

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA
PREOPERATİF ALBUMİN/GLOBULİN ORANININ SAĞKALIMI
ÖNGÖRMEDEKİ PROGNOSTİK ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MURAT YAVUZ KOPARAL**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FAZLI POLAT**

ANKARA

EKİM 2017

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA
PREOPERATİF ALBUMİN/GLOBULİN ORANININ SAĞKALIMI
ÖNGÖRMEDEKİ PROGNOSTİK ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MURAT YAVUZ KOPARAL**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FAZLI POLAT**

ANKARA

EKİM 2017

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	MURAT YAVUZ KOPARAL
Baba Adı	TANDOĞAN
Doğum Yeri/Tarihi	KEÇİÖREN / 13.08.1987
Diploma Tarihi / Diploma No	2012 / 162767
Mezun Olduğu Fakülte	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl:5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

**UZMANLIK TEZİNİN ADI: BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA
PREOPERATİF ALBUMİN/GLOBULİN ORANININ SAĞKALIMI ÖNGÖRMEDEKİ
PROGNOSTİK ROLÜ**

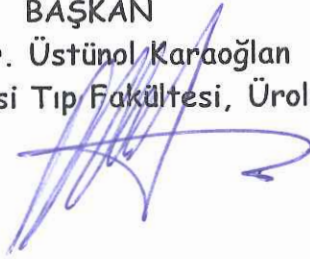
JÜRİ KARARI:

Arş. Gör. Dr. Murat Yavuz Koparal'ın "Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Preoperatif Albumin/Globulin Oranının Sağkalımı Öngörmedeki Prognostik Rolü" adlı tezi değerlendirilmiş ve uzmanlık tezi olarak uygun bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

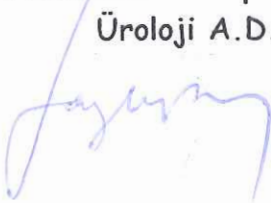
BAŞKAN

Prof.Dr. Üstünel Karaoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D.



ÜYE

Doç. Dr. Fazlı Polat
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.



ÜYE

Doç. Dr. Ömer Gülpınar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji A.D.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübesini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan, aynı zamanda bu tez çalışmasının ana fikrinin ortaya çıkmasına yardımcı olan Doç. Dr. Fazlı POLAT'a, uzmanlık eğitimimin tamamında olduğu gibi bu tez çalışmasının yürütülmesi aşamasında da büyük destek veren Prof. Dr. Sinan SÖZEN'e, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan, haklarının ödeyemeyeceğim başta kliniğimiz anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Üstünol KARAOĞLAN olmak üzere saygıdeğer tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta değerli abilerim Op. Dr. Serhat ÇETİN ve Op. Dr. Ender Cem BULUT olmak üzere bugüne kadar beraber çalıştığım tüm hekim abi ve kardeşlerime, asistanlık yıllarını kolaylaştıran ve günlerimize neşe katan kliniğimiz hemşirelerine, sekreterlerine ve emektar personellerine teşekkür ederim.

Bana olan desteklerini bir an olsun esirgemeyen ve bu günlere gelmemde kuşkusuz en büyük pay sahibi olan sevgili annem Emine KOPARAL'a, babam Tandoğan KOPARAL'a ve kardeşim Gülnihal KOPARAL'a teşekkür ederim.

İyi ve kötü günde, sevgisi ve desteği ile her anımda yanımda olan biricik eşim Uzm. Dr. Buket KOPARAL'a teşekkür ederim.

Dr. Murat Yavuz Koparal
Ankara, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Renal Parankim Tümörleri	3
2.2 Benign Renal Tümörler	5
2.2.1 Böbrek Kistleri	6
2.2.2 Renal Papiller Adenom	8
2.2.3 Metanefrik Adenom	9
2.2.4 Onkositom	9
2.2.5 Anjiomyolipom	10
2.2.6 Kistik Nefroma.....	12
2.2.7 Leiomyom	12
2.2.8 Diğer Benign Renal Tümörler.....	13
2.3 Malign Böbrek Tümörleri	13
2.3.1 Renal Sarkomlar.....	13
2.3.2 Renal Lenfoma ve Lösemi	15
2.3.3 Metastatik Tümörler.....	17
2.3.4 Diğer Malign Böbrek Tümörleri	17
2.4 Renal Hücreli Karsinom	18
2.4.1 Epidemiyoloji.....	18
2.4.2 Etiyoloji.....	19
2.4.3 Patoloji	22
2.4.3.1 Berrak hücreli renal hücreli karsinom	25
2.4.3.2 Papiller renal hücreli karsinom.....	25
2.4.3.3 Kromofob renal hücreli karsinom	26
2.4.4 Klinik Bulgular	28
2.4.5 Tanı	31
2.4.6 Evreleme	33
2.4.7 Prognostik Faktörler.....	35
2.4.8 Tedavi	36
2.4.8.1 Cerrahi tedavi	37
2.4.8.2 Lokalize hastalıkta (T1-T2 N0 M0) tedavi.....	38
2.4.8.3 Lokal ileri hastalıkta (T3-4 N0-N1 M0 veya T1-2 N1 M0) tedavi.....	38
2.4.8.4 İleri evre / metastatik hastalıkta tedavi	39
2.4.8.5 Rekürren hastalıkta tedavi	40
2.4.9 Takip	40
2.5 Kanser ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt İlişkisi.....	40
2.6 Kanser ve Sistemik Nutrisyonel Durum İlişkisi.....	41
2.7 Albumin/Globulin Oranı	42
2.8 Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit Oranı.....	43

3. HASTALAR – YÖNTEM.....	44
3.1 Etik Kurul Onamı	44
3.2 Çalışma Dizaynı.....	44
3.3 Klinik, Cerrahi ve Patolojik Değerlendirme	46
3.4 Klinikopatolojik ve Hematolojik Verilerin Kaydedilmesi	46
3.5 Hasta Takibi.....	47
3.6 İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
4.1 Klinikopatolojik Özellikler	49
4.2 AGO, NLO, PLO ve LMO için optimal kestirim değerlerinin hesaplanması.....	51
4.3 Klinikopatolojik özellikler ile AGO arasındaki ilişkiler	52
4.4 Hastalıksız sağkalım ile AGO, NLO, PLO ve LMO arasındaki ilişkiler..	53
4.5 Genel sağkalım ile AGO, NLO, PLO ve LMO arasındaki ilişkiler	57
5. TARTIŞMA	57
5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	62
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKÇA	64
8. ÖZET	67
9. SUMMARY.....	68
10. ÖZGEÇMİŞ	71

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Böbrek tümörlerinde 2016 WHO sınıflaması	4
Tablo 2. Böbrek kistlerinde Bosniak sınıflaması	8
Tablo 3. Ailesel renal hücreli karsinom sendromları.....	21
Tablo 4. Berrak hücreli ve papiller renal hücreli karsinomda Fuhrman derecelendirme sistemi.....	23
Tablo 5. Berrak hücreli ve papiller renal hücreli karsinomda ISUP/WHO derecelendirme sistemi.....	24
Tablo 6. 2016 WHO sınıflamasına göre renal hücreli karsinom alt tipleri....	24
Tablo 7. Renal hücreli karsinomda klinik başvuru sebepleri	30
Tablo 8. Renal hücreli karsinom ilişkili paraneoplastik sendromlar	32
Tablo 9. AJCC 2017 renal hücreli karsinom TNM sınıflama sistemi ve evrelere göre gruplama	34
Tablo 10. Metastatik böbrek tümörlerinde MKSCC risk gruplaması.....	40
Tablo 11. Klinikopatolojik ve hematolojik özellikler	50
Tablo 12. Klinikopatolojik özellikler ve albumin/globulin oranı arasındaki ilişki.....	52
Tablo 13. Hastalıksız sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri	55
Tablo 14. Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranı (D) için hastalıksız sağkalım açısından oluşturulmuş ROC eğrileri 49
- Şekil 2. Albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranı (D) için genel sağkalım açısından oluşturulmuş ROC eğriler..... 51
- Şekil 3. Hastalıksız sağkalım için albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranına (D) göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrileri 53
- Şekil 4. Genel sağkalım için albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranına (D) göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrileri 54

KISALTMALAR

RHK:	Renal hücreli karsinom
TNM:	Tümör-Nod-Metastaz
NLO:	Nötrofil/lenfosit oranı
PLO:	Platelet/lenfosit oranı
LMO:	Lenfosit/monosit oranı
AGO:	Albumin/globulin oranı
HS:	Hastalıksız sağkalım
GS:	Genel sağkalım
WHO:	World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü
AML:	Anjiomyolipom
PKBH:	Polikistik böbrek hastalığı
VHL:	von-Hippel Lindau
TSK:	Tuberoz skleroz kompleksi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
USG:	Ultrasonografik görüntüleme
PN:	Parsiyel nefrektomi
mTOR:	Mammalian target of rapamycin, rapamisinin memeli hedefi)
RN:	Radikal nefrektomi
MEST:	Mezenşimal stromal tümörler
ISUP:	International Society of Urological Pathology, Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu

HLRCC:	Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser
MIT:	Microphthalmia transcription factor, mikroftalmi transkripsiyon faktörü
VKI:	Vena kava inferior
MRG:	Magnetik rezonans görüntüleme
AJCC:	American Joint Committee on Cancer, Amerikan Kanser Komitesi
LND:	Lenf nodu diseksiyonu
MSKCC:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör nekrozis faktör
CRP:	C reaktif protein
PNI:	Prognostik nutrisyonel indeks
GPS:	Glasgow prognostik skoru
TN:	Tümör nekrozu
TSİ:	Toplayıcı sistem invazyonu
MVİ:	Mikrovasküler invazyon
ROC:	Receiver operating characteristic, alıcı işletim karakteristik
HR:	Hazard ratio, risk oranı
CI:	Confidence interval, güven aralığı

1. GİRİŞ

Böbreğin en sık görülen malign tümörü olan renal hücreli karsinom (RHK), mesane tümörünün ardından en sık görülen ürogenital malignite olup en ölümcül seyredenidir. Erişkindeki tüm malign hastalıkların yaklaşık %2-3'lük kısmını oluşturmaktadır. Berrak hücreli RHK, en sık görülen RHK alt tipi olup vakaların yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır (1). Modern görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımıyla birlikte hastaların büyük kısmı insidental olarak erken evrede tanı almakta ve tanı anında da hastaların yaklaşık %70'inde lenf nodu metastazı veya uzak metastaz bulunmamaktadır(2). RHK, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olmadığından lokalize ve lokal ileri hastalıkta cerrahi en etkin tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Gelişmiş cerrahi tedavi modalitelerine rağmen, küratif cerrahi yapıldığı düşünülen hastaların yaklaşık %10-20'sinde lokal veya uzak hastalık rekürrensi meydana gelmektedir(3).

Berrak hücreli RHK'de hastalık rekürrensini ve sağkalımı öngörmekte birçok prognostik faktör ve model ortaya konmuştur. Hastalığın TNM (Tümör-Nodül-Metastaz) evresi(4) ve Fuhrman derecesi(5) en önemli prognostik faktörlerdir ancak yalnız başına özellikle lokalize ve lokal ileri hastalıkta klinik sonuçları öngörmekte yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden klinik sonuçları öngörmekte basit, ucuz ve erişimi kolay olan serum ve kan parametrelerinin kullanımı son dönemlerde popüler hale gelmiştir.

Günümüzde kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile sistemik inflamatuvar yanıtın ve sistemik nutrisyonel durumun kanser progresyonundaki rolü araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Sistemik inflamatuvar yanıt sonucunda oluşan nötrofili, lenfopeni, trombositoz ve monositozdan yola çıkılarak oluşturulan ve bu yanıtın belirteçleri olarak kullanılan nötrofil / lenfosit oranı (NLO), platelet / lenfosit oranı (PLO) ve lenfosit / monosit oranının (LMO) kanser hastalarında klinik sonuçları ve sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğunu gösteren çok sayıda sonuç raporlanmıştır (6-8). Albumin ve globülinler serum proteinlerinin tamamına yakınına yakınına oluşturan majör proteinlerdir. Hipoalbuminemi kanser hastalarında sadece nutrisyonel durumu yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıt ile de ilişkilidir. Hiperglobulinemi de sistemik inflamatuvar yanıtın önemli bir belirteci olup bu yolda görev alan çok sayıdaki proinflamatuvar sitokinlerin yarattığı kümülatif etkinin bir sonucudur. Bu yüzden her iki parametrenin birlikte kullanıldığı albumin / globulin oranının (AGO), kanser hastalarındaki sistemik nutrisyonel durumu ve sistemik inflamatuvar yanıtı daha güçlü yansıtarak klinik sonuçları ve sağkalımı öngörmede önemli bir prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir. Bu bilgiyi destekler nitelikte, farklı kanser türlerinde yapılmış birçok çalışmada AGO'nun klinik sonuçları ve sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğu ortaya konmuştur (9-13).

Bu çalışmadaki amacımız preoperatif AGO'nun lokalize ve lokal ileri berrak hücreli RHK hastalarında hastalıksız sağkalım (HS) ve genel sağkalımı (GS) öngörmedeki prognostik rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Renal Parankim Tümörleri

Modern görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımıyla birlikte böbrek kitlelerinin insidansında dramatik bir artış meydana gelmiştir. Bu kitlelerin yaklaşık %85'ini renal parankim tümörleri, geri kalan kısmını ise renal pelvis ve üreterden köken alan ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır(14).

Renal parankim kaynaklı tümörlerin histopatolojik olarak birçok alt tipi tanımlanmıştır. 1986 Mainz (15), 1997 Heidelberg (16), 1998 WHO (World Health Organization) (Dünya Sağlık Örgütü) (17) ve 2004 WHO (18) sınıflamaları ardından güncel olarak 2016 WHO (19) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Renal parankim tümörleri bu sınıflamada renal hücreli tümörler, metanefrik tümörler, sıklıkla çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler, çocuk ve erişkin mezenşimal tümörleri, miks epitelyal-stromal tümör ailesi, nöroendokrin tümörler, metastatik tümörler ve karışık tümörler başlıkları altında gruplandırılmışlardır. Tümör davranışlarına göre ise benign, borderline ve malign olarak belirtilmişlerdir.

Tablo 1. Böbrek tümörlerinde 2016 WHO sınıflaması

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*}	İnfanlarda görülen kemikleşen renal tümör ⁰	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom ³
Müsinöz tübül ve iğsi hücreli karsinom ^{3*}		Feokromasitoma ⁰
Süksinat dehidrojenaz eksikliği RHK ³		
Tübülökistik RHK ^{3*}		Metastatik tümörler
Kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK ³	Sıklıkla erişkinlerde görülen mezenşimal tümörler	
Şeffaf hücreli papiller RHK ¹	Leiomyosarkom ³	
Sınıflandırılmayan 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 nefroblastik ve kistik tümörler	Lenfanjiom ⁰	
	Hemanjioblastoma ¹	
Nefrojenik artıklar	Jukstaglomerüler hücreli tümör ⁰	Tümör davranış kodları:
Nefroblastom ³	Renomedüller interstisyel hücreli tümör ⁰	0: benign 1: borderline
Kistik kısmi diferansiyel nefroblastom ¹	Schwannoma ⁰	2: CIS ve derece 3 intraepitelyal neoplazi
Pediyatrik kistiknefroma ¹	Soliter fibröz tümör ¹	3: malign

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

Kaynak. 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.

Renal hücreli tümörler grubuna bakıldığında, bu gruptaki tiplendirmelerde sitoplazmik özellikler (berrak hücreli ve kromofob RHK gibi), yapısal özellikler (papiller RHK gibi), anatomik lokasyon özelliği (toplayıcı kanal karsinomu, renal medüller karsinom gibi), spesifik bir hastalıkla ilişkili olma durumu (kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK gibi), patognomonik moleküler değişikliklerle ilişkili olma durumu(suksinat dehidrogenaz eksik RHK gibi) ve ailesel sendromlarla ilişkili olma durumu (Hereditör leiomyomatozis ve RHK ilişkili RHK gibi) baz alınmıştır (Tablo 1).

Renal parankim kaynaklı tümörlerde, kitlenin benign – malign olması tedavi kararını vermede en önemli etken olmasına rağmen, radyolojik olarak benign – malign ayrımını yapmak, özellikle solid yapıda tümörlerde, çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu yüzden benign renal kitlelerin ayırıcı tanısının başarılı yapılması gereksiz cerrahiyi ve cerrahinin getirdiği komorbiditeleri önlemesi adına büyük önem taşımaktadır.

2.2 Benign Renal Tümörler

Benign renal tümörler, böbrek lezyonlarının geniş ve heterojen bir grubunu oluşturmaktadır. Basit ve komplike böbrek kistleri, kortikal ve metanefrik adenom, anjiomyolipom, onkositom, kistik nefroma, miks epitelyal-stromal tümörler, leiomyom, hemanjiom ve jukstaglomerüler tümörler bu grupta bulunmaktadır. Tedavi yaklaşımı oldukça geniş bir yelpazededir. Basit renal

kistlerde takip bile gerekmezken, anjiomyolipomlarda (AML) selektif renal arter anjiyoembolizasyonu ve RHK'den ayrımı yapılamayan solid renal tümörlerde cerrahi eksplorasyon gerekebilmektedir(20).

Modern görüntüleme yöntemlerinin giderek artan kullanımıyla birlikte, benign ve malign böbrek tümörlerinin tanısında yıllar içerisinde artış meydana gelmiştir. Bunun yanında, görüntüleme yöntemleri her ne kadar gelişmiş olsa da, basit renal kistler ve yağdan zengin AML'deki gibi net radyolojik bulgular olmadığı sürece, renal lezyonların malign - benign ayrımında tanısal değeri hala kısıtlıdır. Lezyonun boyutunun küçük olması, kadın cinsiyet, ilerlemiş hasta yaşı gibi birçok klinik özellik benign tümörlerle ilişkilendirilse de, histopatolojik tanısı olmayan lezyonlarda hiçbir faktörün cerrahi müdahaleyi önlemek adına güvenilirliği yoktur (20).

2.2.1 Böbrek Kistleri

Böbrek kistleri, oluşumunda genetik süreçlerin de rol oynayabildiği, çocuk ve erişkinde birçok hastalıkta görülebilen lezyonlardır. Erişkinlerde radyolojik olarak belirgin böbrek kistlerinin en sık sebepleri basit böbrek kistleri, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (PKBH) ve son dönem böbrek hastalığına bağlı kazanılmış kistik hastalıktır. Daha az sıklıkta medüller sünger böbrek, otozomal resesif PKBH ve otozomal dominant intersitisyel böbrek hastalığında;

nadir olarak da von-Hippel Lindau (VHL) hastalığı, tüberoz skleroz kompleksi (TSK) ve nefronofitizis ile birlikte görülebilmektedir (20, 21).

Böbrek kistleri basit ve komplike olarak ikiye ayrılmaktadır. Basit renal kistler tüm böbrek lezyonlarının yaklaşık %65-70'ini oluşturmakta olup; soliter, multipl veya bilateral olarak bulunabilirler. Büyük boyutlara ulaşmadıkları sürece semptom vermediklerinden çoğunlukla insidental olarak saptanırlar. Büyüyen kistler nadir olarak ağrı, rüptüre olup hemoraji, abdominal kitle, enfeksiyon ve hipertansiyon ile klinik bulgu verebilirler. Benign lezyonlar olup nadiren tedavi gerektirirler (20, 21).

Böbrek kistlerinin değerlendirmesinde, basit kistlerin komplike kistlerden ayrımı çok önemlidir. Komplike kistlerde artmış malignite riski bulunmaktadır. RHK, çoğunlukla solid yapıda olmakla beraber yaklaşık %10-15 vakada kistik olarak ortaya çıkabilmektedir. Kistik renal kitlelerin tanısı, değerlendirmesi ve tedavi yaklaşımını belirlemek amacıyla 1986 yılında Bosniak tarafından kendi adını taşıyan bir sınıflandırma geliştirilmiştir (22). İlk geliştirilen sınıflandırmada kistik lezyon, radyolojik olarak bilgisayarlı tomografideki (BT) morfolojisi ve kontrastlanmasına göre 4 başlık altında gruplandırılmıştır. Daha sonra bu sınıflandırma modifiye edilerek 1 grup daha eklenmiştir (23) (Tablo 2).

Tablo 2. Böbrek kistlerinde Bosniak sınıflaması

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, ölçülebilen 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

Kaynak. Margulis V, Karam JA, Matin SF, Wood CG. 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.

2.2.2 Renal Papiller Adenom

Benign davranışlı olduğu düşünülen küçük, solid, kortikal lezyonlardır. 2016 WHO sınıflamasına göre renal hücreli tümörler grubundandır. İnsidansı tam olarak bilinmemekle beraber, otopsi serilerinde %7-23 olarak bildirilmiştir. İleri yaş, erkek cinsiyet ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanan kazanılmış renal kistik hastalık ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Son dönemde yapılan çalışmalarda papiller RHK'nin öncü lezyonu olabileceğine dair sonuçlar

bildirilmiştir. Büyük kısmı asemptomatik olup, boyutları çoğunlukla 1cm altındadır ve radyolojik olarak tespit edilemezler. Ek tedavi gerektirmezler. Renal papiller adenom tanısı hala tartışmalı olup tüm renal epitel kaynaklı solid kitlelerin potansiyel olarak malign davranış gösterebileceğine inanılmaktadır(19, 20).

2.2.3 Metanefrik Adenom

Metanefrik adenom son yıllarda tanımlanmış nadir görülen, benign bir lezyondur. 2016 WHO sınıflamasına göre metanefrik tümörler grubundandır. Radyolojik olarak RHK'den ayrımı zor olup, tanı sıklıkla RHK şüphesiyle yapılan eksizyon materyalinin patolojik olarak incelenmesiyle konur. Tipik olarak insidental renal kitle olarak saptanır. Hastaların yaklaşık %10'unda, eritropoetin ve diğer sitokinlerin artışına bağlı polisitemi görülebilmektedir. Nadir olarak görülmesi, klinik ve radyolojik olarak değeri yüksek tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle, metanefrik adenom patolojik bir tanı olarak kalmaktadır (19, 20).

2.2.4 Onkositom

Renal onkositom en sık görülen benign solid renal tümör olup, tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %3-7'sini oluşturmaktadır. 2016 WHO sınıflamasına göre renal hücreli tümörler grubundandır. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülür. Klinik ve radyolojik olarak RHK'den ayrımı zordur. Tümörün düzgün sınırları ve merkezine doğru seyreden damarların kontrast tutması, BT incelemesinde ‘bisiklet tekerleği görüntüsü’ denen bulgunun ortaya çıkmasına

neden olur. Histolojik olarak onkosit denilen ince granüle eozinofilik sitoplazmalı, geniş epitel hücrelerinden oluşmaktadırlar. Kromofob RHK gibi distal renal tübül hücrelerinden kaynaklanır. Kromofob RHK, özellikle de eozinofilik varyant, ile ayrımları için ek patolojik incelemeler gerekmektedir. Tanısındaki en büyük ikilem, klinik ve radyolojik olarak RHK'den ayrımını sağlayacak güvenilir bulguların olmamasıdır. Son dönemde immunohistokimyasal belirteçlerdeki gelişmelerle, kor biyopsi örneklerinde bile patolojik tanıda büyük gelişmeler sağlanmıştır. Cerrahi esnasındaki frozen kesit incelemeler, hala onkositom - RHK ayrımını sağlayacak kadar özgün olmadığından, cerrahi stratejiyi belirlemede kullanılmamalıdır (19, 20).

2.2.5 Anjiomyolipom

Renal AML, tüm renal tümörlerin %10'unundan daha azını oluşturmakta olup genel popülasyonda insidansı %0,13 - %0,3 arasındadır. 2016 WHO sınıflamasına göre mezenşimal tümörler grubundandır. AML benign bir lezyon olup klasik formu olgun yağ hücreleri, düz kas ve kalın kan damarları olmak üzere başlıca 3 histolojik bileşenden oluşur. Tümör östrojen, progesteron ve androjen reseptörü eksprese etmekte olup, puberte sonrası ve kadınlarda daha sık görülmesi bu durumu destekler niteliktedir. Tipik sporadik başvuru şekli, asemptomatik orta-yaşlı kadınlarda insidental olarak tespit edilen ve yavaş büyüyen kitle şeklindedir. Bunun yanında TSK'nin bir bileşeni de olabilir. Sporadik olanlarda tümör daha ileri yaşta görülüp, tek taraflı ve daha büyük boyutlarda olma eğilimindeyken; TSK'li hastalarda ise daha genç yaşta görülüp, daha küçük boyutlarda, multipl ve

çift taraflı olma eğilimindedir. AML, renal tümör ilişkili sporadik perirenal hemorajilerin en sık sebebidir. Tüm AML'lerin yaklaşık %30'u TSK ile birliktelik göstermekte, TSK'li hastaların ise yaklaşık %50'sinde AML gelişmektedir. Tanı ultrasonografik görüntüleme (USG) ve BT'de kitle içerisindeki yağ oluşumlarının görülmesi ile konur. Tanıda BT inceleme oldukça güvenilir olmakla birlikte yağdan fakir AML, RHK ile karışabilmektedir. Büyük AML'lerin ayırıcı tanısında retroperitoneal liposarkomlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Şüpheli vakalarda perkütan renal biyopsi uygulanabilir. Tedavi kararı verilirken klinik başvuru, gebelik durumu, tümör boyutu ve renal fonksiyon durumu göz önüne alınmalıdır. Akut hemorajide tedavi selektif renal anjiyoembolizasyon olmakla birlikte elektif vakalarda farklı seçenekler uygulanabilir. Büyük renal AML vakalarında selektif renal anjiyoembolizasyon, açık veya minimal invaziv parsiyel nefrektomi (PN) uygulanabilir. Özellikle TSK ile birlikte olan AML vakalarında mTOR (mammalian target of rapamycin) (rapamisin'in memeli hedefi) yolağı inhibitörleriyle yapılan umut vaadeden çalışmalar bulunmaktadır (19, 20).

Epiteloid AML, bol eozinofilik ve granüler sitoplazmalı epiteloid hücre komponenti içermesiyle klasik varyant AML'den ayrılır. Tanı için hangi oranda epiteloid hücre içermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Klasik varyant AML'den farklı olarak malign transformasyon riski bulunmaktadır. Bu yüzden 2016 WHO sınıflamasında borderline tümör olarak belirtilmiştir. Malign transformasyon riski TSK'li hastalarda rölatif olarak daha fazladır (24).

2.2.6 Kistik Nefroma

Kistik nefromalar, nadir görülen ve karakteristik olarak bimodal yaş dağılımı gösteren renal lezyonlardır. 2-3 yaş arası erkek çocuklarda ve 40-50 yaş arasında kadınlarda daha sık görülürler. Çoğunlukla insidental olarak saptanmakla birlikte abdominal kitle, ağrı ve hematuri ile de başvurabilirler. Erişkinlerde kistik RHK'den, çocuklarda kistik Wilms tümöründen klinik ve radyolojik olarak ayırt edilemezler. Bu sebeple çocuklarda radikal nefrektomi (RN), erişkinlerde ise uygulanabiliyorsa PN uygulanmalıdır (20).

2016 WHO sınıflamasına göre kistik nefromalar erişkin ve pediatrik olarak ayrılmışlardır. **Erişkin kistik nefromalar**, mezenşimal stromal tümörler (MEST) ailesinin bir alt grubu olarak sınıflandırılmıştır. **Pediatrik kistik nefromalar** ise başka bir grup olan **sıklıkla çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler** grubu altında yer almıştır (19).

2.2.7 Leiomyom

Genitoüriner yolağın herhangi bir yerindeki düz kas hücrelerinden gelişebilen, nadir görülen benign tümörlerdir. 2016 WHO sınıflamasına göre mezenşimal tümörler grubundadırlar. Böbrekte en sık renal kapsülden köken alırlar. Otopsi serilerindeki insidansı %4,2 - %5,2 arasında raporlanmıştır. Karakteristik radyolojik görünümleri renal kapsülden kaynaklanan küçük egzofitik kitle şeklindedir ve RHK ile ayrımı yapılamaz. Tedavide teknik olarak mümkünse PN tercih edilmelidir (19, 20).

2.2.8 Diğer Benign Renal Tümörler

Böbreğin çeşitli mezenşimal komponentlerinden gelişen **hemanjiom, lenfanjiom, jukstaglomerüler hücreli tümör (reninom), renomedüller interstisyel hücreli tümör, intrarenal schwannom** gruplarını içeren, oldukça nadir görülen tümörlerdir. Malign renal lezyonlardan radyolojik olarak ayrımları mümkün olmadığından tedavileri cerrahidir (19, 20) (Tablo 1).

2016 WHO sınıflamasına göre bazı tümörler benign-malign davranış açısından tam olarak ayırlamamış ve borderline davranışlı olarak belirtilmişlerdir. Eski sınıflandırmada da yer alan **berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom, metanefrik stromal tümör, hemanjioblastom, soliter fibröz tümör** bu grupta bulunmaktadır. **Düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi** ve **epiteloid AML** patolojileri sınıflandırmaya yeni eklenmiş olup, tümör davranışı açısından borderline grupta bulunmaktadırlar. **Kistik kısmi diferansiye nefroblastom** ve **konjenital mezoblastik nefroma** pediatrik grupta görülen borderline tümörlerdir (19) (Tablo 1).

2.3 Malign Böbrek Tümörleri

2.3.1 Renal Sarkomlar

Sarkomlar tüm malign renal tümörlerin %1-2 sini oluşturmakta olup, 4.dekatta pik yapmaktadırlar. 2016 WHO sınıflamasına göre patolojik olarak mezenşimal tümörler grubundadırlar. Renal sarkomlar, genitoüriner yolağın diğer

bölgelerinden gelişen sarkomlarla karşılaştırıldığında daha az görülmesine karşın daha agresif seyretmektedirler. Kliniği asemptomatik olabildiği gibi, hızlı büyüyen büyük kitlelerde palpe edilebilen abdominal kitle, abdominal veya flank ağrı ve hematuri gözlelenebilir. Renal sarkomların, sarkomatoid transformasyon gösteren RHK'den ayrımı klinik, radyolojik hatta bazen patolojik olarak zor olabilmektedir. RHK'den ayrımında bazı spesifik radyolojik bulgular mevcuttur. Kitlenin kapsül veya perisinüsial alandan kaynaklanması, lenfadenopati olmaksızın büyük boyutlarda olması, osteosarkomu düşündürecek şekilde kemik doku içermesi ve anjiyografide hipovasküler patern göstermesi bu bulgular arasında gösterilebilir (19, 25).

Sarkomlar mezenşimal dokulardan köken alır ve tümör yayılımını sınırlandıran kapsül gibi doğal bariyerlere sahip değildirler. Tipik olarak sıklıkla tümör hücreleri tarafından infiltre edilmiş bir psödokapsül ile çevrilidirler. Cerrahi esnasında makroskopik olarak farkedilmese bile çoğu zaman çevre yapılara yayılım mevcuttur. Yüksek dereceli sarkomlar sıklıkla akciğer başta olmak üzere viseral metastaz yaparlar ve prognozları oldukça kötüdür. Düşük dereceli sarkomlar daha iyi prognoz gösterse de, tekrarlayan rezeksiyon gerektiren lokal rekürrens görülmektedir. Sarkomlarda en önemli prognostik faktörler cerrahi sınır durumu ve tümör derecesidir. Uzun dönem kür şansı için kilit nokta iyi bir cerrahi rezeksiyondur. Bu yüzden renal sarkom tedavisinde amaç negatif cerrahi sınır bırakacak şekilde, RN ile birlikte gerekiyorsa çevre yapıların da en blok rezeksiyonudur. Kemoterapi ve radyoterapinin, ekstremité sarkomlarının

tedavisinde kombine olarak etkisi kanıtlanmış olsa da, renal sarkomların adjuvan tedavisinde tek başına veya kombine olarak istenilen klinik sonuçları vermemişlerdir (25).

Sarkomların patolojik olarak birçok alt tipi bulunmaktadır. **Leiomyosarkom**, renal kapsül ve diğer perinefrik dokulardaki düz kas hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Renal sarkomların en sık (%50-60) görülen alt tipidir. **Osteosarkomlar**, renal sarkomların nadir bir formu olup hipovasküler ve yüksek oranda kalsifiye tümörlerde akla gelmelidir. **Anjiosarkom**, **rabdomiyosarkom**, **Ewing sarkom**, **sinovyal sarkom** diğer sarkom alt tipleridir(19, 25) (Tablo 1).

2.3.2 Renal Lenfoma ve Lösemi

Lenfoma ve lösemiye de içeren hematolojik malignitelerin renal tutulumu, progresif hastalık nedeniyle ölen hastaların yapılan otopsilerinde yaklaşık %34 olarak saptanmıştır. Ancak renal tutulum klinik olarak çoğunlukla sessiz olup ancak sistemik hastalığın bir geç dönem bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Renal lenfoma veya löseminin diğer malign tümörlerden ayrımı, patolojik tanının zamanında konup renal fonksiyonun korunması adına oldukça önemlidir (25).

Non-Hodgkin hastalığında renal tutulum Hodgkin hastalığına oranla daha sık görülmektedir. Primer renal lenfoma oldukça nadirdir. Renal lenfomada

hematojen yayılım en sık (%90) sebep olup, geri kalanların retroperitoneal lenf nodlarından direk yayılıma bağlı geliştiği düşünülmektedir. Renal tutulum radyolojik olarak farklı şekillerde kendini gösterebilir. Radyolojik incelemede multipl renal kitleler (%45), RHK'den ayrımı yapılamayan soliter renal kitle (%15), diffüz renal infiltrasyon (%10), predominant olarak perinefrik tutulum (%5) veya büyümüş retroperitoneal lenf nodlarının böbreği direk invazyonu (%25) bulunabilir. Hipovasküler patern renal lenfoma için tipiktir. BT incelemesi hastalığın tanısı ve tedaviye cevabın takibinde önemli bir yere sahiptir (25).

Lösemilerin renal tutulumu daha çok çocukluk çağında görülmektedir. Renal tutulum lenfositik lösemilerde, miyoloid lösemilere oranla daha sıktır. Renal tutulum, tipik olarak diffüz infiltratif paternde olup, sıklıkla sistemik hastalığın son döneminde ortaya çıkmaktadır (25).

Renal lenfoma ve lösemi klinik olarak sessiz olmakla birlikte ilerlemiş hastalıkta hematuri, flank ağısı ve ilerleyici renal yetmezlik görülebilir. Lenfoma B semptomları olarak bilinen ateş, kilo kaybı, halsizlik daha sık görülür. Renal yetmezlik, mekanik obstrüksiyon ve infiltrasyondan ziyade daha sık olarak sistemik tedavi esnasında gelişen hiperkalemi ve urat nefropatisi gibi medikal sebeplere bağlı olarak gelişmektedir. Renal lenfoma veya lösemi şüphesi varlığında, patolojik tanının konması için perkütan biyopsi yapılmalıdır. Eksplorasyon gerekiyorsa, intraoperatif biyopsi ve frozen inceleme öncelikle yapılmalıdır. Lenfoma veya lösemi şüphesi varlığında cerrahiden vazgeçilmelidir,

Çünkü primer tedavi sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapidir. İstisnai olarak kontrol edilemeyen hemoraji varlığında ve primer renal lenfomada kemoterapiyle kombine olarak nefrektomi uygulanabilmektedir (25).

2.3.3 Metastatik Tümörler

Malign böbrek tümörlerinin %3'l k kısmını oluşturan metastatik lezyonlar, kanser nedeniyle ölen hastaların otopsi serilerinde yaklaşık %12 olarak saptanmıştır. B brege olan metastazların hemen hemen tümü hematojen yolla olup; pankreas, kolon ve adrenal bez gibi komşu organlardan direk yolla metastaz oldukça nadirdir. En sık metastaz yapan maligniteler akciğer kanseri, meme kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri, malign melanom ve hematolojik kanserlerdir. Çoğu renal metastaz multifokal olup, sıklıkla böbrek dışı yaygın metastazlarla birlikte görülmektedir. Akciğer, meme ve kolon karsinomu kaynaklı metastazlar büyük ve soliter olma eğiliminde olup RHK ile karışabilmektedir. Tanıdan emin değilsek perkütan renal biyopsi ile konfirme edilmelidir. Tedavi primer hastalığın sistemik tedavisi olup, embolizasyona refrakter renal hemoraji gibi durumlarda palyatif olarak nefrektomi yapılabilir (25).

2.3.4 Diğer Malign Böbrek Tümörleri

Nefroblastom (Wilms tümörü), berrak hücreli sarkom, rabdoid tümör çocukluk çağında görülen malign renal tümörlerdir. **Nefroblastom**, ocukluk

çağında en sık görülen abdominal solid malign tümördür. Vakaların %3'ü erişkinlerde görülmektedir. Erişkinlerde daha çok lokal ileri hastalık olarak ortaya çıkmakta ve prognozu daha kötüdür. Radyolojik olarak RHK'den ayrımı oldukça güçtür. Tedavide cerrahi ve kemoterapi içeren multimodal yaklaşım düşünülmelidir (19, 25).

2016 WHO sınıflamasıyla **renal karsinoid** terimi yerine **iyi diferansiye nöroendokrin tümör** kullanılmaya başlanmıştır. **Büyük hücreli nöroendokrin karsinom** ve **küçük hücreli nöroendokrin karsinom** ile birlikte nöroendokrin tümörler ailesini oluşturmaktadırlar. Nöroendokrin tümörlerde, nöron spesifik enolaz ve kromagranin A gibi belirteçlerle immunohistokimyasal olarak boyanma pozitif olup, üriner veya plazma serotonin ve metabolitlerinin ölçümü tanısal olabilir. Hastaların küçük bir bölümü epizodik flushing, hırlama ve diyare ile karakterize karsinoid sendrom kliniği ile başvurabilmektedir. Küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar hem nöroendokrin hem de epitelyal neoplazi özelliklerine sahip az diferansiye agresif tümörlerdir. Tedavide multimodal yaklaşım önemlidir (19, 25).

2.4 Renal Hücreli Karsinom

2.4.1 Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom, böbreğin en sık görülen malign tümörü olup, tüm yetişkin tümörlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Ürolojik kanserler arasında 3. sıradadır ancak en ölümcül seyredenidir. Tanı anında hastaların yaklaşık

%32'sinde lenf nodu yayılımı veya uzak metastaz bulunmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 1,5 kat daha fazla görülür ve 50-70 yaş arası pik yapar. Vakaların hemen hemen tamamının sporadik olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık %2-3 hastada ailesel RHK bildirilmiştir. Modern görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımıyla birlikte RHK tanısında her yıl yaklaşık %3-4 artış meydana gelmektedir. Erken tanı ve küratif tedavi seçenekleriyle mortalite oranları son 50 yılda yaklaşık yarı yarıya azalmış ve 5 yıllık yaşam süresi %34'den %73'lere kadar çıkmıştır. Çocukluk çağındaki tüm renal tümörler içindeki oranı yaklaşık %2,3 - %6,6 arasındadır ve çocukluk çağında pik yaptığı yaş aralığı 8-9'dur. Wilms tümörü her ne kadar çocukluk çağında en sık görülen renal tümör olsa da, hayatın 2. dekadında RHK, Wilms tümörü kadar yaygındır. RHK, erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağında daha semptomatik, lokal ileri evrede, yüksek dereceli olma ve beklenmeyen alt tiplerle ortaya çıkma eğilimindedir (25, 26).

2.4.2 Etiyoloji

En çok kabul gören çevresel risk faktörü **tütün maruziyetidir**. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde RHK riskinin 1,4 ile 2,5 kat arttığı saptanmıştır. **Obezite** bir diğer major risk faktörü olup, vücut kitle indeksindeki her bir birim artışın RHK riskini rölatif olarak 1,07 kat arttırdığı gösterilmiştir. Obez hastalardaki artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 salınımı, dolaşımdaki artmış östrojen seviyesi ve artmış arteriolar nefrosklerozis ile lokal inflamasyonun tümör gelişimine katkı sağlayan potansiyel mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.

Diğer bir majör risk faktörü olarak **hipertansiyon** suçlanmaktadır. Hipertansiyonun indüklediği renal hasar ve inflamasyon ile metabolik ve fonksiyonel değişikliklerin, renal tübüllerin karsinojenlere olan duyarlılığını arttırdığı düşünülmektedir. Son dönem böbrek hastalarında görülen kazanılmış renal kistik hastalık da RHK riski genel popülasyona oranla 30 kat artmış bulunmuştur. Kadmiyum, asbest ve trikloretilen gibi petrol ürünlerine sürekli maruziyet de artmış RHK riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda NSAI ilaçların düzenli kullanımının RHK riskini yaklaşık 1,5 kat arttırdığı ancak asetilsalisilik asit ve asetaminofen kullanımının RHK ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Tümör gelişiminde genetik altyapıyı destekler nitelikte, özellikle daha genç yaş grubunda olup RHK nedeniyle tedavi görmüş hastalarda, ikincil metakron tümör gelişme riski artmış olarak saptanmıştır. Çoğu RHK vakası sporadik olarak gözlense de RHK ile ilişkili çok sayıda ailesel sendrom tanımlanmıştır (Tablo 3). Ailede 1. dereceden akrabada RHK olması, 40 yaş öncesi tanı almak, bilateral veya multifokal hastalık olması bilinen genetik bir hastalığı olmayan bireylerde ailesel hastalığı düşündürür bulgular olarak ön plana çıkmaktadır. PKBH, radyoterapi ve sistemik kemoterapi, kronik hepatit C enfeksiyonu, orak hücreli anemi ve böbrek taş hastalığı öyküsünü artmış RHK ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (25, 26)

Tablo 3. Ailesel renal hücreli karsinom sendromları

Ailesel RHK Sendromları	Sorumlu Gen (Kromozom)	Klinik Manifestasyonlar
von Hippel-Lindau hastalığı	VHL geni (3p25-26)	Şeffaf hücreli RHK Retinal anjiomalar SSS hemanjioblastomaları Feokromasitoma Diğer tümörler
Hereditör papiller RHK	c-MET protoonkogen (7q31)	Multipl, bilateral tip 1 papiller RHK
Familyal leiomyomatozis ve RHK	Fumarat hidrataz (1q42-43)	Tip 2 papiller RHK Toplayıcı kanal karsinomu Deri ve uterusu leiomyomlar Uterin leiomyosarkom
Birt-Hogg-Dube sendromu	Folikulin (17p11)	Multipl kromofob RHK, hibrid onkositik tümör, onkositomlar Şeffaf hücreli RHK Papiller RHK Fasiyal fibrofolikülomalar Akciğer kistleri Spontan pnömotoraks
Suksinat dehidrojenaz RHK	Suksinat dehidrojenaz kompleks alt grupları: SDH-B (1p35,1-35) veya SDH-D (11q23)	Kromofob, şeffaf hücreli, tip 2 papiller RHK; onkositom Paragangliomlar (benign ve malign) Papiller tiroid karsinomu
Tuberoz Skleroz	TSK1(9q34) veya TSK2 (16p13)	Multipl renal anjiomyolipomlar
Cowden sendromu	PTEN (10q23)	Şeffaf hücreli RHK Renal kistler / polikistik böbrek hastalığı Kutanöz anjiyofibromlar Pulmoner lenfanglomyomatozis Meme tümörleri (benign ve malign) Epitelyal tiroid karsinomu Papiller RHK veya diğer histolojiler

Kısaltmalar. RHK : Renal hücreli karsinom VHL: von-Hippel Lindau, SSS: Santral sinir sistemi
SDH : Süksinat dehidrojenaz TSK : Tuberoz skleroz kompleksi MET: mesenchymal epithelial transition, mezenşimal epitelyal geçiş PTEN: Phosphatase and tensin homolog, fosfataz ve tensin eşleniği
Kaynak. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Wein AJ; Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA editor. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. ed2016. p. 1314-65

2.4.3 Patoloji

RHK'lerin büyük kısmı komprese olmuş parankim ve fibröz dokudan oluşan psödokapsülle çevrilidirler. Tüm RHK'lerin, renal tübüler epitelyal hücrelerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Çoğu RHK'nin, yüzey mikrovilisi ve kompleks hücrelerarası bağlantılar gibi ultratriktürel özellikleri nedeniyle proksimal tübül hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Renal medüller karsinom ve toplayıcı kanal karsinomu gibi nadir görülen alt tiplerinin ise nefronun daha distal elementlerinden geliştiği gösterilmiştir. RHK'ler, toplayıcı kanal karsinomu ve sarkomatoid varyantlar dışında infiltratif tümörler değildirler. Renal kapsül, renal sinüs veya toplayıcı sistem invazyonu hastaların yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır. RHK'lerde venöz sistem yayılımı, diğer tümör tiplerinden daha fazla olup, yaklaşık %10 vakada görülmektedir. Bu durum en sık, inferior vena kava (IVK) ve sağ atriuma kadar uzanabilen tümör trombüsleri olarak görülmekte olup damar duvar invazyonu da olabilmektedir. Geçmiş yıllarda boyutu < 3cm tümörlerin benign adenomlar olabileceği düşüncesi varken, günümüzde bu görüş terkedilmiştir. Günümüzde çoğu patolog, onkositomlar ve boyutu < 5mm altındaki düşük dereceli papiller adenomlar dışında, renal epitelyal tümörlerde malign-benign ayrımını yapacak güvenilir ultrastrüktürel veya histolojik kriterler bulunmadığı konusunda hemfikirdirler (25, 26).

Renal hücreli karsinomda geçmişten günümüze çok sayıda histolojik derecelendirme sistemi tanımlanmıştır (27). Fuhrman sistemi, 1982 yılında Fuhrman ve ark. tarafından tanımlanan ve tümör hücrelerini çekirdek ve

çekirdekçik özelliklerine göre 4 gruba ayıran, en yaygın kullanılan derecelendirme sistemidir (5) (Tablo 4). Berrak hücreli RHK ve papiller RHK’de bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (25). 2012 yılında yapılan ISUP konferansında Fuhrman sistemindeki bazı yetersizlikler (çekirdekçik belirginliği değerlendirmesinin subjektif olması, çekirdek pleomorfizminin iyi tanımlanmaması vb.) öne sürülerek, yeni bir histopatolojik derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. WHO / ISUP (International Society of Urological Pathology) (Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu) derecelendirme sistemi olarak adlandırılan sistemde, çekirdekçik özelliklerine ek olarak çekirdek pleomorfizmi, dev hücreler, rabdoid diferansiasyon ve sarkomatoid diferansiasyon varlığı da değerlendirmeye alınmıştır (28) (Tablo 5). WHO / ISUP derecelendirme sisteminin berrak hücreli RHK ve papiller RHK’de prognostik rolü ortaya konmuş olup, diğer alt tiplerde vaka sayılarının azlığı nedeniyle henüz prognostik rolü gösterilememiştir(19).

Tablo 4. Berrak hücreli ve papiller renal hücreli karsinomda Fuhrman derecelendirme sistemi

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.

Tablo 5. Berrak hücreli ve papiller renal hücreli karsinomda ISUP/WHO derecelendirme sistemi

WHO/ISUP derecesi	Tanım
Derece 1	Çekirdekçik görülüyor veya belirsiz bazofilik, x 400 büyütmede
Derece 2	Çekirdekçik belirgin ve eozinofilik x400 büyütmede ve x100 büyütmede görünür ancak belirgin değil
Derece 3	Çekirdekçik x100 büyütmede belirgin ve eozinofilik
Derece 4	Çekirdekte aşırı pleomorfizm varlığı, çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı, ve/veya rabdoid farklılaşma, ve/veya sarkomatoid farklılaşma varlığı

Kısaltmalar. ISUP: International Society of Urological Pathology, Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu
WHO: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

WHO/ISUP derecelendirmesinin yanı sıra RHK alt tipi, sarkomatoid diferansiasyon, tümör nekrozu ve mikrovasküler invazyon varlığı da patolojik olarak değerlendirilen diğer prognostik faktörlerdir (28).

RHK'lerin histolojik sınıflandırması günümüze kadar birçok majör revizyon geçirmiş olup, güncel olarak 2016 WHO böbrek tümörleri sınıflaması kullanılmaktadır. RHK'nın berrak hücreli, papiller ve kromofob olmak üzere 3 major alt tipi bulunmaktadır (19) (Tablo 6).

Tablo 6. 2016 WHO sınıflamasına göre renal hücreli karsinom alt tipleri

Berrak hücreli RHK	Süksinat dehidrojenaz eksikliği RHK
Papiller RHK	Tübülökistik RHK
Kromofob RHK	Kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK
Toplayıcı kanal karsinomu	Sınıflandırılmayan 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 neoplazm

MIT: Microphthalmia transcription factor, mikroftalmi transkripsiyon faktörü

*Borderline davranışlı tümörler

2.4.3.1 Berrak hücreli renal hücreli karsinom

Berrak hücreli RHK, proksimal tübül hücrelerinden kaynaklanmakta ve tüm RHK vakalarının yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır. Rutin histopatolojik değerlendirme için yapılan hazırlık sonrasında berrak sitoplazmalı hücreler içermesi nedeniyle bu adı almıştır. Bunun yanında eozinofilik sitoplazmalı granüler hücreleri de predominant olarak içerebilir. Papiller ve kromofob RHK ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptir. Genetik incelemede kromozom 3p delesyonu tipik olup, berrak hücreli RHK vakalarının %90'ından fazlasında saptanmıştır. 3.kromozomdaki bir tümör baskılayıcı gen olan VHL genindeki değişiklikler hem sporadik hem VHL hastalığı ile ilişkili RHK gelişiminde kilit rol oynamaktadır. Bunun dışında patogenezinde rol oynayabilecek çok sayıda kromozomal anomali ve genetik mutasyon tanımlanmıştır. Çoğu berrak hücreli RHK solid yapıda olmasına rağmen kistik olarak da oluşabilmektedir. Yüksek çekirdek derecesi ve sarkomatoid diferansiasyon göstermesi kötü prognoz göstergeleridir (25, 26).

2.4.3.2 Papiller renal hücreli karsinom

RHK'lerin yaklaşık %10-15 'ini oluşturan papiller RHK, ikinci en sık görülen RHK alt tipidir. Proksimal tübül hücrelerinden köken alan papiller RHK'ler, mikroskopik incelemede papiller veya tübüler konfigürasyonda sıralanmış bazofilik veya eozinofilik hücreler içermesiyle berrak hücreli RHK'den ayrılır. Çoğu seride yaklaşık %40 oranında multisentrik geliştiği gösterilmiştir. Son

dönem böbrek yetmezliğine bağlı kazanılmış kistik renal hastalığı olanlarda diğer alt tiplere göre daha fazla geliştiği gösterilmiştir. 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. Ailesel RHK sendromlarından, Lynch sendromu tip 1 ile HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) (herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser) sendromu tip 2 ile ilişkilendirilmiştir. Kromozom 7, 17 trizomisi ve Y kromozom kaybı başta olmak üzere özellikle tip 1 papiller RHK ile ilişkilendirilen çok sayıda sitogenetik anomali tanımlanmıştır (25, 26).

2.4.3.3 Kromofob renal hücreli karsinom

Kromofob RHK, tüm RHK'lerin %5'ini oluşturmakta olup toplayıcı kanalların kortikal kısmından kaynaklandığı düşünülmektedir. Işık mikroskopisinde görülen perinükleer halo ve elektron mikroskopisinde görülen çok sayıdaki mukopolisakkarid içeren mikroveziküller tipik histopatolojik bulgularındandır. Ailesel sendromlardan Birt-Hogg-Dube sendromunda sık görülmekle birlikte çoğu vaka sporadik gelişmektedir. 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. Genetik analizlerde çoğu vakada masif kromozomal kayıplar saptanmış olup akım sitometrik analizlerde hipodiploid DNA içeren hücreler saptanmıştır (25, 26).

Toplayıcı kanal karsinomu, renal medulladaki Bellini toplayıcı kanallarından kaynaklanan ve infiltratif kitleler oluşturup oldukça agresif seyreden bir RHK alt tipidir. Tüm RHK'lerin %1'inden daha azını oluştururlar. Daha genç yaş grubunda tanı alırlar ve tanı anında çoğunlukla ileri evrededirler.

Renal medüller karsinom, renal papilla çevresindeki kaliksiyel epitelyumdan geliştiği düşünülen oldukça agresif seyreden RHK alt tipidir. Hastalar genç yaşta tanı alır ve tanı anında çoğunlukla lokal ileri ve metastatik evrededirler. TKK ile ortak birçok histolojik ve klinik özelliğe sahip olup bazı otoriteler bir TKK alt tipi olduğunu düşünmektedir. Hastaların hemen hemen tamamında orak hücre anemisi taşıyıcılığı başta olmak üzere hemoglobinopatiler olduğu bildirilmiştir.

Sınıflandırılmayan RHK, RHK vakalarının %1-5 'ini oluşturmaktadır. WHO tarafından diğer RHK kategorilerinden herhangi birine tam uymayan olgularda konulacak bir tanı kategorisi olarak tanımlanmaktadır. Çoğu az diferansiye tümörler olup agresif davranış gösterir ve kötü prognozludurlar. İleri derecede sarkomatoid diferansiasyon gösteren ve değerlendirilebilecek epitelyal komponenti kalmayan tümörler bu grupta yer almaktadır. **Herediter leiomyomatozis ilişkili RHK**, **MIT (microphthalmia transcription factor)** (mikroftalmi transkripsiyon faktörü) ailesi translokasyonu RHK, süksinat dehidrogenaz eksik RHK, müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom, **tübülökistik RHK** ve **kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK** 2016 WHO sınıflandırmasında yer alan diğer nadir görülen RHK alt tipleridir (19, 25, 26).

2004 WHO sınıflamasında malign tümörler grubunda yer alan multiloküler berrak hücreli RHK tanımı, yapılan çok sayıda çalışmada rekürrens ve metastaz bildirilmediğinden 2016 DSÖ sınıflamasında **düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi** adıyla yer almış ve borderline davranışlı olarak belirtilmiştir. **Berrak hücreli papiller RHK**, 2016 DSÖ sınıflamasıyla yeni tanımlanmış borderline davranışlı diğer bir RHK alt tipidir. Rezeke edilen renal tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturan bu grup tümörlerin VHL hastalığı ve sporadik olarak son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu tümörlerin bir kısmı daha önce renal anjioadenomatöz tümör olarak rapor edilmiştir (18, 19).

2.4.4 Klinik Bulgular

Renal kitlelerin çoğu, böbreklerin retroperitoneal konumu nedeniyle lokal ileri evreye varıncaya dek palpe edilemez ve klinik olarak asemptomatiklerdir. Modern görüntüleme yöntemlerinin sık kullanımıyla birlikte renal kitlelerin %60'ından fazlası insidental olarak tespit edilmektedir. Önceleri klasik triad olarak tanımlanan flank ağrısı, gross hematuri ve palpe edilebilir abdominal kitle olması, günümüzde nadir başvuru sebeplerinden olup ileri evre hastalıkla ilişkilidir. Başvuru anında hastaların yaklaşık %30'u lokal ileri veya metastatik evrededir. Klinik semptom ve bulgular çevre dokuların invazyonu veya uzak metastazlarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 7). Hematuri toplayıcı sistem invazyonu ile ilişkili olup, başvuru anında hastaların yaklaşık %40'ında

görülmektedir. Flank ağrısı çoğunlukla hemorajiye ve pıhtı obstrüksiyonuna bağlı olup lokal ileri hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Palpe edilebilir abdominal kitle, sıklıkla zayıf hastalardaki alt pol tümörleri ile ilişkilidir. Skrotal varikosel, özellikle sol taraf, RHK tanısı almış erkek hastaların yaklaşık %10'unda saptanmış olup venöz yayılım ile ilişkilidir. Fizik muayenede yatar pozisyonda redükte olmayan varikosel varlığında renal tümörden şüphelenilmedi. Bilateral alt ekstremitte ödemi, redükte olmayan sağ varikosel, asit, pulmoner emboli ve hepatik disfonksiyon vena kava inferior (VKI) tutulumunda görülebilen klinik bulgulardır. Kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri ileri evre hastalıkla ilişkili yapısal semptomlardır. Palpable servikal lenfadenopati, kemik ağrıları, ısrarlı öksürük metastatik hastalıkta görülür. Spontan perirenal hemoraji, az görülen ancak önemli bir başvuru sebebidir. Sebebi bilinmeyen spontan perirenal hemoraji ile başvuran hastaların yaklaşık %50'sinde AML veya RCC olduğu saptanmıştır. Takipte tekrarlayan BT incelemeleri sıklıkla tanı koydurucudur.

Paraneoplastik sendromlar, RHK hastalarının yaklaşık %10-20'sinde gözlenmektedir. Semptomlar normal şartlarda böbrek tarafından üretilen 1,25-dihidrokokaleksiferal, renin, eritropoetin gibi metabolitlerin tümör hücreleri tarafından aşırı üretimine bağlı olarak veya normalde böbrek tarafından üretilmeyen paratiroid hormonu benzeri peptidler, lupus tipi antikoagülanlar, human koronik gonadotropinler, insülin gibi çeşitli metabolitlerin üretimine bağlı gelişebilmektedir. Sedimentasyon yüksekliği, polistemi, hipertansiyon ve hiperkalsemi başta olmak üzere birçok paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır

(Tablo 8). Stauffer sendromu, diğer bir adıyla RHK ile ilişkili non metastatik hepatik disfonksiyon, hastaların %3-20'sinde görülebilmektedir. Patogeneizde IL-6 ve diğer sitokinler suçlanmaktadır. Nefrektomi sonrası hastaların %60-70'inde tablo gerilemektedir. Paraneoplastik sendromların tedavisi cerrahi veya sistemik tedavidir ancak hiperkalsemide medikal tedavilerin yararı olduğu gösterilememiştir (25, 29)

Tablo 7. Renal hücreli karsinomda klinik başvuru sebepleri

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

Kaynak: Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Wein AJ; Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA editor. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. ed2016. p. 1314-65

2.4.5 Tanı

RHK tanısı hastaların %60'ından fazlasında radyolojik yöntemlerle insidental olarak konmaktadır. USG renal kitlelerin tanısında duyarlılığı yüksek, invaziv olmayan ve ucuz bir yöntem olmasına karşın, RHK ayırıcı tanısında kısıtlı bir yere sahiptir. USG'nin en önemli rolü basit renal kistlerin, kompleks renal kistlerden ve solid renal kitlelerden ayrımını yapmaktır. Eğer solid bir kitle saptanmışsa veya kompleks renal kist şüphesi varsa kontrastlı incelemeler yapılmalıdır. Kistik ve solid renal kitlelerde en önemli malignite bulgusu, kontrastlı incelemelerde lezyondaki kontrastlanma değişiklikleridir. Kontrastlı BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile RHK tanısı büyük bir doğrulukla konmakta ancak yağdan fakir AML ve onkositomlardan ayrımı yapılamamaktadır. BT inceleme böbreğin anatomisi ve fonksiyonları, primer tümör yayılımı, venöz yayılım, bölgesel lenf nodları ve diğer komşu organlar hakkında değerli bilgiler vermektedir. MRG özellikle toplayıcı sistem ve venöz yayılımı değerlendirme açısından oldukça değerlidir. İyotlu kontrast madde alerjisi olanlarda, gebelerde ve böbrek yetmezliği varlığında MRG tercih edilmelidir. Renal anjiyografi vasküler anatominin ortaya konması gereken PN gibi vakalarda ve nadir olarak eşlik eden renal arter hastalığı olanlarda gerekebilir. BT ve manyetik rezonans anjiyografi tercih edilebilir.

Renal hücreli karsinomda doku tanısı kısıtlı endikasyonlarda gerekmektedir. BT de kontrastlanma gösteren küçük, solid kitlelerin cerrahi sonrasında %10-20'sinin benign olduğu saptanmıştır. Radyolojik olarak değerlendirilemeyen,

böbrek dışı metastatik lezyonların tanısında, renal lenfoma/lösemi tanısında, abse benzeri fokal enfeksiyonların tanısında, cerrahi adayı olmayan sistemik tedavi verilecek metastatik RHK düşünülen vakalarda ve aktif izlem düşünülen hastalarda perkütan renal biyopsi önerilmektedir (25, 29, 30).

Tablo 8. Renal hücreli karsinom ilişkili paraneoplastik sendromlar

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: Smith AKM, S.F.; Jarrett, T.W. . Malignant Renal Tumors. In: Wein AJK, L.R.; Partin, A.W.; Peters, C.A., editor. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. ed2016. p. 1334.

Renal hücreli karsinomda asemptomatik bireylere genel toplum tabanlı tarama önerilmemektedir. Ancak RHK gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu son dönem böbrek hastalığı olanlarda, kendisinde veya ailesinde RHK ilişkili TSK ve diğer ailesel sendrom tanısı olanlara yönelik tarama yapılabilir(25)

2.4.6 Evreleme

Renal hücreli karsinom evrelendirmesinde 1990'lı yıllara kadar Robson'un tanımladığı evrelendirme sistemi kullanılmıştır (31). Zamanla bu evreleme sisteminin prognozu öngörmede yetersiz olduğu farkedilerek AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Amerikan Kanser Komitesi) tarafından oluşturulan TNM sınıflandırması kullanılmaya başlanmıştır. Evrelemede tümör boyutu, venöz invazyon, adrenal invazyonu, perirenal ve renal sinüs invazyonu, pelvikalisyel sistem invazyonu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı değerlendirilmektedir. AJCC tarafından 2017 yılında güncellenen böbrek tümörlerindeki TNM evreleme sisteminde daha önce evrelemede dikkate alınmayan pelvikalisyel sistem invazyonu değerlendirmeye alınmış ve bu gruptaki hastalar T3a olarak evrelendirilmiştir (4) (Tablo 9).

Hastalığın doğru bir şekilde evrenmesi için abdominal ve toraks BT inceleme önerilmektedir. IVK ve sağ atriuma uzanan tümörlerde MRG, BT'ye göre daha değerlidir. Kemik sintigrafisi kemik ağrıları olan semptomatik hastalarda veya serum ALP yüksekliği bulunan hastalarda uzak metastazların tespiti için kullanılabilir. PET-BT incelemenin hastalığın tanı ve evrelendirmesinde kullanımı önerilmemektedir(29, 30).

PADUA sınıflaması, RENAL nefrometri skoru, C-index, ABC skollama sistemi ve Zonal NePhRo skollama sistemi, radyolojik yöntemler kullanılarak renal tümörleri standardize etmek amacıyla oluşturulmuş objektif anatomik sınıflama

sistemleridir. Bu sistemler PN ve ablasyon öncesi potansiyel morbiditeyi objektif olarak öngörmeyi amaçlamaktadırlar. Hasta özellikleri ve cerrah tecrübesi ile birlikte tedavi kararını vermede yardımcı olabilmektedirler (25, 30)

Tablo 9. 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

2.4.7 Prognostik Faktörler

RHK’de prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olmak üzere 4 grupta değerlendirilmektedir.

Anatomik prognostik faktörler, hastalığın prognostik evrelemesinde de kullanılan tümör boyutu, venöz invazyon, adrenal invazyonu, perirenal ve renal sinüs invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu, lenf nodu yayılımı ve uzak metastaz gibi parametrelerdir. Hastalığın patolojik evresi tek başına en önemli prognostik faktördür (25, 29, 30).

Histolojik prognostik faktörler RHK alt tipi, çekirdek derecesi, sarkomatoid diferensiasyon varlığı, tümör nekrozu ve mikrovasküler invazyon varlığı, perinefrik veya renal sinüs invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu ve cerrahi sınır durumunu içermektedir. Berrak hücreli karsinomun, aynı evredeki kromofob ve papiller RHK ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Nadir görülen RHK alt tiplerinden toplayıcı kanal karsinomu ve renal medüller karsinom en agresif davranışlı RHK alt tipleri olup en kötü prognoza sahip tümörlerdir. Berrak hücreli ve papiller RHK’de yaygın olarak kullanılan Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, saptanmış olan yetersizliklerine rağmen yapılan birçok çalışmada sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu sistemin prognostik değeri ikili veya üçlü olarak kendi içinde gruplandığında daha belirgin olmaktadır. Fuhrman sistemindeki yetersizlikler nedeniyle oluşturulan ve bu sistemin yerini alacak

WHO/ISUP derecelendirme sisteminin prognostik sistemlere uygunluğu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Sarkomatoid diferansiasyon tüm tümör tiplerinde bulunabilir; daha yüksek tümör derecesi, evresi ve kötü prognozla ilişkilidir (25, 28-30).

Klinik prognostik faktörler performans durumu, lokal semptomlar, kaşeksi, anemi, trombosit sayısı, NLO, CRP ve albümin sayısıdır. Karbonik anhidraz IX, VEGF, HIF vb. gibi çok sayıda molüker belirtecin prognostik faktör olabileceğine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Şu an için hiçbir molekülün prognostik sistemlerin öngörüsünü belirgin olarak geliştirdiğine dair kanıt olmadığından rutin kullanımı önerilmeyip metastatik hastalıkta kullanılabileceği belirtilmektedir(25, 30).

RHK prognozunu öngörmek adına anatomik, histolojik ve klinik parametrelerin kullanıldığı nomogramlar oluşturulmuştur. Nomogramların lokalize hastalıktan ziyade metastatik hastalıkta kullanımı önerilmektedir(30).

2.4.8 Tedavi

RHK’de, RN ve PN temel cerrahi yaklaşımlardır. Hastalığın evresine göre adrenalectomi, lenf nodu diseksiyonu (LND), çevre yapılarla en-blok rezeksiyon, trombektomi ve embolizasyon da yapılabilmektedir.

2.4.8.1 Cerrahi tedavi

Radikal nefrektomi, 1969 yılında Robson tarafından renal arter ve venin erken bağlanması, böbreğin Gerota fasiasıyla birlikte dışarı çıkartılması, aynı taraf adrenal bezin alınması ve diyafram krusundan aort bifurkasyonuna kadar geniş lenfadenektomi yapılması olarak tanımlanmıştır (32). Bu prensipler günümüz uygulamalarında bir takım değişikliklere uğramıştır. Adrenalektomi ve lenfadenektomi, sınırlı endikasyonlarda yapılmaya başlanmıştır. Laparoskopik RN ise 1991 yılında Clayman tarafından tanımlanmıştır (33). Yapılan birçok çalışmada açık ve laparoskopik RN arasında onkolojik açıdan fark gösterilememiştir. PN, ilk kez Wells tarafından 1884 yılında bir perirenal fibrolipomun çıkarılması esnasında uygulanmıştır (34). 1890 yılında ise Czerny tarafından renal malign lezyona uygulanmış ancak yüksek morbiditesi nedeniyle uzun yıllar kullanılamamıştır (25). 1950 yılında ise Vermooten periferik yerleşimli renal tümörlerin, renal dokunun parsiyel rezeksiyonu ile birlikte çıkarılabileceğini gösterdiği vakasını raporlamıştır (35). Daha sonra PN, ürologlar tarafından uzun yıllar boyunca soliter böbrekte tümör, bilateral böbrekte tümör ve kötü renal fonksiyon gibi zorunlu endikasyonlarda uygulanmış, teknik olarak zorluk ve yüksek komplikasyon oranları nedeniyle elektif hastalarda tercih edilen bir yöntem olmamıştır. Gelişen teknoloji ve cerrahi teknik ile birlikte günümüzde PN, elektif vakalarda uygun endikasyonda açık, laparoskopik ve robotik olarak rutin uygulanan vakalar haline gelmiştir (25, 30).

2.4.8.2 Lokalize hastalıkta (T1-T2 N0 M0) tedavi

RHK’de lokalize hastalıkta tedavi cerrahidir. Güncel kılavuzlara bakıldığında T1 hastalıkta, PN yapılması önerilmektedir. Cerrahi tecrübeye göre açık, laparoskopik ve robotik olarak yapılabilir. PN sonrası kalan parankimin yetersiz olacağı vakalarda, renal ven trombozu varlığında, santral yerleşimli tümörler gibi teknik olarak tümörün çıkarılamayacağı vakalarda ve antikoagülan tedavi kesilemeyen hastalarda RN yapılması önerilmektedir. T2 hastalıkta ve PN uygulanamayan T1 hastalıkta, açık cerrahiyle karşılaştırıldığında benzer onkolojik sonuçlara ve daha az morbiditeye sahip olması nedeniyle laparoskopik RN yapılması önerilmektedir. Radyolojik veya intraoperatif olarak olarak ipsilateral adrenal bez invazyonu gösterilemeyen hastalarda adrenalectomi yapılması önerilmemektedir. Klinik olarak lenf nodu metastazı gösterilemeyen lokalize hastalıkta LND tartışmalı olmakla beraber tümör boyutu, sarkomatoid diferensiasyon varlığı gibi advers klinik özellikler varlığında düşünülebileceği belirtilmektedir. Radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon ve aktif izlemin; küçük renal kitleli, yaşlı ve/veya komorbid hastalarda uygulanması zayıf bir öneri olarak kılavuzda yer almaktadır (30).

2.4.8.3 Lokal ileri hastalıkta (T3-4 N0-N1 M0 veya T1-2 N1 M0) tedavi

Lokal ileri evre hastalıkta tedavi temel olarak RN’dır. Bu prosedüre böbreğin komşu yapılarla birlikte en-blok olarak çıkarılması, LND ve venöz trombektomi

de dahil olabilir. Radyolojik ve intraoperatif olarak olarak ipsilateral adrenal bez invazyonu gösterilemeyen hastalarda adrenalectomi yapılması önerilmemektedir. Lokal ileri lenf nodu pozitif hastalıkta LND'nin surviye katkısı tartışmalı olmakla beraber, yine de lokal kontrol sağlama ve daha doğru evreleme adına LND yapılması önerilmektedir. VKI trombüsü olan vakalarda trombektomi yapılması önerilmektedir. Lokal iler hastalıkta adjuvan sitokin veya sorafenib, sunutinib gibi ajanların kullanımı önerilmemektedir. Non-rezektable tümörü olan hastalarda embolizasyon, hematuri ve flank ağrısı gibi semptomları kontrol etmede etkili olabilmektedir(30).

2.4.8.4 İleri evre / metastatik hastalıkta tedavi

Metastatik RHK'de tedavi temel olarak sistemiktir. Sistemik tedaviyi kemoterapi, immunoterapi ve hedefe yönelik ajanlar oluşturmaktadır. Metastatik RHK 'de hastalar MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi) tarafından tanımlanan risk gruplarına göre ayrılarak tedavi planı yapılmaktadır (Tablo 8). Sitoredüktif nefrektomi düşük ve orta risk grubundaki hastalara önerilmektedir. Sitoredüktif cerrahi ile birlikte tek veya oligometastazların tamamen çıkarılmasının surviyi arttırdığı ve sistemik tedaviyi geciktirebileceği belirtilmiştir(30).

Tablo 10. Metastatik böbrek tümörlerinde MKSCC risk gruplaması

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

Kısaltmalar . MKSCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi

2.4.8.5 Rekürren hastalıkta tedavi

Lokal rekürrens RN, PN ve ablatif tedaviler sonrası intrarenal veya bölgesel olarak görülebilmektedir. Lokal rekürrens varlığında teknik olarak mümkünse cerrahi rezeksiyon önerilmektedir(30).

2.4.9 Takip

RHK takibinde standart bir protokol olmamakla birlikte hastaların risk gruplarına ayrılarak 6 aylık ve yıllık periyotlarda USG ve BT ile radyolojik olarak takibi önerilmektedir(30).

2.5 Kanseri ve Sistemik İnflamatuar Yanıt İlişkisi

Tümör mikroçevresinde oluşan nekroz ve tümör hücrelerinden salınan ürünler, beyaz kan hücreleri, stromal fibroblastlar ve miyositleri aktive ederek interlekin (IL) -1, IL-6, tümör nekrozis faktör (TNF), interferonlar ve büyüme faktörlerini içeren sitokinlerin salınımına sebep olarak sistemik inflammatuar yanıtın

oluşmasına sebep olurlar. Oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sonucunda sitokinler ve kemokinler aracılığı ile tümör hücrelerinde hem direk yolla hem de antikanser ajanların etkinliğini azaltarak proliferasyon, angiogenez ve metastaz indüklenir(36). Günümüzde kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve sistemik inflamatuvar belirteçleriyle yapılan çok sayıda çalışma sonucunda, artmış sistemik inflamatuvar yanıtın kanser hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur(37).

Artmış sistemik inflamatuvar yanıt sonucunda oluşan sitokinler tümör dokusunun yanında immun sistem hücreleri, beyin, karaciğer ve iskelet kasını da etkileyerek ağrı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi yapısal semptomların oluşmasına; nötrofili, lenfopeni ve trombositoz gibi periferik kan parametrelerinde değişikliklere ve hipoalbuminemi, hiperglobulinemi, C reaktif protein (CRP) artışı gibi karaciğer metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadır. Bu parametreler sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri olarak kullanılmaktadır.

2.6 Kanser ve Sistemik Nutrisyonel Durum İlişkisi

Kanser kaşeksi sendromu, tüm kanser tanısı alan hastalarının yaklaşık %15-40'ında , ileri evre kanser hastalarının ise %80'inden fazlasında görülen anoreksi ve kilo kaybı ile karakterize hiperkatabolik durumu tanımlamaktadır (38). Kanser kaşeksisi hastanın performans durumunu düşürerek hem antikanser tedaviye olan cevabını azaltıp hem de toksisitesine karşı duyarlı hale getirmekte ve hastanın

yaşam süresini azaltmaktadır. Primer ve sekonder mekanizmalarla oluşabilmektedir. Primer yolla tümör mikroçevresinin indüklediği sistemik inflamatuvar yanıtın artışıyla oluşan metabolik değişiklikler temel olarak anoreksiye ve katabolik aktivitenin artışıyla yağ ve kas dokunun kaybına yol açmaktadır. Sekonder olarak da kusma, bulantı, tat ve koku anormalliklerine veya obstrüksiyon gibi mekanik anormalliklere bağlı gelişen diyet ile alımın azlığına bağlı olmaktadır (38). Nutrisyonel durumun değerlendirmesinde hastanın kilosu ve antropometrik ölçümlerinin (triceps cilt kalınlığı vb.) yanısıra serum albümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, prealbumin düzeyi ve total lenfosit sayısı gibi laboratuvar parametreleri de kullanılmaktadır (39).

2.7 Albumin/Globulin Oranı

Albumin karaciğer tarafından sentezlenen bir protein olup sistemik inflamatuvar yanıtı ve nutrisyonel durumu yansıtan önemli bir belirteçtir. Albumin bir negatif akut faz reaktanı olduğundan, kanser hastalarında serum albümin düzeyi sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olarak düşmektedir(40). Kanser hastalarındaki malnutrisyon da serum albümin düzeyini negatif yönde etkileyen bir diğer faktördür. Kanser hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, serum albümin konsantrasyonunun, işaretli potasyum kullanılarak yapılan total vücut hücre kütlesi ölçümü ile korele olduğu saptanmıştır. Kanser hastalarındaki malnutrisyon ve katabolik duruma ilişkili olarak da kas ve yağ dokusu nedeniyle düşük serum albümin düzeyinin, bu durumun bir sonucu olduğu düşünülmektedir(41).

Globulinler, albümin dışındaki total serum proteinlerinin neredeyse tamamını oluşturmaktadır. Akut faz proteinlerinin ve immunoglobulinlerin akümüasyonu ile artan serum globulin düzeyinin, sistemik inflamatuvar yanıtın bir belirtici olduğu gösterilmiştir(11).

Serum albümin düzeyinin, globulin düzeyine bölünmesiyle elde edilen AGO tek bir ölçümle kanser hastalarında hem sistemik nutrisyonel hem de sistemik inflamatuvar durumu yansıtan değerli bir belirteçtir. Kanser hastalarında malnutrisyon ve artmış sistemik inflamatuvar yanıt ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Her iki parametrenin kombine yansıtıcısı olan düşük AGO'nun, farklı kanser tiplerinde yapılan çalışmalarda kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11-13).

Serum albümin ve total lenfosit düzeyi kullanılarak hesaplanan **prognostik nutrisyonel indeks (PNI)** (39) ve serum albümin ile CRP düzeyi kullanılarak hesaplanan **Glasgow prognostik skoru (GPS)** (37) nutrisyonel ve inflamatuvar tabanlı indeksler olup, kanser prognozunu öngörmeye kullanılmaktadırlar.

2.8 Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit Oranı

Sistemik inflamasyona yanıt olarak periferik kanda saptayabileceğimiz bir diğer parametre beyaz kan hücrelerindeki değişikliklerdir. Sistemik inflamasyonda periferik kanda nötrofil, monoist ve platelet sayılarında artış

olduğu, lenfosit sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu parametreler ile oluşturulan çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. NLO, PLO ve LMO kullanılarak yapılmış birçok çalışmada farklı kanser türlerinde bu parametrelerin prognozla ilişkili olduğunu ve sağkalımı öngörmeye birer bağımsız prediktif faktör olabileceğini gösteren sonuçlar yayınlanmıştır (6, 7, 42).

3. HASTALAR – YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onamı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.10.2017 tarih ve 506 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2 Çalışma Dizaynı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı böbrek tümörü veritabanı retrospektif olarak taranarak, 2010-2017 yılları arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal ve parsiyel nefrektomi yapılmış 550 hasta tespit edildi. Hasta bilgileri hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden toplandı. Eksik olan bilgiler hastalara veya yakınlarına, hastane sistemine kayıtlı telefonlarından ulaşılarak tamamlandı. Sağkalım durumlarına T.C. kimlik numaraları kullanılarak Nüfus Müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olma
- Böbrek tümörü tanısıyla radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış olması
- Operasyon öncesi görüntüleme yöntemleriyle klinik evrelendirmenin yapılarak lenf nodu metastazı veya uzak metastazların olmadığına ortaya konmuş olması
- Operasyon sonrası patolojik değerlendirme ve evrelendirmenin yapılması
- Patolojik olarak berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı almış olması
- Hematolojik parametrelerin operasyon öncesi 15 gün içerisinde yapılmış olması
- Hastaların operasyon sonrası en az 6 ay takibinin olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Böbrek tümörü tanısıyla daha önce cerrahi veya medikal tedavi görmüş olması
- Böbrek tümörü dışında malignite öyküsünün olması
- İpsilateral veya kontralateral senkron böbrek tümörü öyküsü
- Hereditör veya ailesel renal hücreli karsinom öyküsü
- Eşlik eden hematolojik hastalık öyküsü
- Eşlik eden immünolojik hastalık öyküsü

- Anti-inflamatuar/immunosupresif/sitotoksik tedavi almış olma
- Eşlik eden akut/kronik inflamatuvar hastalık öyküsü
- Eşlik eden protein kaybettiren nefropati öyküsü
- Eşlik eden akut/kronik karaciğer hastalığı öyküsü

550 hasta içerisinde belirtilen kriterlere uyan 162 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3 Klinik, Cerrahi ve Patolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların rutin klinik evrelendirmesi preoperatif abdomen-pelvik BT veya MRG; akciğer grafisi veya toraks BT ile yapıldı. Klinik şüphe halinde kemik sintigrafisi ve kranial BT çekildi. T evresi patolojik olarak ve M evresi klinik olarak saptandı. Görüntüleme ile saptanan patolojik lenf nodu olan ve intraoperatif lenf nodu metastazı şüphesi bulunan hastalara lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Endikasyon dahilinde bazı hastalara adrenalectomi ve vena kavatomi/ trombektomi uygulandı. Cerrahi spesmenlerin tümü fakültemiz patoloji bölümü tarafından standart prosedürlere göre değerlendirildi. Tümör çekirdek derecelendirmesi Fuhrman kriterlerine göre yapıldı (5). Evrelendirme AJCC 2017 yılı TNM sistemine göre yapıldı (4).

3.4 Klinikopatolojik ve Hematolojik Verilerin Kaydedilmesi

Yaş, cinsiyet, taraf, operasyon tipi ve takip süresini içeren klinik veriler; tümör evresi, Fuhrman derecesi, tümör nekrozu (TN) varlığı, toplayıcı sistem

invazyonu (TSİ) varlığı, mikrovasküler invazyon (MVI) varlığı ve cerrahi sınır durumunu içeren patolojik parametreler kaydedildi . Fuhrman derecesine göre hastalar düşük derece (derece 1-2) ve yüksek derece (derece 3-4) olarak , TNM evrelendirmesine göre hastalar düşük evre (pT1-T2) ve yüksek evre (pT3-T4) olarak gruplandırıldı. Dünya sağlık örgütü tarafından yaşlılık sınırı 65 yaş olarak kabul edildiğinden hastalar 65 yaş üstü ile 65 yaş ve altı şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların operasyon öncesi 15 gün içerisinde bakılan hematolojik parametrelerinden serum albumin ve total protein düzeyleri ile tam kan sayımındaki nötrofil, lenfosit, platelet ve monosit sayıları kaydedildi. AGO, kan biyokimyasındaki serum albümin değerinin, serum total protein değerinden albümin değerinin çıkarılmasıyla elde edilen globulin değerine oranlanmasıyla; NLO, tam kan sayımındaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla; LMO, lenfosit sayısının monosit sayısına oranlanmasıyla; PLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla bulundu. Hastalar AGO, NLO, PLO ve LMO için belirlenen kestirim değerlerine göre her bir parametre açısından düşük ve yüksek olarak gruplandırıldı.

3.5 Hasta Takibi

Hastaların postoperatif dönemde lokal nüks ve uzak metastaz açısından takipleri opere eden cerrahlara göre değişmekle birlikte, sıklıkları tümör patolojilerine ve evrelerine göre belirlenerek, 3-6-12 ay aralıklarla akciğer grafisi,

USG ve BT kullanılarak yapıldı. Takip esnasında lokal nüks veya uzak metastaz gelişmesi rekürrens olarak tanımlandı. HS, operasyon tarihinden rekürrense kadar geçen süre olarak tanımlandı. Rekürrens gelişmeyen hastalar için son takip vizitinin tarihi baz alındı. GS, operasyon tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

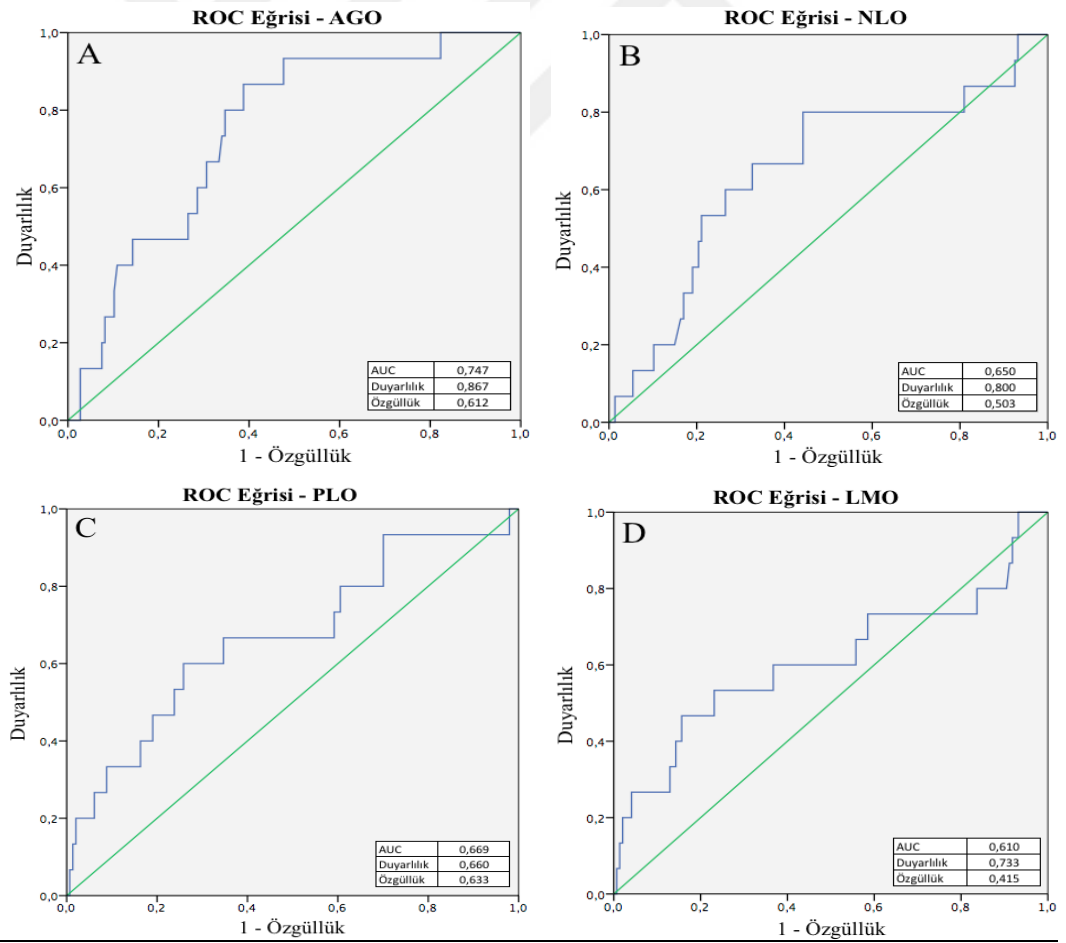
3.6 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı (yüzde) verilerek; sürekli değişkenler ise normal dağılan veriler için ortalama $\pm$ standart deviasyon ve normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) ile sunuldu. Hematolojik veriler için kestirim değerleri ROC (receiver operating characteristics) (alıcı işletim karakteristiği) eğri analizleri kullanılarak belirlendi. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından istatistiksel fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. HS ve GS oranları Kaplan-Meier metodu kullanılarak saptandı ve istatistiksel farklılığı saptamak için log rank testi kullanıldı. HS ve GS'yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı. İstatistiksel fark $p < 0,05$ iken anlamlı kabul edildi. Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Klinikopatolojik Özellikler

Radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış ve sonrasında lokalize veya lokal ileri berrak hücreli RHK tanısı almış, 60 (%37) kadın ve 102 (%63) erkek toplam 162 hastanın klinikopatolojik özellikleri Tablo 11’de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Hastaların yaşı ortalama $56,5 \pm 11,8$ yıl ve operasyon sonrası takip süresi ortalama 27,5 (6-89) ay idi. 15 (%9,2) hastada takipleri esnasında ölüm gerçekleşti.



Şekil 1. Albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranı (D) için hastalıksız sağkalım açısından oluşturulmuş ROC eğrileri

Kısaltmalar. ROC: Receiver operating characteristic, alıcı işletim karakteristik AUC: Area under curve, eğri altında kalan alan AGO: albumin/globulin oranı NLO: Nötrofil/lenfosit oranı PLO: Platelet/lenfosit oranı LMO: Lenfosit/monosit oranı

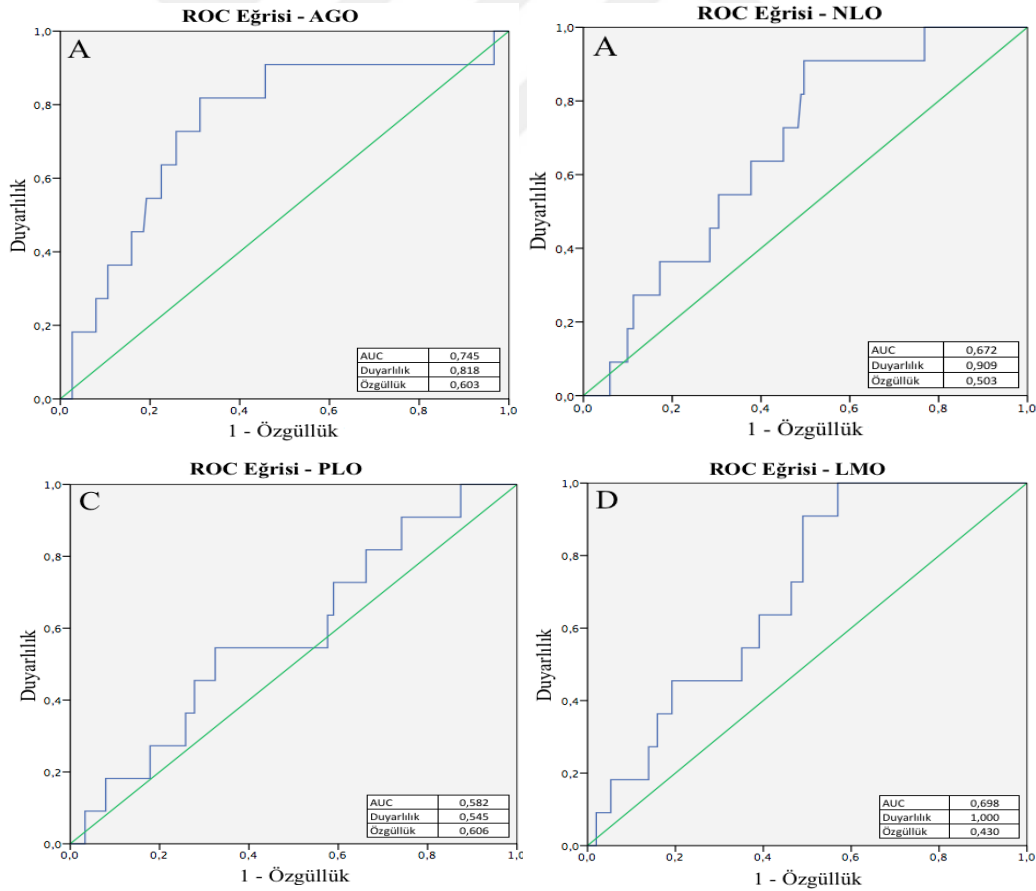
Tablo 11. Klinikopatolojik ve hematolojik özellikler

Hasta sayısı (n)	162
Takip süresi (ay), [ortanca (aralık)]	27,5 (6-89)
Yaş (yıl), (ortalama $\pm$ SD)	56,5 $\pm$ 11,8
Cinsiyet [n (%)]	
Kadın	60 (%37)
Erkek	102 (%63)
Taraf [n (%)]	
Sağ	92 (%56,8)
Sol	70 (%43,2)
Operasyon tipi [n (%)]	
Açık parsiyel nefrektomi	41 (%25,3)
Açık radikal nefrektomi	41 (%25,3)
Laparoskopik parsiyel nefrektomi	15 (%9,3)
Laparsokopik radikal nefrektomi	60 (%37)
Robotik parsiyel nefrektomi	4 (%2,5)
Robotik radikal nefrektomi	1 (%0,6)
Tümör çapı (cm), [ortanca (aralık)]	4 (1,3-15)
pT evre [n (%)]	
pT1-T2	127 (%78,4)
pT3-T4	35 (%21,6)
Fuhrman derecesi [n (%)]	
1-2	101 (%62,3)
3-4	61 (%37,7)
Cerrahi sınır [n (%)]	
Pozitif	13 (%8)
Negatif	149 (%92)
Toplayıcı sistem invazyonu [n (%)]	
Var	18 (%11,1)
Yok	144 (%88,9)
Mikrovasküler invazyon [n (%)]	
Var	11 (%93,2)
Yok	151 (%93,2)
Tümör nekrozu [n (%)]	
Var	31 (%19,1)
Yok	131 (%80,9)
Albumin (ortalama $\pm$ SD) (g/dl)	4,31 $\pm$ 0,39
Total protein (ortalama $\pm$ SD) (g/dl)	7,35 $\pm$ 0,49
Nötrofil [ortanca (aralık)] / mm ³	4685(2180-13600)
Lenfosit [ortanca (aralık)] / mm ³	1835 (300-4500)
Monosit [ortanca (aralık)] / mm ³	518(100-1331)
Platelet (ortalama $\pm$ SD) / mm ³	257321 $\pm$ 75533
Albumin/globulin oranı (ortalama $\pm$ SD)	1,45 $\pm$ 0,26
Nötrofil/lenfosit oranı [ortanca (aralık)]	2,51 (0,69-36,3)
Platelet/lenfosit oranı [ortanca (aralık)]	132,8 (45,5-449,5)
Lenfosit/monosit oranı [ortanca (aralık)]	3,5 (0,3-11)

Kısaltmalar. SD: Standart deviasyon

4.2 AGO, NLO, PLO ve LMO için optimal kestirim değerlerinin hesaplanması

Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım verileri kullanılarak oluşturulan ROC eğrileri ile optimum özgüllük ve duyarlılığa sahip noktalarda AGO, NLO, PLO ve LMO için kestirim değerleri saptandı (Şekil 1 ve 2). AGO için kestirim değeri 1,40 ($<1,40$; $n=69$ ve $\geq 1,40$; $n=93$), NLO için kestirim değeri 2,45 ($\leq 2,45$; $n=77$ ve $> 2,45$; $n=85$), PLO için kestirim değeri 148 (≤ 148 ; $n=101$ ve >148 ; $n=61$) ve LMO için kestirim değeri 4 (<4 ; $n=97$ ve ≥ 4 ; $n=65$) kabul edilerek hastalar her bir parametre açısından düşük ve yüksek değerler olarak iki gruba ayrıldı.



Şekil 2. Albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranı (D) için genel sağkalım açısından oluşturulmuş ROC eğriler

Kısaltmalar. ROC: Receiver operating characteristic, alıcı işletim karakteristik AUC: Area under curve, eğri altında kalan alan AGO: albumin/globulin oranı NLO: Nötrofil/lenfosit oranı PLO: Platelet/lenfosit oranı LMO: Lenfosit/monosit oranı

4.3 Klinikopatolojik özellikler ile AGO arasındaki ilişkiler

AGO ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki Tablo 10’da ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Buna göre düşük AGO ile düşük T evresi ($p=0,012$), TSİ varlığı ($p=0,01$), TN varlığı ($p=0,001$) ve yüksek platelet sayısı ($p=0,004$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.

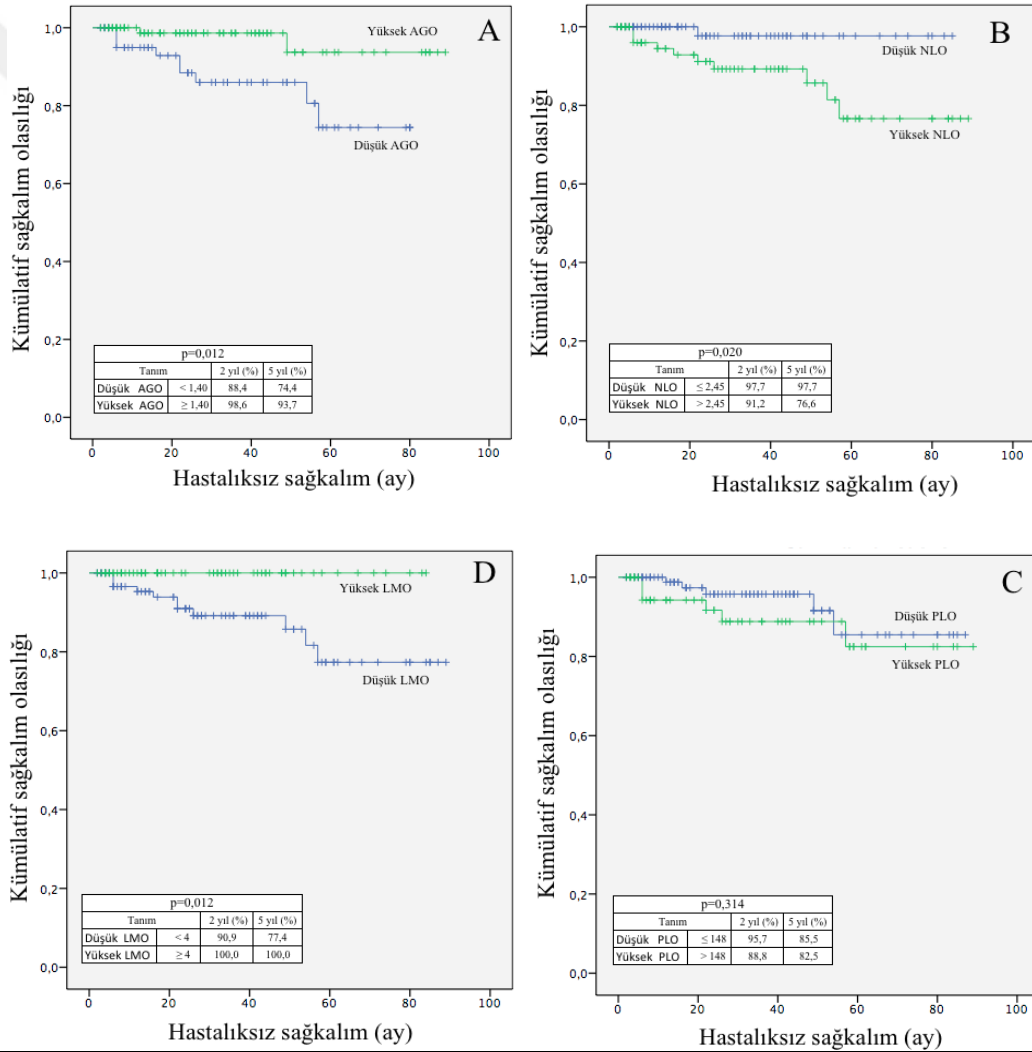
Tablo 12. Klinikopatolojik özellikler ve albumin/globulin oranı arasındaki ilişki

	Düşük AGO	Yüksek AGO	p değeri
Yaş			
65 ve altı	48 (69,6)	76 (81,7)	0,091
65 üstü	21 (30,4)	17 (18,3)	
Cinsiyet			
Kadın	28 (40,6)	32 (34,4)	0,051
Erkek	41 (59,4)	61 (65,6)	
pT evre			
pT1-T2	51 (73,9)	83 (89,2)	0,012
pT3-T4	18 (26,1)	10 (10,8)	
Fuhrman derecesi			
1-2	37 (53,6)	64 (68,8)	0,052
3-4	32 (46,4)	29 (31,2)	
Toplayıcı sistem invazyonu			
Var	13 (18,8)	5 (5,4)	0,01
Yok	56 (81,2)	88 (94,6)	
Mikrovasküler invazyon			
Var	6 (8,7)	5 (5,4)	0,531
Yok	63 (91,3)	88 (94,6)	
Tümör nekrozu			
Var	22 (31,9)	9 (9,7)	0,001
Yok	47 (68,1)	84 (90,3)	
Albumin (ortalama $\pm$ SD) (g/dl)	4,09 $\pm$ 0,38	4,48 $\pm$ 0,30	<0,001
Total protein (ortalama $\pm$ SD) (g/dl)	7,49 $\pm$ 0,54	7,25 $\pm$ 0,43	0,002
Nötrofil [ortanca (aralık)] / mm ³	4880 (2180-13600)	4430 (2560-10900)	0,145
Lenfosit [ortanca (aralık)] / mm ³	1720 (770-3300)	1890 (300-4500)	0,432
Monosit [ortanca (aralık)] / mm ³	520 (100-1331)	517 (220-1260)	0,836
Platelet (ortalama $\pm$ SD) / mm ³	277037 $\pm$ 84525	242693 $\pm$ 64773	0,004

Kısaltmalar. AGO: Albumin/globulin oranı , mm³ : milimetreküp

4.4 Hastaliksız sağkalım ile AGO, NLO, PLO ve LMO arasındaki ilişkiler

Ortanca takip sũresi 27,5 (6-89) ayda, 2 hastada lokal nũks ve 9 hastada uzak metastaza bağlı toplam 11(%6,7) hastada hastalık rekũrensini geliştiği gũzlendi. Kaplan-Meier sağkalım analizine gũre dũřuk AGO grubundaki, yũksek NLO grubundaki ve dũřuk LMO grubundaki hastalarda, HS' nin anlamlı olarak daha dũřuk olduğu gũrũldũ. (sırasıyla $p=0,012$; $p=0,02$ ve $p=0,006$) (şekil 3)

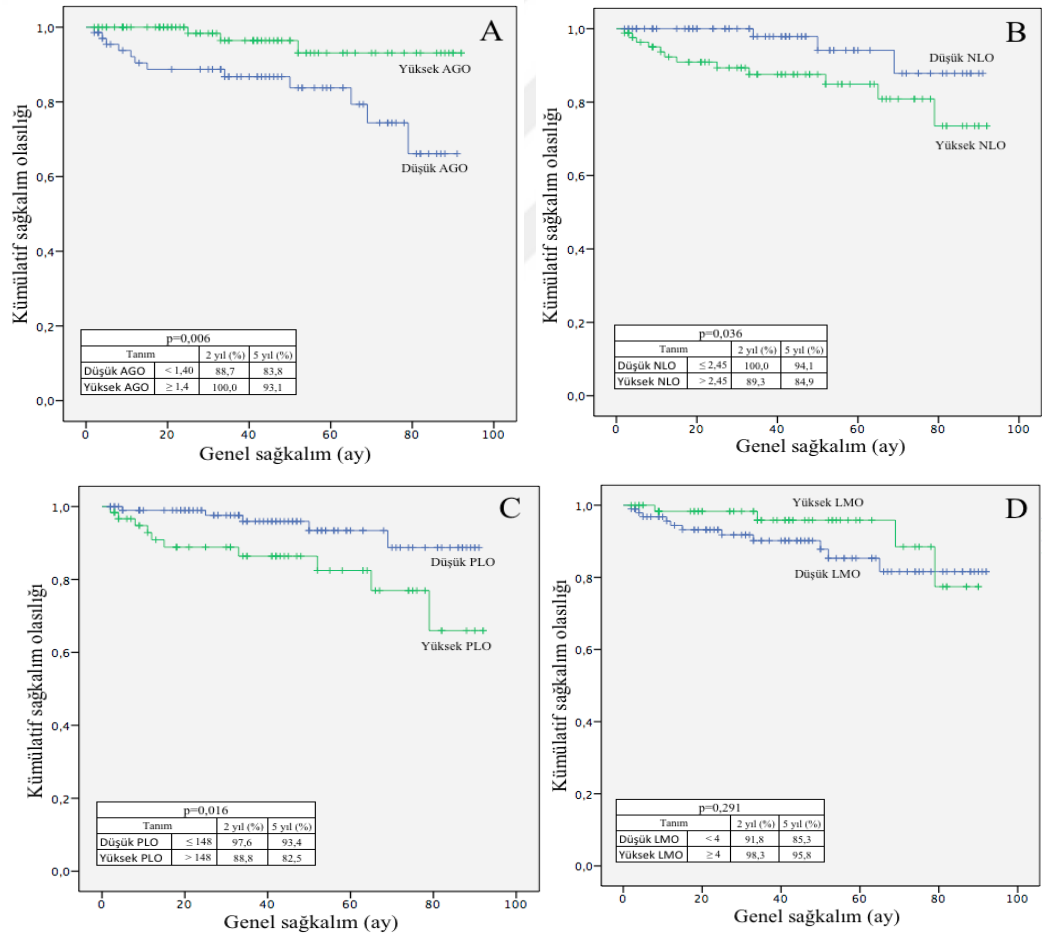


şekil 3. Hastaliksız sağkalım için albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranına (D) gũre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Not. Eğrilerin içersindeki tablolarda, gruplara gũre 2 yıllık ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım verileri yer almaktadır.

Kısaltmalar. AGO: albumin/globulin oranı NLO: Nötrofil/lenfosit oranı PLO: Platelet/lenfosit oranı LMO: Lenfosit/monosit oranı

Tablo 13 hastalıksız sağkalım açısından yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerini ayrıntılı olarak göstermektedir. Buna göre tek değişkenli analizlerde düşük AGO ile birlikte yüksek pT evresi, TSİ varlığı, MVI varlığı ve TN varlığı artmış rekürrens riski ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0,026$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p=0,001$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise pT evresinin, hastalıksız sağkalımı öngörmeye bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (HR:7,78; $p=0,041$)



Şekil 4. Genel sağkalım için albumin/globulin oranı (A), nötrofil/lenfosit oranı (B), platelet/lenfosit oranı (C) ve lenfosit/monosit oranına (D) göre oluşturulmuş Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Not. Eğrilerin içerisindeki tablolarda, gruplara göre 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım verileri yer almaktadır.

Kısaltmalar. AGO: albumin/globulin oranı NLO: Nötrofil/lenfosit oranı PLO: Platelet/lenfosit oranı LMO: Lenfosit/monosit oranı

Tablo 13. Hastahksız sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	CI 95 %	HR	P değeri	CI 95 %	HR	P değeri
Yaş						
≤ 65	0,30-4,28	1,13	0,852			
>65		1,00 (ref.)				
Cinsiyet						
Kadın	0,56-8,33	2,17	0,259			
Erkek		1,00 (ref.)				
pT evre						
pT1-T2	4,81-69,76	18,3	<0,001	1,08-55,7	7,78	0,041
pT3-T4		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Fuhrman derecesi						
1-2	0,73-7,98	2,42	0,144			
3-4		1,00 (ref.)				
Cerrahi sınır						
Pozitif	0,13-8,58	1,09	0,933			
Negatif		1,00 (ref.)				
Toplayıcı sistem invazyonu						
Var	2,64-28,52	8,68	<0,001	0,72-17,82	3,6	0,116
Yok		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Mikrovasküler invazyon						
Var	3,48-67,51	15,32	<0,001	0,72-48,48	5,92	0,097
Yok		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Tümör nekrozu						
Var	2,19-23,92	7,24	0,001	0,84-25,13	4,6	0,078
Yok		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Albumin/globulin oranı						
≤ 1,40	1,23-26,55	5,72	0,026	0,36-15,10	2,34	0,372
> 1,40		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Nötrofil/lenfosit oranı						
≤ 2,45	0,01-1,00	7,79	0,051			
> 2,45		1,00 (ref.)				
Platelet/lenfosit oranı						
≤ 148	0,55-6,03	1,82	0,323			
> 148		1,00 (ref.)				
Lenfosit/monosit oranı						
< 4	0,24-7080	4,18	0,154			
≥ 4		1,00 (ref.)				

Kısaltmalar. CI: Confidence Interval, güven aralığı HR: Hazard Ratio, risk oranı Ref: Referans

Tablo 14. Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	CI %95	HR	P değeri	CI %95	HR	P değeri
Yaş						
≤ 65	0,74-5,88	1,00 (ref.)	0,162	0,22-5,40	0,56	0,452
>65		2,09				
Cinsiyet						
Kadın	0,67-6,74	2,12	0,199			
Erkek		1,00 (ref.)				
pT evre						
pT1-T2	1,57-12,7	4,48	0,005	0,22-5,40	1,00 (ref.)	0,452
pT3-T4		1,00 (ref.)				
Fuhrman derecesi						
1-2	0,80-6,14	2,21	0,126			
3-4		1,00 (ref.)				
Cerrahi sınır						
Pozitif	0-116	0,043	0,436			
Negatif		1,00 (ref.)				
Toplayıcı sistem invazyonu						
Var	1,70-13,54	4,81	0,003	1,03-8,63	4,08	0,043
Yok		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Mikrovasküler invazyon						
Var	1,87-27,42	7,17	0,004	0,63-14,4	2,14	0,143
Yok		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Tümör nekrozu						
Var	2,21-17,07	6,15	<0,001	1,68-13,42	8,64	0,003
Yok		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Albumin/globulin oranı						
≤ 1,40	0,57-0,72	4,92	0,014	0,10-1,61	1,38	0,239
> 1,40		1,00 (ref.)			1,00 (ref.)	
Nötrofil/lenfosit oranı						
≤ 2,45	1,00-12,6	1,00 (ref.)	0,049	0,31-6,26	1,00 (ref.)	0,443
> 2,45		3,56			0,58	
Platelet/lenfosit oranı						
≤ 148	1,17-10,08	1,00 (ref.)	0,024	0,87-7,74	1,00 (ref.)	0,084
> 148		3,44			2,97	
Lenfosit/monosit oranı						
< 4	0,58-5,76	1,83	0,298			
≥ 4		1,00 (ref.)				

Kısaltmalar. CI: Confidence interval, güven aralığı HR: Hazard Ratio, risk oranı Ref: Referans

4.5 Genel sağkalım ile AGO, NLO, PLO ve LMO arasındaki ilişkiler

Ortanca takip süresi 27,5 (6-89) ayda, 15 (%9,2) hastada ölüm gerçekleşti. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre düşük AGO grubundaki, yüksek NLO grubundaki ve yüksek PLO grubundaki hastalarda GS'nin daha düşük olduğu izlendi (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,036$ ve $p=0,016$)

Tablo 13, GS açısından yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerini ayrıntılı olarak göstermektedir. Buna göre tek değişkenli analizlerde düşük AGO ile birlikte; yüksek NLO, yüksek PLO, yüksek pT evresi, TSİ varlığı, MVI varlığı ve TN varlığı artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0,014$; $p=0,049$; $p=0,024$; $p=0,005$; $p=0,003$; $p=0,004$ ve $p<0,001$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise TSİ varlığı ve TN varlığının mortaliteyi öngörmeye bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (sırasıyla HR: 4,08; $p=0,043$ ve HR:8,64 ; $p=0,003$)

5. TARTIŞMA

Biz yaptığımız bu çalışmada, preoperatif AGO'nun lokalize ve lokal ileri berrak hücreli RHK'da, HS ve GS'yi öngörmedeki prognostik rolünü araştırdık. Kaplan-Meier sağkalım analizinde düşük AGO grubundaki hastalarda HS ve GS'yi anlamlı olarak daha düşük saptadık ancak yaptığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde, AGO'nun HS ve GS'yi öngörmeye bağımsız prognostik rolü olmadığını gördük. GS açısından TN ve TSİ varlığını, HS açısından ise

yüksek pT evresini yaptığımız çok değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda bağımsız prognostik faktörler olarak saptadık.

Kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla artmış sistemik inflamatuvar yanıtın ve bozulmuş sistemik nutrisyonel durumun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(37). Sistemik inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkan hipoalbuminemi, hiperglobulinemi, nötrofili, lenfopeni, trombositoz ve monositozdan yola çıkılarak oluşturulan AGO, NLO, PLO ve LMO; sistemik inflamatuvar yanıtın birer belirteci olarak kullanılmaktadır. Hipoalbuminemi aynı zamanda bozulmuş sistemik nutrisyonel durumun da bir belirteci olarak kullanılmaktadır (41).

Yapılan çok sayıda çalışmada preoperatif yüksek NLO ve PLO ile düşük LMO'nun üriner sistem kanserlerini de içeren çok sayıda kanser türünde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 7, 42). Biz çalışmamızda NLO, PLO ve LMO için kestirim değerlerini sırasıyla 2,45; 148 ve 4 olarak belirledik. Kaplan – Meier sağkalım analizinde yüksek NLO grubundaki hastalarda rekürrens ve mortalite oranlarını anlamlı olarak daha yüksek saptadık (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,036$). Yüksek PLO grubundaki hastalarda mortalite oranlarını, düşük LMO grubundaki hastalarda ise rekürrens oranlarını anlamlı olarak daha yüksek saptadık (sırasıyla $p=0,016$ ve $0,006$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise NLO, PLO ve LMO'nun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik rolü olmadığını saptadık. Boissier ve ark. (43) tarafından

yapılan ve RHK’de NLO’nun prognostik rolünün değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında, NLO >3 lokalize RHK’de hastalık rekürrensi ile ilişkili bulunmuş ve HS’yi öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğu gösterilmiş [HR: 1,63 (%95CI 1,15-2,29)] ancak genel sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir. Lokal ileri ve metastatik RHK’de ise hem progresyon [HR: 3,19 (%95 CI 2,23-4,57)] hem de mortaliteyi [HR: 1,55 (1,36-1,76)] öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğu gösterilmiştir. Metaanalizde incelenen çalışmalarda NLO için 2,5 – 5 arasında değişen kestirim değerleri kullanılmıştır. Hutterer ve ark.nın (44) LMO için kestirim değerini 3 kabul ettikleri çalışmalarında lokalize ve lokal ileri berrak hücreli RHK ‘de düşük LMO’yu HS’yi öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğunu göstermişlerdir [HR: 1,55 (CI %95 1,10-4,94)] . Lucca ve ark. LMO yerine MLO kullandıkları çalışmalarında, yüksek MLO’nun HS’yi öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğunu göstermişlerdir [HR: 5,78 (%95 CI 1,78-18,73)]. PLO ‘nun lokalize ve lokal ileri RHK’de sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik rolünü destekleyen çalışmalar olmasa da, metastatik hastalık da sağkalımı ve tedaviye cevabı öngörmede bağımsız prognostik rolü olabileceğini gösteren sonuçlar yayınlanmıştır (45, 46).

Serum albümin düzeyinin, globulin düzeyine bölünmesiyle elde edilen AGO tek bir ölçümle kanser hastalarında hem nutrisyonel hem de sistemik inflamatuvar durumu yansıtan değerli bir belirteçtir. Biz çalışmamızda ROC eğrisi kullanarak yaptığımız analiz sonucunda AGO için en uygun kestirim değerini 1,45 olarak belirleyerek hastaları düşük ve yüksek AGO olarak iki gruba ayırdık. Yaptığımız

çalışmada preoperatif düşük AGO'yu, pT3-T4 evre, TSİ varlığı ve TN varlığı ile istatistiksel olarak ilişkili saptadık ($p<0,05$). HS ve GS değerlendirmesi için yaptığımız Kaplan – Meier sağkalım analizleri sonucunda, düşük AGO grubundaki hastalarda rekürrens ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu saptadık (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,006$). Yaptığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde düşük AGO'nun tek başına rekürrens riskini 2,34 kat, mortalite riskini 1,38 kat arttırdığını gösterdik ancak AGO'nun hastalık rekürnesini ve ölüm riskini öngörmede tek başına bağımsız prognostik rolünü istatistiksel olarak ortaya koyamadık ($p>0,05$). Literatüre bakıldığında RHK'de AGO'nun sağkalım açısından prognostik rolünü inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. He ve ark.nın yapmış olduğu, tüm evrelerden 895 RHK vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında , AGO için kestirim değerini 1,47 olarak kabul ettiklerinde , yaptıkları çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda düşük AGO'yu artmış mortalite ile ilişkili saptamışlar ve GS'yi öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir [HR:0,63 (%95 CI 0,43-0,93) $p=0,022$] . Bir diğer çalışmada ise Chen ve ark. lokalize ve lokal ileri 416 berrak hücreli RHK vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, AGO için kestirim değerini 1,22 kabul ettiklerinde, AGO'nun hem HS'yi [HR:8,80 (%95 CI 3,89-19,92) $p<0,001$] hem de GS'yi [HR:6,79 (%95 CI 3,21-14,37) $p<0,001$] öngörmede bağımsız prognostik rolü olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada NLO ve MLO da HS ve GS'yi öngörmede bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır. PLO 'nun HS ve GS'yi öngörmede bağımsız prognostik rolü olmadığı gösterilmiştir.

Renal hücreli karsinomda pT evresi en önemli prognostik faktörlerden biri olarak gösterilmektedir (25). Biz yaptığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde pT evresini HS'yi öngörmeye bağımsız prognostik faktör olarak saptadık. TN varlığı, yapılan birçok çalışmada kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş ve ISUP tarafından kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (28). Biz de yaptığımız çalışmadaki çok değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda literatür ile uyumlu olarak TN varlığını, GS'yi öngörmeye bağımsız prognostik faktör olarak saptadık. AJCC tarafından güncellenen böbrek tümörlerinde TNM evreleme sisteminde, eski evreleme sisteminde yer almayan TSİ güncellenen versiyonda T3a olarak değerlendirilmektedir. Biz de yapmış olduğumuz çalışmada bu güncellemeyi destekler nitelikte, TSİ varlığını GS'yi öngörmeye bağımsız prognostik faktör olarak saptadık. RHK'da önemli prognostik faktörlerden olarak gösterilen Fuhrman derecelendirme sistemi, değerlendirmesindeki yetersizlikler nedeniyle modifikasyonuna ihtiyaç duyulmuş ve artık güncel olarak WHO/ISUP derecelendirme sistemi kullanılması önerilmektedir(19). Yaptığımız çalışmada Fuhrman derecesinin, tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda HS ve GS ile ilişkisini saptayamadık ($p>0,05$). RHK'daki prognostik rolü tartışmalı olan MVI varlığını (28), yaptığımız çalışmada tek değişkenli analizlerde HS ve GS ile ilişkili saptasak da, yaptığımız çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda bağımsız prognostik faktör olmadığını gördük. Muhtemel prognostik faktörler olarak değerlendirdiğimiz yaş, cinsiyet ve cerrahi sınır durumunun, HS ve GS ile ilişkisini saptayamadık ($p>0,05$).

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının azlığı, hastaların takip sürelerinin kısa olması, bazı hastaların güncel takip verilerine ulaşamaması sağkalım değerlendirmesi yapılan bu çalışmada en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir. CRP gibi spesifik inflamatuvar yanıt belirteçleri çalışmamızda yer almamaktadır çünkü hastaların preoperatif rutin kan tetkiklerinde ölçümü yapılmamaktadır. AGO, NLO, PLO ve LMO gibi belirteçler hastalığa özgü belirteçler olmadığından; bu belirteçlerin prognostik değerini arttırmak adına RHK'ya özgü nomogramlar oluşturularak kullanıldığı çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. 162 hastalık lokalize ve lokal ileri berrak hücreli RHK serimizde, ortanca takip süresi 27,5 (6-89) ayda, 11(%6,7) hastada hastalık rekürrensi gerçekleşirken, 15 (%9,2) hastada takipleri esnasında ölüm gerçekleşti.
2. ROC eğrileri oluşturularak yapılan analizler sonrasında AGO, NLO, PLO ve LMO için optimum kestirim değerleri sırasıyla 1,45; 148; 2,45 ve 4 olarak belirledik.
3. Düşük AGO grubu ile yüksek pT evresi, TSİ varlığı ve TN varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

4. Kaplan-Meier sağkalım analizleri sonucunda düşük AGO ve yüksek NLO grubundaki hastalarda hem HS'nin hem de GS'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Düşük LMO grubundaki hastalarda HS'nin, yüksek PLO grubundaki hastalarda ise GS'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı.

5. Her ne kadar tek değişkenli analizlerde düşük AGO'nun hastalık rekürrensi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilse de; yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde AGO'nun HS ve GS'yi öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilemedi.

6. Yapmış olduğumuz çok değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda pT evresinin HS'yi öngörmede, TN ve TSİ 'nin ise GS'yi öngörmede bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

7. KAYNAKÇA

1. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H, European Association of U. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol.* 2001;40(3):252-5.
2. Abe H, Kamai T. Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2013;20(10):944-55.
3. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3101-6.
4. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* Eighth edition. ed. xvii, 1,024 pages p.
5. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(7):655-63.
6. Gu L, Li H, Chen L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(22):31926-42.
7. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surgical oncology.* 2014;23(1):31-9.
8. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e101119.
9. He X, Guo S, Chen D, Yang G, Chen X, Zhang Y, et al. Preoperative Albumin to Globulin Ratio (AGR) as Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. *J Cancer.* 2017;8(2):258-65.
10. Chen Z, Shao Y, Yao H, Zhuang Q, Wang K, Xing Z, et al. Preoperative albumin to globulin ratio predicts survival in clear cell renal cell carcinoma patients. *Oncotarget.* 2017.
11. Azab B, Kedia S, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Naboush A, et al. The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(12):1629-36.
12. Azab BN, Bhatt VR, Vonfrolio S, Bachir R, Rubinshteyn V, Alkaied H, et al. Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. *Am J Surg.* 2013;206(5):764-70.
13. Yao Y, Zhao M, Yuan D, Gu X, Liu H, Song Y. Elevated pretreatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2014;6(9):1261-70.
14. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1488-93.
15. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R. Cytomorphological typing of renal cell carcinoma--a new approach. *Eur Urol.* 1990;18 Suppl 2:6-9.

16. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997;183(2):131-3.
17. Mostofi, F.K. and Davis, C.J. Histological typing of kidney tumors. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York; 1998.
18. 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.
19. 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.
20. Margulis V, Karam JA, Matin SF, Wood CG. 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.
21. 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).
22. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158(1):1-10.
23. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology.* 2005;66(3):484-8.
24. Torres VE. Renal angiomyolipomas. In: Sheridan AM, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com/> (Accessed on October 15, 2017).
25. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Wein AJ; Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA editor. *Campbell-Walsh Urology.* Eleventh edition. ed2016. p. 1314-65.
26. 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).
27. Cebeci OÖ, Özkan TA, Eruyar AT. Renal Hücreli Kanserde Fuhrman Çekirdek Derecelendirme Sistemine Güncel Bakış. *Üroonkoloji Bülteni.* 2014;13(3):157-60.
28. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490-504.
29. Atkins MB. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma. In: Ross ME, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com/> (Accessed on October 15, 2017.).
30. Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2017.
31. Robson CJ. Staging of renal cell carcinoma. *Prog Clin Biol Res.* 1982;100:439-45.
32. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy

- for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969;101(3):297-301.
33. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol*. 1991;146(2):278-82.
 34. Wells S. Successful Removal of Two Solid Circum Renal Tumours. *Br Med J*. 1884;1(1216):758.
 35. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol*. 1950;64(2):200-8.
 36. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
 37. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):223-6.
 38. Muliawati Y, Haroen H, Rotty LW. Cancer anorexia - cachexia syndrome. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):154-62.
 39. Delmore G. Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? *Support Care Cancer*. 1997;5(5):376-80.
 40. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
 41. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*. 2001;39(2):210-3.
 42. Song W, Tian C, Wang K, Zhang RJ, Zou SB. Preoperative platelet lymphocyte ratio as independent predictors of prognosis in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178762.
 43. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. *Urologic oncology*. 2017;35(4):135-41.
 44. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T, Jesche J, Eberhard K, Pummer K, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. 2014;32(7):1041-8.
 45. Park TJ, Cho YH, Chung HS, Hwang EC, Jung SH, Hwang JE, et al. Prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio in patients receiving first-line tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell cancer. *Springerplus*. 2016;5(1):1889.
 46. Gunduz S, Mutlu H, Tural D, Yildiz O, Uysal M, Coskun HS, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(4):288-92.

8. ÖZET

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Preoperatif Albumin/Globulin Oranının Sağkalımı Öngörmedeki Prognostik Rolü

Renal hücreli karsinomun en sık görülen alt tipi olan berrak hücreli RHK vakaların yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır. Başta tümör evresi ve Fuhrman derecesi olmak üzere sağkalımı öngörmede çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. NLO, PLO ve LMO sağkalımı öngörmede prognostik rolleri olduğu gösterilmiş hematolojik parametrelerdir. AGO, karsinogeneziste rolü olduğu gösterilmiş olan sistemik inflamatuvar yanıt ve sistemik nutrisyonel durumun iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu çalışmadaki amacımız, lokalize ve lokal ileri berrak hücreli RHK'de, AGO'nun HS ve GS'yi öngörmedeki prognostik rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 162 hasta dahil edildi. Hastaların klinik, patolojik ve hematolojik verileri kaydedildi. ROC eğrileri kullanılarak AGO, NLO, PLO ve LMO için optimum kestirim değerleri belirlendi ve her bir parametre açısından hastalar düşük ve yüksek olarak iki gruba ayrıldı. HS ve GS değerlendirmek için Kaplan-Meier sağkalım analizleri kullanıldı. Muhtemel prognostik faktörlerin HS ve GS ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri uygulandı.

Hastaların ortalama takip süresi 27,5 (6-89) aydı. Kaplan-Meier sağkalım analizleri sonucunda düşük AGO ve yüksek NLO grubundaki hastalarda hem

HS'nin hem de GS'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Düşük LMO grubundaki hastalarda HS'nin, yüksek PLO grubundaki hastalarda ise GS'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Yapmış olduğumuz çok değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda pT evresinin HS'yi öngörmeye, TN ve TSİ'nin ise GS'yi öngörmeye bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

Yaptığımız çalışmada düşük AGO'nun, lokalize ve lokal ileri RHK'de artmış mortalite ve hastalık riski ile ilişkili olduğu saptandı. Sağkalımı öngörmeye prognostik rolünün ortaya konması adına çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Albumin, globulin, sağkalım

9. SUMMARY

Prognostic role of preoperative albumin to globulin ratio in predicting survival of clear cell renal cell carcinoma

Clear cell renal cell carcinoma (RCC), the most common subtype of RCC, accounts for about 70-80% of all cases. Numerous prognostic factors, primarily tumor stage and Fuhrman grade, have been described in predicting survival. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) are hematologic parameters that have prognostic roles previously described in predicting survival. Albumin-to-globulin

ratio (AGR) can be used as a good indicator of systemic inflammatory response and systemic nutritional status that have been shown to play a role in carcinogenesis. Our aim in this study is to investigate the prognostic role of AGR in predicting disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in localized and locally advanced clear cell RCC.

162 patients which met the inclusion and exclusion criterias were included. Clinical, pathological and hematological data of patients were recorded. Using ROC curves, optimum cut-off values for AGR, NLR, PLR and LMR were determined and for each parameter patients were divided into two groups as low and high. Kaplan-Meier survival analyzes were used to assess DFS and OS. Univariate and multivariate Cox regression analyzes were performed to assess the association of possible prognostic factors with DFS and OS.

The median follow-up period was 27.5 (6-89) months. As a result of Kaplan-Meier survival analysis, it was found that DFS and OS rates were significantly lower in patients with low AGR and high NLR group. DFS was found significantly lower in patients with low LMR group and OS was found significantly lower in patients with high PLR group. As a result of the multivariate Cox regression analyzes we have conducted, it has been determined that pT stage is found independent predictor for DFS and, tumor necrosis and collecting system invasion are found independent predictors for OS.

In our study, low AGR was found to be associated with increased mortality and disease recurrence in localized and locally advanced RCC. For the prognostic role of predicting survival, there is a need for multicenter, prospective studies.

Key words: Albumin, globulin, survival



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Murat Yavuz Koparal

Doğum yeri ve Tarihi : ANKARA/ 1987

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Ankara Üniversitesi	2005-2012
Yüksek lisans	Tıp Fakültesi	Gazi Üniversitesi	2012-2017

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Arş. Gör. Dr	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD.	2012-2017

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

A1. Eroğlu U, **Koparal MY**, Ure I, Cetin S, Bulut EC, Acar C, Sozen TS. The Clinical, Oncological, Functional and Surgical Outcomes of Patients Who Underwent Adrenalectomy. Bull Uroonco. 2016; 15:129-135.

A2. **Koparal MY**, Acar C, Gürocak S. Unusual Timing of Mesh Migration Following Inguinal Hernioplasty: A Case Report and Literature Review. Gazi Medical Journal. 2017; 28:152-154

A3. Koparal MY, Acar C, Öğüt B, Tokat E, Bıçaklıoğlu F, Işık Gönül İ, Batur AF, Sözen TS. Do Length and Tumor Grades of Positive Surgical Margin Have an Impact on Biochemical Recurrence After Prostatectomy? Bull Uroonco. 2017; 16:86-91

B. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

B1. Çetin S, Bulut EC, **Koparal MY**, Ünsal A. Çocuk Olgularda PNL: Minyatürizasyonun Etkisi. Endoüroloji Bülteni 2016; 9:56-58

C. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

C1. Koparal MY, Acar C, Çetin S, Bulut EC, Jabrayilov H, Batur AF, Sözen S. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Kemoterapi Öncesi Hastalık Hacminin Sağkalıma Etkisi. 12.Üroonkoloji Kongresi, Antalya, 18-22 Kasım 2015.

C2. Koparal MY, Acar C, Öğüt B, Tokat E, Bıçaklıoğlu F, Jabrayilov H, Gönül İİ, Batur AF, Sözen S. Pozitif Cerrahi Sınırın Uzunluğu ve Tümör Grade'inin Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükse Etkisi Var Mı? 12.Üroonkoloji Kongresi, Antalya, 18-22 Kasım 2015.

C3. Jabrayilov H, Gürocak S, **Koparal MY**, Küpreli B, Tan Ö. Pediatrik Hasta Grubunda Yapılan Perkütan Nefrolitotripsi Ameliyatında Başarıyı Etkileyen Faktörler. 3.Ürolojik Cerrahi Kongresi, Antalya, 2-6 Kasım 2016.

C4. Çetin S, Bulut EC, **Koparal MY**, Tan MÖ, Onaran M, Şen İ. Alt Üriner Sistem Dolum Semptomları ile Başvuran Kadın Hastalarda Alt Üriner Sistem Boşaltım Semptomları Oranları ve Üroflowmetri Değerlerinin Karşılaştırılması. 5. İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya, 5-8 Ekim 2017

C5. Bıçaklıoğlu F, Bulut EC, Barlas İŞ, **Koparal MY**, Küpeli B, Şen İ. Diabetik Kadın Hastaların Alt Üriner Sistem Semptomları, Aşırı Aktif Mesane ve İdrar Kaçırma Açısından Değerlendirilmesi. 5. İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, Antalya, 5-8 Ekim 2017

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Renal hücreli karsinomda hematolojik parametrelerin patolojik sonuçları ve sağkalımı öngörmedeki rolü		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Fazlı POLAT		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Üroloji AD. / G.Ü.T.F.		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları –Uzmanlık Tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
				ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.09.2017	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
				Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐	
	DİĞER		☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 506	Toplantı tarihi: 23.10.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve 25.09.2017 tarihli toplantıda 429 sayı ile uygun bulunmuştur. Sorumlu araştırmacının 13.10.2017 tarih ile, kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; 1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda yürütülen çalışmada, yeniden düzenlenmiş şekli ile konu başlığı; "<u>Berrak hücreli renal hücreli karsinomda preoperatif albümin/globulin oranının sağkalımı öngörmedeki prognostik rolü</u>" olarak düzenlenmiş ve çalışmada "Protokol Değişikliği" yapılmış olup (13.10.2017 tarih ve versiyon no: 2) Başvuru Formu ve ekleri ile birlikte güncellenmiş dosya sunumu ve belirtilen değişikliklerin talebi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. <u>Ekler:</u> Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (13.10.2017 tarih ve imzalı) Ek 2- Güncellenmiş Başvuru Dosyası, (13.10.2017 tarih, versiyon no:2) Ek 2- G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na, konu ile ilgili dilekçe (tarih ve imzalı) Ek 4-Etik Kurul onay kararı, örneği	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Prof. Dr. Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma