T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROM VE METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİNİN RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖR AGRESİFLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Emin DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali ATAN

ANKARA – 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROM VE METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİNİN RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA TÜMÖR AGRESİFLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Emin DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali ATAN

ANKARA – 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve yardımlarını gördüğüm bu çalışmayı tasarlayan Prof. Dr. Ali Atan'a, başta kliniğimiz anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Rafet Turgut Alkibay olmak üzere tüm hocalarıma, Op. Dr. İrfan Şafak Barlas'a, Dr. Uğur Coşar'a, Cevat Üçüncüoğlu'na, bu tezin hazırlanmasında büyük katkıları olan Dr. Dilek Yapar'a, Op. Dr. Aysu Sadioğlu'na, Dr. Murat Yavuz Koparal'a, Dr. Abdulkerim Çeviker'e, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm hekim abi ve kardeşlerime, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimiz hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine teşekkürü borç bilirim.

Başta ablam Dr. Sümeyra Doğan'a olmak üzere tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

TABLOLAR DİZİNİ iii

KISALTMALAR v

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 36

4. BULGULAR 38

5. TARTIŞMA 57

6. SONUÇ 62

7. ÖZET 63

8. ABSTRACT 64

9. KAYNAKÇA 65

10. ÖZGEÇMİŞ 81

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo I. Böbrek Tümörlerinde 2016 WHO Sınıflaması 4
Tablo II Böbrek Kistlerinde Bosniak Sınıflaması 6
Tablo III Şeffaf Hücreli ve Papiller Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derecelendirme Sistemi 16
Tablo IV 2016 WHO Sınıflamasına Göre Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri. 16
Tablo V Renal Hücreli Karsinomda Klinik Başvuru Sebepleri 19
Tablo VI Renal Hücreli Karsinom İlişkili Paraneoplastik Sendromlar..... 20
Tablo VII AJCC 2017 Renal Hücreli Karsinom TNM Sınıflama Sistemi ve Evrelere Göre Gruplama 22
Tablo VIII Metastatik Böbrek Tümörlerinde MKSCC Risk Gruplaması 26
Tablo IX WHO-1998, Metabolik sendrom tanı kriterleri 30
Tablo X NCEP ATP III Metabolik Sedrom Tanı Kriterleri 31

Tablo 1a HastalarınTanımlayıcı Özellikleri Ve Dağılımı 44
Tablo 1b Hastaların Metabolik Ve Kronik Hastalık Durumlarının Dağılımı 45
Tablo 2a Hastaların Tümör Derecelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi 46
Tablo 2b Hastaların Gruplandırılmış Tümör Derecelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi 47
Tablo 3a Hastaların Tümörlerinin Patolojik Evrelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi 48
Tablo 3b Hastaların Tümörlerinin Gruplandırılmış Patolojik Evrelerine göre Klinik özelliklerinin değerlendirilmesi-I 49
Tablo 3c Hastaların Tümörlerinin Gruplandırılmış Patolojik Evrelerine göre Klinik özelliklerinin değerlendirilmesi-II 50
Tablo 4a Hastaların Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi 51

Tablo 4b Şeffaf Hücreli RHK Hastalarının Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi 51
Tablo 4c Şeffaf Hücreli RHK Dışı RHK Hastalarının Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi 51
Tablo 4d Kadın Hastaların Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi 52
Tablo 4e Erkek Hastaların Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi 52
Tablo 5a Hastaların Klinik Özelliklerine Göre Tümör Boyutunun Değerlendirilmesi 53
Tablo 5b Hastaların RHK tiplerine göre değerlendirilmesi-I.....54
Tablo 5c Hastaların RHK tiplerine göre değerlendirilmesi-II 55

KISALTMALAR

AJCC	American Joint Comittee on Cancer, Amerikan Kanser Komitesi
AML	Anjiomyolipom
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BHD	Birt-Hogg-Dube
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIS	Karsinoma in-situ
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HCG	Human Koryonik Gonadotropin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HİF	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
HOMA	Homeostasis Model Assesment
HT	Hipertansiyon
IDF	International Diabetes Federation, Uluslararası Diyabet Federasyonu
HÜ	Hounsfield Ünitesi
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
KAH	Kroner Arter Hastalığı
KT	Kemoterapi
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
MEST	Mezenşimal Stromal Tümörler
MIT	Microphthalmia transcription factor, mikroftalmi transkripsiyon faktörü
MKRN	Multikistik Renal Neoplasm
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS	Metabolik Sendrom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi
mTOR	Mammalian target of rapamycin, (rapamisinin memeli hedefi)
NCEP-ATP III	Ulusal Erişkin Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
PN	Parsiyel Nefrektomi
PTEN	Fosfataz ve Tensin Homolog
RHK	Renal Hücreli Karsinom
RN	Radikal Nefrektomi
RT	Radyoterapi
TEKHARF	Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TGL	Trigliserid
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TSK	Tüberozskleroz Kompleksi
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	Von-Hippel Lindau
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Metabolik Sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan glikoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) , abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların eşlik ettiği endokrinopatidir [1]. Metabolik Sendrom, günümüzde sıklığı ve farkındalığı her geçen gün artan önemli sağlık sorunlarından biridir. Toplumda metabolik sendrom sıklığının artması nedeniyle, bu konuda yapılan çalışmalar sayıca artmıştır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir [2,3].

Metabolik sendromun önceleri sadece kardiyovaskuler sorunlar yarattığı düşünülse de yeni veriler ürolojik bir takım rahatsızlıklıklarla beraber görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu hastalarda erektil disfonksiyon, infertilite, taş hastalığı, aşırı aktif mesane, benign prostat hiperplazisi sıklığı da artmıştır. Aynı zamanda zemindeki insülin rezistansı nedeniyle anjiyogenez ve oksidatif strese neden olarak malignite ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Kanserlerin görülme sıklığını ve progresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Metabolik sendromla beraber prostat kanseri ve renal hücreli karsinom (RHK) görülme sıklığı da artmıştır [4,5,6,7].

Böbreğin malign tümörlerinin %85-90'ını renal hücreli karsinomlar oluşturur. Renal hücreli karsinom tüm erişkin kötü huylu kitlelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Ürolojik kanserler arasında prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sırada böbrek hücreli kanser görülmekle birlikte üriner sistem kanserlerine bağlı ölümlerin %40'ını oluşturur, mortalitesi en yüksek ürolojik kanserdir. RHK etyolojisinin bilinmesi, histolojik kanserin başlangıcının ve invaziv kansere ilerleyişinin anlaşılmasında önemli yer tutar[8,9]. Metabolik sendrom bileşenlerinin RHK gelişiminde etkili olduğuna dair kesin veriler olmamakla birlikte bazı çalışmalarda özellikle yüksek kalorili diyet alışlanlıkları ve

obezitenin, bazı çalışmalarda ise DM, HT ve hipertrigliserideminin RHK gelişiminde rollerinin olduğu bildirilmiştir [10,11,12,13].

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Üroloji Ana Bilim Dalı'na başvuran; renal kitle nedeniyle parsiyel ya da radikal nefrektomi (RN) yapılan ve patoloji sonucu RHK gelen hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Metabolik sendrom ve bileşenlerinin tümör boyut ve derecesi üzerine etkisinin incelenmesi, hangi bileşenin daha fazla klinik önem arz ettiğinin öğrenilmesi ve metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların böbrek tümör özelliklerinin karşılaştırılması ve hasta grupları için klinik olarak önemli risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Renal kitleler, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle daha sık ve erken tanı almaya başladı [14]. Renal kitleler benign, malign ve inflamatuar özellikte olanlar şeklinde sınıflandırılabilir [15]. Dünyadaki kanser vakalarının yaklaşık %2-3'sini böbrek kanseri oluşturmaktadır [8,9]. Bunların %85'i renal hücre kaynaklı, %12'si böbrek toplayıcı sisteminden kaynaklanmakta, kalan %2-3'ü de diğer kanserlerdir [16].

Böbrek parankim kaynaklı tümörlerin histopatolojik olarak birçok alt tipi tanımlanmıştır. Güncel olarak 2016 WHO sınıflaması kullanılmaktadır. Böbrek parankim tümörleri bu sınıflamada renal hücreli tümörler, sıklıkla çocuklarda ve erişkinlerde görülen mezenşimal tümörler, miks epitelyal-stromal tümörler, metanefrik tümörler, sıklıkla çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler, nöroendokrin tümörler, metastatik tümörler ve diğer başlıkları altında gruplandırılmışlardır. Tümör davranışlarına göre ise benign, borderline ve malign olarak belirtilmişlerdir [17].

Tablo I. Böbrek tümörlerinde 2016 Who sınıflaması-[17]

Renal hücreli tümörler	**Mezenşimal tümörler**	**Miks epitelyal ve stromal tümör ailesi**
Berrak hücreli RHK[3]		Kistik nefroma[0]
Düşük malign potansiyelli MKRN[1*]		Miks epitelyal ve stromal tümör[0]
Papiller RHK[3]	**Çocukluk çağında görülen mezenşimal tümörler**	
Kromofob RHK[3]	Şeffaf hücreli sarkom[3]	**Nöroendokrin tümörler**
Toplayıcı kanal karsinomu[3]	Rabdoid tümör[3]	İyi diferansiye nöroendokrin tümör[3]
Renal medüller karsinom[3*]	Konjenital mezoblastik nefroma[1]	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom[3]
MIT ailesi translokasyonu RHK[3*]	İnfantlarda görülen kemikleşen renal tümör[0]	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom[3]
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom[3*]		Feokromasitoma[0]
Süksinat dehidrojenaz eksikliği RHK[3]		
Tübülokistik RHK[3*]		**Metastatik tümörler**
Kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK3[3]	**Sıklıkla erişkinlerde görülen mezenşimal tümörler**	
Şeffaf hücreli papiller RHK[1]	Leiomyosarkom[3]	
Sınıflandırılamayan RHK[3]	Anjiosarkom[3]	**Diğer**
Papiller Adenom[0]	Rabdomyosarkom[3]	Renal hematolojik neoplaziler
Onkositom[0]	Osteosarkom[3]	Germ hücreli tümörler
	Sinovyal sarkom[3]	
Metanefrik tümörler	Ewing sarkom[3]	
Metanefrik adenom[0]	Anjiomyolipom[0]	
Metanefrik adenofibrom[0]	Epiteloid anjiomyolipom[1*]	
Metanefrik stromal tümör[1]	Leiomyom[0]	Bu sınıflama bir önceki WHO
	Hemanjiom[0]	sınıflamasının modifiye edilmiş halidir.
Sıklıkla çocuklarda görülen	Lenfanjiom[0]	
nefroblastik ve kistik tümörler	Hemanjioblatoma[1]	
Nefrojenik artıklar	Jukstaglomerüler hücreli tümör[0]	Tümör davanış kodları:
Nefroblastom[3]	Renomedüller interstisyel hücreli tümör[0]	0: benign 1: borderline
Kistik kısmi diferansinye nefroblastom[1]	Schwannoma[0]	2: CIS ve derece 3 intraepitelyal neoplazi
Pediatrik kistiknefroma[1]	Soliter fibröz tümör[1]	3: malign

Kısaltmalar. WHO: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü MKRN: Multi kistik renal neoplasm CIS: Karsinoma in-situ MIT: Microphthalmia transcription factor, mikroftalmi transkripsiyon faktörü RHK: Renal hücreli karsinom

2.1 Benign Tümörler

Benign böbrek tümörleri parankim kaynaklı olabileceği gibi çevre mezenşiyel yapılardan da kaynaklanabilir. Benign ve malign tümör ayırımını yapmak her zaman mümkün değildir. özellikle solid yapıda tümörlerde, çoğu zaman mümkün olmamaktadır. [18]. Bu yüzden benign renal kitlelerin ayırıcı tanısının başarılı yapılması gereksiz cerrahiyi ve cerrahinin getirdiği komorbiteleri önlenmesi adına büyük önem taşımaktadır.

2.1.1 Böbrek kistleri:

Böbrekte en sık görülen benign kitleler böbrek kistleridir. Çoğunlukla asemptomatik olup 50 yaş üzerinde hastaların yaklaşık yarısında görülür[19]. Böbrek kistleri genetik olabileceği gibi, çocuk ve erişkinlerde bir çok hastalığa da eşlik edebilir. Erişkinlerde radyolojik olarak belirgin böbrek kistlerinin en sık sebebi basit böbrek kistleridir. Basit kistlerin dışında otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (PKBH), otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (PKBH) ve otozomal dominant intersitisyel böbrek hastalığında; nadir olarak da von-Hippel Lindau (VHL) hastalığı, tüberoz skleroz kompleksi (TSK) ve nefronofitizis gibi kalıtsal aktarılan böbreğin kistik hastalıkları olabileceği gibi; medüller sünger böbrek, son dönem böbrek hastalığına bağlı kazanılmış kistik hastalık gibi sporadik kistik böbrek hastalıkları ile birlikte de görülebilmektedir [19, 20].

Böbrek kistleri basit ve komplike olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Basit renal kistler tüm böbrek lezyonlarının yaklaşık %65-70'ini oluşturmakla birlikte soliter, multipl veya bilateral olarak görülebilirler. Boyutları yeterince artmadığı sürece belirgin semptom vermediklerinden çoğunlukla insidental olarak saptanırlar. Büyüyen kistler nadir olarak ağrı, rüptüre olup hemoraji, abdominal kitle, HT ve enfeksiyon ile klinik bulgu verebilirler. Basit böbrek kisleri çoğunlukla tedavi gerektirmez [19, 20].

Böbrek kistlerinin değerlendirmesinde, basit kistlerin komplike kistlerden ayrımı çok önemlidir. Komplike kistlerde malignite riski artmaktadır. Kistik renal kitlelere yaklaşımda çoğunlukla Bosniak sınıflaması kullanılmaktadır [21].

Tablo II. Böbrek kistlerinde Bosniak sınıflaması - Campbell-Walsh Urology

Bosniak Kategorisi	Görüntüleme Bulguları	Malignite İnsidansı	Tedavi
I	Septa, kalsifikasyon veya solid komponent içermeyen ince duvarlı basit kistlerdir. HÜ cinsinden su dansitesinde olup kontrastlanma göstermezler.	1,7%	Tedavi veya takip gerekmez
II	Kist, az sayıda ince septasyon ve üzerinde az miktarda kalsifikasyon veya, septa veya duvar üzerinde kısa bir segmentte hafif kalın kalsifikasyon içerebilir. Boyutu <3cm, yüksek atenuasyon gösteren iyi sınırlı lezyonlar olup kontrastlanma göstermezler.	18,5%	Tedavi veya takip gerekmez
II F	Kist çok sayıda ince septa içerebilir, septa veya kist duvarında minimal kalınlaşma bulunabilir. Duvar veya septa, kalın ve nodüler kalsifikasyon içerebilir ancak ölçülebilen kontrast tutulumu yoktur. İyi sınırlı lezyonlardır. Tamamen intrarenal, kontrastlanmayan, yüksek atenuasyon gösteren, boyutu >3cm lezyonlar bu kategoridedir.	18,5%	Periyodik Takip
III	Kalın, irregüler veya düzgün duvarlı veya septalı, ölçülebilir kontrastlanma gösteren lezyonlardır.	33%	Ablasyon veya cerrahi eksizyon
IV	Kategori III'e ek olarak kontrastlanan yumuşak doku komponenti içerirler.	92,5%	Ablasyon veya cerrahi eksizyon

Kısaltmalar. HÜ: Hounsfield ünitesi

2.1.2 Böbrek Adenomları:

Glandüler tümörlerdir. Genellikle asemptomatik olup başka nedenlerle yapılan nefrektomi materyallerinin incelenmesi neticesinde saptanırlar. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, otopsi serilerinde %7-23 olarak bildirilmiştir. Adenomlar iyi huylu böbrek tümörleri olarak kabul edilmelerine ragmen, böbrek karsinomundan ayırt etmek için yeterince kriter mevcut değildir [17,22,23]. Böbrek epiteli kaynaklı solid kitlelerin potansiyel olarak malign davranış gösterebileceğine inanılmaktadır

2.1.3 Onkositom:

En sık görülen benign solid böbrek tümörü olup, böbrek kitlelerin %3-7'sini oluştururlar. Benign kitleler olmakla birlikte klinik ve radyolojik olarak renal hücreli kanserlerden ayırt etmek güçtür. Büyük ve düzgün sınırlı olmalarına ragmen gerçek bir kapsül yapısına sahip değillerdir. Genellikle asemptomatik olan onkositomların bilgisayarlı tomografi(BT)'de görülen tümör satralindeki yıldız şeklinde skar görüntüsü ve anjiografideki arterlerin oluşturduğu araba tekerleği görüntüsü tanısal olarak önemli olmakla birlikte duyarlılığı ve özgüllüğü yeterince yüksek değildir. Biyopsi ile RHK'den ayırt etmek mümkün olmadığı gibi %7-32 olasılıkla RHK'ye eşlik etmektedir [24,25].

2.1.4 Anjiyomiyolipom (AML):

Kalın duvarlı damar, matür yağ dokusu, düz kaslardan oluşan benign bir tümördür. AML, tüm böbrek tümörlerin %10'unundan daha azını oluşturmaktadır. Genel popülasyonda insidansı %0,13 - %0,3 arasındadır. Tümör östrojen, progesteron ve androjen reseptörü eksprese etmekte olup, puberte sonrası ve kadınlarda daha sık görülmesi bu durumu destekler niteliktedir. Tipik başvuru şekli, asemptomatik orta-yaşlı kadınlarda insidental olarak tespit edilen ve yavaş büyüyen kitle şeklindedir. [17,23]. Sporadik olabildekleri gibi tubersokleroz gibi sendromlara eşlik edebilir. Tuberoskleroz olan olguların %50'sinde AML geliştiği gösterilmiştir. Tuberosklerozlu olgularda görülen AML, bilateral ve multisentik

olup sporadik olgulara göre daha semptomatik ilerler ve daha genç yaşlarda görülür. AML, görüntüleme ile güvenilir bir şekilde tanı konulabilen tek renal tümördür. Lezyon içerisinde yağ varlığı ayırt edici özelliktir [26]. En ciddi komplikasyonlarından biri olan masif retroperitoneal kanama (Wunderlich Sendromu) hastaların %10'unda görülür [27].

Tümör boyutu, semptomlar ve hastanın özellikleri dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır. 4 cm'den küçük ve asemptomatik AML'ler 6-12 aylık aralıklarla hastanın kliniği ve tümörün büyümesi gözlenerek izlenebilir. Daha büyük tümörlerde, özellikle semptomatikse hastanın yaşı, ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak cerrahi girişim, veya selektif embolizasyon yapılabilir [28]. Tuberoskleroz ile birlikte olan AML vakalarında mTOR (mammalian target of rapamycin) (rapamisinin memeli hedefi) yolağı inhibitörleriyle yapılan çalışmalar umut vermektedir [17,23].

2.1.5 Metanefrik adenom

Rradyolojik olarak RHK'den ayırtedilmesi güç benign insidental renal kitlelerdir. Biyopsi tanıya yardımcı olur ancak çoğunlukla cerrahi eksizyon sonrası tanı konur[17,23]. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür [19]. Genellikle semptom vermez, rastlantısal tespit edilir. Hastaların yalnız %10 kadarında eritropoetin artışına bağlı olarak polistemi görülebilir [17,23].

2.1.6 Kistik Nefroma

Nadir görülen Birbiriyle ilişkisi bulunmayan, düzgün sınırlı septalarla ayrılmış, içerisi sıvı dolu birçok kistten oluşan lezyonlardır. Karakteristik olarak bimodal yaş dağlılımı gösterirler. 2-3 yaş arası erkek çocuklarda ve 40-50 yaş arasında kadınlarda daha sık görülürler. Çoğunlukla insidental olarak saptanır. Semtomatik olduğu zaman abdominal kitle, ağrı ve hematuri ile de başvurabilirler. 2016 WHO sınıflamasına göre kistik nefromalar pediatrik ve erişkin olarak ayrılmışlardır. Pediatrik kistik nefromalar, sıklıkla çocuklarda görülen nefroblastik

ve kistik tümörler grubu altında yer almaktadır. Erişkin kistik nefromalar ise mezenşimal stromal tümörler (MEST) ailesinin bir alt grubu olarak sınıflandırılmıştır. Günümüzde kistik nefromayı çocuklarda kistik Wilms tümöründen, erişkinde ise kistik RHK'den ayıracak güvenilir klinik ve radyolojik bir yol yoktur. Bu yüzden genellikle radikal veya PN (parsiyel nefrektomi) ile tedavi edilir [17,23].

2.1.7 Leiyomiyom

En sık renal kapsülden köken almakla birlikte genitoüriner sistemin herhangi bir yerindeki düz kas hücrelerinden gelişebilen, nadir görülen, benign, küçük solid tümörlerdir [29]. Mezenşimal tümörlerdendir. Bu tümörler tipik olarak otopside tanınırlar ve Otopsi serilerindeki insidansı %4,2 - %5,2 arasındadır [30]. Radyolojik olarak RHK ile ayrımını yapmak mümkün değildir. Tedavide uygun vakalarda PN tercih edilmelidir [31].

2.1.8 Diğer Benign Böbrek Tümörleri

Böbreğin çeşitli mezenşimal yapılarından gelişen hemanjiom, lenfanjiom, fibrom, lipom, renomedüller interstisyel hücreli tümör, jukstaglomerüler hücreli tümör (reninoma), intrarenal schwannom gruplarını içeren, oldukça nadir görülen tümörlerdir [29]. Reninomalar sekonder olarak HT ve hipokalemi yapabilir. Malign renal lezyonlardan radyolojik olarak ayırtetmek mümkün olmadığı için tedavileri cerrahidir [32].

2.2 Malign Böbrek Tümörleri

2.2.1 Renal Sarkomlar

Renal sarkomlar erişkin kötü huylu böbrek tümörlerinin %1-2 sini oluşturup, 5. dekadda pik yaparlar. Renal sarkomlar prostat, mesane ve paratestiküler bölge gibi genitoüriner yolağın diğer bölgelerinden gelişen sarkomlarla karşılaştırıldığında daha az görülmesine karşın daha agresif

seyretmektirler [33]. Kliniği asemptomatik olabileceği gibi, palpable abdominal kitle, abdominal veya flank ağrı ve hematuri gözlenebilir. Renal sarkomların, sarkomatoid transformasyon gösteren RHK'den ayrımı klinik, radyolojik hatta bazen patolojik olarak dahi zor olabilmektedir. Renal sarkom ve sarkomatoid RHK ayrımında bazı spesifik bulgular mevcuttur. Kitlenin kapsül veya perisinüsidal alandan kaynaklanması, lenfadenopati olmaksızın büyük boyutlarda olması, osteosarkomu düşündürecek şekilde kemik doku içermesi ve anjiografide hipovasküler patern göstermesi bu bulgular arasında gösterilebilir. Yine RHK alt tiplerinden herhangi birinin tespit edilmesi renal sarkomu dışlamaktadır [34].

Sarkomlar mezenşimal dokulardan köken alır ve kapsüle sahip olmadıkları için tümör yayılımını engelleyecek doğal bariyere sahip değillerdir. Renal sarkomlar tipik olarak psödokapsül ile çevrili olup, bu psödokapsül sıklıkla tümör hücreleri tarafından infiltre edilmiştir. Bu nedenle cerrahi diseksiyon sırasında güvenilir değildir. Cerrahi sırasında makroskopik olarak anlaşılmasa bile genellikle çevre dokulara yayılım mevcuttur. Yüksek dereceli sarkomlar sıklıkla metastaz yaparlar ve prognozları oldukça kötüdür. En önemli metastaz yeri akciğerler iken ardından karaciğer ve lenf nodları gelmektedir. Düşük dereceli sarkomlar daha yavaş seyirli olsa da lokal nüksler nedeniyle sıklıkla tekrarlayan rezeksiyon gerekmektedir. Sarkomlarda en önemli prognostik faktörler cerrahi sınırda tümör devamlılığı ve tümör derecesidir. Uzun dönem tedavi başarısında kilit nokta, cerrahi olarak yapılacak ilk rezeksiyondur. Bu nedenle renal sarkom tedavisinde amaç negatif cerrahi sınır bırakacak şekilde, RN ile birlikte mümkünse çevre dokuların da en-blok rezeksiyonudur. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) etkisi ekstremite sarkomlarının tedavisinde kanıtlanmış olsa da, renal sarkomlarda istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Günümüzde renal sarkomun adjuvan tedavisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır [33,35].

Sarkomların birçok histolojik alt tipi bulunmaktadır. Renal sarkomlarda en sık (%50-60) görülen alt tip leioyomyosarkomdur. Leioyomyosarkom, renal

kapsül ve diğer perinefrik dokulardaki düz kas hücrelerinden kaynaklanmaktadır [36]. Osteosarkom, anjiosarkom, fibrosarkom, rabdomiyosarkom, ewing sarkom, sinovyal sarkom gibi daha az sıklıkta görülen alt tipleri de mevcuttur [37]. (Tablo1).

2.2.2 Renal Lenfoma ve Lösemi

Lenfoma ve Löseminin böbrek tutulumu sık olmakla birlikte genellikle sessiz seyreder. Lenfoma yada lösemi nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsilerde yaklaşık %34 oranında görülmektedir [38].

Renal lenfoma ve lösemi hastalarında hematuri, yan ağısı, progresif renal yetmezlik ve lenfoma B semptomları olarak bilinen ateş, kilo kaybı, halsizlik görülebilir. Vücudun atipik bölgeleriyle retroperitonda lenfadenopati veya splenomegali durumlarında akla renal lenfoma yada lösemi gelmelidir. Renal lenfoma yada lösemi şüphesi varsa peruktan biyopsi yapılıp tanı konulmalıdır. Tedavide cerrahi eksizyondan ziyade RT yada KT'dir [39,40].

2.2.3 Metastatik Tümörler

Böbrek çok kanlanan bir organ olduğu için metastazlara da oldukça açıktır. En sık akciğer, meme ve gastrointestinal kanserler böbreğe metastaz yapar. Böbreğin metastatik tümörleri, primer renal kanserlerden daha sık görülür. Klinik olarak genellikle sessiz olmakla birlikte, primer böbrek dışı tümörü olan, çok sayıda renal kitlesi ve sistemik metastazıları olan hastalarda akla gelmelidir. Tanı perkütan biyopsi ile konulmaktadır [38,41].

2.2.4 Böbreğin Miğer Malign Tümörleri

Karsinoid Tümör; nöroendokrin tümör ailesinden olup, idrar ve plazmada serotonin ve metobolitlerinin ölçümüyle tanı konulur. Renal karsinoid tümörlerinde karsinoid sendrom nadir görülmektedir [42,43].

Wilms Tümörü; çocuk çağında abdomende en sık görülen tümördür. Erişkinlerde daha nadir görülmesine rağmen prognoz çocukluk çağına oranla daha kötüdür. Radyolojik olarak RHK'den ayırmak güçtür. Tedavi cerrahi ve kemoterapi birlikte düşünülmelidir [17,23].

2.3 Renal Hücreli Karsinom

2.3.1 Epidemiyoloji

Erişkin dönem malignitelerinin yaklaşık %2-3'ünü böbrek tümörleri oluşturmaktadır [8,9]. Böbreğin malign tümörlerinin %85-90'ını renal hücreli karsinomlar oluşturur. Ürolojik kanserler arasında prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sırada renal hücreli kanser görülmekle birlikte üriner sistem kanserlerine bağlı ölümlerin %40'ını oluşturur, mortalitesi en yüksek ürolojik kanserdir. [8,9]. Erkeklerde daha sık görümekte olup erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 3/2'dir [44]. RHK ileri yaş hastalığıdır, genellikle yaşamın altıncı yada yedinci dekadında ortaya çıkmaktadır. Hastalık büyük oranda sporadik olup ancak %2-3'ü ailesel olarak saptanmaktadır [45]. Ultrasonografi (USG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi Modern görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve yaygınlaşma ile birlikte RHK tanısında her yıl yaklaşık %3-4 artış meydana gelmektedir [46]. Saptanan bu tümörler genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir. Erken teşhis ile hastalığa bağlı ölüm oranlarının azalması beklenirken 1973-85 yılları ile 1986-98 yılları arasında İleri evre kanser görülme oranı azalsa da kansere özgü sağkalım oranlarında belirgin değişiklik gözlenmemiştir [47]. RHK çocukluk çağında sık görülmemekle birlikte çocukluk çağı renal tümörler içindeki oranı yaklaşık %2,3 - %6,6 arasındadır. RHK, erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda daha semptomatik, lokal ileri evre ve yüksek dereceli olma eğilimindedir [48,49].

2.3.2 Etyoloji

Renal hücreli karsinomun, nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak sigara kullanımının yüksek olduğu, obez ve düşük sosyoekonomik düzeyli nsanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [50]. Tütün maruziyeti RHK gelişiminde bilinen en önemli çevresel risk faktörüdür. Sigaraya maruziyet süresi ve kullanılan miktarla RHK gelişimi arasında doğrudan ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde RHK riskinin 1,4-2,5 kat arasında değişen oranlarda arttığı saptanmıştır [45,51].

Obezite erkek ve kadınlar için RHK açısından diğer bir major risk faktörüdür. Vücut kitle indeksindeki her bir birim artışın RHK riskini rölatif olarak 1,07 kat arttırdığı gösterilmiştir. Obezitenin ciddiyetiyle doğru orantılı olarak bu artış kadınlarda daha belirgindir. Obezitenin böbrek kanseri riskini nasıl artırdığı henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır [52,53]. Obez hastalardaki artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 salınımı, dolaşımdaki artmış östrojen seviyesi, artmış arteriolar nefrosklerozis ile lokal inflamasyonun ve lipid miktarındaki artışın immün sistemi baskılayarak tümör gelişimine neden olabilecek mekanizmalar olduğu düşünülmektedir [54]. Böbrek kanserinin görülme oranları toplumlara göre farklılık göstermektedir. Bu durumun bir sebebinin de beslenme alışkanlıkları olduğu düşünülmektedir. Protein ve yağdan zengin yiyecek tüketimi RHK riskini yaklaşık 1.5 kat arttırmaktayken buna karşılık meyve ve sebze tüketimi RHK riskini azaltmaktadır [55].

Hipertansiyon diğer bir majör risk faktörüdür. Bu risk artışının antihipertansiflere mi hipertansiyonun kendisine mi bağlı olduğu henüz net değildir. Hipertansiyona bağlı gelişen renal hasar ve inflamasyonun RHK riskini artırdığı düşünülmektedir [45].

Diyabetin RHK riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olsa birçok çalışmada diyabetin kendisinin RHK risk artışıyla ilişkisinin olmadığı, DM

hastalarında artmış hipertansiyon sıklığının RHK riskini arttırabileceği düşünülmektedir [56]. Aspirin veya asetaminofen kullanımı ile RHK gelişim arasında ilişki bulunmayıp aspirin dışı NSAİİ kullanımı RHK için risk oluşturmaktadır [57]. Sık İdrar yolu infeksiyonu öyküsü olanlarda böbrek kanseri insidansının 1.9 kat artmaktadır. Bu artışın temelinde enfeksiyon neticesinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin ve nitrozaminlerin DNA hasarı yaparak kanser gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir [58] Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı ortaya çıkan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski normal popülasyona göre yüksektir [59]. Kadmiyum, asbest ve petrol gibi zehirli bileşiklere maruziyetin RHK riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu bileşiklere maruziyet artışıyla birlikte VHL geni gibi tümör supresör genlerde çeşitli mutasyonlar gelişerek RHK riskinin arttığı düşünülmektedir [60]. Çoğu RHK vakası sporadik olsa da RHK ile ilişkili çok sayıda ailesel sendrom da mevcuttur. Birinci derecede akrabada RHK varlığı, erken yaşta tanı almak, bilateral veya multifokal RHK olması bilinen genetik bir hastalığı olmayan bireylerde ailesel hastalığı düşündürmektedir [61].

2.3.3 Ailesel RHK

VHL sendromu; 36000 doğumda 1 görülür ve otozomal dominant kalıtım şekli gösterir. RHK, feokromasitoma, retinal anjiomlar, beyin sapı, beyincik ve spinal kord hemanjioblastomu gelişme gibi klinik bulgularla kendini gösterir. VHL tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında RHK gözlenir [61].

Kalıtsal Papiller RHK; multiple, bilateral papiller böbrek tümörleri ile presente olan kalıtsal RHK tipidir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Genetik analizler neticesinde hastalığın zemimninde 7q31.3 kromozomundaki MET protoonkogenindeki mutasyon olduğu saptanmıştır [62].

Kalıtımsal leimyomatozis ve RHK; ilk olarak 2001 yılında tanımlanan bu otozomal dominant geçişli bu hastalıkta ciltteki ve uterustaki leimyomlarla birlikte

sıklıkla papiller tip–2 RHK görülür. Diğer kalıtsal böbrek tümörlerinin aksine tümörler genellikle soliter ve unilateral olup yine diğer kalıtsal böbrek kanserlerinden farklı olarak yaklaşım öncelikle konservatif değil erken dönemde cerrahidir [63,64].

Birt-Hogg-Dube (BHD) Sendromu; çoğunlukla VHL gibi, tümör baskılayıcı geni olarak görev yapan BHD geninde mutasyon sonucunda gelişen otozomal dominant bir hastalıktır. BHD fibrofolikülom, pulmoner kist, spontan pnömotoraks, böbrek ve kolon tümörü gibi klinik patolojilerle presente olur [63,65].

2.3.4 Patoloji

RHK'ler böbrek tubuler epitalyal hucresinden koken alan adenokarsinomlar olup genel olarak yuvarlak yada ovaloid yapıdadırlar. Çevresinde gerçek bir kapsülden ziyade komprese olmuş parankim yada fibroz doku vardır. RHK'ler infiltratif özellik gösterebilir [66]. Tümör çapı ortalama 4-8 cm olmakla birlikte birkaç mm'den tüm abdomeni dolduracak kadar büyüklüğe ulaşabilirler. Bir çok patoloğa göre onkositom dışındaki tümörlerin benign ve malign ayırımını yapacak histolojik ve ultrastriktürel yeterince kriter yoktur [67]. RHK olgularının yaklaşık % 10-25'inde kistik dejenerasyon, % 10-20'sinde kalsifikasyon gözlenebilir [68].

RHK için yıllardır çok sayıda histolojik derecelendirme sistemi tanımlanmıştır (69). Fuhrman sistemi, 1982 yılında Fuhrman ve ark. tarafından tanımlanan ve tümör hücrelerini çekirdek ve çekirdekçik özelliklerine göre 4 gruba ayıran, en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi olup bağımsız bir prognostik faktördür [70].

Tablo III. Şeffaf hücreli ve Papiller Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derecelendirme Sistemi [70]

Fuhrman derecesi	Tanım
Derece 1	Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık 10um çapındadır. Çekirdekçik yok veya çok küçüktür.
Derece 2	Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık 15um çapındadır. Ancak x400 büyütme ile görülebilen çekirdekçik vardır
Derece 3	Çekirdek belirgin derecede düzensiz sınırlı, yaklaşık 20um çapındadır.100 büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir.
Derece 4	Çekirdek, derece 3'e benzer ancak çok çekirdeklidir ya da garip şekilli kromatin kabalaşması görülebilir.

RHK'nin diğer tümörlerde sıklıkla rastlanmayan tipik bir özelliği venöz sistem tutulumudur. RHK'ların %10'unda görülür ve hiçbir tümörde bu kadar yüksek oranda gözlenmez [71]. Bir çok RHK tek taraflı ve tek odaklıdır. Bilateral veya multisentrik tümörler VHL ve diğer ailesel RHK'larla papiller histolojik tipte daha sıktır [72]. Böbrek kanseri %4-9 oranında metastaz yapabilir. Hematojen yolla başta akciğer olmak üzere, karaciğer, kemikler, sürrenal ve karşı böbreğe yayılabilir [73,74].

RHK'lerin histolojik sınıflandırması günümüze kadar birçok değişiklikler geçirmiş olsa da, güncel olarak 2016 WHO böbrek tümörleri sınıflaması kullanılmaktadır [75].

Tablo IV. 2016 WHO sınıflamasına göre renal hücreli karsinom alt tipleri [75]

Berrak hücreli RHK	Süksinat dehidrojenaz eksikliği RHK
Papiller RHK	Tübülokistik RHK
Kromofob RHK	Kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK
Toplayıcı kanal karsinomu	Sınıflandırılamayan RHK
Renal medüller karsinom	Şeffaf hücreli papiller RHK*
MIT ailesi translokasyonu RHK	Düşük malign potansiyelli MKRN*
Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom	

Kısaltmalar. RHK: Renal hücreli karsinom MKRN: Multi kistik renal neoplasm
MIT: Microphthalmia transcription factor, mikroftalmi transkripsiyon faktörü
*Borderline davranışlı tümörler

2.3.4.1 Şeffaf hücreli RHK

Şeffaf hücreli RHK tüm RHK'lerin %70-80'ini oluşturur. Proksimal tubul hücrelerinden köken alıp, makroskopik olarak sarı renktedir. Oldukça vasküler olan bu tümör mikroskobik olarak ise berrak, granüler yada miks tip hücreler içerebilir [9]. Papiller ve kromofob RHK ile karşılaştırıldığında prognozu daha kötüdür [76]. Üçüncü kromozomda bulunan bir tümör baskılayıcı gen olan VHL genindeki mutasyonlar hem sporadik hem de VHL hastalığı ile ilişkili RHK gelişiminde kilit rol oynamaktadır [9,77].

2.3.4.2 Papiler RHK

Renal hücreli karsinomların yaklaşık %10-15 'ini oluşturan papiller RHK, ikinci en sık görülen RHK alt tipi olup proksimal tübül hücrelerinden köken alır. Son dönem bobrek yetmezliği ve kazanılmış kistik bobrek hastalığı olanlarda sık gorulur. [78]. Papiller RHK'un tipik özelliği, multisentrisite eğilimidir ki bu bazı serilerde %40'lara kadar çıktığı gözlenmiştir. [79]. Sitogenetik, immun boyanma ve gen ekspresyon profillerine göre tip 1 ve tip 2 olarak iki varyantı tanımlanmıştır. Tip 1 papiller RHK daha sık görülen, tip 2 papiller RHK ise daha agresif seyreden varyantıdır.. Papiller tip RHK icin sitogenetik anormalikler de tipiktir, 7 ve 17. kromozomdaki trizomiler ve Y kromozom kaybıdır [9,77]. Papiller tip RHK'de VEBF'nu kontrol eden VHL mutasyonları bulunmamaktadır. Bu nedenle daha az oranda damarlanma gösterir [79]. Papiller tip RHK evre ve derecelerine gore berrak hucreli RHK ile kıyaslandığında daha iyi prognoza sahiptir [79].

2.3.4.3 Kromofob renal hücreli karsinom

Toplayıcı kanalların kortikal kısmından köken alan Kromofob RHK, tüm RHK'lerin yaklaşık %3-5'ini oluşturmaktdır [46,81]. Işık mikroskobisinde görülen perinükleer halo ve elektron mikroskobisinde görülen çok sayıdaki mukopolisakkarid içeren mikroveziküller tipik histopatolojik bulgularındandır. Kromofob RHK; BHD sendromunda sık gorulur, ancak coğu olgu sporadiktir

[82,83]. Yapılan çalışmalarda lokalize vakalarda berrak hücreli karsinoma göre daha iyi bir prognoz göstermesine rağmen, metastatik vakalarda ve sarkomatoid diferansiasyon varlığında prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir [76].

2.3.4.4 Toplayıcı kanal karsinomu

RHK vakalarının %1'den azını oluşturur [84].Coğu hasta semptomatik olup tanı konulduğu anda%50'ye varan oranda metastatik konumdadır, güncel bilgiler ışığında yüksek dereceli, tanı anında ileri evre ve tedaviye dirençlidir [85].

2.3.4.5 Renal Medüller Karsinom

Neredeyse tüm vakalarda orak hücre anemisi ile birliktelik gösterir. Genellikle 30 yaş civarında ortaya cıkan agresif seyirli bir tümördür. Bir çok olguda tanı anında hem lokal invaziv hem de metastatik durumdadır [79].

2.3.5 Klinik ve Tanı

Böbreklerin retroperitoneal bölgede lokalize oldukları için bir çok tümör ileri evreye gelene kadar asemptomatik ve nonpalpabl kalabilir . Günümüzde goruntuleme yontemlerinin daha sık kullanılmaya başlamasıylabirlikte RHK'lerin yaklaşık %50'den fazlası insidental olarak saptanmaktadır [9,86]. Klasik triad olarak tanımlanan flank ağrısı, gross hematuri ve palpe edilebilir abdominal kitle olması, günümüzde nadir başvuru sebeplerinden olup genellikle ileri evre hastalıkta görülür [87]. RHK'de semptomlar kitlenin kendisine, paraneoplastik sendromlara ve metastatik hastalığa sekonder gelişir [86].

Tablo V. Renal hücreli karsinomda klinik başvuru sebepleri [23]

İnsidental
Lokalize hastalık semptomları
Hematuri
Abdominal veya flank ağrısı
Abdominal palpe edilebilir kitle
Perirenal hematom
Vena kava inferior obstruksiyonuna bağlı semptomlar
Bilaterak alt ekstremite ödemi
Sağ veya redükte olmayan sol varikosel
Sistemik semptomlar
İnatçı öksürük
Kemik ağrısı
Servikal lenfadenopati
Yapısal semptomlar
Kilo kaybı/ateş/halsizlik
Paraneoplastik sendromlar

Kaynak: Campbell-Walsh Urology

Yan ağrısı kanamaya, pıhtıya bağlı tıkanıklğa, kitle basısına, ileri hastalık ya da çevre dokulara invazyona bağlı olabilir. Hematuri toplayıcı sistem invazyonu ile ilişkilidir. Ayrıca hastalarda kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlarda görülebilir. Fizik muayenede servikal lenfadenopati, venöz tutuluma veya kitle basısına bağlı varikosel ya da alt ekstremite ödemi bulunabilir [86].

Paraneoplastik sendromlar, RHK hastalarının yaklaşık 20'sinde gözlenmektedir [88].

Tablo VI. Renal hücreli karsinom ilişkili paraneoplastik sendromlar [88]

Sendrom	%
Artmış eritrosit sedimentasyon hızı	55,6
Hipertansiyon	37,5
Anemi	36,3
Kaşeksi, kilo kaybı	34,5
Ateş	17,2
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	14,4
Hiperkalsemi	4,9
Polistemi	3,5
Nöropati	3,2
Amiloidozis	2

Kaynak: Campbell-Walsh Urology

Semptomlar normal şartlarda böbrek tarafından zaten salgılanan renin, eritropoetin, prostoglandinler gibi maddelerin normalden daha fazla salgılanmasıyla veya böbrekten normalde salgılanmayan paratiroid hormon, hCG (Human Koryonik Gonadotropin), insülin ve çeşitli sitokinlerin salgılanmasıyla ortayaçıkar. Bu faktörler kilo kaybı, ateş ve anemi gibi semptomların gelişmesinden sorumludurlar. Sedimentasyon yüksekliği, hipertansiyon, polistemi, ve hiperkalsemi başta olmak üzere birçok paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır [9,77]. Paraneoplastik sendromlardan bir tanesi de non-metastatik hepatik disfonksiyondur (Stauffer sendromu). Bu durum olguların %3-20'sinde görülmüştür. Nefrektomi ile hastaların %60-70'inde tablo gerilemektedir [89,90]. Hiperkalsemi hariç paraneoplastik sendromların tedavisi cerrahi veya sistemik tedavidir, hiperkalsemide hidrasyonu takiben furosemidin ve bisfonatların medikal tedavide yararlı olduğu gösterilmiştir [88,89].

2.3.6 Radyografik Bulgular:

RHK tanı ve evrelemesinde radyolojik tetkikler önemli yer tutmaktadır. RHK tanısı hastaların %50'ından fazlasında radyolojik yöntemlerle insidental olarak konmaktadır [9,86]. USG renal kitlelerin tanısında duyarlılığı yüksek, non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir. RHK ayırıcı tanısında ise USG'nin yeri kısıtlıdır.

Böbrekteki kitlenin boyutları ile kistik veya solid olması ve venöz trombüs varlığı USG ile tespit edilebilir [91]. Eğer solid bir kitle saptanmışsa veya kompleks renal kist şüphesi varsa BT veya MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi kontrastlı incelemeler yapılmalıdır. kontrastlanma değişiklikleri kistik ve solid renal kitlelerde önemli malignite bulgusudur. BT ve MRG'nin solid renal kitleleri saptama oranları birbirine çok yakındır [92]. MRG; gebelerde, kontrast alerjisi ya da renal yetmezliği olan hastalarda ve venöz yapılardaki trombüs gibi anormallikleri göstermek için öncelikle tercih edilmelidir. BT ve MRG ile RHK tanısı büyük bir doğrulukla konmakta ancak yağdan fakir AML ve onkositomların ayrımı net olarak yapılamamaktadır [9,77].

Renal anjiografinin rolü görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerden sonra azalmıştır. PN yapılacak hastalarda cerrahiye kolaylık sağlaması amacıyla tercih edilebilir [9,77]. Renal kitlelerin tanı ve tedavisinde perkütan biyopsilerin rolü kısıtlıdır. Küçük renal kitlelerin %20'ye varan oranda benign olması, özellikle cerrahi için uygun olmayan yaşlı ve komorbid hastalarda renal biyopsi seçeneğini gündeme getirmiştir [93,94]. Radyolojik olarak değerlendirilemeyen böbrek dışı metastatik lezyonlarla renal lenfoma ve lösemi tanısında tercih edilebilir. Cerrahi planlanmayıp sistemik tedavi verilecek metastatik RHK düşünülen hastalarda ve aktif izlem yapılması planlanan hastalarda doku tanısı elde etmek amacıyla perkütan renal biyopsi yapılması önerilmektedir [9,77,95].

Günümüzde herkese rutin RHK taraması yapılması önerilmemektedir. Hastalığın nadir oluşu, klinik önemi olmayan tümör prevalansının yüksek olması taramanın kullanımını sınırlayan faktörlerdir. Ancak RHK gelişme riskinin yüksek olduğu son dönem böbrek hastalığı, böbreğin kazanılmış kistik hastalığı olanlarla, kendisinde veya ailesinde tuberoskleroz ve diğer ailesel RHK sendromu tanısı olanlara yönelik tarama yapılması hedeflenmektedir [9].

2.3.7 Evreleme

RHK için günümüze kadar birçok farklı evreleme sistemleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde evreleme sistemleri sürekli olarak güncellenmiştir. 1990'lara kadar Robson'un tanımladığı evrelendirme sistemi kullanılmıştır. Günümüzde AJCC (American Joint Comittee on Cancer) (Amerikan Kanser Komitesi) tarafından oluşturulan ve 2017 yılında güncellenen TNM sınıflandırması kullanılmaktadır [96,97].

Tablo VII. AJCC 2017 Renal Hücreli Karsinom TNM Sınıflama Sistemi ve Evrelere Göre Gruplama

T	**Primer tümör**
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör yok
T1a	Tümör ≤ 4cm, organa sınırlı
T1b	Tümör > 4cm ve ≤ 7cm, organa sınırlı
T2a	Tümör >7 cm ve ≤ 10cm, organa sınırlı
T2b	Tümör > 10cm, organa sınırlı
T3a	Tümör renal ven veya segmental dallarına uzanmış, veya pelvikalisyel sistem invazyonu mevcut, veya tümör perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusuna invaze (Gerota fasyası ötesine geçmemiş)
T3b	Tümör gross olarak diyafram altında vena kavaya uzanmış
T3c	Tümör gross olarak diyafram üstü vena kavaya uzanmış veya vena kava duvarına infiltre
T4	Tümör Gerota fasyası ötesine invaze (İpsilateral adrenal beze kesintisiz uzanım dahil)

N	**Bölgesel lenf nodları**
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu/nodları metastazı mevcut

M	**Uzak metastaz**
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

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

Kısaltmalar. AJCC: American Joint Committee on Cancer, Amerikan Kanser Komitesi

RHK'nin radyolojik evrelemesi abdominal BT ve akciğer grafisi ile yapılmaktadır [98]. Venöz yayılım yapan tümörlerde MRG, BT'ye göre daha

değerlidir. kemik ağrıları olan semptomatik hastalarda veya serum alkalen fosfataz yüksekliği bulunan hastalarda metastaz tespiti için kemik sintigrafisi kullanılabilir.RHK tanı ve evrelemesinde PET(Pozitron Emisyon Tomografisi) rutin olarak kullanılmamaktadır. Günümüzde BT, MRG gibi yöntemlerin şüpheli olduğu metastatik vakalarda PET tercih edilmektedir. [77,95].

2.3.8 Prognostik Faktörler

RHK progresyonunu belirlemede kullanılabilecek belirteçler prognostik faktörler. RHK'de prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olmak üzere 4 grupta değerlendirilmektedir.

Anatomik faktörler; tümör boyutu, venöz invazyon, komşu organ yayılımı, adrenal tutulum, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ve metastaz yükü gibi anatomik faktörler; yaygın olarak kullanılan TNM (tümör – nod - metastaz) sınıflandırma sisteminde toplanmıştır. RHK'de patolojik evre tek başına en önemli prognostik faktördür [99].

Histolojik faktöler; fuhrman derecesi, RHK alt tipi, sarkomatoid varyasyon ve nekroz olması, mikrovasküler invazyon varlığı, toplayıcı sistem invazyonu, cerrahi sınır durumu gibi histolojik parametreler RHK için prognostik faktörler arasında gösterilebilir [99].

Klinik faktörler; performans durumu, kaşeksi, kilo kaybı, hemoglobin ve kalsiyum düzeyi, platelet sayısı, trombosit sayısı RHK prognozunu etkileyen klinik faktörlerler arasında yer alır [99].

Moleküler faktörler; karbonik anhidraz IX, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF1-alfa), fosfataz ve tensin homolog (PTEN), anneksin II başta olmak üzere çok sayıda moleküler

belirteç incelenmiştir. Bu belirteçlerin rutinde kullanımı önerilmemektedir, fakat gen ekspresyonlarıyla ilgili çalışmaların umut verici yöntemler olduğu düsüşünlmektedir [99,100].

RHK prognozunu öngörebilmek adına, RHK prognozuna etki eden faktörlerin kullanıldığı çeşitli nomogramlar oluşturulmuş olup bu Nomogramların lokalize hastalıktan ziyade metastatik hastaklıkta kullanımı önerilmektedir [95,99]. Tanımlanan bu nomogramlarla temel alınan parametreler hastaya ait klinik özellikler ve tümöre ait patolojik veriler olup kansere özgü sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hedeflenen sağkalım gibi sonuçlar elde edilmektedir [101,102].

2.3.9 TEDAVİ

RHK'de, RN ve PN temel cerrahi yaklaşım olmakla birlikte hastalığın evresine göre adrenalektomi, lenf nodu diseksiyonu (LND), trombektomi gibi ek cerrahi yötemlerle termal ablasyon ve aktif izlemi içeren yaklaşımlar uygulanmaktadır.

2.3.9.1 Lokalize Renal Hücreli Karsinom Tedavisi**:**

Cerrahi müdahale, lokalize RHK olgularının çoğunda küratif olabilen ve altın standart kabul edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavi RN veya hastalığın evresine bağlı olarak seçilmiş olgularda ve uygun hastalarda PN veya termal ablasyon gibi nefron koruyucu yaklaşımları içermektedir. RHK ile ilgili literatürün sürekli artmasına rağmen günümüzde cerrahi yaklaşım hala tedavide en etkili basamaktır. [103,104]. Cerrahi işlem geleneksel olarak açık yaklaşımla olabileceği gibi robotik, laparoskopik vb. minimal invaziv yöntemlerle de yapılmaktadır. Küçük tümörlü, yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalar için cerrahi rezeksiyon yerine periyodik olarak takip prosedürleri de uygulanabilmektedir. [105,106]. Radyolojik veya intraoperatif olarak olarak adrenal bez invazyonu saptanmayan olgularda adrenalektomi önerilmemektedir. Klinik olarak lenf nodu

metastazı gösterilemeyen lokalize hastalıkta LND tartışmalı olmakla birlikte tümör boyutu, sarkomatoid diferensiasyon varlığı, yüksek kanser derecesi gibi klinik özelliklerin olması durumunda düşünülebileceği belirtilmektedir.. Genişletilmiş LND'nin hastanın uzun dönem sağkalımına etkisi olmadığı gözlendiğinden LND'nin sadece evreleme amacıyla perihiler bölgeye yapılması önerilmektedir. Radyolojik olarak saptanan veya operasyon sırasında palpe edilen lenf nodu bulunan hastalarda LND yapılması önerilmektedir [95,107,108].

T2 kanserler icin en etkili tedavi yöntemi radikal nefrektomi olup kronik bobrek hastalığı üzerine yapılan çalışmaların artması ve RHK biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile küçük renal kitlelerde radikal nefrektomi yerine parsiyel nefrektomi gibi nefron koruyucu cerrahiler gündeme gelmiştir [104,109]. Özellikle soliter bobrekte RHK olan ve bilateral RHK mevcut olan hastalarda parsiyel nefrektomi düşünülmelidir [110,111]. PN'ye alternatif olarak kriyocerrahisi ve radyofrekans ablasyon gibi yöntemler tedavide kullanılabilmektedir. Her iki yöntem de perkutan veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Bu nedenle özellikle işleme bağlı morbidite azalmaktadır [112,113]. Termal ablatif tedaviler genel olarak yaşı ileri ve çok sayıda komorbid hastalığı olan hastalarla multisentrik tümörü olan hastalarda tercih edilmektedir [103]. Yuksek risk nedeni ile cerrahi yapılamayan, semptomatik olmayan yaşlı hastalarda, renal kitlelerin buyume hızının takip edilmesi seçeneği aktif izlemi gündeme getirmiştir. Küçük renal kitleler yavaş büyüdüğü için bu grup hastalarda aktif izlem tecih edilebilmektedir [114,115].

2.3.9.2 Lokal ileri evre RHK tedavi

Lokal ileri evre hastalıkta temel tedavi şekli RN'dir. RN'ye ek olarak tedaviye özellikle radyolojik olarak komşu organlara invazyon şüphesi varsa böbreğin komşu yapılarla birlikte en-blok olarak çıkarılması, LND ve venöz trombektomi de dahil olabilir- [95]. RHK'nin venöz invazyon yeteneğinin fazla olması nedeniyle yaklaşık olarak %4-10 oranında renal ven yada vena cava

inferior trombüsü ile karşılaşılabilir. Venöz trombüs düşünülen hastalarda başvurulacak ilk görüntüleme yöntemi MRG'dir. Trombektomi tespit edilen metastatik olmayan RHK'li hastalarda cerrahiye tombektomi de eklenmelidir [98,116]. RHK nedeniyle RN yapılan hastalarda lokal nüks yaklaşık %2-4 oranında görülür. İzole lokal nüks görülme oranı %40'larda olduğu için lokal nüks saptanan hastalar sistemik metastaz açısından dikkatle incelenmelidir. Lokal nüks durumunda seçilecek ilk tedavi yöntemi yine cerrahidir [117].

RHK'li hastalar 1/3 oranında tanı anında metastatik olup bu grup hastalarda 10 yıllık sağ kalım %5'den düşüktür [118]. Metastatik RHK'de tedavi temel olarak sistemiktir. Sistemik tedaviyi kemoterapi, immunoterapi ve hedefe yönelik ajanlar oluşturmaktadır. Nefrektomi tek başına hastalığın seyrini değiştirmede yeterli değildir. Metastatik RHK 'de hastalar MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi) tarafından tanımlanan risk gruplarına göre iyi, orta ve kötü olarak ayrılarak tedavi planı yapılmaktadır . İyi ve orta risk grubundaki hastalara sitoredüktif nefrektomi yapılması önerilmektedir. Sitoredüktif cerrahi ile birlikte tek veya oligometastazların tamamen çıkarılmasının sağ kalımı artırabileceği belirtilmiş olup aynı zamanda hematuri, dirençli ağrı, hiperkalsemi, trombositoz gibi paraneoplasik sendromların tedavisinde palyatif olarak uygulabileceği akılda tutulmalıdır [95,119].

Tablo VIII. Metastatik böbrek tümörlerinde MKSCC risk gruplaması

Risk Faktörleri		**Risk Grupları**		
Karnosfsky performans durumu < 80		Düşük	Orta	Yüksek
Hemoglobin < Normal alt limit		Risk faktörü yok	1 veya 2 risk faktörü var	3 veya daha fazla risk faktörü var
Düzeltilmiş serum kalsiyum > 10mg/dl				
Laktat dehidrogenaz > 1,5x Normal üst limit				
Nefrektomi yapılmamış olması				

Kısaltmalar . MKSCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Memorial Sloan Kettring Kanser Merkezi

2.3.9.3 RHK'de İmmünolojik Yaklaşımlar

İmmun sistemin RHK kontrolü üzerine rolleri araştırılmaktadır. Sitokinlerin etki mekanizması net olarak bilinmememekle birlikte kanser hücrelerini indirekt olarak etkiledikleri düşünülmektedir. İmmunoterapatik olarak en sık kullanılan ajanlar interferon-alfa (İFN-alfa) ile interlökin–2 (İL-2)'dir [120,121]. Histolojik tip tedaviye cevapta oldukça etkili bir faktördür. RHK için geliştirilen immunoterapi yontemlerinin coğu berrak hucreli alt tip icin olup, diğer alt tipler icin immunoterapi konusunda henüz geçerli bir yaklaşım yoktur [9].

İFN-alfa; yan etküleri doz bağımlı olan, tek başına yada kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılabilen bir ajandır. İFN-alfa'ya yanıt oranları % 10-15 civarındadır [120]. IL-2; yan etkileri İFN-alf'dan daha fazla olan, immun sistemde etkin hücreler üzerinde bir büyüme faktörü gibi rol oynayan ajandır. Yapılan çalışmalarda IL-2'ye yanıt oranı %15-20 ve %10'a yakın oranda metastaz regresyonu saptanmış olup kombinasyon tedavilerinin sağkalımı monoterapi rejimlerine göre arttırdığı gösterilememiştir [122].

2.3.9.4 Hedefe Yönelik Tedaviler

İleri evre RHK'de prognoz genellikle kötüdür. RT ve KT etkinliğinin oldukça kısıtlı olduğu ileri evre RHK hastalığı için çeşitli hedefe yönelik tedavi modaliteleri ortaya konulmuştur. Metastatik RHK tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin immünoterapiye oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir . Hedefe yonelik tedavilerin temelinde VHL hastalığı ve bu hastalıkta görülen tümör supresör genlerden biri olan VHL'nin delesyon ve mutasyonlarının araştırılması yatmaktadır [123]. Sporadik şeffaf hücreli RHK olgularının %75'inde VHL geniyle ilgili mutasyonlar dikkat çekmektedir [124,125].

VHL geninde mutasyon olması durumunda hücre içinde HIF birikimi olur, HIF birikimi ile VEGF, PDGF (Platelet Derived Growth Factor), transforme edici büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin sayısında artış olur; bu faktorler de özellikle şeffaf hucreli RHK gelişiminde önemli rol alır. VEGF tümör anjiyogenezisi için en önemli büyüme faktörüdür ve RHK başta olmak üzere birçok malignitede önemli rol oynamaktadır. HİF'i regüle eden bir başka yolak ise mTOR yoludur. Bu yolun inhibisyonu, hem anjiogenez ve tümör hücre proliferasyonunda inhibisyona hem de protein ekspresyonunda azalmaya yol açar. VEGF ve mTOR yolu RHK'de hedefe yönelik tedavilerin odak noktasıdır. Sunitinib, sorafenib, aksitinib, pazopanib gibi ajanlar tirozin kinaz inhibisyonuyla VEGF yolağı üzerinden, bevacizumab ise VEGF'ye karşı monoklonal antikor olduğu için hedefe yönelik tedavide kullanılmaktadır. Temsirolimus ve Everolimus ise mTOR yolağı üzerinden etki eden ajanlar oldukları için RHK tedavisinde kullanılmaktadır [125,126,127].

2.3.9.5 Diğer Tedavi Seçenekleri

RHK; RT'ye dirençli tümörlerdendir. RT; genellikle radikal nefrektomi yapılmış, semptomatik kemik ve beyin metastazları olan hastalarda kullanılır [128,129].

RHK diğer tümörlerin aksine KT'ye en dirençli tümörlerdendir. Özellikle şeffaf hücreli RHK'de standart sitotoksik KT'nin yeri yoktur. 5-Flourasil, gemsitabin, vinblastin gibi ajanlar ve bu ajanların kombinasyonları denenmiş olup olumlu sonuçlar alınmamıştır [130,131].

RHK'nin erkek ağırlıklı bir tümör olması nedeniyle hormonal tedavi araştırılmıştır. Medroksiprogesteron ile yapılan bir çalışmada ortalama %2 oranında yanıt alındığı bildirilmiştir ancak hormonal tedavinin RHK'de yeri yoktur [132].

2.4 METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, insülin direnci sendromu ve Sendrom X olarak da adlandırılan, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve KAH gibi metabolik hastalıkların varlığı ile karakterize sistemik endokrinopatidir [133].

Başta Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği olmak üzere bazı kaynaklar metabolik sendrom ile insülin direnci sendromunu aynı anlamda kullansalar da MS, prediabet ve insülin direnci ile yakın ilişkili, birbiri ile içiçe geçmiş ama farklı kavramlardır. Yine diabet önleme programında metabolik sendrom tanılı hastalara metformin tedavisinin, yaşam tarzı değişikliklerine kıyasla metabolik sendrom düzeltilmesinde çok az etkisi olduğunun gösterilmiş olması da prediabet ve metabolik sendromun birbirinden faklı antiteler olduğunu başka bir dolaylı kanıttır. Sonuçta insülin direncinin hem prediabet hem de metabolik sendromun varlığı için başlangıç noktası oluşturduğu, prediabetik her dört hastadan üçüne metabolik sendromun eşlik ettiği; hem insülin direncinin, hem prediabetin hem de metabolik sendromun ayrı ayrı artan kariovasküler riskle ilişkili olduğu, prediabetin gelecekte diabet gelişimini belirlediği söylenebilir [134,135].

Metabolik sendromun kesin bir tanımı olmayıp farklı bilimsel topluluklar tarafından tanımlanan değişik metabolik sendrom kriterleri mevcuttur. WHO insülin direncini metabolik sendromun mutlak kriteri olarak kabul etmektedir. Bu farklı tanımlamalar hastalardaki kardiovasküler patoloji risklerini de farklı değerlendirmektedir. Her nekadar metabolik sendromlu hastalarda gelecekteki diabet gelişimini öngörmede Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanı kriterleri; Ulusal Erişkin Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III), WHO tanı kriterlerindeki, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozuna göre daha duyarlı olsa da yanlış pozitifliği fazladır,

kardiovasküler komplikasyonu öngörmede en başarılı olan ve günlük kullanımda en çok kabul göreni NCEP-ATP III MS tanı kriterleridir. Bu tanımlamaya göre belirtilen beş kriterden üç tanesine sahip olmak kişiye metabolik sendrom tanısı koydurur [134,135].

Tablo IX. WHO-1998, Metabolik sendrom tanı kriterleri (World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, 1999)

Aşağıdakilerden en az biri:
İnsülin direnci
Bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT)
Aşikar DM
Aşağıdakilerden en az ikisi:
HT (Kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)
Abdominal obezite, (VKİ) > 30 kg/m2 veya bel/kalça oranı erkekte >0,90, kadında >0,85)
Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g)

Tablo X. NCEP ATP III Metabolik Sedrom Tanı Kriterleri

Risk Faktörü	Sınır Değer
Erkekte Bel Çevresi	>102 cm
Kadında Bel Çevresi	>88 cm
Plazma Trigliseridi	>150 mg/dl
Erkekte HDL Kolesterol	<40 mg/dl
Kadında HDL Kolesterol	<50 mg/dl
Kan Basıncı	>130/85 mmHg
Açlık Plazma Glukozu	>110 mg/dl

2.4.1 Epidemiyoloji

MS tüm dünyada obezitenin yaygınlaşmasıyla birlikte artan toplumda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklar grubudur. Teknolojik gelişmeler, sedanter yaşam ve diyet alışkanlıklarına bağlı olarak özellikle batılı toplumlarda risk oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında prevalansı yüksek olmakla birlikte prevelans yaşla birlikte artmaktadır. MS sıklığı dünya genelinde yaş, cinsiyet, etnik köken, diyet alışkanlıkları, tanı için kullanılan kriterlerin birbirlerinden farklı olması gibi sebeplerden ötürü değişkenlik gösterir. MS ile obezite prevelansı genellikle birbirleriyle orantılıdır. [136,137]. Obezite prevalansının gelecekte daha da artacağı varsayılarak MS prevalansında da artış olacağı düşünülmektedir. Son yıllarda MS prevelansı özellikle kadınlarda daha belirgin olmak üzere artmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla artış olmasının abdominal obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [137,138,139]. 2005 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde MS prevalansı %40.1'e ulaşmış bulunmaktadır. 2002 yılında Türkiye'de yapılan Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF)

çalışmasında ise MS sıklığı erkeklerde %27, kadınlarda %38.6 bulunmuştur [140,141].

2.4.2 Etyopatogenez

MS'nin etyopatogenezini henüz tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Genetik yatkınlıkla beraber, sedanter yaşam ve diyet alışkanlıklarının da MS oluşumunu alevlendirdiği bilinmektedir. Başta insülin direnci olmak üzere, obezite ve diğer bir takım vasküler, immünolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [142,143].

2.4.3 Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.4.3.1 İnsülin Direnci

İnsülin direnci endojen veya ekzojen insüline karşı yanıtsızlık durumudur. Fiziksel inaktivite, obezite, genetik faktörler, ileri yaş gibi faktörler insülin direnci gelişmesine neden olur [133]. İnsülin direnci sonucu artan insülin sekresyonuyla birlikte hiperinsülinemi meydana gelir. Hiperinsülinemi neticesinde sempatik sinir sistemi aktivasyonu, vasküler endotel işlev bozukluğu ve ateroskleroz gelişimi gibi durumlar gelişir. İnsülin direnci varlığını saptayabilmek için pek çok yöntem mevcut olsa da en çok tercih edilen yöntem açlık plazma glikoz ve insülin seviyesi kullanıldığı HOMA (homeostasis model assesment) formülüdür. Sağlıklı bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşüktür ve 2,7'nin üzeri insülin direncini [144,145].

2.4.3.2 Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalardaki kardiyovasküler olayların en önemli nedeni obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen aterojenik dislipidemidir. Metabolik sendromda görülen dislipidemi serumda TGL (Trigliserid) ve VLDL (çok düşük yoğunluklu Lipoprotein) yüksekliği, ve HDL düşüklüğü ile

karakterizedir. Metabolik sendromlu bireylerde total HDL dışı kolesterol yükselmesine rağmen LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) değerlerinde anlamlı derecede yükselme mevcut değildir [146,147].

2.4.3.3 Obezite

WHO obeziteyi, yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır. Obezite Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen beslenme rahatsızlığı olup birçok sağlık sorununu ve maliyeti beraberinde getirir. Günümüzde erişkinler için obeziteyi en sağlıklı tanımlayan tanımlayan araç vücut kitle indeksidir (VKI). VKI, ağırlığın kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanır. VKI değeri 30 kg/m²'den fazla olan kişiler obez olarak tanımlanır. VKI'si 25 kg/m²'den fazla olan kişilerde sağlık sorunları artmaya başlamakla birlikte, tamamen sağlıklı olan fazla kilolu kişilerde ağırlığı nedeniyle tedavi olmasının gereksiz olduğu savunulmaktadır. Obezitenin tanımı olan, VKI'si 30 kg/m²'den büyük olan hastalarda eşlik eden hastalıkların prevelansı belirgin derecede artar [147,148,149].

Abdominal veya santral obezite, viseral veya periomental yağ fazlılığı olup MS' nin bir bileşenidir [147,148]. Abdominal obezite; insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi, HT gibi durumlar ile ilişkilidir. MS'yi oluşturan bileşenlerin ortaya çıkmasında total vücut yağ miktarına kıyasla abdominal yağ miktarı önemlidir. insülin direnci abdominal obezitenin en önemli göstergesidir. VKI normal olmasına rağmen viseral yağlanma artışı olan bireylerde insülin direnci ve MS görülebilmektedir [150,151,152].

2.4.3.4 Hipertansiyon

HT dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup aynı zamanda MS'nin komponentlerinden biridir. Erişkinlerde sistolik/diyastolik basıncın 140/90 seviyesine gelmesi yada bu seviyenin üzerine çıkması HT olarak

tanımlanmaktadır. HT sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite gibi durumlar ile birliktedir. MS'li hastaların yaklasık 1/3'ünde HT görülmektedir [153,154].

İnsülin direnci, hiperinsulinemi ile HT arasında bir ilişki olduğu düşünülse de aradaki bağlantı henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin sistemi aktivitesiyle böbreklerden sodyum ve suyun reabsorbsuyonunun artışı olası mekanizmalar olarak kabul edilmektedir. [155,156].

2.4.3.5 Hiperkoagülabilite

MS komponentlerinden olan hiperkoagülabilite; insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla, pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerinin arttığı ve fibrinolitik sistemin inhibe edildiği bir süreç neticesinde oluşur. Fibrinojen ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 düzeyi ile insülin düzeyi arasında doğru orantı bulunmakta olup bu durum MS'deki protrombotik durumun nedenlerinden biridir. Bir diğer neden ise dislipidemi ve endotel disfonksiyonu varlığında artmış trombosit agregasyonudur. [157,158].

2.5 Metabolik Sendrom, Ürolojik Hastalıklar ve Malignite

MS genel olarak kardiyovasküler sistemi etkileyen bir durum olarak algılanmasına rağmen bazı ürolojik hastalıklarla da ilişklidir. Erektil disfonksiyon, MS'in en sık ilişkide olduğu ürolojik rahatsızlık olup, infertilite, üriner sistem taş hastalığı, aşırı akif mesane, üriner inkontinans, benign prostat hiperplazisi, prostat ve böbrek tümörü ile de ilişkili olduğu saptanmıştır [5,6,7]. MS'in bazı kanser türlerinin etiyolojisi ve ilerlemesinde önemli bir rolü olabileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Bazı çalışmalarda MS'in erkeklerde pakreas, kadınlarda ise kolorektal kanser riskini artırdığı gösterilmiş olup, bazı çalışmalarda ise

erkeklerde karaciğer, kolorektal ve mesane kanseri; kadınlarda ise endometriyum ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [159,160].

Metabolik sendromlu kanser hastalarının progonozounun daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Prostat kanseri olan obez hastaların, obez olmayanlara göre daha yüksek gradeli tümöre sahip olduğu; kolesterol seviyesi yüksek olanlarla, yüksek olmayanlar karşılaştırıldığında kolesterol seviyesi yüksek olan hastaların yüksek gradeli tümöre sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [161,162].

Metabolik sendrom varlığında kanser gelişimine neden olan mekanizmalar henüz tam olarak ortaya konulamasa da özellikle obezitenin kanser gelişimine etkisiyle ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Obezite, MS ve yeni bir kavram olarak ortaya çıkan metabezitenin ürolojik kanserlerle olan ilişkisi önümüzdeki yıllarda daha fazla üzerinde çalışma yapılacak konulardır [10,163,164,165].

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı böbrek tümörü veritabanı retrospektif olarak taranarak, 2010-2018 yılları arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış 155 hasta tespit edildi. Hasta bilgileri hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden toplandı. Eksik olan bilgiler hastalara veya yakınlarına, hastane sistemine kayıtlı telefonlarından ulaşılarak tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olma
- Böbrek tümörü tanısıyla radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış olması
- Operasyon sonrası patolojik değerlendirme ve evrelendirmenin yapılması
- Patolojik olarak renal hücreli karsinom tanısı almış olması
- Hematolojik parametrelerin operasyon öncesi son bir ay içersinde yapılmış olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Böbrek tümörü tanısıyla daha önce cerrahi veya medikal tedavi görmüş olması
- Böbrek tümörü dışında malignite öyküsünün olması
- Herediter veya ailesel renal hücreli karsinom öyküsü
- Eşlik eden hematolojik hastalık öyküsü
- Eşlik eden immünolojik hastalık öyküsü
- Anti-inflamatuar/immunosupressif/sitotoksik tedavi almış olma
- Eşlik eden akut/kronik inflamatuar hastalık öyküsü
- Eşlik eden protein kaybettiren nefropati öyküsü
- Eşlik eden akut/kronik karaciğer hastalığı öyküsü

226 hasta içerisinden belirtilen kriterlere uyan 151 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1 Patolojik Değerlendirme

Cerrahi spesmenlerin tümü fakültemiz patoloji bölümü tarafından standart prosedürlere göre değerlendirildi. Tümör çekirdek derecelendirmesi Fuhrman kriterlerine göre yapıldı [70].

3.2 Klinik, Demografik, Patolojik ve Hematolojik Verilerin Kaydedilmesi

Yaş, cinsiyet, taraf, tümör lokalizasyonu, operasyon tipi, beden kitle indeksi, DM, HT varlığını içeren klinik verilerle; Fuhrman derecesi, tümörün boyutu gibi patolojik parametreler kaydedildi. Hastaların operasyon öncesi 30 gün içerisinde bakılan biyokimyasal parametrelerinden TGL, HDL, LDL ve Total kolesterol değerleri hastane bilgi sistemi üzerinden bakılarak kaydedildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların tanımlayıcı özellikleri ve dağılımı tablo 1a'da sunulmuştur. Hastaların %23,5'i kadın, %67,5'i erkek olup ortalama yaş 55,9±12,7 olarak bulunmuştur. Hastaların %11,9'una açık parsiyel nefrektomi, %39,1'ine açık radikal nefrektomi, %6,6'sına laparoskopik parsiyel nefrektomi, %42,4'üne laparokopik radikal nefrektomi yapılmıştır. Hastaların %53,6'sının sağ böbreğinde tümör, %46'4ünün sol böbreğinde tümör mevcuttur. Hastaların %37,7'sinde tümör üst polde, %21,9'unda orta polde, %31,1'inde alt polde olup %9,3'ünde tümör lokalizasyonu belirtilmemiştir. Ortalama tümör boyutu 61,6±34,9 mm'dir. Hastaların %70,2'si şeffaf hücreli tümör, %16,6'sı kromofob RHK, %6'sı papiller RHK, %7,3'ü tanımlanmayan varyanttır. Hastalardaki tümörlerin %711,3'ü derece 1, %437,7'si derece 2, %36,4'ü derece 3, %14,6'sı derece 4 tümördür. Hastalar patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; hastaların %61,6'sı pT1, %10,6'sı pT2, %25,2'si pT3, %2,6'sı pT4 evre tümöre sahiptir.

Çalışmaya katılan hastaların metabolik ve kronik hastalıklarının durumu ve biyokimyasal parametreleri tablo 1b'de sunulmuştur. Hastaların %29,1'inde DM mevcut olup %70,9'unda DM mevcut değildir. Hastaların %7,9'unda diabetik nefropati mevcut olup, %92,1'inde diabetik nefropati mevcut değildir. Hastaların %41,1'inde HT mevcut olup %58,9'unda HT bulunmamaktadır. Hastaların ortalama HDL değerleri 42,4±10,0 olup %41,7'sinde MS kriterlerine göre normal HDL değerleri gözlenmektedir. Ortalama TGL değerleri 146,8±74,8 olup %58,9'unda normal TGL değerleri gözlenmektedir Ortalama VKİ değerleri 28,1±4,1 olup %22,5'i normal, %50,3'ü fazla kilolu, %19,2'si birinci derece obez, %7,9'u ikinci derece obezdir.. Hastaların %27,2'sinde MS gözlenirken, %72,8'inde MS mevcut değildir.

Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerine göre tümör derecelerinin dağılımı tablo 2a'da sunulmuştur. Hastalar cinsiyet (p:0,214), tümör lokalizasyonu

(p:0,612), diyabetik nefropati varlığı (p:0,856), hipertansiyon durumuna (p:0,067) göre gruplandırıldığında, gruplar arasında furhman dereceleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. DM **(p:0,005)**, HDL değerlerinin düşüklüğü **(p:0,012)**, TGL değerlerinin yüksekliği **(p:0,010)**, VKİ (p:0,003), MS varlığına **(p:0,002)** göre gruplandırıldığnda tümör derecelerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hastalar tümör tiplerine göre sınıflandırıldığında şeffaf hücreli RHK, kromofob RHK, papiller RHK ve tanımlanmayan varyant tümörlerin büyük çoğunluğunu yine derece 2 ve derece 3 tümörler oluşturmaktadır.

Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerinin gruplandırılmış tümör derecelerine dağılımı tablo 2b'de sunulmuştur. Hastalar; derece 1 ve derece 2 bir grup, derece 3 ve derece 4 ayrı bir grup olacak şekilde gruplandırılmıştır. Buna göre hastalar cinsiyet (p:0,119), tümör lokalizasyonu (p:0,582), tümör tipi (p:0,218), diyabet varlığı (p:0,273), diyabetik nefropati varlığı (p:0,709), VKİ'sine (p:0,294) göre değerlendirildiğinde her 2 grup arasında da tümör dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar HT varlığı **(p:0,035)**, HDL düşüklüğü **(p:0,043)**, ve TGL yüksekliğine **(p:0,009)** göre değerlendirildiğinde her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerine göre patolojik evrelerinin dağılımı tablo 3a'da sunulmuştur. Hastalar cinsiyet (p:0,355), MS varlığına (p:0,104) göre değerlendirildiğinde her 2 grup arasında patolojik T evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar HT varlığı **(p:0,035)**, HDL düşüklüğü **(p:0,043)**, ve TGL yüksekliğine **(p:0,009)** göre değerlendirildiğinde pT evreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Hastalar tümör lokalizasyonlarına ve tiplerine göre sınıflandırıldığında; üst, orta, alt pol ve lokalizasyonu belirtilmeyen tümörlerin büyük çoğunluğunu ve

şeffaf hücreli RHK, kromofob RHK, papiller RHK ve tanımlanmayan varyant tümörlerin yarısından fazlasını evre 1 tümörler oluşturmaktadır. DM olan veya DM olmayan hastalarla, diabetik nefropatisi olan veya olmayan hastaların yarısından fazlası evre 1 tümöre sahiptir. Evre 4 tümörlü hiçbir hasta DM gözlenmemiştir. Hastalar VKİ'lerine göre normal, fazla kilolu ve obez olarak gruplandırıldığında, normal ve fazla kilolu grupta evre 1 tümörler büyük çoğunluğu oluştururken, obez hastalarda evre 1 tümöre sahip olma oranı %36,6'dır.

Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerinin gruplandırılmış patolojik evrelerine göre dağılımı tablo 3b'de sunulmuştur. Hastalar; evre 1 ve evre 2 bir grup, evre 3 ve evre 4 ayrı bir grup olacak şekilde gruplandırılmıştır. Hastalar; cinsiyet (p:0,661), tümör lokalizasyonu (p:0,828), tümör tipi (p:0,341), DM varlığı (p:0,914), diyabetik nefropati varlığı (p:1,000), TGL yüksekliği (p:0,405), VKİ (p:0,062), MS varlığına (p:0,206) göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında patolojik T evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar HT durumu **(p:0,021)** ve HDL düşüklüğüne **(p:0,010)** göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların klinik özelliklerinin gruplandırılmış patolojik evrelerine göre dağılımı tablo 3c'de sunulmuştur. Hastalar; evre 1 bir grup, evre 2, evre 3 ve evre 4 ayrı bir grup olacak şekilde gruplandırılmıştır. Hastalar; cinsiyet (p:1,000), tümör lokalizasyonu (p:0,570), tümör tipi (p:0,715), DM varlığı (p:0,556), diyabetik nefropati varlığına (p:0,768) göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında patolojik T evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar HT durumu **(p:0,001)**, HDL düşüklüğü **(p:0,001),** TGL yüksekliği **(p:0,005),** gruplandırılmış VKİ **(p:001),** MS varlığına **(p:0,030)** göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların metabolik ölçümlerinin tümör boyutu , tümör dereceleri ve patolojik evreleriyle arasındaki ilişkileri tablo 4a'da sunulmuştur. Bu çalışmadaki hastaların HDL değerlerinin tümör boyutu **(p:<0,001)**, tümör derecesi **(p:<0,001)** ve patolojik evre **(p:<0,001)** ile arasında negatif orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. TGL değerleri ile tümör boyutu **(p:0,017)** arasında pozitif zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. VKI değerleri ile tümör boyutu **(p:0,002)**, ve patolojik T evresi **(p:0,002)** arasında istatistiksel olarak pozitif zayıf derecede anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmaya katılan Şeffaf hücreli RHK tanılı 106 hastanın metabolik ölçümlerinin tümör boyutu, tümör derecesi ve patolojik evreleriyle arasındaki ilişkileri tablo 4b'de sunulmuştur. Bu çalışmadaki hastaların HDL değerlerinin tümör boyutu **(p: 0,004)** ve tümör derecesi **(p: 0,013)** arasında negatif zayıf derecede, patolojik evre **(p: 0,002)** ile arasında negatif orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastaların TGL ve VKI değerlerinin tümör boyutu, tümör derecesi ve patolojik evre ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan şeffaf hücreli RHK dışı RHK tanılı 45 hastanın metabolik ölçümlerinin tümör boyutu , tümör derecesi ve patolojik evreyle arasındaki ilişkileri tablo 4c'de sunulmuştur. Bu çalışmadaki hastaların HDL değerleri ile tümör boyutu **(p:<0,001)**, tümör derecesi **(p:<0,001)** ve patolojik evre **(p:<0,001)** arasında negatif kuvvetli derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. TGL değerleri ile tümör boyutu **(p:<0,001)** arasında pozitif kuvvetli derecede, patolojik T evresi **(p:<0,001)** arasında pozitif orta derecede anlamlı ilişki bulunmuştur. VKİ değerleri ile tümör boyutu **(p:<0,001)**, tümör derecesi **(p:0,003)** arasında pozitif orta derecede, patolojik T evresi **(p:<0,001)** arasında pozitif kuvvetli derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmaya katılan 49 kadın hastanın metabolik ölçümlerinin tümör boyutu, tümör derecesi ve patolojik evreleriyle arasındaki ilişkileri tablo 4d'de sunulmuştur. Bu çalışmadaki hastaların HDL değerleri ile tümör boyutu **(p:<0,001)** negatif orta derecede ve patolojik evre **(p:<0,001)** arasında negatif kuvvetli derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. VKİ değerleri ile tümör boyutu **(p:0,004)** ve patolojik T evresi **(p:0,005)** arasında pozitif orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmaya katılan 102 erkek hastanın metabolik ölçümlerinin tümör boyutu , tümör derecesi ve patolojik evreleriyle arasındaki ilişkileri tablo 4e'de sunulmuştur. Bu çalışmadaki hastaların HDL değerleri ile tümör boyutu **(p:0,003)** ve patolojik evre **(p:0,003)** arasında negatif zayıf derecede, tümör derecesi **(p:<0,001)** ile arasında negatif orta derece istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastaların TGL ve VKI değerlerinin tümör boyutu, tümör derecesi ve patolojik evreleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hastaların klinik ve demografik bazı özelliklerine göre tümör boyutları Tablo 5'de değerlendirilmiştir. Hastalar cinsiyet (p:0,373) ve diabetik nefropati (p:0,780) varlığına göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. MS **(p:0,046)**, DM **(p:0,017)**, HT **(p:0,007)**, HDL düşüklüğü **(p:0,006)**, TGL yükseliği **(p:0,007)** gibi klinik özelliklerinin varlığına ve VKİ'ne **(p:0,005)** göre gruplandırıldıklarında gruplar arasında tümör boyutları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Hastaların demografik, klinik ve patolojik bazı özelliklerine göre tm tipleri Tablo 5b'de değerlendirilmiştir. Hastalar; cinsiyet (p:0,317), yaş (p:0,710), VKİ'ye göre obezite durumu (p:0,685), tümör boyutu (p:0,364) ve Furhman derecesine (p:0,066) göre değerlendirildiğinde tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar patolojik evrelerine göre evre pT1, pT2, pT3, pT4 olarak gruplandırıldığında; evre 1 tümöre sahip hastaların %67,7'si

şeffaf hücreli RHK, %18,3'ü kromofob RHK %5,4'ü papiller RHK, %8,6'sı tanımlanmayan varyanttır. Evre 2 tümöre sahip hastaların %56,3'ü şeffaf hücreli RHK, %25'i kromofob RHK, %12,5'i papiller RHK %6,3'ü tanımlanmayan varyanttır. Evre 3 tümöre sahip hastaların %81,6'sı şeffaf hücreli RHK, %7,9'u kromofob RHK'dur. Evre 3 tümörü olan hastlardaki papiller RHK ve tanımlanmayan varyant görülme oranı %5,3 olup birbirlerine eşittir. Evre 4 tümörlü hastaların %75'i şeffaf hücreli RHK, %25'i kromofob hücreli RHK olup, hiçbir evre 4 tümörlü hastada papiller RHK ve tanımlanmayan varyant saptanmamıştır.

Hastaların klinik özelliklerine göre tümör tipleri Tablo 5c'de değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalar; DM (p:0452), HT (p:0,318), HDL düşüklüğü (0,444), TGL yüksekliği (p:0,983), MS (p:0,989) gibi klinik özelliklerinin varlığına göre değerlendirildiğinde, gruplar arasında tümör tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır Diyabetik nefropatisi olan hastaların tamamında şeffaf hücreli RHK mevcut olup diğer RHK türleri gözlenmemiştir. Diyabetik nefropatisi olmayan hastaların %67,6'sı şeffaf hücreli RHK, %18'i kromofob RHK, %6,5'i papiller RHK, %7,9'u tanımlanmayan varyanttır.

Tablo 1a HastalarınTanımlayıcı Özellikleri Ve Dağılımı

Cinsiyet, n(%)*	
Kadın	49(32,5)
Erkek	102(67,5)
Yaş, yıl	
Ortalama ±Standart Sapma	55,9±12,7
Ortanca (Min-Maks)	57,0(20,0-81,0)
Operasyon Şekli, n(%)	
Açık Parsiyel Nefrektomi	18(11,9)
Açık Radikal Nefrektomi	59(39,1)
Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi	10(6,6)
Laparoskopik Radikal Nefrektomi	64(42,4)
Taraf, n(%)	
Sağ	81(53,6)
Sol	70(46,4)
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	
Üst pol	57(37,7)
Orta pol	33(21,9)
Alt pol	47(31,1)
Lokalizasyon belirtilmeyen	14(9,3)
Tümör Boyutu, mm	
Ortalama ±Standart Sapma	61,6±34,9
Ortanca (Min-Maks)	55,0(15,0-180,0)
Tümör Tipi, n(%)	
Şeffaf hücreli RHK	106(70,2)
Kromofob RHK	25(16,6)
Papiller RHK	9(6,0)
Tanımlanmayan Varyant	11(7,3)
Furhman Derece n(%)	
Derece 1	17(11,3)
Derece 2	57(37,7)
Derece 3	55(36,4)
Derece 4	22(14,6)
pT evresi, n(%)	
pT1	93(61,6)
pT2	16(10,6)
pT3	38(25,2)
pT4	4(2,6)
*: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır	

Tablo 1b Hastaların Metabolik Ve Kronik Hastalık Durumlarının Dağılımı

Diyabet, n(%)*	
Var	44(29,1)
Yok	107(70,9)
Diyabetik Nefropati, n(%)	
Var	12(7,9)
Yok	139(92,1)
Hipertansiyon, n(%)	
Var	62(41,1)
Yok	89(58,9)
HDL, mg/dl	
Ortalama ±Standart Sapma	42,4±10,0
Ortanca (Min-Maks)	42(15,0-73,0)
HDL, n(%)	
Normal	63(41,7)
Düşük	88(68,3)
TGL, mg/dl	
Ortalama ±Standart Sapma	146,8±74,8
Ortanca (Min-Maks)	135,0(40-641)
TGL, n(%)	
Normal	89(58,9)
Yüksek	62(41,1)
VKİ, kg/m^2	
Ortalama ±Standart Sapma	28,1±4,1
Ortanca (Min-Maks)	27,7(19-39,5)
VKI, n(%)	
Normal (VKI:18,5-24,9)	34(22,5)
Fazla kilolu (VKI:25-29,9)	76(50,3)
Obez (VKI: :>30)	41(27,2)
Metabolik sendrom, n(%)	
Var	41(27,2)
Yok	110(72,8)

*: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır

Tablo 2a Hastaların Tümör Derecelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Furhman Derece 1	**Furhman Derece 1**	**Furhman Derece 1**	**Furhman Derece 1**	**P**
Cinsiyet, n(%)*					0,214[1]
Kadın	8(16,3)	21(42,9)	16(32,7)	4(8,2)	
Erkek	9(8,8)	36(35,3)	39(38,2)	18(17,6)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	6(10,5)	20(35,1)	19(33,3)	12(21,1)	0,612[1]
Üst pol	5(15,2)	14(42,4)	11(33,3)	3(9,1)	
Orta pol	3(6,4)	18(38,3)	21(44,7)	5(10,6)	
Alt pol	5(21,4)	5(35,7)	4(28,6)	2(14,3)	
Lokalizasyon belirtilmeyen					
Tümör Tipi, n(%)					AUD
Şeffaf hücreli tümör	8(7,5)	43(40,6)	40(37,7)	15(14,2)	
Kromofob hücreli tümör	8(32,0)	8(32,0)	7(28,0)	2(8,0)	
Papiller hücreli tümör	1(11,1)	3(33,3)	3(33,3)	2(22,2)	
Tanımlanmayan Varyant	0(0,0)	3(27,3)	5(45,5)	3(27,3)	
Diyabet, n(%)*					**0,005[1]**
Var	2(4,5)	16(36,4)	13(29,5)	13(29,5)	
Yok	15(14,0)	41(38,3)	42(39,3)	9(8,4)	
Diyabetik Nefropati					0,856[1]
Var	2(16,7)	5(41,7)	4(33,3)	1(8,3)	
Yok	15(10,8)	52(37,4)	51(36,7)	21(15,1)	
Hipertansiyon, n(%)					0,067[1]
Var	5(8,1)	19(30,6)	24(38,7)	14(22,6)	
Yok	12(13,5)	38(42,7)	31(34,8)	8(9,0)	
HDL, n(%)					**0,012[1]**
Normal	12(19,0)	25(39,7)	22(34,9)	4(6,3)	
Düşük	5(5,7)	32(36,4)	33(37,5)	18(20,5)	
TGL, n(%)					**0,010[1]**
Normal	15(16,9)	37(41,6)	28(31,5)	9(10,1)	
Yüksek	2(3,2)	20(32,3)	27(43,5)	13(21,0)	
VKI, n(%)					**0,003[1]**
Normal(18,5-24,9)	5(14,7)	10(29,4)	16(47,1)	3(8,8)	
Fazla kilolu(25-29,9)	8(10,5)	34(44,7)	29(38,2)	5(6,6)	
Obezite(>30)	4(9,8)	13(31,7)	10(24,4)	14(34,1)	
Metabolik sendrom, n(%)					**0,002[1]**
Var	1(2,4)	11(26,8)	17(41,5)	12(29,3)	
Yok	16(14,5)	46(41,8)	38(34,5)	10(9,1)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: veriler analize uygun değil
[1]Pearson Ki-kare testi

Tablo 2b Hastaların Gruplandırılmış Tümör Derecelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Furhman Derece 1 ve 2	**Furhman Derece 3 ve 4**	**P**
Cinsiyet, n(%)*			0,119[1]
Kadın	29(59,2)	20(40,8)	
Erkek	45(44,1)	57(55,9)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	26(45,6)	31(54,4)	0,582[2]
Üst pol	19(57,6)	14(42,4)	
Orta pol	21(44,7)	26(53,3)	
Alt pol	8(57,1)	6(42,9)	
Lokalizasyon belirtilmeyen			
Tümör Tipi, n(%)			0,218[2]
Şeffaf hücreli RHK	51(48,1)	55(51,9)	
Kromofob RHK	16(64,0)	9(36,0)	
Papiller RHK	4(44,4)	5(55,6)	
Tanımlanmayan Varyant	3(27,3)	8(72,7)	
Diyabet, n(%)*			0,273[1]
Var	18(40,9)	26(59,1)	
Yok	56(52,3)	51(47,7)	
Diyabetik Nefropati			0,709[1]
Var	7(58,3)	5(41,7)	
Yok	67(48,2)	72(51,8)	
Hipertansiyon, n(%)			**0,035[2]**
Var	24(38,7)	38(61,3)	
Yok	50(56,2)	39(43,8)	
HDL, n(%)			**0,043[2]**
Normal	37(58,7)	26(41,3)	
Düşük	37(42,0)	51(58,0)	
TGL, n(%)			**0,009[1]**
Normal	52(58,4)	37(41,6)	
Yüksek	22(35,5)	40(64,5)	
VKİ, n(%)			0,294[2]
Normal(VKI:18,5-24,9)	15(44,1)	19(55,9)	
Fazla kilolu(VKI:25-29,9)	42(55,3)	34(44,7)	
Obezite(VKI:>30)	17(41,5)	24(58,5)	
Metabolik sendrom, n(%)			**0,005[1]**
Var	12(29,3)	29(70,7)	
Yok	62(56,4)	48(43,6)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: Veriler analize uygun değil
[1]Continuity correction ki-kare testi
[2]Pearson Ki-kare testi

Tablo 3a Hastaların Tümörlerinin Patolojik Evrelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Evre pT1	Evre pT2	Evre pT3	Evre pT4	p
Cinsiyet, n(%)*					0,742[1]
Kadın	30(61,2)	7(14,3)	11(22,4)	1(2,0)	
Erkek	63(61,8)	9(8,8)	27(26,5)	3(2,9)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)					AUD
Üst pol	35(61,4)	6(10,5)	13(22,8)	3(5,3)	
Orta pol	19(57,6)	6(18,2)	8(24,2)	0(0,0)	
Alt pol	28(59,6)	4(8,5)	14(29,8)	1(2,1)	
Lokalizasyon belirtilmeyen	11(78,6)	0(0,0)	3(21,4)	0(0,0)	
Tümör Tipi, n(%)					AUD
Şeffaf hücreli tümör	63(59,4)	9(8,5)	31(29,2)	3(2,8)	
Kromofob hücreli tümör	17(68,0)	4(16,0)	3(12,0)	1(4,0)	
Papiller hücreli tümör	5(55,6)	2(22,2)	2(22,2)	0(0,0)	
Tanımlanmayan Varyant	8(72,7)	1(9,1)	2(18,2)	0(0,0)	
Diyabet, n(%)*					AUD
Var	25(56,8)	6(13,6)	13(29,5)	0	
Yok	68(63,6)	10(9,3)	25(23,4)	4(3,7)	
Diyabetik Nefropati, n(%)					AUD
Var	8(66,7)	1(8,3)	3(25,0)	0(0,0)	
Yok	85(61,2)	15(10,8)	35(25,2)	4(2,9)	
Hipertansiyon, n(%)					**0,007[1]**
Var	28(45,2)	10(16,1)	22(35,5)	2(3,2)	
Yok	65(73,0)	6(6,7)	16(18,0)	2(2,2)	
HDL, n(%)					**0,007[1]**
Normal	49(77,8)	4(6,3)	9(14,3)	1(1,6)	
Düşük	44(50,0)	12(13,6)	29(33,0)	3(3,4)	
TGL, n(%)					**0,010[1]**
Normal	63(70,8)	4(4,5)	20(22,5)	2(2,2)	
Yüksek	30(48,4)	12(19,4)	18(29,0)	2(3,2)	
VKI, n(%)					AUD
Normal(18,5-24,9)	24(70,6)	1(2,9)	7(20,6)	2(5,9)	
Fazla kilolu(25-29,9)	54(71,1)	6(7,9)	14(18,4)	2(2,6)	
Obezite(>30)	15(36,6)	9(22,0)	17(41,5)	0(0,0)	
Metabolik sendrom, n(%)					0,104[1]
Var	19(46,3)	7(17,1)	14(34,1)	1(2,4)	
Yok	74(67,3)	9(8,2)	24(21,8)	3(2,7)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: veriler analize uygun değil
[1]Pearson Ki-kare testi

Tablo 3b Hastaların Tümörlerinin Gruplandırılmış Patolojik Evrelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi-I

	Evre 1 ve 2	Evre 3 ve 4	P
Cinsiyet, n(%)*			0,661[1]
Kadın	37(75,5)	12(24,5)	
Erkek	72(70,6)	30(29,4)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)			0,828[2]
Üst pol	41(71,9)	16(28,1)	
Orta pol	25(75,8)	8(24,2)	
Alt pol	32(68,1)	15(31,9)	
Lokalizasyon belirtilmeyen	11(78,6)	3(21,4)	
Tümör Tipi, n(%)			0,341[2]
Şeffaf hücreli RHK	72(67,9)	34(32,1)	
Kromofob RHK	21(84,0)	4(16,0)	
Papiller RHK	7(77,8)	2(22,2)	
Tanımlanmayan Varyant	9(81,8)	2(18,2)	
Diyabet, n(%)			0,917[1]
Var	31(70,5)	13(29,5)	
Yok	78(72,9)	29(27,1)	
Diyabetik Nefropati, n(%)			1,000[3]
Var	9(75,0)	3(25,0)	
Yok	100(71,9)	39(28,1)	
Hipertansiyon, n(%)			**0,021[1]**
Var	38(61,3)	24(38,7)	
Yok	71(79,8)	18(20,2)	
HDL, n(%)			**0,010[1]**
Normal	53(84,1)	10(15,9)	
Düşük	56(63,6)	32(36,4)	
TGL, n(%)			0,405[1]
Normal	67(75,3)	22(24,7)	
Yüksek	42(67,7)	20(32,3)	
VKI, n(%)			0,062[2]
Normal(VKI:18,5-24,9)	25(73,5)	9(26,5)	
Fazla kilolu(VKI:25-29,9)	60(78,9)	16(21,1)	
Obezite(VKI:>30)	24(58,5)	17(41,5)	
Metabolik sendrom, n(%)			0,206[1]
Var	26(63,4)	15(36,6)	
Yok	83(75,5)	27(24,3)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: eriler analize uygun değil
[1]Continuity correction ki-kare testi
[2]Pearson Ki-kare testi
[3]Fisher Ki-kare testi

Tablo 3c Hastaların Tümörlerinin Gruplandırılmış Patolojik Evrelerine Göre Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi-II

	Evre pT1	**Evre pT2, pT3, pT4**	**p**
Cinsiyet, n(%)*			1,000[1]
Kadın	30(61,2)	19(38,8)	
Erkek	63(61,8)	39(38,2)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)			0,570[2]
Üst pol	35(61,4)	22(38,6)	
Orta pol	19(57,6)	14(42,4)	
Alt pol	28(59,4)	19(40,4)	
Lokalizasyon belirtilmeyen	11(78,6)	3(21,4)	
Tümör Tipi, n(%)			0,715[2]
Şeffaf hücreli RHK	63(54,4)	43(40,6)	
Kromofob RHK	17(68,0)	8(32,0)	
Papiller RHK	5(55,6)	4(44,4)	
Tanımlanmayan Varyant	8(72,7)	3(27,3)	
Diyabet, n(%)			0,556[1]
Var	25(56,8)	19(43,2)	
Yok	68(63,6)	39(36,4)	
Diyabetik Nefropati, n(%)			0,768[3]
Var	8(66,7)	4(33,3)	
Yok	85(61,2)	54(38,8)	
Hipertansiyon, n(%)			**0,001[1]**
Var	28(45,2)	34(54,8)	
Yok	65(73,0)	24(27,0)	
HDL, n(%)			**0,001[1]**
Normal	49(77,8)	14(22,2)	
Düşük	44(50,0)	44(50,0)	
TGL, n(%)			**0,005[2]**
Normal	63(70,8)	26(29,2)	
Yüksek	30(48,4)	32(51,6)	
VKI, n(%)			**0,001[2]**
Normal(VKI:18,5-24,9)	24(70,6)	10(29,4)	
Fazla kilolu(VKI:25-29,9)	54(71,1)	22(28,9)	
Obez(VKI:>30)	15(36,6)	26(63,4)	
Metabolik sendrom, n(%)			**0,030[1]**
Var	19(46,3)	22(53,7)	
Yok	74(67,3)	36(32,7)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: eriler analize uygun değil
[1]Continuity correction ki-kare testi
[2]Pearson Ki-kare testi
[3]Fisher Ki-kare testi

Tablo 4a Hastaların Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi

N=151	Tümor Boyutu r_s(p)	Furhman Derece r_s(p)	Patolojik T Evresi r_s(p)
HDL	**-0,318(<0,001)**	**-0,350(<0,001)**	**-0,348(<0,001)**
TGL	**0,194(0,017)**	0,142(0,082)	0,144(0,078)
VKI	**0,251(0,002)**	0,146(0,074)	**0,254(0,002)**

r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri r≤0,30 ise zayıf ilişki, 0,30-0,50 ise orta ve r ≥0,50 kuvvetli ilişki söz konusudur [166].

Tablo 4b Şeffaf Hücreli RHK Hastalarının Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi

N=106	Tümor Boyutu r_s(p)	Furhman Derece r_s(p)	Patolojik T Evresi r_s(p)
HDL	**-0,279(0,004)**	**-0,241(0,013)**	**-0,304(0,002)**
TGL	0,068(0,489)	0,093(0,341)	0,029(0,769)
VKI	0,157(0,108)	-0,002(0,983)	0,146(0,134)

r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri r≤0,30 ise zayıf ilişki, 0,30-0,50 ise orta ve r ≥0,50 kuvvetli ilişki söz konusudur [166].

Tablo 4c Şeffaf Hücreli RHK Dışı RHK Hastalarının Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi

N=45	Tümor Boyutu r_s(p)	Furhman Derece r_s(p)	Patolojik T Evresi r_s(p)
HDL	**-0,506(<0,001)**	**-0,596(<0,001)**	**-0,530(<0,001)**
TGL	**0,514(<0,001)**	0,235(0,120)	**0,482(0,001)**
VKI	**0,468(0,001)**	**0,435(0,003)**	**0,549(<0,001)**

r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri r≤0,30 ise zayıf ilişki, 0,30-0,50 ise orta ve r ≥0,50 kuvvetli ilişki söz konusudur [166].

Tablo 4d Kadın Hastaların Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi

N=49	Tümor Boyutu r_s(p)	Furhman Derece r_s(p)	Patolojik T Evresi r_s(p)
HDL	**-0,482(<0,001)**	-0,280(0,051)	**-0,525(<0,001)**
TGL	0,245(0,090)	0,147(0,312)	0,134(0,360)
VKI	**0,407(0,004)**	0,251(0,082)	**0,393(0,005)**

r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri r≤0,30 ise zayıf ilişki, 0,30-0,50 ise orta ve r ≥0,50 kuvvetli ilişki söz konusudur [166].

Tablo 4e Erkek Hastaların Metabolik Ölçümlerinin Tümör Boyutu, Furhman Dereceleri ve Patolojik Evreleriyle İlişkisi

N=102	Tümor Boyutu r_s(p)	Furhman Derece r_s(p)	Patolojik T Evresi r_s(p)
HDL	**-0,288(0,003)**	**-0,370(<0,001)**	**0,296(0,003)**
TGL	0,161(0,107)	0,170(0,088)	0,149(0,135)
VKI	0,160(0,108)	0,134(0,179)	0,183(0,065)

r_s : Spearman korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri r≤0,30 ise zayıf ilişki, 0,30-0,50 ise orta ve r ≥0,50 kuvvetli ilişki söz konusudur [166].

Tablo5a Hastaların Klinik Özelliklerine Göre Tümör Boyutunun Değerlendirilmesi

	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca (Min-Maks)	P
Cinsiyet			0,373[1]
Kadın	65,7±38,1	55,0(16,0-180,0)	
Erkek	59,6±33,2	55,0(15,0-160,0)	
Metabolik Sendromu			**0,046[1]**
Var	72,3±41,0	65,0(20,0-180,0)	
Yok	57,6±31,6	50,0(15,0-160,0)	
Diyabet			**0,017[1]**
Var	71,0±35,7	60,0(20,0-175,0)	
Yok	57,7±33,9	50,0(15,0-180,0)	
Diyabetik Nefropati			0,780[1]
Var	62,5±31,3	55,0(32,0-135,0)	
Yok	61,5±35,2	55,0(15,0-180,0)	
Hipertansiyon			**0,007[1]**
Var	71,0±38,5	65,0(18,0-180,0)	
Yok	55,0±30,6	50,0(15,0-160,0)	
HDL			**0,006[1]**
Normal	53,0±30,9	45,0(16,0-160,0)	
Düşük	67,7±36,3	60,0(15,0-180,0)	
TGL			**0,003[1]**
Normal	54,4±30,2	45,0(15,0-160,0)	
Yüksek	71,8±38,5	70,0(15,0-180,0)	
VKI			
Normal (VKI:18,5-24,9)	56,9±29,0	50,0(18,0-125,0)	**0,005[2]**
Fazla kilolu (VKI:25-29,9)	55,8±33,9	50,0(15,0-180,0)	
Obez (VKI:>30)	76,2±37,5	80,0(20,0-175,0)	
		Normal vs. Fazla Kilolu	P=0,586[1]
		Normal vs.Obez	**P=0,014[1]**
		Fazla kilolu vs. Obez	**P=0,002[1]**

[1]Mann-Whitney U testi
[2]Kruskall-Wallis Testi

Tablo 5b Hastaların RHK Tiplerine Göre Değerlendirilmesi-I

	Şeffaf Hc n=106	**Kromofob n=25**	**Papiller n=9**	**Tanımlanamayan n=11**	**p**
Cinsiyet, n(%)*					0,317[1]
Kadın	34(69,4)	11(22,4)	1(2,0)	3(6,1)	
Erkek	72(70,6)	14(13,7)	8(7,8)	8(7,8)	
Yaş(Ay)					0,583[2]
Ortalama ±Standart Sapma	56,5±11,7	54,0±14,1	59,8±10,4	51,4±19,4	
Ortanca (Min-Maks)	57,0(24-79)	57,0(20-77)	58,0(44-73)	52,0(23-81)	
VKI, n(%)					0,685[1]
Normal VKI:18,5-24,9)	26(76,5)	6(17,6)	0(0)	2(5,9)	
Fazla kilolu (VKI:25-29,9)	51(67,1)	12(15,8)	7(9,2)	6(7,9)	
Obez (VKI: >30)	29(70,7)	7(17,1)	2(4,9)	3(7,3)	
Tm Boyutu, mm					0,831[2]
Ortalama ±Standart Sapma	59,3 ±32,0	71,5±46,0	64,6±39,7	58,7±28,7	
Ortanca (Min-Maks)	55,0(15,0-160,0)	55,0(25,0-180,0)	60,0(18,0-135,0)	55,0(18,0-110,0)	
Furhman Derece, n(%)					0,066[1]
Derece 1	8(47,1)	8(47,1)	1(5,9)	0(0)	
Derece 2	43(75,4)	8(14,0)	3(5,3)	3(5,3)	
Derece 3	40(72,7)	7(12,7)	3(5,5)	5(9,1)	
Derece 4	15(68,2)	2(9,1)	2(9,1)	3(13,6)	
Patolojik T Evresi, n(%)					AUD
Evre pT1	63(67,7)	17(18,3)	5(5,4)	8(8,6)	
Evre pT2	9(56,3)	4(25,0)	2(12,5)	1(6,3)	
Evre pT3	31(81,6)	3(7,9)	2(5,3)	2(5,3)	
Evre pT4	3(75,0)	1(25,0)	0(0)	0(0)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: veriler analize uygun değil
[1]Pearson Ki-kare testi
[2]Kruskall-Wallis Testi

Tablo 5c Hastaların RHK Tiplerine Göre Değerlendirilmesi-II

	Şeffaf Hc n=106	Kromofob n=25	Papiller n=9	Tanımlanamayan n=11	P
Diyabet, n(%)*					0,452[1]
Var	35(79,5)	5(11,4)	2(4,5)	2(4,5)	
Yok	71(66,4)	20(18,7)	7(6,5)	9(8,4)	
Diyabetik Nefropati					AUD
Var	12(100,0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Yok	94(67,6)	25(18,0)	9(6,5)	11(7,9)	
Hipertansiyon, n(%)					0,318[1]
Var	40(64,5)	12(19,4)	6(9,7)	4(6,5)	
Yok	66(74,2)	13(14,6)	3(3,4)	7(7,9)	
HDL, n(%)					0,444[1]
Normal	64(72,7)	14(5,9)	3(3,4)	7(8,0)	
Düşük	42(66,7)	11(17,5)	6(9,5)	4(6,3)	
TGL, n(%)					0,983[1]
Normal	44(71,0)	10(16,1)	4(6,5)	4(6,5)	
Yüksek	62(69,7)	15(16,9)	5(5,6)	7(7,9)	
Metabolik Sendrom, n(%)					0,989[1]
Var	29(70,7)	7(17,1)	2(4,9)	3(7,3)	
Yok	77(70,0)	18(16,4)	7(6,4)	8(7,3)	

*: Satır Yüzdesi
AUD: veriler analize uygun değil
[1]Pearson Ki-kare testi

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma(ss) ve ortanca(en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, 3 grup ve üzerindeki karşılaştırma analizlerinde Kruskall-Wallis Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare testi, Fisher Ki-kare testi ve Continuity Correction ki-kare testi kullanılmıştır. Tümör boyutu, Furhman Derecesi ve evresi ile metabolik ölçümler arasındaki ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile incelenmiştir. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

MS; tüm dünyada obezitenin yaygınlaşmasıyla birlikte prevelansı artan, toplumda yüksek morbidite ve mortaliteye sebebiyet veren hastalıklar grubudur. Tüm yaş gruplarında prevalansı yüksek olmakla birlikte prevelans yaşla birlikte artmaktadır. MS prevelansı, obezite prevelansıyla genellikle orantılı olup, yaşla birlikte artmaktadır [136,137]. MS tanımı merkezden merkeze değişiklik göstermektedir. Günlük kullanımda en çok kabul göreni NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleridir. Bu tanımlamaya göre belirtilen beş kriterden üç tanesine sahip olmak kişiye metabolik sendrom tanısı koydurur, Bu kriterler; bel/kalça oranı, açlık kan şekeri, serum HDL ve TGL düzeyleri ve hipertansiyondur [134,135].

MS önceleri genel olarak kardiyovasküler sistemi etkileyen bir durum olarak algılanmaktayken artık bir takım başka hastalıklarla da ilişkli olduğu saptanmıştır. MS prevelansının artmasıyla birlikte MS etyolojisi ve MS ile ilişkili hastalıklar üzerine çalışmalar da artmıştır. Erektil disfonksiyon, MS'in en sık ilişkili olduğu ürolojik rahatsızlık olup, infertilite, üriner sistem taş hastalığı, aşırı akif mesane, üriner inkontinans, benign prostat hiperplazisi, prostat ve böbrek tümörü ile de ilişkili olduğu saptanmıştır [5,6,7]. Metabolik sendrom bileşenlerinin RHK gelişiminde etkili olduğuna dair kesin veriler olmamakla birlikte bazı çalışmalarda özellikle yüksek kalorili diyet alışlanlıkları ve obezitenin, bazı çalışmalarda ise DM, HT ve hipertrigliserideminin RHK gelişiminde rollerinin olduğu bildirilmiştir [10,11,12,13]. Biz yaptığımız bu çalışmada, MS veya MS bileşenlerinin RHK'de tümör agresifliği üzerine etkisini araştırdık. MS olan hastalarlar ve MS olmayan hastalar arasında tümör boyutu **(p:0,046)** ve tümör derecesi **(p:0,002)** açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. MS olan hastaların, MS olmayan hastalara kıyasla tümör boyutları daha büyük, ve furhman dereceleri daha ileridir. MS olan hastaların, MS olmayan hastalara kıyasla patolojik T evreleri (p:0,104) açısından istatistiksel anlamlı farkı

bulunmamış olmakla birlikte tümörler pT1 ve daha ileri evre olarak gruplandırıldığında, MS olan hastalarda pT2, pT3 ve pT4 tümör görülme oranı, MS olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksektir **(p:0,030)**.

Obezite RHK açısından bir risk faktörüdür. Obezitenin ciddiyetiyle doğru orantılı olarak özellikle kadınlarda daha belirgin olmak üzere RHK riskinde rölatif artış olmaktadır. Obezitenin böbrek kanseri riskini nasıl artırdığı henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır [52,53]. Günümüzde her iki cinsiyette de beden kitle endeksindeki artışın ve geç ergenlik döneminde fazla kilolu olmanın RHK gelişiminde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [167,168]. Bazı çalışmalarda obezitenin özellikle şeffaf hücreli RHK ile ilişkili olduğu bulunmuştur [169,170]. Bizim çalışmamızda obezite yerine hastaların ameliyat oldukları dönemdeki VKİ ölçümleri kullanılmış olup VKİ'ne göre hastalar normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak gruplandırılmıştır. Gruplandırılan hastalar arasında tümör boyutu **(p:0,005)** ve tümör derecesi **(p:0,003)** açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Patolojik T evresi incelendiğinde, VKİ'ye göre gruplandırılan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, patolojik T evresi, pT1 ve daha ileri evre olarak gruplandırıldığında, obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ileri evre tümör görülme oranı daha yüksektir **(p:0,001)**.

Hipertansiyon bir diğer risk faktörüdür. Hipertansiyonun RHK riskini artırabileceği çok sayıda klinik çalışma ile doğrulanmıştır [171,172]. Bu risk artışının etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte hipertansiyona sekonder gelişen renal hasar, inflamasyonun ve karsinojenlere artmış duyarlılığın RHK riskini artırdığı düşünülmektedir [45]. HT tedavisinde sıklıkla kullanılan diüretik ilaçların uzun dönemde RHK gelişimine neden olabileceği ve bu etkinin özellikle kadınlarda daha belirgin olduğu düşünülmektedir [173,174]. Bununla birlikte özellikle diüretik benzeri antipertansif ilaçların RHK gelişimi üzerine etkisini netleştirebilmek için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda; hastaların ne kadar süredir HT hastası olduklarına, hangi ve kaç tane antihipertansif tedavi aldıklarına ve kan basıncı seviyelerine bakılmaksızın ameliyat oldukları zamanda hipertansiyon tanısı olan hastalarla hipertansiyon tanısı olmayan hastalar tümör boyutu ve tümör dereceleri ve evreleri açısından karşılaştırılmıştır. HT tanısı olan hastalarla, HT tanısı olmayan hastalar arasında tümör boyutu **(p:0,007)** ve patolojik T evresi **(p:0,007)** açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. HT olan hastaların olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak tümör boyutu daha büyük ve evresi daha ileridir. HT tanılı hastalarla, HT tanısı olmayan hastaların furhman tümör dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, tümör dereceleri 1 ve 2 bir grup, 3 ve 4 ayrı bir grup olacak şekilde değerlendirildiğinde, HT tanısı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde derece 3 ve 4 tümör görülme oranı daha yüksektir **(p:0,035).**

Diyabetin RHK ilişkisini birçok çalışma mevcuttur. Diyabetin kendisinin mi yoksa diyabet ilişkili hastalıkların mı RHK riskini artırdığı halen tartışmalıdır [56]. Bazı otopsi çalışmalarında böbrek kanserli hastalarda artmış DM prevelansı saptanmıştır [175,176]. Obezite insülin bağımlı olmayan DM için bir risk faktörü olup,artan BKİ ile bu risk artmaktadır gösterilmiştir [177,178]. DM'li hastalarda genel popülasyona kıyasla, RHK'nın morbidite ve mortalitesi artmıştır. Tip 2 DM'nin kadınlarda artmış RHK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [179,180]. DM ayrıca hastalık progresyonu ve nüksü üzerine de olumsuz etkili bulunmuş olup, DM ve DM'li olmayan hastalar arasında 5 yıllık nükssüz sağ kalımda anlamlı fark tespit edilmiştir. Ameliyat öncesi yüksek hemoglobin A1c'nin ameliyat sonrası progresyonu öngürdüğü saptanmıştır [181,182]. DM'li hastaların DM olmayan hastalara kıyasla anlamlı derece yüksek fuhrman gradeli ve daha büyük boyutlu tümöre sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [183,184]. Eksojen insülin veya insülin analoglarının kullanımının kanser risklerini arttırabileceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yaygın kullanılan oral anti-diyabetik ilaçlardan biri olan metformin, in vivo ve in vitro olarak RHK

hücrelerinin büyümesini inhibe edebilir. Birçok çalışmada, metforminin RHK hücreleri de dahil olmak üzere birçok tümör hücresi üzerindeki inhibe edici etkisi gösterilmiştir [184,185]. Bizim çalışmamızda hastaların hangi antidiyabetik tedaviyi aldıklarına ve kan şekeri regülasyon durumlarına bakılmaksızın ameliyat oldukları dönemde DM tanısı olan hastalarla, DM tanısı olmayan hastalar tümör boyutları, dereceleri ve patolojik T evreleri karşılaştırılmıştır. DM tanısı olan hastaların, DM tanısı olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde; tümör boyutları daha büyük **(p:0,017)**, ve furhman dereceleri daha ileridir **(p:0,005)**. DM olan hastalarla, DM olmayan hastalara arasında patolojik T evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diabetik nefropatisi olan hastalarla, olmayan hastalar arasında tümör boyutu, furhman derecesi ve patolojik T evresi çısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p:0,780, p:0,856, p:AUD).

Metabolik sendrom bileşenlerinden olan dislipideminin çeşitli kanserlerin olşumunda rolü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. TGL yüksekliğinin özafagus ve kolon kanseri risk artışı ve hiperkolesteroleminin rektum kanseri ile ilişkisi gösgterilmiştir [186,187]. En sık görülen RHK türü olan şeffaf hücreli RHK'nin, histolojik olarak tümör hücrelerinde sterol depolanması ile karakterize olması RHK oluşumunda ve ilerlemesinde lipid metabolizmasının etkili olduğunu düşündürür. Lipid bozukluklarının, özellikle hiperkolesteroleminin tedavisinde sık kullanılan statinlerin RHK gelişimine karşı koruma sağladığı; tümör büyümesi, invazyon, anjiyogenez ve metastaz üzerinde in vitro olarak inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir. Deneysel kanıtlar düzensiz kolesterol ve lipid biyosentezinin RHK gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermektedir [188,189]. Bizim çalışmamızda MS kriterlerine göre HDL düşüklüğü olan hastalarla, HDL düşüklüğü olmayan hastalar ve TGL yüksekliği olan hastalarla TGL yüksekliği olmayan hastalar kıyaslanmıştır. HDL'si düşük olan hastaların, düşük olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tümör boyutları daha büyük **(p:0,006)**, furhman dereceleri daha yüksek **(p:0,012)** ve patolojik T evreleri

daha ileridir **(p:0,007)**. TGL yüksekliği mevcut olan hastaların, TGL yüksekliği olmayan hastalara kıyasla tümör boyutları daha ileri **(p:0,003)**, furhman dereceleri daha yüksek **(p:0,010)** ve patolojik T evreleri daha ileridir **(p:0,010)**.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması, hasta sayısının azlığı,. GÜTF'nin 3. basamak hastane oluşu, ek hastalıkları nedeniyle anestezi riski yüksek ve ileri evre tümörlü hastaların daha sık başvurması kısıtlayıcı faktörlerdir. Hastaların VKİ değerleri retrospektif olarak hasta dosyalarından edinilmekle birlikte dosyalardaki eksik veriler, hastalara hastane bilgi sistemi üzerindeki telefonlardan ulaşılıp ameliyat öncesi dönemdeki boy ve kiloları sorularak tamamlandı. Hastaların ameliyat oldukları dönemdeki boy ve kilolarını tam hatırlayamamaları bir diğer kısıtlayıcı faktördür. MS ve bileşenlerinin RHK üzerine etkisini ortaya çıkarabilmek için çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılmasına ihiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ

MS ve RHK, tüm dünyada yaşlanan nüfus ve artan görüntüleme tekniği kullanımı ile ilgili iki yaygın durumdur. Hem MS prevelansının artması hem de RHK'nin ürogenital sistem tümörleri içerisinde mortalite oranı en yüksek tümör oluşu araştırmacıların MS ile RHK ilişkisini saptamaya yönelik çalışmalar yapmaya itmiştir. Literatürde MS ile birçok kanser türü arasında ilişki saptanmış olmakla birlikte RHK ile MS ilişkisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. MS ile RHK ilişkisini inceleyen yayınlardaki bulgular oldukça dikkat çekicidir. Çalışmamızda hem MS olan hastalarda saptanan RHK vakalarında, MS olmayan hastalara kıyasla, hem de MS bileşenlerinin mevcut olduğu hastalarda, MS bileşenlerinin mevcut olmadığı hastalara kıyasla tümör boyutunda artış, furhman derecesi ve T evresinde yükselme gibi olumsuz patolojik sonuçlar bulunmuştur. Bu sonuçlar, benzer çalışmalarla desteklendiği taktirde MS ile RHK ilişkisi daha net olarak ortaya konulabilecektir.

7. ÖZET

Metabolik Sendrom ve Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Renal Hücreli Karsinomda Tümör Agresifliği Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada MS ve MS bileşenlerinin RHK'da tümör boyutu, furhman derecesi ve patolojik T evresi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: RHK nedeniyle ocak 2010 - nisan 2018 tarihleri arasında opere edilen 151 hastanın verileri NCEP ATP III'e göre retrospektif olarak incelenerek, MS ve bileşenlerinin RHK'da tümör boyutu, furhman derecesi ve patolojik T evresi üzerine etkisi karşılaştırılarak araştırılmıştır.

Bulgular: Kliniğimizde RHK nedeniyle opere edilen 151 hastanın %27,2'sinde MS, %29,1'inde DM, %41'inde HT, %68,3'ünde HDL düşüklüğü, %41'inde TGL yüksekliği ve %27,2'sinde obezite gözlenmiştir. İncelenen metabolik kriterlerin varlığında tümör boyutunu istatiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir **(sırasıyla p:0,046, p:0,017, p:0,007, p:0,006, p:0,003, p:005)**. MS, DM, HDL düşüklüğü, TGL yüksekliği ve obezitenin mevcut olduğu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde furhman derecesinde yükselme gözlenmiştir **(sırasıyla p:0,002, p:0,005, p:0,012, p:0,010, p:0,003).** HT, HDL düşüklüğü, TGL yüksekliği gibi kilinik durumların varlığında patolojik T evresinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseklik saptanmıştır. **(sırasıyla p:0,007, p:0,007, p:0,010)**.

Sonuç: RHK nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda, MS ve MS bileşenlerinin tümör boyutu, derecesi ve patolojik T evresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Bulgularımız benzer çalışmalarla desteklendiği takdirde MS ile RHK ilişkisi daha net olarak ortaya konulabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, renal hücreli karsinom, tümör boyutu, evre

8. ABSTRACT

Impact of Metabolic Syndrome And Metabolic Syndrome Components on Tumor Aggresiveness of Renal Cell Carcinoma

Objective: The aim of this study was to evaluate impact of MS and MS components on tumor volüme, Fuhrman grade and T stage in renal cell carcinoma.
Patients and Method: From January 2010 to April 2018, a total of 151 patients underwent surgery for RCC at GUTF Urology Clinic, and the data related to the procedures were reviewed retrospectively. Impact of MS and its components on tumor volume, Fuhrman grade and T stage in RCC has been researched.
Results: Out of 151 patients who had surgery in our clinic, %27,2 had MS, %29,1 had DM, %41 had HT, %68,3 had low levels of HDL, %41 had hypertriglyceridemia and %27,2 had obesity. It was observed that tumor volüme increased significantly in the presence of metabolic criteria **(p:0,046, p:0,017, p:0,007, p:0,006, p:0,003, p:005 respectively).** Patients with MS, DM, low levels of HDL, hypertriglyceridemia and obesity had significantly higher Fuhrman grade **p:0,002, p:0,005, p:0,012, p:0,010, p:0,003 respectively).** T stage of tumor was significantly high in the presence of clinical conditions such as HT, low levels of HDL, hypertriglyceridemia **(p:0,007, p:0,007, p:0,010 respectively)**
Conclusion: Our study suggests that MS and MS components have statistically significant impact on tumor volüme, grade and T stage in patients who had surgery for RCC. It requires further studies to evaluate relevance between MS and RCC.
Keywords: Metabolic syndrome, renal cell carcinoma, tumor size, stage

9. KAYNAKÇA

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.

2. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 629-36.

3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new deinition. J Atheroscler Thromb 2005; 12: 295- 300.

4. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K: Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002, 11:385–391.

5. Hammarsten and Peeker R. Nat Rev Urol. Urological aspects of the metabolic syndrome. 2011; 8 : 483-94

6. Gorbachinsky et al. Rev Urol. Metabolic syndrome and urological diseases. 2010; 12 : 157-80

7. Chu et al. Postgrad Med. The impact of obesity on benign and malignant urologic conditions 2013; 125 : 53-69

8. Motzer Rj, Agarwal N, Beard C, et al. Kidney cancer clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr CAnc Netw 9:960-977,2011

9. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumors. In: Kavoussu LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philedelphia: Saunders 2012; 1413.

10. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? Am J Pathol 2006;169:1505-22.

11. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: A clinical-based cohort and meta-analysis. Int J Cancer 2013 Feb 1;132(3):625-34

12. Lipworth L, Tarone RE, Lund L, McLaughlin JK. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. Clin Epidemiol 2009;1:33-43.

13. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. Urol Oncol 2012;30:220-4.

14. Herts BR. Imaging techniques in renal cell carcinoma. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 51–69.

15. Barbaric ZL. Principles of genitourinary radiology. 2nd ed. New York: Thieme Medical 1994; 154.

16. SEER Program Public Use Data TAPES 1973-2002, November 2004 Submission. Bethesda: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Science, Surveillance Program, Cancer Statistics Branch 2005.

17. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93-105.

18. Dyer R, DiSantis DJ, McClennan BL. Simplified imaging approach for evaluation of the solid renal mass in adults. 2008 May;247(2):331-43.

19. Bastide C , Rambeaud JJ, Bach AM, et al. Metanephric adenoma of the kidney: clinical and radiological study of nine cases BJU Int 2009 Jun;103(11):1544-8.

20. Perrone RD. Simple and complex renal cysts in adults. In: Sheridan AM, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com/ (Accessed on October 15, 2017).

21. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology. 2005;66(3):484-8.

22. Kissane JM. The morphology of renal cystic disease. In: Gardner KD (ed): Cystic Disease of the Kidney. Newyork, Jolm Wiley&Sons.1976 p31.

23. Margulis V, Karam JA, Matin SF, et al. Benign Renal Tumors. In: Wein A.J.; Kavoussi, L.R.; Partin, A.W.; Peters, C.A., editor. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. ed 2016. p. 1319.

24. Licht MR. Renal adenoma and oncocytoma. Semin Urol Oncol 1995;13:262-266.

25. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, et al. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. J Urol 1999;162:40-42.

26. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. Radiology. 1997 Nov;205(2):497-502.

27. Oesterling JE, Fishmen EK, Goldmen SM, et al. The management of renal angiomyolipoma. J Urol 1986;135:1121-1124.

28. Pappas P, Leonardou P, Papadoukakis S, et al. Urgent superselective segmental renal artery embolization in the treatment of life-threatening renal hemorrhage. Urol Int. 2006;77(1):34-41.

29. Tamboli P, Ro JY, Amin MB, et al. Benign tumors and tumor-like lesions of the adult kidney. Part II: Benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor-like lesions. Adv Anat Pathol. 2000 Jan;7(1):47-66.

30. Romero FR, Kohanim S, Lima G et al. Leiomyomas of the kidney: emphasis on conservative diagnosis and treatment. Urology 2005 Dec;66(6):1319.

31. Derchi LE, Grenier N, Heinz-Peer G, et al. Imaging of renal leiomyomas. Acta Radiol 2008 Sep;49(7):833-8

32. Schonfeld AD, Jackson JA, Somerville SP, et al. Renin-secreting juxtaglomerular tumor causing severe hypertension: diagnosis by computerized tomography-directed needle biopsy. J Urol. 1991 Dec;146(6):1607-9.

33. Russo P. Urologic sarcoma in adults. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience based on a prospective database between 1982 and 1989. Urol Clin North Am. 1991 Aug;18(3):581-8.

34. Shirkhoda A, Lewis E Renal sarcoma and sarcomatoid renal cell carcinoma: CT and angiographic features. Radiology. 1987 Feb;162(2):353-7.

35. Srinivas V, Sogani PC, Hajdu SI et al. Sarcomas of the kidney. J urol. 1984 Jul;132(1):13-6.

36. Moudouni SM, En-Nia I, Rioux-Leclerq N, et al. Leiomyosarcoma of the renal pelvis. J Urol Nephrol. 2001 Oct;35(5):425-7.

37. Mordkin RM, Dahut WL, Lynch JH Renal angiosarcoma: a rare primary genitourinary malignancy. South Med J. 1997 Nov;90(11):1159-60.

38. Pollack HM, Banner MP, Amendola MA. Other malignant neoplasms of the renal parenchyma. Semin Roentgenol. 1987 Oct;22(4):260-74.

39. Yasunaga Y, Hoshida Y, Hashimoto M, et al. Malignant lymphoma of the kidney. J Surg Oncol. 1997 Mar;64(3):207-11.

40. Okuno SH, Hoyer JD, Ristow K, et al. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. Cancer. 1995 May 1;75(9):2258-61

41. Sánchez-Ortiz RF, Madsen LT, Bermejo CE, et al. A renal mass in the setting of a nonrenal malignancy: When is a renal tumor biopsy appropriate? Cancer. 2004 Nov 15;101(10):2195-201.

42. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):858-68

43. Lane BR, Chery F, Jour G, et al. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. BJU Int. 2007 Nov;100(5):1030-5.

44. Woldrich JM, Mallin K, Ritchey J, et al. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004. J Urol. 2008 May;179(5):1709-13.

45. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.

46. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2008 Nov;35(4):581-9.

47. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. J Urol. 2002 Jan;167 (1):57-60.

48. Broecker B. Non-Wilms' renal tumors in children. Urol Clin North Am. 2000 Aug;27(3):463-9.

49. Renshaw AA, Granter SR, Fletcher JA, et al. Renal cell carcinomas in children and young adults: increased incidence of papillary architecture and unique subtypes. Am J Surg Pathol. **1999** Jul;23(7):795-802.

50. Muscat TE, Hoffmann D, Wynder EL. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma: A second look. Cancer 1995; 75: 2552-2557.

51. 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.

52. Bjørge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. Am J Epidemiol. 2004 Dec 15;160(12):1168-76.

53. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2006 Feb 1;118(3):728-38.

54. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). Cancer Causes Control. 2002 Apr;13(3):287-93.

55. Hu J, Mao Y, White K, et al.Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada.Cancer Causes Control.2003;14:705-714.

56. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A ve ark. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. Ann Oncol 2007; 18: 596-600.

57. Cho E, Curhan G, Hankinson SE ve ark. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. Arch Intern Med 2011; 171: 1487-1493.

58. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF ve ark. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol 2004; 159: 42-48.

59. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al: 20 year follow-up of acquired renal cystic disease. Clin Nephrol.59: 153-9, 2003

60. Brauch H, Weirich G, Hornauer MA et al. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 854-861.

61. Neumann HP, Zbar B. Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. Kidney Int. 1997 Jan;51(1):16-26.

62. Schmidt L, Junker K, Weirich G, et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. Cancer Res, 58(8): 1719-22, 1998

63. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. Nat Rev Cancer. 2004 May;4(5):381-93.

64. Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. J Urol. 2007 Jun;177(6):2074-9.

65. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. Oncogene. 2001 Aug 23;20(37):5239-42.

66. McLaughlin JK, Linblad P, Mellemgaard A., et. al: International renal cell cancer study:I. Tobacco use. Int. J. Cancer 1995b; 60:194-198.

67. Farrow GM: Diseas of the kidney. In Murphy WM (ed):Urological Pathology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 464-470.

68. Nassir A, Jollimore J, Gupta R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a series of 12 cases and review of the literature. Urology. 2002 Sep;60(3):421-7. Review.

69. Cebeci OÖ, Özkan TA, Eruyar AT. Renal Hücreli Kanserde Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine Güncel Bakış. Üroonkoloji Bülteni. 2014;13(3):157-60.

70. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-63.

71. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R: Extension of renal cell carcinoma in to the vena cava: The rational for aggressive surgical management. J Urol 1972;107: 711-716.

72. Campbell SC, Russo P, Sheinfeld A, et al. Papillary renal cell carcinoma: clinical and pathological features. J Urol 1997;157:327.

73. Kim HL, Zisman A, Han KR, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?. J Urol. 2004 Feb;171 (2 Pt 1):588-91.

74. Gelister JSK, Falzon M, Crawford R, Chapple CR, et al:Urinary tract metastasis from renal carcinoma. Br J Urol 69: 250, 1992.

75. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. Eur Urol. 2006;49(5):798-805.

76. Beck SD, Patel MI, Snyder ME. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2004; 11(1): 71–7.

77. Atkins MB. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. In: Ross ME, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com/ (Accessed on October 15, 2017).

78. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol 1997; 10(6): 537-544.

79. Zhou M. Pathology of renal cell carcinomas. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 1–14.

80. Herts BR, Coll DM, Novick AC. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 367–72.

81. Eble JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon (France) IARC Press 2004.

82. Theones W, Storkel ST, Rumpelt HJ. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants: report on 32 cases. J Pathol 1988; 155: 277–87.

83. Pavlovich CP, McClellan MW, Eyler RA. Renal tumors in the Birt- Hogg-Dube syndrome. Am J Surg Pathol 2002; 26(12): 1542–52.

84. Storkel S, Ebie JN, Adlakha K. Classification of renal cell carcinoma: workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997; 80: 987–9.

85. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. J Urol. 2006 Jul;176(1):40-3; discussion 43.

86. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, et al. Incidental renal tumors. Urology 2000; 56:190–6.

87. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously dicovered renal cell carcinoma. Urology 1994;51:203-205.

88. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA: Paraneoplastic manifestations ofrenal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996; 14: 216- 222

89. Giannakos G, Papanicolaou X, Trafalis D, et al. Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma. Int J Urol. 2005 Aug;12(8):757-9.

90. Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP: Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. Semin Urol 1989;7: 158- 171.

91. Caskey CI: Ultrasound techniques for evaluating renal masses, renal obstruction, and other upper urinary tract pathology. Ultrasound 2000; 16: 23-39.

92. Hallscheidt P, Stolte E, Roeren T, et al. The staging of renal cell carcinomas in MRI and CT-a prospective histologically controlled study. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bidgeb Verfahr 1998;168(2):165-70.

93. Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how?. Eur Urol. 2009 Feb;55 (2):359-67

94. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol. 2008 Oct;180 (4):1257-61

95. Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2017.

96. Robson CJ. Staging of renal cell carcinoma. Prog Clin Biol Res. 1982;100:439-45.

97. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. Eighth edition. ed. xvii, 1,024 pages p

98. Bechtold RE, Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am, 24 (3):507-22, 1997

99. Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2008 Nov;35(4):613-25

100. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. PLoS Med 2006; 3(1): e13.

101. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2005; 173(1): 48-51.

102. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol 2007; 25(11): 1316-1322.

103. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma meta-analysis and review. J Urol 2008; 179: 1227–33, discussion 1233–4.

104. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A. Et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009; 182:1971–9.

105. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. Urology 2004; 64: 909-913.

106. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 1281-1287.

107. Terrone C, Guercio S, De Luca S,et al. : The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. BJU Int, 91(1): 37-40, 2003

108. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC,et al.: A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J Urol, 172(2): 465-9, 2004

109. Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumor. Urol Clin North Am 2008; 35: 645–55.

110. Lane BR, Poggio ED, Herts BR. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. J Urol 2009; 182: 435–43, discussion 443–4.

111. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001; 166(1): 6–18.

112. Ost MC, Kavoussi LR. Image guided percutaneous treatment of renal masses: cryoablation and radiofrequency ablation. AUA Update Series 2007; 26: 126–35 [lesson 13].

113. Johnson DB, Solomon SB, Su LM. Defining the complications of cryoablation and radiofrequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. J Urol 2004; 172: 874–7.

114. Chen DYT, Wong YN, Uzzo RG. Management of small renal masses: active surveillance of sporadic renal masses. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 70–80.

115. Jewett MAS, Zuniga A. Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance. Urol Clin North Am 2008; 35: 627–34.

116. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. Urol Clin North Am 2008; 35: 657–71; viii.

117. Master VA, Gottschalk AR, Kane C et al. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. J Urol. 2005 Aug;174(2):473-7; discussion 477.

118. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. Cancer 1997; 80: 1198–220

119. Walther MM, Patel B, Choyke PL et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. J Urol. 1997 Sep;158(3 Pt 1):733-9.

120. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. : Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 20(1): 289-96, 2002

121. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 25(1): CD001425, 2005

122. Dutcher JP, Atkins M, Fisher R. Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: the Cytokine Working Group experience, 1989- 1997. Cancer J Sci Am 1997; 3 (Suppl. 1): 73–8.

123. Latif F, Tory K, Gnarra J. Et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993; 260: 1317–20.

124. Furge KA, Lucas KA, Takahashi M ve ark. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. Cancer Res 2004; 64: 4117-4121.

125. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003; 170: 2163-2172.

126. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C. Et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 10595–9.

127. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol 2006; 49(4): 633-643.

128. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet, 363(9422): 1665-72, 2004

129. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999;13:801-810.

130. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer. 2004 Oct 1;101(7):1545-51.

131. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2000 Apr;27(2):177-86. Review.

132. Schomburg A, Kirchner H, Fenner M, et al. Lack of therapeutic efficacy of tamoxifen in advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 1993;29A(5):737-40.

133. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2009

134. Tong PC, Kong AP, So WY et al. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007 May; 30 (5): 1206-1211.

135. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Hafner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. Diabetes Care 2007 Jan; 30 (1): 8-13.

136. Soleimani M. Dietary fructose, salt absorbtion and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. Acta Physiol 2011;201:55-62.

137. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol. 2013;62(8):697-703.

138. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world–a growing challenge. N Engl J Med. 2007; 356: 213–215

139. Kwon S. Association between abdominal obesity and cardiovascular risk factors in normal weight Korean women. Health Care for Women International 2009;30(5):447-52.

140. Alberti M, Eckel RH, Grundy SM ve ark. Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation. 2009; 120: 1640-5.

141. Onat A, Sansoy V, Soydan I ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı (TEKHARF) Çalışması. 2000:62-70.

142. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950,000 Norwegian men. Br J Cancer 2003;89(7):1237-42.

143. Shulman GI. 2000, Cellular mechanisms of insulin resistance. Journal of Clinical Investigation 2000; 106: 171-6.

144. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 Diabetes Mellitus, "Cecil Medicine International Edition" (Ed.: Goldman L, Ausiello D). Saunders Elsevier. Philadelphia. 2008; 248: 1759-60.

145. Arslan M. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Klavuzu, 2003;1-3.

146. Gül E.E. ve Kayrak M., 2013, Metabolik Sendrom ve Dislipidemi, Sağlıkta Nabız Aktüel ve Sosyal Tıp Dergisi, 04 Ağustos 2013, 17:28

147. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. Am J Managed Care. 8(20 suppl): 635-53.

148. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr. 2007;86:823-35.

149. Jensen MD: Obesity. Goldman's Cecil Medicine. Twenty-four edition. Edited by Goldman L, Schafer AI, p. 1409-1417; 2015.

150. Opie LH, Phil D. Metabolic Syndrome. Circulation. 2007;115:32-5.

151. Maksymets T, Karpyshyn N**,** Sklyarova H, et al. Influence of risk factors on insulin resistance in patients with overweight and obesity. Wiad Lek 2018;71(3):558-60**.**

152. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL ve ark. Visceral adiposity and the risk of impared glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. Diabetes Care. 2003; 26: 650-5.

153. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159–219. CrossRef

154. Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zemany L, et al. PPAR deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. J Clin Invest 2001;107(8):1025-34.

155. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: A Review. Can J Cardiol 2000;16(6):779-89.

156. Yanai H, Tomono Y, Ito K, et al. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutrition Journal 2008;7:10-1.

157. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC. et al. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. Curr Opin Pharmacol 2005;5: 155-9.

158. Deedwania PC. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome. Curr Diab Rep 2003;3(4):289-92.

159. Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2012;35:2402-11.

160. Russo A, Autelitano M, Bisanti L: Metabolic syndrome and cancer risk. Eur J Cancer 2008;44:293–297.

161. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol. 2007 Aug;52(2):331-43. Epub 2007 May 2. Review.

162. Mondul AM, Clipp SL, Helzlsouer KJ et al. Association between plasma total cholesterol concentration and incident prostate cancer in the CLUE II cohort. **Cancer** Causes Control. 2010 Jan;21(1):61-8.

163. Harding J, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, et al. The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components? Diabetes Metab 2015;41:463-9.

164. Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: Which link? Metabolism 2015;64:182-9.

165. Atan A. Metabesity and urological cancers. Turk J Urol. 2017 Dec;43(4):410-413. doi: 10.5152/tud.2017.66502. Epub 2017 Dec 1. Review.

166. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

167. Haggstrom C, Rapp K, Stocks T et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. PLoS One 2013;8:e57475.

168. Leiba A, Kark JD, Afek Adolescent obesity and paternal country of origin predict renal cell carcinoma: a cohort study of 1.1 million 16 to 19-year-old males. J Urol 2013, 189:25–29.

169. Smits KM, Schouten LJ, Hudak E, et al. Body mass index and von Hippel-Lindau gene mutations in clear-cell renal cancer: results of the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Ann Epidemiol*. 2010;20(5):401–404.

170. Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, et al. Obesity is associated with a higher risk of clear cell renal cell carcinoma than with other histologies. BJU Int. 2010;105(1):16–20.

171. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 2000, 343:1305–1311.

172. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M, Rothman N, Wacholder S, Chow WH: Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. Epidemiology 2011, 22:797–804.

173. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U: Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? Am J Cardiol 1999, 83:1090–1093.

174. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, et al. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. Curr Drug Saf 2007, 2:125–133.

175. Hajdu SI, Thomas AG (1967) Renal cell carcinoma at autopsy. J Urol 97: 978±982

176. Whisenand JM, Kostas D, Sommers SC (1962) Some Host Factors in the Development of Renal Cell Carcinoma. West J Surg Gynecol 70: 284±285

177. Colditz GA,Willett WC, Stampfer MJ et al. (1990) Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol 132: 501±513

178. Lindblad P, Wolk A, Bergström R, Persson I, Adami HO (1994) The role of obesity and weight fluctuations in the etiology of renal cell cancer. A population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 3: 631±639

179. Lindblad P, Chow WH, Chan J, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. Diabetologia 1999, 42:107–112.

180. Joh HK, Willett WC, Cho E: Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. Diabetes Care 2011, 34:1552–1556.

181. Lee H, Kwak C, Kim HH, et al. Diabetes mellitus as an independent predictor of survival of patients surgically treated for renal cell carcinoma: A propensity score matching study. J Urol. 194:1554–1560. 2015.

182. Fukushima H, Masuda H, Yokoyama M, et al. Diabetes mellitus with obesity is a predictor of recurrence in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 43:740–746. 2013.

183. Otunctemur A, Ozbek E, Sahin S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for high grade renal cell carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(9):3993-6

184. Li M, Liu J, Hu WL, et al. Effect of metformin on apoptosis of renal cell carcinoma cells in vitro and its mechanisms. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2011, 31:1504–1508.

185. Liu J, Li M, Song B, et al. Metformin inhibits renal cell carcinoma in vitro and in vivo xenograft. Urol Oncol 2013, 31:264–270.

186. Wulaningsih W, Garmo H, Holmberg L,et al. Serum Lipids and the Risk of Gastrointestinal Malignancies in the Swedish AMORIS Study. J Cancer Epidemiol 2012, 2012:792034.

187. Inoue M, Noda M, Kurahashi N, et al.Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Eur J Cancer Prev 2009, 18:240–247.

188. Horiguchi A, Ito K, Sumitomo M, et al. Decreased serum adiponectin levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2008, 38:106–111.

189. Drabkin HA, Gemmill RM (2012) Cholesterol and the development of clear-cell renal carcinoma. Curr Opin Pharmacol 12(6):742–750

10. ÖZGEÇMİŞ

Doğum yeri ve tarihi: Ankara-16/08/1986

Eğitim: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (2004 - 2010)

Çalışma Hayatı:

Çorum Sungurlu 112 ASHİ, Çorum (2010-2012)

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara (2012-2012)

Çorum Sungurlu 112 ASHİ, Çorum (2013-2014)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği, Ankara (2014 - 2019)

Yabancı dil bilgisi: İngilizce