

**Böbrek Hücreli Kanser**

**Renal Cell Carcinoma**

<sup>1</sup>Ümmügül Üyetürk Ü, <sup>2</sup>Uğur Üyetürk, <sup>2</sup>Ahmet Metin

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, İç Hastalıkları  
AD, Tıbbi Onkoloji BD,  
Bolu.

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Üroloji AD,  
Bolu.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Ümmügül  
Üyetürk

Abant İzzet Baysal  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, İç Hastalıkları  
AD, Tıbbi Onkoloji BD.

14280, Gölköy/Bolu

**E-mail:**

ummuguluyeturk@yahoo.  
com.tr

**Fax:** 0 374 2534959

**Tel:** 0 374 2534656

**Özet**

Böbrek Hücreli Kanserler (BHK) tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'nü oluşturmaktadır. Etiyolojisindeki en önemli risk faktörü sigara içimi, hipertansiyon obezite ve yaşlanmadır. Günümüzde özellikle abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanılmasıyla semptomaya dayalı tanı oranı azalırken, insidental tanı oranı artmaktadır. Klinik olarak lokalize hastalıkta en etkili tedavi nefrektomi veya nefron koruyucu cerrahi uygulanmasıdır. Bazen metastatik hastalıkta da cerrahi uygulanabilir. BHK kemoterapiye oldukça dirençlidir. Bu yüzden sistemik tedavisinde sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, axitinib, everolimus ve temsirolimus gibi hedefe yönelik tedavi ajanları kullanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek Hücreli Karsinom, Tanı, Tedavi

**Abstract**

Renal Cell Carcinoma (RCC) is consist 2-3% of all cancers. Most important risks for RCC are smoking, hypertension, obesity and aging. Currently as symptom based diagnosis rate is decrease, incidental diagnosis increases especially with extensive use of abdominal ultrasonography and computerized tomography imaging. Clinically the best treatment is nephrectomy or nephron protecting surgery in localized disease. Sometimes surgery may apply for metastatic disease. RCC is quite resistant to chemotherapy. Therefore target specific treatment agents have been used such as sunitinib, sorafenib, pazopanib, bevacizumab, axitinib, everolimus and temsirolimus in the systemic treatment.

**Key Words:** Renal Cell Carcinoma, Diagnosis, Treatment

## **Giriş**

Böbrek kanseri (BK) böbreğin parankim ve pelvisinden kaynaklanan malign tümörlere denmektedir. Bu tümörlerin %90'dan fazlasını böbrek parankiminden kaynaklanan ve adenokarsinom histolojisinde olan böbrek hücreli karsinomlar (BHK) oluşturmaktadır. Neredeyse tamamı transizyonel hücreden kaynaklanan böbrek pelvis tümörleri ise daha nadir görülmektedir (1).

BHK tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'nü oluşturmaktadır (2). Yapılan çalışmalar yıllık insidansının son 20 yılda %2 oranında arttığını göstermektedir. Ancak bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir (3). Hastalık erkeklerde kadınlara göre %50 daha fazla görülmektedir (4). Amerika'da yapılan bir çalışmada BHK her iki cinsten tahmini görülme oranı 57.760, ölüm oranı ise 12.980 olarak bulunmuştur. Erkeklerde %5 oranı ile 7. sırada, kadınlarda %3 oranıyla 8. sırada görülmektedirler (5). Asya ve Afrika ülkelerinde düşük insidansa sahipken, Avrupa ve Amerika ülkelerindeki insidansı yüksektir (6).

Esas olarak yaşlıların hastalığıdır. Görülme sıklığı 6. ve 7. dekatta pik yapmaktadır. Ortalama tanı yaşı ise yaklaşık 65' dir (7). Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve daha sık

kullanılır hale gelmesi nedeniyle tanı sırasındaki tümör büyüklüğünde son yıllarda küçülme olmaktadır. 1993 yılında ortalama 4.1 cm boyutunda tanı konulan evre I tümörlere, 2003'de 3.6 cm boyutunda tanı konulmaktadır (8).

### **Risk Faktörleri**

Hastalıkla ilgili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar;

#### **1-Sigara İçimi**

Sigara BHK gelişiminde en iyi tanımlanmış risk faktörüdür. Kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi sigara ilişkili ve kronik doku hipoksisi yaratan durumlar BHK oluşumuyla sonuçlanan hücrel yolakların aktivasyonuna neden olmaktadır (9,10). Sigara içme öyküsü olan BHK hastalardaki patolojik özellikler ve sağkalım sonuçları, sigara içmeyen hastalara göre daha kötüdür (11). Ayrıca sigara içiminin miktarı ile hastalığın evresi arasında da doğru orantılı bir ilişki vardır (12).

#### **2-Hipertansiyon**

BHK ile hipertansiyon arasında ilişki mevcuttur. Ancak bu ilişkinin nedeni açık değildir. Hipertansiyon nedeniyle böbrekte artan reaktif oksijen türlerinin ve lipid peroksidasyonun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (9,13,14).

#### **3-Obezite**

Yapılan çalışmalarla BHK ile obezite arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (9,15). Ancak farklı bir

çalışmada lokalize hastalığı olan obez hastalarda kansere bağlı sağ kalımın, obez olmayanlara göre daha iyi olduğunun gösterilmesi konuyu tartışmalı bir hale getirmiştir (16).

#### **4-İlaçlar**

Analjezik olarak nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç olan fenasetin kullanımının böbrek transizyonel hücreli kanser oluşumunda etkisi bulunmuş ama BHK ile ilişkisi gösterilememiştir (17). Ancak, bir çalışmada uzun süreli NSAİ kullanımının BHK riskini arttırabileceği gösteren sonuçlar elde edilmiştir (18).

Yapılan başka bir çalışmada ise BHK ile aspirin kullanımı arasında ilişki olmadığı, ancak fenasetin ve parasetamol kullananlarda BHK riskinin arttığına dair bulgu olmamasına rağmen, düzenli kullanan küçük bir grupta minor bir karsinogenik etki elde edildiği bulunmuştur (19).

#### **5-Böbreğin Edinsel Kistik Hastalığı**

Böbrek kisti olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda BHK görülme sıklığı normal popülasyona göre 30 kat daha fazladır (20). Edinsel kistik hastalıkla ilişkili BHK görülme yaşı genel popülasyona göre 20 yıl daha erkendir. Bu kanserlerin %9'u bilateral ve yaklaşık yarısı multisentriktir. Hastaları yaklaşık

%90'ının asemptomatik olması da tanı konulmasını güçleştiren bir faktördür (21).

#### **6-Reprodüktif ve Hormonal Faktörler**

Kadınlarda doğum sayısı ile BHK riski oluşumu arasındaki ilişki olduğunu bütün çalışmalar desteklemese de birkaç çalışmada ilişki bulunmuştur. İlişki mekanizması tam olarak açıklanamasa da gebelik ilişkili hipertansiyon ve renal stresin bunda rol oynadığı düşünülmektedir (22,23). Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi gibi diğer faktörler arasında ise ilişki bulunamamıştır (24).

#### **6-Heredite**

Özellikle genç yaşta BHK tanısı konan hastalarda metakron BHK tanısının genel popülasyona göre yüksek olması hastalığın genetik bir komponentinin olabileceğini düşündürmektedir (25).

Birkaç herediter tipi olsa da, berrak hücreli karsinom ve diğer proliferatif vasküler lezyonlara neden olan ve VHL geninde otozomal dominant yapısal mutasyonların olduğu Von Hippel Lindau hastalığı en sık görülen etyolojik herediter formdur (26).

#### **Diğer Faktörler**

Sitotoksik kemoterapi uygulananlarda, kronik C hepatitlilerde, diyabetes mellituslularda ve nitrit içeren gıdalarla beslenenlerde BHK nin daha sık görülebileceği bildirilmiştir (27-29).

## Tanı

1970 li yıllarda böbrek kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %75'inde başvuru sırasında ağrı, makroskopik hematüri ve kilo kaybı şikayeti bulunmaktaydı (30). Günümüzde ise özellikle abdominal ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) daha kolay ulaşılır olması ve daha sık kullanılması nedeniyle semptomaya dayalı tanı oranı azalırken insidental olarak tanı alan hastaların oranını 20 yıl içinde 3 katına çıkarmıştır (31).

Klasik triad olarak kabul edilen gros hematüri, ağrı ve palpabl abdominal kitle hastaların %6-10'unda görülür. Hastalığın agresif histolojisi ve ileri evresiyle bağlantılıdır (32).

Hastalığın klasik semptomları arasında sayılan hematüri toplayıcı sistemin invazyonunu gösterir. Hematüri nedeniyle oluşan pıhtılar böbrek kiliğine neden olabilir. Glomerüler kaynaklı kanamalarda ise sıklıkla pıhtının olmaması ve kanamaya bağlı böbrek kiliğinin görülmemesi ayırıcı tanıda katkı sağlayabilir (33).

Pleksus pampiniformisin anormal genişlemesi ile karakterize varikozel, BHK hastalarda da görülebilen bir durumdur. Bu hastalarda görülen varikozelde dinlenme döneminde düzelme olmaz. Bu semptom tümörün gonadal veni obstrukte ettiğini düşündürür. Benzer şekilde tümörün vena

kavayı tutması nedeniyle ekstremitelerde ödem, asit ve pulmoner ödem oluşabilir (34).

Hastaların yaklaşık %30'unda çeşitli hormonların ektopik üretimi nedeniyle ortaya çıkan paraneoplastik sendrom görülebilir. Bu hastalarda görülen semptomlar salgılanan hormona göre (gonodatropin, eritroprotein, reninin, insulin v.b.) değişebilir (35).

Anemi hastaların %35-52'sinde görülebilen bir durumdur. Anemi hastalığın ileri evre olması ve kötü sağ kalım ile ilişkili kabul edilmektedir (36).

Bir paraneoplastik durum olan Stauffer Sendromu karaciğer metastazı olmadan ortaya çıkan hepatik disfonksiyon ile karakterize bir durumdur. Artmış bilirubin, transaminaz, alkalin fosfataz, eritrosit sedimentasyon hızı, alfa 2 globulin, gama glutamil transferaz, trombositosis, uzamış protrombin zamanı ve hipoalbuminemi ile karakterizedir (37). İnsidansı %3-20 arasında değişmektedir. Sendromun varlığı kötü prognozu gösterir. Nefrektomi hepatik disfonksiyonu düzeltebilir. Ancak devam etmesi lokal rekürrensi veya uzak metastatik bir hastalığın belirtisi olabilir (38).

Hastaların 5 te 1'inde ateş görülür. Ateş sıklıkla tekrarlayıcı tarzdadır. Gece terlemesi ve anoreksia ateşe eşlik edebilir (39).

Litik kemik metastazına, paratiroid hormon ilişkili proteinin (PTHrP) aşırı üretimine, artmış prostaglandinlere bağlı olarak hastaların yaklaşık %15'inde hiperkalsemi görülür. (40). Polisitemi, amyloidosis, trombositosis hastalığın daha az görülen belirtileridir (41-43).

### **Tanısal Değerlendirme**

Böbrek kitlelerin tanısında çoğu zaman USG ve BT den faydalanılır (44). USG BT' den daha az sensitif olmasına rağmen basit kistleri kompleks bir kistten veya solid bir kitleden ayırmada çok etkilidir. Çekilen USG'de kistin duvarının düzenli olması, anekoik olması, güçlü bir posterior duvar ekosunun olması kistin BHK komponentinin olma olasılığını azaltır. Eğer USG ile yeterli sonuç elde edilemezse kontrastlı ve kontrastsız BT çekilmesi düşünülebilir. Hounsfield Ünitesindeki 20' den fazla artış BHK lehinedir (45). Çekilecek BT ile diğer böbreğin durumu, tümörün ekstrarenal yayılımı, venöz tutulum, lenf nodu tutulumu ile ilgili bilgiler edinilebilir (46). Manyetik rezonans (MR) görüntülemenin etkinliği BT ye benzerdir. Böbrek kanserinin evrelemede perirenal kitlelerin ve venöz tutulumun değerlendirilmesinde BT ile yeterli bilgi alınamadığı durumlarda multiplanar görüntüleme kapasitesiyle avantaj

sağlayabilir (47).Ayrıca kontrast madde alerjisi olan veya gebe hastalarda da seçilebilecek görüntüleme yöntemidir(48).

Toraks BT evreleme amacıyla akciğer metastazlarını tespit etmek amaçlı kullanılır. (49). Semptom vermeyen kemik tutulumu % 5'ten az görüldüğünden kemik sintigrafisi serum alkalin fosfataz yüksekliği veya kemik ağrısı olanlarda endikedir (50). Benzer şekilde semptomu olmayan hastalarda beyin metastazlarını değerlendirmek amaçlı görüntüleme sıklıkla önerilmemektedir (51).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) uzak metastazların tanımlanmasında yararlı olabilir (52). Anjiyografi böreğin damarsal yapılarını görüntülemek amacıyla yapılır. Ancak BHK tanısında diğer tanı yöntemlerine göre üstünlüğü yoktur. Bu nedenle sık kullanılan bir yöntem değildir (53).

### **Biyopsi**

Böbrek tümör biyopsisi radyolojik olarak kesin tanı konamayan kitlelerde, ablasyon tedavisi veya farmakolojik tedavi planlanan hastalarda histolojik tanı koymak amacıyla yapılabilir (54,55). Solid renal tümör core biyopsisinin spesifitesi ve sensitivitesi %100'e yakındır. Ancak bazı hastalarda tanı için yeterli bilgi vermeyen biyopsiler söz konusu olabilir. Bu hastalarda biyopsinin tekrarlanması düşünülmelidir (56,57).

## Patolojik Değerlendirme

Evrelendirme de genelde TNM evreleme sistemi kullanılır (Tablo 1).

Prognostik faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir. Anatomik faktörler tümörün boyutu, venöz invazyonu, adrenal ve lenf nodu tutulumunu, uzak metastazi içerir. Bu faktörler esasen TNM sınıflaması içinde de yer almıştır. Histolojik faktörler ise Fuhrman grade'i, BHK subtipleri, sarkomatoid özellikler, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozis ve toplayıcı tümör invazyonunu içerir. Fuhrman grade sistem tümörün nükleer özelliklerini esas alan, 4 grade olarak tanımlama yapan ve yaygın olarak kullanılan bir sistemdir. Ancak değerlendirme sonuçlarının kişilere göre kısmen farklı olabilmesi olumsuz özelliğidir (58). Berrak hücreli karsinom (%80-90), papiller (%10-15), kromofob (%4-5) BHK'in en sık görülen 3 histolojik subtipidir En iyi prognoz gösteren subtipi kromofob hücreli BHK'dir (59). Klinik faktörler hastanın performans durumu, kaşeksi, anemi ve trombosit sayısından oluşur (60,61). Moleküler faktörler ise Karbonik anhidraz IX (CaIX), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), hipoksi-inducible faktör (HIF), Ki67

(proliferation), p53, PTEN (fosfataz ve tensin homolog) (cell cycle), E-cadherin, C-reaktif protein (CRP), osteopontin (29) ve CD44 (cell adhesion)'den oluşur (62).

## Tedavi

### 1-Lokalize Hastalık

Klinik olarak lokalize hastalıkta en etkili tedavi nefrektomi veya nefron koruyucu cerrahi uygulanmasıdır (63).

a) **Radikal Nefrektomi** böbreğin çevre yağ dokusu, bölgesel lenf bezleri ve aynı taraf böbrek üstü bezi ile birlikte çıkarılmasıdır.

Yapılan bir çalışmada nefrektomi esnasında lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağ kalım açısından önemli bir fayda sağlamadığı, fakat prognostik bilgi elde edilmesini sağladığı gösterilmiştir (64). Yapılan başka çalışmalarda, teknik olarak uygun olan, T3-T4 ve /veya kötü prognostik klinik ve patolojik özellikleri olan (yüksek Fuhrman grade, büyük tümör, sarkomatoid komponentin varlığı ve /veya koagülatif tümör nekrozunun varlığında) tümörlerde lenf bezi diseksiyonunun yapılması önerilmektedir (65,66). Sürrenal tutulumu %3 civarında hastada görülür ve hematojen yayılım yoluyla olmaktadır. Bu nedenle sürrenalektomi büyük üst pol tümörlerinde ve BT de sürrenal tutulumunu düşündüren görüntü varlığında uygulanmalıdır (67).

**b) Parsiyel Nefrektomi** (Nefron koruyucu cerrahi): Aslında bu durum nefrektomi yapıldığında hastanın diyalize girmesini gerektiren durumlarda (yani fonksiyonel olmayan diğer böbrek ve bilateral senkron BHK) endikedir. Buna rağmen T1a-1b ve/veya periferik yerleşimli tümörlerde, genç hastalarda diğer böbrek normal olsa da tercih edilebilecek bir yöntemdir. Yapılan çalışmada tümör boyutu 7 cm'e kadar hastalarda yapılan parsiyel nefrektominin böbrek fonksiyonlarını korumaya katkı sağlarken tümörün kontrolüne olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir (68). Açık veya laparoskopik cerrahi tercihi tümörün boyutuna, yerleşim yerine ve ya cerrahın tecrübesine göre yapılmalıdır.

Tümörün kriyoablasyon, lazer ablasyon perkütan radyofrekans ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış USG dalgalarıyla (HIFU) tedavisi kullanımı sınırlı alternatif yöntemlerdir (69-72).

## **2-Metastatik hastalık**

### **a) Cerrahi Tedavi**

Cerrahi immunoterapötik potansiyeli artırması nedeniyle performans durumu iyi olan evre 4 hastalıkta dahi faydalı olabilir. Mevcut metastazlar primer tümör ile aynı zamanda veya daha sonra yapılacak ikinci bir operasyonla rezeke edilebilir. Metastazların tam rezeksiyonu

hastaların sağ kalım süresinin uzamasını sağlamaktadır (73).

### **b) Radyoterapi**

BHK hastalarına uygulanacak radyoterapi hastalığın lokal kontrolü üzerine etkilidir. Ancak sağ kalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. BHK'li hastaların yaklaşık %30' unda kemik metastazı görülmektedir. Buna bağlı kemik ağrılarının hafifletilmesinde de palyatif radyoterapi bir seçenek olabilir (74). Beyin metastazlarına uygulanan radyoterapi lokal semptomları gidermede etkilidir ancak sağ kalım süresini uzatmada anlamlı bir etkisi yoktur (75).

### **b) Sistemik Tedavi**

BHK kemoterapiye oldukça dirençli bir tümördür. 5 F-florourasil (5FU) ve interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada cevap oranı yaklaşık %15 olarak tespit edilmiştir (76). Yapılan başka bir çalışmada ise 5FU ve IFN- $\alpha$  kombinasyonunun tek başına verilen IFN- $\alpha$ 'a benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (77).

İnterferon alfa ile standart sitokin tedavisinin yan etkileri ve zayıf etkinliği metastatik BHK yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur. Hedefe yönelik ajanlar hücrelerin spesifik bölgeleriyle etkileşime geçmektedir. Zararlı etkileri daha az olmakta etkinlikleri daha fazladır.

Hastalar düşük Karnofsky performans durumu, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek serum kalsiyum düzeyi, BHK tanısı ile interferon alfa tedavisine başlama zamanı arasında 1 yıldan az süre olmasına göre; hiç risk faktörü olmaması iyi risk, 1 veya 2 olması intermedier risk, 3 veya daha fazla faktörün olması kötü risk olarak sınıflandırılmıştır (78,79).

İyi yada orta derece prognozu olan hastalarda yapılan çalışmalarda sunitinib, bevacizumab (interferon alfa ile kombinasyon şeklinde) ve pazopanib olmak üzere 3 tedavinin etkinliği gösterilmiştir (80-82). Sitokinler ve sorafenib ise 2. seçenek olarak düşünülebilir. Kötü prognozlu vakalarda ise temsirolimus 1. düzey kanıt bulunan tek ilaçtır. Sunitinib ve sorafenib ise diğer seçeneklerdir (83).

### **İzlem**

Tedavi sonrası hastaların izlemi için kesinleşmiş bir protokol bulunmamaktadır. İzlem hastanın durumuna, tedavi şekline ve risk profiline göre şekillenmelidir. T1a düşük gradeli bir tümörde cerrahi sonrası başarı genelde çok iyidir. Böyle bir hastanın takiplerinin yüksek riskli bir hastaninkine kadar sık olması gerekli değildir. Takiplerde BT ve USG kullanılabilir. Ancak BT nin sık kullanımı nedeniyle hastanın fazla

radasyon almasından çekiniyorsa MR' da takip protokolüne dahil edilebilir.

### **Kaynaklar**

1. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature reviews Urology*. 2010;7(5):245-57.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2004;93(2):88-96.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(4):212-36.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-49.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a*



- cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30.
7. Aviner S. Re: The epidemiology of renal cell carcinoma: J Urol 2006; 176:2353-8.
  8. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. Cancer. 2008;113(1):78-83.
  9. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematology/oncology clinics of North America. 2011;25(4):651-65.
  10. Navai N, Wood CG. Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. Urologic oncology. 2012;30(2):220-4.
  11. Kroeger N, Klatter T, Birkhauser FD, Rampersaud EN, Seligson DB, Zomorodian N, et al. Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. Cancer. 2012;118(7):1795-802.
  12. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(15):2027-31.
  13. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2011;22(6):797-804.
  14. Haggstrom C, Rapp K, Stocks T, Manjer J, Bjorge T, Ulmer H, et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. PloS one. 2013;8(2):57475.
  15. Parkin DM, Boyd L. 8. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. British journal of cancer. 2011;105 Suppl 2:S34-7.
  16. Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rustemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. Cancer causes & control : CCC. 2010;21(11):1905-10.
  17. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Seminars in oncology. 2006;33(5):527-33.
  18. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell

- cancer. Archives of internal medicine. 2011;171(16):1487-93.
19. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. International journal of cancer Journal international du cancer. 1995;60(3):345-9.
  20. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. British journal of urology. 1991;67(4):342-8.
  21. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 1995;26(1):1-12.
  22. Lambe M, Lindblad P, Wu J, Remler R, Hsieh CC. Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. British journal of cancer. 2002;86(9):1425-9.
  23. Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study. American journal of epidemiology. 2009;169(10):1243-50.
  24. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2008;14(5):288-301.
  25. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami HO. Risk of bilateral renal cell cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(23):3737-41.
  26. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Linehan WM. Hereditary renal cancers. Radiology. 2003;226(1):33-46.
  27. Argani P, Lae M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(10):1529-34.
  28. Dellavalle CT, Daniel CR, Aschebrook-Kilfoy B, Hollenbeck AR, Cross AJ, Sinha R, et al. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. British journal of cancer. 2013;108(1):205-12.
  29. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G,

- et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999;42(1):107-12.
30. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971;28(5):1165-77.
  31. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005;66(6):1186-91.
  32. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. 2002;7(4):135-40.
  33. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ, Jr., Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology*. 1976;8(3):201-6.
  34. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgraduate medical journal*. 1962;38:507-19.
  35. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Seminars in urologic oncology*. 1996;14(4):216-22.
  36. Choi Y, Park B, Kim K, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Erythrocyte sedimentation rate and anaemia are independent predictors of survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2013;108(2):387-94.
  37. Dourakis SP, Sinani C, Deutsch M, Dimitriadou E, Hadziyannis SJ. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(3):311-4.
  38. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, Chang YH, Chen MT, Chang LS. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *The Journal of urology*. 1997;158(5):1684-7.
  39. Cranston WI, Luff RH, Owen D, Rawlins MD. Studies on the pathogenesis of fever in renal carcinoma. *Clinical science and molecular medicine*. 1973;45(4):459-67.
  40. Brereton HD, Halushka PV, Alexander RW, Mason DM, Keiser HR, DeVita VT, Jr. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a

- patient with renal-cell adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 1974;291(2):83-5.
41. Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, Casadevall N, Leporrier M, Camilleri JP, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood*. 1990;75(3):577-82.
  42. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *The American journal of medicine*. 1982;73(3):426-8.
  43. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*. 2000;86(3):203-7.
  44. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):441-50.
  45. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(5):1325-38.
  46. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *The Journal of urology*. 2012;187(1):344-9.
  47. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Der Radiologe*. 1992;32(3):121-6.
  48. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009;74(3):535-9.
  49. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World journal of urology*. 2004;22(5):307-15.
  50. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2126-8.
  51. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 1990;36(4):300-2.

52. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU international*. 2009;103(5):615-9.
53. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.
54. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *The Journal of urology*. 2004;171(5):1802-5.
55. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *The Journal of Urology*. 2008;180(4):1257-61.
56. Li G, Cuilleron M, Zhao A, Obadia F, Mouracade P, Tostain J, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer research*. 2012 Aug;32(8):3463-6.
57. Sofikerim M, Tatlisen A, Canoz O, Tokat F, Demirtas A, Mavili E. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology*. 2010;76(3):614-8.
58. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-63.
59. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2763-71.
60. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*. 2006;175(3 Pt 1):859-63.
61. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Beldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*. 2004;171(5):1810-3.

62. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(16):2645-52.
63. Leibovich BC, Blute ML. Surgical management of renal cell carcinoma. *Seminars in Oncology*. 2006;33(5):552-62.
64. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European Urology*. 2009;55(1):28-34.
65. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard JJ, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *European Urology*. 2011;60(6):1212-20.
66. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *European urology*. 2011;59(1):18-23.
67. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *The Journal of Urology*. 2009;181(5):2009-17.
68. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU International*. 2006;97(5):939-45.
69. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *The Journal of Urology*. 2005;173(6):1903-7.
70. Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, et al. Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology*. 2004;232(3):835-45.
71. Lin CH, Moinzadeh A, Ramani AP, Gill IS. Histopathologic confirmation of complete cancer-

- cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. *Urology*. 2004;64(3):590.
72. Lui KW, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Medical Journal*. 2004;27(8):618-23.
73. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urologia Internationalis*. 2007;79(2):145-51.
74. Tunn UW, Stenzl A, Schultze-Seemann W, Strauss A, Kindler M, Miller K, et al. Positive effects of zoledronate on skeletal-related events in patients with renal cell cancer and bone metastases. *The Canadian Journal of Urology*. 2012;19(3):6261-7.
75. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2010;186(4):210-7.
76. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *The Journal of Urology*. 2003;170(4 Pt 1):1141-5.
77. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9715):641-8.
78. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):832-41.
79. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-

- alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(1):289-96.
80. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11. P
81. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1371-7.
82. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1061-8.
83. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(22):2271-81.



