

# Renal hücreli karsinomda radyoterapi

Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

## ABSTRACT

Surgical resection is the only curative treatment for renal cell carcinoma (RCC). The risk of local failure is low when total resection is performed. Although adjuvant treatment had no proven efficacy it may be added in case of high-grade, locally advanced lesions, or lymph node metastasis, or positive surgical margins since the risk of loco-regional or distant failure is high. Radiotherapy (RT) can be applied with neoadjuvant (preoperative), adjuvant (postoperative), or palliative intent in RCC. Historically, several retrospective series suggested a clinical benefit to adjuvant radiation therapy. However one must be careful when interpreting these results due to the predated modern staging, surgery, and radiation-therapy technologies used, variabilities in patient selection and treatment modalities. Some authors described theoretic benefits of preoperative radiation therapy, such as tumor shrinkage, increased resectability, and fewer distant metastases because of lessened intraoperative seeding. Since there are a few prospective randomized studies, the role of preoperative or postoperative RT in RCC is controversial.

## ÖZET

Renal hücreli karsinom(RCC) için tek küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Her ne kadar adjuvan tedavilerin kanıtlanmış etkisi yoksa da, yüksek gradeli, lokal ileri veya lenf nodu metastazı olan vakalarda, ya da lokal veya uzak yerde tekrar edebilecek cerrahi sınır pozitifliği olan vakalarda tedaviye eklenebilir. Bir çok, retrospektif yapılmış çalışmalarda radyoterapinin adjuvan olarak verilmesinin yararı geçmişte söylenmiştir. Ama bu sonuçlar değerlendirilirken, günümüzdeki modern evreleme, cerrahi teknik ve radyoterapi teknolojileri yönünden ve bu çalışmalardaki hasta seçiminin ve tedavi metotlarının değişkenliğinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Bazı otörler ameliyat öncesi kitle küçülmesi, cerrahi rezeksiyonun kolaylaşması ve daha az görülen uzak metastaz ve ameliyat sırası tümör ekiminin az olması gibi nedenler ileri sürerek ameliyat öncesi radyoterapinin teorik yararlarından bahsetmişlerdir. Günümüzde çok az randomize prospektif çalışma yapılmış olması nedeni ile, RCC'de ameliyat öncesi veya sonrası radyoterapinin rolü tartışmalıdır.

**R**enal hücreli karsinomda (RCC) cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavi seçeneğidir. Total rezeksiyon uygulanan olgularda lokal başarısızlık riski düşüktür. Adjuvan tedavilerin ispatlanmış yararı yoktur. Ancak yüksek dereceli, lokal ileri veya lenf nodu metastazı yapmış tümörlerde, cerrahi sınır pozitifliğinde lokal-bölgesel nüksler ve uzak metastazlar daha sık görüleceğinden adjuvan tedaviler eklenebilir.

Radyoterapi (RT) RCC'de neoadjuvan (preoperatif), adjuvan (postoperatif) veya palyatif amaçlarla uygulanabilir. Tarihsel retrospektif serilerde adjuvan RT'nin klinik yararı olduğu belirtilmektedir. Ancak bu çalışmaları değerlendirirken modern evreleme, cerrahi ve RT teknolojilerinin kullanılmadığını, olgu seçimi ve uygulanan tedaviler arasında farklılıklar olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Bazı çalışmalarda preoperatif RT'nin tümörü küçülterek ameliyatla çıkarılabilirliği arttırdığı, intraoperatif ekimi azaltarak uzak metastazları azalttığı yönündeki yararlarından bahsedilmektedir. Bu konularla ilgili az sayıda prospektif randomize çalışma bulunduğundan, gerek preoperatif gerekse postoperatif RT'nin yeri tartışmalıdır.

## Preoperatif RT

Preoperatif RT'nin teknik olarak çıkartılmayacak kadar büyük tümörleri küçülterek, fibroze yol açıp tümör kapsülünü kalınlaştırarak

**Tablo 1.** RCC'da preoperatif RT çalışmalarının sonuçları

Çalışmacı	Olgu sayısı	Tedavi	RT dozu (Gy/tx)	5 yıllık sağkalım oranı (%)
Riches (2)	685	Cerrahi		30
	131	RT+Cerrahi	-	49
Van der Werf-Messing (3,4)	85	Cerrahi		50
	89	RT+Cerrahi	30/15	45
Juusela (5)	44	Cerrahi		63
	38	RT+Cerrahi	33/15	47

ve küçük kan damarlarında skleroz oluşturarak tümörün çıkartılmasını kolaylaştırdığı belirtilmektedir (1).

Riches ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında preoperatif RT uygulanan 131 olguda 5 yıllık sağkalım %49, yalnız cerrahi uygulanan 685 olguda %30 olarak bildirilmiştir (2).

Preoperatif RT'nin rolünü araştıran iki prospektif çalışma bulunmaktadır. Van der Werf-Messing 126 olguyu yalnız nefrektomi ve preoperatif radyoterapi (15 fraksiyonda 30 Gy) sonrası nefrektomi kollarına randomize etmiştir (3). Preoperatif RT özellikle intrarenal veya ekstra-

renal ven invazyonu, lenf damarı invazyonu olan, lokal ileri evre tümörlerde tam rezeksiyon oranını arttırmıştır. Bu tümörlerde tam rezeksiyon uygulandığında sağkalım daha iyi bulunmuş, ancak beşinci yılda sağkalımdaki fark ortadan kalkmıştır (4).

Juusela ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında, 38 olguya preoperatif RT (15 fraksiyonda 33 Gy) ve cerrahi, 44 olguya yalnız cerrahi uygulanmıştır (5). Preoperatif RT kolunda 5 yıllık sağkalım %47, cerrahi kolunda %63'tür. Preoperatif RT 5 yıllık prognozu iyileştirmemiştir. Araştırmacılar bu sonuçlarla preoperatif RT'nin rutin endikasyonu olmadığını, seçilmiş olgularda faydalı olabileceğini, ancak bu seçimin zor olduğunu belirtmişlerdir. Tablo 1'de preoperatif RT çalışmalarının özeti gösterilmiştir.

### Postoperatif radyoterapi

RCC'de postoperatif RT'nin rolü de retrospektif ve prospektif çalışmalarla araştırılmıştır.

Rafla'nın randomize olmayan retrospektif çalışmasında postoperatif RT uygulanan 94 olguda 5 yıllık sağkalım %56, yalnız nefrektomi uygulanan 96 olguda %37'dir (6). Daha sonra hasta sayısı artırılarak güncellenen sonuçlarda postoperatif RT uygulanan 105 olguda 5 yıllık sağkalım %38, yalnız nefrektomi uygulanan 135 olguda %18 olarak bildirilmiştir (7).

Finney'in 100 olguluk psödorandomize serisinde (randomizasyon doğum tarihlerinin çift veya tek olmasına göre yapılmış) RT eklenmesinin (25 fraksiyonda 55 Gy) uzak metastazı, lokal nüksü ve sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir (8). Randomizasyonun kör yapılmamış olması veya risk faktörlerine göre tabakalandırılmamış olması nedeniyle bu sonuçları yorumlamak güçtür.

Kopenhag Böbrek Kanseri Çalışma Grubu'nun 1979-1984 yılları arasında yürüttüğü prospektif randomize çalışmasında 33 olguya nefrektomi, 32 olguya nefrektomi ve

*“Bu da postoperatif RT'nin lokal nüks riski yüksek, kötü prognostik faktörlere sahip olgularda yararlı olabileceğini, erken evre tümörlerde ise yalnız cerrahi ile lokal kontrol oranları yüksek olduğundan RT'nin ek katkısı olmayacağını düşündürmektedir.”*

**Tablo 2.** RCC'de postoperatif RT çalışmalarının sonuçları

Çalışmacı	Olgu sayısı	Tedavi	RT dozu (Gy/fx)	RT komplikasyonu (%)	Lokal nüks (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Rafla (6)	96	Cerrahi			25	37
	94	Cerrahi+RT	?	?	7	56
Finney (8)	49	Cerrahi			Yararı yok	51
	51	Cerrahi+RT	55/25	>20	48	45
Kjaer (9)	33	Cerrahi			48	62
	32	Cerrahi+RT	50/20	44	37	38
Stein (11)	63	Cerrahi			10	40
	56	Cerrahi+RT	46/23	5	30	50
Kao (12)	12	Cerrahi			0	62
	12	Cerrahi+RT	45/25	0	0	75

postoperatif RT (20 fraksiyonda 50 Gy) uygulanmıştır (9). Nüks oranı iki grupta fark olmaksızın %48, 5 yıllık sağkalım yalnız nefrektomi uygulananlarda %62, nefrektomi ve postoperatif RT uygulananlarda %38'dir. RT'den ortanca 5 ay sonra olguların %44'ünde mide, duodenum veya karaciğer komplikasyonuna rastlanmış, bu komplikasyonlar nedeniyle RT uygulanan olguların %19'u kaybedilmiştir. Araştırmacılar postoperatif RT'nin nüks ve sağkalım üzerine olumlu etkisi olmadığı, ayrıca RT'nin kabul edilemeyecek oranda komplikasyona yol açtığı sonucuna varmışlardır.

Prospektif çalışmalarda postoperatif RT'nin yararının gösterilememesi kötü hasta seçim kriterleri ve RT tekniklerine bağlı olabilir. Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezinin verilerinde radikal nefrektomi uygulanan 172 olguda lokal nüks oranı %5 olarak bildirilmektedir (10). Bu serideki hastaların çoğu T1-T2 tümürlü olgulardır. Oysa lenf nodu metastazı veya cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda lokal nüks oranları %21'dir. Bu da postoperatif RT'nin lokal nüks riski yüksek, kötü prognostik faktörlere sahip olgularda yararlı olabileceğini, erken evre tümörlerde ise yalnız cerrahi ile lokal kontrol oranları yüksek olduğundan RT'nin ek katkısı olmayacağını düşündürmektedir.

Cerrahi sonrası lokal nüks riski yüksek olgularda postoperatif RT'nin rolünü araştırılan üç retrospektif çalışma vardır (11-13). Stein'in çalışmasında nefrektomi yapılan 147 olgunun 56'sına ortanca 46 Gy RT uygulanmıştır (11). RT uygulananlarda 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %50 ve %44, RT uygulanmayanlarda %40 ve %32'dir. Onaltı olguda tümör yatağı, 3 olguda cerrahi skarda nüks gelişmiştir. Evrelere göre incelendiğinde T3N0M0 olgularda lokal nüks oranının RT almayanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (%10'a karşılık %37; p<0.05). Çalışmacılar postope-

ratif RT'nin özellikle T3N0M0 olgularda lokal nüksü azalttığını, cerrahi skarın da RT sahasına dahil edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

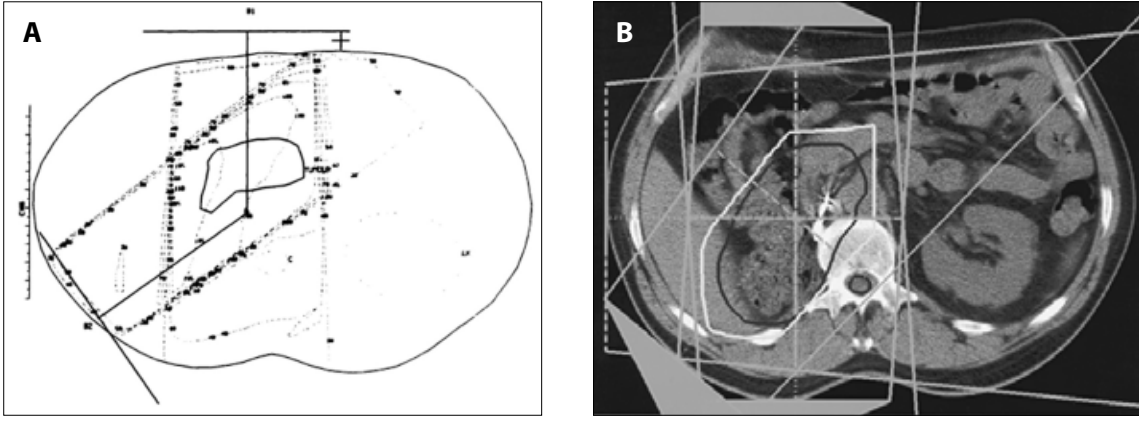
Kao ve arkadaşlarının çalışmasında postoperatif RT uygulanan 12 olgu ile yalnız nefrektomi uygulanan 12 olgu karşılaştırılmıştır (12). RT uygulanan olguların hiçbirinde (6 olguda cerrahi sınır pozitifliğine rağmen) lokal bölgesel nüks gelişmezken, RT uygulanmayanlarda 5 yıllık lokal başarısızlık oranı %30'dur (p<0.01). Beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranları RT uygulanan ve uygulanmayanlarda sırasıyla %75 ve %62'dir.

Gez'in çalışmasında 86 olguya radikal nefrektomi sonrası ortanca 46 Gy RT uygulanmıştır (13). Olguların %37'sinde lokal veya sistemik başarısızlık gelişmiştir (%84 yalnız sistemik, %16 lokal ve sistemik). On yıllık hastaliksiz ve genel sağkalım oranları sırasıyla %40 ve %42'dir. Renal damarların invazyonu ve evre sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Bir olgu karaciğer yetmezliğine bağlı kaybedilmiştir. Çalışmacılar hem sağkalımı etkilemediğinden, hem de toksisiteye yol açtığından postoperatif RT'yi önermemektedirler. Postoperatif RT çalışmalarının sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuçta hem retrospektif hem de prospektif çalışmaların verilerine dayanarak RT'nin RCC'de rezeke edilemeyen tümörlerde, cerrahi sonrası gros veya mikroskopik kalıntı olması durumunda uygulanabileceği, lokal nüks oranlarını düşürse de sağkalıma katkısı olmadığı söylenebilir. Tüm bunların dışında lokal ileri veya nüks hastalıkta intraoperatif RT, stereotaktik vücut RT'si gibi farklı RT uygulamalarıyla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

### Intraoperatif radyoterapi (IORT)

IORT operasyon sırasında, abdominal kavite kapatılmadan önce elektron veya ortovoltaj



**Şekil 1.** Farklı açılar kullanılarak oluşturulmuş tedavi sahaları (A: ön ve sağ arka oblik sahalar; B: ön, arka, sağ yan ve sağ arka oblik sahalar)

ışınlarla uygulanan RT yöntemidir. Avantajları operasyon yatağının doğrudan görülmesi, cerrahın yüksek riskli yerleri anında belirlemesi, kullanılan ışın penetrasyonunun daha yüzeysel olması nedeniyle derinde yerleşen normal dokuların korunması, RT'ye hassas normal organların ışın sahasından uzaklaştırılabilmesiyle toksik etkilerin azaltılmasıdır. Tek fraksiyonda 20-30 Gy gibi radyobiolojik eşdeğeri çok yüksek dozlar uygulanır. Dezavantajı büyük damarlar ve sinirler gibi bazı normal dokuların sahadan uzaklaştırılmaması sonucu ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasıdır.

RCC'de lokal ileri veya nüks hastalıkta IORT uygulamaları Mayo Klinik, Pamplona ve Heidelberg Üniversitesinde yapılmıştır. Mayo Klinik'ten Frydenberg ve arkadaşları nefrektomi sonrası 6'sı nüks etmiş, 2'si lokal ileri RCC'li 8 olguya 45-50.4 Gy eksternal RT ardından tekrar cerrahi ve 10-25 Gy IORT uygulamışlardır. Lokal ileri hastalıklı 2 olgu 15 ve 50. aylarda, lokal nükslü 6 olgunun ikisi 29. ve 42. aylarda hastaliksız olarak izlenmiştir. Lokal-bölgesel kontrol oranı %87,5'tir (14). Mayo Kliniğin IORT serisinin güncel sonuçlarında genitoüriner malignitesi olan 49 olguya eksternal RT ve rezeksiyona destek olarak IORT uygulanmıştır. Yirmi sekizi RCC'li olan olgularda 5 yıllık lokal kontrol %90, 3 yıllık uzak metastazsız sağkalım %28'dir.

Pamplona serisinde lokal ileri (8 olgu) ve lokal nükslü (3 olgu) RCC'li 11 olguya mak-

simum cerrahi rezeksiyonu takiben IORT uygulanmıştır (15). Daha sonra 7 olguya 30-45 Gy eksternal RT uygulanmıştır. Ortanca 8 aylık takipte lokal kontrol oranı %82'dir.

Heidelberg'in çalışmasında üçü primer, 8'i lokal nükslü 11 olguya maksimum rezeksiyon, IORT (12-20 Gy), ve postoperatif RT (40 Gy) uygulanmış, 24 aylık ortanca izlemede lokal nüks gelişmemiş, ancak olguların %45'inde uzak metastaz ortaya çıkmıştır (16). Üç yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %47 ve %34'tür.

### **Stereotaktik Vücut Radyoterapisi ("Stereotactic Body Radiotherapy"-SBRT)**

Hedef volüme kesin bir doğrulukla, yüksek dozda, tek veya birkaç fraksiyonda konformal RT uygulayan bir yöntemdir. Konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında ablatif yüksek dozlar uygulanabildiğinden etkinliği daha fazla, fraksiyon dozu da yüksek olduğundan radyobiolojik olarak daha avantajlıdır, tedavi sayısı daha azdır, hedef dokunun hemen ötesinde, normal dokularda hızlı bir doz düşümü sağlanır. Hastanın immobilizasyonu, solunum kontrolü ve hedefin doğru olarak belirlenmesi çok önemlidir.

SBRT ile yüksek fraksiyon dozlarının uygulanmasının RCC'de yararlı olabileceğini düşündüren bazı veriler bulunmaktadır. Beitler ve arkadaşları cerrahi reddeden 9 olguya SBRT ile 5 fraksiyonda 40 Gy uygulamışlardır (17). Ortanca 26,7 aylık izlemede 4 olgu sağdır, olgulardan birinde ipsilateral böbrekte RT sahası dışında nüks gelişirken 8 olguda lokal kontrol sağlanmıştır. Wersall ve arkadaşları ise medikal inopere 8 olguya SBRT ile 5 fraksiyonda 40 Gy uygulamışlardır (18). Yedi olguda lokal kontrol sağlanmış olup medyan sağkalım 58 ayın üzerindedir.

### **Palyatif radyoterapi**

Palyatif RT özellikle RCC'nin beyin, kemik ve yumuşak doku metastazlarında, nüks

veya opere edilemeyen primer kitlenin yol açtığı bası, ağrı, kanama gibi semptomların palyasyonunda uygulanır. Klinik deneyimler RCC'nin semptomatik metastazlarında palyatif RT'nin oldukça iyi subjektif ve objektif yanıt oranları sağladığını göstermiştir.

Halperin ve Harisiadis 1965-1980 yılları arasında RCC'li 35 olguda metastaza bağlı semptom palyasyonu için 60 lokalizasyona RT uygulamışlardır (19). Bunların 36'sı kemik, 14'ü bası yapan kitle, 10'u santral sinir sistemine yöneliktir. RT bitiminden bir ay sonra yapılan değerlendirmede kemik metastazı için yanıt oranı %77, kitle için %64, santral sinir sistemi için %30 bulunmuştur. RT dozu ile palyasyon arasında ilişki tespit edilmemiştir. Ağrıya yanıt veren kemik lezyonlarının %86'sında yanıt hasta ölene kadar devam etmiştir.

Onufrey ve arkadaşları metastatik RCC'li 125 olguya (86 kemik, 12 beyin, 9 medulla spinalis, 18 yumuşak doku metastazı) 20-60 Gy arası palyatif RT uygulamışlar, RT dozu yüksek olduğunda yanıt oranının daha yüksek olduğunu (%65'e karşılık %25), metastatik de olsa bu olgulara daha yüksek RT dozlarının uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır (20).

DiBiase ve arkadaşları metastatik RCC'li 107 olguda 150 lokalizasyona (89 kemik, 16 yumuşak doku, 20 beyin, 9 medulla spinalis, 16 akciğer metastazı) palyatif RT uygulamışlardır (21). Tüm grupta palyasyon oranı %86 olup, %49'unda tam palyasyon elde edilmiştir. Ortanca palyasyon süresi 6 aydır (aralık: 1-150 ay). Çalışmacılar ayrıca hastanın performans durumu ve RT dozu yüksek olduğunda tam yanıt oranının da yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p=0.001).

Wilson ve arkadaşlarının çalışmasında da 78 metastatik olguda 143 bölgeye palyatif RT uygulanmıştır (22). Genel semptomatik yanıt oranı %73 olup bunların %67'si kısmi yanıt şeklindedir. Olguların %38'inde ortanca 425 günlük izlem sonrası semptomlarda progresyon saptanmıştır. En fazla ve en uzun palyasyon kemik metastazlarında sağlanmış,

*"Palyatif RT özellikle RCC'nin beyin, kemik ve yumuşak doku metastazlarında, nüks veya opere edilemeyen primer kitlenin yol açtığı bası, ağrı, kanama gibi semptomların palyasyonunda uygulanır."*

progresyon en çok beyin metastazlarında meydana gelmiştir.

M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde beyin metastazı gelişen 119 olguda tüm kraniuma palyatif RT uygulanmıştır (23). Beyin metastazı gelişmesinden sonra ortanca sağkalım 4,4 aydır. Altı ay, 1 yıl ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %33,6, %16,8 ve %5,9'dur. Metastazın soliter olması, başka uzak metastazın olmaması ve tümör çapının 2 cm'den küçük olması prognozu olumlu yönde etkileyen faktörler olarak bulunmuştur.

Yalnızca kranial RT ile prognozun kötü olması olumlu prognostik faktörlere sahip, seçilmiş olgularda daha yoğun tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Beyin metastazına yönelik operasyon uygulandığında ortanca sağkalım 12 aya, tüm beyin RT'sine stereotaktik radyocerrahi eklendiğinde lokal kontrol oranları %85'in üzerine çıkmaktadır (24-28).

### RT teknikleri

Lokal ileri hastalıkta preoperatif RT volümü primer tümör, renal hiler lenf nodları, paraaortik lenf nodları ve tümörün vasküler yayılımını içermelidir. Karaciğer, ince barsak ve medulla spinalis gibi doz sınırlayıcı organ-

ları korumak için BT bazlı üç boyutlu konformal planlamalarla ön-arka, lateral, oblik saha kombinasyonları denenmelidir (Şekil 2). RT planlamalarında karaciğerin %30'unun 36-40 Gy'in üzerinde, karşı böbreğin 20 Gy'in üzerinde, medulla spinalisin 45 Gy'in üzerinde doz almamasına dikkat edilmelidir.

Tümöre yüksek doz verilirken normal dokuların aldığı dozu azaltan diğer bir RT yöntemi yoğunluk ayarlı RT'dir (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT). Bu yöntem üç boyutlu konformal RT'nin daha gelişmiş bir şekli olup her ışın demetinin ayrıca kendi içinde yoğunluğu ayarlanarak gerektiğinde organ içinde farklı bölgelere farklı dozlar uygulanabilir. Ancak batin içi uygulamalarda solunum hareketlerini kontrol eden yöntemleri kullanmadan IMRT uygulanmamalıdır. Preoperatif dozlar 1.8 Gy'lik fraksiyonlarla 45-50.4 Gy'dir. RT bittikten 4-6 hafta sonra operasyon uygulanır. Olanak varsa kalıntı hastalık veya cerrahi sınırların çok yakın olduğu durumlarda ek olarak IORT uygulanmalıdır.

Postoperatif RT cerrahi sonrası lokal nüks riski yüksek olgularda uygulanır. Lokal nüksün en önemli belirleyicileri lenf nodu metastazı ve cerrahi sınır pozitifliğidir. Hedef volüm tümör yatağını, bölgesel lenf nodlarını (hiler,

paraaortik) ve tümörün vasküler yayılımını içermelidir. Cerrahi sırasında yerleştirilen klipler tümör yatağını belirlemede çok yardımcı olur. RT sahasını çok genişletmeyecekse insizyon skarı sahaya dahil edilmelidir, eğer sahayı çok genişletecekse ayrı bir elektron sahasıyla skar ışınlanmalıdır. Çoklu sahalardan 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarla 45-50.4 Gy uygulanır. Kalıntı hastalık varsa sahalara küçültülerek 55-60 Gy'e çıkarılır.

Radikal nefrektomi sonrası nüks gelişen olgularda daha yoğun tedaviler uygulanmalıdır. Eksternal RT ile tümör küçültülüp "debulking" cerrahisi uygulanmalı, imkan varsa IORT de eklenmelidir.

### RT'nin yan etkileri

RT sahası üst abdomen ve kısmi olarak pelvisi içerdiğinden en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, daire ve abdominal krampittir. Sağ böbrek yerleşimli tümörlerde karaciğerin bir kısmı tedavi sahasına gireceğinden RT'ye bağlı karaciğer hasarı gelişebilir. Komplikasyon oranları total doza, fraksiyon dozuna ve RT tekniğine bağlıdır. Modern RT teknikleriyle, dikkatli bir planlamayla bu komplikasyonlar en aza indirgenebilir.

### Kaynaklar

1. Malkin RB. Regression of renal carcinoma following radiation therapy. J Urol 1975;114: 782-3.
2. Riches EW, Griffiths IH, Thackray AC. New growths of the kidney and ureter. Br J Urol 1951;23: 297-356.
3. van der Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. Cancer 1973;32: 1056-61.
4. van der Werf-Messing B, van der Heul RO, Ledebøer RC. Renal cell carcinoma trial. Strahlentherapie (Sonderb) 1981;76: 169-75.
5. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, Oravisto KJ. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. Scand J Urol Nephrol 1977;11: 277-81.
6. Rafla S. Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. Cancer 1970;25: 26-40.
7. Rafla S, Parikh K. Cancer of the Kidney. New York, Thieme-Stratton, 1984; 93-107.
8. Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma-a clinical trial. Br J Urol 1973;45: 258-69.
9. Kjaer M, Iversen P, Hvidt V, Bruun E, Skaarup P, Bech Hansen J, Frederiksen PL. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. A study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Scand J Urol Nephrol. 1987;21: 285-9.
10. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, et al. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. J Clin Oncol 1994;12: 206-212.
11. Stein M, Kuten A, Halpern J, Coachman NM, Cohen Y, Robinson E. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. Radiother Oncol 1992;24: 41-4.
12. Kao GD, Malkowicz SB, Whittington R, D'Amico AV, Wein AJ. Locally advanced renal cell carcinoma: low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. Radiology 1994;193: 725-30.
13. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. Tumori 2002;88: 500-2.
14. Frydenberg M, Gunderson L, Hahn G, Fieck J, Zincke H. Preoperative external beam radiotherapy followed by cytoreductive surgery and intraoperative radiotherapy for locally advanced primary or recurrent renal malignancies. J Urol 1994;152: 15-21.
15. Santos M, Ucar A, Ramos H, Escudé L, Berian JM, Zudaire J, Calvo FA. Intraoperative radiotherapy in locally advanced carcinoma of the kidney: initial experience. Actas Urol Esp 1989;13: 36-40.
16. Eble MJ, Stähler G, Wannenmacher M. IORT for locally advanced or recurrent renal cell carcinoma. Front Radiat Ther Oncol 1997;31: 253-5.
17. Beitler JJ, Makara D, Silverman P, et al. Definitive, high-dose-per-fraction, conformal, stereotactic external radiation for renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2004;27:646-648.
18. Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. Radiother Oncol 2005;77: 88-95.
19. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. Cancer 1983;51: 614-7.
20. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11: 2007-9.
21. DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, et al. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. J Urol 1997;158: 746-9.
22. Wilson D, Hiller L, Gray L, Grainger M, Stirling A, James N. The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15: 400-7.
23. Wrónski M, Maor MH, Davis BJ, Sawaya R, Levin VA. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37: 753-9.
24. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galichich JH. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. Urology. 1996;47: 187-93.
25. Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, Cox RS, Bagshaw MA. Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23: 413-8.
26. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. J Neurosurg. 2003;98: 342-9.
27. Amendola BE, Wolf AL, Coy SR, Amendola M, Bloch L. Brain metastases in renal cell carcinoma: management with gamma knife radiosurgery. Cancer J 2000;6: 372-6.
28. Payne BR, Prasad D, Szeifert G, Steiner M, Steiner L. Gamma surgery for intracranial metastases from renal cell carcinoma. J Neurosurg 2000;92: 760-5.