



# Renal Hücreli Kanserde Paraneoplastik Sendromlar

## Paraneoplastic Syndromes in Renal Cell Carcinoma

Dr. Volkan İzol, Dr. Eyüp Kaplan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

Genitoüriner kanserler arasında renal hücreli karsinom, hastaların yaklaşık üçte birinde paraneoplastik sendroma ait semptom ve bulguların görülebilmesiyle kendini gösteren bir patolojidir. Renal hücreli karsinom ile ilgili paraneoplastik sendromlar konstitüsyonel semptomları (örneğin; ateş, kaşeksi ve kilo kaybı) ve bunun yanı sıra spesifik metabolik ve biyokimyasal anormallikleri (örneğin; hiperkalsemi, nonmetastatik hepatik disfonksiyon, amiloidoz vb.) içermektedir. Paraneoplastik sendrom varlığı ne metastatik hastalık işareti ne de kötü prognoz göstergesidir. Renal hücreli karsinom ile ilgili paraneoplastik sendromların patofizyolojisi ve biyolojisinin anlaşılmasıyla birlikte, konstitüsyonel semptomlar veya metabolik anormallikler primer veya tekrarlayan hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bu hastalarda, paraneoplastik sendromların doğru tanısı ve yönetimi hastaların palyatif tedavisinde önemli olabilir. RHK ile ilgili kaşeksi, ateş, karaciğer fonksiyon bozukluğu, anemi ve amiloidoz gibi paraneoplastik belirtilerin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperkalsemi dışındaki paraneoplastik sendromlarda geleneksel medikal tedaviler nadiren faydalıdır. Erken tanı ve etkin tedavi bu hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu değiştirebilir. Bu derlemede, renal hücreli karsinom ile ilgili birçok paraneoplastik sendromun ortaya çıkış mekanizmalarıyla birlikte, bunların klinik yansımalarını ve bu önemli bozukluklar için mevcut tedavi seçeneklerini tartışacağız. (Üroonkoloji Bülteni 2014;13:130-134)

**Anahtar Kelimeler:** Paraneoplastik sendrom, renal hücreli kanser, hiperkalsemi

### Summary

Renal cell carcinoma which is among genitourinary cancers is a pathology presenting with signs and symptoms of paraneoplastic syndrome in almost one third of the affected patients. The paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma include constitutional symptoms (ie, fever, cachexia, and weight loss), as well as specific metabolic and biochemical abnormalities (ie, hypercalcemia, nonmetastatic hepatic dysfunction, amyloidosis, etc). The presence of a paraneoplastic syndrome in a patient with renal cell carcinoma is neither a marker of metastatic disease nor necessarily indicative of a poor prognosis. The importance of understanding the pathophysiology and biology behind the many paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma lies in the fact that the presence of these protean symptoms may be the initial presentation of either primary or recurrent disease. In these patients, the accurate diagnosis and management of paraneoplastic syndromes may be important in palliative management. Pathophysiology of paraneoplastic symptoms of RCC such as cachexia, fever, hepatic dysfunction, anemia, and amyloidosis, remains incomplete. Except for hypercalcemia, conventional medical therapies are seldom helpful in the treatment of paraneoplastic symptoms. An early diagnosis and effective treatment might improve quality of life and alter prognosis of these patients. In this review, we will describe the proposed mechanisms of action of the many paraneoplastic syndromes associated with RCC as well as outline the clinical evaluation and treatment options currently available for these noteworthy disorders. (Bulletin of Urooncology 2014;13:130-134)

**Key Words:** Paraneoplastic syndrome, renal cell carcinoma, hypercalcemia

## Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm dünyada gelişen kanserlerin yaklaşık %2-%3'ünü oluşturmakla birlikte ürogenital kanserler içinde prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. İnsidansı bölgesel olarak değişmekle birlikte Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde Asya ve Güney Amerika ülkelerinde daha sık görülmektedir (1,2,3,4).

Böbrekler retroperitoneal organ olmasından dolayı renal tümörlerin büyük çoğunluğu ileri evrelerde bile asemptomatik olabilmektedir. Lokal semptomlar ancak belirli boyutlara geldiklerinde, paraneoplastik sendromlara neden olduklarında veya diğer organları invaze ettiklerinde ortaya çıkar. Klasik triad olan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve palpabl abdominal kitle genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde görülmektedir (5,6,7,8). RHK olguların %20'sinde sistemik veya paraneoplastik sendromlara ait semptomlar izlenirken mikroskobik ve/veya makroskobik hematüri %60 olguda izlenmektedir (9,10).

Paraneoplastik sendromlar, tümörden salgılanan maddelere bağlı gelişen veya vücudun tümöre yanıtı olarak ortaya çıkan endokrin veya endokrin olmayan semptomlar topluluğudur (11) (Tablo 1). Normalde böbrek 1,25-dihidroksikolekalsiferol, renin, eritropoietin (EPO) ve çeşitli prostoglandinleri üretir. Bunların tümü homeostazı sağlamak için sıkı bir şekilde düzenlenir. RHK'de bu maddeler patolojik miktarlarda üretilebilir ve çeşitli klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu mediyatörlerden bazıları paratiroid benzeri hormon, gonadotropinler, renin, EPO, glukagon, lupus tipi antikoagülan, human koryonik gonodotropin (HCG), insulin, plasentalaktojen, çeşitli sitokinler, inflamatuvar araçlar ve adrenokortikotropindir (12). Bu maddeler kilo kaybı, ateş ve anemi gibi sistemik belirtilerin ve bu kanserde görülen bazı paraneoplastik sendromların oluşumundan sorumlu tutulur (13). Halen paraneoplastik sendromların araştırılması önemini korumaktadır; çünkü bunlar morbiditenin asıl nedeni olabilir ve klinik kararı etkileyebilir.

### Hiperkalsemi

En sık görülen paraneoplastik sendrom olan hiperkalsemi, ileri evre hastalıkta daha yaygın olmakla birlikte tüm olguların %10-%20'sinde görülmektedir (14). İlk olarak 1941 yılında Albright tarafından kalsiyum seviyesinin yükselmesi metastatik ve non-metastatik olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Kemik

metastazına sekonder gelişen hiperkalsemi rezorbsiyona bağlı olup gerçek paraneoplastik sendrom değildir. Kemik metastazları sonucunda osteoklast aktivasyonu ve lokal prostoglandin sekresyonu meydana gelir, bu da serum kalsiyum düzeylerinin artmasına neden olur (14). Klinik olarak bu hasta grubunda şiddetli kemik ağrısı semptomu vardır ve lokal radyoterapi bu hastaların palyasyonunda faydalıdır. Non-metastatik hiperkalsemi ise serum kalsiyum seviyesinin kemik metastazı olmadan yükselmesidir. Bu yükselmeye renal hücrelerden salınan hormonal peptidlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Paratiroid hormonu benzeri peptidlerin üretimi en sık paraneoplastik etyoloji olmakla birlikte az sayıda hastada 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve prostoglandinler de katkıda bulunmaktadır (15). Güncel bilgiler paratiroid hormonu benzeri peptidlerin ekspresyonunun vahşi tip VHL proteini tarafından baskılandığını ve bu peptidlerin RHK için olası büyüme faktörleri olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum hiperkalsemi olan RHK'lı hastaların normal serum kalsiyum düzeyi olan hastalara göre progresyona bağlı ölümlerde 1,78 kat artmış göreceli riski olması gözleminin kısmen açıklayabilmektedir (16). Hiperkalsemi belirtileri çoğunlukla özgül değildir ve bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik ile azalmış derin tendon reflekslerini içermektedir. Medikal tedavi hidrasyonu takiben furasemid ile diürezisi ve bifosfonatlar, kortikosteroidler ve kalsitoninin seçilerek kullanımından oluşmaktadır (17). Bifosfonat tedavisi böbrek fonksiyonları normal olan hastalardaki tümöre bağlı oluşan hiperkalsemide etkili tedavi yöntemidir. Az sayıda hastada indometazin tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (18). Dört mg zolendronik asit'in intravenöz olarak 4 haftada bir kullanımı RHK'lı hastalarda etkilidir ancak böbrek yetmezliği durumunda kesilmelidir (19). Daha kesin tedaviler klinik göz önünde bulundurularak uygulanan nefrektomi ve metastazektomiye kapsamaktadır. Hastalığın ilerlemesinin engellenmesi için sistemik tedavi uygulaması oldukça çekici ancak RHK hastalarında başarı oranı düşük bir yöntemdir (20). Osteolitik metastazlara bağlı hiperkalseminin tedavisi daha zordur çünkü cerrahi yaklaşıma uygun değildir. Ancak birçok hasta bifosfonat tedavisinden fayda görmektedir. Sonuç olarak en önemli tedavi yöntemi alta yatan tümörün tedavisidir.

### Hipertansiyon

RHK'da diğer sık görülen Paraneoplastik sendrom hipertansiyondur ve %20 sıklıkta görülmektedir (21). Hipertansiyon tipik olarak berrak hücreli histolojiye sahip düşük dereceli tümörler ile bağlantılıdır. Bu bağlantıyı açıklamaya yönelik yapılan çalışmalar RHK'lı hastalardaki hipertansiyonun nedenini ve prognozunu net olarak ortaya koymada başarısız olmuştur (22,23,24).

Bu hastalarda hipertansiyonun potansiyel mekanizmaları olarak artmış renin salgılanması, üreteral obstrüksiyon, parankimal bası varlığı, arteriyovenöz fistül ve polisitemi düşünülmelidir (23,24,25). RHK'lı hastaların %37'sinde yükselmiş plazma renin seviyeleri saptanmıştır (26,27,28). Neoplastik proksimal tübül hücrelerinin renin salgıladığı immüno-histokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (22). Bunun yanı sıra lokal renal parankim basısı, subkapsüler hematoma veya büyük tümörler de intrarenal iskemiye sebep olarak renin salınımı artışına sebep olmaktadır (29). Üreteral obstrüksiyonda benzer mekanizmalarla salınımı arttırmaktadır. Bunların yanında nadirde olsa jukstaglomerüler

Endokrin	Nonendokrin
Hiperkalsemi	Amiloidoz
Hipertansiyon	Anemi
Polisitemi	Nöromyopatiler
Nonmetastatik hepatik disfonksiyon	Vaskulopati
Galaktore	Nefropati
Cushing sendromu	Koagülopati
Glukoz metabolizması değişiklikleri	Prostaglandin salınımının artışı

aparatin kendisinden kaynaklanan renin salgılayan tümörlere bağlı olarak hipokalemi ve hiperaldosteronizm görülebilmektedir (30).

Arteriovenöz fistüle bağlı olarak ta hipertansiyon görülmekte olup, mekanizma olarak ise kardiyak output artışına veya fistülün distalindeki iskemiye sekonder renin salınımı artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (23). İlginç bir şekilde bu olguların %70'i kadınlarda görülmektedir ve kural olarak nefrektomi sonrası hipertansiyon düzelmektedir (31). Renin'in potansiyel bir tümör belirteci olarak araştırılmasına rağmen hipertansiyon bir prognostik faktör değildir. Renin seviyesi hipertansiyon derecesi ile korele değildir, ancak nefrektomi sonrası her ikisi de anlamlı oranda gerilemektedir (32). Bu nedenle RHK'daki hipertansiyonun tedavisi nefrektomidir ve nefrektomi sonrası takiplerde %85 hastada hipertansiyonun gerilediği gösterilmiştir (21,33).

#### **Polisitemi**

Polisitemi RHK'li hastaların %1-%8'inde rapor edilmiştir. Bu olgularda polisiteminin serumdaki eritropoietin (EPO) artışının kemik iliğinde eritrosit koloni ünitesinin kırmızı kan hücrelerine farklılaşması sonucu kaynaklandığı düşünülmektedir (34). Normal fizyolojik koşullarda eritropoietin doku hipoksisine sekonder olarak peritübüler renal interstisyel hücrelerden üretilir. Ancak RHK'da EPO %66 oranında tümör hücrelerinden salgılanır (28). Buna ek olarak tümörün basısına ve doku hipoksisine sekonder olarak normal fizyolojik mekanizmayla EPO salınımı da EPO artışına destek sağlayabilir (34). RHK'lı hastaların 2/3'ünde EPO artışı olmasına rağmen sadece %8'inde eritrositöz görülür. Bu durum tümör hücrelerinin inaktif EPO salgıladığını akla getirmektedir (35). Gerçekten de RHK'lı hastalarda anemi eritrositozdan daha fazla görülmektedir. Kötü nutrisyonel durum ve kronik hastalık varlığı bu hastalardaki aneminin iki majör sebebidir. Demir bağlayıcı bir protein olan laktoferinin RHK'da artışı aneminin sebepleri arasında sayılabilir (36). RHK'li hastalarda yükselmiş EPO seviyesinin yaygınlığı, potansiyel tümör belirteci olarak araştırılmasına yol açmıştır. Ancak bugüne kadar prognostik önemi gösterilememiştir. Organa sınırlı hastalığı olanlarda nefrektomi sonrası seviyesi hızla azalırken, metastatik hastalığı olanlarda ise nefrektomi sonrası yükseklik devam eder. Benzer şekilde tümör nüksünde de EPO seviyelerinde artış görülür (37). Bu nedenle EPO bazı vakalarda terapotik tedavi belirteci olarak düşünülebilir.

#### **Nonmetastatik Hepatik Disfonksiyon**

1961'de Stauffer RHK'lı hastalarda karaciğerde metastaz olmadan hepatik disfonksiyonu tanımlamıştır. Bu anormallikler nefrektomi ile düzelmekte ancak hastalık rekürrensile tekrar görülmektedir (38). Hastaların %3-%20'sinde görülen bu hepatik semptom ve bulguların hepsi Stauffer sendromu olarak adlandırılır. Stauffer sendromunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı düşüncelere göre; tümör hücrelerinden salınan hepatotoksin ve lizozomal enzimler, hepatik katepsin ve fosfatazları stimüle ederek hepatosellüler hasara yol açmaktadır (39,40). İkinci bir teoriye göre; tümör hücrelerinden salınan hepatotoksinler immün sistem aktivasyonu sağlayarak T hücrelerinin lokal olarak karaciğerde infiltrasyonu ve hepatosit hücre antijenlerine karşı antikor üretimi ile hepatosit hasarı oluşturduğu düşünülmektedir (39). Yine RHK hücreleri tarafından üretilen aberran IL-6'nın

hepatik proteinlerin stimülasyonuna yol açarak Stauffer sendromunda rolü olduğu yönünde ipuçları mevcuttur (41). Hangi mekanizmayla olursa olsun bu duruma yönelik karaciğer biyopsisi yapıldığında biyopsi materyalinde lenfositik infiltrasyon ile yaygın hepatit ve bilier obstrüksiyon olmadan hepatosellüler dejenerasyon görülmektedir (42).

Klinik olarak hastalar hepatosplenomegali, ateş ve kilo kaybı ile gelirler. Stauffer sendromu olan hastaların neredeyse tümünde serum alkalin fosfataz düzeyinde artış, %67'sinde protrombin zamanında uzama veya hipoalbuminemi ve hastaların %20 ile %30 arasında değişen oranında da artmış serum bilirubin veya transaminaz düzeyleri bulunmaktadır (12). Diğer sık görülen bulgular trombositopeni ve nötropenidir. Tipik belirtileri olan ateş ve kilo kaybı, karaciğerde nekroz alanları bulunmasına bağlı ortaya çıkmaktadır (18). Karaciğer metastazları dışlanmalıdır. Hastaların %66'sında nefrektomi ile hepatit geriler (43). Non-metastatik karaciğer disfonksiyonu prognostik belirteç olmamasına rağmen tedavi sonrası survey tahmininde hepatik enzim takibi fikir verebilir. Bir yıllık survey; hepatik enzim düzeyi normale dönenlerde %88 iken, enzim düzeyi yükselenlerde ise %26'ya düşmektedir (44). Benzer şekilde hepatik enzim düzeyi normale dönmeyen hastaların %90'ında klinik olarak saptanabilecek metastatik hastalık gelişmiştir (45).

#### **Konstitüsyonel Semptomlar**

Olguların yaklaşık 1/3'ünde ateş, yorgunluk ve kilo kaybı ilk semptomlar olarak görülmektedir (26). Ateş hastaların %20-%30 kadarında görülürken, %2 hastada tek başvuru şikayetidir (46). RHK'da görülen konstitüsyonel semptomlara sitokinlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu hastalarda yağ metabolizmasında ve iştah kontrolünde görevli olan TNF- $\alpha$ 'nın arttığı bilinmektedir. Ek olarak, IL-6'nın potansiyel pirojen olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Son olarak IL-1, interferonlar ve prostoglandinlerin konstitüsyonel semptomlarla ilgili olabileceği değerlendirilmiştir. Non-metastatik konstitüsyonel semptomların en etkili tedavisi nefrektomidir. Organa sınırlı hastalıkta nefrektomi sonrası ateş geriler ancak rekürrens durumunda tekrar başlar. Konstitüsyonel semptomların tanıdaki varlığının veya tedavi sonrası gerilemesinin prognoza etkisi tam olarak gösterilememiştir (47).

#### **Çeşitli Endokrin Anomaliler**

Renal hücreli karsinom ile ilgili birçok endokrin anomali saptanmıştır. Serum  $\beta$ -Hcg artışı, ACTH artışı ve bunlara bağlı gelişen klinik belirtiler olarak galaktore, Cushing hastalığı, hipo/hiperglisemi sayılabilir. B-HCG'nin erişkin bir erkekte veya gebe olmayan bir kadındaki artışı durumunda malign bir durumun olabileceği düşünülmelidir. RHK'lı hastaların %6'sında yükselmiş serum  $\beta$ -Hcg düzeyi saptanmıştır. Serum Hcg seviyesi ile tümör grade, evre veya survey arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (48,49). Birçok neoplastik sendromda olduğu gibi nefrektomi sonrası seviyesi azalmakta ve hastalık rekürrensi durumunda ise seviyesi artmaktadır (17,48). RHK hastalarında glikoz metabolizmasında da birtakım değişiklikler saptanmıştır. Çoğu hastada nefrektomi sonrası bu bozukluklar ortadan kalkmaktadır. Bu semptomlar tümör hücrelerinden birtakım hormonların salgılanabileceği fikrini akıllara getirmiştir ve yapılan çalışmalarda tümör ekstralarında insülin ve glukagon hormonlarına rastlanılmıştır (50). Glukoz intoleransı olan, kabızlığı olan ve enteroglukagon seviyesi

artmış olan bir grup hastada yapılan bir çalışmada klinik olarak lokalize RHK saptanmıştır ve nefrektomi sonrası enteroglukagon seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir (51). Tümör dokusunun immünohistokimyasal incelemesinde enteroglukagon salgıladığı tespit edilmiştir. 1961'de Mayo Klinikte yapılan bir çalışmada RHK ile Cushing sendromu arasında bir ilişki saptanmıştır. Tüm neoplaziler arasında RHK'nın Cushing sendromuna neden olma oranı %2 olarak bulunmuştur. Nadirde olsa RHK'da Cushing sendromu görülmesinin nedeni tümör dokusu tarafından salınan proopiomelanokortinin ACTH'ya dönüşümü sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalardaki ektojik ACTH salınımı adrenal bezden kortizol salınımına neden olmaktadır. Yine bu hastalarda görülen diffüz adrenal hiperplazi bu hipotezi desteklemektedir (52). Nefrektomi ile birlikte parsiyel adenalektomi tüm olgularda semptomların gerilemesini sağlamaktadır. ACTH seviyesinin artışı hastalık progresyonunun bir göstergesi olabilir (53). Bu hastalara uygulanacak cerrahi sonrası gelişebilecek Addison krizi preop değerlendirilmelerde akılda tutulmalıdır. Galaktore ve serum prolaktin artışı iki olguda saptanmıştır. Erkeklerde veya gebelerde olmayan bir bayanda görülen prolaktin yüksekliği durumunda malignensi akla getirilmelidir. Bir olgu sunumunda RHK ve galaktore olan hastada nefrektomi sonrası galaktore ve serum prolaktin seviyesinin gerilediği görülmüştür. Bu hastalarda tümör hücreleri üzerinde yapılan immünolojik çalışmalarda antiprolaktin antikörlerle çapraz reaksiyon veren mediatörler saptanmıştır (54).

#### **Diğer Non-endokrin Paraneoplastik Sendromlar**

Bu sendromlar çok nadir görülmektedir ve mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır. Amiloidoz RHK ile birlikte görülen nadir bir paraneoplastik sendromdur. RHK ile birlikte görülen amiloidozun mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte; tümör hücresi veya tümör nekrozu ile immün sistemin uzun süreli stimülasyonuna sekonder ortaya çıkabilir (55). Amiloidozda semptomlar amiloidlerin organlarda çökmesine bağlı oluşur. En sık kilo kaybı, zayıflık ve senkop görülür. Non-metastatik RHK hastalarında nöromyopati olgu sunumu düzeyinde görülmektedir. Nöromyopatinin şiddeti nonspesifik myaljiden bilateral frenik sinir paralizisine kadar uzanmaktadır. Bir olguda Amyotrofik lateral sklerozun (ALS) nefrektomi sonrası gerilediği rapor edilmiştir (56). Bu hastalarda tümör hücreleri tarafından nöromyopatiye neden olan bir madde salgılandığı düşünülmektedir. Ancak bu tür olguların azlığı nedeniyle henüz mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Yine RHK ile birlikte görülen lökositoklastik vaskülit, hafif zincir nefropatisi, ekstramembranöz glomerulonefritler ve koagülopatiler tanımlanmıştır. Benzer şekilde prostoglandinler, fibroblast büyüme faktörleri ve AFP ile ilgili anomaliler de rapor edilmiştir (57).

#### **Sonuç**

Paraneoplastik sendromlar; tümör dokusunun aberran hücresel aktivitesinin klinik yansımasıdır. Neoplastik hücreler gen düzeyinde transformasyona uğramaktadır. Buna ek olarak genetik transformasyon sonrası otopik ve heterotopik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu maddelerin salınması ve salınması sonunda görülen durumlar paraneoplastik sendromlar olarak adlandırılmaktadır. Normal fizyolojik koşullar altında böbrek çeşitli endokrin (eritropoietin ve renin üretimi) ve metabolik (kalsiyum

metabolizmasının düzenlenmesi) işlevleri yürütmektedir. RHK'da, bu işlevlerde bozulmalar ve düzensizlikler meydana gelmektedir. Ayrıca, genellikle böbrek tarafından üretilmeyen maddelerin üretimi de görülmektedir. Yukarıda tartışıldığı gibi, lokalize RHK ile ilgili paraneoplastik sendromların kesin tedavisi nefrektomidir. RHK ile ilgili paraneoplastik sendromlar cerrahi müdahaleye veya sistemik tedaviye ihtiyaç duyar ve hiperkalsemi hariç diğerlerinde medikal tedavilerin faydası henüz kanıtlanmamıştır.

Başlangıçta hasta değerlendirilirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Nefrektomi sonrası hasta yakın takip edilmelidir. Buna ek olarak, bir önceki Paraneoplastik sendromun tekrarlaması durumunda olası hastalık ilerlemesi akla getirilmelidir. RHK ile ilgili paraneoplastik sendromların mekanizmalarının araştırılması ileride gelişmiş tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunmasına yardımcı olabilir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

#### **Kaynaklar**

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403.
2. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101:949-958.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
4. Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int* 2001;88:818-824.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.
6. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-1631.
7. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994;51:203-205.
8. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78-83.
9. Ritchie AW, Chisholm GD. The natural history of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1983;10:390-400.
10. Qi J, Shen PU, Rezuze WN, et al. Fine needle aspiration cytology diagnosis of renal medullary carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:735-739.
11. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2004;4:163-170.
12. Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158-171.
13. Altundag O, Altundag K, Gunduz E. Interleukin-6 and C-reactive protein in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1044-1045.
14. Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990;17:10-15.
15. Pepper K, Jaowattana U, Starsiak MD, et al. Renal cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med* 2007;22:1042-1046.
16. Massfelder T, Lang H, Schordan E, et al. Parathyroid hormone-related protein is an essential growth factor for human clear cell renal carcinoma and a target for the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004;64:180-188.
17. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Intern Med* 1973;78:39-45.

18. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216-222.
19. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:962-969.
20. Goldberg RS, Pilcher DB, Yates JW. The aggressive surgical management of hypercalcemia due to ectopic parathormone production. *Cancer* 1980;45:2652-2654.
21. Kirchner FK, Braren V, Smith C, et al. Renal carcinoma discovered incidentally by arteriography during evaluation for hypertension. *J Urol* 1976;115:643-645.
22. Ram MD, Chisolm GD. Hypertension due to hypernephroma. *Br Med J* 1969;4:87-88.
23. Dahl T, Eide I, Fryjordet A. Hypernephroma and hypertension. *Acta Med Scand* 1981;209:121-124.
24. Howlett SA, Caranasos GJ. Metastatic renal cell carcinoma producing arteriovenous shunt. *Arch Intern Med* 1970;125:493-495.
25. Fichman M, Bethune J. Paraneoplastic syndrome: effects of neoplasm on renal electrolyte function. *Ann N Y Acad Sci* 1974;230:448-451.
26. McDougal WS, Garnick MB. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Editörler Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1995. sayfa. 154-159.
27. Lindop GB, Fleming S. Renin in renal cell carcinoma: an immunocytochemical study using an antibody to pure human renin. *J Clin Pathol* 1984;37:27-31.
28. Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, et al. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977;117:433-438.
29. Pollack HM, Popky GL. Roentgenographic manifestations of spontaneous renal hemorrhage. *Radiology* 1974;110:1-6.
30. Pedrinelli R, Graziadei L, Taddei S, et al. A renin secreting tumor. *Nephron* 1987;46:380-389.
31. Lopez-Majano V, Danckers U, Sullivan JD, et al. Renal cell carcinoma presenting as systemic hypertension of sudden onset. *Int Surg* 1975;60:491-495.
32. Odell WD. Paraendocrine syndromes of cancer. *Adv Intern Med* 1989;34:325-351.
33. Malonado JE, Sheps SG, Bernatz PE, et al. Renal arteriovenous fistula: a reversible cause of hypertension and heart failure. *Am J Med* 1964;37:499-501.
34. Erslev A. Erythropoietin coming of age. *N Eng J Med* 1987;316:101-103.
35. Sherwood JB, Burns ER, Shouval D. Stimulation by cAMP of erythropoietin secretion by an established human renal cell carcinoma cell line. *Blood* 1979;69:1053-1057.
36. Loughlin KR, Gittes RF, Partridge D, et al. The relationship of lactoferrin to the anemia of renal cell carcinoma. *Cancer* 1987;59:566-571.
37. Murphy GJ, Kenny GM, Mirand EA. Erythropoietin levels in patients with renal tumors or cysts. *Cancer* 1970;26:191-194.
38. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961;40:694.
39. Eddleston ALWF. Immunology and the liver. In: *Clinical Immunology*. editörler Parker CW. Philadelphia, PA: Saunders; 1980. sayfa 1009-1025.
40. Coukos WS, Kozlowski JM, Bauer KD, et al. Induction of nonmetastatic hepatic dysfunction (Stauffer's Syndrome) by a human sarcomatoid renal cell carcinoma in athymic mice. *J Urol* 1986;135:322-328.
41. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyao N, et al. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;148:1778-1782.
42. Hanash KA. The nonmetastatic hepatic dysfunction syndrome associated with renal cell carcinoma (hypernephroma): Stauffer's syndrome. In: *Renal Tumors: Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumors*. Editörler Kuss R, Khoury S, Murphy GP, et al. New York, NY: Liss; 1982. sayfa 301-316.
43. Walsh PN, Kissane JM. Non-metastatic hypernephroma with reversible hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 1968;122:214-222.
44. Lemmon WT Jr, Holland PV, Holland JM. The hepatopathy of hypernephroma. *Am J Surg*. 1965;110:487-491.
45. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Intern Med* 1973;78:39-45.
46. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. *Semin Nephrol* 1987;7:123-130.
47. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742-1746.
48. Paolucci R, Delledonne V, Balaban C, et al. Cancer of the kidney. Natural history and staging. *Arch Int Med* 1981;55:671-678.
49. McCloskey BG, O'Connor FA. Gonadotropin secreting carcinoma of the kidney. *Int J Med Sci* 1982;151:283-284.
50. Pavelic K, Popovic M. Insulin and glucagon secretion by renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48:98-100.
51. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, et al. Endocrine tumor in kidney affecting small bowel structure, motility and absorptive function. *Gut* 1971;12:773-782.
52. Riggs BL, Sprague RG. Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease. *Arch Intern Med* 1961;108:841-849.
53. Bartuska DC. Humoral manifestations of neoplasms. *Semin Oncol* 1975;2:405-407.
54. Turkington RW. Ectopic production of prolactin. *N Engl J Med* 1971;285:1455-1461.
55. Rosenblom SL. Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. *J S C Med Assoc* 1987;83:375-378.
56. Evans BK, Fagan C, Arnold T, et al. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990;40:960-962.
57. Mydlo JH, Bard RH. Analysis of papillary renal adenocarcinoma. *Urology* 1987;30:529-534.