-Kadherin, abd CD44 (hücre adhezyonu) sayılabilir (98). Şu ana kadar bu faktörler yaygın kullanım alanı bulmamıştır. Son zamanlarda gen ekspresyon profili ile berrak BHK'de klinik prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağkalım öngörüsünde kullanılabilecek 259 gen belirlenmiştir. Bu bulgular genetik bilginin prognoz tayininin daha isabetli yapılmasında kullanılabileceğini göstermektedir (99).

## 2.2.7. TEDAVİ

### 2.2.7.1.LOKALİZE HASTALIKTA TEDAVİ

**Radikal Nefrektomi (RN):** BHK'nin genetik ve biyolojisi ile ilgili bilgilerimizin artmasına rağmen bugün hastalığın tedavisinde tek küratif seçenektir. Robson ve arkadaşları (1969), Evre 1 ve Evre 2 hastalarda sırasıyla %66 ve %64 sağkalım oranı elde etmişler ve bu cerrahiye "Altın Standart" olarak kabul etmişlerdir. RN'nin prensibi, renal arter ve venin erken bağlanması, böbreğin Gerota dışından çıkartılması, aynı taraf sürrenal bezin alınması ve diyafragma krusundan aort bifurkasyonuna kadar bölgesel lenfadenektomi yapılmasıdır. Son yıllarda RN sırasında sürrenalektominin yeri sorgulanmaktadır. Özellikle sürrenalin çıkarılmadığı nefron koruyucu cerrahilerde lokal nüks oranlarının aynı olması, sürrenalektomi yapılan RN'li hastalarda % 3 civarında tutulum saptanması ve bunların çoğunun hematojen yayılım ile olduğunun gösterilmiş olması, sürrenal tutulumların hemen hepsinin preoperatif görüntülemelerle saptanması, büyük üst pol tümörleri dışında rutin sürrenalektominin gerekli olmadığını düşündürmektedir (100). Lenfadenektomi de yine gündemde olan bir tartışmadır. Aslında lenfatik tutulumun yaşam süresini kısalttığı bilinmektedir. Lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %11-35 arasında verilmektedir. Ancak başka yayılımın olmadığı yalnızca lenf nodu tutulumu olan hasta yok denecek kadar azdır. Literatürde karşılaştırmalı çalışmalarda lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastalar arasında belirgin bir sağkalım avantajı saptanmamıştır. Diğer yandan lenfadenektominin sınırları konusunda da bir fikir birliği yoktur. UCLA'dan bildirilen bir çalışmaya göre gross olarak pozitif lenf nodu olan hastaların, lenfadenektomi sonrası IL-2 immunoterapisine daha iyi cevap verdiği bilinmektedir. Sonuç olarak, önceden saptanabilen ya da cerrahi sırasında görülen büyük lenf nodlarının çıkarılması endike gibi görülmektedir. Cerrahi yaklaşıma tümörün boyutu, lokalizasyonu, ven tutulumu, cerrahin tercihi ve hastanın durumuna göre karar verilir (101).

**Laparoskopik Radikal Nefrektomi (LRN):** Lokalize renal ven ve lenf nodu tutulumu olmayan, küçük boyutlu (<8 cm) tümörlerde açık cerrahiye kıyasla benzer,

kansere özgü yaşam ve ameliyat sonrası daha iyi konfor avantajı nedeniyle açık cerrahiye alternatif olmuştur (102).

**Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC):** Bu konuya olan ilgi, böbrek görüntülemesindeki gelişmeler, renal vasküler cerrahideki deneyimin artması ile iskemik renal hasarın önlenmesindeki gelişmeler, düşük evredeki rastlantısal tümörlerin artması ve bu cerrahiye giden hastaların iyi seyretmesiyle artmıştır. NKC, tümörün çıkartılması ve olabilecek en geniş böbrek parankiminin bırakılmasını esas alan bir cerrahidir.

Kesin endikasyonlar:

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

Relatif endikasyonlar:

1. Önceden böbrek hastalığı geçirmiş kontrateral böbrek (nefrolitiazis, pyelonefrit, UP darlığı, reflü vs.)
2. Böbrek yetmezliği oluşturabilecek sistemik hastalık varlığı (Diabet, HT vs.)
3. Multifokalite (genetik sendromlar, VHL vs.)

Elektif endikasyonlar:

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

Son 10 yılda majör klinik serilerde NKC'nin etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren sonuçlar yayınlanmaktadır. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları %97'lere kadar çıkabilmekte ve RN'den farklılık göstermemektedir (103,104).

**Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi:** Renal ven trombüsü olmayan, multifokalite riski taşımayan ve santral intrarenal yerleşimli olmayan tümörlerde uygulama alanı bulabilmektedir. Morbid obezite, daha önceden aynı tarafta geçirilmiş renal cerrahi ve kanama diyatezi öyküsü relatif kontrendikasyon olarak

bildirilmektedir. Laparoskopik ve el yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomi sonuçları cesaret vericidir (105).

**Cryosurgery:** BHK için bir nefron koruyucu cerrahi yöntemidir. Hedeflenen tümör dokusu, sağlıklı parankimi de içine alan güvenlik sınırıyla in situ olarak dondurulur ve takiben bu ölü doku sekonder granülasyonla iyileşir. Açık, perkütan ve laparoskopik yöntemler uygulanmıştır. Teknik olarak kolay, morbiditesi düşük ama uzun dönem sonuçları henüz bilinmeyen bir yöntemdir (106).

**Diğer tedaviler:** Perkütan radyofrekans (PR) ablasyon, krioblasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon, high-intensity focused ultrasound (HIFU) gibi görüntüleme eşliğinde perkütan ve minimal girişimsel teknikler BHK'nin cerrahi tedavisine alternatif yöntemler olarak öne sürülmüştür. Bu ve benzer teknikler düşük morbitide, ayaktan tedavi ve yüksek cerrahi riskli hastaların tedavi edilebilmeleri gibi avantajlar sağlayabilir (107,108).

#### **2.2.7.1.METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ**

**Cerrahi tedavi:** Metastatik hastalıkta nefrektominin rolü tartışmalıdır. Primer tümör kitlesi, immün sistem üzerinde negatif bir etki yaratmakta ve kitlenin çıkarılması immünoterapötik potansiyeli arttırmaktadır. Son yıllarda iyi performanslı hastalarda klinik algoritm erken nefrektomiye doğru yönlendirmektedir (109). SWOG 8949 ve EORTC 30947 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, metastatik böbrek tümörlü hastalarda nefrektomi+interferon alfa ile yalnızca interferon alfa'nın etkinliği karşılaştırılmış ve kombinasyon uygulanan hastalarda 3-10 aylık bir sağkalım avantajı ortaya konulmuştur (110). Soliter metastazlı hastalarda da nefrektomiyle beraber tek metastatik odağın cerrahi olarak çıkarılması yaşam süresini uzatmaktadır (111).

**Radyoterapi:** Beyin ve kemik metastazları olan hastaların semptomatik tedavisinde kullanılabilir (112).

**Kemoterapi:** Standart sitotoksik ilaçlar etkisizdir. Cevap oranları %10'un altında bildirilmektedir. Gemcitabin ve 5 F-florourasil (5FU) kombinasyonu ile yapılan faz 2 çalışmada cevap oranı %17 olarak bildirilmiştir (113).

**İmmunoterapi:** Histolojik tip tedaviye cevapta oldukça etkili bir faktördür. İmmunoterapiye cevap verebilen tek histolojik tip berrak hücreli tiptir. Sitokinlerin aktivitesinin esas mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen bu ilaçların kanser hücreleri üzerindeki etkileri indirektir. Sitokinler spesifik reseptörlerine bağlanarak intraselüler ve interselüler sinyal mekanizmasını başlatırlar. Bazı klinik ve laboratuvar bulguları uzun sağkalım ve yüksek cevap oranları için fikir verici olabilmektedir. Anemi olmayışı, hiperkalsemi olmayışı, normal LDH düzeyleri, önceden nefrektomi yapılmış olması ve iyi performans oluşu tedaviye yanıtta etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. En iyi bilinen immünoterapötik ajanlar interferon-alfa ve interlökin-2'dir.

**Kombinasyon tedavisi:** Özellikle düşük doz ile ayaktan tedavi, düşük toksisite sağlaması kombinasyon tedavisi için neden oluşturmaktadır. IFN-alfa ve IL-2 ile yapılan faz 1 ve 2 çalışmaları, %6-30 cevap oranları sağlamıştır (114). IFN-alfa ve 13-cis-retinoik asit ile IFNalfa, IL-2, 5FU kombinasyon tedavileri de monoterapilere üstünlük sağlamamıştır (115,116). Diğer tedaviler; adaptif immünoterapi, interlökinler (IL-12), antikör immünoterapi (G250), aşı tedavisi, dentritik hücre tabanlı immünoterapi, hedef tedavisi (VHL gen tedavisi, bevacizumab, gefitinib...) (117-119).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 2002 – Ocak 2009 yılları arasında böbrek hücreli kanser (BHK) nedeniyle opere olmuş olan 138 hastanın DEÜTF Radyodiagnostik AD görüntü arşivinde yer alan incelemeleri ele alındı. Bunlar arasında, tümör hacim ölçümlerine uygun pre-operatif bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri bulunan 68 hasta saptandı. Bu hastaların 10'unda ölüm nedeninin BHK dışı bir hastalık olması, 5 hastanın inoperabl olması nedeniyle histopatolojik verilerin elde edilememesi ve 7 hasta da ölüm nedenine dair verilerin güvenilirliğinde şüphe olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 32'si erkek, 14'ü kadın (yaş ortalaması 58,13 ± 10,47; yaş aralığı: 33-81) toplam 46 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların klinik bilgileri ve son sağlık durumları 01.01.2009 tarihi son gün alınarak hastane arşivindeki dosyalarından, Dokuz Eylül Hastane İletişim Sistemi'nden (DEHİS), hastalara ya da yakınlarına telefonla ulaşılarak görüşmeyi kabul edenlerden öğrenildi ve kaydedildi. Bu incelemelerden hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri (başvuru yakınması, tümörün bulunduğu yön, operasyon türü, metastaz, evre, nüks, ölüm ve sağkalım), tümörün patolojik özellikleri (hücre tipi, Fuhrman derecesi, patolojik boyut, cerrahi sınır, perirenal yağ invazyonu, sinüs yağ invazyonu, adrenal invazyon, renal ven invazyonu, mikrovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu) öğrenildi ve kaydedildi.

Histopatolojik veriler DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanmış olan patoloji raporları esas alınarak elde edildi. Hastalar 2002 TNM kriterlerine göre evrelendirildi ve histolojik derecelendirme için Fuhrman sınıflaması kullanıldı.

Radyoloji deneyimleri denk olan iki bağımsız gözlemci tarafından tümörün temel morfolojik özellikleri (nekroz, kalsifikasyon, perirenal heterojenite, mikrovasküler heterojenite, görsel kontrastlanma) değerlendirildi. Daha sonra asıl araştırma konusu olan tümör hacim ölçümleri yapıldı. Tümör hacim ölçümleri, arşivde yer alan BT görüntülerinin View Forum iş istasyonuna aktarılması ardından bu istasyonda hacim ölçümünü sağlayan yazılım kullanılarak gerçekleştirildi. Ayrıca tümörün BT görüntülerinden, boyut üzerinden konvansiyonel yöntemle de hacim

hesaplamaları (1. boyut x 2. boyut x 3. boyut x 0,52) yapıldı. Gözlemci içi değişkenliği araştırmak amacıyla, aynı işlemler iki değerlendirme arasında 10 gün süre olacak şekilde gözlemciler tarafından tekrarlandı.

Hastaların tüm klinik, patolojik ve radyolojik bilgileriyle Windows için Statistical Package for Social Sciences version (SPSS, 15.0) paket programında veri tabanı oluşturuldu. Pearson korelasyon testi kullanılarak, iş istasyonundan ve çap hesaplamalarından elde olunan hacim değerleri hem gözlemci içi, hem de gözlemciler arasında karşılaştırıldı. Doğrulama amacıyla, prospektif olarak, çalışmada yer almayan 9 BHK'li hastanın BT ve MRG görüntülerinden iş istasyonunda hacim değerleri ölçüldü ve patolojinin ölçtüğü hacim değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca her iki gözlemcinin ölçtüğü tümörün en geniş çapları, patolojinin verdiği çaplarla karşılaştırıldı.

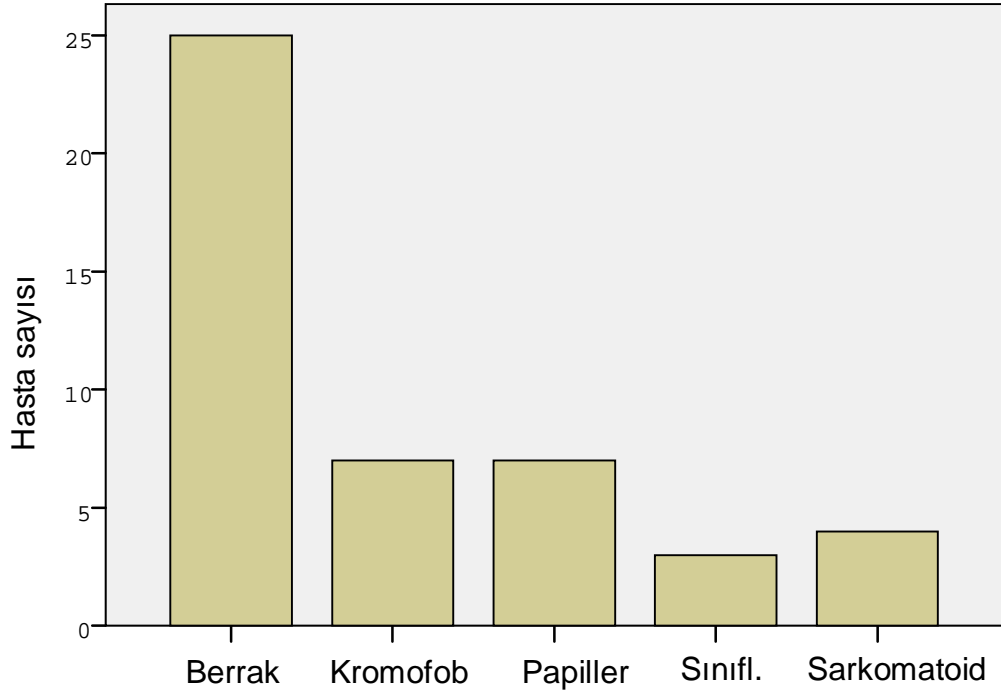
Yaşayan ve ölen hastaların son durumlarına patolojideki tümör boyutu, tümör hacminin katkısını en yüksek duyarlılık ve özgüllük oranında yansıtan en uygun kesim noktasını bulmak için işlem karakteristik eğrisi (Receiver Operating Characteristic-ROC) kullanıldı.

Tüm değişkenlerin frekans dağılımlarına bakıldı. Bu değişkenler ile ölüm arasında çapraz tablolar yapılarak ki-kare ve Mann-Whitney U testi uygulanmak suretiyle analizler yapıldı. Sağkalımı etkileyen değişkenlerin tümör hacmi ile arasındaki ilişkiye ki-kare testi ile değerlendirildi.

Sağkalım analizlerinde, kümülatif sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı ve yaşam eğrilerini kıyaslamada log rank testi kullanıldı. Yaşamı etkileyen birden fazla parametre içinden, sağkalım üzerine etkisi olan bağımsız değişkenleri saptamak için Cox regresyon analizi kullanıldı.

#### **4. BULGULAR**

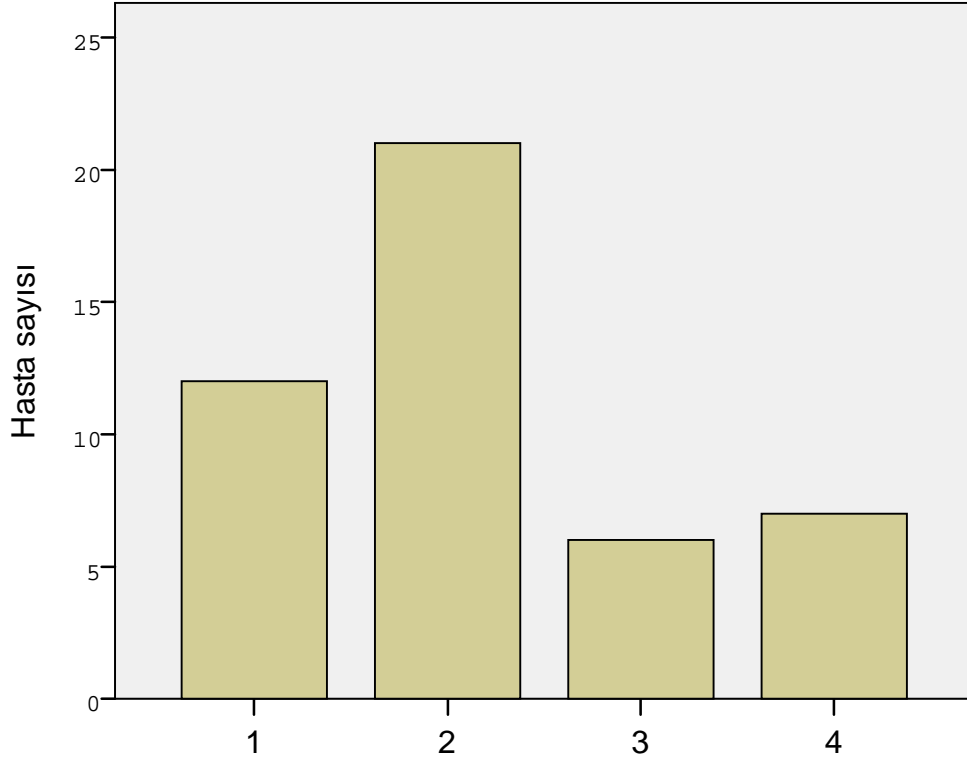
Çalışmamıza dahil edilen 46 hastanın 17'sinde (%37) tümör sağ böbrekte, 29'unda (%63) sol böbrekte yer almaktaydı. Hastaların 18'ine (%39,1) ağrı, 16'sına (%34,8) hematüri yakınması ile tanı konulurken; 12 hasta (%26,1) rastlantısal olarak tanı almıştı. Opere olan 46 hastadan 35'ine (%76,1) radikal nefrektomi, 11'ine (%23,9) parsiyel nefrektomi operasyonu uygulanmıştı.



**Şekil 4.1.** Hücre tiplerine göre hasta dağılımı

Hastalar arasında berrak tip 25 (%54,3), kromofob tip 7 (%15,2), papiller tip 7 (%15,2), sınıflandırılmayan tip 3 (%6,5), sarkomatoid tip 4 (%8,7) bulunmaktaydı (**Şekil 4.1**). İstatistiksel açıdan güvenilir şekilde ölçülebilir sayılara ulaşmak için hücre tiplerine 3 grup oluşturuldu. Buna göre hastaların 25'i (%54,3) berrak hücreli, 14'ü (%30,4) papiller+kromofob hücreli ve 7'si (%15,3) sınıflandırılmayan+sarkomatoid tipti.

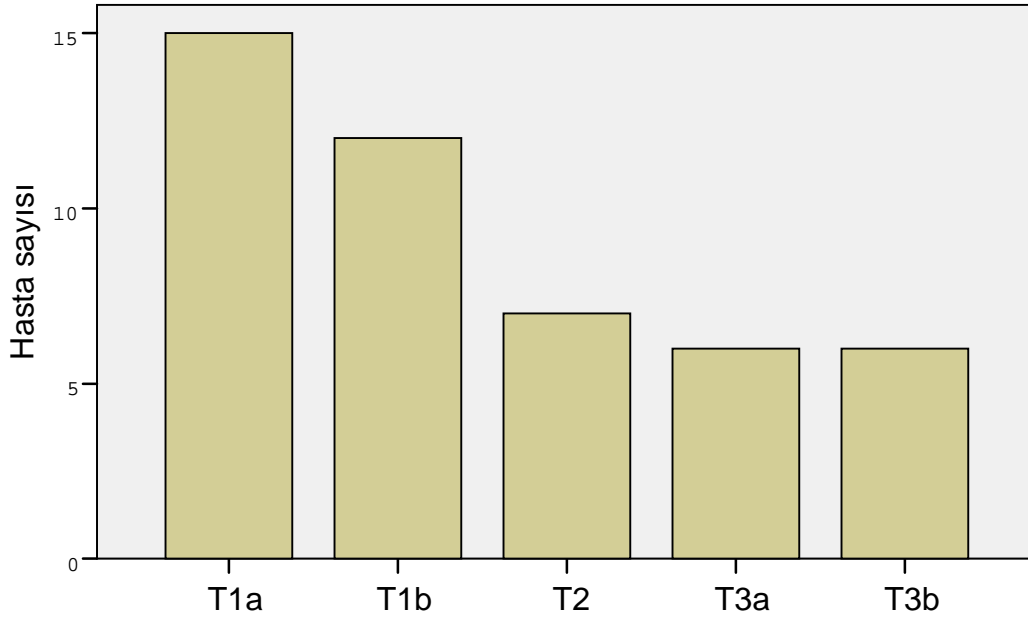
Fuhrman histolojik derecelemesine göre hasta dağılımında 12 hasta (%26,1) Derece 1, 21 hasta (%45,7) Derece 2, 6 hasta (%13) Derece 3, 7 hasta (%15,2) Derece 4 olarak yorumlanmıştır. Hastalar Fuhrman 1 ve 2'den oluşan düşük dereceli; Fuhrman 3 ve 4'den oluşan yüksek dereceli olmak üzere iki gruba ayrıldı. Düşük dereceli grupta 33 hasta (%71,7), yüksek dereceli grupta 13 hasta (%28,3) yer aldı (**Şekil 4.2**).



**Şekil 4.2.** Fuhrman derecelerine göre hasta dağılımı

Tümörlerin patoloji çapı, 2002 TNM evrelemesinde kabul edilen değerler gözönüne alınarak  $\leq 4$  cm, 4-7 cm ve  $> 7$  cm olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta 16 (%34,8) hasta, ikinci grupta 17 (%37) hasta, üçüncü grupta 13 (%28,3) hasta yer aldı. Tümörlerin en küçük çapı 2 cm, en büyük çapı 13 cm ve ortalama tümör çapı 6,02 cm olarak belirlendi.

Örneklem grubundaki hastaların 6'sında (%13) perinefrik yağ, 5'inde (%10,9) sinüs yağ, 6'sında (%13) renal ven, 3'ünde (%6,5) adrenal ve 11'inde (%23,9) mikrovasküler invazyon saptanmıştı.

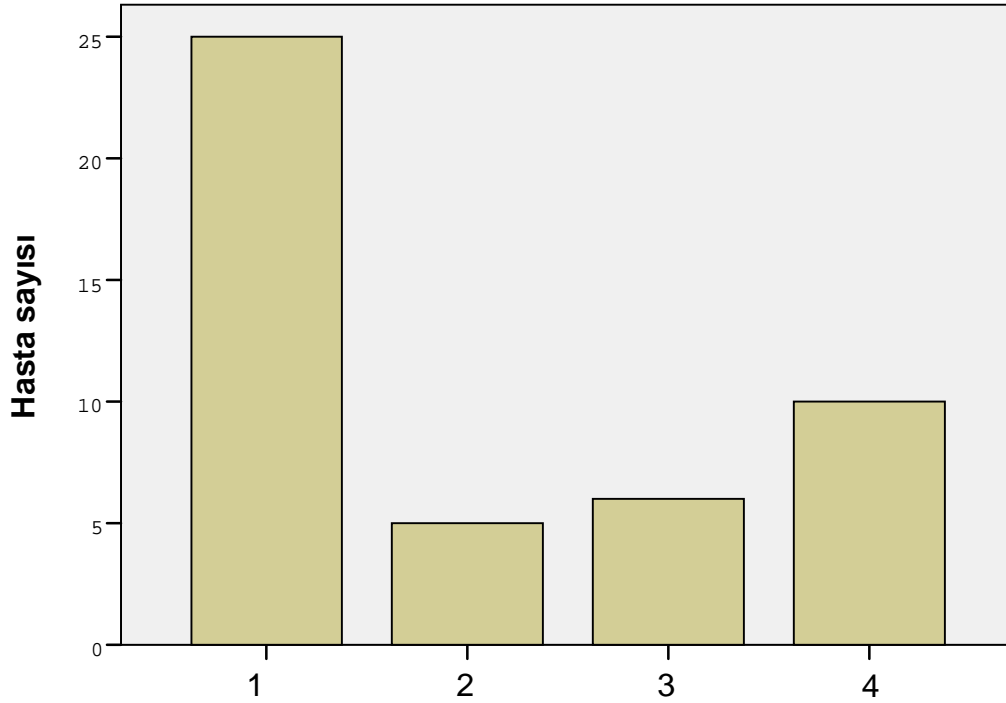


**Şekil 4.3.** Patolojik evrelere göre hasta dağılımı

Patolojik evrelere göre bakıldığında T1a'da 15 (%32,6), T1b'de 12 (%26,1), T2'de 7 (%15,2), T3a'da 6 (%13), T3b'de 6 (%13) hasta bulunmaktaydı. İstatistiksel açıdan güvenilir şekilde ölçülebilir sayılara ulaşmak için hastalar, T evresine göre 3 gruba ayrıldı; 1. grupta (T1a+T1b) 27 (%58,7), 2. grupta (T2) 7 (%15,2), 3. grupta (T3a+T3b) 12 (%26,1) hasta yer aldı (**Şekil 4.3**).

BHK tanısı konulduğu anda, 10 hastada (%21,7) metastaz bulunduğu belirlendi. Lenf nodu tutulumuna bakıldığında 1 hastada N1, 1 hastada N2 ve 44 hastada ise N0 saptandı. Tüm hastaların cerrahi sınırı negatifti.

BT tetkiki üzerinden yapılan değerlendirmede 36 hastada (%78,3) tümör nekrozu izlendi.



**Şekil 4.4.** Klinik evrelere göre hasta dağılımı

Klinik evrelemede Evre 1'de 25 (%54,3), Evre 2'de 5 (%10,9), Evre 3'te 6 (%13), Evre 4'te 10 (%21,7) hasta bulunmaktaydı. İstatistiksel açıdan güvenilir şekilde ölçülebilir sayılara ulaşmak için hastalar 2 gruba ayrıldı. Düşük evreli grupta (1+2) 30 hasta (%65,2), yüksek evreli grupta (3+4) 16 hasta (%34,8) yer aldı (**Şekil 4.4**).

Pearson korelasyon testi kullanılarak, iki bağımsız gözlemci tarafından ölçülen en geniş çap, patolojideki çap, çap üzerinden ölçülen hacim ve View Forum iş istasyonunda ölçülen hacim değerlerinin, gözlemci içi ve gözlemciler arasında korelasyonu yapıldı. Buna göre; gözlemciler arasında en geniş çap ölçümlerinde %99,8 ( $p < 0,001$ ), çap üzerinden hacim değerlerinde %99,9 ( $p < 0,001$ ), View Forum iş istasyonundaki hacim değerlerinde %100 ( $p < 0,001$ ); gözlemci içi çap üzerinden hacim değerleri ile View Forum iş istasyonundaki hacim değerleri arasında birinci gözlemci için %99,8 ( $p < 0,001$ ), ikinci gözlemci için %99,8 ( $p < 0,001$ ); birinci gözlemci için View Forum iş istasyonundaki hacim değerlerinde %100 ( $p < 0,001$ ) uyumluluk bulundu. Ayrıca her iki bağımsız gözlemcinin ölçümlerindeki en geniş çap ile patolojide verilen çap değerleri arasında korelasyon değerlendirilmesi yapıldığında

birinci gözlemci ile %94,7 ( $p<0,001$ ), ikinci gözlemci ile %93,6 ( $p<0,001$ ) uyumluluk belirlendi. Ayrıca prospektif olarak 10 hasta üzerinden radyolojide ve patolojide ölçülen tümör hacimleri karşılaştırıldığında %97,6 ( $p<0,001$ ) oranında uyumluluk vardı.

### **Genel Sağlık Oranları**

**Tablo 4.1**'de potansiyel prognostik belirteçlerin sağlık oranları verilmektedir. Buna göre ortalama  $34,25 \pm 24,27$  ay (ortanca 28,5; en az 2,5; en fazla 78 ay) izlem sonunda, 32 erkek BHK hastasından 25'i (%78,1), 14 kadın hastadan 12'si (%85,7) hayattaydı. Cinsiyet yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,55$ ). Yaşayanların ortalama tanı yaşı ( $57,6 \pm 10,8$ ) ile ölenlerin ortalama tanı yaşı ( $60,2 \pm 9,4$ ) arasındaki fark anlamlı değildi ( $p=0,563$ ). Başvuru yakınmalarına göre hayatta kalma oranları semptomatik grupta %76,5 iken, rastlantısal grupta %91,7 olup fark anlamlı değildi ( $p=0,254$ ). Hayatta kalma oranları sağda %88,2 iken, solda %75,9'du. Tümör tarafı ile hayatta kalma oranları arasında istatistiksel fark izlenmedi ( $p=0,30$ ).

### **Patoloji Bulguları**

Hücresel tiplerdeki gruplamaya göre hayatta kalma oranları berrak tipte %84, kromofob+papiller tipte %100 ve sınıflandırılmayan+sarkomatoid tipte %28,6 olarak bulundu. Berrak tip ile sınıflandırılmayan+sarkomatoid tip arasında ( $p<0,005$ ) ve papiller+kromofob tipler ile sınıflandırılmayan+sarkomatoid tip arasında ( $p<0,001$ ) hayatta kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Berrak tip ile papiller+kromofob tipler arasında hayatta kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,119$ ).

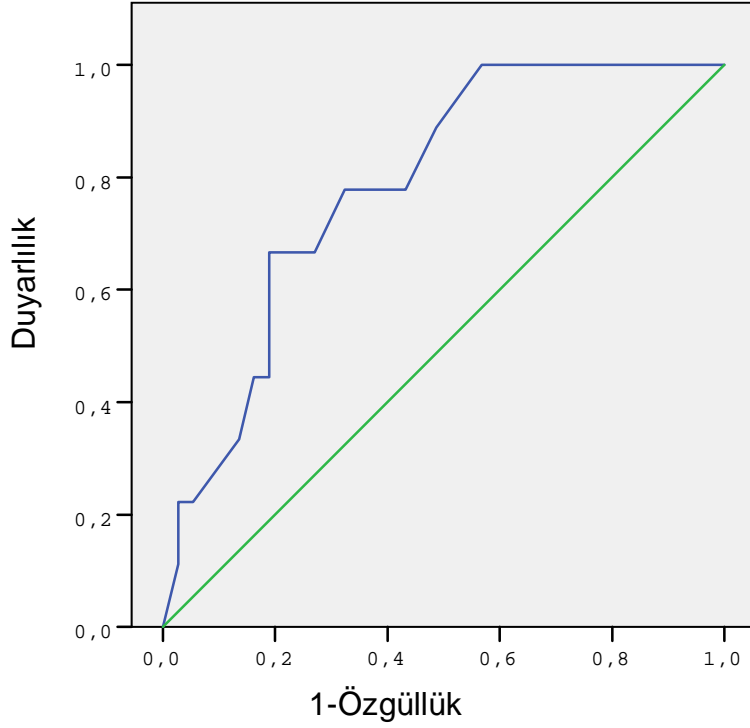
Tümörün Fuhrman histolojik derecelendirilmesine göre oluşturulmuş grupların hayatta kalma oranları arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Bu oranlar düşük (1+2) evrede %97 iken, yüksek (3+4) evrede %38,5'ti.

**Tablo 4.1.** Genel Sağkalım Oranları

Değişkenler	Ölen (%)		Yaşayan (%)		Toplam		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Toplam</b>	9	19,6	37	80,4	46	100,0	
<b>Cinsiyet</b>							0,55
Erkek	7	21,9	25	78,1	32	100,0	
Kadın	2	14,3	12	85,7	14	100,0	
<b>Başvuru yakınması</b>							0,254
Semptomatik	8	23,5	26	76,5	34	100,0	
Rastlantısal	1	8,3	11	91,7	12	100,0	
<b>Tümörün yönü</b>							0,30
Sağ	2	11,8	15	88,2	17	100,0	
Sol	7	24,1	22	75,9	29	100,0	
<b>Operasyon türü</b>							0,06
Radikal nefrektomi	9	25,7	26	74,3	35	100,0	
Parsiyel nefrektomi	0	0	11	100,0	11	100,0	
<b>Hücre tipi</b>							<0,001
Berrak	4	16,0	21	84,0	25	100,0	
Papiller+kromofob	0	0,0	14	100,0	14	100,0	
Sınıflandırılmayan+sarkomatoid	5	71,4	2	28,6	7	100,0	
<b>Fuhrman derecesi</b>							<0,001
Düşük (1+2)	1	3,0	32	97,0	33	100,0	
Yüksek (3+4)	8	61,5	5	38,5	13	100,0	
<b>Patolojik çap</b>							<0,008
≤ 4 cm	0	0,0	16	100,0	16	100,0	
4-7 cm	3	17,6	14	82,4	17	100,0	
> 7 cm	6	46,2	7	53,8	13	100,0	
<b>Perinefrik yağ invazyonu</b>							<0,002
Yok	5	12,5	35	87,5	40	100,0	
Var	4	66,7	2	33,3	6	100,0	
<b>Sinüs yağ invazyonu</b>							<0,016
Yok	6	14,6	35	85,4	41	100,0	
Var	3	60,0	2	40,0	5	100,0	
<b>Adrenal invazyon</b>							<0,001
Yok	6	14,0	37	86,0	43	100,0	
Var	3	100,0	0	0,0	3	100,0	



<b>Renal ven invazyonu</b>							0,362
Yok	7	17,5	33	82,5	40	100,0	
Var	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
<b>Mikrovasküler invazyon</b>							0,107
Yok	5	14,3	30	85,7	35	100,0	
Var	4	36,4	7	63,6	11	100,0	
<b>Patolojik Evre</b>							<b>&lt;0,003</b>
pT1	1	3,7	26	96,3	27	100,0	
pT2	2	28,6	5	71,4	7	100,0	
pT3	6	50,0	6	50,0	12	100,0	
<b>Metastaz</b>							<b>&lt;0,001</b>
Yok	1	2,8	35	97,2	36	100,0	
Var	8	80,0	2	20	10	100,0	
<b>Klinik Evre</b>							<b>&lt;0,001</b>
Düşük (1+2)	0	0,0	30	100,0	30	100,0	
Yüksek (3+4)	9	56,2	7	43,8	16	100,0	
<b>Tümör nekrozu (BT)</b>							0,078
Yok	0	0,0	10	100,0	10	100,0	
Var	9	25,0	27	75,0	36	100,0	
<b>Perirenal heterojenite (BT)</b>							0,162
Yok	5	14,7	29	85,3	34	100,0	
Var	4	33,3	8	66,7	12	100,0	
<b>Perirenal vasküler het.(BT)</b>							0,158
Yok	3	12,0	22	88,0	25	100,0	
Var	6	28,6	15	71,4	21	100,0	
<b>Görsel kontrastlanma(BT)</b>							0,604
Düşük	5	17,2	24	82,8	29	100,0	
Yüksek	4	23,5	13	76,5	17	100,0	
		Ortalama ± SD		Ortalama ± SD			
<b>Yaş, yıl</b>		60,2 ± 9,4		57,6 ± 10,8			0,563
<b>Patolojik en geniş çap, mm</b>		84,4 ± 27,9		54,4 ± 28,3			<b>&lt;0,009</b>
<b>BT'de en geniş çap, mm</b>		88,3 ± 32,8		58,3 ± 29,2			<b>&lt;0,009</b>
<b>BT'de çaptan hacim, cm<sup>3</sup></b>		319,3 ± 344,0		140,1 ± 229,2			<b>&lt;0,015</b>
<b>İş istasyonu hacmi, cm<sup>3</sup></b>		349,8 ± 390,8		160,7 ± 258,9			<b>&lt;0,030</b>



**Şekil 4.5.** Patolojik tümör çapı için ROC eğrisi

Patolojik tümör boyutu izlem sonunda kaybedilen hastalarda, hayatta olan hastalara göre anlamlı şekilde büyüktü (sırasıyla  $84,4 \pm 27,9$  mm;  $54,4 \pm 28,3$  mm,  $p < 0,009$ ). ROC eğrisi kullanıldığında 62,5 mm tümör boyutu, %78 duyarlılık ve %68 özgüllük ile yaşayan ve ölen hastalar arasındaki ayrımı en iyi tayin eden kesim noktasıydı (EAA=0,784,  $p < 0,009$ ) (**Şekil 4.5**). Çalışmamızda hayatta kalma oranları çapı  $\leq 4$  cm olan hastalarda %100, çapı 4-7 cm olan hastalarda %82,4, çapı  $> 7$  cm olan hastalarda %53,8'di. Tümör boyutu  $\leq 4$  cm olan hastalar ile  $> 7$  cm olan hastalar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,003$ ). Tümör boyutu  $\leq 4$  cm olan hastalar ile 4-7 cm arasında olan hastalar ( $p = 0,083$ ) ve tümör boyutu 4-7 cm arasında olan hastalar ile  $> 7$  cm olan hastalar ( $p = 0,09$ ) arasındaki fark anlamlı değildi.

Hayatta kalma oranları perinefrik yağ invazyonlu hastalarda %33,3, sinüs yağ invazyonlu hastalarda %40, adrenal invazyonlu hastalarda %0, renal ven invazyonlu hastalarda %66,7, mikrovasküler invazyonlu hastalarda %63,6 idi. Hayatta kalma oranları perinefrik yağ invazyonu olmayan hastalarda %87,5, sinüs yağ invazyonu olmayan hastalarda %85,4, adrenal invazyonu olmayan hastalarda %100, renal ven

invazyonu olmayan hastalarda %82,5, mikrovasküler invazyonu olmayan hastalarda %85,7'ydi. Gruplar arasındaki fark perinefrik yağ ( $p<0,002$ ), sinüs yağ ( $p<0,016$ ) ve adrenal ( $p<0,001$ ) invazyonlu hastalarda anlamlıydı. Renal ven ( $p=0,362$ ) ve mikrovasküler ( $p=0,107$ ) invazyonda anlamlı fark bulunmadı.

Hayatta kalma oranları patolojik evresi T1 hastalarda %96,3, T2 hastalarda %71,4, T3 hastalarda ise %50'ydü. T1 ile T2 ( $p<0,042$ ) ve T1 ile T3 ( $p<0,001$ ) hastalar arasındaki hayatta kalma oranları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. T2 ile T3 hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,374$ ).

Tanı anında metastazı olan hastalarda hayatta kalma oranları %20 iken, metastazı olmayan hastalarda %97,8'di. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

Tümörün klinik evrelendirilmesinde hayatta kalma oranları arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Bu oranlar düşük (1+2) evrede %100 iken, yüksek (3+4) evrede %43,8'di.

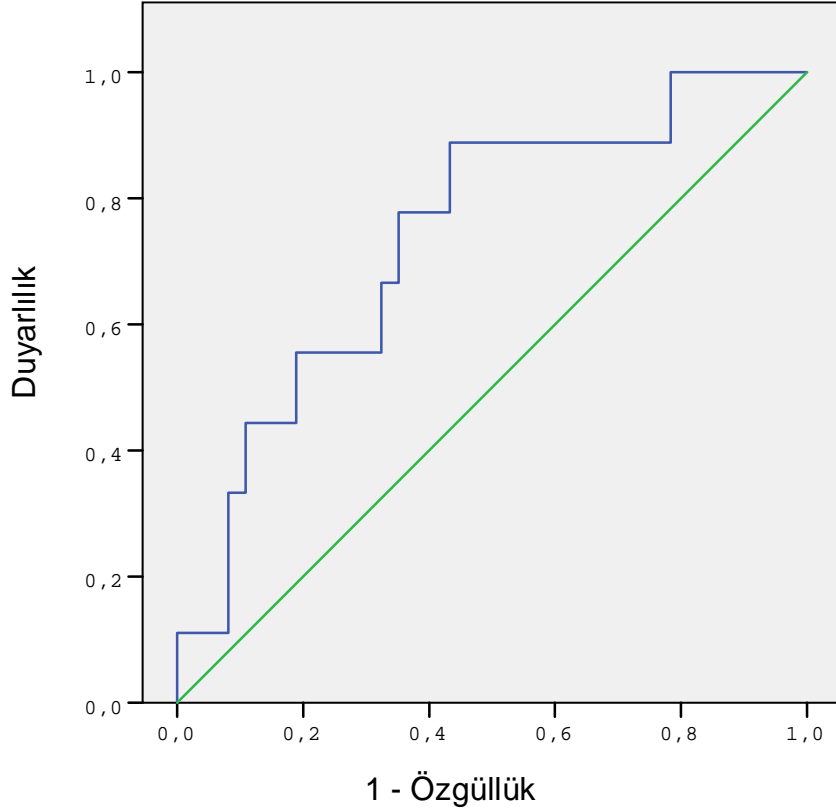
### **Radyoloji Bulguları**

BT görüntülerinde tümör nekrozu olan hastalarda hayatta kalma oranı %75 iken, olmayanlarda %100'dü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,078$ ).

Perirenal heterojenitesi olan hastalarda hayatta kalma oranı %66,7 iken, olmayanlarda %85,3'tü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,162$ ).

Perirenal vasküler heterojenitesi olan hastalarda hayatta kalma oranı %71,4 iken, olmayanlarda %88'di. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,158$ ).

Düşük kontrastlanma paternli tümörü olan hastalarda hayatta kalma oranı %82,8 iken, yüksek kontrastlanma paternli tümörü olan hastalarda %76,5'ti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,604$ ).



**Şekil 4.6.** Tümör hacmi için ROC eğrisi

Radyolojik tümör hacmi, izlem sonunda kaybedilen hastalarda, hayatta olan hastalara göre anlamlı şekilde büyüktü (sırasıyla  $349,8 \pm 390,8 \text{ cm}^3$ ,  $160,7 \pm 258,9 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0,030$ ). ROC eğrisi kullanıldığında  $110 \text{ cm}^3$  tümör hacmi %78 duyarlılık ve %65 özgüllük ile yaşayan ve ölen hastalar arasındaki ayrımı en iyi tayin eden kesim noktasıydı (EAA: 0,739;  $p < 0,030$ ) (**Şekil 4.6**).

Çapraz değerlendirmede; cinsiyet, yaş, tümörün yönü, başvuru yakınması, renal ven invazyonu, mikrovasküler invazyon, BT görüntülerindeki tümör nekrozu, perirenal heterojenite, perirenal vasküler heterojenite ve görsel kontrastlanma ile hayatta kalma oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

## Tümör Hacmi ile Diğer Prognostik Faktör İlişkisi

**Tablo 4.2'**de potansiyel prognostik belirteçlerin tümör hacmi ile arasındaki ilişkiler verilmiştir. Buna göre semptomatik grupta tümör hacmi anlamlı şekilde 110 cm<sup>3</sup>'ten büyüktü. Tümörün histolojik derecelendirilmesinde, grupların 110 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümör hacim oranları arasında anlamlı fark vardı (p<0,04). Bu oranlar düşük (1+2) evrede %30,3 iken, yüksek (3+4) %76,9 idi.

Çevredeki yapılara invazyonu bulunan ve bulunmayan hastaların 110 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümör hacim oranları perinefrik yağ invazyonunda, sırasıyla, %100 ve %35, sinüs yağ invazyonunda %60 ve %41,5, adrenal invazyonunda %100 ve %39,5, renal ven invazyonunda %100 ve %35 ve mikrovasküler invazyonda %72,7 ve %34,3'tü. Aradaki fark perinefrik yağ (p<0,03), adrenal (p<0,04), renal ven (p<0,003) ve mikrovasküler (p<0,025) invazyonu olan hastalarda anlamlı, sinüs yağ invazyonu olan hastalarda değildi (p=0,43).

Metastazı olan hastalarda 110 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümör hacim oranı %70 iken, metastazı olmayan hastalarda %36,1'di. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tümörün klinik evrelendirilmesinde 110 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümör hacim oranları arasında anlamlı fark vardı (p<0,002). Bu oranlar düşük (1+2) evrede %26,7 iken, yüksek (3+4) evrede %75'ti.

BT görüntülerinde nekroz bulunan ve bulunmayan hastaların 110 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümör hacim oranları sırasıyla %55,6 ve %0, perirenal heterojenitede bu durum, sırasıyla, %75 ve %32,4, perirenal vasküler heterojenitede %71,4 ve %20'yd. Aradaki fark tümör nekrozlu (p<0,002), perirenal heterojeniteli (p<0,010), perirenal vasküler heterojeniteli (p<0,001) hastalarda anlamlıydı. Tümörün görsel kontrastlanmasında 110 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümör hacim oranları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,108). Bu oranlar düşük kontrastlanmada %34,5 iken, yüksek kontrastlanmada %58,8'di

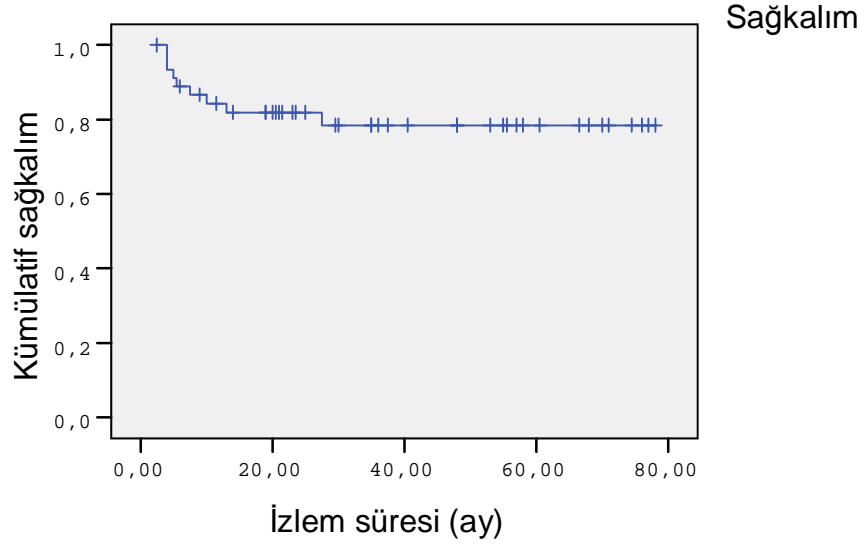
**Tablo 4.2.** Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Tümör Hacmi ile İlişkisi

Değişkenler	Tümör hacmi				Toplam		p
	≤110 cm <sup>3</sup>		> 110 cm <sup>3</sup>		Sayı	%	
	Sayı	%	Sayı	%			
<b>Toplam</b>	26	56,5	20	43,5	46	100,0	
<b>Başvuru yakınması</b>							<b>&lt;0,029</b>
Semptomatik	16	47,1	18	52,9	34	100,0	
Rastlantısal	10	83,3	2	16,7	12	100,0	
<b>Fuhrman</b>							<b>&lt;0,040</b>
Düşük (1+2)	23	69,7	10	30,3	33	100,0	
Yüksek (3+4)	3	23,1	10	76,9	13	100,0	
<b>Perinefrik yağ invazyonu</b>							<b>&lt;0,030</b>
Yok	26	65,0	14	35,0	40	100,0	
Var	0	0,0	6	100,0	6	100,0	
<b>Sinüs yağ invazyonu</b>							<b>0,430</b>
Yok	24	58,5	17	41,5	41	100,0	
Var	2	40,0	3	60,0	5	100,0	
<b>Adrenal invazyonu</b>							<b>&lt;0,040</b>
Yok	26	60,5	17	39,5	43	100,0	
Var	0	0,0	3	100,0	3	100,0	
<b>Renal ven invazyonu</b>							<b>&lt;0,003</b>
Yok	26	65,0	14	35,0	40	100,0	
Var	0	0,0	6	100,0	6	100,0	
<b>Mikrovasküler invazyon</b>							<b>&lt;0,025</b>
Yok	23	65,7	12	34,3	35	100,0	
Var	3	27,3	8	72,7	11	100,0	
<b>Metastaz</b>							<b>&lt;0,05</b>
Yok	23	63,9	13	36,1	36	100,0	
Var	3	30,0	7	70,0	10	100,0	
<b>Klinik Evre</b>							<b>&lt;0,002</b>
Düşük (1+2)	22	73,3	8	26,7	30	100,0	
Yüksek (3+4)	4	25,0	12	75,0	16	100,0	
							<b>&lt;0,002</b>

<b>Tümör nekrozu (BT)</b>							
Yok	10	100,0	0	0,0	10	100,0	
Var	16	444	20	55,6	36	100,0	
<b>Perirenal heterojenite (BT)</b>							<b>&lt;0,010</b>
Yok	23	67,6	11	32,4	34	100,0	
Var	3	25,0	9	75,0	12	100,0	
<b>Perirenal vask. het. (BT)</b>							<b>&lt;0,001</b>
Yok	20	80,0	5	20,0	25	100,0	
Var	6	28,6	15	71,4	21	100,0	
<b>Görsel kontrastlanma (BT)</b>							<b>0,108</b>
Düşük	19	65,5	10	34,5	29	100,0	
Yüksek	7	41,2	10	588	17	100,0	

## Genel Sağkalım Analizi

İzlem sonunda sağkalımı etkilediği düşünölen tüm değişkenler univariate (tek değişkenli) analizle değerlendirildi (**Tablo 4.4**). Yaşayan grupta en uzun yaşama süresi 78 ay, ölen grupta ise 27,5 aydı. Tüm hastalarda ortalama sağkalım süresi 63 ay olarak belirlendi. Kümülatif sağkalım oranları ise 5 yıl için %78,5'ti (**Şekil 4.7**).



**Şekil 4.7.** İzlem süresi ve kümülatif sağkalım eğrisi

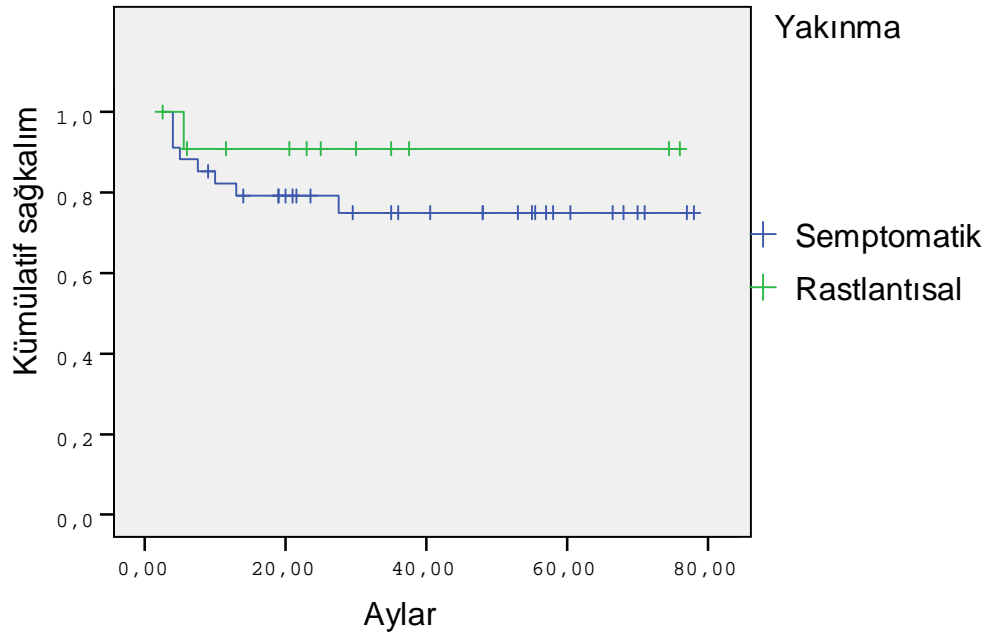
**Tablo 4.3**'te ölen hastaların prognostik faktörlerle ilişkisi sunulmaktadır. Ölen bir hastada Fuhrman derecesi düşük iken, tümör boyutu ve hacmi büyüktü. Patolojik evresi (T) düşük grupta olan 3 hastadan 2'sinde Fuhrman derecesi, tümör boyutu ve tümör hacmi belirgin yüksek olarak bulundu. Ayrıca diğer hastada ise tümör tipi sarkomatoid özellik göstermekteydi. Her üç hastada ise metastaz geliştirdi. Tanı anında metastazı olmayan bir hastada ise sonrasında nüks geliştirdi.



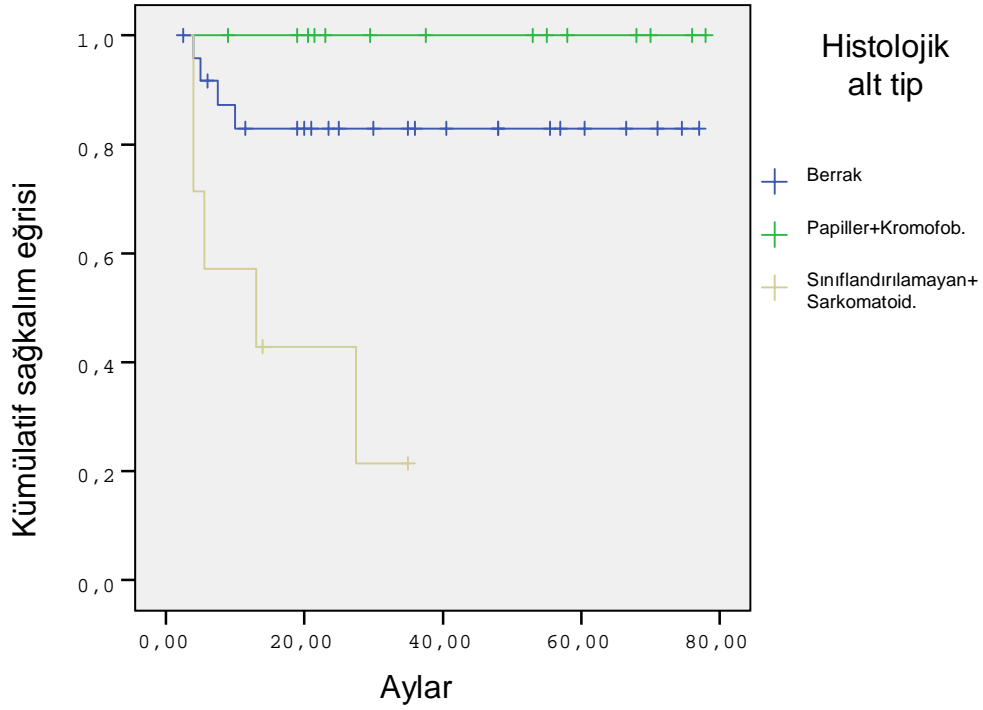
**Tablo 4.3.** Ölen Hastaların Prognostik Belirteçlerle İlişkisi

Olen	Hücre tipi	Fuhrman	Boyut	T	M	Evre	Hacim	Süre
1.	Sınıflandırılmayan	4	10 cm	T3a	+	4	110,2	4 ay
2.	Sarkomatoid	4	5 cm	T1b	+	4	22,8	4 ay
3.	Berrak	3	11 cm	T3a	+	4	459,3	5 ay
4.	Berrak	2	8 cm	T2	+	4	250,8	7,5 ay
5.	Sarkomatoid	4	13 cm	T3b	+	4	1307,9	13 ay
6.	Berrak	4	9,5 cm	T2	+	4	354,7	4 ay
7.	Sarkomatoid	4	4.5 cm	T3a	+	4	70,4	5,5 ay
8.	Berrak	3	8.5 cm	T3b	-	3	432,5	10 ay
9.	Sınıflandırılmayan	3	6.5 cm	T3b	+	4	144,3	27,5ay

Erkeklerle kadınlar arasında, sağkalım farkı izlenmedi ( $p=0,569$ ). 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %75,7 ve %85,7'di. Başvuruda semptomu olan hastalar ile rastlantısal olanlar arasında sağkalım farkı izlenmedi ( $p=0,356$ ) (**Şekil 4.8**). 5 yıllık sağkalım beklentisi semptomatik grupta %75 iken rastlantısal grupta %100'dü.

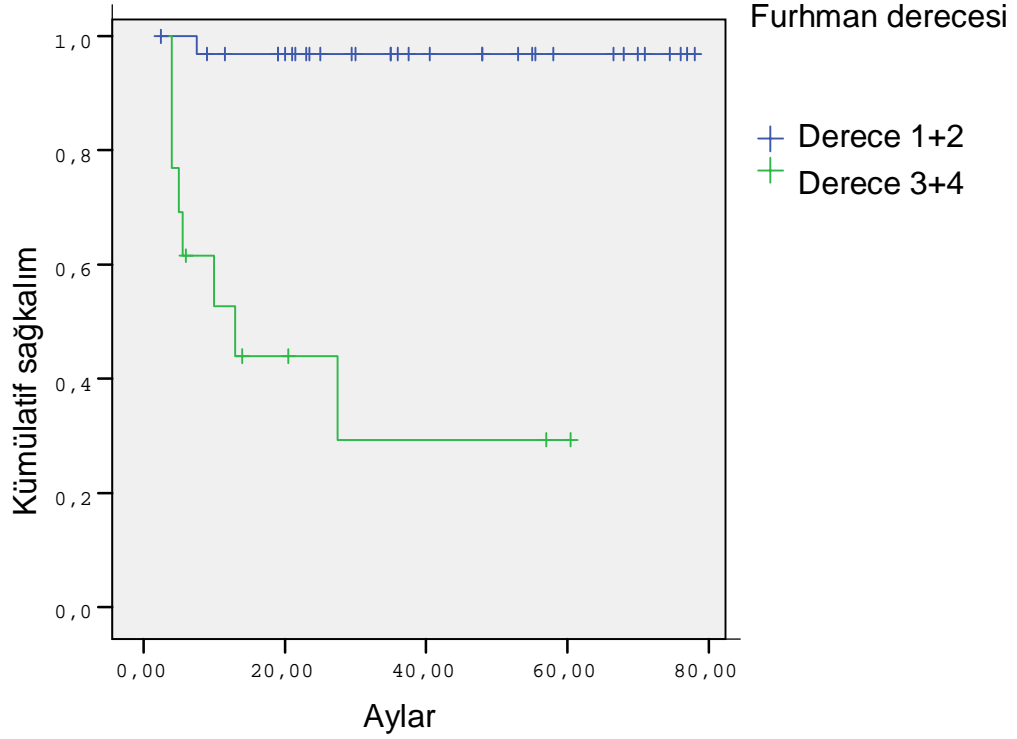


**Şekil 4.8.** Başvuru yakınmalarına göre sağkalım eğrisi



**Şekil 4.9.** Histolojik alt tiplere göre sağkalım eğrisi

Histolojik alt tiplere göre berrak hücreli tümörü olan hastalarla, papiller+kromofob hücreli ( $p=0,119$ ) kanseri olan hastalar arasında sağkalım farkı anlamlı bulunmadı. Fakat sınıflandırılmayan ve sarkomatoid tipte tümörü olan hastalar, berrak ( $p<0,005$ ) ve papiller+kromofob tipte ( $p<0,001$ ) tümörü olan hastalara göre sağkalım dezavantajına sahipti (**Şekil 4.9**).



**Şekil 4.10.** Fuhrman derecesine göre sağkalım eğrisi

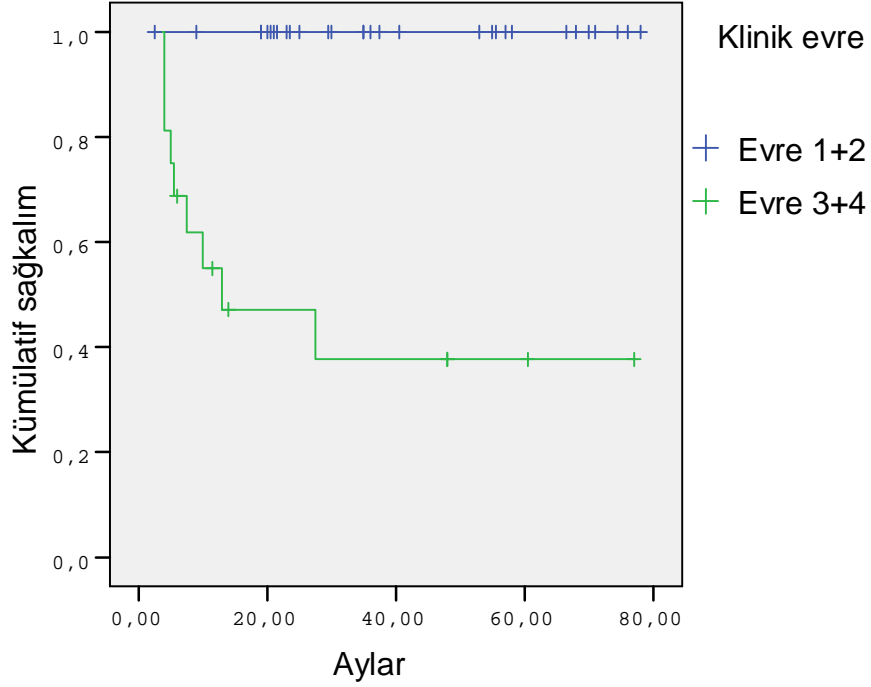
Fuhrman derecelemesine göre, düşük dereceli hastalar (1+2), yüksek dereceli hastalara (3+4) göre belirgin daha iyi sağkalıma sahipti ( $p < 0,001$ ) (**Şekil 4.10**).

Patolojik tümör boyutları, 4 cm'den küçük, 4-7 cm arası ve 7 cm'den büyük olarak ayrıldığında, 4 cm'den küçük olanlarla 7 cm'den büyük olanlar arasında sağkalım farkı olduğu izlenmişti ( $p < 0,008$ ). Diğer gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Patolojik tümör boyutları, 62,5 mm'den küçük ve 62,5 mm'den büyük olarak ayrıldığında, sağkalım farkı açısından anlamlı ilişki izlendi ( $p < 0,02$ ).

Perinefrik yağ, sinüs yağ ve adrenal invazyonu olan hastalar, invazyonu olmayan hastalara göre sağkalım dezavantajına sahipti (sırasıyla  $p < 0,002$ ;  $p < 0,007$  ve  $p < 0,001$ ). Ayrıca renal ven ve mikrovasküler invazyonun sağkalıma etkisi anlamlı değildi (sırasıyla  $p = 0,483$  ve  $p = 0,076$ ).

Patolojik evreye (T evre) göre değerlendirme yapıldığında, T1 tümörlü hastaların T3'e göre sağkalımı daha iyiydi ( $p<0,011$ ). T1 ile T2 ( $p=0,075$ ) ve T2 ile T3 ( $p=0,500$ ) tümörlü hastalar arasında ise anlamlı sağkalım farkı izlenmedi.

Metastazı olan ile olmayan arasında sağkalım farkına bakıldığında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ).



**Şekil 4.11.** Klinik evreye göre sağkalım eğrisi

Klinik evreye göre, düşük evreli hastalar (1+2), yüksek evreli hastalara (3+4) göre belirgin daha iyi sağkalıma sahipti ( $p<0,001$ ) (**Şekil 4.11**).

Tümör hacimleri  $110 \text{ cm}^3$ 'ten küçük ve  $110 \text{ cm}^3$ 'ten büyük olarak ayrıldığında, sağkalım farkı arasında anlamlı ilişki izlendi ( $p<0,032$ ).

Tek değişkenli analizde sağkalımı etkileyen parametrelerle yapılan çok değişkenli analizle, hastalığın prognozunu belirleyen bağımsız değişkenler araştırıldı. Sonuç olarak bu seride tümörün Fuhrman derecesi ve T evresi bağımsız prognostik değişken olarak bulundu (**Tablo 4.5**). Asıl araştırma konumuz olan tümör hacim değişkeni, BHK'li hastalarda prognozu etkilemesine rağmen bağımsız prognostik belirteç olarak saptanmadı.

**Tablo 4.4.** Genel Sağlık Analizi (Tek Değişkenli Analiz, Log Rank Testi)

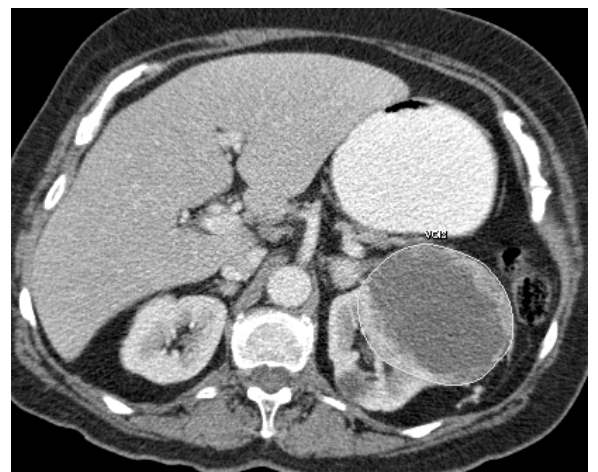
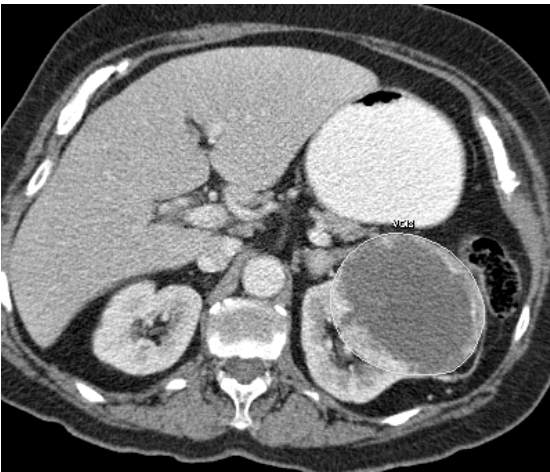
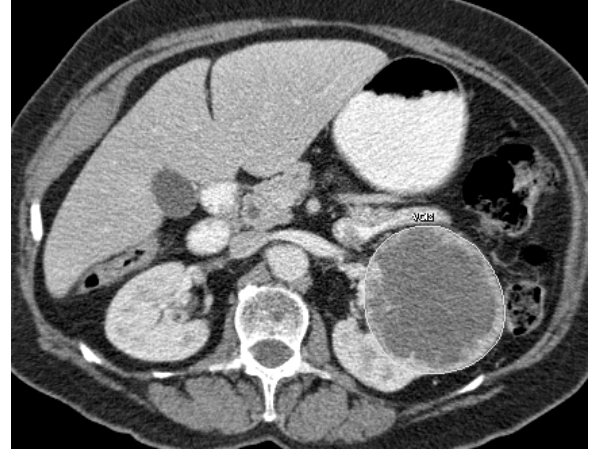
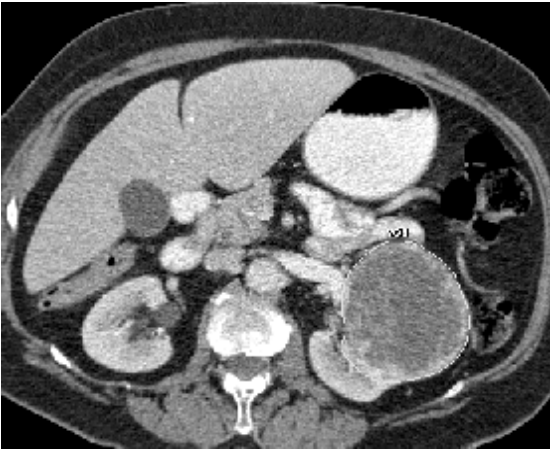
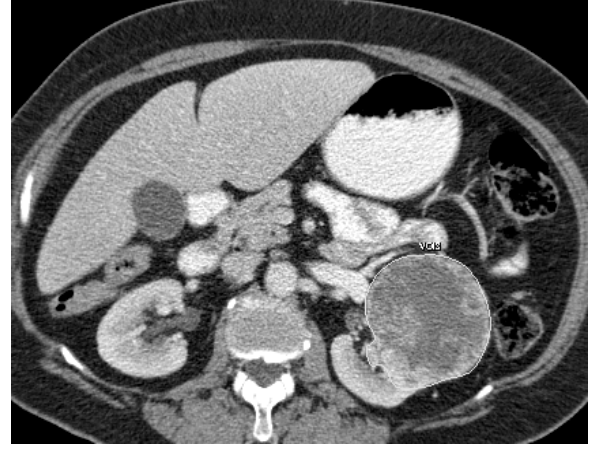
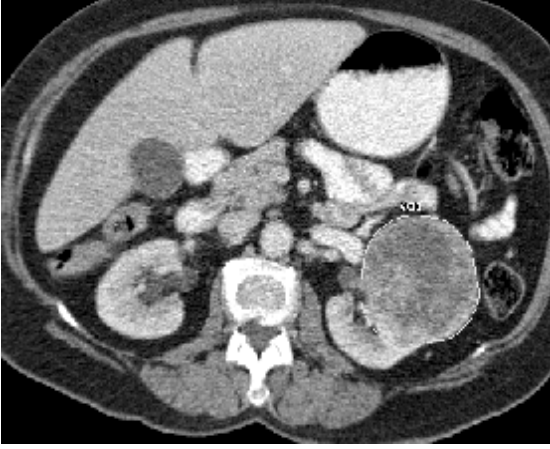
Değişkenler	Sayı	5 yıllık yaşam (%)±SD	Ortalama yaşam beklentisi (ay)	SD	Log rank p değeri
<b>Cinsiyet</b>					0,569
Erkek	32	75,7±0,081	61	5	
Kadın	14	85,7±0,094	66	6	
<b>Başvuru yakınması</b>					0,356
Semptomatik	34	75,0±0,078	61	5	
Rastlantısal	12	100,0	69	6	
<b>Hücre tipi</b>					<0,001
Berrak	25	82,9±0,078	-	-	
Papiller+Kromofob	14	100	-	-	
Sınıflandırılmayan + Sarkomatoid	7	21,4±0,178	13	9	
<b>Fuhrman</b>					<0,001
Düşük	33	96,7±0,031	76	2	
Yüksek	13	29,31±0,153	26	7	
<b>Patolojik boyut</b>					<0,02
≤62.5 mm	27	92,3±0,052	72	4	
>62.5 mm	19	59,9±0,123	51	8	
<b>Patolojik boyut</b>					<0,008
≤4 cm	16	100	-	-	
4-7cm	17	80,2±0,104	-	-	
>7 cm	13	53,8±0,138	-	-	
<b>Perinefrik yağ invaz.</b>					<0,002
Yok	40	87,0±0,054	69	4	
Var	6	25,0±0,204	23	7	
<b>Sinüs yağ invazyonu</b>					<0,007
Yok	41	83,6±0,062	67	4	
Var	5	30,0±0,239	10	2	
<b>Adrenal invazyon</b>					<0,001
Yok	43	85,4±0,055	68	4	
Var	3	0,0	13	7	
<b>Renal ven invazyonu</b>					0,483

Yok	39	80,5±0,068	65	5	
Var	6	66,7±0,192	55	13	
<b>Mikrovasküler invaz.</b>					0,076
Yok	35	83,7±0,068	67	4	
Var	11	62,3±0,150	50	10	
<b>Patolojik Evre</b>					<b>&lt;0,004</b>
pT1	27	96,2±0,038	75	3	
pT2	7	71,4±0,171	56	12	
pT3	12	45,7±0,155	42	10	
<b>Metastaz</b>					<b>&lt;0,001</b>
Yok	36	97,1±0,029	76	2	
Var	10	12,5±0,115	14	5	
<b>Klinik Evre</b>					<b>&lt;0,001</b>
Düşük (1+2)	30	100	-	-	
Yüksek (3+4)	16	37,7±0,135	5	1,3	
<b>Nekroz</b>					0,101
Yok	10	100			
Var	36	73,0±0,078			
<b>Tümör hacmi</b>					<b>&lt;0,032</b>
≤110 cm <sup>3</sup>	26	92,0±0,054	72	4	
>110 cm <sup>3</sup>	20	62,2±0,117	52	8	

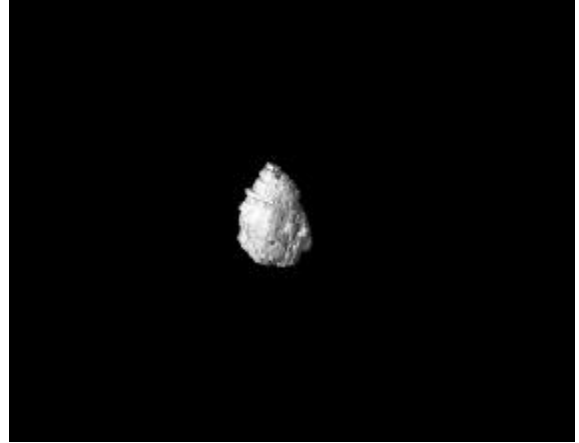
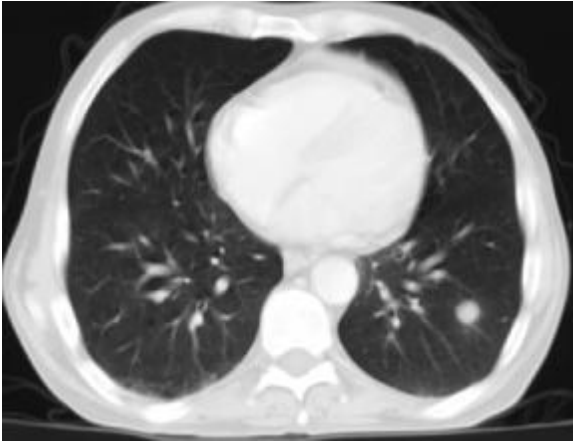
**Tablo 4.5.** Çok Değişkenli Genel Sağkalım Analizi

<b>Değişken</b>	<b>Kategori</b>	<b>p değeri</b>
<b>Fuhrman</b>	Düşük-Yüksek	<b>&lt;0,003</b>
<b>T evresi</b>	T1-2-3-4	<b>&lt;0,035</b>
Tümör hacmi	≤110,>110 cm <sup>3</sup>	0,197
Histolojik tip	(Berrak) – (papiller ve kromofob) – (Sınıflanamayan +sarkomatoid)	0,883
Klinik Evre	Düşük-Yüksek	0,885

## 5. OLGU ÖRNEKLERİ

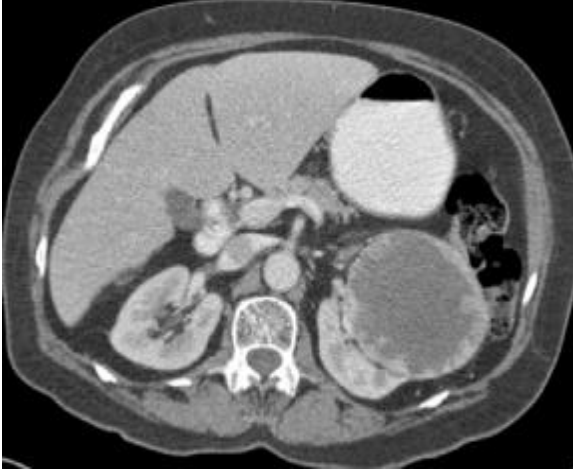


**Resim 1.** Hacim ölçümü, iş istasyonunda tümörün tüm sınırlarını düzgün olarak içerecek şekilde işaretleyiciler ile belirlenmesi ile yapılmaktadır. Her kesitin yüzey alanı otomatik olarak hesaplanıp kesit kalınlığı ile çarpılarak hacim hesaplanmaktadır.

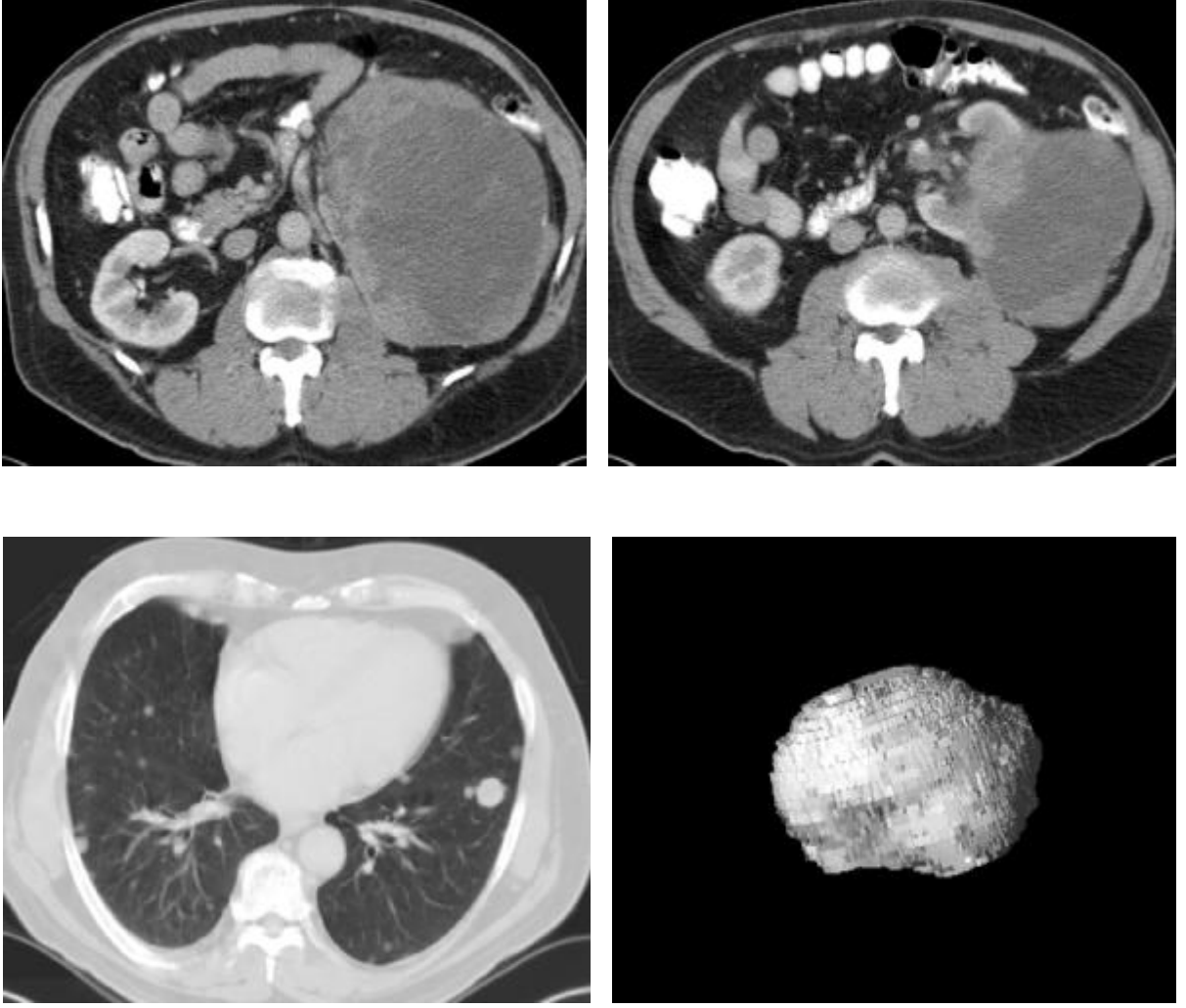


**Resim 2.** Berrak hücreli tipte, derece 3, çapı 11 cm, hacmi 459 cm<sup>3</sup>, sürrenale ve akciğere metastazı olan, T3AN0M1, klinik evresi 4 olan hastanın görüntüleri. Hastanın tanı sonrası yaşam süresi 5 aydır.

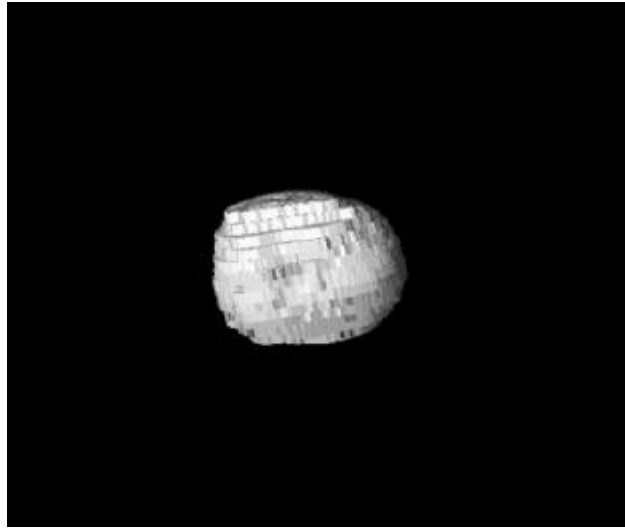
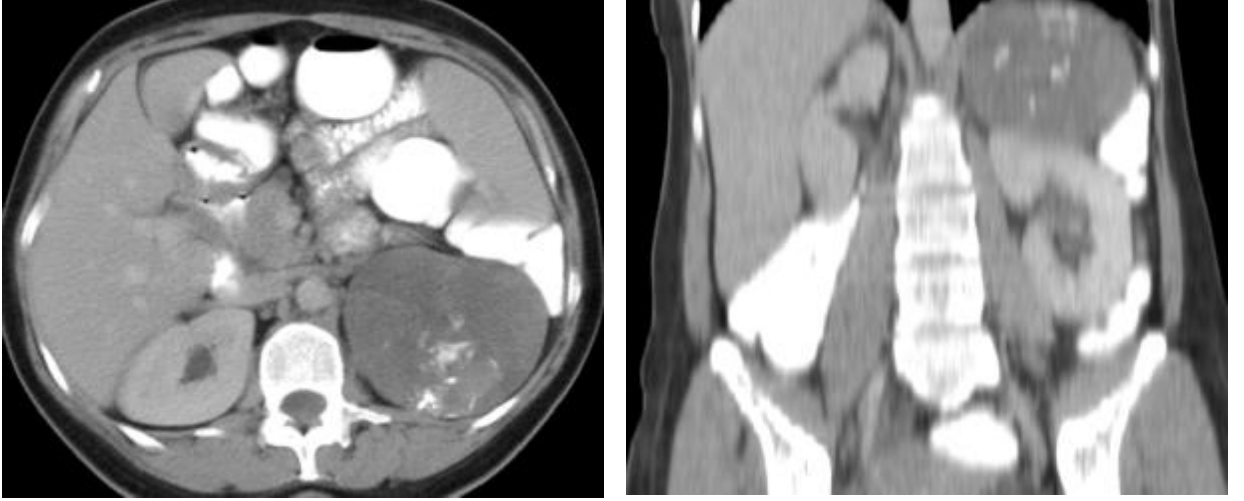




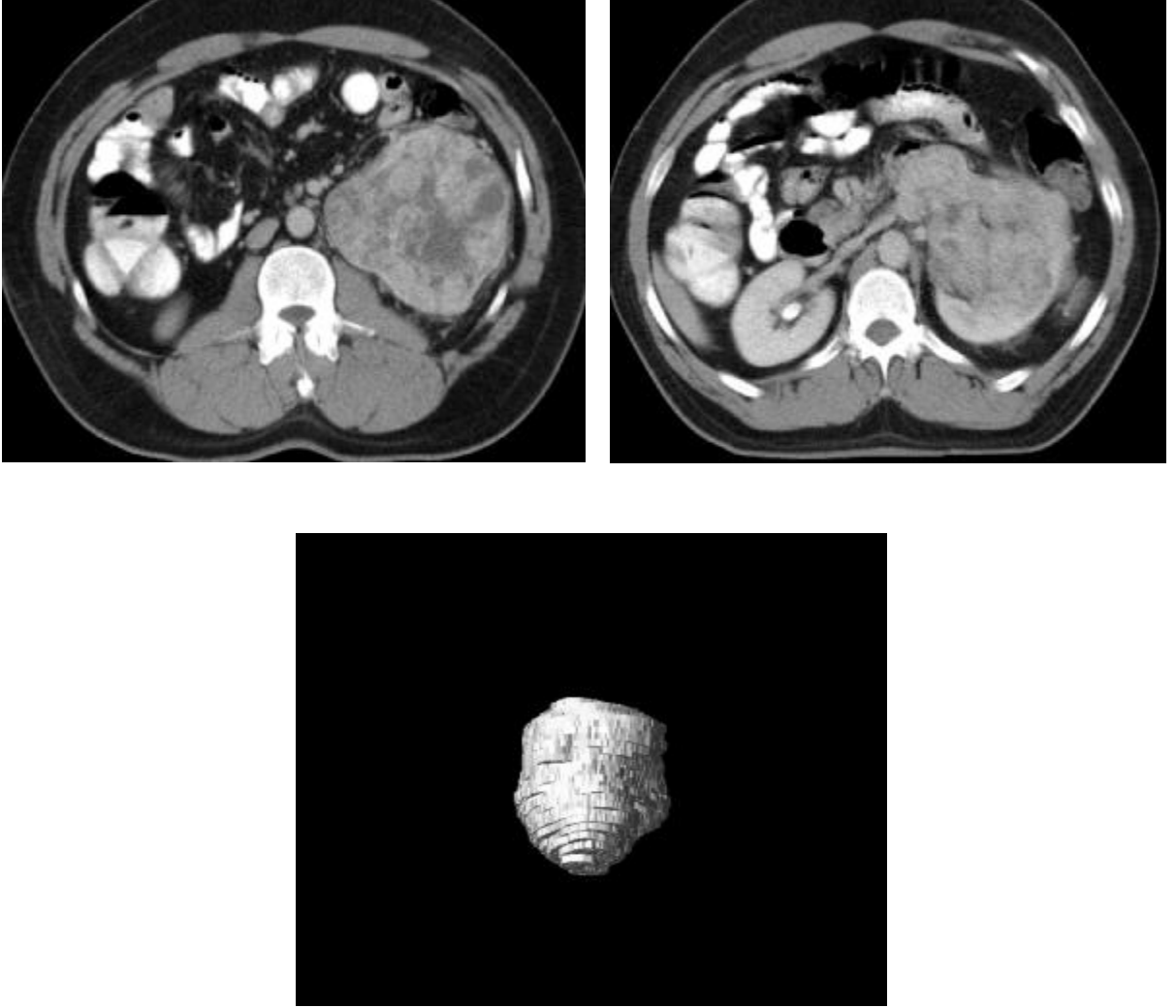
**Resim 3.** Berrak hücreli tipte, derecesi 2, çapı 8 cm, hacmi 250 cm<sup>3</sup>, akciğere metastazı olan, T2N2M1, klinik evresi 4 olan hastanın görüntüleri. Hastanın tanı sonrası yaşam süresi 7,5 aydır.



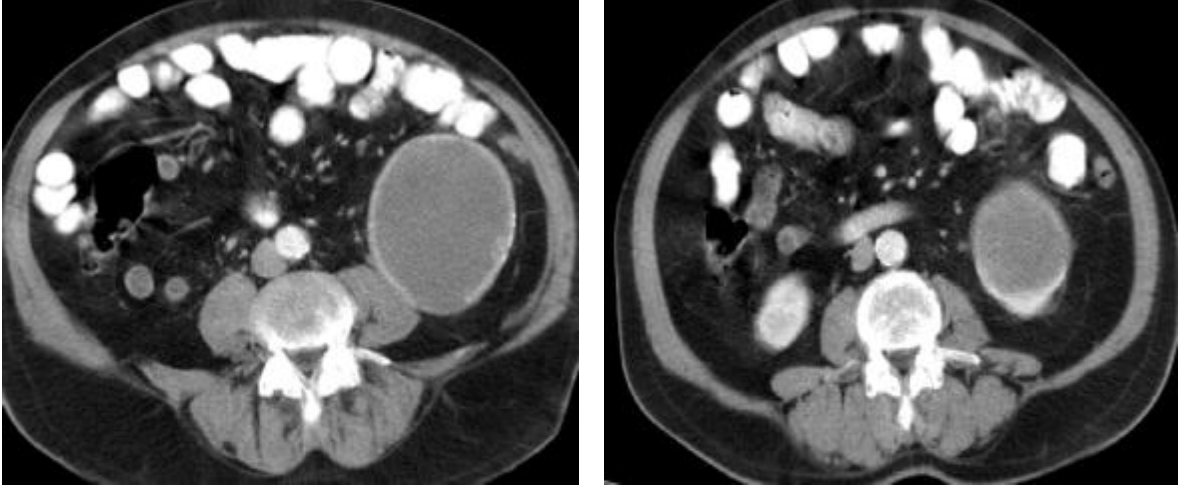
**Resim 4.** Sarkomatoid özellik gösteren, derecesi 4, çapı 13 cm, hacmi 1308 cm<sup>3</sup>, akciğer metaztazı olan, T3BN0M1, klinik evresi 4 olan hastanın görüntüleri. Hastanın tanı sonrası yaşam süresi 13 aydır.



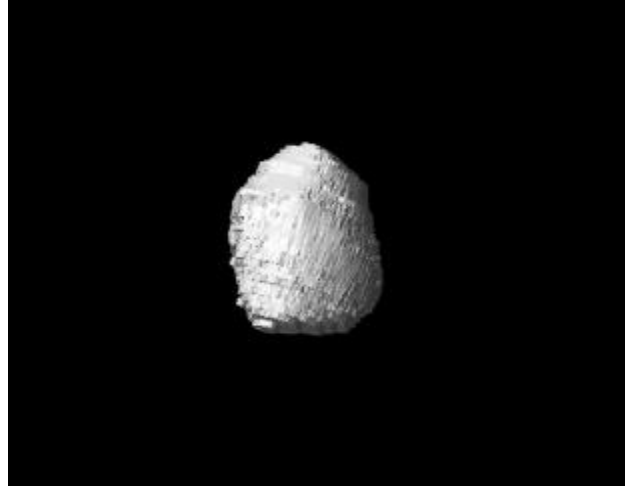
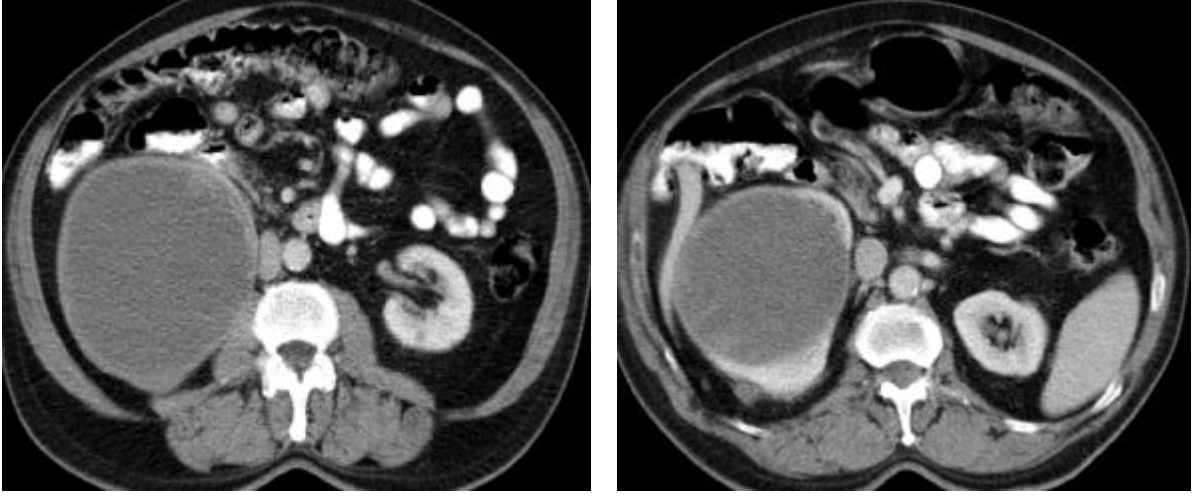
**Resim 5.** Papiller hücreli tipte, derecesi 2, çapı 10 cm, hacmi 292 cm<sup>3</sup>, metastazı olmayan, T2N0M0, klinik evresi 2 olan hastanın görüntüleri. Hasta 76 ay izlemde yaşıyor.



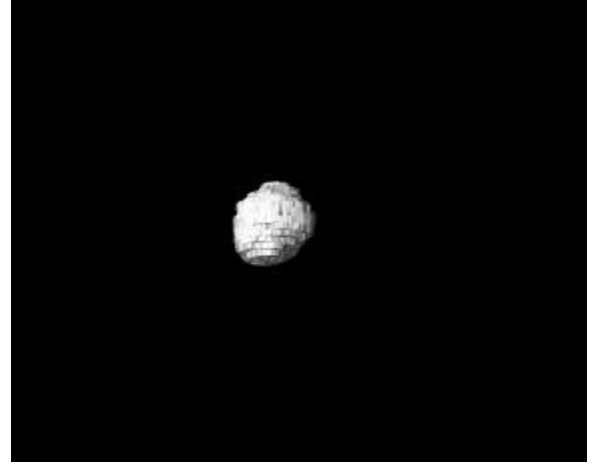
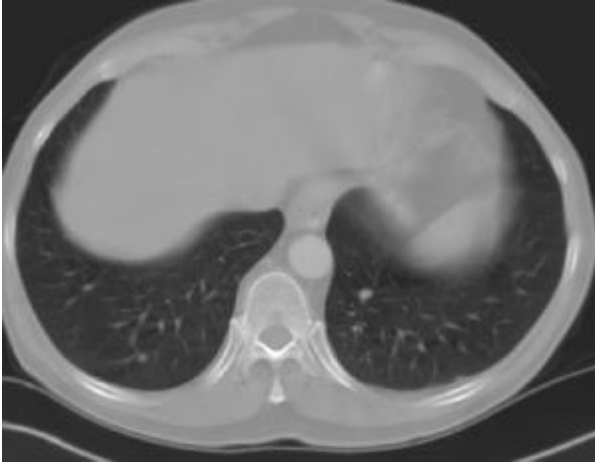
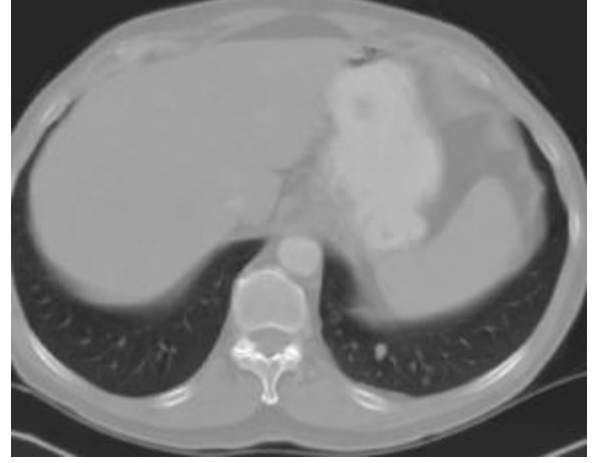
**Resim 6.** Berrak hücreli tipte, derecesi 2, çapı 10 cm, hacmi 852 cm<sup>3</sup>, metastazı olmayan, renal ven invazyonu bulunan, T3bN0M0, klinik evresi 3, hastanın görüntüleri. Hasta 77 aylık izlem süresi içerisinde yaşıyor.



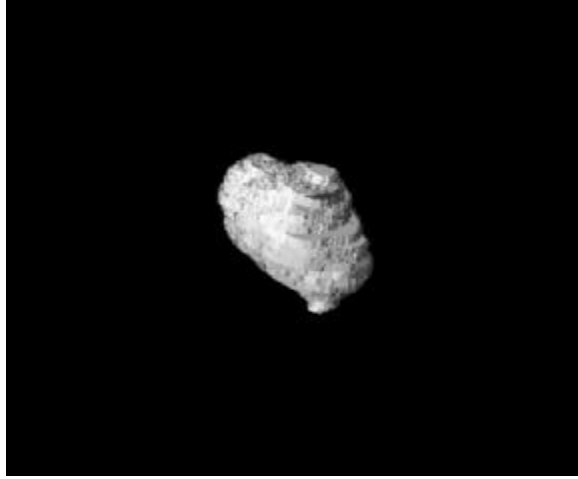
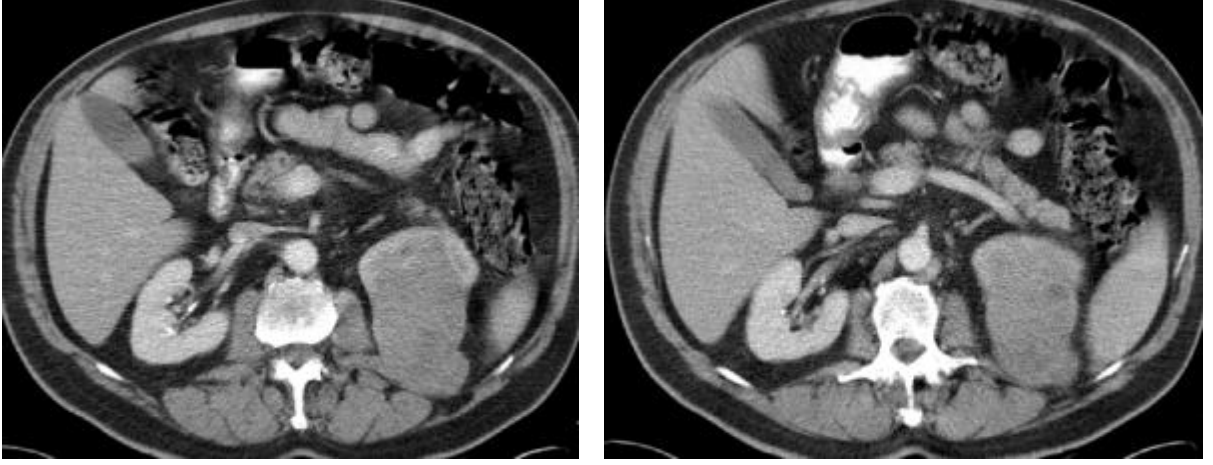
**Resim 7.** Kromofob hücreli tipte, derecesi 2, çapı 9 cm, hacmi 398 cm<sup>3</sup>, metastazı olmayan, T2N0MO, klinik evresi 2 olan hastanın görüntüleri. Hasta 21,5 aylık izlem süresi içerisinde yaşıyor.



**Resim 8.** Sınıflandırılmayan hücreli tipte, derecesi 2, çapı 13 cm, hacmi 1290 cm<sup>3</sup>, metastazı olmayan, T2NOMO, klinik evresi 2 olan hastanın görüntüleri. Hasta 35 aylık izlem süresi içerisinde yaşıyor.



**Resim 9.** Berrak hücreli tipte, derecesi 2, çapı 6,5 cm, hacmi 190 cm<sup>3</sup>, metastazı olan, T3aNoM1, klinik evresi 4 olan hastanın görüntüleri. Hasta 48 aylık izlem süresi içerisinde yaşıyor.



**Resim 10.** Sarkomatoid özellik gösteren, derecesi 4, çapı 7 cm, hacmi 278 cm<sup>3</sup>, metastazı olmayan, T3bN0M0, klinik evresi 3 olan hastanın görüntüleri. Hasta 14 aylık izlem süresi içerisinde yaşıyor.



## **6.TARTIŞMA**

BHK, erişkin solid tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan en kapsamlı epidemiyolojik çalışma 1993-1994 yıllarında İzmir'de yapılandır (20). Buna göre BHK için erkeklerde yıllık kanser hızı 2,6; kadınlarda 1,3'tür (Erkek/kadın oranı=2). Bu oranlar Avrupa'da sırasıyla erkekler için 13,8 ve kadınlar için 6,3'tür. Yani erkek/kadın oranı ülkemizde ve Avrupa'da çok benzer olmasına rağmen (yaklaşık 2), yıllık kanser hızı ülkemizde 4 kat kez daha azdır. Amerika'da her yıl 30.000 yeni vaka ve Avrupa'da her yıl 20.000 yeni vakaya tanı konmaktadır (30). Tanı yaşı 50 ile 70 arasında değişmekle birlikte, erkeklerde 2 kat daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda, literatürle paralel olarak erkek/kadın oranı 2,3 (32/14) olarak bulunmuştur. Ayrıca cinsiyetler arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,55$ ).

Son yıllarda, özellikle batın kökenli rahatsızlıkları araştırmak üzere USG ve BT'nin fazlaca kullanılmaya başlanmasıyla rastlantısal böbrek tümörü yakalama oranı gittikçe artmaktadır. Eskiden böbrek tümörlerine hematüri, yan ağrısı ve palpe edilen kitle nedeniyle tanı konurken, son zamanlarda görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak tanı konmaktadır. Literatürde böbrek tümörlerinde rastlantısal tanı ile ilgili %15 ile %70 arasında oranlar verilmektedir (31,33) Bizim serimizde bu oran %26,1'dir. Ayrıca başvuru yakınmaları arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,254$ ).

### **Histolojik Tip ve Sarkomatoid Özellik**

BHK'nin 4 ana tipinden biri olan berrak hücreli kanser en yaygın görülendir ve tüm vakaların %70-80'ini oluşturur. Papiller ve kromofob BHK vakaların sırasıyla %10-20'sini ve %5'ini oluşturur. Pek çok büyük çalışma kromofob BHK'si olan hastaların mükemmel bir prognozu olduğunu ve BHK'nin diğer tiplerinden tüm sağkalım oranlarının daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır (97, 120, 121). Uzun süre BHK'nin bir tipi olarak düşünülmemeyen sarkomatoid değişken, BHK hastalarının %5'den azını temsil etmektedir. BHK'nin yüksek dereceli formu olup sonuçları kötüdür (122). Sarkomatoid özellikler BHK'nin histolojik değişkenlerinin her birinde görülebilir. Bizim serimizin ise %54,3'ünü berrak tip, %15,2'sini kromofob tip,

%15,2'sini papiller tip, %6,5'ini sınıflandırılmayan tip oluşturmaktadır. Hastaların %8,7'sinde sarkomatoid bileşen bulunmuştur.

Perolta-Venturina ve arkadaşları, son zamanlarda sarkomatoid özellikler için yapmış oldukları çalışmalarında, BHK'nin 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %22 ve %13 olarak saptamışlardır (123). Mayo klinikte radikal nefrektomi yapılan 2385 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve berrak BHK, papiller ve kromofob BHK ile karşılaştırıldığında hastalık spesifik sağkalım oranının daha kötü olduğu ve 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımlarının sırasıyla %69, %87 ve %87 olduğu ortaya konmuştur (96). Ancak cerrahi rezeksiyon yapılan 4063 BHK hastasından oluşan uluslararası ve çok merkezli yeni bir çalışmada, kromofob BHK'li hastaların prognozunun berrak ve papiller BHK'li hastalara göre daha iyi olduğu ancak çok değişkenli analizinde tümörün evre ve derecelendirmesi yapıldıktan sonra tüm tiplerin sağkalımlarının eşit olduğu, histolojik tiplerin sağkalımı etkileyen prognostik bir faktör olmadığı söylenmiştir (124).

Bizim çalışmamızda, sınıflandırılmayan ve sarkomatoid tipleri içeren gruptaki hastaların %71,4'ünün ölmüş olduğu belirlenmiştir. Bu değer çalışmadaki diğer gruplara göre belirgin yüksektir. Papiller ve kromofob grubundaki hastalarımızdan ise hiçbirinin ölmediği saptanmıştır. Sınıflandırılmayan+sarkomatoid tiplerden oluşan grup hem berrak hücreli grubundan ( $p<0,005$ ) hem de papiller+kromofob hücreli grubundan ( $p<0,001$ ) daha kötü sağkalıma sahiptir. Ancak berrak tip ile papiller ve kromofob tipler arasında sağkalım açısından fark saptanmamıştır ( $p=0,119$ ). Çalışmamızda 3 yıllık sağkalım oranları berrak tip grubunda %82,9, papiller+kromofob grubunda %100 ve sınıflandırılmayan + sarkomatoid grubunda %21,4 olarak saptanmıştır. BHK'nin farklı histopatolojik tiplere ayrışması böbrek tümörlerinin seyri hakkında faydalı bilgiler vermekte ve yaşam beklentilerini ciddi şekilde etkileyen bir parametre olduğu şüphe götürmemektedir.

### **Nükleer Derece**

Derecelemenin bir değişken olarak alındığı çalışmalarda neredeyse bütün histopatolojik tümör derecelendirme sistemlerinin bağımsız prognostik değeri vardır. Fuhrman derecesine göre 5 yıllık sağkalım oranları derece 1'den 4'e kadar

sırasıyla %65-76, %30-72, %21-51, %10-35 arasındadır (58). Akdoğan'ın yapmış olduğu bir çalışmada bu oranlar sırasıyla %97; %95,7; %48,5 ve %24,6 olarak bulunmuştur (125). Tsui ve arkadaşları, tümör derecesi ile 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve derecesi 1, 2 ve 3-4 olanların sırasıyla sağkalım oranlarının %89, %65 ve %46,1 olduğunu bulmuşlardır. Dahası T1 tümörü olan 1,2,3 ve 4 derecedeki hastaların hastalık spesifik sağkalım oranlarını %91, %83, %60 ve %0 olarak saptamışlardır. Bu durum BHK'de aynı anatomik evredeki hastalarda histolojik derecenin etkili bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir (95). Bizim çalışmamızda da, Fuhrman dereceleme sistemi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,001$ ). 5 yıllık sağkalım oranları düşük derecede (1 ve 2) %96,7 iken; yüksek derecede (3 ve 4) %69,2'dir.

### **TNM Evreleme Sistemi**

**Evre:** Günümüzde tümörün anatomik uzanımı, birçok tümör için olduğu gibi BHK için de en önemli prognostik faktördür. Evrelemede kullanılan iki sistemden TNM, sağkalım analizini daha iyi değerlendirmesi ve bulguları daha ayrıntılı olarak incelemesi nedeni ile Robson sınıflamasına göre daha yaygın kullanılmaktadır. Hacettepe'de 1990 ile 2003 arasında nefrektomi yapılan 335 hastanın değerlendirildiği seride, evre en önemli bağımsız prognostik belirteç olarak bulunmuştur. 5 yıllık spesifik sağkalım oranları evre 1'den evre 4'e kadar sırasıyla %94,8; %85,9; %59,7; %17,9 olarak verilmiştir.(125). TNM'ye göre evre 1'den 4'e kadar 5 yıllık sağkalım oranları literatürdeki geniş serilerde sırayla; %91-100, %74-96, %59-70, %16-32 arasında bildirilmiştir (33,125).

Bizim çalışmamızda da düşük ve yüksek evrelerin sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Düşük evreli grupta izlem süresi içerisinde hiç ölüm olmamıştır. Serimizde, 5 yıllık sağkalım oranları, düşük evreli hastalarda (evre 1+2) %100, yüksek evreli hastalarda (evre 3+4) %37,7 olarak bulunmuştur.

**Tümör boyutu:** Primer tümör büyüklüğü TNM sınıflama sisteminin anahtar bileşeni ve BHK'nin en önemli prognostik faktörlerden biridir. Çalışmalar, sağkalımın tümör büyüklüğü ile değiştiğini ve <5 cm, 5-10 cm ve >10 cm olan tümörlerin 5 yıllık

sağkalımlarının sırasıyla %84, %50, %0 olduğunu göstermektedir (126). 1997 yılında T1 evresindeki tümörün büyüklüğünün kesim değeri 2,5 cm'den 7 cm'ye çıkarıldığında tartışmalara neden olmuştur (127). Çok yönlü birçok çalışma parsiyel ya da radikal nefrektomi kriterleri için T1 evresindeki en uygun tümör büyüklüklerini değerlendirmiş ve 4,5 cm; 5 cm; 5,5 cm; 8 cm; 10 cm'yi kesim noktası olarak önermişlerdir. Bu çalışmalar en uygun kesim noktasında anlaşamamasalar da, tümör büyüklüğünün prognozu belirleyen bir faktör olduğu konusunda hemfikirdirler. Daha küçük tümörlerde parsiyel nefrektomi kullanımının ana görüş olması ve yaygınlığının artması T1 kesim değerinin sadece prognostik açıdan önemli olmadığını, aynı zamanda parsiyel nefrektominin uygulanması için de gerekli olduğunu göstermektedir. Hafez ve arkadaşları, BHK hastalarda parsiyel nefrektomi yapılabilmesi için en uygun kesim değerini belirlemeye çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada tümör büyüklüğü  $\leq 4$  cm olan hastaları T1 olarak nitelendirip, bunlara parsiyel nefrektomi yapılmasının daha büyük tümörü olanlara göre sağkalımlarının daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (128). Geçmiş 10 yıldan daha öncesinde, büyük çalışmalardan elde edilen bulgular;  $< 4$  cm olan renal tümörlerin parsiyel nefrektomi ile tedavi edilmesinin güvenilirliğini ve etkinliğini göstermektedir. Son olarak 2002 TNM sisteminde T1 kategorisi kesim değeri 4 cm alınarak T1a ve T1b olarak değiştirilmiştir. Çok sayıda araştırmacı, tümör büyüklüğüne dayanan sınıflandırma ile T2 tümörlerinin prognostik doğruluğunu daha da geliştirmek için girişimde bulunmuşlardır. Frank ve arkadaşları, T2 tümörü olan 544 hastayı incelemiş ve tümör büyüklüğü  $> 10$  cm olanların, tümör büyüklüğü 7-10 cm arasında olanlara göre daha agresif olduğunu ortaya koymuştur (84). Son olarak yapılan çok merkezli bir çalışmada, BHK T2 evresinde 706 hasta çalışmaya alınmış ve tümör büyüklüğü  $> 11$  cm olanların tümör büyüklüğü 7-11 cm arasında olanlara göre metastaz bulunma ihtimalinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Tümör büyüklüğü kesim değeri 11 cm'ye göre olan sınıflamada, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarına bakılmış ve T2 tümörde  $\leq 11$  cm olanların sırasıyla %73 ve %49 olarak bulunmuştur. T2 tümörde  $> 11$  cm olanların ise sırasıyla %57 ve %49 olarak bulunmuştur (85). Hacettepe'de 1990 ile 2003 arasında cerrahi yapılan 335 hastanın değerlendirildiği çalışmada lokalize hastalıkta tümör boyutları 4 cm'den küçük, 4-7 cm arası ve 7 cm'den büyük olarak ayrıldığında; 4 cm'den küçük olanlar ile 4-7 cm arası olanlar arasında sağkalım farkı olmadığı

görülmüştür. Lokal ileri ve metastatik hastalık grubu dahil edildiğinde bu üç grup belirgin sağkalım farkı göstermiştir. 5 yıllık sağkalımları ise sırasıyla %100, %77,3, %60,4 olarak bulunmuştur (125).

Bizim çalışmamızda, ROC eğrisi kullanıldığında 62,5 mm tümör boyutu yaşayan ve ölen hastalar arasındaki ayrımı en iyi tayin eden kesim noktasıdır. Bu değer göz önüne alınarak sağkalım analizi yapıldığında bu fark anlamlı bulunmuştur. Bizim serimizde tümör boyutları 4 cm'den küçük, 4-7 cm arası ve 7 cm'den büyük olarak ayrıldığında 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %80,2, %53,8 olarak bulunmuştur. Tümör boyutu >7 cm olan hastaların prognozu, ≤4 cm olanlara göre daha kötü bulunmuştur. Tümör boyutu ≤4 cm olan hastalar ile 4-7 cm arasında olan hastalar ve tümör boyutu 4-7 cm arasında olan hastalar ile >7 cm olan hastalar arasındaki sağkalım fark anlamlı bulunmamıştır. Patolojik tümör boyutları ile BT'yle ölçülen boyutlarının uyumlu bulunması, BT ile saptanan tümör boyutunun, nefron koruyucu cerrahi planlanan hastalarda güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

***Perinefrik/Renal sinüs yağ invazyonu:*** T3 evresindeki 5 yıllık hastalığa spesifik sağkalım oranı %37-67 arasındadır. Öyle ki bu durum renal kapsülün dışındaki tümör yayılımını kapsayan çeşitli klinik durumları içine alır (95,129). Perinefrik ve sinüs yağ invazyonu, her ikisi birden T3a olarak sınıflandırılır. BHK'li hastaların sağkalımına yağ invazyonunun etkisi iyi bir şekilde belirlenmiştir. Bununla birlikte, farklı yağ invazyonu lokalizasyonları farklı prognozların göstergesidir (129). Thompson ve arkadaşları, perinefrik yağ invazyonu olan 163 hastayı ve sinüs yağ invazyonu olan 43 hastayı incelemişlerdir. Renal sinüs yağ invazyonu olan hastaların, perinefrik yağ invazyonu olan hastalara göre BHK'dan ölüm olasılığının 1,6 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca renal yağ tutulumu ve venöz tümör trombüsü olan hastaların BHK'den ölüm riskinin arttığı görülmüştür (86). Leibovich ve arkadaşları, perinefrik ya da sinüs yağ doku invazyonu bulunan T3b'deki 422 hastanın BHK'den ölüm oranının, yağ invazyonu olmayan hastalardan 1,87 kat fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (87). Sidiqui ve arkadaşları, tümör büyüklüğünden bağımsız olarak, perinefrik ve renal sinüs yağ invazyonu ile BHK'den ölüm arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (88). T3a hastalığı olan hastaları tümör büyüklüğüne göre 3 alt tipe ayırmışlar ve bunları T1a, T1b, T2 tümörlerdeki tümör büyüklükleri ile karşılaştırmışlardır. Yağ invazyonu

olan ve tümör büyüklükleri  $\leq 4$  cm, 4-7 cm,  $>7$  cm olan hastaların, yağ invazyonu olmayanlarla BHK'dan ölüm oranı açısından karşılaştırıldığında sırasıyla 6,15; 4,13; 2,12 kat fazla olduğunu saptamışlardır (88). Lam ve arkadaşları, yağ tutulumu olan T3a tümörü bulunan 623 hastadan oluşan uluslararası çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, tümör büyüklüğü  $\leq 7$  cm olan T2N0M0 ve T3aN0M0 olan hastaların hastalığa bağlı sağkalımlarının arasında fark olmadığı ancak her iki 2 grubunda sağkalım oranının T3aN0M0 ve tümörü 7 cm'den büyük olanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca çok değişkenli analizler, tümör büyüklüğü  $>7$  cm olan T3a evresindeki hastaların BHK'den ölüm riskinin T2 ve T3a evresinde büyüklüğü  $\leq 7$  cm olanlara göre 1,36 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca tümör büyüklüğü  $>7$  cm olan T3a evresindeki hastalarla T3b evresindeki hastaların prognozlarının benzer olduğunu saptamışlardır (130).

Çalışmamızda ise, perinefrik ( $p<0,002$ ) ve sinüs ( $p<0,007$ ) yağ invazyonu olan hastaların prognozu, olmayan hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Çalışılan seri dar olmakla birlikte, perinefrik ve sinüs yağ invazyonu olan hastaların, invazyonu olmayanlara göre ölüm oranı sırasıyla 6,2 ve 5,7 kat daha fazladır.

**Adrenal bez invazyonu:** BHK tanısı olan çok az hastada tanı konulduğu sırada aynı taraflı adrenal bez invazyonu da saptanmıştır. 2002 TNM sisteminde perirenal yağ dokusunu tutan ancak gerota fasiasına yayılmayan, adrenal bez invazyonu olan hastalar T3a grubuna dahil edilmektedir. Son çalışmalar, adrenal beze doğrudan yayılmış hastaların sadece perirenal yağ dokusuna yayılımı olanlara göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermektedir. Han ve arkadaşları, öncelikle adrenal tutulumu olan hastaların ortalama sağkalımlarını 12,5 ay, 5 yıllık hastalık spesifik sağkalımlarının %0 olduğunu, oysaki perinefrik yağ tutulumu olan ancak adrenal tutulumu olmayan hastaların ortalama sağkalımlarının 36 ay ve 5 yıllık sağkalımlarının %36 olduğunu saptamışlardır. Ayrıca T3a evresinde ve adrenal tutulumu olan hastaların sağkalımı T4 evresinde olanlardan daha iyi değildir. Çok değişkenli analizde ise, adrenal invazyonun kötü prognozun bağımsız bir belirteci olduğunu ortaya koymuşlardır (89). Direkt adrenal invazyonu olan hastaların, olmayanlara göre daha kötü evrede olduğu görülmüştür (131). Diğer çalışmalarda, doğrudan adrenal tutulumu olan hastaların, T4 hastalığı olan hastalarla benzer

sonuçları olduğu ortaya konmuştur. Paul ve arkadaşları, adrenal metastazı olan renal tümörlü hastaların sonuçlarını değerlendirmişler, hematojen yolla adrenal bez tutulumu olan 21 hastanın ortalama sağkalımlarının 15 ay olduğu ve adrenal bez tutulumu olmayan 339 hastanın sağ kalımlarını ise 84 ay olarak saptamışlardır (132). Adrenal bezde metastazı bulunan hastalar M1 olarak tanımlanır ve kötü prognoza sahiptir. Ancak bugüne kadar direk yayılıma karşılık hematojen yolla olan aynı taraflı adrenal tutulumun prognostik önemi hakkında hiç bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda, adrenal invazyonu olan hastaların prognozu, olmayanlara göre daha kötüdür ( $p<0,001$ ). Serimizdeki adrenal invazyonu olan hastaların tümü ölmüştür. Ortalama sağkalım süresi adrenal invazyonu olanlarda 13 ay iken, olmayanlarda 67 aydır. Buna göre 5 yıllık sağkalım oranı adrenal invazyonu olanlarda %0 iken, olmayanlarda %85,4'tür.

**Renal ven invazyonu:** Yeni tanı almış hastaların %4-9'unda BHK venöz sisteme invaze olur. 1997'de diyafram üstündeki VKİ tümör trombüsü önceden T4 iken, T3c olarak değişmiş ve diyaframın altında trombüs tutulumu olan ve önceden T3c iken, renal ven tutulumu ile beraber T3b olarak değiştirilmiştir. Çoğu çalışmada VKİ ve renal ven tutulumuna bağlı sağkalım arasında önemli farklar bulunmamıştır. Ancak buna rağmen son zamanlarda renal ven tutulumu olan hastaların VKİ tutulumu olanlara göre sağkalımlarının daha iyi olduğu ileri sürülmektedir (81). Moinezadeh ve Libertino, nefrektomi ve tümör trombektomisi yapılan 153 hastayı değerlendirmişler ve renal ven tutulumu olan hastaların sağkalımlarının, VKİ tutulumu olanlara göre daha iyi olduğunu saptamışlardır (90). Kim ve arkadaşları, nefrektomi ve renal ven tümör trombektomisi yapılan 226 hastayı ve nefrektomi ile birlikte VKİ tümör trombektomisi yapılan 654 hastayı karşılaştırmışlardır. N0M0 BHK'si olan hastaların, hastalık spesifik sağkalımlarının renal ven tutulumu olan (T3b) ile diyafram altında VKİ tutulumu olan (T3b) hastalarinkiyle benzer olduğunu ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte çok değişkenli analizlerde, diyafram üstünde VKİ tutulumu olan (T3c) hastaların performans durumları ve dereceleri kontrol edildikten sonra, sağkalımlarının daha kötü olduğu ortaya konmuştur. Trombüsü olmayan, renal ven (T3b), diyafram altında VKİ (T3b) ve diyafram üstünde VKİ tutulumu olan (T3c) hastaların 3 yıllık hastalık spesifik sağkalımları sırasıyla %60, %36, %35 ve %12'dir

(91). Zisman ve arkadaşları, nefrektomi ve trombektomi ile tümör trombüsü tedavi edilmiş 207 hasta ile nefrektomi yapılan tümör trombüsü olmayan 607 hastayı karşılaştırmışlardır. Renal ven ve VKİ tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalımlarının (sırasıyla %72, %55), tümör trombüsü olmayanlara ( %88 ) göre daha kötü olduğunu saptamışlardır (92).

Çalışmamızda ise, renal ven invazyonu olan ve olmayan hastaların sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,483$ ). Çalışma sonucumuzun literatür ile uyumsuzluğunu örneklem grubundaki hasta sayımızın azlığı ile açıklayabiliriz.

**Mikrovasküler invazyon (MVI):** Tümör hücreleri doğrudan vasküler yapıya girdiğinde, hematolojik yolla uzak metastazlara neden olur. BHK'de mikrovasküler invazyon insidansı %12-28 arasındadır (133, 134). Önceleri MVI'nin BHK'de prognostik bir rol oynamadığına inanılırken son veriler tam tersini iddaa etmektedir (81). Von Poppel ve arkadaşlarının nefrektomi yapılan 180 hastayı kapsayan bir çalışmasında, MVI'nin hastalık dışı sağkalımın en önemli prognostik faktörü olduğu ortaya konmuştur (135). Goncalves ve arkadaşları, nefrektomi yapılan T1 ve T2 hastalığı olan 95 hastayı kapsayan bir çalışmasında, MVI'nin geniş tümör büyüklüğü, perirenal yağ tutulumu, yüksek derece, lenf nodu tutulumu, sarkomatoid özellikler gibi kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca MVI, hastalığın nüksü ve hastalıktan bağımsız sağkalımın bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (133).

Çalışmamızda mikrovasküler invazyonu olan ve olmayan hastaların sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,076$ ).

**Metastaz:** Kötü prognozu olan metastatik BHK'li hastaların ortalama sağkalımları 6-10 ay ve 2 yıllık sağkalım oranları %10-20 arasındadır. Uzak metastazlar vücudun herhangi bir yerine olabileceği gibi en çok akciğer ve kemiğe olur. Kemiğe metastazı olan hastaların, olmayanlara göre ortalama sağkalımları daha kısadır (89, 136). Metastazı olan 90 hastadan oluşan bir kohort çalışmada, kemik metastazı olanların sağkalımları 13,8 ay, kemik metastazı olmayan hastaların ise 25,3 ay olarak



saptanmıştır (136). Daha yeni veriler, asıl yerinden ziyade BHK'nin metastaz alanlarının sayısının, prognozu belirlediği savunmaktadır (81). Han ve arkadaşları, lenf nodu tutulumu olmayan metastatik BHK olan 434 hastayı incelemişler ve hastaları organ tutulumuna göre ayırmışlardır. Birden fazla metastatik alanı olan hastaların tek metastaz alanı olanlara göre primer tümörün nefrektomisini takiben yapılan immünoterapiye cevap oranları daha düşük ve sağkalımları daha kısa saptanmıştır. Sadece akciğere, sadece kemiğe ve çoklu organ tutulumu olan hastaların ortalama sağkalımları sırasıyla 27 ay, 27 ay, 11 ay olarak bulunmuştur (89).

Çalışmamızda, metastazı olan hastaların sağkalımları, metastazı olmayanlara göre daha kötü bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım 14 ay, olmayanlarda 76 ay olarak saptanmıştır. Bizim serimizde, metastazı olmayan grupta sadece bir ölüm olup, bu da nükse bağlıdır. Buna göre 2 yıllık sağkalım oranı metastazı olanlarda %12,5 iken, olmayanlarda %97,1'dir.

### **Tümör Nekrozu**

Tümör nekrozunun varlığı, hastalığın ilerlediğinin bir göstergesi olarak tanımlanır (129, 97). Amin ve arkadaşları, 405 BHK hastasının spesmeninin histolojik nekrozunun prognostik değerini incelemişler ve çok değişkenli analizlerde TNM evresi, derecesi ve histolojik nekrozun sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (97). Mayo klinikte tek taraflı berrak BHK'si olan 1801 hastayı kapsayan çalışmada, tümör spesmenlerindeki histolojik nekroz varlığının sağkalımın bağımsız bir habercisi olduğu ve nekrozu olmayan BHK'li hastalara göre ölüm riskinin 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (129). Moch ve arkadaşları, tümör nekrozu varlığının berrak hücreli BHK'de kötü sonucun bağımsız bir göstergesi olmasına rağmen, papiller BHK'de böyle bir göstergenin olmadığını ortaya koymuşlardır (121).

Çalışmamızda, tümör nekrozu olan ve olmayan hastaların sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,076$ ).

## Tümör Hacmi

Literatürde BHK'de tümör çapı ile ilgili birçok araştırma olmasına rağmen, tümör hacmiyle ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak 3 boyutlu görüntüleme tekniği ile hesaplanan tümör hacmi faringolaringeal, akciğer ve meme kanserlerinde sonucu tahmin etmede bağımsız bir belirteçtir (11). Tümör hacmi, radyoterapide tedavi sonucuna karar vermede temel parametredir (12). Beyinde tümör hacim ölçümü hastanın prognoz ve tedavisine karar vermeyi sağlamaktadır (13). Tümör hacmi, prostat kanserinde kanıtlanmış en iyi prognostik faktördür. Bettendorf ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, tümör hacmi ile preoperatif prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi, histolojik grade, lenf nodu metastazı, kötü hücrel differansiasyon gibi prognostik parametreler arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (137). Wagenaar ve arkadaşlarının invaziv servikal kanserli hastalarda yapmış olduğu çalışmalarında saptanan tümör hacmi, sadece derin tümör invazyonu ile ilişkili iken, tümör çapı lenf nodu tutulumu ve derin dokulara invazyon ile ilişki bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde ise tümör çapı ve hacminin, sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (138). Mitchell ve arkadaşlarının renal kortikal tümörlü hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada, preoperatif radyolojik görüntülerden ve postoperatif patolojik tümör materyalinden tümör hacimleri ölçülmüş ve her ikisinde de yapılan ölçümlerin benzer olduğu bulunmuştur. Ayrıca tümör hacminin renal kortikal tümörlü hastaların sağkalımlarını tahmin etmede önemli bağımsız bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (11). Jed-Sian Cheng'in, BHK'li 64 hastada yapmış olduğu retrospektif çalışmasında, tümör büyüklüğünün ve patolojik boyuttan hesaplanan tümör hacminin metastaz gelişimi ve sağkalım üzerinde etkili olmadığı söylenmiştir (139).

Çalışmamızda, tümör hacmi ile sağkalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yapılan tek değişkenli analizlerde tümör hacminin sağkalımı etkileyen bir prognostik belirteç olduğu ancak çok değişkenli analizlerde ise bağımsız bir belirteç olmadığı görülmektedir. Buna göre tümör hacmi arttıkça ( $>110 \text{ cm}^3$ ) sağkalımın azaldığı, tümör hacmi azaldıkça sağkalımın arttığı ( $<110 \text{ cm}^3$ ) görülmektedir. Çok değişkenli analizde ise tümör hacminin bağımsız bir prognostik belirteç olmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca çalışmamızda, tümör hacminin diğer prognostik faktörler ile olan ilişkisine bakılmıştır. Buna göre tümör hacmi  $110 \text{ cm}^3$ 'ten

büyük olan hastaların semptomatik olduğu bulunmuştur. Ayrıca hacmin artması ile beraber perinefrik yağ, adrenal, renal ven ve mikrovasküler invazyonun belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Metastatik ve yüksek histolojik dereceli gruptaki hastalarda tümör hacminin anlamlı olarak 110 cm<sup>3</sup>'ün üzerinde olduğu bulunmuştur. BT görüntülerinden belirlenen tümör nekrozunun, perirenal heterojenitenin ve perirenal vasküler heterojenitenin 110 cm<sup>3</sup>'ün üzerinde anlamlı şekilde artış gösterdiği izlenmiştir.

Çalışmamızda, ileri evre tüm hastalara cerrahi sonrasında ek tedavi olarak immünoterapi ve kemoterapi uygulanmıştır. Bu tedavilerin tüm hastalara standart protokolle uygulanması ve sağkalıma etkisinin çok düşük olması nedeni ile çalışmamızı etkilemediği düşünülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif olması, az sayıda hasta üzerinde yapılması ve geriye dönük bir çalışma olması nedeni ile BT çekim protokollerinin aynı olmaması kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır.

## SONUÇ

Çalışmamızda cinsiyet, başvuru yakınması, renal ven invazyonu, mikrovasküler invazyon, nekroz ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tümör boyutu, klinik evre, metastaz, perinefrik yağ invazyonu, sinüs yağ invazyonu ve adrenal invazyon gibi değişkenler hastalığın prognozu hakkında anlamlı bilgi vermesine rağmen bağımsız prognostik belirteç olarak bulunmamıştır. Bu seride genel sağkalımı belirleyen en önemli bağımsız prognostik faktörler Fuhrman derecesi ve T evresidir.

Asıl araştırma konumuz olan tümör hacmi, BHK'li hastalarda sağkalımı belirleyen bir değişken olarak saptanmıştır. Ancak çok değişkenli analizde bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır. Tümör hacminin 110 cm<sup>3</sup>'ün olması ile beraber perinefrik yağ, adrenal, renal ven ve mikrovasküler invazyon belirgin şekilde artmaktadır. Metastatik ve yüksek histolojik dereceli gruptaki hastalarda tümör hacmi anlamlı olarak 110 cm<sup>3</sup>'ün üzerindedir.

Sonuç olarak, BHK'lerde tümör hacmi sağkalımı etkileyen bir değişken olmasına rağmen bağımsız bir prognostik belirteç değildir.

## **7. ÖZETLER**

### **7.1 TÜRKÇE ÖZET**

**AMAÇ:** Çalışmamızın amacı tümör hacminin BHK'li hastalarda sağkalıma olan etkisinin ve diğer prognostik belirteçlerle ilişkisinin araştırılmasıdır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 2002 – Ocak 2009 yılları arasında böbrek hücreli kanser (BHK) tanısı alan ve opere olan toplam 46 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu incelemelerde hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), klinik özellikleri (başvuru yakınması, tümörün bulunduğu yön, operasyon türü, metastaz, evre, ölüm), tümörün patolojik özellikleri (hücre tipi, Fuhrman derecesi, patoloji boyutu, perirenal yağ invazyonu, sinüs yağ invazyonu, adrenal invazyon, renal ven invazyonu, mikrovasküler invazyon) ve radyolojik özellikleri (tümör boyutu, tümör hacmi, perirenal heterojenite, perirenal vasküler heterojenite, tümör nekrozu ve tümör kontrastlanması) değerlendirildi. Hastaların yaşam süreleri belirlendi, kümülatif sağkalım oranları hesaplandı ve parametrelere göre yaşam eğrileri karşılaştırıldı. Yaşamı etkileyen birden fazla parametre arasından sağkalım üzerine etkisi olan bağımsız değişkenler araştırıldı.

**BULGULAR:** Tümör hacminin 110 cm<sup>3</sup>'ün olması ile beraber perinefrik yağ, adrenal, renal ven ve mikrovasküler invazyon belirgin şekilde artmaktadır. Metastatik ve yüksek histolojik dereceli gruptaki hastalarda tümör hacmi anlamlı olarak 110 cm<sup>3</sup>'ün üzerindedir. Tümör hacmi, boyutu, klinik evre, metastaz, perinefrik yağ invazyonu, sinüs yağ invazyonu ve adrenal invazyon hastalığın prognozu ile ilgili anlamlı parametrelerdir ancak hiçbiri bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bu seride genel sağkalımı belirleyen en önemli bağımsız prognostik faktörler Fuhrman derecesi ve T evresidir.

**SONUÇ:** Tümör hacmi, BHK'li hastalarda sağkalımı üzerinde etkin bir faktördür ancak tek başına bağımsız bir etmen olarak bulunmamıştır.

## 7.2 İNGİLİZCE ÖZET

**PURPOSE:** The aim of the study is to evaluate the effect of tumor volume on the outcomes of patients with RCC and other prognostic factors.

**MATERIALS AND METHODS:** We evaluate 46 patients with renal cell carcinoma (RCC) who got surgery between January 2002 and January 2009 in University of 9 Eylul Medicine School. In this study, demographic characteristics of patients (age, gender), clinical features (symptoms at the beginning, the localization of tumor, surgery type, metastases, stage and death), the pathologic features of tumor (type of the cells, Furhman grade, pathologic size, perinephric fat involvement, sinus fat involvement, adrenal gland invasion, microvascular invasion), radiological features (size of tumor, tumor volume, perirenal heterogeneities, perirenal vascular heterogeneities, tumor necrosis, contrast accumulation in the tumor) are evaluated. We determined the survey for the patients. Cumulative survival ratios are calculated and survey graphics are compared according to the parameters. Independent variable factors which affect survey among the other parameters are searched.

**RESULTS:** When the tumor volume is  $110 \text{ cm}^3$ , we found that perinephric fat involvement, renal vein invasion, adrenal gland invasion, microvascular invasion increased clearly. Tumor volume of the patients who have metastasis and who have high histological grade, was over  $110 \text{ cm}^3$ . Tumor volume, tumor size, clinical stage, metastasis, perinephric fat involvement, sinus fat involvement and adrenal gland invasion are related parameters with prognosis, however none of them are found as an independent prognostic factor. In these series, the most important independent factors which affect general survey are Furhman grade and T stage.

**CONCLUSIONS:** The volume of tumor is an affective factor on the survey of the patient with RCC, but it was not found as an unique independent factor.

## **8. KAYNAKLAR**

1. Göğüs C, Baltacı S, Filiz E, Elhan A, Beduk Y. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 63: 447-450.
2. Van Poppel H. Conservative vs radical surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004; 94: 766-768.
3. Dhote R, Pellecer-Coeuret M, Thion N, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol* 1996; 151:252-255.
4. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*1999; 49: 8.
5. Korsay CI, McLaughlin JK. Kidney and renal pelvis. In Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. Eds. *SEER cancer statistics review,1973- 1990*. Bethesda, Md: National Cancer Institute,1993.
6. Furnish D, Harnden P, Ali N, et al. Prognostik faktörs for renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2008; 34: 407-426.
7. Heinzer H, Eichelberg C, Hauer R, et al. Prognostik faktörs in kidney cancer and new TNM classification. *European Urology Supplements.* 2008; 7: 434-435.
8. Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma. New prognostic factors? *Curr Opin Urol.* 2003; 13: 433-438.
9. Ficarra V, Galfano A, Novara G, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2008; 26: 115-125.
10. Sejima T, Miyagawa I. Expression of bcl-2 oncoprotein and proliferating cell nuclear antigen in renal cell carcinoma. *Eur. Urol* 1999; 35: 242-248.
11. Mitchell C Benson, M.D, Carl A. Olsson, M.D, James M. McKiernan, M.D, et al. Preoperative Three-Dimensional Tumor Volume Predicts Outcome in Patients With Renal Cortical Tumors. Presented at the 2007 American Urological Association Annual Meeting, Anaheim. Abstract 1296
12. Dubben HH, Thames D. H, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 1998; 47: 167-174.

13. Joe B.N, Fukui M.B, et all. Brain tumor volume measurement: comparison of manual and semi automated methods. *Radiology*.1999; 212: 811-816.
14. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In: Rosai J, Sobin LH, editor. *Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures AFIP*.1994; 1-11.
15. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 1. cilt*. 2001; 311-313.
16. Reuter E, Tickos SK. Adult Renal Tumors. In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter E, Staler MH, editor. *Sternberg Surgical Pathology 4th ed*. LWW; 2004; 1955-2000.
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. Güçer H. Renal hücreli (berrak hücreli tip) karsinomlarda COX-2 ekspresyonu ve mikrodamar yoğunluğunun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü. İstanbul 2006.
19. Kirkali Z, Celebi İ, Akan G, et al. Bellini duct (collecting duct) carcinoma of the kidney. *Urology* 1996; 47: 92-923.
20. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-1994: first results from İzmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37: 83-92.
21. Lindbland P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scan J Surg*. 2004; 93: 88-96.
22. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In: Rosai J, Sobin LH, editor. *Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP*;1994; 1-11.
23. Ordonez NG, Rosai J. Renal Cell Carcinoma. In: Rosai J, editor. *Surgical Pathology 9th ed*. Mosby. 2004; 1251-1263.
24. Eble JN. Renal Neoplasia. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. *Modern Surgical Pathology 1st ed*. Saunders; 2003; 1065-1101.
25. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT. Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. *J. Urol*. 1974; 11: 534-537.
26. Chan HSL, Daneman A, Gribbin M, Martin DJ. Renal cell carcinoma in the first two decades of life. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 324-328.
27. Freddman AL, Vats TS, Stewart T, et al. Renal cell carcinoma in children: The Detroit experience. *J. Urol*. 1996; 155:1708-1710.



28. Asanuma H, Nakai H, Takeda M, et al. Renal cell carcinoma in children: Experience at a single institution in Japan. *J. Urol.* 1999; 162:1402-1405.
29. Kırkalı Z, Tüzel E, Mungan U. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU-Int.* 2001; 88: 818-24.
30. Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol* 1983; 10(4): 390-400.
31. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumors. *BJU Int* 2002; 90: 358-363.
32. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Naturel history of small renal cell carsinoma evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004; 172: 863-866
33. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma; prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000; 163; 426-430.
34. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellempgaard A, et al. International renal cell cancer study, 1. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60: 194-198.
35. Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 2005; 114: 101-108.
36. Dhote R, Pellicercoeuret N, thiounn B, Vidaltrecan DG. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU INT* 2000; 86(1): 20.
37. Weirich G, Glenn G, Junker K, et al. Familial renal oncocytoma: Clinico-pathological study of families. *J. Urol.* 1998; 160: 335-340.
38. Van Den Berg E, Van Der Hout AH, Osterhius JW. Cytogenetic analysis of epithelial renal cell tumors relationship with a new histopathological classification. *Int. J. Cancer.* 1993; 223-227.
39. Oyasu R. Renal cancer: Histologic classification update. *Int. J. Clin. Oncol.* 1998; 3: 125-133.
40. 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.
41. Farrow GM. Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed). *Urological Pathology*, 2. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997; 464-470.

42. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors: Campbell's Urology, 8. ed. Philadelphia, WB Saunders 2002; 2672-2731.
43. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. J Urol 1972; 107: 711-716
44. Campbell SC, Russo P, Sheinfeld A, et al. Papillary renal cell carcinoma: Clinical and pathological features. J Urol. 1997; 157: 327.
45. Campbell SC, Fichter J, Novick AC, et al. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study of the roles of ultrasonography and histopathological frozen sections. J Urol 1996; 155: 1191-1195.
46. Störkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Work group no. 1 Union Internationale Contre le Cancer (AJCC). Cancer 1997; 80: 987-989.
47. Gelb AB. Renal cell carcinoma: Current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer 1997; 80: 981-986.
48. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, et al. Papillary renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 1997; 21: 621.
49. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma. Clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995; 154: 964-967.
50. Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma: Histology and immunohistochemistry. Am J Surg Pathol 1995; 19: 842-849.
51. Lau WK, Chevillie JC, Blute ML. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Urology 2002; 59: 532-537.
52. Campbell SC, Russo P, Hamed G, et al. Chromophobe cell carcinoma of the kidney: A clinicopathologic study. Proc Am Urol Assoc 1996; 155:299.
53. Renshaw AA, Henske EP, Loughlin KR, et al. Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer 1996; 78: 1756-1761.
54. Usubütün A, Uygur MC, Ayhan A, et al. Six chromophobe cell carcinomas and one mixed renal cell carcinoma with chromophobe cell features: clinical and pathological implications. Br J Urol, 1996; 78: 183-186.
55. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DA. Collecting duct carcinoma of the kidney: A case report and review of the literature. J Urol 1992; 147: 1096-1098.

56. Bonsib SM. Risk and prognosis in renal neoplasms. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 643-660.
57. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhann IA. Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1-11
58. Ro JY, Ayala AG, Sella A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: A clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer* 1987; 59: 516-526.
59. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1963; 89: 37.
60. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297.
61. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-1177.
62. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer, 3rd ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1988.
63. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J. Urol* 1985; 134: 1094-1096.
64. Thompson IM, Peek M. Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma: The role of the serendipitously detected tumor. *J Urol* 1988; 140: 487-490.
65. Kessler O, Mukamel E, Hadar H, et al. Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. *J Surg Oncol* 1994; 57: 210.
66. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994; 51: 203-205.
67. Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989; 7: 158-171.
68. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 216-222.
69. Linehan WM, Belldegrun A, Walther MM, Strup SE. Recent advances in diagnosis and management of kidney cancer, In: AUA Clinical Guidelines, 2003.
70. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004; 22: 307-315.
71. Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler. 2008; 325-328.

- 72.** Bechtod RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 507-522.
- 73.** Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001; 21: 237-254.
- 74.** Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara ML, Hedgcock MW, Amparo EG, Tanagho EA: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985; 154: 709-715.
- 75.** Goldfarb DA, Navick AC, Long R et al. Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol.* 1990; 144: 1100-1104.
- 76.** Kallman DA, King BF, Hattery RR, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 240-247.
- 77.** Choyke PL. Detection and staging of renal cancer *Magn. Reson. Imaging Clin N Am* 1997; 5: 29-47.
- 78.** Brierly RO, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JO, Ashton-Key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000; 85: 14-18.
- 79.** Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003; 169: 71-74.
- 80.** Yörükoğlu K. Böbrek hücreli kanserlerde sınıflama, sitogenetik ve patolojik prognostik faktörler. *Türk Üroloji Dergisi.*2005; 31(3): 305-317.
- 81.** Lam JS, Klatte T, Kim HL, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Critical Reviews in Oncology /Hematology.* 2008; 65: 235-262.
- 82.** Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol.* 1996; 151: 252-255.

- 83.** Furniss D, Harnden P, Ali N, et al. On behalf of the National Cancer Research Institute Renal Clinical Studies Group. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34: 407-426.
- 84.** Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? *J Urol* 2005; 173: 380-384.
- 85.** Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007; 178: 35-40.
- 86.** Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005; 174: 1218-1221.
- 87.** Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol* 2005; 173: 716-719.
- 88.** Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 59-62.
- 89.** Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003; 169: 899-903.
- 90.** Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol* 2004; 171: 598-601.
- 91.** Kim HL, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004; 171: 588-591.
- 92.** Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003; 169: 909-916.
- 93.** Glazer AA, Novick AC. Long-term follow up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol* 1996; 155: 448-450.
- 94.** Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2003; 61: 314-319.

- 95.** Tsui KH, Schvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090-1095.
- 96.** Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612-624
- 97.** Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 281-291.
- 98.** Furge KA, Lucas KA, Takahashi M, et al. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. *Cancer Res* 2004; 64: 4117-4121
- 99.** Zhao H, Ljungberg B, Grangvist K, et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006; 3: e13.(Epub 2005 Dec 6 )
- 100.** Tsui KH, Schvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000; 163: 437-441.
- 101.** Blom JHM, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomised phase 3 protocol 30881. *Eur. Urol.* 1999; 36: 570-575.
- 102.** Cadeddu JA, Moore RG, Nelson JB, et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: Evaluation of efficacy and safety: A multi center experience. *J Urol* 1998; 159: 147.
- 103.** Van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol.* 1998; 160 (3 Pt 1): 674-8.
- 104.** Uzzo RG, Wei JT, Hafez K, Kay R, Novick AC. Comparison of direct hospital costs and length of stay for radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery in the management of localized renal cell carcinoma. *Urology.* 1999; 54 (6): 994-8.
- 105.** Jeschke K, Peschel R, Wakonig J, Schellander L, Bartsch G, Henning K:Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. *Urology.* 2001; 58 (5): 688-692.

- 106.** Delworth MG, Pisters LL, Fornage BD, et al. Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol* 1996; 151: 252-255
- 107.** Lui KW, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 618-623.
- 108.** Gill IS, Remer EM, Hasan WA, ET AL. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005; 173: 1903-1907.
- 109.** Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 246-251.
- 110.** 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*. 2001; 22; 358 (9286): 966-70.
- 111.** Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, Van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999; 35: 197-203.
- 112.** Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002; 88: 500-502.
- 113.** 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* 2003; 170: 141-1145.
- 114.** 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 alfa2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998; 338: 1272-1278.
- 115.** Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, Van Oostrom AT, Van Poppel H, Fossa SD, De Prijck L, Sylvester RJ. Randomized phase 2/3 trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of

Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) *J Clin Oncol* 2005; 23: 4172-4178.

**116.** Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130-1136.

**117.** Schwaab T, Tretter CP, Gibson JJ, et al. Immunological effects of granulocyte - macrophage colony-stimulating factor and autologous tumor vaccine in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 1036-1042.

**118.** Vieweg J, Dannull J. Tumor vaccines: from gene therapy to dendritic cells the emerging frontier. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 633-643.

**119.** 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 Engl J Med* 2003; 349: 427-434.

**120.** 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 66 cases. *Hum Pathol* 2001; 32: 590-5.

**121.** 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* 2000; 89: 604-14.

**122.** 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* 1999; 17: 523-8.

**123.** de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-84.

**124.** Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763-71.

**125.** Akdoğan B. Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2003.



- 126.** Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143:468–73 [discussion 73-4].
- 127.** Guinan P, Saffrin R, Stuhldreher D, Frank W, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: comparison of the TNM and Robson stage groupings. *J Surg Oncol* 1995; 59: 186–9.
- 128.** Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999; 162: 1930–3.
- 129.** Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: The SSIGN Score. *J Urol* 2002; 168: 2395-2400.
- 130.** Lam JS, Klatte T, Patard JJ, et al. Prognostic relevance of tumour size in t3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol* 2007; 52: 155–62.
- 131.** Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005; 104: 53–60.
- 132.** Paul R, Mordhorst J, Leyh H, Hartung R. Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. *Urology* 2001; 57: 878–82.
- 133.** Goncalves PD, Srougi M, Dall’lio MF, Leite KR, Ortiz V, Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol* 2004; 172: 470–4.
- 134.** Lam JS, Seiler D, Leppert JT, et al. Microvascular invasion is associated with aggressive clinicopathological features and is an independent predictor of survival for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175 (Suppl.): 241.
- 135.** Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 45–9.
- 136.** Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996; 48: 692–5.

**137.** Bettendorf O, Oberpenning F, Köpke AT, et al. Implementation of a map in radical prostatectomy specimen allows visual estimation of tumor volume. *EJSO* 2007; 33: 352-357.

**138.** Wagenaar HC, Trimbos JBMZ, Postema S, et al. Tumor Diameter and Volume Assessed by Magnetic Resonance Imaging in the Prediction of Outcome for Invasive Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 2001; 82: 474–482.

**139.** Jed-Sian Cheng MD. Analysis of Prognostic Factors for the Development of Metastases and Survival in Renal Cell Carcinoma Patients. The University of Texas School of Public Health. Houston, Texas. April, 2008.

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Tarih ve Sayı: 24.11.2008/ 407

**Etik Kurul Üyeleri**

Prof.Dr.A.Arzu SAYINER  
Prof.Dr.Tunç ALKIN  
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL  
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR  
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK  
Doç.Dr.Murat DUMAN  
Doç.Dr.Güven ASLAN  
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN  
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN  
Yunus KARSLI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Etik Kurulumuzun 20 Kasım 2008 tarih ve 11/22/2008 no.lu toplantısında; 421/2008 Protokol numaralı Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Mustafa SEÇİL'in proje yöneticisi ve Araştırma Görevlisi Dr.Neşat ÇULLU'nun sorumlusu olduğu, "**Böbrek hücreli kanser (BHK) hastalarında tümör hacminin sağkalıma etkisi**" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



**Prof. Dr.Tunç ALKIN**  
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları  
Etik Kurul Başkan Yard.

**Etik Kurul Sekreteri**  
Hatice İGCI

Tel: 0232 412 22 54