

# RENAL HÜCRELİ KANSER VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Burak ARGUN\*, Can ÖBEK\*

## 1. İnsidans

Renal hücreli kanserlerin (RHK) en sık tipi berrak hücreli adenokanser olmakla birlikte, birçok değişik tumor gruplarını içerebilir. Ürogenital kanserler içinde görülme sıklığı olarak prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır(1). Yılda 8,7/100000 insidans oranıyla üriner traktın 3. en sık malinitesidir. Yılda ortalama Amerika'da 30,000, Avrupada'da 20,000 yeni vakaya tanı konmaktadır(2). Ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %60'dır. Erkeklerde daha sık görülürken E/K oranı 3:2 dir(3). Avrupa ülkelerinde yıllık yeni hasta sayısı 30.000 civarındadır RHK başlıca yaşlı hastalarda görülürken hayatın 6. ve 7. dekadlarında ortaya çıkar. Afrikalı Amerika'lı hem kadın hem de erkeklerde insidans oranı %10-20 yüksektir(4).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle hastalığın insidansı artmıştır(4). Ancak Surveillance ; Epidemiology and End Results programının analizleri, 1973-1985 yılları ile 1986-1998 yılları arasındaki metastatik hastalıktan ölüm oranları arasında fark olmadığını göstermiştir (5). Buda ileri evreli hastalığında görülme oranının artışıyla açıklanabilir.

## 2. Epidemiyolojik Faktörler

Birçok potansiyel risk faktörleri RHK oluşumunda suçlandı.

Sigara  
Obezite  
Fiziksel aktivite  
Hipertansiyon  
İlaçlar  
Beslenme  
Mesleki faktörler  
Radyasyon  
Böbrek hastalıkları  
Organ nakilleri  
Genetik faktörler

Son yıllarda yapılan bir metaanalizde sigara içiciliğinin böbrek kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(6). Doza bağımlı ilişki hem erkek hem de kadında görülmüştür, bununla birlikte sigarayı bırakmayı takiben risk azalmaktadır. Literatüre göre 20 paket yıl üzerindeki içici-

likte ciddi bir birliktelik vardır(7).

Obezitenin yakın zamandaki birçok çalışmada özellikle kadınlarda RHK ile ilişkisi gösterilmiştir(8). Obezite ayrıca karsinogenezde rol oynayan serbest insülin like growth faktörün biyoyararlanımını arttırabilmektedir(9). Sonuç olarak, son yıllarda artmakta olan obezite prevalansı bu kanserin insidansındaki artışın nedeni olabilir.

Toplumlar arasındaki böbrek tümörü görülme oranlarındaki farklılıkların bir nedeninde beslenme. Et ve et ürünleriyle beslenme böbrek kanseri riskini arttırmaktadır. Özellikle meyve ve sebzelerden zengin beslenme ve C ve E vitaminlerinin fazla oranda tüketilmesi bu riski azaltmaktadır(10). Epidemiyolojik kanıtlar alkol kullanımı ve kay, kahve tüketimiyle RHK gelişimi arasında net ilişkiler olduğunu desteklemektedir(11). Mesleki olarak demir, çelik, petrol, asbest ve kadmiyum maruziyeti renal kanser oluşumuyla suçlanmıştır. Mesleki olarak bu maddelere maruz kalmak bu hastalık için risk belirleyicileri olabilir(11).

Hemodializ alan hastalar ve böbreğin kazanılmış kistik hastalıklarında da böbrek kanseri gelişme riski yüksektir(12,13). Renal transplant yapılan hasta gruplarında da değişik risk oranları bildirilmekle beraber bu hastaların rutin USG ile takipleri önerilmektedir(14).

RHK'den korunmada, sigaranın bırakılması üzerinde önemle durulmalıdır. Her birey için artmış kilo risk oluştururken, ideal VKİ'nin korunmasına çalışılmalıdır. Diyet uluslararası insidans farklılıklarının en önemli nedeni olarak görülmektedir. Şu an kesin bir diyet tavsiyesi yapmak için yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ateroskleroz ve kanserden ölümleri azaltacak bir diyet tavsiyesi akıllıca olacaktır. Bu diyet düzenli meyve, sebze ve hububat tüketimi olmalı ve yağ, kalori alımı minimuma indirilmelidir(9)

## 3. Ailesel Formlar

RHK'in moleküler biyolojisini anlamada önemli gelişmeler olmaktadır. Özellikler ailesel sendromlarla görülen RHK de genetik faktörler söz konusudur ve genellikle multiple olarak ve her iki böbrekte de ortaya çıkmaktadır. Genellikle genç yaşta hasta popülasyonunu etkilemekle beraber tek-

\* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

rarlayıcı özellikleri vardır. Kansere oluşumuna neden olan genetik anomali (1) tümör supresör genlerin inaktivasyonuna, (2) onkogenlerin aktivasyonuna ve (3) DNA tamir sürecindeki değişikliklere bağlı olabilir. Üçüncü teori henüz RHK oluşumunda tarif edilmemiştir(15). Dört farklı histolojik tipte ailesel sendrom vardır. 1) Berrak hücreli, 2) Papiller 3) Kromofob 4) Onkositom

### 3.1 Berrak Hücreli Histoloji

#### 3.1.1. Von Hippel-Lindau Hastalığı

Von Hippel-Lindau Hastalığı (VHL) RHK'in berrak hücreli formunun bilindik bir çeşididir. Sporadik berrak hücreli RHK'de ortalama yaş 61 iken, germ line Von Hippel-Lindau mutasyonu taşıyıcılarında bu yaş 37'ye düşmektedir. Otozomal dominant olarak geçişlidir ve 1/40,000 canlı doğumda bir görülür. 3. kromozom kısa kolunda (3p25-26) defekt vardır ve VHL geni tamamiyle deşifre edilmiştir(16). VHL hastalığında en sık retinal anjiomalar, santral sinir sisteminin hemanjioblastomaları, RHK, Renal kistler, feokromasiyoma, pankreas kanseri ve kistleri, epididimal kist adenoma ve kulaktaki endolenfatik kese tümörleri görülür(17). Bu hastalar genellikle metastatik hastalık nedeniyle kaybedilirler(18). Bu yeni tümörlerin oluşabilecek olması bu hastaların hayatları boyunca yakın takip edilmelerini gerektirir. Ürologlar için, renal parankimin korunması asıl amaçtır. Birleşik devletlerdeki Ulusal kanser enstitüsü, "3 cm kuralını" metastatik olmayan 3 cm'den küçük tümörlerin takibi için geliştirmiştir(19). Bu hastalar hayatları boyunca böbrek tümörü oluşturma risklerinden dolayı minimal invaziv tedavi seçeneklerinden faydalanılması uygun olur.

#### 3.1.2 Ailesel Berrak Hücreli Kansere

VHL gen mutasyonu olmaksızın görülen birkaç ailesel berrak hücreli kanser tarif edilmiştir. Bu form da sporadik formla kıyaslandığında daha erken yaşta, 2 veya daha fazla 1. dereceden akrabalarda berrak hücreli RHK görülür(20).

### 3.2

#### 3.2.1. Herediter Papiller Renal Hücreli Kansere (HPRCC)

Tüm RHK'in %10-15'ini oluşturur. 2. en sık görülen formudur(20). Genetik çalışmalar 7. kromozomun uzun kolu üzerindeki germ line mutasyonunu tespit etmiştir. Hastalık otozomal dominant olarak kısmi geçiş gösterir(20). Bu aileler bilateral ve multifokal papiller renal hücreli tümörler oluşturma riski taşırlar ve ortalama 45 yaşında görülür(20,21).

#### 3.2.2. Herediter leiomyoma ve Renal Hücreli Kansere (HLRCC)

HLRCC'li ailelerde ağırlı leiomyomlar, uterin fibroidler ve RHK görülür. Renal tümörlerin doğal seyri HPRC ve hızla büyüyüp erken metastaz yapan HLRCC den farklıdır. Hastalık otozomal dominant geçiş gösterir ve genetik çalışmalar 1. kromozom üzerindeki fumarat hidrataz enziminin bir kopyasının germline defektini veya kaybını göstermektedir(22).

### 3.3. Onkositik/ Kromofob histoloji

Multiple ve bilateral onkositik tümörlerle kendini gösteren genetik bir hastalıktır(23). Bu tümörler yavaş büyüyen asemptomatik tümörler olmakla birlikte erkek kadın oranı 4:1'dir. Genetik hata bu hastalığa özgüdür ve hala bilinmemektedir.

#### 3.3.1. Birt-Hogg-Dube

Ailesel kromofob RHK Birt-Hogg-Dube sendromuyla ilişkilidir. Dermatolojik hastalıklarla örn. Sağ foliküllerinin benin fibrofolikülomalari ve trischodinomalari ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Kolon polipleri, tiroid medüller karsinomu ve multifokal pulmoner kistler hastalığın diğer belirtileridir(24,25) Renal tümörler çoğunlukla kromofob histolojilidir(26).

### 4. Tarama

RHK'un sık görülen bir hastalık olmaması ve klinik olarak önemsiz tümörlerin prevalansının yüksek olması tarama protokollerinin hala tartışma konusu olmasına neden olmaktadır(27,28,29) Yaygın olarak kullanılacak olan tarama protokolleri sayesinde pek çok kişinin gereksiz tanı ve tedavi edileceği düşünülmektedir. Usg'nin erken evrede tümör yakalama şansı vardır ancak cost-effective görünmemektedir(30).

Böbrek tümörü için yüksek risk grubundaki hastalar ise tarama protokollerine alınmalıdır.

Tablo 1

#### RHK için tarama: Hedeflenen popülasyon

- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar
- VHL hastaları
- VHL hastalarının spesifik gen defektli olan akrabaları
- Diğer ailesel RHK formları olan hastaların akrabaları
- Tuberoz Skleroz'lu hastalar

Tarama programları hedeflenen popülasyonlarla sınırlıdır. (tablo 1)

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalardaki RHK göreceli risk normal popülasyona göre 5 ila 100 kat daha fazladır(31,32). ARCD son dönem renal yetmezliği olan hastaların yaklaşık %80'inde gelişir. Taramalar ultrasonografi veya BT yardımıyla genç erkeklerde hemodialize başlanan 3. yıl yapılmalıdır(33,34).

Moleküler taramalar VHL geni taşıdığı düşünülen herkese ve VHL hastalarının yakın akrabalarına yapılmalıdır. Bu hastalarda genellikle multisentrik yerleşimli tümörler geliştiği için USG ve BT kontrolleri önerilmektedir(35). HPRCC için moleküler tetkikler uygulanabilirken aile bireyleri için düşünülmelidir(36). Met protoonkogeninde mutasyon olması veya aile anamnezi olması periyodik olarak BT ve USG en-

dikasyonunu doğurur.

Tuberoz skleroz'lu hastalarda tümörler genellikle erken yaşlarda ve multisentrik geliştiği için periyodik USG ve BT kontrolleri önerilir.

### 5. Klinik Bulgular

Renal tümörlerin büyük çoğunluğu böbreklerin retroperitoneal organlar olmasından dolayı genellikle ilerlemiş evrelerde bile asemptomatiktir. Lokal semptomlar ancak belirli boyutlara geldiklerinde, paraneoplastik sendromlara neden olduklarında ve diğer organları invaze ettiklerinde ortaya çıkar. Klasik triad olan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve palpable abdominal kitle genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde görülür(37). Bulgular ve semptomlar genellikle belirti vermezler ve teşhis edilmeleri zordur. Bu nedenle RHK 'dahiliyecî tümörü' olarak adlandırılmıştır.

RHK olgularının %20'inde sistemik semptomlar yada paraneoplastik sendromlara ait semptomlar izlenirken hematüri %60 olguda izlenmektedir(38). Halsizlik, kilo kaybı, mide bulantısı, ateş veya gece terlemeleri gibi nonspesifik semptomlardaki hastalar başvurabilir. Metastatik hastalık belirtileri olan kemik ağrısı, veya devamlı olan öksürük az sayıda ki hasta grubunda görülür. Varikozel ve alt ekstremitte ödemli venöz invazyon işareti olabilir.

Renal medüller karsinom (RMK) toplayıcı kanallardan gelişen nadir bir RHK formudur ve genellikle orak hücreli anemili genç çocukları etkilemektedir(39). Hastalar ileri evreli tümörlerle başvururlar ve hastalığa birkaç hafta ila ay arasında yenilirler.

Paraneoplastik sendromlar, tümörden salgılanan maddelere bağlı gelişen veya vücudun tümöre yanıtı olarak ortaya çıkan semptomlar topluluğudur(40). RHK'in salgıladığı bazı maddelere bakacak olursak paratiroid benzeri hormon, gonadotropinler, renin, eritropoetin, glukagon, HCG, insulin, plasentalaktojen ve adrenokortikotropin benzeri maddeleri sayabiliriz(41).

Hiperkalsemi %10-20 vakada görülürken hastalığın ilerlemiş dönemlerinde daha sık görülür(42) The paratiroid benzeri hormon bu durmdan sorumludur. Bulantı, anoreksi, halsizlik, kabızlık ve azalmış derin tendon refleksi sık görülen semptomlardandır. En önemli tedavi yöntemi altta yatan tümörün tedavisidir. Tedavide hidrasyon ve aralıklı olarak loop diüretiklerin kullanılması, kalsitonin, bifosfanatlar vardır(43).

Polisitemi normal dokudan salgılanan veya tümör dokusunun baskısına bağlı gelişen hipoksi sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur(44). Ortalama %25-40 RHK'li hastada hipertansiyon görülür(45,46). Tümör dokusu tarafına üretilen renin bu durumdan sorumlu olabileceği gibi polisitemi, hiperkalsemi, arteriovenöz fistül varlığında buna neden olabilir.

Stauffer's sendromu (Block-Stauffer-Rothmand's sendromu) ilk defa 1961 yılında tarif edilen, nefrojenik hepatik disfonksiyon olarak da bilinen bir klinik tablodur(47).

Bu olgularda alkalen fosfataz, sedimantasyon, gama glutamil transferaz ve alfa globulin düzeyleri yükselmiştir. Splenomegali, hepatomegali, trombositoz, protrombin zamanında uzama gözlenir. Ateş, kilo kaybı ve halsizlik de sendromun bir parçası olarak düşünülebilir. Sendrom kesin tanısı için hepatik metastaz olmadığının gösterilmesi gerekir. Sendrom, vakaların %60-70'inde nefrektomiye takiben düzelir. Semptomların devam etmesi veya tekrarlaması canlı tümör varlığını veya kötü prognostik faktör belirtisidir(48).

### Tedavi:

Organa sınırlı böbrek tümörünün tedavisi Radikal nefrektomidir. İlk kez Robson tarafınca 1963 yılında tarif edilmiştir(49). Yöntem böbrek dokusunun sürrenal ve proximal üreterle birlikte gerota fasyası açılmadan intakt olarak çıkarılmasından ibarettir. Metastatik hastalıkta yapılacak olan cerrahi dışı tedavilerin çok ta etkili olmadığı bilinmektedir. Bu hastalarda cerrahi yaşam kalitesini artırmak için yapılmaktadır. Son yıllarda laparoskopik yöntemlerdeki gelişmelerden ürolojide payını almış ve Laparoskopik Radikal Nefrektomi, T2 ve altındaki evrelerde standart tedavi yöntemi haline gelmiştir. Radyolojik yöntemlerdeki gelişmeler sayesinde, insidental olarak saptanan böbrek tümörleri daha erken evrede ve daha küçük boyutlarda yakalanabilmektedir(50). Bu nedenle son yıllarda uygulanan nefron koruyucu cerrahi popülarize olmuştur. Laparoskopik parsiyel nefrektomi ise gelişmekte olan bir yöntem olarak uzun dönem sonuçları beklenmektedir.

Metastatik renal hücreli karsinomda hormonal ve sitotoksik tedaviler çok az etkili olduğu için immunoterapiler üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüzde en sık kullanılan ajanlar IL-2 ve İnterferon alfa'dır. Yeni tedavilerle ilgili faz 3 çalışmalar tamamlama yolundadır. Özgül ve hedefe yönelik immunoterapi yöntemleri araştırma aşamasındadır. Tümör büyümesi için olmazsa olmaz neoanjiyogenez üzerinde ve bunu engellemeye yönelik çalışmalar monoklonal antikorlar üzerine çalışmalarla devam etmektedir. Mevcut tedavilere kombinasyon tedavilerinin eklenmesi ve araştırmalar metastatik böbrek tümörü tedavisinde umut vericidir.

### KAYNAKLAR:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006.;56:106-130
2. Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. BJU Int 2001; 88:818-24
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin. 1999 ;49:8-31
4. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr.

- Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*. 1999;281:1628-31
5. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States : an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol*.2002;167:57-60
  6. Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking : meta analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 2005; 114:101-108
  7. Dhote R, Pellicercoeuret N, thiounn B, Vidaltrecan D G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU INT* 2000; 86(1):20.
  8. Pischon T, Lahman PH, Boeing H. Bpdy size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ( EpIC). *Int J Cancer* 2006;118:728-738
  9. Muscat JE. The epidemiology of renal cell cancer. In: Brukowski RM, Novick AC;editors. *Renal cell Carcinoma*. Totowa (NJ): Humana press: 2000. p. 3-14
  10. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control*.2003;14:705-714
  11. Dhote R, Pellicercoeuret N, thiounn B, Vidaltrecan D G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. *BJU INT* 2000; 86(1):20.
  12. Sasagawa I, Terasawa Y, Imaj K, Sekino H, Takahashi H. Acquired cystic disease of the kidney and renal cell carcinoma in hemodialysis patients: ultrasonographic evaluation. *Br J Urol* 1992; 70: 236-9
  13. Bucciante G, Maisonneuve P, Ravasi B, Cresseri D, Locatelli F, Boyle P. Cancer among patients on renal replacement therapy: a population-based survey in Lombardy, Italy.*Int J Cancer*. 1996; 66(5):591-3
  14. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89:1221-1227
  15. Jacqmin D, van Poppel H, Kirkali Z, Mickisch G. Renal cancer.*Eur Urol*. 2001; 39(3)
  16. Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20
  17. Maranchie JK, Linehan M. Genetic disorders and renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:133-41
  18. Chauveau D, Duvic C, Chrétien Y, Paraf F, Droz D, Melki P, Hélénon O, Richard S, Grünfeld JP. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int*. 1996 ;50(3):944-51.
  19. Herring JC, Enguist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10 year experience. *J Urol* 2001; 165:777-81.
  20. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995;153: 907-12
  21. Zbar B, Troy K, Merino M, Schmint L, Glenn G, Choyke P, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 151:561-6
  22. Tomlinson IP, Alam NA, Roman AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, et al. Multiple leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30(4): 406-10
  23. Weirich G, Glenn G, Junker K, Merino M, Storkel S, Lubensky I, et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 1998; 160: 335-40
  24. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker for kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135:1195-2002.
  25. Cohen PR, Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith Wiedeman syndrome, Birt-Hogg-Dube syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, hereditary tylosis, incontinentia pigmenti, and super numerary nipples. *Dermatol Clin* 1995;13: 211-29
  26. Philips JL, Pavlovic CP, Walther M, Ried T, Linehan WM. The genetic basis of renal epithelial tumors: advances in research and its impact on prognosis and therapy. *Curr Opin Urol* 2001; 11:463-9
  27. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. *Cancer Statistics:1999*.CA Cancer Clin. 1999;49:8-31
  28. Xipell JM. The Incidence of benign renal nodules: A clinicopathologic study. *J Urol*.1971;106:503-506
  29. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, et al. Small renal paranchymal neoplasms: Further observations of growth. *Radiology* 1995;297:589-597.
  30. Anafarta MK, Yaman MÖ ed. *Campbell's Urology* Eight Edition. Türkçe çeviri. Ankara, Güneş; 2005:2697-2698
  31. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, Kitada H, Shinoda A, Suzuki S. A ten year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;16:452-8
  32. Levine E. Renal cell carcinoma in uremic acquired renal cystic disease: incidence, detection, and management. *Urol Radiol* 1992;13:203-10.
  33. Chon EB, Campbell SC. *Screening for renal cell carcinoma*. Totowa(NJ): Human Press; 2000. p.93-109
  34. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders; 2002. p 2672-731
  35. Linehan WM, Pinto P. Recent advances in diagnosis and management of kidney cancer. AUA Educatin and Research Inc. 2005 Annual Meeting 2005

36. Schmint L, Duh FM, Kishida T, Gleen G, Choyke P, Scherer SW, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET prot-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16:68-73
37. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994;51:203-205
38. Ritchie AWS, Chisholm GD. The natural history of renal cell carcinoma. *Sein oncol* 1983;10:390-400
39. Qi J, Shen PU, Rezuken WN, et al . Fine needle aspiration cytology diagnosis of renal medullary carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:735-739
40. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol*, 2004;4 (4) 163-170
41. Surfin G, Chason S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol*. 1989;7:158-171.
42. Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol*. 1990 ;17:10-15
43. Ritch PS. Treatment of cancer –related hypercalcemia. *Semin Oncol*.1990;17:26-33
44. Erslev A. Erythropoietin coming of age. *N Eng J Med*.1987;316:101-103
45. Dahl T, Eide I, Fryjordet A. Hypernefroma and hypertension. *Acta Med Scand* .1981;209:121-124
46. Fichman M, Bethune J .Paraneoplastic syndrome: effects of neoplasm on renal electrolyte function . *Ann NY Acad Sci*. 1974;230:448-72
47. Stauffer MH, Nephrogenous hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961;40:694
48. Giannakos G, Papanicolaou X, Trafalis D, et al. Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma .*Int J Urol*. 2005;12:757-759
49. Belldegrun A, deKernion JB. Renal tumors In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ,eds. *Campbell's urology*, Philadelphia:WB Saunders, 1998:2283-326
50. Canda AE, Şahin MO, Müller SC, et al. Rastlantısal renal hücreli karsinomların önemi. *Türkiye ekopatoloji Dergisi* 2001;7 (33):105-109.