



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HİSTOLOJİK
TIP, ÇEKİRDEK DERECESİ ve PATOLOJİK
EVRELEMENİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Evrim KUŞ

Patoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2008



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HİSTOLOJİK
TIP, ÇEKİRDEK DERECESİ ve PATOLOJİK
EVRELEMENİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Evrim KUŞ
Patoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. D. Kürşat YILDIZ

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. D. Kürşat YILDIZ

2008

Etik Kurul Onayı: İAEK 1719 Proje No: 2007/113

| İÇİNDEKİLER | SAYFA |
|---|--------------|
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | 2 |
| KISALTMALAR DİZİNİ | 3 |
| TABLolar DİZİNİ | 4 |
| GRAFİKLER DİZİNİ | 5 |
| ÖNSÖZ | 6 |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 7 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 8 |
| 2.1.Etyoloji | 8 |
| 2.2.Klinik özellikler | 10 |
| 2.3.Görülme sıklığı | 11 |
| 2.4.Görüntüleme | 11 |
| 2.5.Sınıflama | 12 |
| 2.5.1. Böbrek hücreli tümörlerin histopatolojik özellikleri | 15 |
| 2.6.Çekirdek derecelendirmesi | 19 |
| 2.7.Evreleme | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| 4. BULGULAR | 26 |
| 5. TARTIŞMA | 38 |
| 6. SONUÇLAR | 49 |
| 7. ÖZET | 51 |
| 8. SUMMARY | 52 |
| 9. KAYNAKLAR | 53 |

KISALTMALAR

BHK: B6brek h6creli karsinom

FÇD: Fuhrman 7ekirdek derecelendirmesi

DS6: D6nya Sağlık 6rg6t6

LD: Lenf d6ę6m6

CS: Cerrahi sınır

TABLolar DİZİNİ

SAYFA

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Fuhrman çekirdek derecelendirmesi | 19 |
| Tablo 2. TNM evrelemesi | 21 |
| Tablo 3. TNM evreleme sistemi (2004) | 22 |
| Tablo 4. Evre gruplaması | 23 |
| Tablo 5. Histolojik alt tiplere göre cinsiyet dağılımı | 26 |
| Tablo 6. Böbrek hücreli karsinomların histolojik alt tiplerine göre patolojik evreleri ve Fuhrman dereceleri | 28 |
| Tablo 7. Nüks saptanan hastaların kliniko-patolojik durumları | 30 |
| Tablo 8. Ölen hastaların kliniko-patolojik durumları | 37 |

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA

| | |
|---|----|
| Grafik 1. Histolojik alt tiplere ve cinsiyete göre olguların dağılımı | 26 |
| Grafik 2. Histolojik alt tiplere göre yaş ortalaması, en düşük ve en yüksek değerler | 27 |
| Grafik 3. Olguların genel sağkalım oranları | 29 |
| Grafik 4. Histolojik alt tipe göre sağkalım olasılıkları | 31 |
| Grafik 5. Evrelere göre sağkalım olasılıkları | 33 |
| Grafik 6. Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre sağkalım olasılıkları | 34 |

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.'da uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda bana yol gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren Patoloji A.D. Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Kürşat Yıldız'ın şahsında **Tüm Hocalarıma** şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam **Prof. Dr. Kürşat Yıldız**'a teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim süresince yardım ve yakınlıkları için çok değerli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana verdikleri yardım ve destekten dolayı Kocaeli Üniversitesi Üroloji A.D. öğretim üyesi **Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil**'e;

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarından dolayı **Yrd. Doç. Dr. Cavit Işık YAVUZ**'a teşekkür ederim.

Hayatım her aşamasında, her anında yanımda olduğunu bildiğim ve tüm desteklerini yanımda hissettiğim aileme ve beni daima destekleyen eşime minnet dolu duygularımı sunuyorum.

Dr. Evrim Kuş

2008

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hücreli karsinom; erişkin kanserlerinin yaklaşık % 3'ünden sorumlu olup, tüm primer böbrek kanserlerinin yaklaşık % 85'ini oluşturmaktadır. Böbrek tümörlerinde evrelemenin amacı, hastalığın seyrine yönelik bilgiler elde etmek ve uygun tedavi seçimini sağlamaktır. Böbrek hücreli karsinomların seyrinde tümörün büyüklüğüne ek olarak tümörün kapsül dışı yayılımı, vasküler-lenfatik yayılımı, tümörün Fuhrman çekirdek derecelendirmesi (FÇD) önemli rol oynamaktadır. Histopatolojik evrelemenin hastalığın seyrine ve sağkalıma olan etkisinin belirlenmesi için, geniş hasta gruplarında uzun takipli araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Fuhrman çekirdek derecelendirmesi; çekirdek boyutu ve morfolojisi ile çekirdekçik varlığı ya da yokluğu temel alınarak yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar FÇD ile sağkalım arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı ilk aşamada;

- a) Kendi hasta grubumuzda tümör boyutu, böbrek kapsül invazyonu, böbrek ven ve lenfatik/damar invazyonu, histolojik tip ve Fuhrman derecelendirmesi gibi patolojik evre ve dereceyi belirleyen parametrelerin sağkalım ve nüks oranı ile ilişkilerini ortaya koymak,
- b) Yineleyen veya kaybedilen olgulardaki histopatolojik bulguları geriye dönük olarak değerlendirerek hastalığın seyrine ilişkin ipuçlarını gözden geçirmektir.

Daha sonraki aşamada;

- a) Böbrek hücreli karsinomların histopatolojik derecelendirmesinde kullanılan Fuhrman yönteminin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek,
- b) Aynı tümör kitlesinde farklı dereceli tümör alanlarını gözeten iki dereceli bir skorlama sisteminin anlamlılığını araştırmak için örneklem oluşturmak,
- c) Nefrektomi materyalinde örnekleme yönteminin histopatolojik derecelendirmeye etkisini araştırmak,
- d) Moleküler genetik araştırmalar için veri tabanı oluşturmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM:

BHK; böbrek tübül epitelinden kaynaklanan malignite grubudur (1). Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğu epitel kaynaklı olup çoğunlukla maligndir. Önceleri tek bir tür olarak kabul edilen böbrek hücreli karsinom (BHK), günümüzde histolojik, sitogenetik ve moleküler çalışmaların sonucunda, morfolojik ve genetik özellikleri arasında sıkı ilişki olan alt türlerin oluşturduğu bir grup olarak kabul edilmektedir (2). Önceleri BHK'un proksimal tübül epitelinden kaynaklandığı düşünülmekte idi. Bu, özellikle berrak hücreli tipleri için hâlâ doğrudur. Ancak, bugün özellikle kromofob ve papiller türde BHK'un nefronun distal alanlarından geliştiği bilinmektedir (3,4).

2.1. Etyoloji:

Böbrek kanserlerinin gelişmesinde farklı etkenler olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sigara kullanımının böbrek kanserinde etyolojik bir faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir (5). Sigara içenlerde içmeyenlere göre 1,6-2,03 kat daha fazla böbrek kanseri görülmektedir. Özellikle çok içilmesi ve uzun süreli birikici doz daha etkilidir (6,7,8). Tütün çiğneyenlerde bu riskin daha fazla olduğu belirtilmiştir (9). Sigara içilen ortamlarda kalanlarda da aynı risk vardır.

Vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riski yaklaşık 2 kat yüksektir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda böbrek kanserlerinin obeziteyle ilişkili olduğu gösterilmektedir. Bu ilişki kadınlarda daha belirgin olup, obezitenin şiddetiyle doğru orantılıdır (10). Fiziksel aktivite artışıyla birlikte böbrek kanseri riski azalmaktadır (11). Hipertansiyon ve böbrek kanseri gelişimi arasında ise pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon ile birlikte böbrek kanseri gelişiminde artış görülmektedir (12). Böbrek kanseri gelişiminde değişik ilaçların rolü olabilir. Diüretik kullanan kadınlarda böbrek kanseri riski 5 kat artmaktadır. Beslenme alışkanlıkları da böbrek kanseri gelişimiyle ilişkilidir (13).

Meslek nedeniyle asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik çözücüler ve petrol ürünlerine maruz kalanlarda böbrek kanseri riski artmaktadır (14). Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle iyonize radyasyon alan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (15). Üriner sistem infeksiyonu öyküsü olanlarda böbrek kanseri görülme sıklığı 1,9 kat artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (16). Ayrıca son dönem böbrek hastalığı ve tüberoz skleroz gibi ailesel sendromu olanlarda bu riskin arttığı gösterilmiştir (17,18,19).

Son yıllarda BHK'un moleküler genetiği ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu konuda yeni ailesel kalıtsal sendromlar bulunduğu gibi; bu malignitenin sporadik ve ailesel formları ile ilgili tümör baskılayıcı genler ve onkogenler tanımlanmıştır (20,21,22,23). Böbrek hücreli karsinom kalıtsal formda gelişebilir. Bununla birlikte genetik yatkınlık oldukça nadirdir. Kalıtsal BHK; otozomal dominant geçişlidir (24). En sık görüleni von Hippel-Lindau (VHL) sendromu olup otozomal dominant geçişlidir ve VHL tümör baskılayıcı geninin inaktivasyonu ile karakterizedir. Olguların % 35-45'i çift taraflı, çok odaklıdır. Bu sendroma sahip hastalarda ortalama 60 yaşına kadar berrak hücreli BHK gelişme riski % 70'den fazladır (25).

Berrak hücreli karsinomda; 3. kromozomun kısa kolunda DNA kaybı olduğu ve Von Hippel- Lindau (VHL) tümör baskılayıcı geninin burada lokalize olduğu gösterilmiştir (26). Papiller BHK'da; kromozom 7 ve 17 trizomisi, kromozom 1, 16 ve Y'deki anormallikler saptanmıştır (27).

Kromofob hücreli BHK'a yönelik yapılan sitogenetik çalışmalarda 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 18. kromozomlarda kayıp olduğu gösterilmiştir. Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomunda; kromozom 1q, 6p, 8p, 13q ve 21q'da heterozigozite kaybı izlenmektedir. XP11.2 translokasyonu/TFE3 gen füzyonu gösteren böbrek karsinomlarında; t(X,1) (p11.2;q21.2) translokasyonu sonucu 1q21.2'de bulunan PRCC olarak adlandırılan gen, Xp11.2'de bulunan TFE3 ile füzyon yapmaktadır. Nöroblastom ile birlikte görülen böbrek hücreli karsinomlar ile ilgili çok az sitogenetik çalışma bulunmaktadır. Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomda

genellikle 1, 4, 6, 8, 13 ve 14. kromozomda kayıp olmasına karşın 7, 11, 16 ve 17. kromozomlarda artış izlenmektedir. Von Hippel-Lindau (VHL) ve tuberoz skleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (28). Böbreğin kistik hastalıklarının birçok formu bulunmaktadır. Erişkin ya da otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, çocukluk çağı ya da otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, böbrek displazisi ve edinsel kistik böbrek hastalığı en önemlileridir. Edinsel kistik böbrek hastalıklarında; hastalar erken dönemde genellikle belirti vermezler. İlerleyen dönemde ağrı, böbrek içi ya da retroperitoneal kanama, kist enfeksiyonu ve böbrek korteksi kaynaklı tümörler gelişebilir. Olguların % 10-20'sinde papiller adenom gelişir ve % 3-4'ü papiller BHK nedeniyle ölürlür.

2.2. Klinik özellikler:

Hematüri, yan ağrısı ve kitle BHK'un klasik üçlemesidir. Ancak hastaların % 40 kadarında bu bulguların hiçbiri yoktur. Hastaların bir kısmı kilo kaybı, karın ağrısı, anoreksi ve ateş gibi sistemik semptomlarla başvururlar (29). Yaklaşık % 50 olguda eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır (30). Paraneoplastik belirtiler oldukça çeşitlilik göstermektedir. Hematüriden bağımsız normositik anemi hastaların ortalama % 33'ünde görülür (31). Karaciğer yayılımı olmadığı halde hepatosplenomegali, koagülopati, serum alkalin fosfataz, transaminaz ve alfa 2 globulin konsantrasyonu artışı görülebilir. Böbrekteki tümör çıkarıldığı zaman bu bulgular gerileyebilir (32). Hastaların % 3 kadarında AA tipi sistemik amiloidoz görülebilir (33). BHK; malignite ilişkili humoral hiperkalsemi (psödohiperparatiroidizm), eritrositoz, hipertansiyon ve jinekomasti gibi paraneoplastik sendromları indükleyebilir. Kemik yayılımı olmaksızın hastaların % 10 kadarında hiperkalsemi ortaya çıkabilir (34). Hastaların % 66'sında eritropoietin yükselmiştir. Ancak % 4'ünde eritrositoz görülmektedir. Yaklaşık % 33'ünde hipertansiyon ve tümörlü tarafta böbrek veninde artmış renin konsantrasyonu vardır (35). Jinekomasti; gonadotropin (36) veya prolaktin (37) üretimi ile oluşmaktadır.

BHK aynı zamanda primeri bilinmeyen metastatik kitle olarak ortaya çıkar. Bazen bu durum mesane gibi beklenmedik lokalizasyonlarda olur (38).

2.3. Görülme sıklığı:

BHK; her iki cinstede malign böbrek tümörlerinin % 90'ından fazlasını oluşturur. Genellikle yetişkinlerde görülen, ortalama 55-60 yaşları arasında tanı konulan bir tümördür (39). Çoğu epitelyal malignitelerde olduğu gibi görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış göstermekte ve 75 yaşından sonra düşmektedir.

Genel olarak erkeklerde 12, kadınlarda ise 17. sıklık sırasındaki malignitedir. Endüstrileşmiş ülkelerde en sık karşılaşılan maligniteler sıralamasında gelişmemiş ülkelerdekinden daha ön sıralarda yer almaktadır. Son verilere göre 1980'lerden bugüne takip edilen tüm bölgelerde görülme sıklığı her iki cinsiyette de artış göstermektedir. Her bölgede erkeklerde görülme sıklığı kadınlardakinin iki-üç katı fazladır (DSÖ, 2004).

Yetişkin tümörlerin % 3'ünü oluşturan BHK, ürolojik kanserlerin en ölümcül olanıdır (40). BHK'lu hastaların yaklaşık % 40'ı bu hastalıktan ölürlür. Bu rakam prostat ve mesane için % 20'dir. ABD'de her yıl 30.000 yeni olgu rapor edilir ve bunların 12.000'i bu hastalıktan ölür. Yani her yıl 100.000 nüfusta 8,7 yeni olgu tespit edilmektedir. BHK görülme sıklığı 1970'lerden beri, beyazlarda % 3, zencilerde % 4 artmıştır (41). Bunun sebebi muhtemelen son yıllarda kullanıma giren görüntüleme yöntemleri (US, BT) ile yapılan rutin incelemelerdir (42,43). BHK'lu hastaların çoğu sporadiktir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü böbrek kanserlerinin % 4'ünün ailesel olduğunu belirlemiştir. BHK çocuklukta ender görülür. Çocukluk yaşındaki tüm böbrek tümörlerinin ancak % 2,3-6,6'sını oluşturur (44,45). Çocuklarda ortalama görülme yaşı 8-9 dur. Erkek ve kız oranı eşittir.

2.4. Görüntüleme:

Böbrekte yer kaplayan oluşumların benign ve malign ayrımının yapılmasında Farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar intravenöz pyelografi (IVP), bilgisayarlı tomografi (BT), arteriografi, venografi, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) olarak sıralanabilir.

2.5. Sınıflama:

Böbrek tümörlerinin en geniş kapsamlı sınıflaması 1970 yılında Deming ve Harvard tarafından yapılmıştır (46). 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) böbreğin epitelyal tümörlerini hücre tipi özellikleri, yapısal özellikler ve orijinlerine göre gruplandırmıştır. Thoenes ve ark. 1986 yılında tümör hücre sitoplazmasında izlenen morfolojik, histokimyasal ve elektron mikroskopik özelliklere göre Mainz sınıflamasını ortaya çıkarmışlardır (47). 1993 yılında sitogenetik temelli, 1997 yılında ise moleküler genetik temelli Heidelberg-Rochester sınıflaması kabul edilmiştir (48). Heidelberg-Rochester sınıflaması yeniden gözden geçirilerek DSÖ 1998 sınıflaması yapılmıştır. Moleküler sitogenetik tekniklerin böbrek hücreli tümörlerde uygulanmasıyla 4 alt tür saptanmış, bunlardaki tipik genetik değişiklikler tanımlanmıştır. Bu bilgiler ışığında, 1997'de "Böbrek Hücreli Kanselerde Tanı ve Seyir" uzlaşma toplantısı yapılmış ve histolojik sınıflama moleküler sitogenetik özelliklere göre yeniden tanımlanmıştır. Bu sınıflama 2004 DSÖ kitapçığında da yer almıştır. Bu sınıflamada, yeni tanımlanan iki alt tür olan Xp11 translokasyon karsinomları ve müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom da yer almıştır. Kovacs ile başlayan moleküler araştırmaların sonuçlarının yeniden incelenmesiyle DSÖ 2004 sınıflaması ortaya çıkmıştır (49).

Böbrek hücreli kanser; morfolojik olarak bu şekilde sınıflandırılmış olup çoğu tümör son 40 yılda tanımlanmıştır. 1976'da onkositomlar ayrı bir tür olarak yayınlanmış, papiller BHK yine aynı yıl ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Kromofob BHK, 1985'de Thoenes ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Toplayıcı duktus karsinomu ise 1986'da yayınlanmıştır. Metanefrik adenomlar ise daha sonra tanımlanmış ve geniş seriler son 10 yıl içerisinde yayınlanmıştır. Daha önce ayrı bir tür olarak sınıflandırılan sarkomatoid BHK, tüm alt türlerde (berrak hücreli, papiller, kromofob BHK ve toplayıcı duktus karsinomu görülebildiği için artık ayrı bir tür olarak değil, bu türlerin bir dediferansiyasyonu (anaplastik transformasyonu) olarak kabul edilmektedir. Böbrek tümörlerinde somatik mutasyonlar ayrıntılı olarak araştırılmış ve günümüzde histopatolojinin yanında sınıflamada ana ölçüt haline gelmiştir.

Böbrek Tümörlerinin 2004 DSÖ Sınıflaması:

Böbrek Hücreli Tümörler

- Papiller adenom
- Onkositom
- Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
- Multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
- Papiller böbrek hücreli karsinom
- Tip1
- Tip2
- Kromofob böbrek hücreli karsinom
- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
- Böbrek meduller karsinomuXp11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom ile beraberlik gösteren böbrek karsinomu
- Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
- Böbrek hücreli karsinom, sınıflandırılmayan

Nefroblastik Tümörler

- Nefrojenik kalıntılar ve nefroblastomatozis
- Nefroblastom
- Kistik parsiyel farklılaşma gösteren nefroblastom

Metanefrik Tümörler

- Metanefrik adenom
- Metanefrik adenofibrom
- Metanefrik stromal tümör

Mezenkimal tümörler

Erişkinde daha sık görülenler;

- Leiomyosarkom

- Anjiosarkom
- Rabdomiyosarkom
- Malign fibröz histiyositom
- Hemanjioperistom
- Osteosarkom
- Anjiomiyolipom
- Leiomyom
- Hemanjiom
- Lenfanjiom
- Jukstaglomerüler hücreli tümör
- Schwannom
- Soliter fibröz tümör
- Renomedüller interstisyel hücreli tümör

Çocuklarda daha sık görülenler;

- Konjenital mezoblastik nefrom
- Berrak hücreli sarkom
- Rabdoid tümör
- Bebeklik çağının kemikleşme gösteren böbrek tümörü

Mikst Mezenkimal ve Epiteyal Tümörler

- Kistik nefrom
- Mikst epiteyal ve stromal tümör
- Sinovyal sarkom

Nöroendokrin Tümörler

- Karsinoid
- Nöroendokrin karsinom
- Primitif nöroektodermal tümör
- Nöroblastom
- Feokromositom

Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler

- Lenfoma
- Lösemi
- Plazmasitom

Germ Hücreli Tümörler

- Teratom
- Koryokarsinom

2.5.1 Böbrek Hücreli Tümörlerin Histopatolojik Özellikleri:

Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom: Böbreğin epitelyal tümörlerinin en sık görülen alttürüdür. Tüm tümörlerin % 2'sini, böbrek hücreli karsinomların % 70'ini oluşturmaktadır. Erkek/kadın görülme sıklığı 2:1 oranındadır. En sık 6.-7. dekatta izlenir. En sık klinik bulgu hematüridir. Olguların %10'dan azında klasik "ağrı, kitle ve hematüri triadı" bulunmaktadır.

Makroskopi: Kortekste yerleşimli soliter kitle kesit yüzeyi nekroz, kanama, kistik dejenerasyon alanları içerebilir ve yer yer sarı turuncu görünümündedir.

Mikroskopi: Tümör hücreleri lipid ve glikojen içerikleri nedeniyle berrak görünür. Stroma ince duvarlı kan damarları içerir. Tümör psödopapiller, tubuler, trabeküler, mikrokistik ya da sarkomatoid paterndedir.

İmmunohistokimyasal bulgular: Cam 5.2, AE1-AE3, EMA, Vimentin, RCC ve CD10 ile pozitif, S100 ve CEA ile nadiren pozitif reaksiyon verirler.

Ayırıcı tanıda; kromofob BHK, papiller BHK, adrenokortikal karsinom, epiteloïd anjiomyolipom, metastatik karsinom yer alır.

Multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli karsinom: Berrak hücreli BHK olgularının % 5'ini oluşturur. Olguların tümü yetişkin olup, ortalama görülme yaşı 51'dir. Kadın/erkek görülme sıklığı 3:1'dir.

Makroskopi: İyi sınırlı olan tümörün kesit yüzeyinde farklı boyutlarda çok sayıda kist izlenir. Makroskopik kitle oluşturan tümör nodülü izlenmemektedir. Kistler

seröz veya hemorajik içeriğe sahiptir. Kist duvarlarını döşeyen hücreler tek veya az sıralı berrak hücrelerdir.

İmmunohistokimyasal bulgular: Berrak hücreli böbrek hücreli karsinoma benzerdir.

Ayrıcı tanıda; kistik nefrom, kistik değişiklikler gösteren berrak hücreli BHK yer alır.

Papiller böbrek hücreli karsinom: Tüm böbrek hücreli karsinomların % 10-15'ini oluşturur. Yaş ve cinsiyet dağılımı berrak hücreli BHK'lara benzer. Diğer böbrek parankim malignansileri ile karşılaştırıldığında papiller BHK daha çok iki taraflı ya da çok odaklı olma eğilimindedir.

Makroskopi: Soliter, iyi sınırlı kortikal kitle fibröz psödokapsülle çevrilidir. Kesit yüzeyinde nekroz ve kanama izlenebilir.

Mikroskopi: Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Tip 1'de izlenen papiller yapıları dar, bazofilik ve soluk sitoplazmalı, tek sıralı hücreler döşemektedir. Tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri düşüktür. Tip 2'de ise papiller yapıları psödostratifikasyon gösteren geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler döşemektedir. Tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri yüksektir.

İmmunohistokimyasal bulgular: Pansitokeratin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif reaksiyon göstermektedir. 34βE12 genellikle negatiftir. Tip 1 tümörlerde sitokeratin 7 pozitifliği tip 2 tümörlere kıyasla daha yüksek oranda izlenmektedir.

Ayrıcı tanıda; papiller adenom, psödopapiller büyüme paterni gösteren berrak hücreli böbrek hücreli karsinom, toplayıcı kanal karsinomu yer alır.

Kromofob tip böbrek hücreli karsinom: Tüm böbrek hücreli karsinomların % 5'ini oluşturmaktadır. Genellikle 6. dekatta görülür.

Makroskopi: Soliter, solid yapıda ve iyi sınırlı kitle psödokapsülle çevrilidir. Kesit yüzeyi açık kahverengi - ten rengidir.

Mikroskopi: Granüler, soluk veya eozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinin hücre sınırları belirgin olup solid adalar ve trabekül oluşturmaktadırlar. Kalın hiyalinize

kan damarları izlenmektedir. Tümör hücrelerinin sitoplazmaları Hale'nin kolloid demir boyası ile yaygın pozitif boyanmaktadır.

İmmunohistokimyasal bulgular: Kromofob hücreli BHK, vimentin ve CD10 negatif, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve EMA pozitifdir.

Ayırıcı tanıda; berrak hücreli BHK ve onkositom yer almaktadır.

Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu: Yetişkin epitelyal böbrek tümörlerinin yaklaşık % 0,1'ini oluşturmaktadır. Hastalar 13-83 yaş arası spektrumdadırlar. Genç erişkinlerde sık izlenmektedir. Seyir kötüdür.

Makroskopi: Genellikle medüller zonda yerleşimlidirler. Gri beyaz renkte olup düzensiz sınırlıdırlar. Kesit yüzeyinde nekroz, kanama ve kistik değişiklikler izlenebilmektedir.

Mikroskopi: Toplayıcı kanal karsinomunda tübüler ve tübülopapiller büyüme paterni izlenmektedir. Stromada belirgin dezmoplazi ve yoğun inflamasyon mevcuttur. Tübüler yapıları ve papillaları döşeyen tümör hücreleri yüksek çekirdek derecelidir.

İmmunohistokimyasal bulgular: Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, sitokeratin7, CEA, peanut lektini, uleks europaeus agglutinin-1 ile pozitif reaksiyon vermektedir. CD10 negatiftir.

Ayırıcı tanıda; papiller BHK, ürotelyal karsinom, böbrek meduller karsinomu ve metastatik karsinom yer almaktadır.

Böbrek meduller karsinomu: Böbrek medullasının agresif tümörü olan böbrek meduller karsinomu oldukça nadirdir. En çok 10-40 yaşları arasında görülmektedir. Olgular çoğunlukla orak hücreli hemoglinopati ile beraberlik göstermektedir.

Makroskopi: Santral yerleşimli ve sınırları düzensiz tümörün kesit yüzeyinde kanama ve nekroz izlenebilmektedir.

Mikroskopi: Tübüler, solid, retiküler, adenoid kistik patern izlenebilmektedir. Stroma dezmoplastik olup inflamatuvar infiltrasyon içermektedir.

İmmunohistokimyasal bulgular: Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, vimentin, EMA ve CEA ile pozitif reaksiyon göstermektedir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile negatif boyanma göstermektedir.

Ayrıncı tанда; toplayıcı kanal karsinomu, yüksek dereceli ürotelyal karsinom yer almaktadır.

XP 11.2 translokasyonu/ TFE3 gen füzyonu gösteren böbrek karsinomlar: Genellikle çocukluk ve genç erişkin döneminde izlenmektedir. Tüm çocukluk çağı böbrek hücreli karsinomlarının % 26-41'ini oluşturmaktadır.

Makroskopi: Soliter olan ve kortikal yerleşim gösteren tümörün kesit yüzeyi bej-sarı renkte olup kanama ve nekroz alanları içerebilmektedir.

Mikroskopi: Berrak, granüler veya amfofilik sitoplazmalı tümör hücreleri papiller yapıları döşemektedir.

İmmunohistokimyasal bulgular: Tümör hücreleri TFE3 proteinine karşı immunoreaktivite göstermektedir. CD10 ile pozitif boyama izlenirken, sitokeratin ve EMA ile olguların yarısı pozitif boyanma göstermektedir.

Ayrıncı tанда; berrak hücreli BHK, kromofob BHK, onkositik böbrek tümörleri yer almaktadır.

Nöroblastom ile birlikte görülen böbrek hücreli karsinomlar: Bu tümörler nöroblastom olgularından hayatta kalan çocuklarda görülmektedirler. Görülme aralığı 3-14 yaştır. Papiller veya kompakt tabakalar oluşturan tümör hücreleri onkositik veya berrak olabilmektedirler.

Müsinöz tübüler ve işsi hücreli karsinom: 17 ile 84 yaş arasında, ortalama 53 yaşında görülmektedir. Kadınlarda daha sık izlenmektedir.

Makroskopi: Genellikle iyi sınırlı, böbrek medullada yerleşimli kitlenin kesit yüzeyi sarı-ten rengidir.

Mikroskopi: Tümör soluk müsinöz stromaya sahip olup uzun tübüler yapılardan ve işsi epitelyal hücrelerden oluşmaktadır. Bazı tübüllerin kollabe olduğu ve lümene sahip olmadıkları izlenmektedir. Müsinöz komponent alsian mavisi ile boyanmaktadır.

İmmunohistokimyasal bulgular: Vimentin ve EMA ile pozitif reaksiyon vermektedir.

2.6. Çekirdek Derecelendirmesi:

Böbrek hücreli karsinom için çeşitli derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir (50). İlk olarak 1971 yılında Skinner ve arkadaşları sadece çekirdek şeklini değerlendiren derecelendirme sistemini oluşturmuşlardır. 1982 yılında Fuhrman ve arkadaşları çekirdek boyut, sınır ve nükleol belirginliğinin değerlendirildiği ve birden dörde derecelendirilen sistemi önermişlerdir (Tablo 1). En yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, Fuhrman ve arkadaşlarının önerdikleridir (51).

| |
|---|
| Derece 1: Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 µm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür. |
| Derece 2: Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15µm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir. |
| Derece 3: Çekirdek; belirgin derecede düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 20µm çapındadır. 100 büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir. |
| Derece 4: Çekirdek; derece 3'e benzer. Ancak çok çekirdekli ya da acaip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir. |

Tablo 1. Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesi

2.7. Evreleme

Böbrek tümörlerinde evreleme; tümörün seyri hakkında öngörü sağladığı gibi tedavi seçimini belirlemede de yol göstericidir. BHK'un klinik evrelemesi ilk kez 1958 yılında Flocks ve Kadesky tarafından yapılmış, Robson bunu 1963 yılında modifiye ederek kendi adıyla anılan evrelemeyi tanımlamıştır (52).

Robson evrelemesinde belirli anatomik bölgeler sınır olarak kabul edilmektedir. İlk anatomik sınır böbrek kapsülüdür. Böbrek kapsülü ile sınırlı olan tümör Robson Evre 1'e dahil edilmektedir. Böbrek çevresi yağ dokusu ve/veya aynı taraftaki böbrek üstü

bezi tutulumu Robson Evre 2'ye, böbrek toplardamarı ve/veya vena kava ile bölgesel lenf düğümü yayılımı Robson Evre 3'e, Geroto fasyası dışı ve komşu organ tutulumu ya da uzak yayılım Robson Evre 4'e dahil edilmektedir. Böbrek hücreli karsinomda Robson evresi ile seyir arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Robson Evre 1 olan böbrek hücreli karsinomlarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 70 iken, Robson Evre 4 olan olgularda %10'dur (53). Ancak bu evrelemede Evre 3 olarak değerlendirilen olgular kendi içinde oldukça farklı seyir göstermişlerdir. Bu evrede hastalığın gidişini olumsuz yönde etkileyen lenfatik yayılım ve venöz tutulum gibi cerrahi tedavi ile sağaltım sağlanabilecek durumlar aynı evre içinde değerlendirilmekte idi. Bazı çalışmalarda Evre 2 ile Evre 3 aynı sağkalım özelliği gösteriyordu (54). Bununla birlikte 1974 yılında kullanıma giren ve 1987'de bütünleştirilen TNM evrelemesi, hastalığın anatomik büyüklüğüne göre daha fazla alt gruplar oluşturması nedeniyle yaygın olarak kullanılmıştır (55). "International Union Against Cancer"(UICC) adlı kuruluşun önerdiği TNM sistemi venöz tutulum ile lenfatik yayılımı birbirinden ayırıp anatomik sınırları da daha ayrıntılı belirlemiştir (56). TNM evrelemesi 1997 yılında pT1 ve pT2 tümör arasında hastalığın gidişi bakımından fark olmadığı görülerek yeniden uyarlanmıştır (57) (Tablo 2). UICC ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sisteminde değişiklik yaparak Evre 1 ve 2 arasındaki 2,5 cm sınırını kaldırmıştır. Sağkalım farklılıkları açısından sınır değer 7 cm. alınmıştır. Ayrıca T1 için 4 cm. sınır değer kabul edilerek T1a (<4 cm) ve T1b (>4 cm) olmak üzere tanımlanmıştır. (Tablo 3 ve 4) Yeni sistemin temel avantajı özellikle pT1 ile pT2 evreleri arasındaki sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olması şeklinde bildirilmiştir (58).

| Robson | Tutulum | TNM-87 | TNM-97 |
|---------------|--|----------------------------------|----------------------------------|
| I | Böbrek kapsülü içinde sınırlı tümör Küçük Büyük | pT1 (< 2.5 cm) pT2 (> 2.5 cm) | pT1 (< 7.0 cm) pT2 (> 7.0 cm) |
| II | Böbrek çevresi yağ dokusu ve/veya ipsilateral böbrek üstü bezi tutulumu | pT3a | pT3a |
| IIIa | Böbrek toplar damarı ve/veya vena kava yayılımı (diyafragma üstü) | pT3b | pT3b (pT3c) |
| IIIb | Bölgesel lenf düğümleri tutulumu | pN1-2 | pN1-2 |
| IIIc | Böbrek toplardamarı ve bölgesel lenf düğümleri birlikte tutulmuş | pT3b, pN1-2 | pT3b, pN1-2 |
| IVA | Tümör Gerota fasyası dışında ve komşu organ tutulumu | pT4,pM0 | pT4,pM0 |
| IVB | Uzak yayılım | pM1 | pM1 |

Tablo 2. TNM evrelemesi

Primer Tümör (pT)

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ait bulgu yok.

T1: Tümörün büyük çapı <7 cm. ve tümör böbreğe sınırlı.

T1a: Tümörün büyük çapı <4 cm. ve tümör böbreğe sınırlı.

T1b: Tümörün büyük çapı >4 cm., <7 cm. ve tümör böbreğe sınırlı.

T2: Tümörün büyük çapı >7 cm. ve tümör böbreğe sınırlı.

T3: Tümör ana toplardamarlara yayılım göstermekte ya da Gerota fasyasını aşmadan adrenal beze veya böbrek çevresi yağlı dokuya invazyon yapmış.

T3a: Tümör Gerota fasyasını aşmadan doğrudan adrenal beze veya böbrek çevresi ve/veya böbrek sinüsündeki yağlı dokusuna invazedir.

T3b: Tümör makroskopik olarak böbrek toplardamarı ya da böbrek toplardamarının kas içeren dallarından birine veya diyafragma altı vena kavaya yayılım göstermektedir.

T3c: Tümör makroskopik olarak diafragma üzeri vena kavaya yayılım ya da vena kavanın duvarına invazyon göstermektedir.

T4: Tümör Gerota fasyasının sınırlarının ötesine yayılmaktadır.

Bölgesel Lenf Düğümleri (pN)

NX: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf düğümleri.

N0: Bölgesel lenf düğümü yayılımı yok.

N1: Bir bölgesel lenf düğümüne yayılım mevcut.

N2: Birden fazla bölgesel lenf düğümüne yayılım mevcut.

Uzak Yayılım (pM)

MX: Değerlendirilemeyen uzak yayılım.

M0: Uzak yayılım yok.

M1: Uzak yayılım var.

Tablo 3. TNM Evreleme Sistemi (2004)

| | | | |
|-----------------|----------------|----------------|----|
| Evre I | T1 | N0 | M0 |
| Evre II | T2 | N0 | M0 |
| Evre III | T3 | N0 | M0 |
| | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| Evre IV | T4 | N0, N1 | M0 |
| | Herhangi bir T | N2 | M0 |
| | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

Tablo 4. Evre Gruplaması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1997 – 2007 yılları arasında Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş olan nefrektomi materyalleri içinden böbrek hücreli karsinom tanısı konulmuş olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır. Arşiv incelendiğinde böbrek tümörlerinde histopatolojik evreleme ve Fuhrman derecelendirme sistemini uygulamak için yeterli örnek sayısı tüm olgularda sağlanmış olduğundan olguların tümü çalışmaya dahil edilmiştir.

Tümörlere ait hematoksilen eozin boyalı preparatlar, daha önceden rapor edilmiş hastalığın seyri ile ilgili belirteçler (tümör boyutu, böbrek kapsül invazyonu, böbrek toplardamarı ve lenfatik - damar invazyonu, histolojik tip ve Fuhrman derecelendirmesi) bilinmeksizin iki araştırmacı tarafından aynı mikroskopta yeniden değerlendirilmiştir. Tümör çapı gibi konularda ilk rapor bilgileri temel alınmıştır. Ayırıcı tanı güçlüğü çekilen kromofob hücreli böbrek hücreli karsinom olan yedi olguya sitokeratin 7 immunohistokimyasal boyaması uygulanmıştır. Aynı zamanda ayırıcı tanı zorluğu yaşanan 10 olgu Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu ve Prof. Dr. Sait Şen tarafından konsülte edilmiştir.

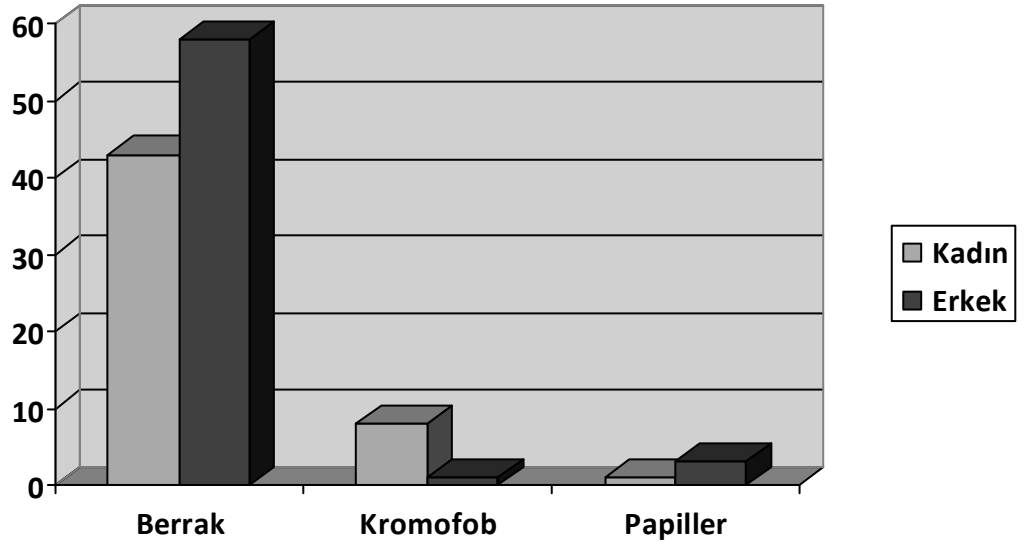
Nefrektomi yapılmış hastalar aralıklı olarak akciğer grafisi ve tüm batın tomografisi ile takip edilmişlerdir. Lenf düğümü ya da böbrek üstü bezi yayılımı olan hastalar ise onkolojik tedavi görmüşlerdir. Nüks eden hastalarda kitle tek ise eksize edilmiş, ancak çok odaklı ise onkolojik tedavi uygulanmıştır.

Hastaların sağkalımları ile ilgili veriler il nüfus müdürlüğü, hastalarla yapılan telefon görüşmeleri ile Fakültemiz Üroloji Anabilim Dalındaki hasta izlem bilgilerinden elde edilmiştir. Bu yöntemler ile sağkalım verisine ulaşamayan, sağ oldukları verisine yalnızca il nüfus müdürlüğünden ulaştığımız, üroloji poliklinik kontrolleri ya da telefon görüşmeleri ile sağkalımları doğrulanmayan, sağkalım verisine ulaştığımız ancak tanı tarihi ile son izlem tarihi arasında geçen süresi çok kısa olan ve ölümü BHK'a bağlı nedenlerle gerçekleşmemiş olgular "kayıp vaka" kabul edilmiştir. Geri kalan olgularda tümörlerin patolojik evrelemesinin olguların hastaliksız sağkalımları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Ameliyat tarihi ile son görüşme veya muayene tarihi arasında geçen süre izlem süresi olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nın desteğiyle gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel işlemler, Windows için SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile bilgisayar da yapılmıştır. İstatistik yöntemlerden ki kare testi, Mann Whitney U testi ve student t testi, sağkalım analizleri için Kaplan Meier testi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

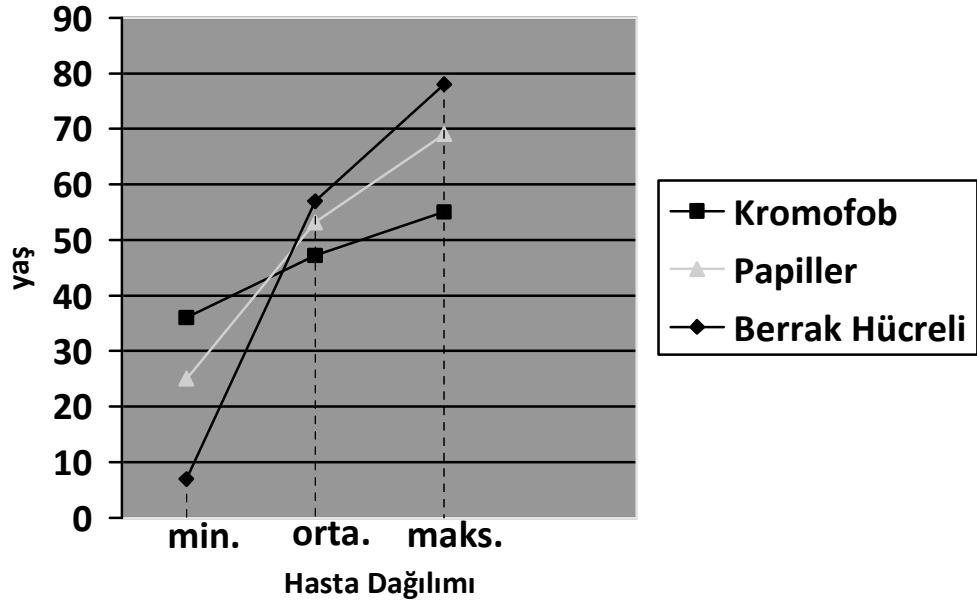
Çalışmamız; 1997 ile 2007 yılları arasında bölümümüzde BHK tanısı alan ve klinik izlemleri yapılan 52'si (% 45,6) kadın, 62'si (% 54,4) erkek olmak üzere ardışık toplam 114 olguyu kapsamaktadır (Grafik 1, Tablo 5). Olguların yaşları 7 ile 78 arasında değişmekte olup ortalama yaş $55,5 \pm 13,2$ 'dir (Grafik 2).



Grafik 1. Histolojik alt tiplere ve cinsiyete göre olguların dağılımı

| | | Cinsiyet | | Toplam |
|---------------|--------------------|-----------|-----------|-------------|
| | | Kadın | Erkek | |
| Tümör Tipleri | Berrak hücreli (%) | 43 (42,6) | 58 (57,4) | 101 (88,6) |
| | Kromofob (%) | 8 (88,9) | 1 (11,1) | 9 (7,9) |
| | Papiller (%) | 1 (25,0) | 3 (75,0) | 4 (3,5) |
| Toplam (%) | | 52 (45,6) | 62 (54,4) | 114 (100,0) |

Tablo 5. Histolojik alt tiplere göre cinsiyet dağılımı



Grafik 2. Histolojik alt tiplere göre yaş ortalaması, en düşük ve en yüksek değerler

Histopatolojik alt tipleri 101 (% 88,6) olguda berrak hücreli, 9 (% 7,9) olguda papiller ve 4 (%3,5) olguda ise kromofob tip BHK olarak belirlendi (Tablo 6). Tümör çapları 2 cm ile 30 cm arasında olup, ortalama tümör çapı 7,7 cm ($\pm 4,3$)'dir. Olguların 14'ünde (%12,3) lenfatik/ damar invazyonu, 33'ünde (% 28,9) nekroz, 14'ünde (%12,3) kapsül invazyonu, 3'ünde (%2,9) ise üreter cerrahi sınırında tümör varlığı tespit edildi.

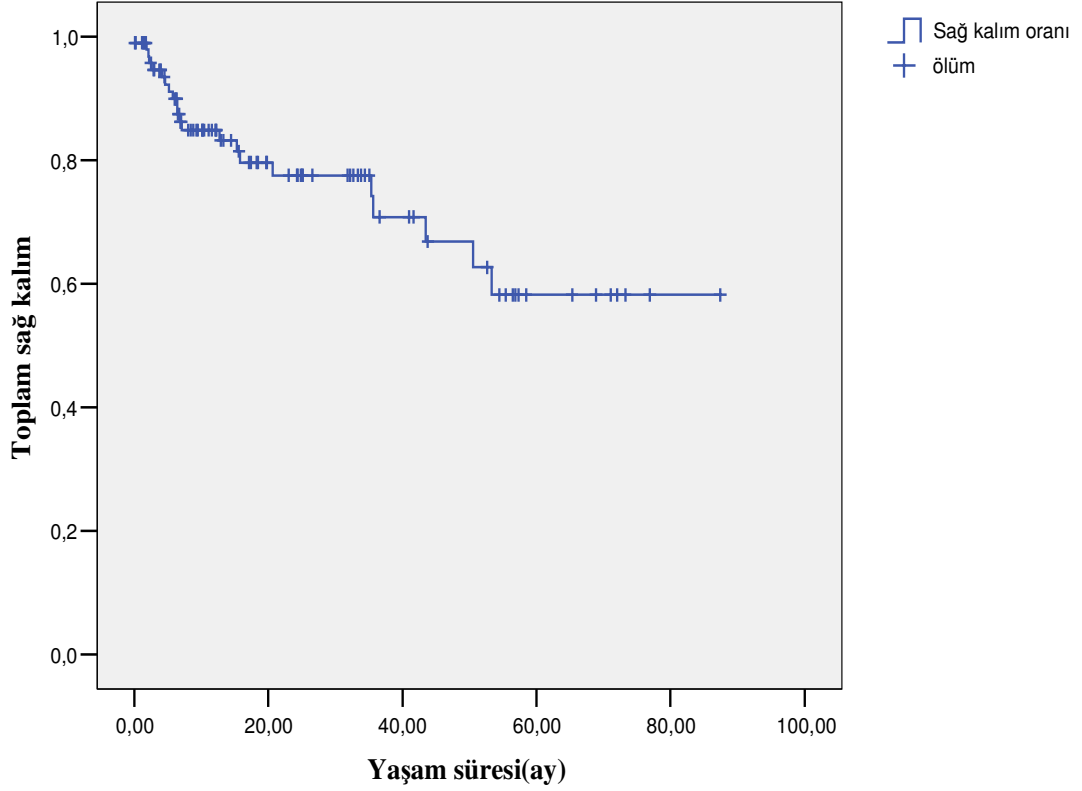
Lenf düğümleri değerlendirilebilen 74 olgudan 13'ünde (%17,5) lenf düğümü yayılımı, böbrek üstü bezi değerlendirilebilen 54 olgudan 3'ünde (% 5,5) böbrek üstü bezi yayılımı tespit edildi. Böbrek veni cerrahi sınırı değerlendirilebilen 105 olgudan 3'ünde (%2,8) cerrahi sınırda tümör varlığı izlendi.

Takip süresi 2 gün ile 87 ay arasında değişmekte olup; ortalama takip süresi 21,5 aydır.

| Tablo 6. Böbrek Hücreli Karsinomların Histolojik Alt Tiplerine Göre Patolojik Evreleri ve Fuhrman Dereceleri | | | | |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | Berrak Hücreli | Kromofob | Papiller | Toplam |
| Hasta Sayısı (%) | 101 (88,6) | 9 (7,9) | 4 (3,5) | 114 (100) |
| 1a | 19 (18,8) | 0 | 2 (50) | 21 (18,4) |
| 1b | 36 (35,6) | 3 (33,3) | 0 | 39 (34,2) |
| TNM Evresi | | | | |
| 2 | 29 (28,7) | 5 (55,6) | 2 (50) | 36 (31,6) |
| (%) | | | | |
| 3 | 16 (15,8) | 1 (11,1) | 0 | 17 (14,9) |
| 4 | 1 (1,0) | 0 | 0 | 1 (0,9) |
| Fuhrman Derecesi | | | | |
| 1 | 15 (14,9) | 0 | 0 | 15 (13,2) |
| 2 | 54 (53,5) | 7 (77,8) | 3 (75) | 64 (56,1) |
| 3 | 20 (19,8) | 2 (22,2) | 0 | 22 (19,3) |
| (%) | | | | |
| 4 | 12 (11,9) | 0 | 1 (25) | 13 (11,4) |

Hastaların sağkalımları ile ilgili veriler il nüfus müdürlüğü, hastalarla yapılan telefon görüşmeleri ile üroloji polikliniği hasta takip kayıtlarından elde edilmiştir. Bu yöntemler ile sağkalım verisine ulaşılamayan 10 olgu ile sağ oldukları verisine yalnızca il nüfus müdürlüğünden ulaştığımız, üroloji poliklinik kontrolleri ya da telefon görüşmeleri ile sağkalımları doğrulanmayan 4 olgu da kayıp vaka kabul edilmiştir. Sağkalım verisine ulaştığımız ancak tanı tarihi ile son izlem tarihi arasında geçen süresi çok kısa olan 3 olgu ile ölümü BHK'a bağlı nedenlerle gerçekleşmemiş 1 olgu da kayıp vakalara dahil edilmiştir. Sonuç olarak; 18 olgu kayıp vaka kabul edilmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 114 olgudan 96'sının sağkalım verilerinin güvenilir olduğunu kabul edilmiştir. 96 hastadan 74'ünün (% 77,1) sağ, 22'sinin (% 22,9) ölü olduğunu saptadık. Hayatta olmayan 22 olgudan 18'i (% 81,8) berrak hücreli BHK, 2'si (% 9,1) kromofob BHK ve 2'si (% 9,1) papiller BHK'dur. Bu tümörlere ait Fuhrman çekirdek dereceleri; 1 (%4,5) olguda derece 1, 4 (% 28,2) olguda derece 2, 9 (% 40,9) olguda derece 3 ve 8 (% 36,4) olguda derece 4'dür. 5 (% 22,7) olguda lenfatik / damar invazyonu, 13 (% 59,1) olguda nekroz, 7 (%31,8) olguda kapsül invazyonu, böbrek üstü bezi değerlendirilebilen 10 olgudan 2'sinde (% 20) tutulumu, üreter cerrahi sınırı değerlendirilebilen 21 olgudan 3'ünde (% 14,2) tümör varlığı, böbrek veni cerrahi sınırı değerlendirilebilen 21 olgudan 1'inde (% 4,5), lenf düğümü değerlendirilebilen 15 olgudan 8'inde yayılım izlendi. Olgulara ait TNM evre dağılımları; 1 (% 4,5) Evre 1a, 3 (% 13,6) Evre 1b, 10 (% 45,5) Evre 2, 7 (% 31,8) Evre 3 ve 1 (% 4,5) Evre 4'dür.

Yapılan Kaplan Meier analizinde; vakaların ortalama sağkalım süresi 61,3 ay, standart hatası ise 4,7 ay saptandı. İncelenen vaka serisinde beş yıllık sağkalım olasılığı % 58,2 olarak saptandı (Grafik 3).



Grafik 3. Olguların genel sağkalım oranları

Rezeksiyon yerinde tekrar tümör gelişmiş ya da uzak organ yayılımı olan hastalar nüks kabul edilmiştir. Sağkalım verisine ulaşabildiğimiz 96 hastadan 13'ünde (% 13,5) nüks saptanmıştır. Nüks eden hastalardan 12'si (% 92,3) berrak hücreli BHK, 1 (% 7,7) papiller BHK'dur. Bu tümörlere ait Fuhrman çekirdek dereceleri; 2 olguda derece 2 (% 15,4), 6 olguda derece 3 (% 46,2), 5 olgu derece 4 (% 38,5) idi. 6 olguda böbrek üstü bezi invazyonu izlenmezken, 7 olguda böbrek üstü bezi invazyonu değerlendirilemedi. 1 olguda (% 7,7) üreter cerrahi sınırında ve 1 olguda (% 7,7) böbrek veni cerrahi sınırında tümör saptadık. 2 olguda (% 15,4) lenfatik/damar invazyonu izlenmiştir. 7 olguda (% 53,8) nekroz, 2 olguda (% 15,4) kapsül invazyonu, 3 olguda (% 23,1) lenf düğümü tutulumu izledi. Nüks eden 3 olgu (% 23,1) Evre 1b, 8 (% 61,5) olgu Evre 2, 2 olgu (% 15,4) Evre 3'dür. Nüks eden 13

olgunun 3'ünün sağ (%23,1), 10'unun (% 76,9) ölü olduklarını saptadık (Tablo 7). Nüks eden olgu sayısının az olması istatistiksel değerlendirmeyi kısıtlasa da; Fuhrman çekirdek derecesi yükseldikçe ($p<0,001$) ve tümör çapı büyüdükçe ($p=0.002$) nüks gelişiminin daha olduğunu saptadık. Nüks zamanı 0,4 ile 43 ay arasında değişmekte olup ortalama 14 aydır. Nüks eden olguların üçünde daha düşük dereceli tümör odakları olması, örneklemede farklı histolojik alanların değerlendirilmesi bakımından uyarıcıdır. Nüks eden Evre 1b üç olgunun ikisinde Fuhrman çekirdek derecesi 3, diğerinde 4 olarak belirlenmiştir.

| Hasta No | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|---------------------------|----------------|-----|-----|-----|-----|----------------|-----|-----|-----|-----|----------------|-----|-----|
| Sağkalım Durumu | Ölü | Ölü | Ölü | Ölü | Ölü | Ölü | Ölü | Ölü | Sağ | Ölü | Ölü | Sağ | Sağ |
| Tümör Tipi | BH | BH | BH | BH | P | BH | BH | BH | BH | BH | BH | BH | BH |
| Tümör Çapı (cm) | 10 | 7 | 8 | 7 | 30 | 7 | 10 | 8 | 13 | 16 | 12 | 6 | 11 |
| FÇD | 2 ^a | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 ^b | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 ^c | 3 | 3 |
| Lenf Düğümü Yayılımı | + | + | + | - | - | - | - | ? | ? | + | ? | ? | - |
| Böbrek Üstü Bezi Tutulumu | - | - | ? | ? | - | ? | ? | ? | ? | - | ? | - | - |
| Üreter CS Tutulumu | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Böbrek veni CS Tutulumu | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lenfatik/damar İnvazyonu | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + |
| Nekroz | - | - | - | - | + | + | + | + | - | + | + | + | - |
| Kapsül İnvazyonu | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| Evre | 2 | 1b | 2 | 3 | 2 | 1b | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1b | 2 |
| Nüks zamanı (ay) | 35 | 18 | 43 | 27 | 5 | 21 | 1 | 0,4 | 10 | 0,9 | 1 | 13 | 7 |

BH: Berrak hücreli BHK, P: Papiller tip BHK, CS: Cerrahi sınır

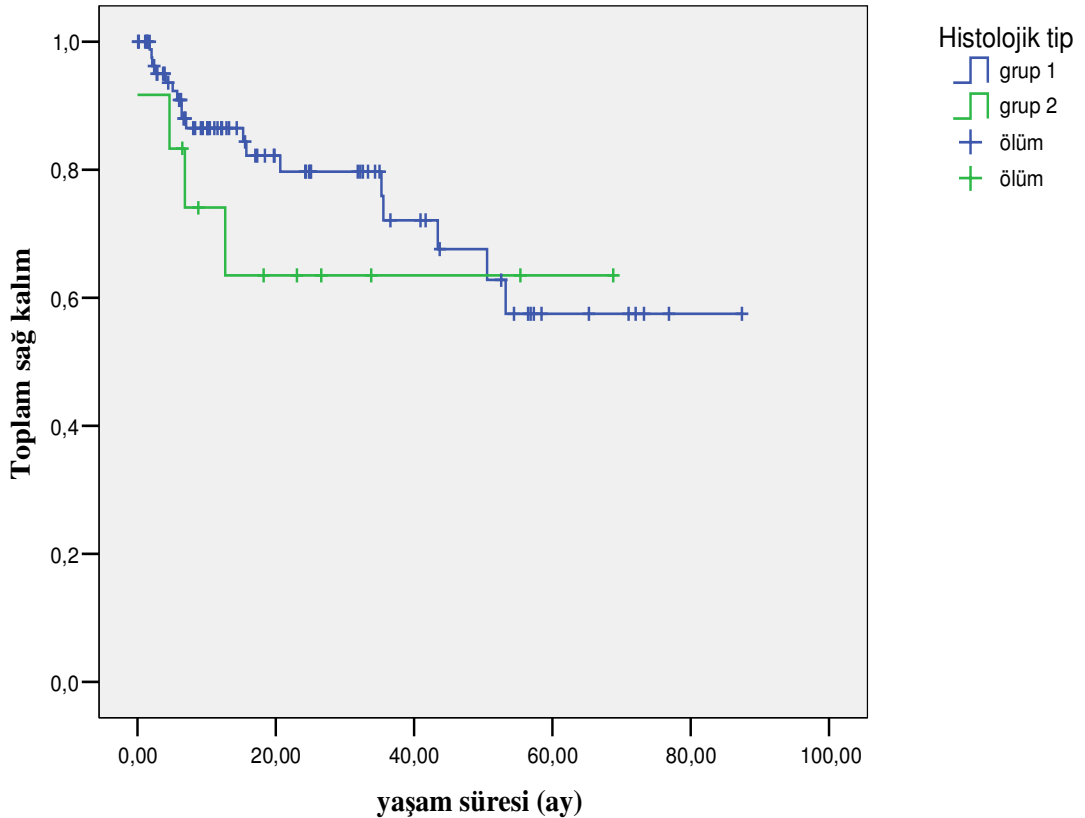
2^a: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 2 ve 1 olan alanlar içermektedir.

3^b: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 3 ve 2 olan alanlar içermektedir.

3^c: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 3 ve 1 olan alanlar içermektedir.

Tablo 7. Nüks saptanan hastaların kliniko-patolojik durumları

Sağkalım çalışmasına dahil ettiğimiz olguların histolojik alt tipleri 86 (% 89,5) berrak hücreli BHK, 7 (% 7,2) kromofob BHK ve 3 (% 3,1) papiller BHK'dur. Berrak hücreli BHK olan 86 olgunun 68'inin (% 79,1) sağ, 18'inin (% 20,9) ölü, kromofob BHK olan 7 olgunun 5'inin (% 71,4) sağ, 2'sinin (% 28,6) ölü ve papiller BHK olan 3 olgunun 1'inin (% 33,3) sağ, 2'sinin (% 66,7) ölü olduğu saptandı. Her tip için ayrı ayrı ve farklı tümör tiplerini aynı gruba dahil ederek uyguladığımız istatistiksel analizler sonucunda; histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulmadık ($P>0,005$). Sayıları az olan kromofob ve papiller BHK olguları aynı gruba dahil edildiğinde, bu gruba ait 5 yıllık sağkalım oranı % 63,5, berrak hücreli BHK olgularında ise % 57,5 olarak saptandı. Birinci gruba ait ortalama sağkalım süresi $46,09\pm 9,1$ ay, ikinci grupta ise $61,96\pm 5$ ay olarak saptandı. Buna göre; iki grubun 5 yıllık sağkalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,005$) (Grafik 4).

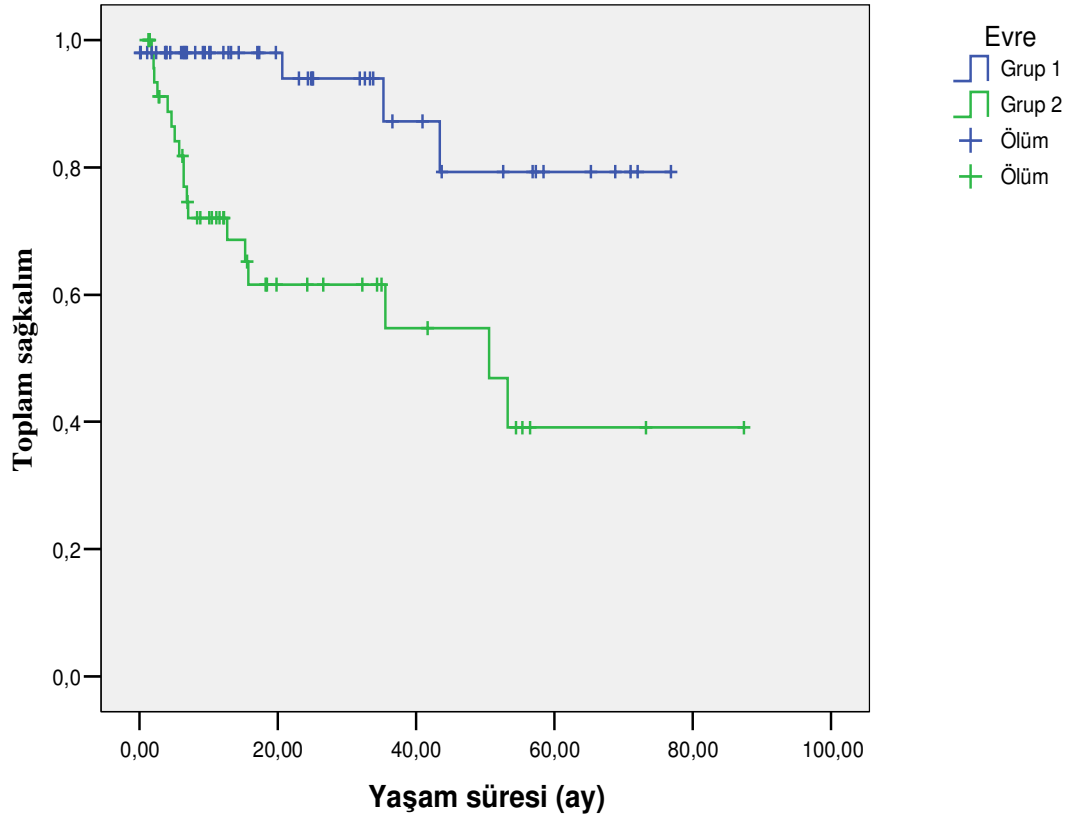


Grafik 4. Histolojik tipe göre sağkalım olasılıkları ($p>0,005$)

TNM evrelendirilmesine göre; 21 (% 18,4) olgu Evre 1a, 39 (% 34,2) olgu Evre 1b, 36 (% 31,6) olgu Evre 2, 17 (% 14,9) olgu Evre 3, 1 (% 0,9) olgu Evre 4 olarak sınıflandırıldı. Her bir evre için ayrı ayrı olacak şekilde hastaların sağkalımları hesaplandı ve istatistiksel anlamlılığı araştırıldı. İstatistiki değerlendirmenin teknik olarak yapılabilmesi için olgu sayıları az olan evre gruplarından Evre 2a ve Evre 2b kendi arasında birleştirilerek Evre 2; Evre 3a ve Evre 3b kendi arasında birleştirilerek Evre 3 olarak değerlendirildi. Buna göre; Evre 1a'daki 17 olgudan 1' i (% 5,9), Evre 1b'deki 32 olgudan 3'ü (% 9,4), Evre 2' deki 32 olgudan 10'u (% 31,3), Evre 3'deki 14 olgudan 7'si (% 50) ölmüştü. Evre 4 olan 1 olgunun da öldüğü saptandı.

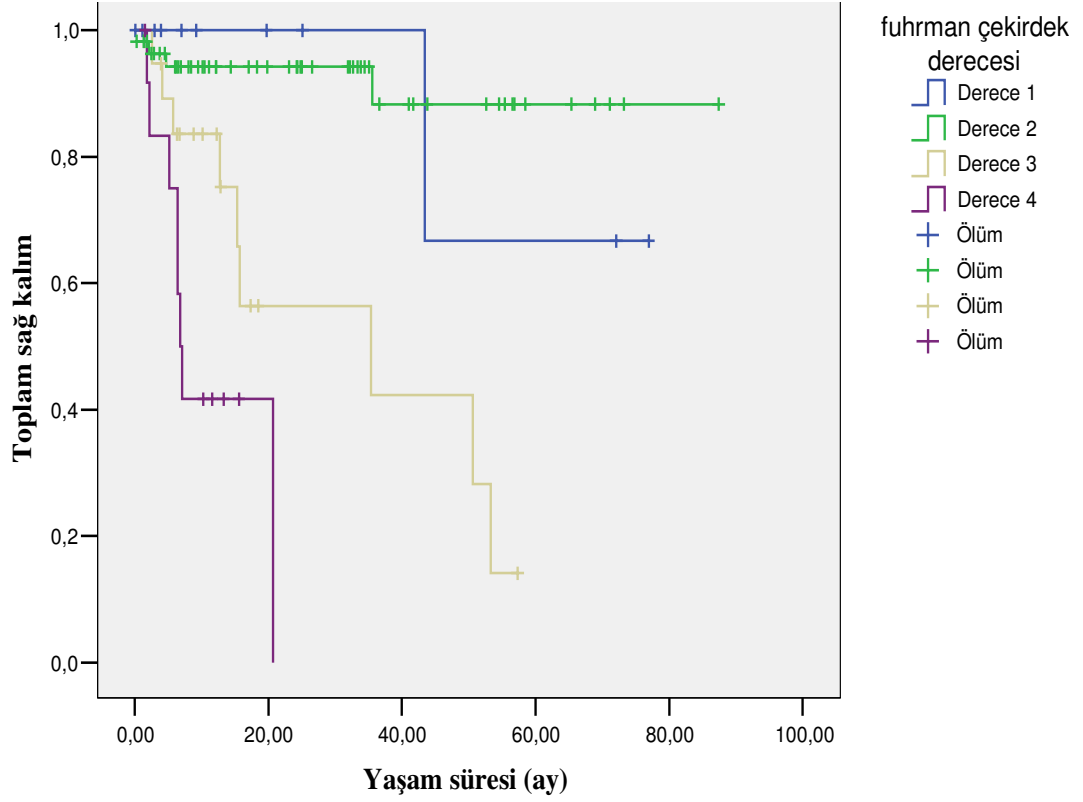
Evrelere göre genel sağkalım Evre 1a'da % 94,1, Evre 1b'de % 90,6, Evre 2'de % 68,8, Evre 3'de % 50, Evre 4'de % 0 olarak bulundu. Evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($P=0,001$). Buna göre; evre arttıkça sağkalım oranı azalmaktadır. Evre 1a ve 1b aynı gruba dahil edildiklerinde Evre 2, 3 ve 4 ile bu grup arasında anlamlı sağkalım farklılığı saptanmıştır ($P =0,001$). Yapılan Kaplan Meier analizinde; 5 yıllık sağkalım oranları ilk grupta % 79,3, ikinci grupta ise % 39,1 saptandı. Ortalama sağkalım süresi ise; ilk grupta $67,65\pm 4,2$, ikinci grupta $47,56\pm 6,7$ saptandı. Buna göre; iki grubun 5 yıllık sağkalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Grafik 5).

Tümör histolojik alt tipi berrak hücreli BHK olan ve TNM evresi aynı olan olgular aynı gruba dahil edilmiş ve bunlarda Fuhrman çekirdek derecesine göre sağkalım farklılıkları araştırılmıştır. Buna göre; sadece Evre 2 olan olgularda Fuhrman çekirdek derecesi ile sağkalım ilişkisi anlamlı bulunmuş ve çekirdek derecesi arttıkça sağkalım oranının azaldığı saptanmıştır. Diğer TNM evrelerinde sağkalım ile derece arasında anlamlı ilişki ortaya konulamamıştır.



Grafik 5. Evrelere göre sağkalım olasılıkları (p<0,001)

Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre; olguların 15' i (% 13,2) derece 1, 64' ü (% 56,1) derece 2, 22'si (% 19,3) derece 3 ve 13'ü (% 11,4) derece 4 olarak sınıflandırıldı. Her bir derece için ayrı ayrı olacak şekilde sağkalım verilerine ulaşılabilen hastaların sağkalım ve Fuhrman çekirdek derecelendirmesi ilişkisinin istatistiksel anlamlılığı araştırıldı. Buna göre; derece 1 olan 11 hastadan 1'inin (% 9,1), derece 2 olan 53 hastadan 4'ününün (%7,5), derece 3 olan 19 hastadan 9'unun (% 47,4), derece 4 olan 13 hastadan 8'inin (% 61,5) öldüğü saptanmıştır. Fuhrman çekirdek derecesi ile sağkalım arasında istatiksiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($P=0,001$). 5 yıllık sağkalım olasılığı; derece 1'de %66,7, derece 2'de %88,3, derece 3'te %14,1 ve derece 4'te % 0 saptandı. Derece 4'te 1 yıllık sağkalım olasılığı % 41,7'dir. Ortalama sağkalım süreleri sırasıyla $65\pm 9,2$, $79\pm 3,98$, $32,38\pm 5,83$ ve $11,60\pm 2,41$ saptandı. Fuhrman derecelerine göre; ortalama sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Grafik 6).



Grafik 6. Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre sağkalım olasılıkları (p<0,001)

Ek tedavi gören 6 olgu saptanmış olup, histolojik alt tipleri; 5 olguda berrak hücreli BHK ve 1 olguda papiller BHK'dur. Fuhrman çekirdek dereceleri; 2 (% 33,3) olguda derece 2, 1 (% 16,7) olguda derece 3 ve 3 (% 50) olguda derece 4'dür. TNM evreleri ise; 3 (% 50) olguda Evre 2, 2 (% 33,3) olguda Evre 3 ve 1 (% 16,7) olguda Evre 4'dür.

Çalışmamızda; hayatta olan 67 olguda üreter cerrahi sınırında tümör izlenmezken, hayatta olmayan 21 olgunun 3'ünde (% 14,2) üreter cerrahi sınırında tümör saptadık. Hayatta olan 33 olgunun 1'inde (% 3), hayatta olmayan 10 olgunun 2'sinde (% 20) böbrek üstü bezi tutulumu saptadık. Hayatta olan 67 olgunun 2'sinde (% 2,9), hayatta olmayan 22 olgunun 2'sinde (% 9) böbrek veni cerrahi sınırında tümör saptadık. Böbrek üstü bezi, üreter ve böbrek veni cerrahi sınırında tümör izlenen 3'er olguda

olgu sayılarının az olması nedeniyle sağkalım analizleri ayrıntılı olarak değerlendirilmedi.

Hayatta olan 74 olgunun 13'ünde (% 17,5), hayatta olmayan 22 olgunun 13 (% 59) tümör nekrozu saptadık. 5 yıllık sağkalım olasılığı; tümör nekrozu olmayan olgularda % 67,7 iken tümör nekrozu olan olgularda % 34,9 saptandı. Ortalama yaşam süreleri ise; sırasıyla 70,5±4,9 ay ile 33,49±7,5 ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda tümör nekrozu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; tümör nekrozu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Hayatta olan 74 olgunun 7'sinde (% 9,4), hayatta olmayan 22 olgunun 7'sinde (% 31,8) kapsül invazyonu saptadık. 5 yıllık sağkalım olasılığı; kapsül invazyonu olmayan olgularda % 62,3 iken kapsül invazyonu olan olgularda %33 saptandı. Ortalama yaşam süreleri sırasıyla 65±4,8 ay ile 30±9,8 ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda kapsül invazyonu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; kapsül invazyonu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Hayatta olan 74 olgunun 6'sında (% 8,1), hayatta olmayan 22 olgunun 5'inde (% 22,7)'ünde mikrovasküler invazyon saptadık. 3 yıllık sağkalım olasılığı; mikrovasküler invazyon olmayan olgularda % 75,5 iken mikrovasküler invazyon olan olgularda % 36,4 saptandı. Ortalama yaşam süreleri; sırasıyla 62,66±4,7 ie 19±3,87 ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda mikrovasküler invazyon varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0,016$). Buna göre; mikrovasküler invazyon varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Çalışmamızda; hayatta olan 46 olgunun 4'ünde (% 8,6), hayatta olmayan 15 olgunun 8'inde (% 53,3)'ünde lenf düğümü tutulumu saptadık. 3 yıllık sağkalım olasılığı; lenf düğümü tutulumu olmayan olgularda %81,8 iken lenf düğümü tutulumu olan olgularda %22,9 saptandı. Ortalama yaşam süreleri; sırasıyla 64,55±4,21 ay ile 23,16±7,17 ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda lenf düğümü tutulumu

varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; lenf düğümü tutulumu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

| Hasta No | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
|----------------------------------|----------------|------|------|------|-----|----------------|-----|-----|------|-----|----------------|------|-----|-----|----|----|----------------|------|-----|------|----|------|
| Takip Süresi (ay) | 35,6 | 20,6 | 53,3 | 35,3 | 6,8 | 50,5 | 6,4 | 2,1 | 15,3 | 6,3 | 2,5 | 43,4 | 2,1 | 4,6 | 4 | 52 | 1,8 | 15,7 | 5,8 | 12,7 | 70 | 0,06 |
| Tümör Tipi | BH | BH | BH | BH | P | BH | BH | BH | BH | BH | BH | BH | BH | K | BH | BH | BH | BH | BH | K | BH | P |
| Tümör Çapı (cm) | 10 | 7 | 8 | 7 | 30 | 7 | 10 | 8 | 9 | 16 | 12 | 5 | 15 | 10 | 13 | 7 | 10 | 20 | 19 | 14 | 10 | 4 |
| FÇD | 2 ^a | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 ^b | 4 | 2 | 3 | 4 | 3 ^c | 1 | 4 | 2 | 3 | 4 | 4 ^d | 3 | 3 | 3 | 4 | 2 |
| Lenf Dügümü Yayılımı | + | - | + | - | - | - | - | ? | - | + | ? | ? | + | - | + | 1 | ? | ? | + | - | + | ? |
| Böbrek Üstü Bezi Tutulumu | - | - | ? | ? | - | ? | ? | ? | - | - | ? | ? | ? | - | + | 1 | ? | ? | ? | - | - | ? |
| Üreter CS Tutulumu | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | ? | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - |
| Böbrek veni CS Tutulumu | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lenfatik/damar İnvazyonu | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | + | + | + | - | - | - | - |
| Nekroz | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | - | - | + | + | - | - | 1 |
| Kapsül İnvazyonu | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | + | - | - | + | + | - | - | - | + | - |
| Evre | 2 | 1b | 2 | 3 | 2 | 1b | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1b | 4 | 2 | 3a | 3 | 2 | 2 | 3 | 3a | 3 | 1a |

BH:Berrak Hücreli BHK, P:Papiller BHK, K:Kromofob BHK, CS: Cerrahi sınır, FÇD: Fuhrman çekirdek derecesi

a: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 2 ve 1 olan alanlar içermektedir.

b: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 3 ve 2 olan alanlar içermektedir.

c: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 3 ve 1 olan alanlar içermektedir.

d: Tümör Fuhrman çekirdek derecesi 4 ve 2 olan alanlar içermektedir.

Tablo 8: Ölen hastaların kliniko-patolojik durumları

5. TARTIŞMA

BHK olgularında; seyirsel belirteçlerin hastaların cerrahi tedavi sonrası sağkalımlarını öngörmeye değerli olduğuna dair günümüzde birçok çalışma yapılmıştır. BHK olgularında seyirsel belirteçler klinik, anatomik ve histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (59). Buna göre; hastanın performans durumu, bölgesel semptomlar, kaşeksi, trombositoz, anemi, hiperkalsemi varlığı, artmış alkalen fosfataz ve C reaktif protein düzeyi ve artmış eritrosit sedimentasyon oranı klinik faktörler olarak tanımlanmıştır. Tümör boyutu, kapsül dışına tümör yayılımı, böbrek üstü bezi ve lenf düğümü tutulumu ile uzak yayılım anatomik faktörler grubuna dahil edilmiştir. Çekirdek derecesi, histolojik alt tip ile sarkomatoid alanlar, nekroz, toplayıcı sistem invazyonu varlığı histolojik faktörler grubuna dahil edilmiştir. Hastalığın devamlılığı yönünden yüksek risk grubuna dahil olan olguları belirlemek kanser tedavisi ve izleminde son derece önemlidir.

Tüm malign tümörler de olduğu gibi, böbrek hücreli karsinomda da hastalığın seyri tümörün ilk tanı anındaki yayılımı ile ilişkilidir. Seyri etkileyen diğer faktörler; hastanın yaşı ve genel sağlık durumudur ki bunlar beklenen yaşam süresini etkilemektedirler. Tanı anındaki laboratuvar parametreleri yayılım varlığına işaret edebilse de, böbrek hücreli karsinoma özgü değildir (60).

BHK' un en sık karşılaşılan türü berrak hücreli BHK' dur ve 5 yıllık sağkalım bu alt türde ortalama % 55-60 olarak bildirilmektedir. Toplayıcı duktus karsinomu (Bellini duktus karsinomu); tüm böbrek hücreli karsinomlarının % 1'ini oluşturmaktadır. Toplayıcı duktus karsinomu (Bellini duktus karsinomu); yüksek dereceli olup agresif davranışlıdır. Tanı esnasında genellikle yayılım yapmıştır ve kötü seyirlidir (61). Meduller böbrek hücreli karsinom genç zencilerde görülen kötü seyirli alt tiptir. Kromofob hücreli karsinom; böbrek hücreli karsinomun % 5-10' unu oluşturur ve diğer alt tiplere kıyasla daha iyi seyre sahiptir. Kromofob hücreli karsinomun, en iyi klinik seyir gösteren tip olduğunu belirten çalışmalar vardır (62). Papiller böbrek hücreli karsinom ikinci sıklıkta görülen tip (% 10-15) olup rezekt edildiğinde berrak hücreli karsinoma kıyasla daha iyi seyre sahiptir (63). Nüks gösteren papiller karsinom ise daha agresif gidiş göstermektedir. Sarkomatoid bileşenler içeren tümörler iğsi hücreli histolojiye sahiptirler. BHK' ların çoğu tipinde sarkomatoid elemanlar

gözlenebilmektedir ve bu tümörlerin kötü seyrettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (64,65).

Cheville ve ark. bir çalışmada; 1970 ve 2000 yılları arasında BHK tanısı alan 2385 tümörün, histolojik alt tiplerine göre prognostik davranışını araştırmışlardır. Olgular; berrak hücreli (% 83,2), papiller (% 11,3), kromofob (% 4,3), toplayıcı duktus (% 0,3), saf sarkomatoid (% 0,3) ve sınıflandırılmayan (% 0,7) gruplara dahil edilmişlerdir. Hastaların izlem süresi 2 gün ile 31 yıl arasındadır. 5 yıllık sağkalım oranları berrak hücreli, papiller ve kromofob tip için sırasıyla % 68,9, % 87,4 ve % 86,7 saptanmıştır. Bu çalışmada berrak hücreli tümörlerin; papiller ve kromofob BHK'a kıyasla daha kötü seyre sahip oldukları belirtilmektedir ($P < 0.001$). Berrak hücreli, papiller ve kromofob BHK'larda tümöre bağlı ölüm oranları; 1997 TNM evresi, tümör boyutu, sarkomatoid bileşen varlığı ve nükleer derece ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde; tümör nekrozunun varlığı ise berrak hücreli ve kromofob BHK 'larda ölüm oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. pT1 ve pT2 berrak hücreli karsinomlarda ölüm oranı pT1 ve pT2 papiller ve kromofob tümörlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. pT3 tümörlerin ölüm oranlarında ise her üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde; pT3b, pT3c ya da pT4 tümörlerin ölüm oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte pT3b, pT3c ya da pT4 evreli 18 papiller BHK ve 9 kromofob BHK olgusu olması nedeniyle alt tipler arasındaki farklılığı ortaya koyma aşamasının sınırlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada histolojik alt tiplerin çekirdek derecesi ile sağkalımın ilişkilendirmesinde derece 1 ve 2 tümörler aynı gruba dahil edilmişlerdir. Bunun nedeni olarak derece 1 ve 2 berrak hücreli BHK'lar arasında sağkalım oranları açısından anlamlı fark olmaması yanısıra derece 1 papiller ve kromofob tümörlerde ölüm izlenmemesi gösterilmiştir. Düşük dereceli berrak hücreli BHK'da düşük dereceli papiller ya da kromofob tümörlere kıyasla daha fazla ölüm izlendiği belirtilmektedir ($P < 0.001$). Bununla birlikte düşük dereceli papiller ve kromofob tümörler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($P = 0.673$). Derece 3 tümörlerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Derece 4 tümörlerin ise histolojik alt tipinden bağımsız olarak sağkalımın düşük olduğu ifade edilmektedir (66).

Çalışmamızda; histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulmadık ($P > 0,005$). Olgularımızı histolojik tiplere göre gruplandırdığımızda; olgu sayılarının, histolojik tipler arasında dengesiz dağılım gösterdiğini izledik. Biz bu dağılım eşitsizliğinin

histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına neden olduğu görüşündeyiz.

Böbrek hücreli karsinom için çeşitli derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir (67). Son yıllarda en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, Fuhrman ve arkadaşlarının önerdikleridir (51). Ancak Fuhrman çekirdek derecelendirmesinde tekrarlanabilirlik ve gözlemciler arası değişkenlik problemleri vardır. Bizim de daha sonraki aşamada amacımız; böbrek hücreli karsinomların histopatolojik derecelendirmesinde kullanılan Fuhrman yönteminin tekrarlanabilirliğini değerlendirmektir.

Lang ve ark. BHK'da Fuhrman çekirdek derecelendirmesinde değerlendiriciler arası ideal fikir birliğini sağlamaya yönelik çok merkezli bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmada 1980 ve 1990 yılları arasında yapılmış 255 radikal nefrektomi materyaline ait kesitler farklı merkezlerde çalışan üç patoloj tarafından değerlendirilmiştir. Tümörlerin histolojik alt tipleri; 212 berrak hücreli tip, 8 papiller tip 1, 15 papiller tip 2, 6 kromofob olarak tespit edilmiştir. Dört dereceli Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi kullandığında, değerlendiriciler arası fikir birliği orta derece ($\kappa=0,22$) saptanmıştır. Değerlendiriciler arası fikir birliğinin orta derece olmasının nedenlerinin, tümörün birbirinden farklı dereceye sahip kısımlardan oluşması, bir başka deyişle, değişken derecede atipi gösteren hücre topluluklarından oluşması olabileceği söylenmiştir. Sonuç olarak; olguları Fuhrman derecelendirme sisteminde düşük dereceli (derece 1-2) ve yüksek dereceli (derece 3-4) olarak gruplandırmanın değerlendiriciler arası fikir birliğini sağladığı belirtilmiştir (69). Bizim de daha sonraki aşamada amacımız aynı tümör kitlesinde farklı dereceli tümör alanlarını gözeten iki dereceli bir skorlama sisteminin anlamlılığını araştırmak için çalışma grubumuzdan seri oluşturmaktır.

Son yıllarda yapılmış Leclercq ve ark. nın çalışmasına; 14 enstitüde 1984 ve 2001 yılları arasında nefrektomi yapılmış histolojik tipleri 4430 berrak hücreli, 464 papiller, 139 kromofob, 29 sınıflandırılmayan tip olmak üzere toplam 5443 olgu dahil edilmiştir. Olguların izlem süreleri 0,1 - 24,2 yıl olup bu süre içinde 1111 hasta kansere bağlı nedenle, 381 hasta kanser dışı nedenlerle ölmüştür. BHK nedeniyle ölen hastaların ortalama ölüm süreleri 1,4 yıl bulunmuştur. Olgular uyarlanmış Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemleri ile değerlendirilerek farklı gruplar altında sınıflandırılarak tüm kombinasyonlarda sağkalım ile ilişkileri incelenmiş ve sonuç olarak; Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin sağkalımı öngörmede anlamlı olduğu ifade edilmiştir (70).

Gudbjartsson ve ark.'nın çalışmasında 1971 ve 2000 yılları arasında böbrek hücreli karsinom tanısı almış 629 olguda histolojik tip ve çekirdek derecendirmesi ile hasta sağkalım ilişkisi değerlendirilmiştir. Böbrek hücreli karsinom olgularının 558'i berrak hücreli, 53'ü papiller, 13'ü kromofob, 3'ü toplayıcı sistem ve 2'si sınıflandırılmayan tiptedir. Berrak hücreli ve papiller BHK'lu olgular benzer yaş dağılımına sahip iken kromofob BHK olguları daha genç yaş grubundadır. Berrak hücreli tümörlerin boyutu papiller ve kromofob BHK'lara benzerdir. Berrak hücreli BHK'ların derecesi papiller BHK'lara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.001$). Olguların % 50,1'i derece 1 ve % 35,8'i derece 3 olup % 29,9'u Evre 1 ve % 32,3'ü Evre 4'tür. Berrak hücreli BHK olguları papiller BHK'a kıyasla daha ileri evrededir ($P < 0.001$). Bu çalışmada derece ile Evre arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Derece 1 ve 2 tümörler daha düşük evrede bulunmuşlardır. Hastaların ortalama takip süresi 5,7 yıldır. Çalışmada derece 1 - 4 tümörler için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 87,3, % 70,5, % 45,9 ve % 14,9 bulunmuştur. Buna göre tümör derecesi, evresi ve boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (71). Bu çalışmada tümör derecesi arttıkça 5 yıllık sağkalım olasılıkları giderek azalan değerlerdedir. Biz çalışmamızda; derece 1-4 tümörlerde 5 yıllık sağkalım olasılıklarını sırasıyla % 66,7, % 88,3, % 14,1 ve % 0 saptadık. Derece 1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım olasılığı derece 2'ye göre daha düşük gözükse de, bu durumun derece 1 olgu sayılarının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Kloepfel G ve ark.'na göre; tümör evresi, tümör tipinden bağımsız olan önemli seyirsel faktördür. Tümör derecesi de hastalığın seyri hakkında yararlı bilgiler sağlamaktadır (72). Minervini R ve ark. ; böbrek tümörlerinin seyrinde; tümörün farklılaşma derecesi, kapsül dışı yayılım, vasküler ve lenfatik yayılım ile tümör büyüklüğünün önemli rol oynadığını göstermişlerdir (73).

Brethau ve ark. çekirdek derecesinin seyirsel önemini araştırmak için yaptıkları çalışmada; geriye dönük 11 yıllık sürede BHK tanısıyla nefrektomi uygulanmış 190 hastayı incelemişler ve çekirdek derecelendirmesini Fuhrman kriterlerine göre yapmışlardır. Tümör tipleri berrak hücreli, granüler hücreli, mikst hücreli, kromofob hücreli ve iğsi hücreli karsinom olup bu tümörlere ait çekirdek dereceleri derece 1 (% 28), derece 2 (% 31), derece 3 (% 31) ve derece 4 (% 10)'tür. Çekirdek derecesi ve evre arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($P=0,001$). Düşük dereceli tümörlerin daha sıklıkla düşük evreli, yüksek dereceli tümörlerin daha sıklıkla yüksek evreli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çekirdek derecesi ile yayılım ($P=0,03$), lenf düğümü tutulumu ($P=0,0001$), böbrek çevresi yağlı doku tutulumu ($P=0,001$) varlığı arasında

anlamli iliŒi saptanmiŒtır. Yayılım varlığı derece 1 tümörlerde % 6, derece 2 tümörlerde % 7, derece 3 tümörlerde % 29 ve derece 4 tümörlerde % 54 oranındadır. Derece 1 ya da derece 2 tümörlerden hiçbirinde lenf düğümü yayılımı saptanmazken derece 3 olan 6 olguda ve derece 4 olan 7 olguda lenf düğümü yayılımı izlenmiŒtir. Böbrek toplardamarının tutulumu ise derece 4 tümörlerde (% 65) diğerlerine kıyasla (derece 3 (% 41), derece 2 (% 7), derece 1 (% 4)) daha fazla izlenmiŒtir. Benzer Œekilde; böbrek çevresi yağlı doku tutulumu derece 4 tümörlerde (%70) diğerlerine kıyasla (derece 3 (%59), derece 2 (%44), derece 1 (% 18)) daha fazla izlenmiŒtir. Çekirdek derecesi ile tümör çok odaklılığı ($P=0,14$) ve çekirdek derecesi ile hücre tipi ($P=0,2$) arasında iliŒi saptanmamıŒtır. ÇalıŒmada çekirdek derecesinin tümör seyri için iyi bir belirteç olduğu ifade edilmektedir. Takip sırasında (ortalama 32 ay) uzak yayımlı olgu sayısı derece 1 tümörlerde 1'den 54'e, derece 2 tümörlerde 5'den 58'e, derece 3 tümörlerde 10'dan 58'e ve derece 4 tümörlerde 6'dan 20'ye yükselmiŒtir. Çekirdek derecesi ile sağkalım iliŒkisini araŒtırdıklarında hastaları iki grup olarak ele almıŒlar, derece 1 ve 2 tümörlerden oluŒan grup ile derece 3 ve 4 tümörlerden oluŒan grup arasında sağkalım farklılığının anlamlı olduğunu saptamıŒlardır ($P=0,001$). Çekirdek derecesinin seyirsel önemini kapsül içi yerleŒim gösteren (pT1 ve pT2) tümörlerde araŒtırmıŒlar; derece 1 ve 2 tümörlerden oluŒan grup ile derece 3 ve 4 tümörlerden oluŒan grup arasında anlamlı fark saptamamıŒlardır ($P=0,2$) (74).

Literatürde; Fuhrman çekirdek derecesinin önemli seyirsel belirteç olduğu bir çok çalıŒma ile gösterilmiŒtir. Biz de çalıŒmamızda; Fuhrman çekirdek derecesi ile ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı iliŒi bulduk ($P<0,001$). Buna göre; Fuhrman çekirdek derecesi arttikça sağkalım oranı istatistiksel anlamlı azalmaktadır.

BHK olgularında; patolojik evrenin en önemli seyirsel faktör olduğunu belirten çalıŒmalar mevcuttur (75,76,77). 2002 TNM evrelemesinde; T1 için 4 cm. sınır değer kabul edilerek 4 cm'den az tümörler (T1a), 4 ve 7 cm arasında çapa sahip tümörler (T1b), 7 cm'den büyük çaplı tümörler (T2) olmak üzere sınıflandırılmıŒtır. pT1 ile pT2 evreleri arasındaki sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiŒtir (58). Tümör çapı seyirsel belirteç olmasının yanında, nefron koruyucu cerrahinin uygulanabilirliğinin belirlenmesi açısından da önem taŒımaktadır. Çapı 4 cm ve altında olan tümörler parsiyel nefrektomi için aday kabul edilmektedirler (78).

2002 TNM evrelemede; böbrek çevresi yağlı doku ya da böbrek hilus yağlı doku invazyonu ile adrenal bez invazyonu T3a olarak sınıflanmaktadır. T3a ve T3b arasındaki sağkalım farklılıklarını ortaya koyan birçok çalışma vardır (78,79). Fakat adrenal bez tutulumu olduğunda T3a'nın kendi içinde ya da T3a ve T3b arasında sağkalım farklılığı konusundaki deneyim azdır. 1997 sınıflamasında adrenal bez tutulumunun doğrudan yayılım ya da metastaza karşılık geldiği açık değildi. 2002 TNM sınıflamasında doğrudan adrenal beze invazyon olarak tanımlandı. Han ve ark. adrenal bez tutulumu olan olgularda (ortalama sağkalım 12,5 ay), adrenal bez tutulumu olmayan ancak böbrek çevresi yağlı doku invazyonu olanlara (ortalama sağkalım 36 ay) göre anlamlı derecede kötü sağkalım saptadılar. Adrenal bez tutulumu olan pT3a olgularla pT4 olgular arasında 5 yıllık sağkalım bakımından fark saptanmamıştır (80). Thompson ve ark. bu bulguları doğrulamışlar ve doğrudan invazyon gösteren tümörlerin pT4'e dahil edilmesini önermişlerdir (81).

Giberti ve ark.'nın çalışmasında 1970 ve 1993 yılları arasında BHK tanısıyla opere edilen 328 olguda seyirsel belirteç olabilecek çeşitli patolojik değişkenler incelenmiştir. Hastalar 18-88 yaş aralığında olup ortalama yaş 61'dir. Tüm gruplarda 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; % 50,7, % 35,1 ve % 29 saptanmıştır. Yüksek tümör derecesi; ileri pT evresi, uzak yayılım, lenf düğümü ve venöz tutulum ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca derece 1-2 ($P<0.001$), derece 1-3 ($P<0.001$) ve derece 2-3 ($P<0.05$) tümörler arasında anlamlı sağkalım farklılıkları saptanmıştır. Sonuç olarak; pT 1-3 tümörlerde iyi seyir, lenf düğümü yayılımı ya da venöz tutulumlu olgularda orta seyir, pT4 tümörler ile lenf düğümü ve venöz tutulumlu, uzak yayılımı olan ya da derece 3 olan tümörlerde kötü seyir belirlenmiştir (82).

Delahunt ve ark. yaptıkları çalışmada; TNM T1 ve T2 berrak hücreli BHK'ların tümör boyutunun seyirsel önemini ortaya koymuşlardır. Çalışmaya 138 olgu dahil edilmiş, 130'u 5 yıl süreyle takip edilebilmiş ve 27 hastanın tekrar kanser gelişimi ya da yayılımı nedeniyle hayatını kaybettiği saptanmıştır. Tümör boyutu ve sağkalım ilişkisi Kaplan Meier yöntemi ile irdelenmiştir. En büyük çaplı 116 tümörün (12-140 mm) ortalama boyutu 57,3 mm'dir. Bu gruptaki 116 olgunun takiplerinde; 5 yıllık süreçte 25 ölüm meydana gelmiştir. Tümör çapı 4 cm. üzerinde ise 2 yılda % 2,9 ve 5 yılda % 6,7 oranında ölüm meydana gelmiştir. Tümör çapı 3 cm. olduğunda ölüm oranı düşmektedir. 2,5 cm.'nin altındaki büyüklükte tümörlerde ise ölüm izlenmemiştir (83). Ancak daha küçük tümörlerde metastatik yayılım ve çok odaklılık olabildiğine dair yayınlar vardır (84,85). Bu çalışmada; tümörün TNM evresinden bağımsız olarak tümör boyutu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; Evre 1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 90-100, Evre 2'de % 75-90, Evre 3'de % 60-70 ve Evre 4'de % 15-30 olarak bildirilmiştir (86).

Çalışmamızda; evrelere göre genel sağkalım Evre 1a'da % 94,1, Evre 1b'de %90,6, Evre 2'de %68,8, Evre 3'de % 50, Evre 4'de % 0 gibi gittikçe azalan değerlerde bulunmuştur. Buna göre; evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($P=0,001$). Sonuç olarak çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak; evre arttıkça sağkalım oranı azalmaktadır. Evre 1a ve 1b aynı gruba dahil edildiklerinde Evre 2, 3 ve 4 ile bu grup arasında anlamlı sağkalım farklılığı saptanmıştır ($P=0,001$).

Çalışmamızda; histolojik alt tipi berrak hücreli BHK olan ve TNM Evresi aynı olan olgular aynı gruba dahil edilmiş ve bunlarda Fuhrman çekirdek derecesine göre sağkalım farklılıkları araştırılmıştır. Buna göre; sadece Evre 2 olan olgularda Fuhrman çekirdek derecesi ile sağkalım ilişkisi anlamlı bulunmuş ve çekirdek derecesi arttıkça sağkalım oranının azaldığı saptanmıştır. Diğer TNM Evrelerinde çekirdek derecesi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki ortaya konulamamıştır. Bunun nedeninin Evre 3 ve 4 tümörlerde olgu sayılarının az olması olduğunu düşünüyoruz.

Bensalah ve ark.'nın çalışmasında; seyirsel belirteçleri değerlendirmek amacıyla, 1984 ve 2004 yılları arasında üç ayrı merkezde BHK tanısıyla nefrektomi uygulanmış 3912 olgu ele alınmıştır. Çalışmada 2619 erkek, 1293 kadın hasta yer almıştır. Tanı anındaki ortalama yaşları 60,6, ortalama tümör çapı 5,5 cm olup çoğu tümör çapı 4 cm'nin üzerindedir. Yüksek evre ve yüksek dereceli tümör sıklığı sırasıyla % 28,3 ve % 27,6 olup, bu tümörlerde lenf düğümü tutulumu ve uzak yayılım gelişim sıklığı sırasıyla % 5,7 ve % 13 olarak saptanmıştır. 4 cm'nin altında çapa sahip rastlantısal 1735 tümörden 1591'i (% 91,7) malign olup, sadece %1,1 ve % 3,1 oranında lenf düğümü tutulumu ya da uzak yayılım göstermişlerdir. 4 cm'nin üzerindeki tümörlerde ise bu oranlar % 9,2 ve % 20,6'dır ($P<0,001$). Sonuç olarak; tümör çapı küçük (ortalama 5,6 cm) olan olguların çoğu düşük evreli (% 71,7 T1 - T2), düşük dereceli (% 72,4 derece 1 - 2) olup lenf düğümü tutulumu (% 5,7) ve uzak yayılımın (% 13) az olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada hastalar tümör çapı 4 cm'nin üzeri ve altı olmak üzere iki gruba ayrılmış ve sınır değer 4 cm alınmasının nedeni olarak; bu çapın T1a ve T1b tümörler arası sınır değer olmasını, nefron koruyucu cerrahinin 4 cm'den küçük tümörlere yapılmasını göstermişlerdir (87).

Klatte ve ark.'nın çalışmasında; 1985 ve 2005 yılları arasında nefrektomi yapılmış Evre 1 (pT1N0M0) ve Evre 2 (PT2N0M0) BHK olgularında, kapsül tutulumu ve toplayıcı sistem invazyonunun seyirsel önemini araştırmışlardır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde; en sık Fuhrman çekirdek derecesi 2 (282 olgu, % 54,3) ve en sık histolojik tip berrak hücreli (409 olgu, % 78,8) tespit edilmiştir. Kapsül tutulumu 112 (% 21,6), toplayıcı sistem invazyonu 39 (% 7,5) olguda izlenmiştir. Kapsül tutulumu ile yüksek Fuhrman derecesi ($P=0,013$) ve büyük tümör boyutu ($P=0,009$) ile ilişkili bulunmuş, pT2 tümörlerde pT1'e kıyasla daha fazla kapsül tutulumu saptanmıştır. Kapsül tutulumu değerlendirilirken fibröz kapsül boyunca penetrasyonun olmaması ve böbrek çevresi yağlı dokuda tümörün olmaması esas alınmıştır. Toplayıcı sistem invazyonu ile mikrovasküler tümör invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunurken ($P<0.001$), Fuhrman derecesi ($P=0,172$), tümör boyutu ($P=0,10$), TNM evresi ($P=0,194$) ve histolojik alt tip ($P=0,540$) ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kapsül invazyonu olan olgularda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 75,6 ve % 59,5 iken kapsül invazyonu olmayan olgularda sırasıyla % 86,9 ve % 80,8 idi. Sonuç olarak bu çalışmada; kapsül invazyonu ve toplayıcı sistem invazyonunun sağkalım için anlamlı seyirsel belirteçler oldukları vurgulanmaktadır. Ancak ilginç bir şekilde; kapsül invazyonu olan Evre 1/2 olgular ile böbrek çevresi yağlı doku invazyonu olan pT3aN0M0 olgularda sağkalım farklılığına rastlanmamıştır (88). Bu çalışmada kapsül invazyonu olan olgularda 5 yıllık sağkalım olasılığı % 75,6 iken bizim çalışmamızda % 33 gibi oldukça düşük bir değerde olsa da, benzer şekilde her iki çalışmada kapsül invazyonunun sağkalım için anlamlı seyirsel belirteç olduğu saptanmıştır.

Lenf düğümü tutulumunun hastalığın seyrini etkilediği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmalar lenf düğümü tutulumunun kötü seyirle ilişkili olduğunu göstermektedir (89). Bazı çalışmalarda lenf düğümü pozitif olgularda 5 yıllık sağkalım oranlarının yalnızca % 8-35 olduğu bildirilmiştir (90,91,92). Çalışmamızda; 3 yıllık sağkalım olasılığı; lenf düğümü tutulumu olmayan olgularda %81,8 iken lenf düğümü tutulumu olan olgularda %22,9 saptandı. Ortalama yaşam süreleri; sırasıyla $64,55\pm 4,21$ ay ile $23,16\pm 7,17$ ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda lenf düğümü tutulumu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; lenf düğümü tutulumu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Terrone ve ark. pN1 ve pN2 tümörler arasında anlamlı seyir farklılığı olmadığını göstermişlerdir ve böylece lenf düğümü yoğunluğu (tutulmuş olan lenf düğümlerinin toplam

lenf düğümü sayısına oranı) kavramı ortaya çıkmıştır. Bu çalışma pN sınıflamasında dört pozitif lenf düğümü ya da % 60 lenf düğümü yoğunluğunun eşik değeri alınmasını önermektedir (93).

Çalışmamızda mikrovasküler invazyon değerlendirilirken, tümör dışında lenfatik / damar invazyonu varlığı esas alınmıştır. Hayatta olan 74 olgunun 6'sında (% 8,1), hayatta olmayan 22 olgunun 5'inde (% 22,7)'ünde mikrovasküler invazyon saptadık. 3 yıllık sağkalım olasılığı; mikrovasküler invazyon olmayan olgularda % 75,5 iken mikrovasküler invazyon olan olgularda % 36,4 saptandı. Ortalama yaşam süreleri; sırasıyla $62,66 \pm 4,7$ ie $19 \pm 3,87$ ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda mikrovasküler invazyon varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0,016$). Buna göre; mikrovasküler invazyon varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Sevinç ve ark. yürütmüş oldukları çalışmada; çok değişkenli analiz yapıldığında mikrovasküler tümör invazyonunun bağımsız seyirsel faktör olmadığını ifade etmektedirler (94). Ancak literatürde anlamlı ilişkiyi ortaya koyan ve mikrovasküler tümör invazyonunun en önemli seyirsel belirteç olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda; 3 yıllık sağkalım olasılığı; mikrovasküler invazyon olmayan olgularda % 75,5 iken mikrovasküler invazyon olan olgularda % 36,4 saptandı. Ortalama yaşam süreleri; sırasıyla $62,66 \pm 4,7$ ie $19 \pm 3,87$ ay saptandı. İstatistiksel analizler sonucunda mikrovasküler invazyon varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0,016$). Buna göre; biz de çalışmamızda literatürü destekler biçimde, mikrovasküler invazyon varlığında sağkalım süresinin düştüğünü saptadık.

Dall'Oglio ve ark.'nın çalışmasında; nefrektomi uygulanmış BHK tanısı alan 230 olgudan mikrovasküler tümör invazyonu olan 59 olgu ortalama 48 ay (3-130 ay) takip edilmiş, bu hastaların % 46'sında nüks görülürken, mikrovasküler tümör invazyonu olmayan 171 olgunun % 11'inde nüks izlenmiştir. Mikrovasküler tümör invazyonu rastlantısal olarak saptanan tümörlerde % 13 iken semptomatik olgularda % 40 oranında görülmüştür ($P<0,001$). Semptomatik hastalarda anlamlı nüks artışı saptanmıştır. Her iki klinik durumda da mikrovasküler tümör invazyonu nüks ile ilişkili bulunmuştur (asemptomatik olgularda $P=0,008$, semptomatik olgularda $P<0,001$). Tümör boyutu ile mikrovasküler tümör invazyonu ilişkisine yönelik analizlerde anlamlı ilişki bulunmuş, <4 cm çaplı 95 tümörlerde % 12, 4, 1 - 7 cm çaplı 74 tümörde % 27 ve >7 cm çaplı tümörlerde % 48 oranında mikrovasküler tümör

invazyonu izlenmiştir ($P<0,001$). Evre 1 olguların % 12'sinde, Evre 4 olguların ise tamamında mikrovasküler tümör invazyonu izlenmiştir ($P<0,001$). Düşük dereceli tümörlerin % 8'inde, yüksek dereceli tümörlerin % 56'sında mikrovasküler tümör invazyonu saptanmıştır ($P<0,001$) Lenf düğümü yayılımı gösteren olguların tamamında mikrovasküler tümör invazyonu saptanmıştır ($P<0,001$). Mikrovasküler tümör invazyonu olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım % 91 olup mikrovasküler tümör invazyonu olan olgulara kıyasla daha fazladır (% 39). Sonuç olarak; BHK'lu hastalarda sağkalım ve tümör nüksünü etkileyen en önemli seyirsel faktörün mikrovasküler tümör invazyonu olduğu ifade edilmektedir (95).

Prakash ve ark. çalışmasında; mikrovasküler invazyon, Fuhrman çekirdek derecesi ve tümör boyutunun BHK olgularında seyirsel önemini araştırmışlardır. Çalışmaya 15 yıllık süreçte nefrektomi uygulanmış ve BHK tanısı almış 230 olgu dahil edilmiştir. Olguların klinik durumu, tümörün histolojik tipi, Fuhrman derecesi, boyutu, lenf düğümü tutulumu ve mikroinvazyon varlığı ile sağkalım ve tümörün nüksü arasındaki ilişkileri değerlendirilmiştir. Olgulardan Fuhrman çekirdek derecesi 1 ve 2, tümör çapı 7 cm. ve altında, mikrovasküler invazyon olmayanlar düşük risk grubu, Fuhrman çekirdek derecesi 3 ve 4, tümör çapı 7 cm.'den büyük ve mikrovasküler invazyon olanlar yüksek risk grubu, bir ya da iki yüksek risk belirteciye sahip olanlar orta risk grubu kabul edilerek sınıflandırılmış, kansere özgü sağkalım oranları % 94,7, % 61,7 ve % 32 saptanmıştır. Sonuç olarak; mikrovasküler tümör invazyonu, tümör derecesi ve tümör boyutu ile sağkalım ve nüks arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir (96).

1970'li yıllarda; koagulatif tümör nekrozu, böbrek hücreli karsinomun agresif davranışının bir belirteci olarak tanımlanmıştır. Literatürde; tümör nekrozu varlığının bağımsız seyirsel belirteç olduğuna işaret eden çalışmalar mevcuttur. 2005 yılında Sengupta ve arkadaşlarının 3009 olgu üzerinde yaptıkları araştırmada, koagulatif tümör nekrozunun BHK seyri açısından önemli belirteç olduğunu ifade edilmiştir (97). Ayrıca; tümör nekrozu varlığında olguların ölüm riskinin arttığı ifade edilmektedir. Çalışmamızda; tümör nekrozu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,001$). Buna göre; tümör nekrozu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Tümör nekrozu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; tümör nekrozu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

Sağkalım verisine ulaşabildiğimiz 96 hastamızdan 13'ünde (% 13,5) nüks saptadık (Tablo 3). Ancak nüks izlenen olgularda ölüm oranının daha yüksek oluşunun yanında bu gruptaki tümörlere ait çapların büyük oluşu dikkat çekicidir. Ayrıca bu gruptaki tümörlerin Fuhrman çekirdek derecelerinin ağırlıklı olarak derece 3 ve 4 gibi yüksek olduğu da görülmektedir. Nüks eden olgu sayısının az olması istatistiksel değerlendirmeyi kısıtlasa da; Fuhrman çekirdek derecesi yükseldikçe ($p<0,001$) ve tümör çapı büyüdükçe ($p=0.002$) nüks gelişiminin daha fazla olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ

Hastalığın devamlılığı yönünden yüksek risk grubuna dahil olan olguları belirlemek kanser tedavisi ve izleminde son derece önemlidir. Bu nedenle; hastaların klinik ve patolojik evrelemeleri yapılması, seyirsel faktörlerin değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası tedaviye yönlendirilmeleri kritik öneme sahiptir.. Bu nedenle; yineleyen veya kaybedilen olgulardaki histopatolojik bulguları geriye dönük olarak değerlendirerek hastalığın seyrine ilişkin ipuçlarını gözden geçirdik. Kendi hasta grubumuzda tümör boyutu, böbrek kapsül invazyonu, böbrek ven ve lenfatik /damar invazyonu, histolojik tip ve Fuhrman derecelendirmesi gibi patolojik evre ve dereceyi belirleyen parametrelerin sağkalım ve nüks oranı ile ilişkilerini ortaya koymak amacıyla yaptığımız çalışmada çeşitli sonuçlara vardık.

Buna göre;

- Histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulmadık ($P>0,005$). Olgularımızı histolojik tiplere göre gruplandırdığımızda; olgu sayılarının, histolojik tipler arasında dengesiz dağılım gösterdiğini izledik. Biz bu dağılım eşitsizliğinin histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına neden olduğu görüşündeyiz.
- Fuhrman çekirdek derecesi ile ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulduk ($P<0,001$). Buna göre; Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça sağkalım oranı istatistiksel anlamlı azalmaktadır.
- Evre ile sağkalım olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($P=0,001$). Buna göre; evre arttıkça sağkalım olasılığı azalmaktadır.
- Tümör nekrozu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; tümör nekrozu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.
- Kapsül invazyonu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; kapsül invazyonu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.
- Mikrovasküler invazyon varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0,016$). Buna göre; mikrovasküler invazyon varlığında sağkalım süresi düşmektedir.

- Lenf düğümü tutulumu varlığına göre ortalama sağkalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0,001$). Buna göre; lenf düğümü tutulumu varlığında sağkalım süresi düşmektedir.
- Nüks eden olgu sayısının az olması istatistiksel değerlendirmeyi kısıtlasa da; Fuhrman çekirdek derecesi yükseldikçe ($p<0,001$) ve tümör çapı büyüdükçe ($p=0,002$) nüks gelişiminin daha fazla olduğunu saptadık.

7. ÖZET

Çalışmamızda; BHK olgularında, histopatolojik bulguların seyirsel etkilerini ve sağ kalım ile ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık. Bu amaçla; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1997 – 2007 yılları arasında Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş olan nefrektomi materyallerinden böbrek hücreli karsinom tanısı konulmuş olan olguları inceledik.

Olgulara ait histopatolojik alt tipleri; 101 (% 88,6) berrak hücreli, 9 (% 7,9) papiller ve 4 (%3,5) ise kromofob BHK olarak belirledik. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 114 olgudan 96'sının sağ kalım verileri güvenilir kabul edilmiştir. 96 hastadan 74'ünün (% 77,1) sağ, 22'sinin (% 22,9) ölü olduğunu saptadık. Takip süresi 2 gün ile 87 ay arasında değişmekte olup; ortalama takip süresi 21,5 aydır. Hastaların ortalama sağkalım süresi 61.3 ay, beş yıllık sağkalım olasılığı % 58.2 olarak saptandı. Tümörlere ait histolojik tip, boyut, Fuhrman çekirdek derecesi ile böbrek kapsülü, böbrek veni ve lenfatik /damar invazyonu, evre ile sağ kalım süreleri ile ilişkisi araştırdık.

Sonuç olarak; Fuhrman çekirdek derecesi, evre, nekroz, kapsül invazyonu, mikrovasküler invazyon, lenf düğümü tutulumu ile ortalama sağ kalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulduk. Böbrek üstü bezi, ureter ve böbrek veni cerrahi sınırında tümör izlenen olgularda olgu sayılarının az olması nedeniyle sağ kalım analizleri ayrıntılı olarak değerlendirilmedi. Kromofob ve papiller BHK olgu sayılarının az olması nedeniyle histolojik alt tip ile sağ kalım oranları arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Nüks eden olgulara ve ölenlere ait parametreler değerlendirildiğinde sonuçlarımız patolojik evre ve Fuhrman çekirdek derecesi yanı sıra tümör nekrozu, kapsül invazyonu ve mikrovasküler invazyonunun en önemli etkenler olduğu yönündeki literatür bilgileri ile uyumludur.

Anahtar sözcükler: Böbrek, karsinom, sağkalım, Fuhrman, evre

8. SUMMARY

In this study, our aim was to find out the correlation between the histopathological evaluation and the survival of patients with renal cell carcinoma. to establish relations with prognostic effect and survey in patients show recurrence or dead of . We examine all the consequent cases diagnosed as renal cell carcinoma at Kocaeli University Medical Faculty Pathology Department in 1997-2007.

Histopathological subtypes were determined as clear cell at 101 cases (88.6 %) , papillary at 9 cases (7.9 %), and chromophobe renal cell carcinoma for 4 cases (3.5 %) . Reliable follow-up data of 96 of 114 cases were available. 74 of them (77.1 %) were alive and 22 of them (22.9 %) were died. Mean follow-up time was 21.5 months with a wide margin between 2 days and 87 months. 5 year survival was 61.3 months, 5 year survival probability was 58.2 %. We explored correlation of histological type, size, Fuhrman nuclear grade, renal capsule invasion, renal vein and lymphatic/vascular invasion, tumoral necrosis and stage with survival.

In conclusion; we find close relationship between Fuhrman nuclear grade, stage, tumoral necrosis, renal capsule invasion and lymphatic/vascular invasion with survival. Invasion of adrenal gland, surgical margins of ureter or renal vein were occurred in a few cases. For this reason statistical significance could not be evaluated. We also couldn't put forward the significance of histological subtypes and survival and recurrence, as there were not enough numbered groups for papillary carcinoma and chromophobe carcinoma.

When histopathological parameters owing to cases that recurred or died of disease were retrospectively evaluated, tumor necrosis, capsular invasion and microvessel invasion were the most significant factors besides pathological stage, Fuhrman nuclear grade. Our results were compatible with the recent literature.

Key words: Renal, carcinoma, survelians, Fuhrman, stage.

9. KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editor. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs IARC Press; 2004. 9-87.
2. Dal CP, Gaeta J, Huben R, Li FP, et al. Renal cortical tumors. Cytogenetic characterization. *Am J Clin Pathol.* 1989; 92: 408-414.
3. Oyasu RM. Renal cancer: Histologic classification update. *Int. J. Clin. Oncol.* 1998; 3:125-133.
4. Storkel S: Classification of Renal cancer: Correlation of morphology and cytogenetics. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 179-186.
5. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114:101-108.
6. L. Lipworth, R. Tarone, J. McLaughlin. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology*, Volume 176, Issue 6, Pages 2353 - 2358
7. La Vecchia C., Negri E., D'Avanzo B., Franceschi S: Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1990; 50:5231-5233.
8. McLaughlin JK, Linblad P, Mellempgaard A., et. al: International renal cell cancer study: I. Tobacco use. *Int. J. Cancer* 1995b; 60:194-198.
9. Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL: A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1986; 124:926-941.
10. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006;118:728-738
11. Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N, et al. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2003;107:642-646
12. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, et al. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med.* 2002;112:479-486.
13. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control.* 2003; 14:705-714

14. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176:2353-8.
15. Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM. Epidemiology of kidney cancer. *Eur Urol.* 2006; 50:558-565.
16. Parcer AS, Cerhan JR, Lynch CF, et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.*2004; 159:42-48.
17. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, et al: Ten year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1990; 16:452-458.
18. Bjornsson J, Short MP, Kwiatowski DJ, Henske EP: Tuberos sclerosi associated renal cell carcinoma: Clinical, pathological and genetic features. *Am. J. Pathol.* 1996; 149:1201-1208.
19. Neumann HP, Schwarzkopf G, Hensk EP: Renal angiomyolipomas, cysts and cancer in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr. Neurol.* 1998; 5:269-275.
20. Linehan WM, Lerman MI, Zbar B:Identification of the Von Hippel Lindau(VHL) gene: It's role in renal cancer. *JAMA* 1995; 273:564-570.
- 21.Schmidt L, Duh FM, Kishida T, et al: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat. Genet.* 1997; 16:68-73.
- 22.Weirich G, Glenn G, Junker K, et al: Familial renal oncocytoma:Clinico-pathological study of families. *J. Urol.* 1998; 160:335-340.
23. Zbar B:Von Hippel Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Surv.* 1995; 25:219-232.
24. Bukowski RM, Bro WP. Underlying pathophysiology of renal cell carcinoma: an essential premier on etiology, tumor cell growth and therapeutic targets. *Kidney Cancer J.* 2004; 2:10-15.
25. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 2489-2498.
26. Van Den Berg E, Van Der Hout AH, Osterhjus JW: Cytogenetic analysis of epithelial renal cell tumors relationship with a new histopathological classification. *Int. J. Cancer.* 1993:223-227.

27. Storkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80:987-989.
28. Kırkalı Z, Obek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EUA Update Series*. 2003; 1:189-196.
29. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJJr, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology*. 1976; 8: 201-206.
30. Dönmez T, Kale M, Özyürek H, Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 1992; 2: 51-52.
31. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996; 14: 216-222.
32. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. *Semin Nephrol*. 1987; 7: 123-130.
33. Vanatta PR, Silva FG, Taylor WE, Costa JC. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: demonstration of AA protein and review of the literature. *Hum Pathol*. 1983; 14: 195-201.
34. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1991; 145: 248-250.
35. Steffens J, Girardot P, Bock R, Braedel HU, et al. Carcinoma of the kidney with production of renin. A special form of hypertension. *Urol*. 1992; 26: 5-9.
36. Golde DW, Schambelan M, Weintraub BD, Rosen SW. Gonadotropin secreting renal cell carcinoma. *Cancer*. 1974; 33: 1048-1053.
37. Stanisic TH, Donovan J. Prolactin secreting renal cell carcinoma. *J Urol*. 1986; 136: 85-86.
38. Çelebi, Güzelsoy M, Yörükoğlu K, Kırkalı Z. Renal cell carcinoma with gallbladder metastasis. *Int Urol*. 1998; 5: 288 – 290.
39. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In : Rosai J, Sobin LH, editor. *Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures*. AFIP; 1994.1-11.
40. Landis SH, Murray T, Bolden S et al: Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 49:8, 1999.
41. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 281:1628, 1999.

42. Rodriguez R, Fishman EK and Marshall FF: Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Semin Urol Oncol*, 13:246, 1995.
43. Vallancien G, Torres LO, Gurfinkel E, et al: Incidental detection of renal tumours by abdominal ultrasonography. *Eur Urol*, 18:94, 1990.
44. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT: Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. *J. Urol.* 1974; 11:534-537.
45. Asanuma H., Nakai H., Takeda M, et al: Renal cell carcinoma in children: Experience at a single institution in Japan. *J. Urol.* 1999; 162:1402-1405.
46. Deming CL, Harvard BM: Tumors of the kidney. In Campbell MF, Harrison JH (eds): *Urology*, vol 2, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders. 1970.
47. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract.* 1986;181:125-143.
48. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours [editorial]. *J Pathol* 1997;183:131-3.
49. Özgür Mete. Böbreğin eozinofilik hücreli epitelyal tümörlerinin ayırıcı tanısında histokimya ve immünohistokimyanın yeri. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. 2004.
50. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al. Grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1997;80:990-991.
51. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2003; 30:467-480.
52. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101:297.
53. Rouviere O, Brunereau L, Lyonnet D, Rouleau P (2002) Staging and followup of renal cell carcinoma. *J Radiol* 83:805-822, discussion 823-824 .
54. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al: Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165-1177.
55. Hermanek P, Sobin L. Classification of malignant tumours. 4 ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988: 237-49.
56. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH: American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer, 3rd ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1988.

57. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 5 ed. New York: Wiley-Liss Publications, 1997: 180-2.
58. Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumour, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int* 2000; 86: 199-202.
59. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA and Beldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostification and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173:1853.
60. Staging of renal cell carcinoma Ullrich G. Mueller-Lisse Ulrike L. Mueller-Lisse *Eur Radiol* (2007) 17: 2268–2277.
61. Sriglel, JR, Eble, JN. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Sem Diag Pathol* 1998; 15:54-67
62. Amin MB, Tamboli P. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*.2002; 26:281-91.
63. Delahunt, B, Eble, JN, McCredie, MR, Bethwaite, PB, Stewart, JH, Bilous, AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum pathol* 2001; 32:590-595.
64. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612-24.
65. Cangiano T, Liao J, Naitoh J. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behaviour, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol*.1999; 17:523-8.
66. Cheville, John C.M.D.; Lohse, Christine M.B.S. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27:612-624.
67. Kantor AF: Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J. Urol*. 1977; 117:415-417.
68. Stephen MB. Risk and prognosis in renal neoplasms. *Uropathology*. 1999; 26: 643-660.
69. Herve Lang, Veronique Lindner, Marc de Fromont, Vincent Molini. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the fuhrman grading system for renal cell carcinoma sssessment of 241 patients with >15-year follow-up. *Cancer*. 2005; 103:3.

70. Nathalie Rioux-Leclercq, Pierre I. Karakiewicz, Quoc-Dien Trinh, Vincenzo Ficarra. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007; 109:5.
71. Tomas Gudbjarnsson, Sverrir Hardarson, Vigdis Petursdottir, Asgeir Thoroddsen. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: A retrospective nation-wide study of 629 patients. *European Urology*. 2005; 48: 593-600.
72. Kloepfel G, Knoefel WT, Bausch H, et al (1986) Prognosis of renal cell carcinoma related to nuclear grade, DNA content and Robson stage. *Eur Urol* 12:426–431
73. Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumours, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int* 2000; 86: 199-202.
74. Denis Bretheau, Eric Lechevallier, Marc de Fromont, Marie-Christine Sault, Marius Rampal, Christian Coulange. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*, 1995; 76:12.
75. Van Brussel JP, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *Br J Urol Int* 1999; 83:902-9.,
76. Bonsib SM. Risk and prognosis in renal neoplasms. A pathologist's prospective. *Urol Clin North Am* 1999; 26:643-60.
77. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988; 61:1639-51.
78. Tsui, K-H., Shvarts, O., Smith, R. B., Figlin, R. A., deKernion, J. B. And Beldegrun, A.: Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multi- variate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090.
79. Ficarra, V., Righetti, R., Piloni, S., D'Amico, A., Maffei, N., Novella, G. et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol*, 2002; 41: 190-198.
80. Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003; 169:899-904.
81. Thompson RH, Leibovich BC, Chevillr JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005; 173(3): 918-21.

82. C. Giberti, F. Oneto, G. Martorana, S. Rovida. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31:40-48
83. Brett Delahunt, John M. Kittelson, Margaret, McCredie, Anthony E. Reeve. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma. Assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters cancer, 2002; 94:3.
84. Delahunt B, Eble JN. Papillary adenoma of the kidney: an evolving concept. *J Urol Pathol* 1997; 7:99–112
85. Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, Beduk Y, Tulunay O, Gogus O. Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 164:36–9.
86. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU update series* 2003; 1:215-9.
87. Karim Bensalah, Allan J. Pantuck, Maxime Crepel, Grégory Verhoest, Prognostic variables to predict cancer-related death in incidental renal tumours. *BJU International* 2008
88. Tobias Klatte, JinSoo Chung, John T. Leppert, John S. Lam. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma 2007 *BJU International*, 99, 821–824.
89. Vasselli, J. R., Yang, J. C., Linehan, W. M., White, D. E., Rosenberg, S. A. and Walther, M. M.: Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001; 166: 68.
90. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27:291.
91. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002; 41:190-8. ,
92. Bassil BA, Dosoretz DE, Pout GR. Validation of tumors, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1985;134:450-4.
93. Terrone C, Gracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49: 324- 31.
94. Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoğlu K, Mungan U, Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 38 : 728–33.

95. Marcos F. Dall'Oglio, Alberto A. Antunes, Álvaro S. Sarkis, Alexandre Crippa, Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: The most important prognostic factor 2007 BJU International,100, 552–555.
96. Prakash G, Gautam G. Prognostic stratification of renal cell carcinoma using a pathological triad of microvascular invasion, Fuhrman's grade and tumor size. Indian J Urol 2007; 23:482-3.
97. Histologic Coagulative Tumor Necrosis as a Prognostic Indicator of Renal Cell Carcinoma Aggressiveness. Shomik Sengupta, Christine M. Lohse, Bradley C. Leibovich, Igor Frank Cancer 2005; 104:3.