

BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE MULTİFOKALİTE İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLER CLINICOPATHOLOGICAL FACTORS ASSOCIATED WITH MULTIFOCALITY IN RENAL CELL CARCINOMA

Taner ÇAVUMİRZA*, M. Nuri GÜNEŞ**

* Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

** Bartın Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, BARTIN

ABSTRACT

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of renal tumors and constitutes 3% of all malignancies. Radical nephrectomy with lymphadenectomy is the standard approach in treatment. On the other hand, nephron sparing surgery (NSS) has been an alternative treatment in patients with small tumor volume, low clinical stage and peripheral localization recently. Nephron sparing surgery was described initially in 1890 but, it became popular not long ago due to detecting tumors incidentally at low stage and small diameter by the use of advanced imaging techniques. However, its use instead of radical nephrectomy remains controversial because of the risk of existing, clinically undetectable satellite lesion (multifocality). The aim of this study was to determine the rate of clinically occult tumor multifocality in 65 patients with RCC, who underwent radical nephrectomy for renal tumor and to evaluate the clinical and pathological factors associated with multifocality.

Materials and Methods: From January 2002 to January 2004, 65 patients who underwent radical nephrectomy for renal tumor and had postoperative pathologic diagnosis of RCC were included in the study. Physical examination and preoperative imaging techniques including Computerized Tomography (CT), renal ultrasonography (USG) and chest radiography were performed routinely in all patients to identify multifocality. The kidney samples were first step sectioned at 1 cm intervals and then at 3 mm intervals and examined for multifocality. Pathological features included tumor size, histological subtype, nuclear grade, vascular invasion, renal invasion, renal capsular invasion and lymphatic invasion. Staging was defined according to the TNM staging system. Tumors at the further side of pseudocapsule of primer tumor were defined as 'satellite tumor'. Multivariate analyze was performed to identify the risk factors associated with multifocality.

Results: The mean age of 65 patients (22 women and 43 men) included in the study was 57.6 (13-78). Evaluating patients according to tumor localization, 34 and 31 patients had tumor at right and left kidney, respectively. Of the 65 patients 11 (16.9%) had multifocal tumor. Only 1 case (1.5%) had evidence of multifocality on preoperative imaging and, therefore, occult multifocality undetected on preoperative imaging was present in 15.3% of radical nephrectomies (10 of 65). In comparing patients with multifocal disease those with unifocal disease, the groups were significantly different with regard to tumor size, nuclear grade, pathological stage, clinical stage and tumor localization ($p<0.05$).

Conclusion: NSS has been appeared to be an alternative treatment to radical nephrectomy for selected patients with small, incidentally discovered tumors. Despite this, the high frequency of multifocal renal cortical tumors reported in the literature has caused some urologists to be concerned about recurrence due to satellite tumors missed at NSS. Multifocality has been reported to be 7-25% in previous reports. In our study, multifocality rate was determined as 16.9%. Several clinical and pathological features were associated with multifocality, including tumor size, tumor localization, grade, pathologic stage and clinical stage. These results suggest that NSS may not be adequate in patients with advanced stage and tumor localized at left kidney. Close follow-up should be performed due to risk of multifocality.

Key words: Renal cell carcinoma, Multifocality, Radical nephrectomy, Nephron sparing surgery

ÖZET

Radikal nefrektomi, Böbrek Hücreli Kanserde (BHK) standart tedavi yöntemidir. Ancak günümüzde nefron koruyucu cerrahi küçük, düşük klinik evreli ve periferik yerleşimli BHK'larda tedavi seçeneği olmuştur. Fakat uygulananı multifokalite riski olması nedeniyle tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı; böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi yapılan ve patolojisi BHK olan 65 hastada multifokalite oranını ve klinik-patolojik risk faktörlerini belirlemek idi.

Dergiye Geliş Tarihi: 27.01.2006

Yayına Kabul Tarihi: 03.04.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

Ocak 2002-Ocak 2004 tarihleri arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi yapılan ve patolojisi BHK olan 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Patoloji materyalleri boyut, histopatolojik tip, grade, vasküler invazyon, böbrek kapsülü ve lenfatik invazyon yönünden incelendi. Primer tümör psödokapsülünün ötesindeki tümörler 'satellit tümör' olarak kabul edildi.

Hastaların ortalama yaşı 57.6 (13-78) idi. Tümör 34 hastada sağ, 31 hastada sol böbrek yerleşimli idi. 65 hastanın 11'inde (%16.9) multifokal tümör belirlendi. Multifokal ve unifokal hastalığa sahip hastalar arasında tümör boyutu, tümör yerleşimi, grade, patolojik ve klinik evre açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Literatürde değişik oranlarda ve değişik parametrelerle ilişkili multifokal BHK bildirilmiştir. Multifokalitenin ilişkili olduğu net bir parametre ortaya konulamamış yada bu konuda fikir birlikteliği sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ileri evre ve sol böbrek yerleşimli tümörlerde mümkün olduğu kadar nefron koruyucu cerrahi uygulanmamalıdır ve ameliyat sonrası takip multifokalite riski nedeniyle dikkatli yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Böbrek hücreli kanser, multifokalite, radikal nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi

GİRİŞ

Böbrek hücreli kanser (BHK), böbrek kaynaklı tümörlerin en sık görülen tipidir ve toplumda tüm malinitelerin %3'ünü oluşturur. Son epidemiyolojik veriler insidansının ve mortalite oranlarının arttığını ortaya koymaktadır¹. Lenfadenektominin eşlik ettiği radikal nefrektomi, diğer böbreğin normal olduğu olgularda kabul edilmiş standart tedavi yöntemidir. Ancak günümüzde nefron koruyucu cerrahi küçük boyutlu, düşük klinik evreli, periferik yerleşimli, insidental olarak saptanmış BHK'da bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Nefron koruyucu cerrahi ilk olarak 1890 yılında tanımlanmış olmasına karşın yakın zamana kadar popülerite kazanmamıştır. Nefron koruyucu cerrahinin yeniden bilimsel ilgi uyandırması, cerrahi metodolojideki ilerlemeler ve erken insidental küçük tümör tespitine olanak sağlayan yeni görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkmasıyla olmuştur. Literatürde BHK nedeniyle nefron koruyucu cerrahi yapılmış vakaların mükemmel sonuçları bildirilmiştir²⁻⁴. Ancak radikal nefrektomi yapılmış olguların sonuçlarını, klinik olarak tespit edilemeyen satellit tümör (multifokalite) varlığı nedeniyle yalayamamıştır. İşte bu nedenledir ki, nefron koruyucu cerrahinin yeri hala tartışmalıdır.

Bu çalışmada, hastanemiz üroloji kliniğinde böbrek tümörü tanısı alıp, radikal nefrektomi sonrasında BHK'larda multifokaliteyi ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2002 ile Ocak 2004 tarihleri arasında Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler sonrası böbrek tümörü tanısı alarak radikal nefrektomi yapılan ve patolojik tanıları BHK olan 65 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların ameliyat öncesi Bilgisayarlı Tomografileri (BT) farklı merkezlerde yapılmış olup, gerek dağılım, gerekse kalite olarak Türkiye ortalamasını yansıtabilecek bir spektruma sahiptir.

Bütün hastaların ameliyat sonrası patolojik değerlendirmesi hastanemiz Patoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Patolojik değerlendirme sonucunda sadece BHK tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tüm patoloji materyalleri boyut, histopatolojik tip, Fuhrman nükleer grade, böbrek kapsülü, perirenal yağ dokusu, ve lenfatik invazyon yönünden incelenmiş, patolojik evreleri TNM evreleme sistemine göre belirlenmiştir. Tüm hastalar metastaz yönünden abdominal BT, akciğer grafisi ve gerektiğinde akciğer BT ve böbrek anjiyografisi ile de değerlendirilmiştir.

Radikal nefrektomi sonrasında, patoloji laboratuvarında böbrek kapsülü soyulup çıkarıldıktan sonra kortikal yüzey makroskopik olarak düzensizlik yönünden incelendi. Daha sonra %10 formalinle tespit edilmiş böbrekten önce 1 cm sonra da 3 mm aralıklarla intraparakimal lezyonları tespit amacıyla kesitler alınmış ve bir patolog tarafından multifokaliteyi araştırmak amacıyla mikroskopla incelendi. Primer tümörün psödokapsülünün ötesindeki tümörler, 'satellit tümör' olarak kabul edildi. Ayrıca gerek duyulan olgularda reyonel lenfadenektomi ve vena kava tutulumu olanlarda embolektomi yapıp histopatolojik olarak incelendi.

Yaş, cinsiyet, tümör tarafı, patolojik grade, histolojik tip, vasküler invazyon, tümör büyüklüğü ve patolojik evrelere göre oluşturulan grupların multifokal BHK ile ilişkileri istatistiksel olarak Chi-square ve Fisher's exact testi, iki ortalamanın karşılaştırılmasında student *t* testi kullanılarak belirlendi. Tüm testlerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca BHK'da multifokalite için patolojik

ve klinik risk faktörlerinin belirlenmesine de Lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 22'si kadın (%33.8), 43'ü erkekti (%66.2), erkek/kadın oranı 1.95 idi. Hastaların ortalama yaşı 57.6 (13-78) olarak hesaplandı. 34 tümör sağ böbrekte, 31 tümör sol böbrekte saptandı. Ortalama tümör boyutu, ameliyat öncesi BT ve ameliyat sonrası sırasıyla 8.19 ± 3.4 ve 8.10 ± 3.2 cm olarak bulundu. Primer tümör büyüklüğü 2.5-16 cm arasındaydı.

65 hastanın 11'inde (%16.9) en az bir adet satelit BHK tespit edildi ve multifokalite olarak değerlendirildi. Toplam malin satelit lezyon 43 adet. Multifokal böbrek tümörlü 11 hastanın sadece birinde (%1.5) ameliyat öncesinde multifokaliteden şüphelenilmişti ve geri kalan 10 (%15.3) hastada ameliyat öncesinde saptanamamış okkult multifokal tümör mevcuttu. Multifokal hastalığa sahip hastalar ile sahip olmayan hastaların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör yerleşimi, vasküler invazyon, nükleer grade, patolojik evre ve klinik evre ölçütlerine göre karşılaştırması Tablo 1'de görülmektedir.

İstatistiksel değerlendirme yapıldığında; yaş, cinsiyet ve vasküler invazyonun multifokalite ile ilişkili olmadığı, diğer yandan tümör boyutu, gra-

de, patolojik evre, klinik evre ve tümör yerleşiminin multifokalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Multifokalitenin sol böbrekte sağa göre, grade 4 tümörde grade 1-2 ve grade 3 tümöre göre, patolojik evre 3-4'de 1-2'e göre, klinik evre 3-4'de 1-2'e göre daha sık olduğu saptanmıştır.

Hastalar tümör boyutu ≤ 5 cm ve > 5 cm olarak 2 gruba ayrıldığında ve multifokalite yönünden istatistiksel olarak fark olup olmadığına bakıldığında, her iki grup arasında fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$).

BHK'nin histolojik sınıflaması 1997 Union Internationale Committee on Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin sınıflamasına göre yapıldı. Toplam 65 hastada 3 histolojik tip görüldü. Bunlar sırasıyla, 51'inde (%78.4) konvansiyonel, 11'inde (%16.9) papiller, 3'ünde (%4.6) kromofob hücreli kanser idi. Konvansiyonel BHK'li 51 hastanın 8'inde (%15.6), 11 papiller BHK'li hastanın 3'ünde multifokalite saptanmıştır. Kromofob BHK'li 3 hastanın hiçbirinde multifokaliteye rastlanmamıştır. Her ne kadar oranlardan papiller tipin daha sık multifokalite gösterdiği görülse de düşük olgu sayısı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik karakteristiklerine göre dağılımı

		Multifokal olan (n=11)	Multifokal olmayan (n=54)	p
Yaş		59.1	57.3	>0.05
Cinsiyet	Kadın	2 (%18.2)	20 (%37)	>0.05
	Erkek	9 (%81.8)	34 (%63)	
Tümör boyutu		9.9 ± 3.6 cm	7.73 ± 3.0 cm	<0.05
Tümör yerleşimi	Sağ böbrek	2 (%18.2)	32 (%59.3)	<0.05
	Sol böbrek	9 (%81.8)	22 (%40.7)	
Vasküler invazyon	Yok	10 (%90.9)	49 (%90.7)	>0.05
	Var	1 (%9.1)	5 (%9.3)	
Nükleer grade	1-2	5 (%45.5)	39 (%72.4)	<0.05
	3	2 (%18.2)	12 (%22.2)	
	4	4 (%36.4)	3 (%5.6)	
Patolojik evre	T1-2	5 (%45.5)	45 (%83.3)	<0.05
	T3-4	6 (%54.5)	9 (%16.7)	
Klinik evre	1-2	4 (%36.4)	39 (%72.4)	<0.05
	3-4	7 (%63.6)	15 (%27.8)	

TARTIŞMA

Perirenal yağ dokusu, böbrek ve aynı taraf adrenal bezi içeren radikal nefrektomi, yerleşimli BHK'li hastalarda standart tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Son zamanlarda USG, BT, MRI gibi görüntüleme tekniklerinde gelişmeler sayesinde asemptomatik olarak insidental böbrek tümörü sayısı önemli ölçüde artmıştır⁵⁻⁶. Bu tümörlerin çoğu küçük, periferik yerleşimli ve erken evrede tanı konulduğu için parsiyel nefrektomi alternatif bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. BHK tek böbrekte sınırlı ise ve diğer böbreğin sağlam olduğu bazı seçilmiş olgularda nefron koruyucu cerrahinin etkili bir yöntem olduğu giderek kabul görmektedir⁷⁻⁹. Ancak nefron koruyucu cerrahi sonrası yüksek lokal nüks oranı, BHK'larda multifokaliteyi akla getirmektedir.

Ayrıca böbrek adenomu ve onkositomların böbrek hücreli kanserden histolojik olarak ayırımı ancak eksplorasyon ile mümkündür. Çalışmamızda, bu ayırım UICC ve AJCC'nin kriterlerine göre yapılmıştır¹⁰⁻¹¹.

BHK'da multifokalitenin klinik etkisi son 10 yılda anlaşılmaya başlanılmış ve bu konuda birçok araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda BHK'da %7-25 arasında değişen multifokalite oranı bildirilmiştir¹²⁻¹⁷. Bizim çalışmamız da 65 BHK'da toplam 11 (%16.9) olgu ile bu oranı desteklemektedir.

Ameliyat öncesi USG, BT, MRI ile multifokalite belirleme oranı literatürde %6-44 arasında değişmektedir^{14,18}. Bizim çalışmamızda da multifokal olan 11 olgunun sadece 1'inde (%9) ameliyat öncesi olarak multifokaliteden şüphelenilmiştir. Sonuç olarak, bu görüntüleme tekniklerinin ameliyat öncesi küçük satellit lezyonların tespitinde sınırlı başarıya sahip olduğu görülmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalarda nükleer grade ile multifokalite arasında ilişki bulunmamış¹⁵⁻¹⁷, fakat grade nükleer grade düşük ve yüksek olarak sınıflandırıldığında gruplar arasında fark olduğu bulunmuştur. Bizim verilerimiz de bu sonucu desteklemektedir.

BHK'nin histolojik tipi ile multifokalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren çelişkili yayınlar vardır. Klasik bilgiye göre, papiller hücreli kanserin diğerlerine göre daha fazla multifokalite riski olduğu bilinmekteydi. Fakat yapılan çoğu çalışmada

böyle bir risk artışı saptanamamıştır^{14-15,19-20}. Bizim çalışmamızda ise papiller böbrek hücreli kanserinde daha fazla multifokalite saptanmasına rağmen olgu sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Vasküler invazyonun multifokalite için risk faktörü olduğu bazı yazarlarca savunulmasına karşın¹⁹, bazı yazarlar tarafından desteklenmemiştir¹⁷. Bizim serimizde multifokal hastalığa sahip 11 hastanın sadece 1'inde vasküler invazyon saptanmıştır fakat istatistiksel analiz için sayının yetersiz olduğu belirgindir.

Primer tümör çapının multifokalite üzerine etkisini inceleyen yayınlar değerlendirildiğinde çelişkili sonuçlara ulaşıldı. Whang ve ark. multifokal olmayan grupta ortalama tümör çapını 4.8 cm, multifokal grupta 3.3 cm olarak tespit etmişler ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptamışlardır¹⁵. Li ve ark. ise tümör çapının ≤ 4 cm olduğu durumda daha az multifokaliteye rastlanıldığını bulmuşlardır²¹. Diğer yandan tümör boyutu ile multifokalite arasında ilişki olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur²². Bizim çalışmamızda, multifokal olan grupta tümör boyutu 9.9 cm, multifokal olmayan grupta ise 7.7 cm olarak saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Yapılan çoğu çalışmada tümör boyutu için alınan sınır değer 5 cm olduğu için biz çalışmamızda bu değeri sınır değer olarak inceledik¹⁹ ve tümör boyutu ≤ 5 cm ve >5 cm olarak hastalar 2 gruba ayrıldığında her iki grup arasında multifokalite yönünden istatistiksel fark olmadığı saptandı. Görüldüğü üzere, primer tümör boyutu ile multifokalite arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili yayınlar söz konusudur. Bunun olası bir nedeni, bu çalışmalarda farklı tümör boyutlarının kriter olarak seçilmesi olabilir. Sonuç olarak primer tümör çapının, eşlik eden satellit kanserin varlığını veya yokluğunu değerlendirmede güvenilir bir kriter olmadığını düşünmekteyiz.

Multifokalite için risk faktörü olarak ele alınmış bir diğer ölçüt ise tümörün patolojik evresidir. Oya ve ark. evresi T3 olan primer BHK'larda T1 ve T2'den daha sık oranlarda satellit kanser insidansı bildirmişlerdir¹⁶. Baltacı ve ark. da benzer sonuçlar yayınlamışlardır¹⁷. Aynı şekilde Li ve ark hasta gruplarını düşük evreli (T1-2) ve ileri evreli (T3-4) olarak gruplandırdıklarında ileri evre hastalığa sahip hastalarda daha fazla multifokalite saptan-

mişlardır²¹. Diğer yandan Kletscher ve ark. patolojik evrenin multifokalite ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir¹⁴. Bizim verilerimiz ileri patolojik evrenin (T3-4) multifokalite için risk faktörü olduğu sonucunu ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda, sol böbrekte görülen tümörlerde multifokalite riskinin daha yüksek olduğu saptandı. Fakat literatürde bununla ilgili bir veriye rastlanmadı. Bu sonucun rastlantısal olup olmadığını anlaşılabilmesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak günümüzde radyolojik tekniklerin gelişmesine bağlı olarak artan insidental, küçük boyutlu, düşük evreli BHK saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu da biz ürologları standart tedavi olan radikal nefrektomi yerine diğer bir tedavi seçeneği olan parsiyel nefrektomiye yönlendirmiştir. Ancak parsiyel nefrektomi, radyolojik görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan eş zamanlı multifokal kanser varlığı nedeniyle başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenledir ki BHK'da multifokalite ile ilişkili ölçütleri ortaya koymak önem kazanmıştır.

Literatürde değişik oranlarda ve değişik ölçütlerle ilişkili multifokal BHK bildirilmiştir. Multifokalitenin ilişkili olduğu net bir ölçüt ortaya konulamamış yada bu konuda hemfikir sağlanamamıştır. Bu çalışmanın sonunda varılan sonuç, böbrek tümörü nedeniyle parsiyel nefrektomi yapılacak hastanın ameliyat öncesi dikkatli bir radyolojik görüntülemeden geçirilmesi ve mümkün olduğu kadar ileri evreli ve sol böbrek yerleşimli tümörlerde uygulanmamasıdır. Uygulama sonrasında bu hastaların multifokalite riski nedeniyle dikkatli takibi yapılmalıdır. Fakat multifokalite ile ilişkili olabilecek parametreleri ortaya net koyabilmek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA. 5: 281: 1628-1631, 1999.
- 2- Xiao YJ, Zheng SB, Tan WL, Chen T, Qi H, Shao ZQ, Jiang YD, Wu P, Zhang HJ. Nephron-sparing surgery for small renal cell carcinoma: Clinical analysis of 21 cases. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 25: 357-359, 2005.
- 3- Ljungberg B: Nephron-sparing surgery-strategies for partial nephrectomy in renal cell carcinoma. Scand J Surg. 93: 126-131, 2004.
- 4- Zigeuner R, Quehenberger F, Pummer K, Petritsch P, Hubner G: Long-term results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: Risk factors for progressive disease. BJU Int. 92: 567-571, 2003.
- 5- Malaeb BS, Martin DJ, Littoo FN, Lotan Y, Waters WB, Flanigan RC, Koeneman KS: The utility of screening renal ultrasonography: Identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. BJU Int. 95: 977-981, 2005.
- 6- Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ: Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. Eur Urol. 45: 692-705, 2004.
- 7- Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol. 163: 730-736, 2000.
- 8- Uzzo RG, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: Indications, techniques and outcomes. J Urol. 166: 6-18, 2001.
- 9- Ghavamian R, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H, Blute ML: Renal cell carcinoma in the solitary kidney: An analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. J Urol. 168: 454-459, 2002.
- 10- Licht MR: Renal Adenoma and oncocytoma. Semin Urol Oncol. 13: 262-266, 1995.
- 11- Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed): Urological Pathology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 464-470, 1997.
- 12- Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. J Urol. 140: 22-24, 1988.
- 13- Cheng WS, Farrow GM, Zincke H: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol. 146: 1221-1223, 1991.
- 14- Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews PE, Zincke H: Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: Influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. J Urol. 153: 904-906, 1995.
- 15- Whang M, O'Toole K, Bixon R, Brunetti J, Ikeguchi E, Olsson CA, Sawczuk TS, Benson MC: The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. J Urol. 154: 968-970, 1995.
- 16- Oya M, Nakamura K, Baba S, Hata J, Tazaki H: Intrarenal satellites of renal cell carcinoma: histopathologic manifestation and clinical implication. Urology. 46: 161-164, 1995.
- 17- Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, Beduk Y, Tulunay O, Gogus O: Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. J Urol. 164: 36-39, 2000.
- 18- Polascik TJ, Meng MV, Epstein JI, Marshall FF: Intraoperative sonography for the evaluation and management of renal tumors: experience with 100 patients. J Urol. 154: 1676-1680, 1995.
- 19- Gohji K, Hara I, Gotoh A, Eto H, Miyake H, Sugiyama T, Okada H, Arakawa S, Kamidono S: Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm. or less. J Urol. 159: 1144-1147, 1998.
- 20- Melissourgos N, Doumas K, Messini I, Papalioti E, Kastrinakis NG, Lykourinas M: Multicentricity in renal cell carcinoma: Can primary tumor location serve as a

BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE MULTİFOKALİTE
(*Multifocality in Renal Cell Carcinoma*)

- co-determinant of surgical treatment? Eur Urol. 41: 262-266, 2002.
- 21- **Li Q, Guan H, Zhang Q, Xue J, Wang F, Song X:** Multicentricity and its associated factors in renal cell carcinoma. Chin Med J (Engl). 115: 1341-1344, 2002.
- 22- **Karayiannis A, Varkarakis I, Chort M, Alivizatos G, Fragiskos S:** Multifocality of renal cell tumors is a factor to consider before performing a partial nephrectomy. Anticancer Res. 22: 3103-3107, 2002.