

## Von Hippel-Lindau Sendromu'nda Böbrek Tümörlerinin Yönetimi: Aynı Soyağacından Bir Aile İle Tek Merkez Deneyimi

The Management of Kidney Tumors in Von Hippel-Lindau Syndrome: Single Center Experience With A Family From Same Pedigree

Selçuk Erdem, Samed Verep, Öner Şanlı, Faruk Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

### Özet

**Amaç:** Genetik temelli herediter böbrek tümörü sendromlarından en sık görüleni Von Hippel-Lindau (VHL) sendromudur. Tekrarlayan böbrek tümörlerinin görüldüğü bu sendromda onkolojik sağkalıma ulaşılırken renal fonksiyonların korunması önem taşımaktadır. Bu çalışmada, VHL sendromlu aynı soyağacından bir aile irdelenerek bu sendromda böbrek tümörlerinin yönetimi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** VHL sendromunun otozomal dominant kalıtıldığı bir ailenin böbrek tümörü nedeniyle Ocak 2005 ve Aralık 2018 tarihleri arasında anabilimdalımızda takip ve/veya tedavi edilen 18 hastası bu çalışmada araştırıldı. Hastalara ait demografik, klinik, onkolojik ve renal fonksiyonel parametreler retrospektif olarak ortaya konuldu. Kansersiz sağkalım, hastaların her iki böbreğinde kist ve/veya tümör olmaması ya da girişim gerektirmeyen 3 cm'den küçük kist ve/veya tümör olması olarak tanımlandı. Kanserle özgü sağkalım, böbrek tümörüne bağlı ölüm; genel sağkalım ise herhangi bir sebepten ölüm olarak tanımlandı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Modification and Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplandı. Hastalar, kuşaklarına göre üç farklı grupta değerlendirildi. Çalışmada incelenen örneklem sayısı düşük olduğu için karşılaştırmalı istatistiksel analiz yapılmadan tanımlayıcı istatistik yöntemler kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların tanı zamanında ortanca yaşı 38 yıl iken; birinci, ikinci ve üçüncü kuşakta sırasıyla 49, 43.5 ve 24 yıl idi. Toplam 10 (%55.6) hastaya 21 böbrek tümörü operasyonu yapılırken;

### Abstract

**Objective:** Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome is the most common genetic-based hereditary kidney tumor syndrome. Preserving renal function is important while obtaining oncological survival at this syndrome in which recurrent kidney tumors exist. In this study, the management of kidney tumors in VHL Syndrome was examined by evaluating a VHL family originated from same pedigree.

**Material and Methods:** In this study, 18 individuals originated from an autosomal dominant inherited VHL syndrome family whose kidney tumors were managed in our department between January 2005 and December 2018 were investigated. The demographics, clinical oncological and renal functional parameters were retrospectively evaluated. Cancer free survival was defined as the absence of cyst or/and tumor in two kidneys or the presence of cyst or/and tumor less than 3 cm those need no intervention. Cancer specific survival was defined as death related to kidney cancer while overall survival was death from any cause other than cancer. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using Modification and Diet in Renal Disease (MDRD) formula. Patients were evaluated in three groups according to their generation. As the number of cases is small, descriptive statistical methods were used without performing any comparative statistical methods.

**Results:** The median patient age at the diagnosis was 38 years and it was 49, 43.5 and 24 years for first, second and third generation, respectively. A total of 21 kidney tumor operations were performed in 10 (55.6%) patients. 14 (66.7%) and

Geliş tarihi (Submitted): 16.02.2019

Kabul tarihi (Accepted): 13.04.2019

### Yazışma / Correspondence

Selçuk Erdem

Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul Tıp

Fakültesi, Cerrahi Monoblok 1.Kat 34390

Çapa/İstanbul

Tel: +90 212 414 20 00 - 31832

E-mail:erdemselcuk1@gmail.com

bunların 14'ü (%66.7) nefron koruyucu parsiyel, 7'si (%33.3) radikal nefrektomi idi. Toplam kohort için 10 yıllık kansersiz, kansere özgü ve genel sağkalım sırasıyla %37.3, %84.0 ve %84.0 iken bu parametreler sırasıyla birinci kuşakta %66.7, %66.7 ve %66.7, ikinci kuşakta %40, %90 ve %90, üçüncü kuşakta ise %80, %100 ve %100 idi. Tüm hastaların son takipte eGFR değeri ortanca 61 mL/min/1.73m<sup>2</sup> bulunurken; birinci, ikinci ve üçüncü kuşakta sırasıyla 38, 60 ve 107 mL/min/1.73m<sup>2</sup> idi. Birinci kuşakta 1 (%5.6) renal transplantasyon, ikinci kuşakta 1 (%5.6) hemodiyaliz olmak üzere toplam 2 (%11.1) hastaya renal replasman tedavisi uygulandı.

**Sonuç:** Von Hippel-Lindau sendromunda uygun takip ve tedavi protokolü ile böbrek tümörlerinde onkolojik kontrol sağlanırken renal fonksiyonların replasman tedavilerine gerek kalmayacak düzeyde korunması mümkün görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Von Hippel-Lindau Sendromu, Böbrek tümörü, Tedavi

7 (33.3%) of those operations were nephron sparing partial and radical nephrectomies, respectively. Estimated 10 years cancer free-, cancer specific- and overall survivals for overall cohort were 37.3%, 84.0% and 84.0%, respectively. These outcomes were found 66.7%, 66.7% and 66.7% for first generation, 40%, 90% and 90% for second generation and 80%, 100% and 100% for third generation, respectively. Median eGFR for overall cohort was 61 mL/min/1.73m<sup>2</sup> while it was found 38, 60 and 107 mL/min/1.73m<sup>2</sup> for first, second and third generations, respectively. A total of 2 (11.1%) patients received renal replacement treatment including 1 renal transplantation (5.6%) in first generation and 1 hemodialysis (5.6%) in second generation.

**Conclusion:** With appropriate follow-up and treatment protocols, it seems that sparing renal functions without need for renal replacement treatments is possible while providing oncological control for kidney tumors in Von Hippel-Lindau Syndrome.

**Keywords:** Von Hippel-Lindau Syndrome, Kidney Tumor, Treatment

## GİRİŞ

Genetik temelli böbrek tümörleri, sporadik böbrek tümörlerine göre erken başlangıçlı, multifokal ve rekürren olma eğilimindedir. Bu özelliklerinin yanında, genetik temelli böbrek tümörlerinin bir bölümü herediter (ailesel)'dir ve kuşaklar boyunca aktarılmaktadır. (1) Amerikan Üroloji Derneği 2017'de güncellenen 'Renal Kitle Kılavuzu'nda 46 yaş altında bilateral, multifokal böbrek tümörü görülen veya kişisel ve ailesel hikayesi herediter böbrek tümörü sendromlarını düşündüren hastalarda genetik danışmanlık önermektedir.(2)

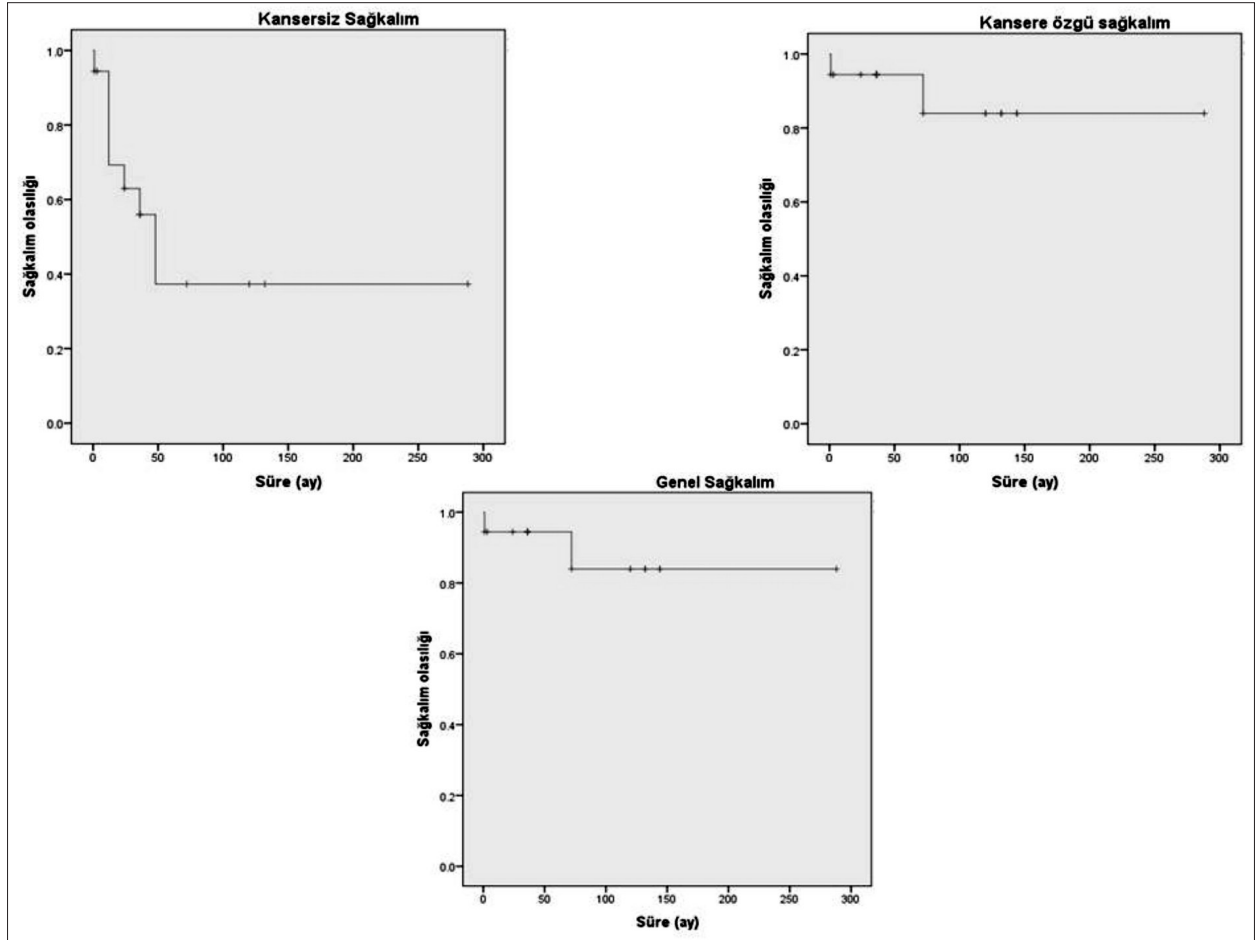
Genetik temelli herediter böbrek tümörü sendromlarından ilk tanımlanmış olanı ve en sık görüleni von Hippel-Lindau (VHL) Sendromudur.(3,4,5) Bu sendrom, 3.kromozomun kısa kolunda bulunan hücreiçi oksijen metabolizmasında rol oynayan tümör süpresör VHL geninin mutasyonu ile ortaya çıkmaktadır. (1) VHL sendromu görülen bireylerin % 80'inde ailede etkilenmiş bir ebeveyn bulunurken; bu hastalarda sendrom otozomal dominant (OD) olarak kuşaklar boyunca aktarılmaktadır. Sendrom, % 20 hastada ise aile hikayesi olmadan de novo mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.(6) Öte yandan, VHL sendromu olmayan sporadik berrak hücreli böbrek hücreli karsinom (bhBHK) vakalarında da % 91'e varan oranlarda bu genin somatik inaktivasyonu (metilasyon kusuru veya mutasyonlar gibi genetik bozukluklara bağlı) tanımlanmıştır.(7)

Von Hippel-Lindau sendromlu bireylerin % 50-70'inde böbrek kisti; % 30'unda bhBHK görülmektedir.(8) Genellikle bilateral, multifokal ve rekürren olan böbrek tümörlerinin ortalama görülme yaşı 39 yıl olarak bildirilmiştir ki, bu yaş sporadik BHK vakalarının görülme yaşından yaklaşık 20 yıl öncedir.(9) Genetik mutasyonu olan bireylerin yaşamları boyunca her bir böbreğinde 600 tümör ve 1100 kist gelişme potansiyeli bulunmaktadır.(10) Sendromik aile bireylerinde böbrek tümörü dışında eşlik eden klinik bulgular görülme sıklığı ile beraber şu şekildedir; retinal hemanjioblastom (% 60), santral sinir sistemi hemanjioblastomu (% 60-80), adrenal feokromasitoma (% 20), pankreatik kist (% 50-60), pankreatik nöroendokrin tümör (% 12), epididim veya salpenks kistleri (% 25-60).(7) Klinik bulgulara göre VHL sendromunun sınıflaması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Von Hippel-Lindau sendromunda morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli unsurların başında BHK'nin yönetimi ve bununla ilişkili renal fonksiyonların genel sağkalıma etkisi gelmektedir. Bu çalışmada, anabilimdalımızda farklı kuşakları takip altında olan bir VHL ailesinin bireyleri irdelenerek bu sendromda böbrek tümörlerine yaklaşım ve sonuçlarının tartışılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Anabilim dalımızda Ocak 2005 ve Aralık 2018 tarihleri arasında 520'si parsiyel nefrektomi 1261'i radikal nefrektomi olmak üzere toplam 1781 böbrek



Şekil 1. Toplam kohortun Kaplan-Meier sağkalım grafikleri

Kaplan-Meier sağkalım analizine göre 10 yıllık kansersiz, kansere özgü ve genel sağkalım parametreleri toplam kohort için sırasıyla % 37.3, % 84.0 ve % 84.0 saptanmıştır.

tümörü operasyonu yapılmıştır. Aynı tarihler arasında 36 (%2.02) hastanın VHL sendromuna bağlı böbrek tümörü nedeniyle opere olduğu tespit edilmiştir. Bu retrospektif çalışmada; VHL sendromunun OD (Otozomal Dominant) kalıtıldığı bir ailenin böbrek tümörü nedeniyle Ocak 2005 ve Aralık 2018 tarihleri arasında anabilim dalımızda takip ve/veya tedavi edilen ardışık üç kuşaktan 18 hastası araştırılmıştır.

Hastalara ait demografik (cinsiyet, tanı anındaki yaş, ailenin kaçınıcı kuşağı olduğu), klinik (böbrek tümörü dışı VHL sendrom bulgusu, böbrek tümörü operasyon tipi [nefron koruyucu parsiyel/radikal nefrektomi]), onkolojik (böbrek tümörü histolojisi, grade ve evresi, sağkalım takibindeki son durum) ve renal fonksiyonel (güncel kreatinin ve tahmini glomerüler filt-

rasyon hızı [eGFR], renal replasman tedavi durumu) parametreler retrospektif olarak ortaya konulmuştur. Aynı operasyonda birden fazla tümöre yönelik girişim yapılan hastalarda patolojik değerlendirme en yüksek gradeli tümör esas alınarak yapılmıştır. Hastalar; her 6 ayda bir böbrek fonksiyonları için serum kreatinin düzeyleri ile, böbrek tümörleri veya kistleri için abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile takip edilmiştir. Ayrıca metastaz riski nedeniyle hastalara yılda bir kez toraks BT yapılmıştır. Kansersiz sağkalım, hastaların her iki böbreğinde kist ve/veya tümör olmaması ya da girişim gerektirmeyen 3 cm'den küçük kist ve/veya tümör olması olarak tanımlanmıştır. Kansere özgü sağkalım, böbrek tümörüne bağlı ölüm; genel sağkalım ise herhangi bir sebepten ölüm

**Tablo 1.** VHL Sendromunun sınıflaması

(6) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

BHK: Böbrek hücreli karsinom, SSS: Santral sinir sistemi

| Sınıflama                           | Klinik Bulgular                                                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Tip 1 (düşük feokromositoma riski)  | BHK, Retinal ve/veya SSS hemanjioblastomu, pankreatik kist, nöroendokrin tümörler |
| Tip 2 (yüksek feokromositoma riski) |                                                                                   |
| Tip 2a (düşük BHK riski)            | Feokromositoma, retinal hemanjioblastom, SSS hemanjioblastomu                     |
| Tip 2b (yüksek BHK riski)           | BHK, Feokromositoma, pankreatik kist, nöroendokrin tümörler                       |
| Tip 2c                              | Sadece feokromositoma                                                             |

**Tablo 2.** Toplam kohortun ve kuşaklara göre hastaların klinik, onkolojik ve renal fonksiyonel bulguları

\*hasta sayısı

Sürekli değişkenler için non-parametrik dağılıma göre ortanca (en düşük-en yüksek) değer, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin yüzdesi; toplam kohort için toplam hasta sayısı üzerinden, kuşaklar için ise her bir kuşağın hasta sayısı üzerinden hesaplandı

| Parametre                                                 | Toplam             | Kuşak 1            | Kuşak 2        | Kuşak 3        |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|
| N                                                         | 18                 | 3                  | 10             | 5              |
| Tanı zamanında yaş (yıl)                                  | 38 (19-60)         | 49 (37-60)         | 43.5 (24-53)   | 24 (19-28)     |
| Erkek / Kadın (n, %)                                      | 12/ 6, 66.7 / 33.3 | 2 / 1, 66.7 / 33.3 | 6 / 4, 60 / 40 | 4 / 1, 80 / 20 |
| Böbrek Tümörü Dışı VHL Bulgusu (n*, %)                    | 13, 72.2           | 1, 33.3            | 9, 90          | 3, 60          |
| Serebellar/Servikal Hemanjioblastom                       | 8                  | 1                  | 6              | 1              |
| Pankreas Kistleri                                         | 8                  | -                  | 6              | 2              |
| Retinal hemanjioblastom                                   | 1                  | -                  | 1              | -              |
| Böbrek tümöründen opere olan hasta (n, %)                 | 10, 55.6           | 2, 66.6            | 7, 70          | 1, 20          |
| Böbrek tümörü operasyonu (n)                              | 21                 | 4                  | 15             | 2              |
| Nefron Koruyucu-Parsiyel                                  | 14                 | 2                  | 10             | 2              |
| Radikal                                                   | 7                  | 2                  | 5              | -              |
| Patolojik Nükleer Grade (n)                               |                    |                    |                |                |
| Grade 1                                                   | 1                  | -                  | 1              | -              |
| Grade 2                                                   | 14                 | 2                  | 10             | 2              |
| Grade 3                                                   | 6                  | 2                  | 4              | -              |
| Patolojik T evresi (n)                                    |                    |                    |                |                |
| T1a                                                       | 8                  | 1                  | 5              | 2              |
| T1b                                                       | 8                  | 2                  | 6              | -              |
| T2a                                                       | 3                  | 1                  | 2              | -              |
| T2b                                                       | 1                  | -                  | 1              | -              |
| T3a                                                       | 1                  | -                  | 1              | -              |
| Takip Süresi (ay)                                         | 54 (1-288)         | 120 (1-144)        | 72 (1-288)     | 36 (18-132)    |
| Sağkalım Parametreleri-10 yıllık(%)                       |                    |                    |                |                |
| Kansersiz Sağkalım                                        | 34.0               | 66.7               | 40             | 80             |
| Kansere Özgü Sağkalım                                     | 88.9               | 66.7               | 90             | 100            |
| Genel Sağkalım                                            | 88.9               | 66.7               | 90             | 100            |
| Renal Replasman Tedavisi (n, %)                           | 2, 11.1            | 1, 33.3            | 1, 10          | -              |
| Hemodiyaliz                                               | 1, 5.6             | -                  | 1, 10          | -              |
| Renal transplantasyon                                     | 1, 5.6             | 1, 33.3            | -              | -              |
| Güncel renal fonksiyon -eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 61 (30-119)        | 38 (33-43)         | 60 (30-96)     | 107 (74-119)   |

**Tablo 3.** Her hastanın klinik, onkolojik ve renal fonksiyonel bulgularının detaylı analizi

\*Operasyonda eksize edilen veya nefrektomi spesmeninde saptanan tümör sayısı

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Modification in Diet and Renal Disease (MDRD) formülü esas alınarak hesaplanmıştır. Kreatinin birimi; mg/dl, eGFR birimi mL/min/1.73m<sup>2</sup>

|                              | Kuşak | Cinsiyet | Yaş<br>Tanda<br>Güncel | Böbrek dışı<br>VHL bulgusu                                                                                         | Böbrek<br>tümörü<br>operasyonları                                  | Histopatoloji<br>Grade, Evre                                | Süre (ay) /<br>Onkolojik<br>takip                                                                                                                                                                                                  | Renal<br>replasman                         | Güncel<br>Kreatinin<br>eGFR     |
|------------------------------|-------|----------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| Hasta 1<br>(İndeks<br>birey) | 2     | Kadın    | 24<br>48               | Opere serebellar<br>Hemanjioblastom<br>Pankreas kisti                                                              | 2018 Sağ NKPN<br>(*8)                                              | RCC, Grade 2, T1a                                           | 288/Sol böbrekte<br>2.8 cm<br>Bosniak 2f kist                                                                                                                                                                                      | Yok                                        | 1.0<br>60                       |
| Hasta 2                      | 1     | Erkek    | 60<br>Ex               | Bilinmiyor                                                                                                         | 1985 İnoperabl<br>metastatik<br>böbrek tümörü                      | Bilinmiyor                                                  | 1/Ex                                                                                                                                                                                                                               | Yok                                        | Bilinmiyor                      |
| Hasta 3                      | 2     | Erkek    | 42<br>54               | Opere serebellar<br>hemanjioblastom<br>Pankreas kistleri                                                           | 2006 Sol RN<br>2010 Sağ<br>NKPN(*2)<br>2016 Sağ NKPN               | RCC, Grade 3, T2a<br>RCC, Grade 2, T1a<br>RCC, Grade 3, T1b | 144/2016 sonrası<br>takipsiz Ekim<br>2018 sağ böbrekte<br>8 cm,<br>sağ renal veni<br>tromboze<br>eden ve vena kavaya<br>ulaşan<br>klinik T3b tümör,<br>hedefe<br>yönelik tedavi<br>başlandı.<br>Sonrasında cerrahi<br>planlanacak. | Yok                                        | 1.8<br>42                       |
| Hasta 4                      | 1     | Kadın    | 49<br>61               | -                                                                                                                  | 2008 Sol NKPN<br>2009 Sağ NKPN                                     | RCC, Grade 2, T1b<br>RCC, Grade 3, T1b                      | 144/Bilateral<br>multipl<br>böbrek kistleri                                                                                                                                                                                        | Yok                                        | 1.6<br>33                       |
| Hasta 5                      | 2     | Erkek    | 31<br>42               | Pankreas kistleri                                                                                                  | 2008 Sağ NKPN<br>2009 Sol RN (*4)<br>2014 Sağ RN (*7)              | RCC, Grade 2, T1a<br>RCC, Grade 2, T2a<br>RCC, Grade 2, T2b | 132/Kansersiz<br>sağkalım                                                                                                                                                                                                          | 6 yıldır<br>diyaliz                        | 2.5<br>30<br>#diyaliz<br>öncesi |
| Hasta 6                      | 1     | Erkek    | 37<br>47               | Opere serebellar<br>hemanjioblastom                                                                                | 2008 Sol RN<br>2011 Sağ RN                                         | RCC, Grade 2, T1a<br>RCC, Grade 3, T2b                      | 132/Kansersiz<br>sağkalım                                                                                                                                                                                                          | 2003<br>diyaliz<br>2012<br>Böbrek<br>nakli | 1.7<br>43                       |
| Hasta 7                      | 2     | Kadın    | 47<br>50               | Opere servikal<br>hemanjioblastom                                                                                  | 2015 Sol NKPN<br>(*2)<br>2017 Sağ NKPN<br>(*7)<br>2018 Sol RN (*2) | RCC, Grade 2, T1b<br>RCC, Grade 1, T1a<br>RCC, Grade 2, T1b | 36/Kansersiz<br>sağkalım                                                                                                                                                                                                           | Yok                                        | 1.0<br>60                       |
| Hasta 8                      | 2     | Erkek    | 48<br>51               | Opere serebellar<br>hemanjioblastom<br>Pankreas kisti<br>Retinal<br>hemanjioblastom<br>(Bilateral görme<br>kayıbı) | 2016 Sol NKPN<br>(*5)<br>2017 SağNKPN                              | RCC, Grade 2, T1b<br>RCC, Grade 2, T1b                      | 36/Sol böbrekte en<br>büyüğü 3<br>cm'lik multipl<br>kistler                                                                                                                                                                        | Yok                                        | 1.43<br>52                      |
| Hasta 9                      | 3     | Erkek    | 24<br>27               | -                                                                                                                  | 2015 Sağ NKPN<br>(*2)<br>2016 Sol NKPN<br>(*3)                     | RCC, Grade 2, T1a<br>RCC, Grade 2, T1a                      | 36/Kansersiz<br>sağkalım                                                                                                                                                                                                           | Yok                                        | 0.9<br>101                      |

|          |   |       |                           |                                                  |                                   |                                        |                                                                                                            |     |            |
|----------|---|-------|---------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|
| Hasta 10 | 2 | Kadın | 38<br>41                  | -                                                | -                                 | -                                      | 36/Bilateral multipl böbrek kistleri                                                                       | Yok | 1.0<br>61  |
| Hasta 11 | 3 | Erkek | 28<br>30                  | -                                                | -                                 | -                                      | 24/Bilateral multipl böbrek kistleri                                                                       | Yok | 0.9<br>74  |
| Hasta 12 | 3 | Kadın | 19<br>22                  | Pankreas kistleri (İnsülin tedavisi)             | -                                 | -                                      | 36/Sağ böbrekte 2.8 cm, sol böbrekte 2 cmlik Bosniak Tip 3 kist                                            | Yok | 0.7<br>107 |
| Hasta 13 | 3 | Erkek | 24<br>25                  | Pankreas kistleri                                | -                                 | -                                      | 18/Sol böbrek 1.3 cmlik Bosniak Tip 2 kist                                                                 | Yok | 0.8<br>119 |
| Hasta 14 | 3 | Erkek | 20<br>31                  | Opere sereballar hemanjiom(5 kez) Yutkunma kaybı | -                                 | -                                      | 132/Sol böbrek 2.5 cm'lik Bosniak Tip 2f kist Morbidite nedeniyle inoperabl                                | Yok | 0.9<br>113 |
| Hasta 15 | 2 | Erkek | 50<br>56<br>yaşında<br>ex | Pankreas kistleri                                | 2009 Sağ NKPN (*3)<br>2013 Sağ RN | RCC, Grade 3, T1b<br>RCC, Grade 3, T3a | 72/24 ay sonra akciğer metastaz, morbidite nedeniyle metastaza yönelik tedavi verilememiş, Haziran 2016 Ex | Yok | 1.5<br>47  |
| Hasta 16 | 2 | Kadın | 53<br>53                  | Pankreas kistleri                                | -                                 | -                                      | 1/Sağ böbrekteki 3.5 cm'lik RCC şüpheli kitle için operasyon listesinde                                    | Yok | 0.8<br>84  |
| Hasta 17 | 2 | Erkek | 38<br>44                  | Sereballar hemanjioblastom                       | -                                 | -                                      | 72/En büyüğü 3.3 cm bilateral multipl Bosniak Tip 3 kistler için operasyon listesinde                      | Yok | 1.2<br>73  |
| Hasta 18 | 2 | Erkek | 52<br>62                  | Sereballar hemanjioblastom                       | 2008 Sol NKPN                     | RCC, Grade 2, T1a                      | 120/Kansersiz sağkalım                                                                                     | Yok | 0.8<br>96  |

olarak tanımlanmıştır. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Modification and Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplanmıştır. Hastalar, kuşaklarına göre üç farklı grupta ayrıca değerlendirilmiştir. Etik prensipler Helsinki Deklarasyonu'na göre düzenlenirken ve çalışma yerel değerlendirme kurulu tarafından onaylanmıştır. (26.11.2018-325775)

Çalışmada incelenen örneklem sayısı düşük olduğu için gruplar arasında karşılaştırmalı istatistiksel analiz yapılmadan tanımlayıcı istatistik yöntemler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde ile ifade edilirken, düzenli dağılmayan sürekli değişkenler ortanca (en

küçük değer – en yüksek değer) olarak ifade edilmiştir. Kansersiz, kansere özgü ve genel sağkalım parametreleri için Kaplan-Meier istatistik yöntemi kullanılmıştır.

### BULGULAR

Toplam kohortun ve kuşaklara göre hastaların bilgileri Tablo 2'de; hastaların bireysel parametreleri Tablo 3'de özetlenmiştir. Hastaların tanı zamanında ortanca yaşı 38 (19-60) yıl iken 12'si (% 66.7) erkek, 6'sı (% 33.7) kadın idi. Birinci, ikinci ve üçüncü kuşakta sırasıyla 3, 10 ve 5 hasta bulunurken, kuşaklara göre tanı zamanında ortanca yaş sırasıyla 49 (37-60) yıl, 43.5 (24-53) yıl ve 24 (19-28) yıl idi. Toplam 13 (%

72.2) hastada 17 adet böbrek tümörü dışındaki VHL sendrom bulgusu görüldü. Bunlar sırasıyla 8 serebellar/servikal hemanjioblastom, 8 pankreas kisti ve 1 retinal hemanjioblastom idi. Serebellar/servikal hemanjioblastom nedeniyle 6 (% 33.3) hasta opere olurken (Hasta 1, 3, 6, 7, 8 ve 14, Tablo 3), 2 (% 11.1) hasta (Hasta 17 ve 18, Tablo 3) operasyonsuz takip edilmekteydi. Pankreas kisti olan 8 hasta herhangi bir tedavi almadan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları tarafından takip edilirken (Hasta 1, 3, 5, 8, 13, 15 ve 16, Tablo 3), üçüncü kuşaktan 19 yaşındaki kadın hasta pankreas yetmezliği nedeniyle insülin tedavisi almaktaydı. (Hasta 12, Tablo 3) Retinal hemanjioblastomu olan 1 hasta ise bilateral görme kaybı ile yaşamına devam etmekteydi. (Hasta 8, Tablo 3)

Böbrek tümörü nedeniyle 10 (% 55.6) hastaya toplam 21 operasyon yapılırken; bunların 14'ü (% 66.7) nefron koruyucu parsiyel, 7'si (% 33.3) radikal nefrektomi (RN) idi. Tüm patolojiler bhBHK olarak bildirildi. Fuhrmann veya WHO/ISUP Nükleer Grade sınıflamasına göre sırasıyla 1 (%4.8), 14 (%66.7) ve 6 (%28.6) hasta Grade 1, 2 ve 3 BHK raporlanırken, patolojik evrelemeye göre sırasıyla 8 (% 38.1), 8 (% 38.1), 3 (% 14.3), 1 (% 4.8) ve 1 (% 4.8) hasta T1a, T1b, T2a, T2b ve T3a BHK rapor edildi. Her bir hastanın böbrek tümörü nedeniyle geçirdiği operasyonların yılları ve patoloji sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Ortanca takip süresi toplam kohort için 54 (1-288) ay iken; birinci, ikinci ve üçüncü kuşaklar için sırasıyla 120 (1-144), 72 (1-288) ve 36 (3-132) ay idi. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre 10 yıllık kansersiz, kansere özgü ve genel sağkalım parametreleri toplam kohort için sırasıyla % 37.3, % 84.0 ve % 84.0 iken bu parametreler sırasıyla birinci kuşakta % 66.7, % 66.7 ve % 66.7, ikinci kuşakta % 40, % 90 ve % 90, üçüncü kuşakta ise % 80, % 100 ve % 100 idi. (Şekil 1)

Tüm hastaların son takipte eGFR değeri ortanca 61 (30-119) mL/min/1.73m<sup>2</sup> bulunurken; birinci, ikinci ve üçüncü kuşakta sırasıyla 38 (33-43), 60 (30-96) ve 107 (74-119) mL/min/1.73m<sup>2</sup> idi. Birinci kuşakta 1 (% 5.6) renal transplantasyon, ikinci kuşakta 1 (% 5.6) hemodiyaliz olmak üzere toplam 2 (% 11.1) hastaya renal replasman tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 3 üzerinden bazı hastaların daha detaylı incelenmesinde fayda görmekteyiz.

- İlk tanısını 42 yaşında alan Hasta 3'e 2006 yılında Grade 3 pT2a BHK olarak raporlanan sol RN (radikal nefrektomi)'den sonra, sağ böbreğe 2010 ve 2016 yıllarında 2 ayrı nefron koruyucu parsiyel nefrektomi (NKPN) uygulandığını ve patolojilerinin sırasıyla Grade 2 T1a ve Grade 3 T1b BHK olduğunu görmekteyiz. Son operasyonundan sonra düzenli takiplerine gel(e)meyen hastanın 2 yıl sonra sağ remnant böbreğinden makrohematüriye neden olan infradiafragmatik inferior vena kava trombusü ile seyreden 8 cm'lik böbrek tümörü geliştiği görülmüştür. Yeni geçirdiği serebellar hemanjioblastom operasyonunun ardından böbrek tümörüne yönelik Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) başlanan ve tedaviye halen devam eden hastanın TKİ yanıtına göre RN planlanacaktır.
- İlk tanısını 20 yaşında alan Hasta 14'ün daha önce geçirdiği 5 serebellar hemanjioblastom operasyonlarının sekeli olarak paroplejik olduğu ve yine sekel olarak yutkunma refleksinin kaybolması nedeniyle kalıcı jejunostomi ile beslenmesini idame ettirdiği gözlenmiştir. Hastanın sol böbreğindeki en büyüğü 2.5 cm'lik Bosniak tip 2f kistler, bu morbiditelerden dolayı opere edilemeden sadece takip edilebilmektedir.
- Hasta 15; 2009 yılında Grade 3 T1b BHK olarak raporlanan sağ NKPN'nin ardından 2013 yılında Grade 3 T3a BHK olarak raporlanan sağ RN operasyonu geçirmiştir. Radikal nefrektomiden 24 ay sonra gelişen akciğer metastazlarına yönelik TKİ tedavisi planlanmış, ancak hastanın performans açısından yüksek risk sınıflamasına girmesinden dolayı tedavi başlanamamıştır. Bu hasta, metastazlarının tanısından 8 ay sonra ex olmuştur.
- Takip altındaki Bosniak 2f ve üstü böbrek kist boyutları 3 cm ve üstü olan Hasta 8, Hasta 16 ve Hasta 17 NKPN ya da RN için operasyon listesindedir.

## TARTIŞMA

VHL Sendromu, 3.kromozomun kısa kolunda bulunan tümör süpresör VHL geninin mutasyonu ile or-

**Tablo 4.** VHL sendromunda takip protokolü

(6) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

ELST: endolenfatik sak tümörü, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MR: Manyetik rezonans, SSS: Santral sinir sistemi

| Yaş aralığı    | Takip protokolü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-4 yaş        | <b>Yıllık</b><br><u>Fizik muayene:</u> nörolojik bulgular, nistagmus ve beyaz pupil değerlendirmesi, kan basınç anormallikleri, duyma ve görme problemi<br><u>İndirekt oftalmoskop:</u> göz veya retinal değerlendirme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5-15 yaş       | <b>Yıllık</b><br><u>Fizik muayene:</u> nörolojik bulgular, nistagmus, strabismus ve beyaz pupil değerlendirmesi, kan basınç anormallikleri, duyma ve görme problemi<br><u>İndirekt oftalmoskop:</u> göz veya retinal değerlendirme<br><u>Abdominal ultrasonografi:</u> 8 yaşından itibaren yıllık ve gereğinde daha erken<br><u>Biyokimyasal değerlendirme:</u> 24 saatlik idrarda plazma metanefrinleri<br><b>Her 2-3 yılda bir</b><br><u>Komple odyolojik değerlendirme</u><br><u>Kontrastlı iç kulak yolu MR:</u> tekrarlayan kulak infeksiyonunda olası ELST için |
| 16 yaş ve üstü | <b>Yıllık</b><br><u>İndirekt oftalmoskop:</u> göz veya retinal değerlendirme<br><u>Abdominal ultrasonografi veya kontrastlı BT/MR:</u> böbrek, pankreas ve sürenallerin değerlendirilmesi<br><u>Biyokimyasal değerlendirme:</u> 24 saatlik idrarda plazma metanefrinleri<br><b>Her 2 yılda bir</b><br><u>Komple odyolojik değerlendirme</u><br><u>Kontrastlı MR:</u> SSS (beyin ve servikal, torakal, lomber medulla spinalis) hemanjioblastomları ve ELST için                                                                                                       |
| Gebelik        | <u>Düzenli retina muayenesi:</u> lezyonların çok hızlı progresyon riski<br><u>Biyokimyasal değerlendirme:</u> Erken, orta ve geç gebelik döneminde 24 saatlik idrarda plazma metanefrinleri<br><u>Kontrastsız MR:</u> (gebeliğin dördüncü ayında) retinal ve SSS hemanjioblastomları saptanırsa gebelik terminasyonu için                                                                                                                                                                                                                                             |

taya çıkan genetik böbrek tümörü sendromlarından biridir. Farklı organlarda maligniteler görülebildiği için, VHL sendromu multidisipliner yaklaşımla takip edilmelidir. Birbirine benzer çeşitli takip protokollerini, Varshney ve ark. güncel bir derlemede özetlemiştir. (7) (Tablo 4) Sendrom % 80 ailesel OD kalıtıldığı, % 20 de novo mutasyonlarla ortaya çıkabildiği için genetik analiz tanı ve takip protokolünde olmazsa olmaz önem taşımaktadır. Bu nedenle, klinik bulguları taşıyan hastalara ve klinik özellikleri taşıyan en az bir ebeveynine sahip doğum dönemindeki bireylere muhakkak genetik danışmanlık önerilerek sendromun kalıtımı hakkında tanımlama yapılmalıdır.(11)

Genetik test ve düzenli takiplere rağmen VHL sendromunda ortalama yaşam beklentisi 50-60 yıldır. Bu hastalarda mortaliteyi BHK ve santral sinir sistem tümörleri belirlemektedir. Sendromda BHK insidansı % 24 ile % 45 arasındadır.(12,13,14) Sendromik hastaların yaşamları boyunca her bir böbrek başına 600

tümör ve 1100 kist gelişme potansiyeli bulunmaktadır. (10) Tümör veya kistler erken başlangıçlı olduğundan sendromik aile bireylerinin yaşamın ikinci dekadından itibaren düzenli olarak abdominal görüntülemelerle takip edilmesi mortalite bakımından önem taşımaktadır.(15) Bu çalışmada, aynı aileye ait ardışık üç farklı kuşaktan 18 VHL sendromlu hasta değerlendirilmiş ve takip eden her kuşakta ortanca tanı yaşının düştüğü (sırasıyla 49, 43.5 ve 24 yıl) görülmüştür. Bu durum; VHL sendromunun OD kalıtıldığı ailesel olgularda, farkındalığın takip eden her kuşakta arttığı ve düzenli kontrollerin daha erken yaşlarda asemptomatik dönemlerde başladığını ortaya koymaktadır. Bu durum, özellikle böbrek tümörlerinin yönetimi bakımından oldukça önem taşımaktadır.

Bilgisayarlı tomografinin yaygın kullanımından önce (1990 öncesi), VHL sendromlu hastalarda böbrek tümörüne yaklaşım farklı zamanlarda yapılan sanslı *bilateral nefrektomi* ve sonrasında diyaliz veya



transplantasyondan oluşan *renal replasman tedavileri* şeklinde tanımlanmıştır. (16) Bu koşullarda, böbrek tümörlü VHL hastalarında ortanca yaşam beklentisi 45 yıl olarak bildirilmiştir. Bu yaklaşımda *bilateral nefrektominin* metastaz riskini azaltırken, kronik böbrek yetmezliğinin yaşam kalitesini ve kanser dışı sağkalımı düşürdüğü saptanmıştır. Öte yandan, bilateral nefrektomiye rağmen metastatik böbrek tümörü % 35 - 45 ile o yıllarda VHL mortalitesinin en önemli sebebi olarak gösterilmiştir. Goldfard ve ark.'ları, bilateral nefrektomi ve renal transplantasyon ile takip ettikleri 32 VHL sendromlu hastada 5 yıllık genel sağkalımı % 65 olarak bildirmiştir.(17). Bu çalışmada da; 2 (%11.1) hastaya bilateral RN yapıldığı, bunlardan birinci kuşaktaki bir hastanın renal transplantasyon ile ikinci kuşaktan bir hastanın ise hemodiyaliz ile böbrek fonksiyonlarının replase edildiği görülmüştür.

Bilateral nefrektomi ve renal replasman tedavilerine rağmen ortanca yaşam beklentisinin düşük olması; 1990'lı yıllardan itibaren VHL sendromunda NKPN'nin uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir. (18) Nefron koruyucu parsiyel nefrektomi ile metastaz riskinin düşürülmesi ve renal fonksiyonların replasman tedavisine ihtiyaç duymayacak düzeylerde korunması birbirine eşdeğer birincil amaçlar olarak hedeflenmiştir.(19) Bu iki amaca aynı anda ulaşılabilecek kestirim değerinin ne olduğu sorusu tedavi sürecinin en önemli belirleyicisi olarak ön plana çıkmaktaydı. (20) Herring ve ark.'ları, 50 VHL hastasında 65 NKPN ile 10 yıllık tecrübelerini paylaştıkları çalışmalarında NKPN uygulamak için böbrek tümörünün 3 cm'lik kestirim değerini metastaz riskinin en düşük olduğu, renal fonksiyonların en yüksek korunduğu sınır olarak önermiştir.(21) Bunun üzerine Duffey ve ark.'ları, tanı anında böbrek tümör boyutu 3 cm'den düşük iken aktif izleme alıp 3 cm'e ulaştığında tedavi edilen 108 hasta (Grup 1) ile, tanı anında 3 cm'den büyük olup doğrudan tedavi edilen 73 hastayı (Grup 2) retrospektif olarak karşılaştırmıştır. (22) Yazarlar; ilk grupta uygulanan operasyonların % 97'sinin (124 operasyonun 90'i NKPN, 30'u radyofrekans ablasyon olmak üzere toplam 120'si) ikinci grupta ise % 69'unun (124 operasyonun 78'i NKPN, 7'si radyofrekans ablasyon olmak üzere

re toplam 85'i) nefron koruyucu girişimler olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.0001$ ) olduğunu göstermiştir. Nefron koruyucu girişimlerin renal fonksiyon katkısına yansımaları Grup 1'de hiç renal transplantasyon yapılmamasına karşılık, Grup 2'de 5 hastada (% 6.8) renal transplantasyon yapılması ( $p=0.02$ ) şeklinde ortaya çıkmıştır. Yaklaşık 3.5 yıllık takipte ilk gruptaki 108 hastanın hiçbirinde metastaz görülmezken; yaklaşık 5 yıllık takipte ikinci gruptaki 73 hastanın 20'sinde (%27.4) metastaz gelişmiştir. Bir başka çalışmada Mano ve ark.'ları; aynı böbrekteki senkron multifokal tümörlere yönelik yapılan 75 NKPN ve 45 RN operasyon sonuçlarını değerlendirmiştir. (23) Yazarlar, radikal nefrektomi grubunda tümör çapının daha büyük (4.5 cm'e karşı 2.7 cm,  $p<0.001$ ) ve patolojik T3 evrenin daha fazla (% 40'a karşı % 10,  $p=0.002$ ) olduğunu; istatistiksel anlamlılık olmasa da kansersiz, genel ve KBY (Kronik Böbrek Yetmezliği) sağkalımının NKPN'de daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar ışığında, VHL sendromlu bireylerde böbrek tümörlerinin modern tedavisi 'Aktif izlem + Nefron Koruyucu Cerrahi' olarak şekillenirken; aktif izlemeden NKPN'e geçiş için kestirim değeri indeks böbrek tümörünün 3 cm olması şeklinde belirlenmiştir. Anabilimdalımızda da, VHL sendromlu hastaların böbrek tümörleri aynı protokol benimsenerek takip edilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmadaki 18 hastanın 10'unda uygulanan 21 böbrek tümörü ameliyatının 14'ünün (%66.6) NKPN, 7'sinin (%33.3) ise RN olduğu görülmektedir. Yapılan operasyonların birinci kuşakta % 50'sinin, ikinci kuşakta ise % 33'ünün RN olduğu gözlenirken üçüncü kuşaktaki hiçbir hastada RN gereksinimi olmamıştır. Bu durum, erken yaşlarda başlayan takibin aktif izleme olanak sağlayarak hastayı sürekli NKPN penceresinde tutma ihtimalini artırmasıyla açıklanabilmektedir.

Von Hippel-Lindau sendromunda böbrek tümörlerinin düşük veya orta dereceli olması ve büyüme hızının sporadik böbrek tümörlerine göre daha düşük olması (yıllık 0.26-0.30'a karşı 0.8 cm) aktif izlem için önemli dayanak noktalarıdır.(24,25) Literatüre benzer şekilde, bu çalışmada da 21 operasyonun sırasıyla 1'i (%4.8), 14'ü (%66.6) ve 6'sı (%28.6) Grade 1, 2 ve 3 BHK raporlanmıştır.

Von Hippel-Lindau sendromu ile ilişkili böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisinde; sporadik böbrek tümörlerinde olduğu gibi küratif amaçlı ekstirpatif bir cerrahi yerine, geride mikroskobik tümör odaklarının bırakıldığı bilincinde renal parankimi korumak amaçlanmaktadır. Diğer bir deyişle; bu hastalarda cerrahide amaç kanseri kür etmek değil kontrol etmektir. Operasyon sırasında; cerrahi endikasyonun verildiği 3 cm ve üzeri indeks tümör ile birlikte ulaşılabilen tüm tümörlere ve kistlere müdahale edilmelidir. Eksize edilemeyen küçük kistler üstü açılarak (unroofing) tabanı fulgure edilmelidir. Çünkü, bu kist duvarları, çoğunlukla gelecekte 3 ile 7 yıl arasında malign transformasyona dönüşme potansiyeli olan berrak hücreler ile döşelidir. (24, 26) Öte yandan; normal doku hasarını önlemek için tamamen endofitik olan derin intrapankimal kistlere dokunulmaz. Fadahunsi ve ark.'ları, aynı operasyonda en az 20 tümör rezeksiyonu yaptıkları 30 hastaya ait 34 NKPN bulguları ile tekniğin uygulanabilirliğini paylaşmışlardır.(27) Yazarlar, ortalama 27 (20-70) tümör çıkardıkları bu seride 52 aylık takipte kansere özgü ve toplam sağkalımın % 100 olduğunu bildirmiştir. Bizim serimizde de, nefron koruyucu yaklaşımla aynı seansta Hasta 1'den 8 tümör, Hasta 3'ten 2 tümör, Hasta 7'den birinci operasyonda 2 ikinci operasyonda 7 tümör, Hasta 8'den 5 tümör, Hasta 9'dan birinci operasyonda 2 ikinci operasyonda 3 tümör ve Hasta 15'ten ise 3 tümör eksize edildiği görülmüştür.

Tek bir seansta müdahale edilebilecek tüm tümör ve kistlere girişim yapılmasına rağmen; VHL sendromunda rekürren veya de novo tümörler gelişebilmektedir. Literatürde, VHL sendromlu hastaların % 85'e varan oranlarda 10 yıl içinde de novo böbrek tümörü geliştirdiği gösterilmiştir. (28) Her ne kadar daha önce geçirilmiş operasyonlara sekonder fibrozis ek komplikasyon riski taşısa da, de novo tümörlerde de yaklaşım mümkün olabildiğince NKPN sınırlarını zorlamak yönünde olmalıdır. Literatürde, hem soliter hem de fonksiyonel çift böbrekli hastalarda farklı seanslarda yapılmış tekrar eden NKPN'lerin uygulanabilirliği gösterilmiştir. (29, 30) Bu konuda, Bratslavsky ve ark.'ları, aynı böbreğe yönelik en az 3 parsiyel nefrektomi yapılan 13 hastalık çalışmalarında uzamış operas-

yon süreleri ile tekniğin uygulanabilirliğini göstermiş ve 25 aylık ortalama takip süresinde bu hastaların hiçbirinde metastaz gelişmediğini bildirmiştir. (31) Bizim çalışmamızda, sadece bir hastada (Hasta 3) de novo tümöre yönelik salvage (kurtarıcı) parsiyel nefrektomi uygulanmış; takibine devam ed(e)meyen bu hastanın korunan soliter böbreğinde böbrek tümörünün inferior vena kavaya uzanan renal ven trombusu ile tekrar nüks ettiği görülmüştür.

Kriyoterapi ve radyofrekans ablasyon gibi yeni tedavi modaliteleri, VHL ilişkili böbrek tümörlerinde cerrahinin uygulanamadığı durumlarda tedavi armamentaryumunda akılda tutulmalıdır.(32) Bu teknikler, ultrasonografi, BT ve manyetik rezonans görüntüleme kılavuzluğunda perkütan yolla ya da laparoskopik olarak uygulanabilmektedir.(33,34) Bununla birlikte, geniş serilerde yapılmış uzun dönem takipli randomize kontrollü çalışmalarla bu tekniklerin etkinliğinin ve güvenilirliğinin kanıtlanmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın önemli sınırlandırıcı faktörlerinden birisi retrospektif yapısıdır. Örneklem sayısının küçük olması, diğer bir sınırlandırıcı faktör olsa da hastalığın nadir görülüyor olması bu durumu izah edebilmektedir. Öte yandan, tek soyağacından aynı aileye ait VHL sendromlu 18 böbrek tümörlü hasta, bizim bilgimize göre, ulusal düzeyde yayınlanmış en geniş seri olma özelliğine sahiptir.

## SONUÇ

Tekrar eden multisistemik maligniteler ile karakterize ailesel VHL sendromunda böbrek tümörleri erken dönemde tanınıp, aktif izleme alınarak gereğinde nefron koruyucu cerrahiler ile tedavi edilmelidir. Bu şekilde, onkolojik kontrol sağlanırken renal fonksiyonların replasman tedavilerine gerek kalmayacak düzeyde korunma şansı sürdürülmelidir. Tedavinin bu iki yönlü avantajından faydalanabilmek için ailesel VHL sendromu açısından risk taşıyan tüm bireyler genetik araştırmaya yönlendirilmeli ve görüntüleme yöntemleri ile düzenli olarak takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt SL. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277-285.
2. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline *J Urol* 2017;198:520-529.
3. von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der netzhaut. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1904; 59:83-106.
4. Lindau A Studien ber kleinbirncysten bau: pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. *Acta Radiol Microbiol Scandinavica* 1 (Suppl) 1926;1-128.
5. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 1964;36:595-617.
6. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H et al. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL* 2017;4:20-29.
7. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:4726-34.
8. Chittiboia P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol* 2015;132:139-56.
9. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM et al. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995;194:629-42.
10. Walther MM, Lubensky IA, Venzon D et al. Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol* 1995;154:2010-4.
11. Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:87-90.
12. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:1-29.
13. Chauveau D, Duvic C, Chretien Y et al. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1996;50:944-51.
14. Goldfarb DA. Nephron-sparing surgery and renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243:563-7.
15. Grubb RL, Choyke PL, Pinto PA, Linehan WM, Walther MM. Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:248-55.
16. Fetner CD, Barilla DE, Scott T, Ballard J, Peters P. Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome: treatment with staged bilateral nephrectomy and hemodialysis. *J Urol* 1977; 117: 534.
17. Goldfarb D. A., Neumann HP, Penn I, Novick AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 1997;64:1726.
18. Novick AC, Strem SB: Long-term followup after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1992; 147:1488.
19. Metwalli AR, Linehan WM. Nephron-sparing surgery for multifocal and hereditary renal tumors. *Curr Opin Urol* 2014;24:466-73.
20. Walther MM, Choyke PL, Glenn G et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999;161:1475-9.
21. Herring JC, Enquist EG, Chernoff A et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol* 2001;165:777-81.
22. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004;172:63-5.
23. Mano R, Kent M, Larish Y et al. Partial and Radical Nephrectomy for Unilateral Synchronous Multifocal Renal Cortical Tumors *Urology* 2015;85:1404-10.
24. Poston CD, Jaffe GS, Lubensky IA et al. Characterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular genetic implications. *J Urol* 1995;153:22-6.
25. Neumann HP, Bender BU, Berger DP et al: Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 160: 1248-1254, 1998.
26. Richard S, Chauveau D, Chretien Y, et al. Renal lesions and pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1994;23:1-27.
27. Fadahunsi AT et al. Feasibility and outcomes of partial nephrectomy for resection of at least 20 tumors in a single renal unit. *J Urol* 2011;185:49-53.
28. Steinbach F, Novick AC, Zincke H, et al. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. *J Urol* 1995;153:1812-6.
29. Liu NW, Khurana K, Sudarshan S, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. *J Urol* 2010;183:1719-24.
30. Johnson A, Sudarshan S, Liu J, Linehan WM, Pinto

- PA, Bratslavsky G. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180:89-93.
31. Bratslavsky G, Liu JJ, Ferlicot S et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol* 2008;179:67-70.
32. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma-a meta-analysis and review. *J Urol* 2008;179:1227-33.
33. Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol* 2007;51:348-57.
34. Mahnken AH, Gunther RW, Tacke J. Radiofrequency ablation of renal tumors. *Eur Radiol* 2004;14:1449-55.