T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE HİSTOLOJİK ALT TİPLERİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Ayşe Nur YILMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Sare ŞİPAL

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **II**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
ABSTRACT ..... **V**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **VI**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VII**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **VIII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Böbrek Embriyolojisi, Anatomisi, İnnervasyonu ve Histolojisi 3
2.1.1. Böbrek embriyolojisi 3
2.1.2. Böbrek anatomisi ve inervasyonu 5
2.1.3. Böbrek histolojisi 7
2.2. Böbrek Tümörleri 15
2.2.1. Epidemiyoloji 15
2.2.2. Etiyolojik faktörler 15
2.2.3. Klinik özellikler 16
2.2.4. Böbrek tümörlerinin sınıflaması 17
2.2.5. Böbrek hücreli tümörlerin histopatolojik alt tipleri 19
2.3. Renal Hücreli Kanserlerde Prognostik Faktörler 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM **37**
4. BULGULAR **39**
5. TARTIŞMA **63**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **74**
KAYNAKLAR **77**

ONAY

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Ayşe Nur YILMAZ"a ait "**Böbrek Hücreli Kanserlerde Histolojik Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özellikleri"**konulu tez çalışması Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Kurulu'nun 15.04.2010 tarih ve 1 sayılı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28.06.2012 tarih 4 nolu oturum ve 33 sayılı kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 26.06.2012 tarih 4 nolu oturum ve 18 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince derin bir özveri ile tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Sare ŞİPAL'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU, Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN, Yrd. Doç. Dr. Elif DEMİRCİ, Yrd. Doç. Dr. Muhammet ÇALIK, Yrd. Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU'ya

Beraber çalıştığım bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma

Bu günlere gelmemde bana her zaman destek olan aileme

Daima yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Çağlayan Yılmaz'a

Asistanlık eğitimi ve tez döneminde istemeden de olsa ihmal ettiğim, varlıkları moral kaynağım ve en büyük desteğim olan sevgili çocuklarım Mustafa Yusuf ve Ahmet Emre'ye teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Nur YILMAZ

ÖZET

Böbrek Hücreli Kanserlerde Histolojik Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özellikleri

Amaç: Böbrek hücreli kanserler (BHK) tüm kanserlerin % 2-3' ünü ve her iki cinsiyette böbrekte izlenen kitlesel lezyonların % 90'dan fazlasını oluşturur. En sık izlenen histolojik alt tip berrak hücreli BHK olup bunu papiller BHK ve kromofob BHK takip eder. Histopatolojik alt tiplerin prognozları birbirlerinden farklılık göstermekle beraber, bazı olgularda ayırıcı tanı zorlukları izlenmektedir. Bu histoljik alt tiplerin ayrımında, morfoloji, histopatolojik bulgular, immünohistokimyasal çalışmalar yanı sıra son zamanlarda onkogenler ve çeşitli kromozom defektleri kullanılmaya başlamıştır. Histolojik alt tip dışında olgularda prognozu etkileyen birçok faktör olduğu düşünülmüştür. Bu faktörlerden en önemlisi tümör evresi ve Fuhrman nükleer grade (FNG) olarak belirtilmiştir. Bu iki önemli parametre dışında tümör prognozu ile ilişkili olduğu belirtilen; mikrovasküler invazyon (MVI) , Renal sinüs invazyonu, sarkomatoid diferansiasyon, tümör çapı gibi parametreler de bulunmaktadır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 2006-2012 yılları arasında Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesinde nefrektomi (radikal ve parsiyel) yapılan ve BHK tanısı alan ve sağkalım verileri güvenilir olan 180 olgu değerlendirildi. Yüz seksen olgunun 126'si berrak hücreli BHK, 33'ü kromofob BHK ve 21'i papiller BHK idi. Olguların 99'u (%55) erkek, 81'i (% 45) kadın olgulardan oluşmaktaydı. Olguları takip süreleri 0-80 ay arasında (ortalama takip süresi:35,05±20,34 ay) olup takip süresi içerisinde olguların 149' u hayatta ve 31' i ex olmuştu. Tüm hastaların ortalama sağkalım oranı %82,8 olarak tespit edildi. Olgularda tümör evresi, tümöral çap, FNG, MVI ve renal sinüs invazyonunu varlığının ortalama yaşam süreleri ile sağkalım oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğu izlendi. Ancak histolojik alt tipler arasında yaşam süreleri ve sağkalım oranları ile ilgili anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Sonuç: BHK'lerde tümör evresinin artışı, FNG artışı, tümöral çap artışı, MVI varlığı ve renal sinüs invazyonun varlığı olgularda ortalama yaşam süresi ve sağkalım oranlarını belirgin olarak düşürmekteydi. Histolojik alt tipler arasında farklılık gözlemlenmemesinin ise olgu dağılımındaki dengesizliğe bağlı olduğu düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Böbrek hücreli kanser, histolojik alt tip, klinikopatolojik özellikler, prognoz

ABSTRACT

The Clinicopathologic Features of Histological Subtypes of Renal Cell Carcinoma

Aim: Renal cell carcinomas (RCC) accountsfor 2-3 % of allcancers. In both sexes they accounts form are than 90% of masses that is seen in the kidneys. The most common subtype is clear cell carcinoma; papillary and chromophobe renal cell carcinoma are seen less common, respectively. Although the prognosis of histopathological subtypes are different from each other, in some cases difficulty of the differantial diagnosis can be seen. In the differantial diagnosis of these subtypes have been used not only morphology, histopathological findings, and immunohistochemical studies but also the oncogenes, and different chromosomal abnormalities have been use drecently. It was thought that beyond the histological subtype too many factors could affect theprognosis in renal cell carcinoma. The most important factors are known as tumour stage and Fuhrman nuclear grade (FNG). In addition to these two important parameters there are parameters such as microvascularinvasion (MVI), renal sinus invasion, sarcomatoid differantiation, and size of tumour, associated with tumour prognosis.

Material and methods: In this study, between the years of 2006-2012 in Atatürk University Faculty of Medicine 180 patients –with a diagnosis of renal cell carcinoma, with nephrectomy (radical or partial), and survival data were reliable- were evaluated. A hundred and twenty six cases out of 180 were clear cell RCC, 33 cases out of 180 were chromophobe RCC, and 21 cases out of 180 were papillary RCC. The cases included 99 (55%) males, and 81 (45%) females. Follow-up period ranges 0-80 months (35,05±20,34 months mean). During the follow-up period 149 cases out of 180 were alive and 31 cases out of 180 were dead. The mean survival rate was 82,8 %. The relationship between survival rates and tumour stage, tumour diameter, FNG, MVI, and the presence of renal sinus invasion was found as a significant. However, the survival rates was not different when considered histological subtypes.

Conclusion: As the tumour stage, FNG, and tumour size in RCC were increased, survival rates were significantly decreased. Survival rates were also decreased with respect to presence of MVI, and renal sinus invasion. There was no difference between the histological subtypes, it may be because of an imbalance in the distribution of these data.

Keywords: Renal cell carcinoma, histological subtype, clinicopathologic features, prognosis.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Böbrek tümörlerinin 2004 DSÖ sınıflaması.....18
Tablo 2. CAP kriterleri 30
Tablo 3. AJCC 2010 TNM evrelemesi 32
Tablo 4. Fuhrman nükleer gradeleme sistemi 33
Tablo 5. Tüm olgulara ait klinikopatolojik özellikler.....39
Tablo 6. Histolojik alt tiplerin tümör evrelerine göre dağılımı.....45
Tablo 7. Histolojik alt tiplerde göre ortalama tümöral çaplar.....47
Tablo 8. Histolojik alt tiplere göre MVI (Mikrovasküler invazyon) varlığı.....48
Tablo 9. MVI ile LV(Lenfovasküler) invazyon arasındaki ilişki.....48
Tablo 10. Sarkomatoid diferansiasyon ile MVI ilişkisi.....50
Tablo 11. Nekroz ile MVI arası ilişki.....51
Tablo 12. Renal kapsül invazyonu- Renal sinüs invazyonu arasındaki ilişki.....53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbreğin anatomisi.....6
Şekil 2. Böbreğin histolojisi 14
Şekil 3. Papiller BHK, tip1 (X100).....57
Şekil 4. Papiller BHK, tip 2 (X100).....57
Şekil 5. Kromofob BHK (X400).....58
Şekil 6. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 1(X200).....58
Şekil 7. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 2(X200).....59
Şekil 8. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 3(X200).....59
Şekil 9. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 4(X200).....60
Şekil 10. Berrak hücreli BHK; Lenfovasküler İnvazyon (X200) 60
Şekil 11. BHK, mikrovasküler invazyon (X200) 61
Şekil 12. BHK'da sarkomatoid diferansiasyon, poligonal hücreler (X200) 61
Şekil 13. BHK, sarkomatoid diferansiasyon, iğsi hücreler (X100) 62

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Histolojik alt tiplerin cinsiyete göre dağılımı 44
Grafik 2. Tümör evresi ile sağkalım arasındaki ilişki 45
Grafik 3. Histolojik alt tiplere göre Fuhrman nükleer grade dağılımı 46
Grafik 4. Fuhrman grade ile MVI ilişkisi 49
Grafik 5. Sarkomatoid diferansiasyon ile MVI ilişkisi 50
Grafik 6. MVI- sağkalım oranları arasındaki ilişkisi 52
Grafik 7. Renal sinüs invazyonu-sağkalım oranı 54
Grafik 8. Fuhrman grade ve sağkalım oranı ilişkisi 55
Grafik 9. Tümör evresi ile sağkalım oranları arası ilişki 56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek kanserleri tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur, gelişmiş ülkelerde insidans daha yüksektir (1). Böbrek hücreli kanserler (BHK); böbrek tübül veya duktus epitelinden kaynaklanır. BHK'ler ürolojik tümörler arasında prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sırada yer alır (2). BHK erişkin dönemde kadın ve erkekelerde böbrekte izlenen kitlesel lezyonların %90'ını oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Böbrek kanserleri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklık açısından farklılık göstermekle beraber genel olarak erkeklerde 12. sırada, kadınlarda ise 17. sırada yer almaktadır (1).

Günümüzde artan görüntüleme yöntemleri sayesinde BHK'lere çok küçük boyutlardayken tanı konmaya başlanmıştır. Artan erken tanıya rağmen, bazı çalışmalarda, lokalize ve hatta ilerlemiş BHK lerde tedavisinin radikal nefrektomi olduğu ve bu hastaların %30 kadarı radikal nefrektomi sonrası progresyon gösterebildiği belirtilmiştir. Bu durum BHK'ler de prognozu belirleyen çok çeşitli faktörler olabileceğini düşündürmüştür. Birçok çalışamada bu prognostik parametrelerin en değerlisinin patolojik evre (tümör evresi) olduğu bildirilmiştir. Ancak benzer evredeki tümörlerin farklı prognoza sahip olması BHK'in biyolojik davranışını etkileyen başka prognostik faktörlerin de olduğu, bu faktörlerin bazılarının tedavi sonrası nüks ve sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle radikal nefrektomi uygulanan hastalarda prognostik faktörlerin tam olarak belirlenmesi ve patoloji raporunda bu faktörlerin belirtilmesinin hastanın takibi ve tedavisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla, birçok çalışmada birçok prognostik parametre değerlendirilmiş ve bunların birbirleri ile ilişkisi incelenmiştir (3).

Tümörlerde prognozu belirlemede kullanılan parametreler; CAP (College of American Pathologist) kriterleri çerçevesinde üç başlıkta toplanmıştır. Bu parametreler göre prognostik faktörler; *hasta ile ilişkili olanlar* (semptomatik tümör, düşük performans durumu, sedimantasyon, C- reaktif protein, kilo kaybı, alkalen fosfataz yüksekliği ve hiperkalsemi), *tümör ile ilişkili olanlar* (evre, derece, histopatolojik tip, sarkomatoid diferansiasyon, metastaz (sayı, rezektabilite, lokalizasyon), cerrahi sınır) olarak değerlendirilmiştir (4).

Bu çalışmada; BHK'in biyolojik davranışlarını etkileyecek faktörlerin belirlenmesi, bu prognostik faktörlerin olup olmamasına göre olguların nefrektomi sonrası nasıl takip edileceği ve ek tedaviye (adjuvan kemoterapi) ihtiyacı belirlenmesi hedeflendi. Bu sayede yüksek risk gruplu hastaların tespit, takip ve tedavisi olanak sağlanması ile hastaların nüks oranını azaltıp, sağkalım oranını arttırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi, Anatomisi, İnnervasyonu ve Histolojisi

2.1.1. Böbrek embriyolojisi

İntrauterin yaşam boyunca böbrek dokusunun gelişiminde rol oynayan üç farklı embriyojenik evre bulunmaktadır. Bu evreler birbirlerinden farklıdır ve kısmen üst üste binecek şekilde meydana gelir (5, 6).

Bu evreler embriyolojik yaşamda oluşum sırasına göre; pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur.

Pronefroz: İnsan embriyosunda pronefroz servikal bölgedeki 7-10 adet hücreden gelişir. Embriyolojik böbrek oluşumunun ilk basamağıdır. Embriyolojik yaşamın ilk 4 haftasında izlenir ve 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapılar kaybolur.

Mezonefroz: Pronefrik sistem gerilerken, mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri belirmeye başlar. Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasik ile üst lomber (L3) segmentlerin intermediate mezoderminden gelişir. Bu tübüllerin boyu hızla uzar, S şeklini alır ve medial uzantılarının ucunda kapiller yumaktan oluşmuş glomerulus yapısı oluşur. Glomerulüm çevresindeki tübüllerden Bowman kapsülü de gelişir. Kapsül ve birlikte glomerül renal korpuskülü meydana getirir. Tübülüs lateral ucundan ise, mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanalla birleşir. İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada gelişmekte olan gonadlar da mezonefrozun medialinde yer aldığından bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital şişkinlik adı verilir. Kaudaldeki tübüller farklılaşmaya devam ettiğinden kranial tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir ve ikinci ayın sonunda tümüyle kaybolur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde kalabilirse de kızlarda tümüyle kaybolur (5).

Metanefroz (Kalıcı böbrek): Embriyolojik yaşamda üçüncü dönem üriner organ olan metanefroz veya kalıcı böbrek 5. haftada belirir. Metanefrik mezodermden gelişir. Ancak kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır (5).

Toplayıcı sistem: Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın bir yerde bir çıkıntı halinde bulunan *üreter tomurcuğundan* gelişir. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyon sonunda üreter tomurcuğu genişleyip primitif renal pelvisi meydana getirir. Daha sonra kranial ve kaudal parçalara ayrılır ve bu parçalar ileriki aşamalarda major kaliksleri meydana getirir. Metanefrik dokuya penetre olan kalikslerin her biri iki yeni tomurcuk meydana getirir. Bu tomurcuklar 12 veya daha çok sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada, 5. ayın sonuna kadar periferde bir miktar tübül daha meydana gelir. İkinci jenerasyondaki bu tübüller genişleyerek 3. ve 4. jenerasyona ait tübülleri absorbe edip renal pelvisin minör kalikslerini meydana getirir.

Gelişimin daha sonraki evrelerinde ise 5. ve daha sonraki jenerasyon toplayıcı tübüller boyca uzayarak minör kalikslerin tepesinde kümelenir ve renal piramitleri meydana getirir. Sonuçta üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ile yaklaşık 1-3 milyon arası değişen sayıda toplayıcı tübül yapısı gelişir (6).

Boşaltım sistemi: Yeni oluşan her toplayıcı tübülülün (kollektör tübülün) distal ucu metanefrik bir doku parçası ile sarılıdır. Bu metanefrik doku parçası içindeki hücreler, tübüllerin uyarıcı etkisi ile renal vezikül olarak adlandırılan küçük kesecikleri meydana gelir. Daha sonra bunlardan da S biçimli küçük tübüller meydana gelir. Tarif edilen S biçimli küçük tübüllerin bir ucunda büyüyen kapiller damarlar glomerülleri oluşturur. Bu tübüller glomerülleriyle birlikte nefronu veya boşaltım birimini oluştururlar. Her nefronun proksimal ucunda glomerül tarafından derin şekilde yaylandırılmış Bowman kapsülü bulunur. Tübülün distal ucu ise, Bowman kapsülünden toplayıcı kanallara geçiş sağlayacak şekilde toplayıcı kanallardan biriyle bağlantı kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal tübüller, Henle halkası ve distal tübüller meydana gelir. Özetle böbrek iki farklı kaynaktan (a) boşaltım birimlerinin oluştuğu metanefrik mezoderm ve (b) toplayıcı sistemin kaynaklandığı üreter tomurcuğundan oluşur. Nefron oluşumu doğuma kadar devam eder ve bebek doğduğunda her bir böbrekte 1 milyon nefron bulunur. Glomerüler kapillerlerin oluşumundan kısa bir süre sonra, gestasyonun 10. haftasından itibaren, böbrekler idrar üretmeye başlarlar. Doğumda böbrekler lobule görünümdedirler. Süt çocukluğu döneminde nefronlar boyut olarak büyümeye devam eder ve böylece böbreğin lobüle görünümü kaybolur. Ancak nefronların sayısında doğumdan sonra artış görülmez.

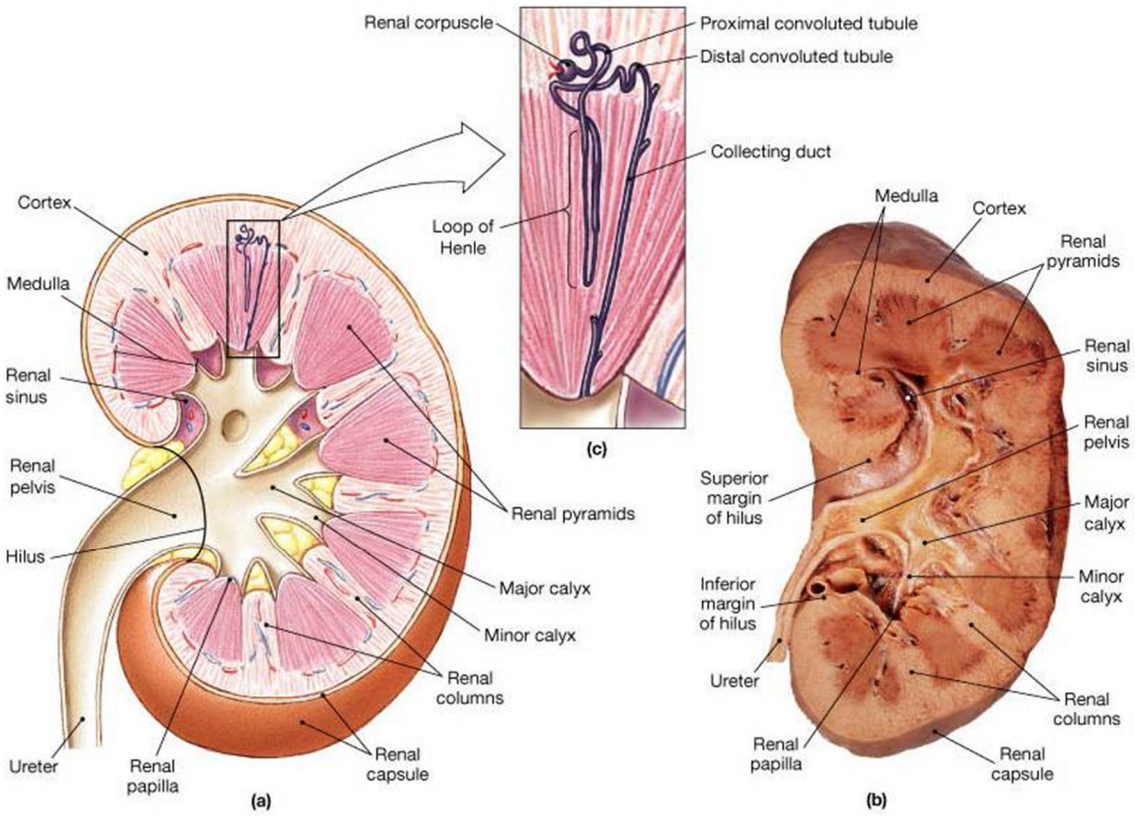
2.1.2. Böbrek anatomisi ve inervasyonu

Böbrek fasulye şeklinde bir organ olup, ön ve arka olmak üzere iki yüzü, orta ve yan olmak üzere iki kenarı, üst ve alt olmak üzere iki de ucu vardır. Böbrekler karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşmiştir (Şekil 1). Üst uçları 12. torakal vertebra üst seviyesine, alt uçları ise 2.-3. lomber vertebra alt seviyesine kadar uzanır. Karaciğer nedeni ile sağ böbrek sola göre daha aşağıdadır. Böbrekler solunumla ve pozisyonla yaklaşık 4 cm kadar yer değiştirebilen mobil organlardır. Böbreklerin her bir yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Her bir böbreğin ağırlığı erkeklerde 125-170 g, kadınlarda 115-155 g arasında değişmektedir. Böbreği içten dışa doğru *kapsula fibrosa* (böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam fibröz kılıf), *kapsula adiposa* (kapsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakası) ve *fasia renalis* (karın duvarındaki fasia subserosa'nın kapsula adiposa'yı dıştan saran bölüm) olmak üzere üç kılıf sarar. Böbrekler arkada diyaframa, muskulus(m) psoas major, m. quadratum lumborum, m. transversus abdominis ve lumbar pleksus'un iki dalı ile komşuluk yapar. Sol böbrek 11. ve 12. kostalarla komşuluk yaparken, sağ böbrek yalnızca 12. kosta ile komşudur. Sol böbrek pankreas kuyruğu, kolon, duodenum ve glandula suprarenalis ile komşudur (7). Böbrekler karın arka duvarına korpus pararenalis adı verilen yağ dokusu aracılığı ile oturmuşlardır. Böbrek kapsülü *Gerota fasia* ile çevrilidir ve bu fasia böbrek kaynaklı patolojik durumları sınırlayan çok önemli bir anatomik bariyerdir (8). Böbrek, her biri meduller piramidin oluşturduğu 8-18 adet lob ve komşuluğundaki korteks tabakasından meydana gelir. Bu lobar yapı yenidoğanlarda genellikle belirgindir. Yetişkin böbreğinde lobulasyon kaybolur ve dış yüzey düzgün bir görünüm kazanır. Böbreğin dış yüzeyi nefronlardan zorlukla ayrılan ince fibroblastik tabaka ve onun da dışında künt diseksiyonla kolayca ayrılan daha kalın tabakadan oluşmuş kapsül ile örtülüdür (9).

Böbreğin bir başka komponenti medial yüzünde yer alan iç bükey yapıdaki *hilustur*. Hilus; sinirlerin, üreterin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı yerdir. Tümör yayılımının ana yolu ve değerlendirmesinde sınır taşlarından biridir. Hilus, renal kaliksler, pelvis, böbreği besleyen ana vasküler oluşumlar ve nöral yapıları içerir. Tüm bu yapılar yoğun vaskularizasyona sahip konnektif doku ile çevrilidir (9). Normal böbreğin vaskularizasyonu değişkendir. Pek çok böbrek tek bir renal arter ve venle kanlanır. Böbreğin lateral kenarı ise dış bükeydir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç major kalikse bölünmüştür. Her major kaliksten minör kaliksler dallanır. Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir.

İnsanda renal medulla 10-18 adet koni ya da piramidal şekilli yapılardan oluşur. Renal kortekste çok sayıda lenfatik damarlar bulunken, medullada lenfatik damar yer almazlar. Renal lenfatikler renal sinüs yoluyla hiler ya da aorta ve vena kava komşuluğundaki rejyonel lenf nodlarına direne olurlar. Hiler lenf nodu nadiren bulunduğu için hiler lenf nodu ile aortik lenf nodu ayırımı net olarak yapılamaz.

Böbreklerin nöral innervasyonu; böbrekler otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Sinirleri plexus renalis adı verilen ağdan (T10-12) hilum renalis yolu ile gelirler. Sempatik etki böbrek damarlarını büzerek idrar oluşumunu azaltır. Parasempatik liflerin etkisi bilinmemektedir (9). Korteksin kalınlığı 0,7- 1 cm arasında değişir ve renal medulladan ayrımı konfigurasyonu, pozisyonu ve rengi ile kolayca ayırt edilir. Kortikal doku meduller piramidler arasına değişken şekillerde uzanır ve genellikle Bertini kolonları olarak isimlendirilir. Makroskobik olarak incelendiğinde korteksten medulla içerisine doğru radial tarzda uzanım gösteren meduller yollar izlenir. Bu yollar toplayıcı tübüller, proksimal tübüller, distal tübüller ve kan damarlarından oluşur.



Şekil 1. Böbreğin anatomisi (10)

2.1.3. Böbrek histolojisi

Böbrek parankimi kan damarları, glomerüller, tübüller ve interstisyum olmak üzere dört bölümden meydana gelir (Şekil 2). Böbrekte kan damarı yapıları vücudun diğer organlarındaki damar yapılarına benzer özelliktedir. Glomerüller kalın bir bazal membran etrafında dizilen özelleşmiş endotelyal, epitelyal ve mezangial hücrelerden meydana gelen karmaşık yapılardır. Jukstaglomeruler aparat vasküler yapıların düz kasları, ekstraglomerüler mezengiyumun granüler ve agranüler hücreleri ve distal tübülün makula densasından oluşur ve glomerülün vasküler kutubunun bir parçasıdır. Kompleks tübüler sistem üriner kutuptan başlar ve renal papillaya kadar uzanır. Bu sistem proksimal tübül, Henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı tübüllerden meydana gelir. *Proksimal tübülü* oluşturan hücreler asidofilik sitoplazmalı, uzun kolumnar hücrelerdir. Bu hücrelerin sitoplazması, aktif sıvı transportu için gerekli bazal kıvrımlanmalar, yoğun mikrovilluslar, endositik vakuoller ve mitokondrilerden zengindir. *Henle kulbu*, ince inen ve kalın çıkan kısımlardan oluşur. Döşeyici hücreler değişen oranlarda mikrovillus ve sitoplazmik organel içeren kuboidal ve kolumnar hücrelerdir. *Distal tübül* proksimal tübülden daha dar ve kısadır. Distal tübülün döşeyici hücrelerinin mikrovillus ve organel sayısı daha azdır. Özelleşmiş hücrelere, Jukstaglomeruler aparata ve makula densaya sahiptir. *Toplayıcı tübüller*, santral yerleşimli nukleus ve soluk asidofilik sitoplazmaya sahip kuboidal hücrelerle döşelidir. Sitoplazmik lipofuskin granülleri belirgin olabilir. Toplayıcı tübüller Bellini terminal duktuslarıyla birleşirler. 10-25 adet terminal duktus meduller papillanın area kribrozasına açılırlar. İnterstisyum ise özelleşmiş interstisyel hücreler ve bağ dokusu elemanlarından oluşur (9).

Kapsül: Böbreğin dış yüzeyi bir bağ doku kılıf ile çevrilidir. Dış ve iç tabaka olarak iki ayrı tabakadan oluşur. Kapsülün dış tabakası; fibrobastlar ve kollajen lifler, iç tabakasını ise miyofibroblastların hücresel elemanlarından oluşmaktadır. Miyofibroblastlar, böbrekte hacim ve basınç değişikliklerinin düzenlenmesinde görev almaktadır (11, 12).

Korteks: Korteks küresel böbrek cisimcikleri ve bununla ilişkili tübüllerden oluşmaktadır. Bu yapılar nedeni ile korteks medullaya göre daha koyu ve granüler görünmede izlenir. Korteksteki homojen granülleşme, farklı seviyelerde rastgele

kesilmiş çok sayıda proksimal ve distal tübül nedeni ile gözlenir. Kortekstеki her bir böbrek cisimciği renal tübül ile birlikte nefronu oluşturmaktadır(13)

Medulla: Medulla, tabanları korteks medulla sınırları içerisinde yerleşik olan medulla piramitleri olarak adlandırılan koni şeklinde yapılara ayrılır. Bir medulla piramidi ve onu kapsayan korteks bölgesi birlikte böbrek lobunu oluşturur (14).

Böbrek lobları ve lobcukları: Bir böbrekteki lob sayısı piramit sayısına eşittir. Her bir medulla piramidi kenar hatlarında loblar arası arterlerle sınırlandırılmış medullar bir yapıdır. Korteks-medulla kavşağı bu piramidin tabanını oluştururken, papilla ise bu piramidin tepesini oluşturur.

Böbrek lobcuğu ise, bir toplayıcı tübül ve ona boşalan çevredeki nefronlardan oluşur. Bir başka deyimle iki komşu lobcuklar arası arterle yan yana gelmiş korteks bölümüdür. Lobcuklar arası arter ise, bir afferent glomerüler arteriyol, bir kapiller ağ ve efferent glomerüler arteriyolden oluşan glomerül yumağı oluşturur (14).

Ürinifer tübüller: Böbreklerin fonksiyonel birimidir. Çok kıvrımlı bir yapı olup, içinden geçen sıvıyı idrara dönüştüren yapılardır. Bu tübüller, embriyonik olarak *nefron* ve *toplayıcı tübül* olmak üzere 2 farklı parçadan gelişir. Bir kaç nefron, tek bir toplayıcı tübüle boşalır ve birçok toplayıcı tübül medullanın derin bölgesinde birleşerek daha geniş duktusları oluştururlar (13).

Nefron; böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Her insanda yaklaşık 2 milyon adet (her böbrekte 1 milyon adet) nefron bulunmaktadır. Nefronlar üre üretiminde görevlidir. Her nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Ayrıca diğer bazı bezlerinin sekresyonlarının uyarılmasında rol oynamaktadır. Nefron, böbrek cisimciği ve nefron tübüllerinden oluşmaktadır. Nefronlar, subkapsüler (kortikal) nefronlar, jukstamedullar nefronlar ve intermediate (midkortikal) nefronlar olmak üzere üç gruba ayrılır (15).

Subkapsüler (kortikal) nefronlar; böbrek cisimcikleri korteksin dış kısmına bulunurlar ve bu nefronların sahip oldukları kısa henle kulpu medullanın dış kısmına doğru genişlemiştir. Nefronların %85'lik kısmını oluşturur.

Jukstamedullar nefronlar; Böbrek cisimcikleri medulla piramitlerinin taban kısmında bulunurken, uzun henle kulpları medulla piramitlerinin iç kısmı boyunca uzanır. Nefronların yaklaşık olarak %15'ini meydana getirir.

İntermediate (midkortikal) nefronlar; bu nefronların böbrek cisimcikleri kısmı korteksin orta bölgesine yerleşmiştir. Henle kulpları medulla orta hattına kadar uzanır (13).

Böbrek Cisimciği (renal korpüskül); nefronun genişlemiş ön bölümünü oluşturur. 250-250 µm çapında, yuvarlak-oval yapılardır. Bowman kapsülüne invajine olan kapiller yumak yani glomerülden oluşur. Bowman kapsülü **visseral tabaka** ve **pariyetal tabaka** olmak üzere iki tabakaya sahiptir. **Visseral tabaka;** podositler denilen ve bazal lamina ile desteklenen epitelyal hücrelerle döşelidir. **Pariyetal tabaka** ise bir bazal lamina ile çevrilidir ve proksimal tübülün basit kübik epiteli ile devam etmektedir. Böbrek cisimciğinde glomerülü oluşturacak damarın girdiği ve glomerülü oluşturduktan sonra çıktığı bölge damar kutbu olarak adlandırılır. Böbrek cisimciğinin proksimal tübül ile devam ettiği kısım ise idrar kutbu olarak adlandırılır (11).

Glomerül; afferent glomerüler arteriyolün dallarından oluşan anostomatik kapiller yumağıdır ve efferent glomerüler arteriyole drene olur (13).

Glomerülün üç bileşeni bulunmaktadır. Bunlar; (i) glomerüler kapillerler, (ii) mezengium ve (iii) podositler.

***Glomerülleri oluşturan kapiller damar yapıları*,** fenestralı kapillerlere benzer yapıdadır. Endotel hücreleri, çekirdek içeren kısımlar dışında yassılaşmış görünümdedir. Porları genellikle diyafram içermez. Porlar 70-90 nm çapındadır ve kanın şekilli elemanları ile fenestra çapından büyük makromoleküller için (örneğin, molekül ağırlığı 69 000 dalton olan albumin için) bir bariyer oluşturmaktadır (14). Komşu pediseller arasında 20-40 nm genişliğinde dar yarıklar bulunur ki bunlara filtrasyon slitleri (yarıkları) da denilmektedir. Filtrasyon slitleri, komşu pediseller arsında uzanan 6 nm kalınlığında ince bir diyaframla kapatılır ve filtrasyon bariyerinin bir bölümü olarak işlev görür (11).

Mezengium; glomerülar kapillerler arasında bulunan mezengiyal hücreler ve mezengiyal matriksten ibaret intraglomerular bir yapıdır. Ekstraglomerular ve intraglomerular mezangial hücreler olmak üzere iki grup hücre içerir. Ekstraglomerular mezangiyal hücreler, afferent ve efferent arteriol, makula densa ve böbrek cisimciğinin idrar kutbunun sınırladığı alanda bulunur. İntraglomerular mezangiyal hücrelerin devamıdır. İntraglomerular mezangial hücreler ise düz kas hücreleri ve makrofajların özelliklerine sahip perisitlerdir. İntraglomerular mezangial hücreler fagositoz özelliğe sahip olup bazal lamina rezorbsiyonunda görev alırlar. Mezangial hücreler kontraktil özellikte olabilirler. Anjiotensin II gibi vasokonstriktör maddeler için reseptörleri bulunur ve bu sayede glomerül içindeki kan akışını azaltırlar (11, 13).

Podositler; glomerülar kapiller yüzeyin tamamını çevreleyen ve sitoplazmik hücre uzantılarına bulunan hücrelerdir. Podositler ve pencereli endotel hücreleri ilişkide oldukları bazal lamina ile birlikte glomerülar süzme bariyerini oluştururlar. Aynı veya komşu podositlerden hücre uzantılarının sonlanmaları ile oluşan pediseller, bazal laminayı kaplamak amacı ile birbirlerinin içine geçerler ve süzme yarıkları olan boşluklar ile ayrılırlar. Pediseller, negatif yüklü bir siyaloprotein olan podocalyxin içeren iyi gelişmiş bir glikokaliks örtüsüne sahiptir. İki komşu pedisel arasında arasında 20-40 nm genişliğinde yarıklar bulunur bu yarıklara filtrasyon slitleri denilmektedir. Filtrasyon slitleri, komşu pediseller arsında uzanan 6 nm kalınlığında ince bir diyaframla kapatılır ve filtrasyon bariyerinin bir bölümünü meydana getirir (11).

Jukstaglomerülar Aparatus; Üç yapı tarafından meydana gelir. Bunlar; (i) Distal tübülün makula densa'sı, (ii) Komşu afferent glomerular arteriyolün jukstaglomerülar hücreleri, (iii) Ekstraglomerular mezangiyal hücrelerdir (13).

Makula densa hücreleri; dar ve yüksek olduğundan hücre çekirdekleri birbirlerine daha yakın bulunurlar ve ışık mikroskobunda yoğun noktalar şeklinde izlenirler. Çekirdekleri merkezi yerleşimlidir. Çok sayıda mikrovillus ve küçük mitokondriler ile çekirdeğin altında uzanan Golgi kompleksi içerirler (11).

***Jukstaglomerular hücreler*;** afferent arteriyolün tunika media tabakasında bulunan değişikliğe uğramış yuvarlak çekirdekli düz kas hücreleridir. Sitoplazmaları proteolitik bir enzim olan renin granüllerini ihtiva ederler. Ayrıca bu hücrelerde anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I ve anjiyotensin II bulunur.

Normalde epitel ve diğer dokular arasında bulunması gereken bazal lamina jukstaglomerular hücreler ve makula densa hücreleri arasında olmadığından bu noktada hücreler birbirlerine temas halindedirler (11).

Ekstraglomerular mezangiyal hücreler; afferent ve efferent arteriyol, makula densa ve böbrek cisimciğinin sınırladığı alanda bulunan granül bulunduran hücrelerdir (11).

Nefron tübülleri: Nefronların tübüler segmentleri, duvar kalınlıklarına (kalın veya ince), yerleşim yerlerine (proksimal veya distal) ve şekillerine (kıvrık veya düz) göre adlandırılırlar. Bowman kapsülünden itibaren, nefronun ardışık kısımlarındaki tübüller sırası ile aşağıda belirtildiği gibidir.

Proksimal kıvrık tübül (pars konvoluta), Bowman kapsülünün idrar kutbundan köken alır. Proksimal tübülün kortekste yer alan kısmıdır. Korteks hacminin büyük kısmını proksimal kıvrıntılı tübüller oluşturur. Proksimal tübül epitel hücreleri küboidal/ kolumnar olup nükleusları santral yerleşimlidir. Sitoplazmalı içerdikleri çok sayıda mitokondri nedeni ile yoğun eozinofilik ve granüllü izlenirler (16).

Proksimal düz tübül (pars rekta); Proksimal tübülün medullada yer alan düz kısmıdır. Çoğunlukla Henle kulpunun inen kalın kolu olarak bilinir ve medullanın içine iner.

Henle kulbu; tam U-şekilli nefron kısımlarını biçimlendirir. Proksimal düz tübül, inen ince segment, ince çıkan segment ve distal düz tübül kollektif olarak Henle kulpu olarak adlandırılır. Bazı nefronlarda, ince inen ve çıkan segmentler son derece kısadır.

İnen ince segment; Medullanın içindeki proksimal tübül düz kısmı ile distal tübülün düz kısmı arasında yer alır. 'U'şeklinde bir yapı oluşturarak kortekse doğru döner.

Çıkan ince segment; inen ince segmentin devamıdır. Çıkan kalın kol ile devam eder. Helnenin ince kolları; ince, düz bir epitele, hassas bir bazal membrana sahiptir ve nükleusları lümene lümene doğru çıkıntı oluşturur. Helnenin ince kolları idrar yoğunluğunda etkilidir.

Distal tübül; kalın çıkan kol (distal düz tübül), distal kıvrımlı tübül ve ikisi arasındaki makula densa olmak üzere üç kısımdan oluşur.

Kalın çıkan kol; Distal düz tübül olarakta adlandırılan Henle kulbunun çıkan kalın kolu çıkan ince segmentin bir devamıdır. İç ve dış medullanın sınırından başlar. Medüller ve kortikal kısımları vardır. Distal düz tübül, medulla boyunca çıkar ve renal korpüskül bölgesine ulaşmak için medullar ışını çevreleyen kortekse girer. Kalın çıkan kol daha sonra medullar ışını terk eder ve damar kutbu ile temasa geçer.

Makula densa; Bu noktada, glomerulusun afferent arteriyolüne komşu olan tübülün epitel hücreleri makula densa oluşturacak şekilde modifiye edilir. Distal tübül daha sonra, korpüskül bölgesini terk eder ve distal kıvrık tübül haline geçer. Kalın çıkan kolun epitel hücreleri alçak küboidal ve eozinofiliktir. Yuvarlak nükleusları apikal yerleşimlidir ve lümene doğru çıkıntı yapar. Çok sayıda mitokondri ve sitoplazmik invajinasyon içerirler ve bu nedenle sitoplazmik sınırları belirsizdir. Suya geçirgenliği düşük olup, bazolateral membranında yerleşmiş Na-K ATP az aktivitesi sayesinde sodyum emilimi yaparlar. Bu özellikleri ile proksimal tübüllere benzemekle birlikte eozinofili daha soluktur, hücre yükseklikleri daha azdır ve fırçamsı kenarları yoktur. Kalın çıkan kol Tamm-Horsfal proteinini üretir.

Distal kıvrımlı tübül: makula densadan sonraki kısmı oluştururlar. Distal kıvrık tübül hücreleri mitokondriden zengindir ve hücre yüksekliği kalın çıkan kol hücrelerinden daha yüksek olmakla birlikte, proksimal tübül hücrelerinden daha alçaktır. Bu tübül, proksimal kıvrık tübülden daha az kıvrımlıdır, bu yüzden kortikal alanda distal tübül profilleri, proksimal tübül profillerinden daha azdır. Distal kıvrık tübülün bitimi, ya bir kavisli toplayıcı tübül ya da bağlantı tübülü adı verilen kısa bir tübül aracılığıyla medullar ışın içine uzanan toplayıcı kanala açılır (13).

Bağlayıcı Tübül: Distal kıvrıntılı tübül ile toplayıcı duktus sistemi arasında yer alan bir geçiş segmentidir. Yüzeyel nefronların konnekting segmenti direkt toplatıı duktus ile bağlanırken, juxtamedüller nefronlarınki toplayıcı tübüle bağlanmadan önce bir kemer yapar. Tübüler asit-baz regülasyonunda rol alır ayrıca içerdiği ATP-bağımlı potasyum kanalı sayesinde potasyum sekresyonu ve Ca-ATP az ile kalsiyum reabsorbsiyonunda rol alırlar.

Toplayıcı Kanal Sistemi: Toplayıcı tübüller ve nefronun embriyonik kökenleri farklı olmakla birlikte gelişimin ilerleyen aşamalarında nefronla karşılaşarak birleşir ve kesintisiz bir yapı oluştururlar. Birkaç nefronun distal kıvrıntılı tübülleri kısa bir toplayıcı tübül oluşturmak üzere birleşirler. Toplayıcı tübüle giren glomerular içerik değişikliğe uğrayarak medullar papillaya taşınır. Toplayıcı tübüller kortikal, medullar ve papillar olmak üzere üç bölgeye ayrılırlar (11, 13).

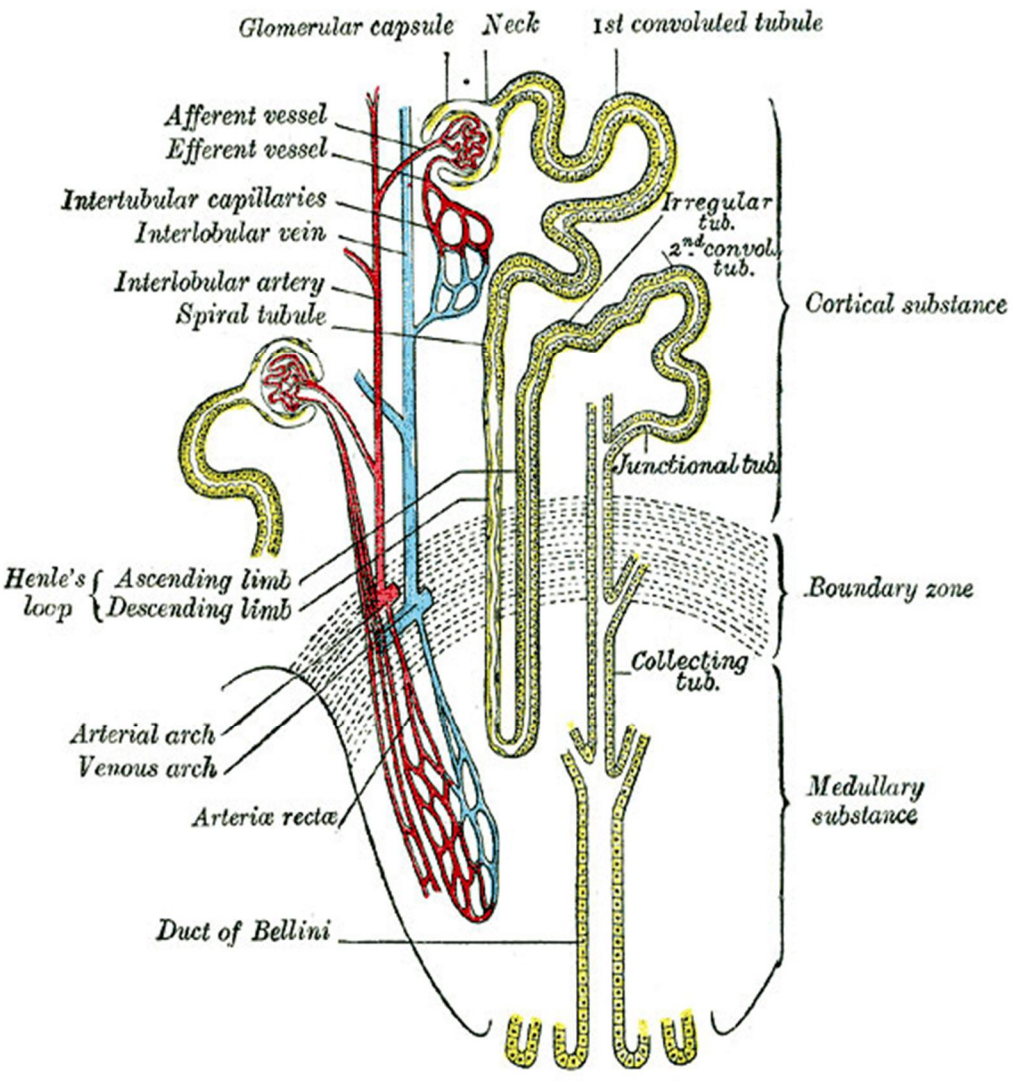
Kortikal toplayıcı tübüller: Medullar ışınlarda yer alır. Esas ve interkalat olmak üzere iki tip hücre içerirler. Bu iki hüre çeşiti H&E (Hematoksilen Eozin) boyama ile ayrımı yapılamaz (16).

Esas hücreler (principal hücreler); Su ve tuz transportunda görev alan bu hücreler organel içeriği az olduğundan daha soluk- berrak sitoplazmaya sahiptir. Oval ve merkezi yerleşimli çekirdekleri, az sayıda küçük mitokondri ve seyrek mikrovillüse sahip hücrelerdir. Apikal membranlarında içerdikleri amilorine bağımlı sodyum kanalları ile sodyumu geri emer ve potasyumu salgılarlar (16).

İnterkalat hücreler: Asit-baz düzenlemesinde rol alan bu hücreler daha fazla organale sahiptir ve yoğun sitoplazmalıdır. Sayıca esas hürelerden daha azdır. Kortikal toplayıcı kanal dışında, konnekting segment, dış medüller toplayıcı kanal ve iç medüller toplayıcı kanalın başlangıç kısmında yer alır. Apikal kısımda 50-200 nm çapında çok sayıda vezikül, apikal hücre membranlarında küçük mikroplakalar ve çok sayıda mitokondrileri olan hücrelerdir. Bu hücrelerin çekirdekleri yuvarlak ve merkezi yerleşimlidir. Hidrojen iyonlarını aktif olarak taşıyarak ve salgılayarak vücudun asit-baz dengesini ayarlarlar. İnterkalar hücreler, hidrojen iyonu (*α-interkalat hücre*) ya da böbreklerin asit ya da alkali salgılamalarına gerek olup olmadığına bağlı olarak bikarbonat (*β-interkalat hücre*) seksesyonu ile ilişkilidirler. İnterkalat hücrelerden α-interkalat hücreler çok sayıda yüzeyel mikrovillusa sahiptir. Bu hücreler aktif olarak ATP'ye bağımlı pompalar vasıtasıyla toplayıcı kanal lümenine hidrojen iyonu salgılar ve bazolateral hücre membranlarında yerleşik olan CI/HCO_3 dönüştürücüleri aracılığıyla bikarbonatı serbest bırakır. Diğer interkalat hücreler olan β-interkalat hücre zıt polariteye sahiptir ve toplama kanallarının lümenine bikarbonat iyonu salgılar. α-interkalat hücrelerde toplama kanallarının epitelleri β-interkalat hücrelerden daha fazladır. Toplama kanalları hücrelerinin medullanın dışından içine doğru gidildikçe kademe kademe uzunlaşmaya başladığı ve renal papilla bölgesinde sütun şeklinde olduğu görülür (13).

Medullar toplayıcı tübüller; birçok kortikal tübülün birleşmesi ile oluştuklarından daha geniş çaplıdır. Medullanın dış zonundakiler, kortikal toplayıcı tübüllere hem esas hem de interkalat hücreleri bulundurduklarından benzerdir. Medullanın iç zonundakiler sadece esas hücreleri içerirler (13).

Papillar toplayıcı tübüller (Bellini kanalları); Sadece yüksek prizmatik esas hücrelerden oluşan bu kanallar birkaç medullar toplayıcı tübülün birlikte akışı ile oluşmuş olup 200-300 µm çapında genişliğe sahiptirler. Papilla renalisin area cribrosa bölgesinde idrarı minör kalikslere aktarırlar. Toplayıcı tübüller, suya geçirgen değildir. Ancak antidiüretik hormon (ADH) varlığında suya (bir derece üreye de) geçirgen olurlar. ADH yokluğunda, idrar bol ve hipotonik, varlığında ise idrar hacmi düşüktür ve idrar yoğundur (13).



Şekil 2. Böbreğin histolojisi (17)

2.2. Böbrek Tümörleri

2.2.1. Epidemiyoloji

Böbrek hücreli kanserler (BHK) böbrek tübül veya duktus epitelinden kaynaklanır (2). Böbreğin benign ve malign tümörleri mevcuttur. Ürolojik tümörler arasında prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer alır. BHK erişkin dönemde kadın ve erkekelerde böbrekte izlenen kitlesel lezyonların %90'ını oluştururken, tüm organ tümörlerinin %2-3'ünü meydana getirirler (1). Karsinomlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklık açısından farklılık göstermekle (gelişmiş ülkelerde bu insidans daha yüksektir) beraber genel olarak erkeklerde 12. sırada, kadınlarda ise 17. sırada yer almaktadır (1). ABD'de her yıl 30 000 yeni olgu tanı almakta ve 12 000 olgu bu hastalık nedeni ile ölmektedir. Yani her yıl 9/ 100 000 yeni olgu bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en sık görüldüğü bölge Latin Amerika ülkeleri özellikle Uruguay olarak belirtilmiştir. Gelişmiş ülkeler içerisinde en sık görüldüğü ülke Çek Cumhuriyeti'dir ve burada yılda 10-20/100.000 yeni vaka bildirilmektedir (1). Seksenli yılların ortalarından itibaren böbrek kanseri rapor edilen ülkelerde her iki cinsiyette de hastalık insidansında artış izlenmiştir. Çocukluk dönemindeki nefroblastom pikinden sonra böbrek hücreli karsinomlar da birçok karsinomda görüldüğü gibi insidansı 40 yaşından sonra artar altıncı dekatta pik yapar ve 75 yaşından sonra düşüş göstermektedir. Erkeklerde bayanlara göre 2-3 kat daha sık görüldüğünü söyleyen kaynaklarda mevcuttur. Çocukluk çağı tümörü olan ve BHK'lerin %2 ile %6 sını oluşturan Wilms tümörü dışında BHK'li olguların %80'i 40 ila 69 yaş aralığında izlenir. Ürolojik tümörler arasında, kansere bağlı ölüm oranları değerlendirildiğinde; BHK kansere bağlı ölüm %40 oranında izlenirken; mesane ve prostat kanserlerinde bu oran %20 civarındadır. Olguları çoğu sporadik olmakla beraber %4 kadarı ailesel kökenlidir (18).

2.2.2. Etiyolojik faktörler

Bazı tümörlerin oluşumunda etiyolojik faktörler ile sebep sonuç ilişkileri net olarak belirlenmiş olmasına rağmen BHK için etiyolojik faktörler tam olarak belirlenmemiştir (18). Tümör oluşumuna neden olabilecek mesleki maruziyetler, klinik faktörler ve bazı kimyasal faktörlerin olabileceği düşünülmüştür. Bu etiyolojik faktörler arasında sigara önemli nedenler arasında yer alırken, erkek hastaların %39 da karsinojenik arsenik maruziyeti mevcuttur. Ayrıca kanserojen olarak gösterilip kesin

kanıtlanmamış bazı kimyasal madde suçlanmıştır. Bunlar arasında arsenik, asbestos, kadmiyum, bazı organik solventler, fungal toksinler, bulunmaktadır. Bu kimyasal etkenler dışında viral enfeksiyonlar, radyoterapi ve bazı ilaçlarında diğer kanserlerin insidansı ile birlikte BHK insidansını artırabildiği belirtilmiştir (1, 18, 19).

Belirtilen kimyasl etkenler yanı sıra genetik faktörler de BHK gelişiminde şuçlanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, diyaliz de BHK oluşumunda risk faktörleri olarak öne çıkmıştır. Ayrıca Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan kişilerde böbrek kanseri riski arttırdığı VKI nin %25-29 oranında olaran kilolu hastalarda böbrek kanseri riskinin %50 oranında arttığı ve VKI nin %29 un üzerinde olduğu obesiteli kişilerde böbrek hücreli kanser riskinin 2 kat arttığı belirtilmiştir. Hipertansiyon (HT) hikayesi olan kişilerde ise obesite ve sigara kullanımından bağımsız olarak renal hücreli kanser riskinde önemli ölçüde artış izlenmiştir. Ancak HT hikayesi olan kişilerde bu artışın HT'a mı, yoksa antihipertansif ilaçlara mı bağlı geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide suçlanan diğer faktörler arasında; kuru temizleyiciler, diüretikler (hidroklorotiyazid ve furosemid), trikloretilen, analjezikler (fenasetin, aspirin, asetaminofen gibi), östrojen (dietilestilbestrol), genetik faktörlerdir. Koruyucu olduğu düşünülen faktörler arasında meyve ve sebze tüketimi ile fiziksel aktivite yeralır.

2.2.**3. Klinik özellikler**

Olgularda hematüri, yan ağrı ve ele gelen kitle klasik triattır. Ancak hastaların %40 ında bu klasik bulgular izlenmeden, sistemik bulgularla (kilo kaybı, abdominal ağrı, anoreksi ve ateş) kliniğe başvururlar. Olguların %50 sinde eritrosit sedimentasyon hızında artış izlenir. Olguların %33 ünde hematüri ile ilişkisiz normositik anemi görülür. Karaciğer metastazı olmaksızın; hepatosplenomegali, koagülopati, serum alkalen fosfataz, transaminaz ve alfa 2 globulin seviyelerinde artış görülebilir ve tümör rezeksiyonu sonrası bu bulgular düzelebilir. Olguların %3 ünde AA tipi sistemik amiloidoz görülebilir. Böbrek hücreli kanserler ayrıca paraneoplastik endokrin sendromlara neden olabilir. Bu sendromlar arasında; malignensinin humoral hiperkalsemisi, psödohiperparatiroidizm, eritrositozis, hipertansiyon ve jinekomasti sayılabilir. Olguların yaklaşık %10 unda kemik metastazı olmaksızın hiperkalsemi görülürken; bu oran dissemine kanseri olan hastalarda %20 ye kadar çıkar. Yine hastaların %60 ında eritropoetin (EPO) seviyesi artmasına rağmen, hastaların %4 ünden azında eritrositoz izlenir. Hastaların %33'ü hipertansiftir ve bunun renin

konsantrasyonundaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Jinekomasti ise gonodotropin ve prolaktin üretimi artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.

Böbrek hücreli kanserlerin başka bir klinik prezentasyon şekli ise vücüdun farklı bölgelerinde 'primeri bilinmeyen metastatik karsinom'şeklindedir. Böbrek hücreli kanserlerin sık metastaz yaptığı bölgeler; bölgesel lenf nodları, akciğer, karaciğer, adrenal gland ve beyin olarak belirtilmiştir (20).

2.2.4. Böbrek tümörlerinin sınıflaması

Böbrek tümörlerinin en geniş kapsamlı sınıflaması 1970 yılında Deming ve Harvard tarafından yapılmıştır (21). Thoenes ve ark. 1986 yılında modern histopatolojik ve sitolojik bulgulara dayanarak böbrek tümörleri için yeni bir sınıflandırma önermiştir (22). Daha sonra 1996 yılında, Almanya'da Heidelberg Üniversitesi'nde Dr. Guyla Kovacsın düzenlediği ve farklı disiplinlerden gelen uzmanlarında katılımı ile böbrek tümörlerinin, morfolojik klinik ve moleküler yönlerini tartışmak üzere böbrek kanseri alanında bir toplantı düzenlenmiştir. Bu toplantıyı hızla Mayo Kliniği, Amerikan Kanser Derneği, UICC (Union Internationale Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından desteklenen bir konsensusun konferansı izledi. Daha sonra bu toplantının kararları geliştirilerek Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiştir ve böbrek kanserler için hazırlanan yeni sınıflandırmanın temeli oluşturulmuştur (23). Günümüzde DSÖ nün 2004 yılında hazırladığı sınıflama kullanılmaktadır. Bu yeni sınıflama ile daha önce ayrı bir tür olarak sınıflandırılan sarkomatoid BHK, tüm alt tiplerde (berrak hücreli, papiller, kromofob BHK ve toplayıcı duktus karsinomu) görülebildiği için artık ayrı bir alt tip olarak değil, bu alt tiplerin bir diferansiasyonu (anaplastik transformasyonu) olduğu kabul edilmiştir. Böbrek tümörlerinde somatik mutasyonlar ayrıntılı olarak araştırılmış ve günümüzde histopatolojinin yanında sınıflamada ana ölçüt haline gelmeye başlamıştır (22, 24).

Günümüzde böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflaması; tümörün morfolojik, genetik ve moleküler özellikler temel alınarak yapılmaktadır. DSÖ nün 2004 sınıflamasında (Tablo 1) yer alan isimlendirme, pratik uygulamada büyük ölçüde kabul görmüştür. Birçok çalışmada böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunun berrak hücreli, papiller ve kromofob BHK tarafından meydana geldiği ve çalışmaların bu yönde yoğunlaşmaya devam ettiği izlenmektedir. Ancak ilerleyen dönemlerde yeni tümör tiplerinin de tanımlanması beklenmektedir (25).

Tablo 1. Böbrek tümörlerinin 2004 DSÖ sınıflaması

Böbrek Hücreli Tümörler
- Berrak hücreli renal hücreli karsinom
- Multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
- Papiller böbrek hücreli karsinom
- Kromofob böbrek hücreli karsinom
- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
- Böbrek medüller karsinomu
- Xp11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom ile ilişkili böbrek karsinomu
- Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom
- Sınıflandırılamayan böbrek hücreli karsinom
- Papiller adenom
- Onkositom

Metanefrik Tümörler
- Metanefrik adenom
- Metanefrik adenofibrom
- Metanefrik stromal tümör

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

Mezenkimal tümörler
Erişkinlerde sık görülen mezenkimal tümörler;
- Leiomyosarkom (renal ven tümörü dahil)
- Anjiosarkom
- Rabdomiyosarkom
- Malign fibröz histiyositom
- Hemanjioperistom
- Osteosarkom
- Anjiomiyolipom
  Epiteloid Anjiomyolipom
- Leiomiyom
- Hemanjiom
- Lenfanjiom
- Jukstaglomerüler hücreli tümör
- Renomedüller interstisyel hücreli tümör
- Schwannom
- Soliter fibröz tümör

Çocukluk döneminde sık görülen mezenkimal tümörler;
- Konjenital mezoblastik nefrom
- Berrak hücreli sarkom
- Rabdoid tümör
- İnfantil dönemin Ossifying böbrek tümörü

Mikst Mezenkimal ve Epitelyal Tümörler
- Kistik nefroma
- Mikst epitelyal 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

Metastatik Tümörler

2.2.5. Böbrek hücreli tümörlerin histopatolojik alt tipleri

Papiller adenom: 19. yüzyılın sonlarında tanımlanmıştır. Düşük nükleer dereceli, makroskobik çapı 5 mm den küçük tümörlerdir. Kesit yüzeyi sarı- ten renginde izlenir. Subkapsüler yerleşimli bu lezyonların yaşla beraber sıklığının bazen arttığı, bazen de spontan gerilediği bildirilmiştir (20). Her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülürler. Benign lezyonlar olup tedavi gerektirmez. Genellikle asemptomatiktir, otopsilerde ve nefrektomi materyallerinde tesadüfen bulunurlar. Tübüler veya papiller küçük epitelyal proliferasyon şeklindedir. Uniform, yuvarlak oval nükleuslu, belirgin nükleol içermeyen hücrelerden oluşur. Sıklıkla psammomatöz kalsifikasyon ve histiositler lezyona eşlik eder (26).

Onkositom: 1962 yılında, Hammperl onkositomların onkositik hücrelerden oluşan tümörler olduğunu ileri sürdü. Bu kriterin yerine getiren tümörleri yaygın olarak tükürük bezleri, tiroid, paratiroid, ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli organlarda görüldüğünü bildirilmiştir (27). Onkositomlar çok sayıdaki mitokondri içeren geniş granüler, asidofilik sitoplazmalı yuvarlak- poligonal şekilli hücrelerden oluşan benign bir neoplazidir. Bu tümörlerin toplayıcı duktusların interkalat hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Onkositomların etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Erişkin renal epitelyal neoplazilerin %4-8'ini oluşturur. Yaş dağılımı geniş bir aralık göstermekle beraber en sık 7. dekatta görülmektedir. Nadiren Birt-Hogg-Dube sendromu ile birlikteliği görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sık izlenir. Olgular genellikle asemptomatik olup görüntüsel çalışmalar sırasında tesadüfen tespit edilirler. Ancak olguların üçte birinde böbrek kanserin klasik triadı (hematüri, yan ağrı ve kitle) ile prezente olurlar. Olgular benign olup prognozu mükemmeldir. Nadiren BHK taklit eden 'metastaz yapan onkositoma'olguları bildirilmiştir. Böbreğin herhangi bir kısmında bulunabilirler, seyrek olarak (olguların %20'sinde) stromal uzanım olmaksızın perinefrik yağ dokuya uzanım gösterebilirler. Ayrıca %5 kadar olguda renal ven invazyonu rapor edilmiştir. Tümör boyutu 2- 6 cm arasındadır. Makroskobik olarak koyu kahve–maun renginde, santral skar içeren (olguların 1/3'ünde), düzgün sınırlı, kapsülsüz solit kitle olarak izlenirler. Tümöre bu rengi veren mitokondrilerdeki sitokromlardır ve tümörde bulunan pigment miktarına göre tümörün rengi değişir. Kanama ve kistik değişiklikler görülebilir ama nekroz nadirdir. Bazen çok sayıda onkositom birarada izlenebilir. Histolojik olarak; solit adalar, asiner, tübüler veya

mikrokistik paternde dağılım gösterir. Özellikle merkezi skar alanında ödemli hiposelüler stroma dikkati çeker. Hücreler geniş, granüler, asidofilik sitoplazmalı, yuvarlak, poligonal şekilli uniform hücrelerden oluşur genellikle nükleol göze çarpmaz ve dağınık yaygın rejeneratif atipi izlenir. Onkositomalarda zaman zaman küçük papiller yapılar izlenebilir ancak papiller yapılar büyük ve çok sayıda olduğu zaman 'onkositik papiller renal hücreli karsinom'akılda tutulmalıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, CD 117(cluster differentiation117) diffüz pozitif, CK7 (sitokeratin 7) genellikle negatif olup bazen tek tek veya gruplar halinde distal tübülden sürüklenen hücreleri boyayabilir. Vimentin tümör hücrelerinde negatif olup fibröz septalarda fokal pozitif boyanma gösterebilir. Histokimyasal çalışmalarda; Halenin demir boyası ile luminal boyanma izlenebilir. Tümörde nekroz, papiller mimari, sık mitotik aktivite, berrak hücreler veya iğ şekilli hücrelerin varlığı ve immünohistokimyasal olarak CK 7, AMACR (Alfa- metilaçil- CoA rasemaz) veya vimentin ile diffüz boyanma olduğunda tanıda onkositomadan daha çok BHK'i akla getirmek gerekmektedir. En sık görülen kromozomal anormallikler arasında kromozom 1 ve Y'nin kaybı, kromozom 14 delesyonu ile kromozom 11q13'ü içeren rearranjmantlar (yeniden düzenlenmeleri) yer almaktadır. BHK'ların berrak hücreli alt türünün birçoğunda görülen bir aberasyon olan kromozom 3'deki anormallik onkositomlarda bulunmaz.

Onkositomlarda ayırıcı tanıda BHK onkositik varyantı, Kromofob BHK, Berrak hücreli (BH) BHK un eozinofilik sitoplazmalı varyantı yer almaktadır (26).

Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom: Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom; berrak veya eozinofilik sitoplazmalı, küboidal şekilli hücreleri, belirgin ancak ince vasküler ağ ile birlikte meydana gelen böbrek hücreli karsinomun en sık görülen histolojik alt tipidir. Tüm kanserlerin %2 sini oluşturan böbrek hücreli kanserlerin %70'ini berrak hücreli BHK meydana getirir. Uzun yıllar boyunca 'granüler hücreli karsinom'olarak adlandırılmış olup artık bu terim kullanılmamaktadır (1, 28). Genellikle erişkinlerde 6. ve 7. dekatta görülür. Erkeklerde daha sık görülür, E/K oranı 2/1 ile 3/1 arasında değişmektedir. Hematüri en sık izlenen bulgudur. Olguları ancak %10 unda klasik triad (ağrı, kitle ve hematüri) izlenir. Berrak hücreli renal hücreli karsinom soliter düzgün sınırlı kitleler olup, böbrek korteksinde yerleşim gösterir (26). Karekteristik olarak berrak hücreli BHK; hücrelerin zengin lipid içeriğinden (kolesterol, nötral lipid ve fosfolipidler) dolayı altın rengindedir. Kanama, nekroz ve fibrozis

sıklıkla tümöre eşlik eder. Tümör komşu dokudan düzgün bir sınırla ayrılır ve yalancı bir kapsül oluşturur. Böbreğin diffüz tutulumu nadirdir. Multisentrisite ve/veya bilateralite olguları %5 ten daha az kısmında görülmekle beraber genellikle aileseldir ve Von Hippel- Lindau hastalığı ile ilişkilidir (1). Ayrıca bu grup olgular erken yaşlarda tanı alırlar. Tümör çapı ortalama 7 cm dir. Tümör boyutu tek başına tümörün malignitesi için bir parametre olmamakla beraber, artan çapın metastaz sıklığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Tümör yayılımı ve evrelemesine bakıldığında; olguların yaklaşık %50 sı evre 1 ve 2 ancak %5 inden azı evre 4 olarak evrelendirilmektedir. Tümör perirenal yağ dokuya, renal sinüs yağ dokusuna ve renal vene invazyon gösterebilir. Berrak hücreli BHK lar genellikle hematojen yolla metastaz yapar ve bu en sık vena cava yolu ile akciğere metastaz şeklindedir. Ancak lenfojen yollada metastazları bildirilmiştir. Berrak hücreli BHK ayrıca v.paravertebralis boyunca, v.testicularis, v.ovari, internal renal ven yolu ile ve üreter boyunca metastaz yapabilmektedir. Berrak hücreli BHK'ların sık olarak sıra dışı bölgelere, uzun yıllar sonra metastazlar şeklinde ortaya çıkabilirler. Berrak hücreli BHK'ların %5'inde sarkomatoid değişim izlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sarkomatoid değişimin nükleer gradeleme sistemindeki yeri tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen bu hastaların çoğu 12 aydan daha kısa sürede kaybedildiğinden kötü prognoz gösterir.

Berrak hücreli BHK'lar farklı mimari yapılarda görülebilir; ancak en sık izlenen mimari yapılar; solid, alveolar ve asiner paterndir. Tipik olarak ince damarlardan oluşan vasküler bir ağ içerir ve tümörün tanınmasında önemli bir özelliktir. Alveolar paternde lüminal yapı izlenmezken; asiner paternde luminal boşlukların içerisinde eritrosit veya soluk asidofilik seröz vasıfta mayi bulunabilir. Ayrıca alveolar ve asinar paternde dilatasyona bağlı mikrokistik ve makrokistik paternler de izlenebilir (1). Berrak hücreli BHK'da nadiren tübüler ve psödopapiller mimari de izlenebilir. Hematoksilen eozin (H&E) ile boyalı kesitlerde belirgin hücre membranı ile çevrelenmiş berrak sitoplazmalı hücreler izlenir. Hücrelerin yoğun yağ içeriği rutin takip işlemlerinde çözünür ve soluk olarak izlenir ancak lipid boyaları ile (Oil Red ve Sudan Black) gösterilebilir. Yüksek dereceli tümörlerde nekroz ve hemoraji alanları komşuluğunda eozinofilik sitoplazmalı hücreler izlenir. İyi korunmuş alanlarda ise nükleuslar, uniform ve yuvarlak olma eğiliminde olup ince granüler ve düzenli dağılım gösteren kromatin yapısına

içermektedir. Diferansiyasyon derecesine göre nükleol varlığı, yokluğu ve nükleolün boyutu (büyük veya belirgin) değişebilir. Seyrek olarak bizaar nükleuslar ya da nükleolu olmayan büyük nükleuslar görülür. İntranükleer inklüzyonlar olabilir. Bazı tümörler, fibromiksoid stroma, kalsifikasyon veya ossifikasyon alanları izlenir. Olguların %10-15'inde bu kalsifikasyon ve ossifikasyon rayolojik olarak tespit edilir (1). Berrak hücreli BHK'larda peritümöral inflamatuar yanıt izlenebilir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda; tümörleri oluşturan hücrelerde düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (8, 18 ve 19), Cam 5.2, AE1, Vimentin sıklıkla pozitif olup, yüksek molekül ağırlıklı keratinler (sitokeratin 14 ve 34BE12) ile boyanma nadiren izlenebilir. MUC-1 (Mucin-1, cell surface associated) her zaman pozitiftir, ayrıca alfa-1 kimotripsin, alfa-1 antitripsin, CD68 ve CD10 eksprese ederler. Tümör hücrelerinin çoğunda PLAP (plasental alkalen fosfataz) reaktivitesi izlenmektedir.

Genetik yatkınlık; berrak hücreli BHK'ların von Hippel-Lindau hastalığı ile birlikteliği bildirilmiştir. Ancak von Hippel-Lindau hastalığı olan kişilerde diğer ailevi böbrek hücreli kanserlerle ilişkisi de bildirilmiştir.

Multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli karsinom: Tümör fibröz septalarla birbirinde ayrılmış çok sayıda kistten oluşmuş berrak hücreli BHK nadir düşük gradeli bir formudur (1,20). İlk defa 1928 yılında Pearlmann tarafından benign 'kistik lenfanjiom'olarak tanımlanmıştır (29). Erkeklerde daha sık görülür ve E/K oranı 2/1 olarak bildirilmiştir. Çocukluk döneminde görülmez, erişkin dönem tümörüdür. Olgular 20 ile 76 yaş arası bildirilmiş olup ortalama görülme yaşı 51 yaştır. Multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom birbirlerinden fibröz septalar ile ayrılmış içerisi seröz veya hemorajik vasıfta sıvı ile dolu irili ufaklı kistlerden oluşmuş iyi sınırlı kitleler olarak tariflenir. Kistlerin çapları 25mm -130 mm arasında değişmektedir. Fibröz septalar arasında %20 oranında kalsifikasyonu ve kemik metaplazisi izlenebilir (1, 20). Tümör yayılması ve evrelemeye baktığımızda bu tümörlerde nüks ve metastaz bildirilmemiştir. Kistler tek katlı epitel ile döşeli olup bazen hiç epitel içermeyebilir. Epitel hücreleri basık veya hafif şişkin olabilir. Sitoplazmalar berrak, hafif soluk, nükleuslar her zaman küçük ovaldir. Septalar fibröz doku ve dens kollajen içerir. Septalarda sıklıkla lenfosit benzeri küçük koyu nükleuslu, berrak sitoplazmalı epitelyal hücreler izlenebilir. Arada artmış, ince duvarlı ve sinüzoidal nitelikte küçük vasküler yapılar mevcuttur. Kisti döşeyen epitelyal hücrelerde CK (keratin) ve EMA (epitelyal

membran antijeni) ile pozitif immünreaktivite izlenirken, histiosit markerları ile boyanma görülmez (1). Bu tanımlamayı yapabilmemiz için lezyonun tamamen kistlerden oluşmuş olması ve hiç solid alan içermemesi gerekmektedir.

Papiller böbrek hücreli karsinom: Böbrek hücreli karsinomların ikinci en sık görülen tipidir. Böbreğin epitelyal tümörlerin %7-14'ünü oluşturan tübülopapiller ve papiller mimariye sahip tümörlerdir (1, 26, 30). Kronik hemodiyaliz hastalarında ortaya çıkma eğilimi vardır(31). Yaş ve cinsiyet dağılımı özellikleri berrak hücreli BHK'lara benzer özelliktedir. Multifokal ve bilateral görülme oranı diğer alt tiplerden daha fazladır. Papiller böbrek hücreli karsinomlar kist duvarında bulunabilirler, diğer türlere göre kortikal adenomlar ile daha sık birliktelik göstermekte ve multipl olma özelliğindedir (26). Belirtileri berrak hücreli BHK'ye benzemekle birlikte karakteristik sitogenetik, makroskobik ve histolojik özellikleri ile diğer alt tiplerden ayrılabilir (1, 32).

Olguların çoğu sporadik olmakla birlikte %2 herediter papiller BHK bir kısmı olarak veya herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromunun bir parçası olarak görülebir.

Prognozu genellikle berrak hücreli BHK'dan daha iyi fakat kromofob BHK'dan daha kötüdür. Tip 1 ve Tip 2 papiller BHK olarak iki sınıfa ayrılırlar. Tip 1 papiller BHK in prognozu Tip 2 papiller BHK den daha iyidir. Tedavide parsiyel veya total nefrektomi uygulanır. Makroskobik olarak genellikle fibröz psödokapsül yaygın hemoraji ve nekroz alanları mevcuttur. Genellikle böbrek dokusu içinde lokalize, iyi sınırlı, yalancı kapsül içeren, çapı 1-18 cm arasında değişebilen kitlelerdir. Papiller BHK'ların boyutları için literatürde ortalama 8 cm olup, 23 cm kadar ulaşan olgular bildirilmiştir. Kesit yüzeyi bronz- sarı ile sarı- kahverenginde olabilir. Tümör hücreleri fibrovasküler korlar etrafında papiller çıkıntılar ve tübül yapıları oluşturur. Papiller kor yapıları içerisinde değişen oranlarda histiositler, psammom yapılar izlenirken; tümör içerisinde hemosiderin birikimi ve nekroz alanları bulunur. Nekroz alanları komşuluğunda berrak hücre değişimi izlenebilir. Nadiren (%5 oranında) sarkomatoid değişim izlenebilir.

Tip 1 Papiller BHK; papillalar amfofilik sitoplazmalı, tek sıralı, düşük nükleer gradeli (grade 1, grade 2) nükleer grade sahip tümör hücreleri ile çevrilidir. Tip II'ye göre daha iyi prognoza sahip alt tiptir.

Tip 2 Papiller BHK: Papillalar geniş eozinofilik sitoplazmalı, yüksek nükleer gradeli, psödostratifiye hücre ile döşelidir. Tip 2 tümörler papiller BHK ların 1/3'den azını oluştururlar.

Sitogenetik olarak; kromozom 7 nin trizomi veya tetrazomisi (kazanımları) ile kromozom 17 ve Y kromozomunun kaybı sık görülen sitogenetik değişikliklerdir (33). Bazı durumlarda kalıtsal olup, bu olgularda c-MET onkogen germline mutasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (31).

İmmunohistokimyasal olarak tümöral hücreler her zaman PAN CK, AMACR ile pozitif reaksiyon verir. Vakaların büyük bir kısmı CD10, vimentin ve RCC-M (renal cell karsinom marker) eksprese eder. *Tip 1* daha çok CK7 ve MUC-1 eksprese ederken, *Tip 2* tümörler CK20 ve E-kadherini daha çok eksprese ederler. Histokimyasal olarak; Hale'nin kolloidal demiri ile boyanmada kaba sitoplazmik damlacıkları açığa çıkarır ve fazla miktarda hemosiderin bulunduğunda yoğun pozitiflikler olabilir (31)..

Kromofob böbrek hücreli karsinom: Kromofob böbrek hücreli karsinomlar (KBHK) renal neoplazilerin %5'ini oluşturur. Kromofob BHK, 1985'de Thoenes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Histolojik ve genetik özellikleri farklı olan bir türdür. Bu tümörün ayırıcı tanısında benign bir tümör olan onkositom yer alır. Kromofob BHK ile ilgili çalışmalar ve yayınlar arttıkça bu tümörlerin tanı konulması kolaylaşmış ve ayırıcı kolaylaşmıştır. Böylece kromofob BHK ayırıcı tanısında yer alan benign bir tümör olan onkositom ve daha agresif bir tümör olan konvasiyonel berrak hücreli BHK'un ayrımı kolaylaşmıştır (23).

Bu tümörler geniş bir yaş aralığında (27 ile 86 yaş aralığında) görülmekle beraber olguların çoğu 5.ve 6. dekatta görülmektedir (1, 32). Kadın ve erkekte yaklaşık eşit oranda görülür (1). Kromofob BHK'un sporadik ve herediter formları (Birt-Hogg-Dube Sendromu) izlenmektedir.

Makroskobik olarak; soliter, iyi sınırlı, psödokapsülle çevrili ve kesit yüzeyi açık kahverengi- ten rengide kitleler olarak izlenir. Makroskobik özellikleri onkositoma benzerlik gösterir. Tümör boyutu 2-22 cm (ortalama 8 cm) arasında değişmektedir (26). Küçük kanama, nekroz ve skar alanları içerebilir. Kalsifikasyon, ossifikasyon bulunabilir (1).

Prognozu berrak hücreli BHK'dan daha iyidir, mortalite %10'dan az olmakla birlikte 5 yıllık survey %90'ın üzerindedir. Klasik ve eozinofilik olmak üzere iki varyantı bulunmaktadır ve bu iki varyant arasında prognostik farklılık bildirilmemiştir. *Klasik tipte kromofob BHK'da hücreler;* hafif soluk sitoplazmalı, hücre membranları belirgin, büyük poligonal şekilli hücrelerdir ve genellikle daha küçük, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle bir aradadır. *Eozinofilik tip kromofob BHK* tamamen hücre membranları belirgin eozinofilik hücrelerden oluşur. Eozinofilik alanlardaki hücreler esas olarak onkositik özellikte olup onkositoma benzer. Her iki hücre tipinde de nükleuslar hiperkromatik, irregüler sınırlıdır ve binükleasyon görülebilir. Soluk asidofilik görünüm sitoplazmada dağımış mikroveziküllere bağlıdır. Mikroveziküller nükleusun çevresinde yoğunlaşarak perinükleer haloya yol açar. Bu özellik onkositomdan ayırımda çok önemlidir. Kaldırım taşı görünümü veren bitki hücresine benzer şeklinde belirgin hücre membranı tipiktir. Eozinofili ve granülarite değişik oranlarda ve sitoplazmik membran komşuluğunda (periferal yerleşimli) izlenir. Düzensiz, kırışık nükleer membran ve perinükleer berraklaşma (halo) izlenir (26)..

Mikroskobik olarak genellikle solid, bazen glandüler, tubulokistik patern izlenebilir. Fokal kalsifikasyon ve fibröz septalar görülebilir. Berrak hücreli BHK'da görülen sinüzoidal tipte, ince vasküler ağın aksine; bu tümör grubunda orta boy, kalın duvarlı, hyalinize vasküler yapılar tümöre eşlik eder (26). İmmünohistokimyasal olarak CK 7, EMA, E-Caderin ve paralbumin pozitifdir. PAN CK (Pansitokeratin) ile boyanma diffüz ve kuvvetli boyanma şeklindedir. Vimentin negatifdir. Histokimyasal olarak Hale'nin demir boyası ile diffüz, yoğun ve retiküler boyanma izlenir. Mitotik aktivite düşüktür. Ancak sarkomatoid diferansiyasyon görüldüğü durumlarda mitotik aktivite artışı izlenir (1).

Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu: Bellini toplayıcı duktus hücrelerinden oluşan böbrek tümördür. Cerrahi serilerde yetişkin epitelyal böbrek tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. Oldukça agresif ve kötü prognozlu tümörlerdir (26). Genellikle erişkinlerde görülmekle beraber nadiren çocuklarda da rapor edilmiştir. Hastalar 13- 83 yaş arası olup yaş ortalaması 55 yaştır. Bulgular; hematüri, abdominal ağrı ve kitle şeklindedir. Bazen radyoljik incelemeler sırasında tesadüfen bulunurlar. İdrar sitolojisi genellikle pozitiftir (26). Tanı anında olguların %45 oranında lenf nodu metastazı ve %30 oranında uzak organ metastazı mevcuttur (uzak metastazlar karaciğer, akciğer, kemik ve adrenal glandlara metastaz şeklinde izlenir). Hastalığa özgü 2 yıllık

sağ kalım oranı %20 olarak belirtilmiştir. Standart tedavisi iyi tanımlanmış değildir. Tedavide nefrektomi, kemoterapi ve immünoterapi kullanılmaktadır.

Makroskobik olarak; genellikle medüller zonda, santral yerleşimlidirler. Rapor edilen tümörler 2,5-12 cm (ortalama 5 cm) arasında değişen büyüklüktedir. Genellikle düzensiz sınırlıdırlar. Nekroz ve satellite nodül sık görülür (1). Sıklıkla renal sinüs, perirenal yağ doku ve renal ven tutulumu izlenir. Histolojik olarak; irregüler, mikrokist, tübülopapiller oluşumlar ve gland yapıları izlenir. Stromda inflamasyon ve desmoplazi belirgindir. Tümör yüksek nükleer gradeli, intrasitoplazmik veya intralüminal müsin içeren, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. İmmünohistkimyasal bulgular; peanut lektini, uleks europaeus agglutinin-1, CK19, yüksek molekül agırlıklı sitokeratin, 34BE12, Vimentin, PAX-8 (paired box gene 8), genellikle pozitif boyanırken, EMA ve CD10 boyanmasında değişkenlik gözlenir. Lezyonun tübüler displazi ile birlikteliği izlenebilir.

Ayırıcı tanıda; papiller BHK, ürotelyal karsinom, böbrek meduller karsinomu ve metastatik karsinom akılda tutulmalıdır (20, 26).

Böbrek meduller karsinomu: Böbrek medullasının yerleşmiş oldukça agresif, hızlı büyüyen termimal toplayıcı duktus epitelinden kaynakanan oldukça nadir görülen böbreğin epitelyal tümörüdür. Olgular genellikle orak hücreli hemoglabinopatili hastalardır. Olgular 10 ila 40 yaş aralığında (ortalama 22 yaşta) izlenir. Tümör genç, zenci ve erkeklerde daha sık görülür. E/K oranı 2/1 olarak izlenir. Klinik belirtileri; makroskobik hematüri, yan ağrısı ya da karın ağrısı şeklindedir. Ayrıca metastazları ile ilişkili semptomlar izlenir. Prognozu kötü olup sıklıkla tanı aldığı dönemde metastaz mevcuttur. Rabdoid özellikler ve INI-1 ekspresyon kaybı agresif davranış belirleyicisidir. Bazen metastazlar ilk bulgu olarak ortaya çıkarlar. En sık lenf noduna, akciğere, karaciğere ve adrenal glanda metastaz yaparlar (1, 26).

Makroskobik olarak lezyon; merkezi yerleşimli ve düzensiz sınırlıdır. Boyutu 4-12 cm arasında değişmekle beraber ortalama 7 cm dir. Kanama ve nekroz yaygın olarak görülür. Mikroskobik olarak; tümör düşük büyütmede testisin yolk sac tümörünü anımsatan retiküler paterne sahiptir. Mikrokistik, tübüler, solid, retiküler, adenoid kistik patern şeklinde dağılım gösterebilir. Rabdoid ve plazmositoid hücreler görülebilir. Değişik oranda stromada desmoplazi ve inflamatuar infiltrasyon içermektedir. Tümör adaları içerisinde abseyi taklit eden yaygın süpüratif nekroz alanları izlenir ve hatta bu

nekroza bağlı olarak bazen tümör adaları izlenemez. Tümör ile komşu çevredoku arasında yoğun inflamasyon izlenir. Ayrıca oraklaşmış eritrositler lezyon içerisinde bulunabilir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri; PAN CK, CEA (karsinoembriyojenik antijen), EMA ve CK19 ile pozitif boyanır (34).

Ayırıcı tanı; toplayıcı duktus karsinomu, yüksek dereceli ürotelyal karsinom ve akut püyelonefrit yer alır.

XP 11.2 Translokasyonu/ TFE3 gen füzyonu gösteren böbrek karsinomları: BHK'un farklı bir alt tipidir. Olguların büyük bir kısmını çocuklar ve genç erişkinler oluşturur. Tüm çocukluk çağı böbrek hücreli karsinomlarının %26-41'ini olusturmaktadır. Erişkinlerde nadiren görülür ancak son yıllarda tümörün farkındalığının artması ve kolay tanınmasına bağlı olarak erişkinlerde insidansın artığı izlenmektedir. Olguların bazılarının başka hastalık nedeniyle alınmış kemoterapi öyküsü olabilir.

Makroskobik olarak bu tümörler sarı ten renginden olup kanama ve nekroz alanları eşlik edebilir.

Mikroskobik olarak farklı kromozomal translokasyonlarda farklı morfolojiler izlenir. *ASPL-TFE3 translokasyonu olan BHK'un* histopatolojik özelliklerine bakıldığında; papiller ve psödopapiller paternde dağılım gösteren, berrak kısmen ya da eozinofilik sitoplazma, belirgin sitoplazmik membrana sahip, geniş sitoplazmalı, veziküler nükleusu, nükleol belirginliği olan hücrelerden oluşur. Psammomatöz kalsifikasyon ve hyalin nodülleri sık izlenir.

PRCC-TFE3 BHK da ise; daha çok kompakt yuvalar izlenirken; papiller yapı daha az izlenir. Tümör hücreleri dar sitoplazmalıdır ve psammomatöz kalsifikasyon daha az görülür. İmmünohistokimyasal olarak bu tümörlerin en belirgin özelliği nükleer TFE3 protein için immünreaktivitesi göstermesidir. Ayrıca tümör hücrelerinde CD 10 ile pozitif boyanma izlenirken, epitelyal belirleyiciler ile olguların sadece %50'sinde fokal ve zayıf pozitiflik gösterir. Tanıyı doğrulamak için kullanılabilecek en net belirleyici TFE3 tür. Moleküler olarak Xp11.2 kromozomu üzerindeki TFE3 geninde translokasyonlar saptanır ve TFE3 için farklı gen füzyonları tanımlanmıştır. Bunlar başlıca; ASPL-TFE3, PRCC-TFE3, PSF-TFE3, NonO-TFE3, LTC-TFE3 gen füzyonları olarak tanımlanmıştır.

Tümör erişkinlerde kötü prognozlu bir tümör olup, çocuk hastalarda uzak metastaz, lenf nodu metastazı olsa bile prognozun daha iyi olduğu söylenmektedir (1).

Ayırıcı tanıda; berrak hücreli BHK, papiller BHK ve epiteloid anjiomyolipom yer alır.

Nöroblastom ile birlikte görülen böbrek hücreli karsinomlar: Bu tümörler uzun süre hayatta kalan çocukluk çağı nöroblastom olgularından görülen nadir bir tümördür. Nöroblastom genellikle 2 yaş altında görülürken bu tümörün yaş aralığı 2-35 yaş (ortalama 13,5 yaş) arasıdır (1, 26). Kadın ve erkeklerde birbirine yakın oranlarda izlenir. Genellikle soliter, morfolojik olarak heterojen tümörlerdir. Tümör onkositom benzeri veya eozinofilik sitoplazmalı monoton hücrelerin solid ve fokal papiller yapılar yaparak meydana getirdiği lezyon olarak izlenir. Nadiren psammomatöz kalsifikasyon ve köpüksü histiositler lezyona eşlik eder. Etiyolojisinde nöroblastom nedeni ile uygulanan kemoterapi ve radyoterapi suçlanmıştır (1, 20). Tümör büyüklüğü 3,5 ila 8 cm arasında değişebilir, bazen kistik değişiklikler izlenebilir. Prognoz evre ile ve genellikle benzediği BHK alt tipi ile ilişkilidir. İmmünohistokimyasal olarak; EMA, vimentin, CK 8, CK 18 ve CK 20 ile diffüz pozitif boyanma izlenirken; CK 7, CK 14, S 100 ve HMB 45 (Human Melanoma Black 45) ile immünreaktivite izlenmez.

Ayırıcı tanı; onkositom ve tip 2 papiller böbrek hücreli karsinom yer alır.

Müsinöz, tübüler ve iğsi hücreli karsinom: 1997 de Maclennan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada literatürde yalnızca 100 olgu olduğu belirtilmiştir (20, 34, 35). Genellikle erişkinlerde görülen düşük grade bir böbrek hücreli epitelyal bir tümördür. Olgular 17- 82 yaş arasında görülmekle beraber ortalama görülme yaşı 53 olarak bildirilmiştir (1,26). Kadınlarda daha sık görülür ve E/K oranı 1/4 tür. Genellikle asemptomatik olup insidental olarak tespit edilir. Ancak bazı olgular ağrı veya hematüri şikayeti ile başvurabilir (26). Makroskopik olarak iyi sınırlı, homojen, gri-açık taba renkte genellikle medulla yerleşimli kitlelerdir. Histolojik olarak basıya uğramış, uzamış tübüller, iğ şekilli hücreler ve ekstrasellüler müsin izlenir. Nükleuslar yuvarlak-oval şekilli, nükleoller belirsizdir. Stromal müsin miktarı değişkenlik gösterir. Stromada inflamatuar hücreler ve makrofajlar lezyona eşlik edebilir. Sarkomatoid diferansiasyon ve tümör nekrozu nadirdir. İmmunfenotipik özellikleri papiller BHK'a benzerlik gösterir. CK7, AE1/AE3, CK19, EMA ve AMACR ile pozitif boyanma izlenir. Kromozom 1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 18, 21 ve 22 kayıpları

görülebilir ancak papiller BHK'dan farklı olarak kromozom 7 ve 17 kazanımı ve Y kromozomu kaybı genellikle görülmez (1).

Ayırıcı tanıda; papiller BHK, sarkomatoid diferansiasyonlu BHK ve toplayıcı duktus karsinomu yer alır. Prognozu oldukça iyidir ancak birkaç olguda metastaz ropar edilmiştir (26).

Sınıflandırılamayan böbrek hücreli karsinom: Bütün böbrek hücreli karsinomların yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Yüksek gradeli tümörler olup yüksek oranda metastaz yaparlar (1). Morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri herhangi spesifik böbrek hücreli karsinom alt tiplerinden birisi ile tam olarak uyumlu değildir. Az diferansiye alanlar ya da baskın sarkomatoid komponent nedeniyle sınıflama net olarak yapılamaz. Bazen tümör içerisinde böbrek hücreli kanserin berrak hücreli ve papiller gibi birden fazla histolojik alt tipe ait bulgular bir alanda görülebilir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda farklı boyama paternleri gözlenebilir ve herhangi bir alt tipe benzerlik göstermez. Tanıda moleküler incelemeler yardımcı olabilir. Özellikle böbrek hücreli kanserlerin alt tiplerinde olan karekteristik genetik değişiklikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Ayırıcı tanı; toplayıcı duktus karsinomu, sarkomatoid diferansiasyon gösteren renal hücreli karsinom metastatik karsinom yer alır.

2.3. Renal Hücreli Kanserlerde Prognostik Faktörler

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde uyumu sağlamak için kriterler belirlenmiştir. AJCC(American Joint Committee on Cancer) prognostik faktörlerin; anlamlı olması, bağımsız olması ve klinik olarak önemli ve tedaviyi yönlendirebilir olması gerektiğini belirtmiş, 'National Institute of Health'bu kriterlere tekrarlanabilir, ucuz, klinik uyumu sağlanmış ve klinik uygulanabilir olmalı maddesini ilave etmiştir (4). College of American Pathologists (Tablo 2) ise (i) literatürle iyi desteklenmiş ve/veya tedavide kullanılabilir, (ii) biyolojik veya klinik geniş serilerde çalışılmış ve (iii) diğerleri olmak üzere 3 grupta toplamıştır (36).

Rastlantısal olarak tanı alan olgularda prognozlarının tümöre bağlı ağrı, hematüri, kitle gibi lokal veya ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik bulgu ve belirtilerle kliniğe başvuran ve tanı konulan hastalardan daha iyi olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (37, 38). Böbrek hücreli kanserlerde hasta ile ilişkili

prognostik faktörler; belirti olması, düşük performans durumu, sedimentasyon, CRP (C-reaktif protein), kilo kaybı, kansızlık, hiperkalsemi, alkalen fosfataz yüksekliği ve serum ferritin düzeyidir. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler; histolojik tip, tümör çapı, evre, cerrahi sınırlar, nükleer derece, lenfovasküler invazyon, metastaz, proliferasyon belirleyicileri, p53 gibi parametreler olarak özetlenebilir. Tümörde prognozu belirlemede kullanılan histolojik özellikleri arasında; histolojik tip ve derecesi, sarkomatoid elemanlar, nükleer morfometri, mikrovasküler invazyon ve nekroz prognozu belirlemede kullanılan faktörlerdir. Birçok çalışmada prognozun kromofob tipte en iyi, berrak hücreli tipte ise en kötü seyrettiği gösterilmiştir (39, 40).

Bu prognostik faktörlerin CAP (College of American Pathologist) kriterlerine göre dağılımı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2. CAP kriterleri

I-CAP I **Ia-Hasta ile ilişkili;** Semptomatik tümör Düşük performans durumu Sedimentasyon CRP Kilo kaybı Alkalen fosfataz Hiperkalsemi	**Ib-Tümör ile ilişkili;** Evre Derece Histopatolojik Tip Sarkomatoid yapı Cerrahi sınır Metastaz (sayı, rezektabilite, lokalizasyon)
II-CAP II Toplayıcı duktus karsinomu Nükleer morfometri Anöploidi Ki-67 indeksi AgNOR	
III-CAP III P53 Bcl-2 Büyüme faktörleri Adezyon molekülleri Anjiogenez Sitokinler Sitogenetik Diğerleri	

Tümör evresi: Kanserin evrelemesinde kullanılacak paremetreler ve sınıflandırma şemaları, tümör ile ilgili tüm özellikleri içerecek şekilde olmalıdır. TNM aynı anatomik odaktan (organ/doku) kaynaklanan ve patolojik yapıları aynı olan kanserlerin benzer büyüme ve yayılma şekilleri gösterdiği varsayımına dayanarak hazırlanmıştır (25). En yaygın kullanılan evreleme sistemi TNM evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi hastalığın anatomik yaygınlığına dayanır. BHK'da sağ kalımı ön görmede en önemli faktör tümör evresidir (42). Tümör organa sınırlı olduğunda prognoz daha iyidir. TNM aynı anatomik bölgeden (organ/doku) kaynaklanan ve histopatolojik özellikleri benzer veya aynı olan tümörlerin benzer büyüme ve yayılma (invazyon ve metastaz) özelliklerini gösterdiği varsayınımına dayanarak hazırlanmıştır. *T; tümörün büyüklüğü olup;* primer kanser odağı (T) tedavi edilmeden bırakıldığında giderek büyür. Büyüme sürecinin bir noktasında *N; bölgesel lenf düğümü tutulumu* ve/veya *M; uzak metastaz* yapar. TNM'nin amacı bir evreleme formu üzerinde toplanabilen ve tüm dünyada kullanılabilecek kolayca anlanabilen basit bir sınıflandırma şeması oluşturmaktır. Bu evreleme sistemi; bilgilerin hekimler arasında kolay anlaşılabilir şekilde iletilebilmesi, tedavi kararlarının standardizasyonu ve prognozun öngörülebilmesine yardımcı olur. Ayrıca, benzer olgu gruplarının ve tedavi edici özelliği olan değişik girişimlerin karşılaştırılabilmesine olanak sağlar (23).

Bundan önceki AJCC (American Joint Committee on Cancer) / UICC (Union for International Cancer Control) bir önceki TNM sınıflandırması 2002 yılında yapılmış ve 8 yıl süresince yürürlükte kalmıştır. Yeni TNM sınıflaması ise 2010 yılı Ocak ayından itibaren yürürlüğe girmiştir. BHK evrelemesinde 2010 TNM sınıflaması ile 2002 TNM sınıflaması arasında dikkati çeken önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bunlar; 2010 TNM sınıflaması (Tablo 3) ile daha önce pT2 olarak sınıflandırılan 7 cm'den büyük böbreğe sınırlı tümörler pT2a (7-10 cm arası) ve pT2b (10 cm'den büyük) olarak iki gruba ayrıldı. Renal ven veya segmental dallarında (kas içeren) tümör trombüsü olması pT3b'den pT3a'ye indirildi. Aynı taraf adrenal invazyonu ise pT3a'dan pT4 evresine yükseltildi. Ayrıca lenf nodu tutulumu olması (tek veya çoklu) pN1 olarak tekrar sınıflandırılmıştır (25).

Tablo 3. AJCC 2010 TNM evrelemesi

Tümör Yaygınlığı:

T1

T1a: Böbreğe sınırlı, ≤ 4 cm

T1b: Böbreğe sınırlı, >4-7 cm

T2

T2a: Böbreğe sınırlı, <7-10 cm

T2b: Böbreğe sınırlı, >10 cm

T3

T3a: Gerato fasyasına sınırlı, renal ven veya dallarında (kas içeren) tümör trombüsü veya perinefrik yağlı doku ve/veya renal sinüste yağ invazyonu.

T3b: VKI(vena cava inferior)'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı

T3c: VKI'de diyafram üstü, tümör trombüsü veya VKI duvarına invazyon

T4: Gerato fasyası dışına veya aynı taraf adrenale uzanım gösteren tümör

Lenf Nodu:

N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf nodu/nodları tutulumu

Metastaz:

M0: Uzak organ metastazı yok

M1: Uzak organ metastazı var

T0,N0,M0: Değerlendirme sonucunda, primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın bulunmaması.

Tx,Nx,Mx: Primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın değerlendirilmemiş olması

Nükleer grade: Yıllar içerisinde BHK derecelendirilmesinde birkaç farklı sistem öne sürülmüştür. Bunlar sistemler içerisinde, Fuhrman ve arkadaşları tarafından önerilen nükleer gradeleme sistemi en yaygın olarak kullanlan evreleme sistemidir (23, 43). Fuhrman nükleer gradelemeyi nükleus ve nükleolus özelliklerine dayanarak yapar, hücresel veya yapısal atipiyi değerlendirmeye katmaz. Yapılan çalışmalarda Fuhrman nükleer grade'in (FNG) berrak hücreli BHK'larda sağkalımda anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak nükleer boyutun ölçümü her zaman pratik olmamakta ve uygulama zorlukları yaşanmaktadır (23). Bu nedenle patologlar nükleer derecelendirmeyi yaparlarken, nükleer boyutun ölçümü yerine pratikte nükleer özellikler (boyut, şekil ve kromatin paterni) ve x10 objektifte nükleolün

değerlendirilmesi temeline dayanır. Birçok üropatolog ayrımı daha kolay yapılabilecek yeni bir derecelendirmenin gerekli olduğunu düşünmektedir. Ancak yeni bir sistem bulunana kadar Fuhrman nükleer gradeleme sisteminin (Tablo 4) kullanılmasını önerilmektedir. BHK iki ya da daha fazla nükleer grade bir arada bulunabilir. Bu durumda tümörün nükleer grade'i en az bir büyük büyütme alanını (x40) dolduran en yüksek nükleer gradeli alana göre yapılır. FNG, berrak hücreli BHK'lar için bağımsız bir prognostik faktör olup berrak hücreli dışı BHK'lardaki prognostik değeri halen netleşmemiştir. Özellikle kromofob BHK da prognozu belirlemede faydasının olmadığı düşünülmektedir. Pek çok çalışma, uzun dönem sağ kalım için nükleer derecenin bağımsız prognostik değerini göstermektedir (43, 44). Nükleer derece bağımsız bir prognostik faktör olmasına karşın derecelendirme sistemlerindeki üniformitenin olmaması ve kişiden kişiye farklı yorumlanabilmesi nedeniyle tümör evresinden daha değerli degildir.

Tablo 4. Fuhrman nükleer gradeleme sistemi

Grade 1	Nükleus yaklaşık 10 mikrometre (µm) çapında, uniform, küçük, yuvarlak, düzgün sınırlı olup, dens kromatine sahiptir. Belli belirsiz bir nükleol içerebilir ve mitoz izlenmez.
Grade 2	Nükleus yaklaşık 15 µm çapında, hafif düzensiz nükleer membrana sahiptir. İnce granüler kromatine sahiptir ve büyük büyütmede (x400) nükleol görülebilir.
Grade 3	Nükleus yaklasık 20 µm çapında, yuvarlak veya oval şekilli düzensiz sınırlı kaba granüler kromatine sahiptir ve küçük büyütmede (x100) nükleol izlenebilir.
Grade 4	Nükleus 20 µm daha büyük, düzensiz sınırlı, pleomorfik, multilobüle görünümde, kaba hiperkromatik kromatin izlenir. Makronükleol ve sık mitotik figürler izlenir.

Histolojik tip ve sarkomatoid diferansiasyon: Histolojik türlerin prognostik farklılığı gösterilmiştir. En kötü prognozlu tür, sınıflandırılamayan BHK olmak üzere

sonra sırasıyla berrak hücreli, papiller ve kromofob BHK gelmektedir. Toplayıcı duktus kanseri (Bellini duktus kanseri) ise daha agresif seyir göstermektedir. Sarkomatoid varyant, artık ayrı bir tür olarak kabul edilmeyip, yüksek dereceli bir tümör (grade 4 tümör) anlamına gelmekte ve kötü prognostik gidişe işaret etmektedir. Sarkomatoid diferansiasyon değişik patenlerde görülebilir. En sık görülen patern malign iğsi hücreli patern olmakla beraber daha az oranda büyük poligonal, pleomorfik hücreler ve multinükleer dev hücreler şeklinde izlenebilir. Ayrıca nadiren yumuşak doku sarkomlarına eşdeğer (leiomyosarkom, rabdomyosarkom, kondrosarkom gibi) alanlar izlenebilir. Sarkomatoid diferansiasyonun BHK'lerin çoğu tipinde izlendiği ve bu hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (45).

Nükleer morfometri: Morfometrik görüntü analizi, nükleer alan, perimetre, çap, yuvarlaklık, düzensizlik, uzunluk gibi parametreleri değerlendirir ve kişiden kişiye değişen ve uyumsuzluklara neden olan farklılıkları ortadan kaldırır. BHK'lerde nükleus alanı, perimetre, majör ve minör çapın hastalığın progresyonu ve yaşam süresi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, stereolojik yöntemle ölçülen ortalama nükleer volümün prognostik olmadığı gözlenmiştir (4). Radikal nefrektomi yapılan hastaların sağkalım oranı ile nükleer morfometrik analiz arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (46, 47). Nükleer morfomertrinin tümör davranışını gösteren önemli bir parametre olduğuna gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır (48, 49). Bu çalışmaların temeli ilk defa 1982 de Diamond ve ark tarafından tanımlandı (50). Nükleer morfometrinin diğer organ tümörlerinde de anlamlı prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bu yöntem ile ilgili en önemli problem, görüntü analizi ve stereolojik değerlendirmenin rutinde kullanılamayacak kadar zaman alıcı ve pahalı yöntemler olmasıdır.

Mikrovasküler invazyon: Mikrovasküler invazyonun (MVI) BHK'lerde prognostik faktör olup olmadığına dair çalışmalar devam etmektedir. Bir çalışmada, mikrovasküler invazyonun tümör çapı, derece ve evre ile ilişkili olduğu, pT1 tümörlerde gözlenmediğidir. Aynı çalışmada MVI'un artmış metastaz ve nüks oranı ile ilişkili olup sağkalım süresinde azalmalara neden olduğu izlenmiştir. Metastatik olmayan böbreğe sınırlı tümörlerde radikal nefrektomi sonrası progresyonu belirleyen en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (51). Bir başka çalışmada ise mikrovasküler invazyonun tümörde derece, tümör çapı ve prognoz ile ilişkili olduğu, özellikle sarkomatoid diferansiasyon ile beraber MVI daha sık görüldüğü, ama tek başına prognostik faktör

olmadığı belirtilmiştir (3). Bu çalışmaların çoğunda anjiogenetik diğer belirleyiciler ile ya da tek başına MVI varlığını lokalize BHK olgularında kötü prognostik bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda ise MVI ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (52).

Anjiogenez: BHK diğer kanserlerden farklı bir morfolojiye sahiptir. Diğer tümörlerde izlenen yoğun stromal kompanent BHK'lerde görülmez ve bu tümörlerde kendisine özgü ince, sinüzoidal tipte vasküler ağ izlenir. Stromal cevap veya dezmoplazi bulunmaz (53). Bu nedenle BHK da anjiogenezin prognoz üzerine etkisi net değildir (54). BHK hastalarında anjiogenezin dolaşımdaki artmış endostatinler nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (55). BHK'lerde stereolojik olarak saptanan ortalama damar yoğunluğu (ortalama vasküler dansite) sınırlı sayıda olguda prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir (4).

VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ve CD44 ekspresyonunun, BHK'lerde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. VEGF ekspresyonu tümör çapı, evre ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuş, ekspresyonun türler arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir (4). Timidin fosforilaz seviyeleri mikroskopik venöz invazyonla ilişkili olduğu ve timidin fosforilazın yüksek düzeyleri organa sınırlı BHK'da prognostik faktör olabilir (55).

DNA Ploidisi: Genel olarak kanserde normal diploid paternin değişmesi, genomik instabilite bulgusudur. Böylece tümör hücrelerinin daha uzun yaşayabilir ve daha kolay metastaz yapabilir. Parafin bloklardan akım sitometrisi veya spektrofotometri ile DNA miktarı hakkında bilgi sahibi olabiliriz. BHK larda DNA ploidisinin prognostik faktörler arasında olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (56). Ancak, sadece erken evre olgular değerlendirmeye alındığında, DNA ploidisi prognostik değer taşımamaktadır (4).

Proliferatif indeks: Mitotik indeks tümörün proliferasyon hızı hakkında bilgi verebilir. BHK'lerde mitoz sayısı düşüktür. Ancak yapılan çalışmalarda mitotik indeksin özellikle berrak hücreli türde prognostik önemi gösterilmiştir (57). En sık kullanılalan proliferasyon belirleyici markerlar aktif hücre proliferasyonunu belirleyen PCNA (proliferatif hücre nükleer antijeni) ve Ki-67 (MIB-1 antikoru) olup bu markerlar parafin bloklarda immünohistokimyasal tekniklerle çalışılabilmektedir.

Ayrıca histokimyasal bir teknik olan AgNOR ile gümüşleme yöntemi kullanılarak nükleolar organizasyon bölgeleri (AgNOR), ribozomal RNA'yı kodlayan kromozomal DNA bölgeleri gösterilebilmektedir.

Onkogenler: miRNA genlerindeki değişim, prostat, böbrek ve mesane başta olmak üzere birçok ürolojik kanserlerin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, malign hücrelerde miRNA ifade edilme spekturumunun sağlıklı hücrelere göre anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Öncelikle, miR'lerde olan bu deregülasyonlar mutasyonlardan, heterozigotluk kaybından (LOH), epigenetik düzenlemelerden, miRNA biyogenez işlemlerindeki kusurlardan ileri gelebilir. Ayrıca, miRNA'lar dokuya özgü ifadelenir ve doku tipindeki ifadelenme değişiklikleri hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında 2006- 2012 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında böbrek hücreli karsinom tanısı alan, tedavide radikal ve parsiyel nefrektomi uygulanan 192 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak bu olgulardan 7 tanesinin cam ve bloklarına ulaşılamadığından ve 5 olgunun klinik takiplerine ulaşılamadığından, 180 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İncelenen materyallerin 156 tanesi radikal, 24 tanesi parsiyel nefrektomi materyalidir.

Olguların hepsi böbrek hücreli karsinom tanısı almış olup BHK'in berrak hücreli, kromofob ve papiller alt tiplerini içermekteydi. Olgular aşağıdaki parametreler göz önüne alınarak değerlendirildi.

a- Cinsiyet: Böbrek hücreli kanserler e genellikle erkek cinsiyette baskın görülmektedir. Kadın cinsiyet baskınlığı görülen tek tümör; müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomdur. Çalışmamızda tespit ettiğimiz histolojik alt tiplerin kadın ve erkek cinsiyette dağılımları incelendi.

b- Tümör Boyutu: Primer tümörün en büyük çapı tümör boyutu olarak alındı. Tümöral çap değerlendirilirken olgunun primer patoloji raporu dikkate alındı.

c- Tümör Evresi: Çalışmaya alınan tüm olgular AJCC/ UICC TNM 2010 evreleme sistemine göre yeniden değerlendirildi. Daha önce böbreğe sınırlı 7 cm üzeri tümörler pT2 olarak sınıflandırılırken, yeni sisteme göre tümör büyüklüğü 7-10 cm olan böbreğe sınırlı olgular pT2a ve tümör büyüklüğü >10 cm olan olgular pT2b olarak evrelendi. Ayrıca; yeni evreleme sistemine göre renal ven invazyonu pT3a ve aynı taraf sürrenal bez tutulumu pT4 olarak değerlendirildi.

d- Nükleer Derece: Nükleer derecelendirmede Fuhrman nükleer gradeleme sistemi kullanıldı. Nükleer grade I, II, III ve IV olmak üzere 4 kademeli gradeleme sistemi uygulandı.

e- Sarkomatoid Diferansiasyon: Sarkomatoid diferansiasyon ayrı bir histolojik alt tip olarak değil her histolojik alt tipte görülebilen bir diferansiasyon olarak değerlendirildi.

f- Mikrovasküler İnvazyon: H&E kesitlerde mikrovasküler yapılar içerisinde bulunan tümör trombüsleri mikrovasküler invazyon olarak değerlendirildi.

Mikrovasküler yapılarda izlenen tümöral protrüzyonlar invazyon olarak değerlendirilmedi.

g- Vasküler İnvazyon: Renal venin kas içeren dallarının tutulumu vasküler invazyon olarak değerlendirildi. Vasküler yapılar immünohistokimyasal yöntemler olmaksızın, H&E kesitler de değerlendirildi.

ğ- Böbrek Kapsül İnvazyonu ve Perirenal Yağ Doku Tutulumu: Her iki parametre pozitif ve negatif olarak ayrı ayrı değerlendirildi.

h- Takip Süresi ve Sağkalım: Çalışmamızda değerlendirdiğimiz olguların takip süreleri 0 ay ile 80 ay arasında değişmekteydi. Olguların sağkalım durumu ise takip süresi içerisine ex ve yaşayan olgular olarak belirtildi. Takip süreleri ve sağkalım ile ilgili bilgiler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi otomasyon sisteminden ve MERNİS sorgulama sisteminden elde edildi.

Işık Mikroskobunda H&E kesitlerin İncelenmesi: İlk değerlendirme sonrası değerlendirmeye alınan 180 olgunun H&E boyalı, 5µm kalınlığındaki arşiv kesitleri ile bazı olgulara yapılan immünohistokimyasal ve histokimyasal boyalara arşivimizden ulaşıldı. İncelemede Olympus BX51 ışık mikroskopu kullanıldı. Olgular; x40, x100, x200 ve x400'luk büyütmelerde değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem: Teze ait çalışma olgularının istatistiksel değerlendirmesi Atatürk Üniversitesi Aile Hekimliği Bölümü desteği ile yapılmıştır. İstatistiksel işlemler, Windows için SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı 18 versiyonu ile yapılmıştır. İstatistik yöntemlerden Ki-kare testi, Ki-kare trend testi, Mann Whitnay U testi ve student t testi, sağkalım analizleri için Kaplan Meier testi kullanılmıştır. Yanılma düzeyi olarak 0.05 değeri seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2006- 2012 yılları arasında böbrek hücreli karsinom tanısı alıp, radikal ve parsiyel nefrektomi uygulanan 180 olgu çalışmamıza dahil edildi. Olgulara ait parafin blok, H&E boyalı preparatlar ile bazı olgularda yapılan immünohistokimyasal ve histokimyasal çalışma uygulanmış preparatlara bölüm arşivimizden ulaşıldı. Olguların klinikopatolojik özellikleri değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm olgulara ait klinikopatolojik özellikler

S. No	B. No	FNG	MVI	C.S	Kap. İnv.	RS. İnv	pT	Yaş	Cns	LV. İnv	Sark. Dif	Nekroz	Lok	P.R Yağ	Takip Süresi	Çap	Op. Mat	Histolojik alt Tip
1	4909-12	3	(+)	(-)	(+)	(-)	pT3a	56	E	(-)	(+)	(-)	Sol	(+)	7 ay	7,5	rad.	BHBHK
2	4508-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	43	E	(-)	(-)	(-)	Sol	(-)	8 ay	7,5	rad.	BHBHK
3	3935-12	2	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2b	49	E	(-)	(-)	(-)	Sağ	(-)	8 ay	12	rad.	BHBHK
4	3798-12	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	67	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	8 ay	8	rad.	PBHK
5	3110-12	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1b	51	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	9 ay	6	rad.	BHBHK
6	3063-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	68	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	9 ay	3	rad.	BHBHK
7	2054-12	3	(+)	(-)	(+)	(-)	pT1b	58	E	(-)	(+)	(+)	sol	(-)	10 ay	5,5	rad.	BHBHK
8	1928-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	77	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	10 ay	3,5	rad.	PBHK
9	1734-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	54	E	(-)	(+)	(+)	sağ	(-)	11 ay	4	rad.	BHBHK
10	1620-12	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1b	43	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	11 ay	4,5	pars.	BHBHK
11	1256-12	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	58	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	11 ay	4	rad.	PBHK
12	884-12	3	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	46	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	12 ay	4	pars.	BHBHK
13	710-12	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1a	53	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(-)	12 ay	3,2	rad.	BHBHK
14	620-12	4	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	69	K	(+)	(+)	(+)	sağ	(+)	12 ay	12,5	rad.	BHBHK
15	623-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2b	62	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	12 ay	10	rad.	PBHK
16	499-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	63	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	12 ay	4	rad.	BHBHK
17	545-12	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	61	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	12 ay	3,2	rad.	BHBHK
18	107-12	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT3a	73	E	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	12 ay	7,5	rad.	KBHK
19	10405-11	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	44	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	13 ay	6,4	rad.	BHBHK
20	10145-11	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1b	78	E	(+)	(-)	(-)	sağ	(-)	13 ay	4,5	rad.	KBHK
21	9632-11	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	73	E	(-)	(+)	(-)	sol	(-)	13 ay	4,5	rad.	BHBHK
22	9131-11	2	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2a	65	E	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	14 ay	8,5	rad.	BHBHK
23	8758-11	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2a	53	K	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	15 ay	8	rad.	KBHK
24	8729-11	2	(+)	(-)	(+)	(-)	pT2a	49	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	15 ay	9	rad.	BHBHK
25	8450-11	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	32	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	15 ay	2	pars.	BHBHK
26	8235-11	3	(+)	(-)	(+)	(-)	pT2a	50	E	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	15 ay	8	rad.	BHBHK
27	7763-11	1	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	41	K	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	15 ay	3,5	pars.	BHBHK
28	7187-11	4	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1a	75	E	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	16 ay	5	rad.	KBHK
29	7058-11	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2b	45	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	16 ay	25	rad.	KBHK
30	6959-11	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	30	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	16 ay	6	rad.	BHBHK
31	6862-11	2	(-)	(-)	(-)	(+)	pT1b	52	E	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	16 ay	5,6	rad.	BHBHK
32	6704-11	3	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	57	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	17 ay	3	pars.	KBHK
33	6595-11	3	(-)	(+)	(-)	Değ. dışı	pT1a	53	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	17 ay	2,5	pars.	BHBHK

S. No	B. No	FNG	MVI	C.S	Kap. İnv.	RS. İnv	pT	Yaş	Cns	LV. İnv	Sark. Dif	Nekroz	Lok	P.R Yağ	Takip Süresi	Çap	Op. Mat	Histolojik alt Tip
34	6258-11	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	34	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	17 ay	3	rad.	BHBHK
35	6166-11	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT2a	54	K	(-)	(-)	(+)	sağ	(+)	18 ay	8	rad.	KBHK
36	6068-11	2	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	67	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(+)	18 ay	4	rad.	BHBHK
37	5814-11	4	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2a	68	E	(-)	(+)	(+)	sağ	(-)	18 ay	8	rad.	BHBHK
38	5558-11	3	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	67	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(+)	18 ay	7,5	rad.	BHBHK
39	4998-11	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	49	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	19 ay	6,5	rad.	BHBHK
40	4917-11	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	74	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	19 ay	6,5	rad.	BHBHK
41	4222-11	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	77	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	20 ay	5	rad.	BHBHK
42	4027-11	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	73	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	20 ay	3,5	rad.	BHBHK
43	3820-11	2	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1a	68	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	20 ay	3,8	rad.	BHBHK
44	3639-11	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	87	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	20 ay	4,5	pars.	KBHK
45	3446-11	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	47	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	21 ay	5,5	rad.	BHBHK
46	2010-11	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	56	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	22 ay	0,7	rad.	PBHK
47	1698-11	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	53	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	23 ay	3	pars.	BHBHK
48	1467-11	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT3a	48	K	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	23 ay	8	rad.	KBHK
49	318-11	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	43	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	24 ay	10	rad.	KBHK
50	10304-10	3	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	44	K	(+)	(+)	(+)	sağ	(+)	4 ay (ex)	18	rad.	KBHK
51	10252-10	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	66	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	19 ay(ex)	2,3	rad.	BHBHK
52	9103-10	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	72	K	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	25 ay	7	rad.	PBHK
53	8529-10	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	54	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	27 ay	4	pars.	BHBHK
54	8434-10	4	(+)	(-)	(+)	(-)	pT3a	58	K	(+)	(+)	(-)	sağ	(+)	27 ay	8	rad.	KBHK
55	7339-10	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	77	K	(-)	(-)	(-)	sol	(+)	28 ay	3,5	rad.	BHBHK
56	6995-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	55	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	29 ay	10	rad.	BHBHK
57	4583-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	45	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	32 ay	3	rad.	KBHK
58	6771-10	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	38	E	(-)	(-)	(-)	sol	(+)	29 ay	7	rad.	BHBHK
59	5777-10	4	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2a	36	E	(+)	(+)	(-)	sağ	(-)	30 ay	8,5	rad.	PBHK
60	6837-10	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT1b	40	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	29 ay	4,3	rad.	PBHK
61	2287-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	57	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	33 ay	7	rad.	BHBHK
62	3067-10	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	54	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	32 ay	6	rad.	PBHK
63	6203-10	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	64	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	30 ay	7,5	rad.	BHBHK
64	4893-10	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	61	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	31 ay	7	rad.	BHBHK
65	2579-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2b	68	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	34 ay	11	rad.	BHBHK
66	4253-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	62	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	32 ay	3	rad.	BHBHK
67	4755-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2b	62	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	31 ay	14	rad.	PBHK
68	3455-10	2	(-)	(+)	(-)	Değ. dışı	pT1a	56	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	33 ay	5	pars.	BHBHK
69	4315-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	62	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	32 ay	5	rad.	BHBHK
70	2760-10	3	(+)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	66	E	(+)	(-)	(-)	sağ	(-)	34 ay	2	pars.	BHBHK
71	1671-10	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	49	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	35 ay	6,5	rad.	BHBHK
72	1816-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	77	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	34 ay	6	rad.	PBHK
73	898-10	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	44	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	35 ay	9	rad.	KBHK
74	228-10	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	51	E	(-)	(-)	(-)	sol	(+)	36 ay	16	rad.	PBHK
75	266-10	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2b	53	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	36 ay	12,5	rad.	BHBHK
76	541-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	30	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	36 ay	12,5	rad.	BHBHK
77	778-10	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1b	42	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	36 ay	5,5	pars.	PBHK
78	1578-10	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	74	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	35 ay	5	rad.	BHBHK
79	2023-10	3	(-)	(+)	(+)	(-)	pT3a	50	E	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	15 ay (ex)	23	rad.	BHBHK
80	2337-10	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	58	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	34 ay	3	pars.	KBHK
81	3917-10	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	65	K	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	32 ay	3	rad.	BHBHK
82	4088-10	2	(-)	(-)	(+)	(+)	pT3a	22	K	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	32 ay	13	rad.	BHBHK

S. No	B. No	FNG	MVI	C.S	Kap. İnv.	RS. İnv	pT	Yaş	Cns	LV. İnv	Şark. Dif	Nekroz	Lok	P.R Yağ	Takip Süresi	Çap	Op. Mat	Histolojik alt Tip
83	10215-09	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	44	K	(-)	(+)	(+)	sol	(-)	37 ay	9	rad.	BHBHK
84	8465-09	3	(-)	(-)	(+)	(+)	pT3a	68	E	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	39 ay	8,5	rad.	BHBHK
85	9507-09	2	(-)	(-)	(-)	(+)	pT3a	76	K	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	37 ay	9	rad.	BHBHK
86	5732-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	50	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	42 ay	5,5	rad.	BHBHK
87	8993-09	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	46	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	38 ay	5	rad.	BHBHK
88	8002-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	54	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	39 ay	4	rad.	BHBHK
89	6635-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	63	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	41 ay	5	rad.	BHBHK
90	6268-09	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	65	E	(+)	(-)	(-)	sağ	(+)	42 ay	6	rad.	BHBHK
91	5906-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	50	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	42 ay	5	rad.	BHBHK
92	3634-09	3	(-)	(-)	(-)	(+)	pT3a	44	E	(+)	(+)	(-)	sağ	(-)	45 ay	13,5	rad.	PBHK
93	3213-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	10	E	(+)	(-)	(-)	sağ	(+)	45 ay	5	rad.	PBHK
94	2236-09	4	(+)	(-)	(+)	(-)	pT3a	81	K	(+)	(+)	(+)	sol	(+)	46 ay	5,5	rad.	KBHK
95	4286-09	2	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1b	51	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	44 ay	6	rad.	BHBHK
96	3425-09	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	53	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	45 ay	4,5	rad.	BHBHK
97	3761-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	72	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	35 ay(ex)	6,5	rad.	BHBHK
98	2877-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	63	K	(-)	(+)	(-)	sağ	(-)	44 ay	6,5	rad.	BHBHK
99	3404-09	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	56	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(+)	45 ay	7,5	rad.	KBHK
100	1733-09	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	76	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	45 ay	7	rad.	BHBHK
101	0606-09	2	(-)	(+)	(-)	Değ. dışı	pT1a	24	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	47 ay	2,5	pars.	KBHK
102	4749-09	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	69	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	43 ay	2,1	pars.	BHBHK
103	5057-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	71	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	25 ay(ex)	5	rad.	PBHK
104	6400-09	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	51	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	41 ay	1,7	pars.	BHBHK
105	6866-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	59	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	41 ay	6	rad.	BHBHK
106	8426-09	4	(-)	(-)	(-)	(-)	pT3a	63	E	(-)	(+)	(+)	sol	(+)	39 ay	5,5	rad.	BHBHK
107	8617-09	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	79	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	39 ay	5	rad.	BHBHK
108	3404-08	1	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	42	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	57 ay	2,5	pars.	BHBHK
109	6255-08	3	(-)	(-)	(+)	(+)	pT3a	68	E	(+)	(+)	(+)	sol	(+)	54 ay	13	rad.	BHBHK
110	9553-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	30	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	50 ay	5,5	rad.	BHBHK
111	10216-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	55	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	49 ay	5,5	rad.	BHBHK
112	9544-08	4	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	43	K	(-)	(+)	(-)	sağ	(-)	50 ay	3	pars.	KBHK
113	9214-08	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT1b	59	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	50 ay	6,5	rad.	PBHK
114	9692-08	4	(+)	(-)	(+)	(-)	pT4	41	K	(+)	(+)	(+)	sol	(+)	49 ay	17	rad.	BHBHK
115	8017-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	64	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	52 ay	5,7	rad.	KBHK
116	8336-08	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	65	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	51 ay	6	rad.	KBHK
117	8707-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	48	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	51 ay	4,2	rad.	BHBHK
118	8132-08	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2a	28	K	(+)	(-)	(-)	sağ	(-)	51 ay	7,5	rad.	BHBHK
119	7491-08	3	(+)	(+)	(+)	(+)	pT3a	53	E	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	52 ay	9	rad.	BHBHK
120	7732-08	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	60	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	52 ay	5	rad.	PBHK
121	7628-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	76	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	52 ay	3	rad.	BHBHK
122	6359-08	4	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	63	E	(+)	(+)	(+)	sağ	(+)	4 ay (ex)	13	rad.	KBHK
123	6361-08	3	(-)	(-)	(+)	(+)	pT3a	78	E	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	15 ay(ex)	12	rad.	BHBHK
124	5652-08 1.	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	66	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	53 ay	4	rad.	KBHK
125	5808-08	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	33	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	53 ay	4	rad.	BHBHK
126	2639-08	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	53	K	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	58 ay	5,5	rad.	KBHK
127	5878-08	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	60	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	53 ay	4,5	rad.	BHBHK
128	4985-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	54	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	55 ay	4	rad.	BHBHK
129	5729-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	60	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	0 ay(ex)	10,5	rad.	BHBHK
130	4650-08	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT2a	64	E	(-)	(-)	(+)	sol	(+)	51 ay(ex)	8,5	rad.	BHBHK
131	4330-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	46	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	56 ay	5,5	rad.	BHBHK

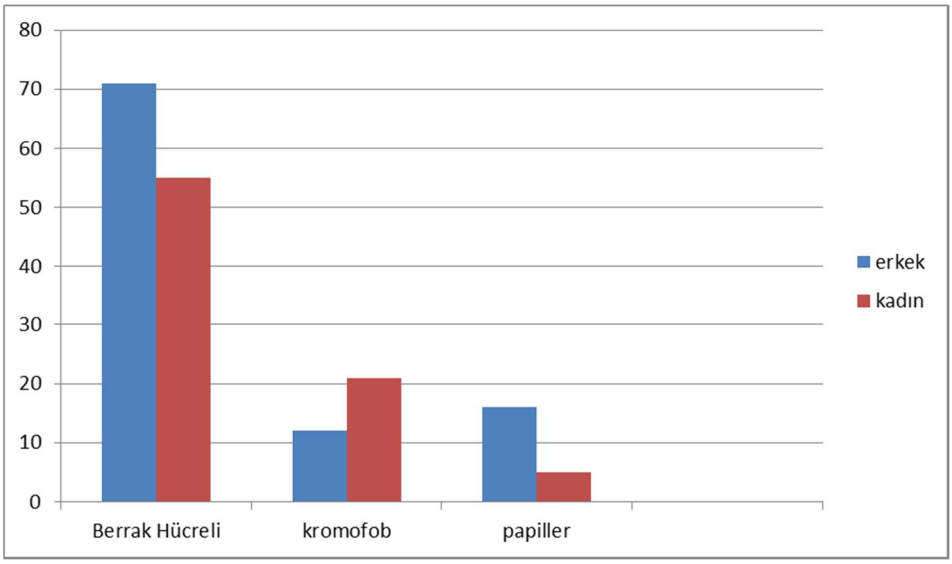
S. No	B. No	FNG	MVI	C.S	Kap. İnv.	RS. İnv	pT	Yaş	Cns	LV. İnv	Şark. Dif	Nekroz	Lok	P.R Yağ	Takip Süresi	Çap	Op. Mat	Histolojik alt Tip
132	3630-08	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	36	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	57 ay	3	Pars.	BHBHK
133	3181-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	61	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	56 ay(ex)	6	rad.	BHBHK
134	3108-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	76	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	57 ay	7,5	rad.	BHBHK
135	1883-08	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	34	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	58 ay	3,5	pars.	BHBHK
136	1475-08	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	40	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	59 ay	10	rad.	BHBHK
137	0989-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	76	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	0 ay(ex)	5	rad.	BHBHK
138	1436-08	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	61	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	59 ay	4,3	rad.	BHBHK
139	0663-08	3	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1b	57	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	60 ay	5	pars.	BHBHK
140	3171-07	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	63	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(-)	69 ay	7	rad.	BHBHK
141	8315-07	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2b	33	K	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	36 ay(ex)	11	rad.	BHBHK
142	9694-07	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	37	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	61 ay	5,5	rad.	BHBHK
143	9738-07	4	(+)	(-)	(-)	(-)	pT1b	63	K	(+)	(+)	(-)	sol	(-)	13 ay(ex)	4	rad.	BHBHK
144	9268-07	4	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	45	K	(-)	(+)	(-)	sağ	(-)	62 ay	3,5	pars.	KBHK
145	8904-07	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	44	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	62 ay	4,7	rad.	BHBHK
146	7586-07	3	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	54	K	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	16 ay(ex)	12,5	rad.	BHBHK
147	7314-07	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2b	63	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	61 ay(ex)	13	rad.	BHBHK
148	6608-07	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	65	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	65 ay	4	rad.	BHBHK
149	2852-07	1	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1a	55	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	69 ay	2	pars.	BHBHK
150	3424-07	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	53	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	68 ay	6	rad.	BHBHK
151	3324-07	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	43	E	(-)	(-)	(+)	sol	(-)	70 ay	8,5	rad.	BHBHK
152	3292-07	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	42	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	69 ay	5,5	rad.	BHBHK
153	1838-07	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	57	K	(+)	(+)	(+)	sağ	(-)	70 ay	7,5	rad.	KBHK
154	1368-07	3	(-)	(-)	(-)	(+)	pT3a	75	K	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	6 ay(ex)	15	rad.	BHBHK
155	1121-07	3	(-)	(-)	(+)	(+)	pT3a	69	K	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	5 ay(ex)	8,5	rad.	KBHK
156	5830-07	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	43	E	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	66 ay	4,5	rad.	KBHK
157	9874-07	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	41	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	61 ay	4,8	rad.	BHBHK
158	731-06	3	(+)	(+)	(+)	(+)	pT3a	51	K	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	0 ay(ex)	11	rad.	BHBHK
159	3400-06	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	66	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	80 ay	6	rad.	BHBHK
160	4082-06	3	(+)	(-)	(+)	(-)	pT3a	35	E	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	19 ay(ex)	16	rad.	KBHK
161	7002-06	4	(+)	(-)	(-)	(-)	pT3a	53	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(-)	75 ay	6,5	rad.	KBHK
162	8550-06	2	(-)	(+)	(+)	(+)	pT3a	76	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(+)	70 ay(ex)	8,5	rad.	BHBHK
163	8262-06 1.	2	(-)	(+)	(-)	(+)	pT3a	22	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(-)	50 ay(ex)	4,3	rad.	PBHK
164	8262-06 2.	2	(-)	(-)	(-)	Değ. dışı	pT1b	22	E	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	50 ay(ex)	6	pars.	PBHK
165	3496-06	3	(-)	(-)	(+)	(-)	pT3a	50	E	(+)	(+)	(+)	sol	(+)	21 ay(ex)	16	rad.	BHBHK
166	2788-06	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	58	E	(-)	(-)	(+)	sağ	(-)	80 ay	7	rad.	PBHK
167	4592-06	3	(+)	(-)	(-)	(+)	pT3a	75	K	(+)	(-)	(+)	sağ	(-)	44 ay(ex)	6,5	rad.	KBHK
168	66-06	3	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	51	K	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	48 ay(ex)	4,5	rad.	KBHK
169	1575-06	2	(-)	(-)	(-)	(+)	pT1b	59	K	(+)	(-)	(+)	sağ	(-)	82 ay	6	rad.	BHBHK
170	3661-06	3	(+)	(-)	(-)	(-)	pT2a	72	K	(+)	(-)	(-)	sol	(-)	19 ay(ex)	8,5	rad.	BHBHK
171	3334-06	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	46	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	80 ay	5,5	rad.	BHBHK
172	6147-06	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1a	62	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	77 ay	3	rad.	BHBHK
173	4987-06	4	(+)	(-)	(-)	(+)	pT2a	66	K	(+)	(+)	(+)	sağ	(-)	4 ay(ex)	7,5	rad.	BHBHK
174	6543-06	2	(+)	(+)	(-)	(+)	pT3a	65	K	(+)	(-)	(+)	sol	(-)	58 ay(ex)	8,5	rad.	BHBHK
175	7548-06	1	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	28	K	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	74 ay	5,5	rad.	BHBHK
176	7169-06	3	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	61	E	(+)	(-)	(+)	sol	(+)	10 ay (ex)	14	rad.	BHBHK
177	8332-06	4	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	62	K	(-)	(+)	(+)	sol	(-)	29 ay(ex)	7	rad.	BHBHK
178	8831-06	3	(-)	(-)	(-)	(-)	pT2a	80	K	(-)	(-)	(-)	sağ	(-)	73 ay	7,5	rad.	KBHK
179	2755-09	3	(+)	(-)	(+)	(+)	pT3a	41	E	(+)	(-)	(+)	sağ	(+)	41 ay(ex)	15	rad.	BHBHK
180	6782-11	2	(-)	(-)	(-)	(-)	pT1b	56	E	(-)	(-)	(-)	sol	(-)	17 ay	5,6	rad.	BHBHK

(**S.No:** sıra no**, B.No:** biyopsi no**, FGN:** Fuhrman nükleer grade, **MVI:** mikrovasküler invazyon, **C.S**: cerrahi sınır (taban, üreterik ve vasküler), **Kap İnv**: renal kapsül invazyonu**, RS İnv:** renal sinüs invazyonu**, Cins:** cinsiyet, **LV inv:** Lenfovasküler invazyon, **Sark Dif**: sarkomatoid diferansiasyon**, Lok:** lokalizasyon**, PR Yağ:** Perirenal yağ doku invazyonu, **Çap:** tümöral çap, **Op.mat:** Operasyon materyali (rad: radikal /pars: parsiyel), **BHBHK:** berrak hücreli böbrek hücreli karsinom, **KBHK:** kromofob böbrek hücreli karsinom, **PBHK**: papiller böbrek hücreli karsinom)

Olgularda yaş aralığı 10 ile 87 yaş arasında değişmekte olup, genel yaş ortalaması 55,6±14,6 idi. BHK'lerin erkeklerde görülen yaş ortalaması; 54,7±14,3 ve kadınlarda görülen yaş ortalaması; 56,8±13,8 olarak bulundu. Histolojik alt tiplere göre erkek ve kadın cinsiyette yaş ortalamaları; berrak hücreli BHK'larda yaş ortalaması erkeklerde 55,6±12,6, kadınlarda 56,3±13,6 iken, kromofob BHK yaş ortalaması erkeklerde 54,8±16,9 kadınlarda; 58±14,1 ve papiller BHK'de yaş ortalaması erkeklerde 50,8±19,1 ve kadınlarda 57,4±16,9 olarak değerlendirilmiştir. Histolojik alt tiplere göre kadın ve erkeklerde yaş ortalamaları arasında istatistiksek olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Bu olguların 126'si (%70) berrak hücreli BHK, 33'ü (%18,3) kromofob BHK (Şekil 5), 21'i (%11,7) papiller BHK (Şekil 3 ve Şekil 4) idi.

Olguların %55'i (n=99) erkek, %45'i (n=81) kadın idi. Histolojik alt tiplere göre cinsiyet dağılımına baktığımızda; berrak hücreli BHK 126 olgunun 71'i (%56,4) erkek ve 55'i (%43,7) kadın cinsiyette, kromofob BHK 33 olgunun 12'si (%36,4) erkek, 21'i (%63,6) kadın ve 21 papiller BHK olgularının 16'sı (%76,2) erkek ve 5'i (%23,8) kadındı (Grafik 1).



Grafik 1. Histolojik alt tiplerin cinsiyete göre dağılımı

Olguların 106'sı (%58,8) sol böbreğe ve 74'ü (%41,2) sağ böbreğe lokalizeydi. Her üç histolojik alt tipte lokalizasyonlar benzer oranlarda izlendi. Histolojik alt tiplere göre lokalizasyonlar değerlendirildiğinde; 126 berrak hücreli BHK'lerin 48'i (%38,1) sağ böbreğe, 78'i (%61,9) sol böbreğe lokalize, 33 kromofob BHK'in 14'ü (%42,4) sağ böbreğe, 19'u (%57,6) sol böbreğe ve 21 papiller BHK'in 12'si sağ böbreğe, 9'u sol böbreğe lokalize idi. Tümörlerin genel lokalizasyonu (p=0,256) ve histolojik alt tiplere göre lokalizasyonları (p=0,261) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

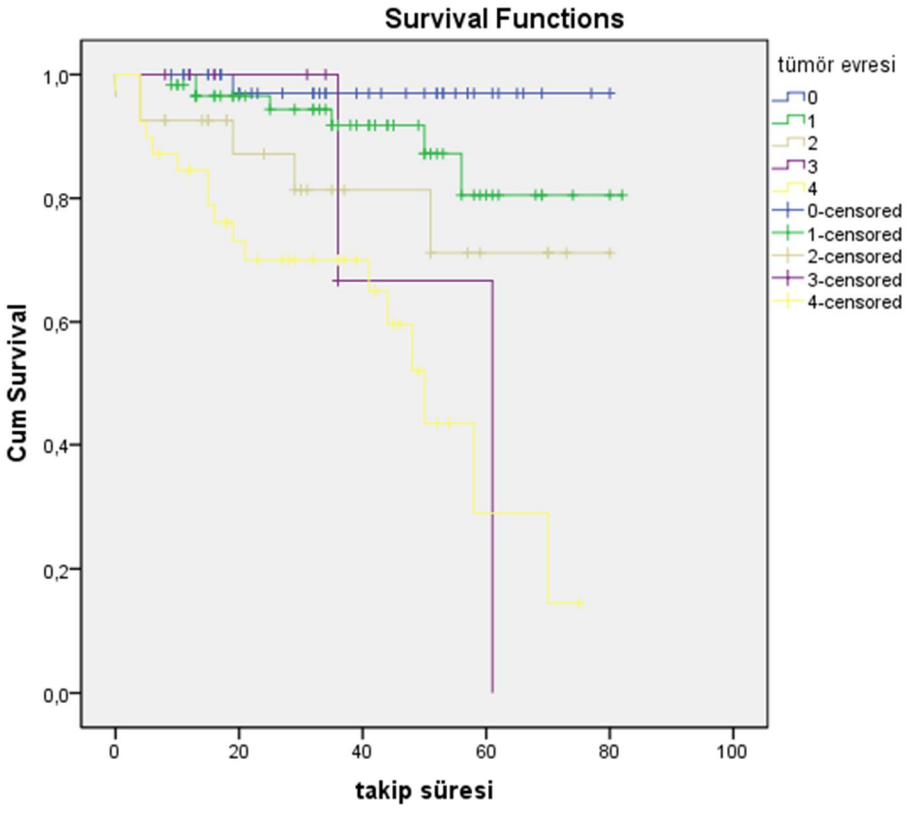
Patolojik evrelerine göre olguların dağılımları; pT1a'da 46 olgu (%25,6), pT1b'de 60 olgu (%33,3), pT2a'da 27 olgu (%15), pT2b'de 8 olgu (%4,4), pT3a'da 38 olgu (%21,1) ve pT4'te bir olgu (%0,5) (Tablo 6) tespit edildi. Tümör evresine göre histolojik alt tiplere göre dağılımına baktığımızda her üç histolojik alt tipte de tümör evre dağılımı benzer oranlarda izlendi ve olgu dağılımları arasında dengesizlik olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ancak tümör evrelerine göre ortalama yaşam süresi ve sağ kalım oranları değerlendirildiğinde pT1a'daki 46 hastanın ortalama yaşam süresi;78,2±1,8 ay, sağkalım oranı %97,8, pT1b'deki 60 olgunun ortalama yaşam süresi 73,7±3,1 ay, sağkalım oranı %90, pT2a olan 27 olgunun ortalama yaşam süresi 65±5,9 ay, sağkalım oranı %81,5, pT2b olan 8 olgunun ortalama yaşam süresi 52,7±9,6 ay, sağkalım oranı %75 ve pT3a olan 39 olgunun ortalama yaşam

süreleri 45±4,7 ay ve sağkalım oranı %56,4 olarak tespit edildi (Grafik 2). Sonuç olarak tümör evresi arttıkça olguların yaşam süreleri ve sağkalım oranları anlamlı olarak azalmaktaydı (p<0,001).

Tablo 6. Histolojik alt tiplerin tümör evrelerine göre dağılımı

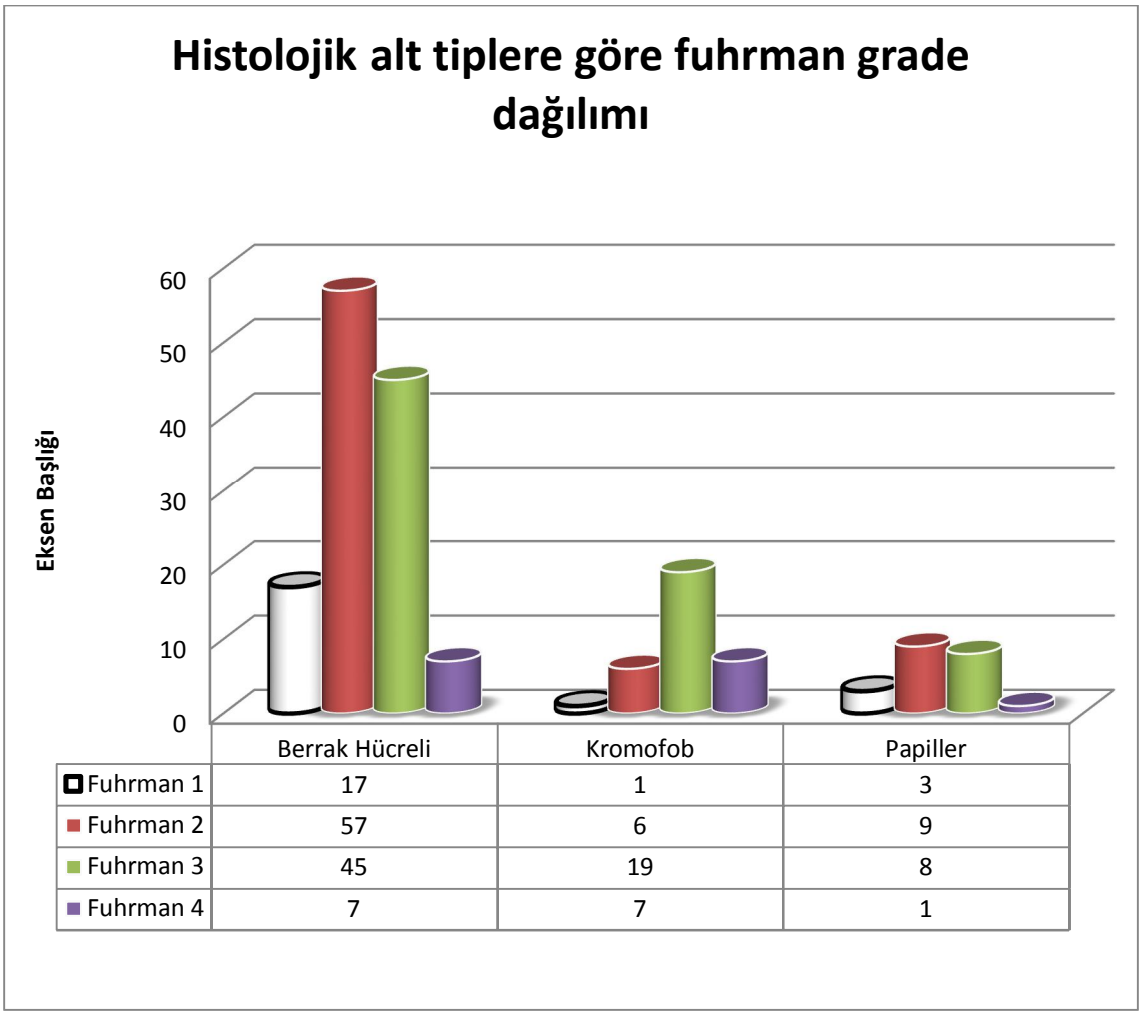
		Histolojik alt tip			Toplam n / (%)
		Berrak Hücreli n / (%)	Kromofob n / (%)	Papiller n/ (%)	
Tümör evresi	pT1a	33 / (26,2)	10/ (30,3)	3/ (14,3)	46/ (25,6)
	pT1b	46/ (36,5)	4/ (12,1)	10/ (47,6)	60/ (33,3)
	pT2a	18 / (14,3)	6/ (18,2)	3/ (14,3)	27/ (15)
	pT2b	5/ (4)	1/ (3)	2/ (9,5)	8/ (4,4)
	pT3a	23/ (18,3)	12/ (36,4)	3/ (14,3)	38/ (21,1)
	pT4	1 / (0,8)	0	0	1/ (0,6)
	Toplam	126/ (100)	33/ (100)	21/ (100)	180/ (100)

n: olgu sayısı



Grafik 2. Tümör evresi ile sağkalım arasındaki ilişki

Spesmenlerin Fuhrman nükleer gradeleme (FNG) sistemine göre dağılımları incelendiğinde; olguların 21'i (%11,6) grade 1, 72'si (%40) grade 2, 72'si (%40) grade 3 ve 15'i (%8.3) grade 4'tü. Histolojik alt tiplere göre FNG dağılımı incelendiğinde, berrak hücreli BHK olguların; %13,5 i grade 1, %45,2 si grade 2, %35,7 si grade 3 ve %5,6'sı grade 4'tü (Şekil 6, 7, 8, 9). Kromofob BHK olguların %3'ü grade 1, %18,2'si grade 2, %57,6'sı grade 3 ve %21,2'si grade 4'tü. Papiller BHK'in FNG dağılımı ise %14,3'ü grade 1, %42,9'u grade 2, %38,1'i grade 3 ve %4,8'i grade 4 olarak izlenmiştir. Histolojik alt tiplerin FNG dağılımında (Grafik 3) gruplardaki olgu sayılarında dengesizlik olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir.



	Berrak Hücreli	Kromofob	Papiller
Fuhrman 1	17	1	3
Fuhrman 2	57	6	9
Fuhrman 3	45	19	8
Fuhrman 4	7	7	1

Grafik 3. Histolojik alt tiplere göre Fuhrman nükleer grade dağılımı

Olguların tümör boyutları incelendiğinde; tümöral çaplar 0,7 cm ile 25 cm arasında değişmekteydi. Olgularımızın ortalama tümör çapı 6,8±3,8 cm olarak ölçüldü. Histolojik alt tiplere göre ortalama tümör çapları ise berrak hücreli BHK'de 6,7±3,6 cm, kromofob BHK'de 7,3±4,8 cm ve papiller BHK'de 6,9± 3,7 cm olarak izlendi (Tablo 7). Histolojik alt tiplere göre tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,554). Ancak tümör çaplarını; 0-4 cm, 4-7 cm, 7-10 cm ve > 10 cm olarak 4 gruba ayırdığımızda; tümör çapı 0-4 cm olan 43 olgunun ortalama yaşam süresi73,2±2,6 ay ve sağkalım oranı %95,3, tümör çapı 4-7 cm arası olan 75 olgunun ortalama yaşam süresi 72,8±2,8 ay, sağkalım oranı %88, tümör çapı 7-10 cm arası olan 37 olgunun ortalama yaşam süresi 60,8±4,1 ay, sağkalım oranı %81,1 ve tümör çapı >10 cm olan 25 olgunun ortalama yaşam süresi 35,8±5,3, sağkalım oranı %48 olarak tespit edildi. Sonuç olarak tümör çapı arttıkça olgularda ortalama yaşam süresi ve sağkalım oranı anlamlı derecede azalmaktaydı (p<0,001).

Tablo 7. Histolojik alt tiplerde göre ortalama tümöral çaplar

	Olgu sayısı	**Ortalama tümöral çap (cm)**	**Standart sapma**
Berrak Hücreli	126	6,7	3,6
Kromofob	33	7,3	4,8
Papiller	21	6,9	3,7
BHK	180	6,8	3,8

Yapılan takip ve incelemeler sonucu çalışmaya dahil edilen 180 olgunun 149'unun (%82,8) halen hayatta olduğu ve 31 olgunun (%17.2) takip süresi içerisinde ex olduğu belirlendi. Histolojik alt tiplere göre ortalama sağkalım süreleri; berrak hücreli BHK'da 66,7±2,9 ay, kromofob BHK'larda 62,6±0,5 ay ve papiller BHK'lerde 66,9±2,4 ay olarak bulundu. BHK'e bağlı ortalama sağkalım oranı %82,8 olarak izlenirken; histolojik alt tiplere göre hastaların sağkalım oranları berrak hücreli BHK'de %82,5, kromofob BHK'de %81,8 ve papiller BHK'de %85,7 olarak tespit edildi (p= 0,984).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer faktör ise; mikrovasküler invazyon (MVI) idi (Şekil 11). MVI ile diğer prognostik faktörleri karşılaştırıldı. Histolojik alt tip

ile MVI arası ilişki incelendiğinde; berrak hücreli BHK'lerin %20,6'sında (26 olguda); kromofob BHK olgularının %36,4'ünde (12 olguda) ve papiller BHK'ların %4,8'inde (1 olguda) MVI pozitif olarak değerlendirildi (Tablo 8). Sonuç olarak histolojik alt tiplerde MVI en fazla kromofob BHK'lerde ve en az papiller BHK'de tespit edildi (p=0,02).

Tablo 8. Histolojik alt tiplere göre MVI varlığı

		MVI		**Toplam n / (%)**
		Negatif n / (%)	**Pozitif n / (%)**	
Histolojik alt tip	BERRAK HÜCRELİ	100 / (79,4)	26/ (20,6)	126/ (100)
	KROMOFOB	21/ (63,6)	12/ (36,4)	33/ (100)
	PAPİLLER	20/ (95,2)	1/ (4,8)	21/ (100)
Toplam		141/ (78,3)	39/ (21,7)	180/ (100)

n: olgu sayısı

MVI'un cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde; kadınlarda olguların %23,5'inde (19 olguda) ve erkeklerde olguların %20,2'sinde (20 olguda) MVI pozitif olarak değerlendirildi. Kadınlarda ve erkeklerde MVI görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamı bir farklılık bulunmadı (p=0,598).

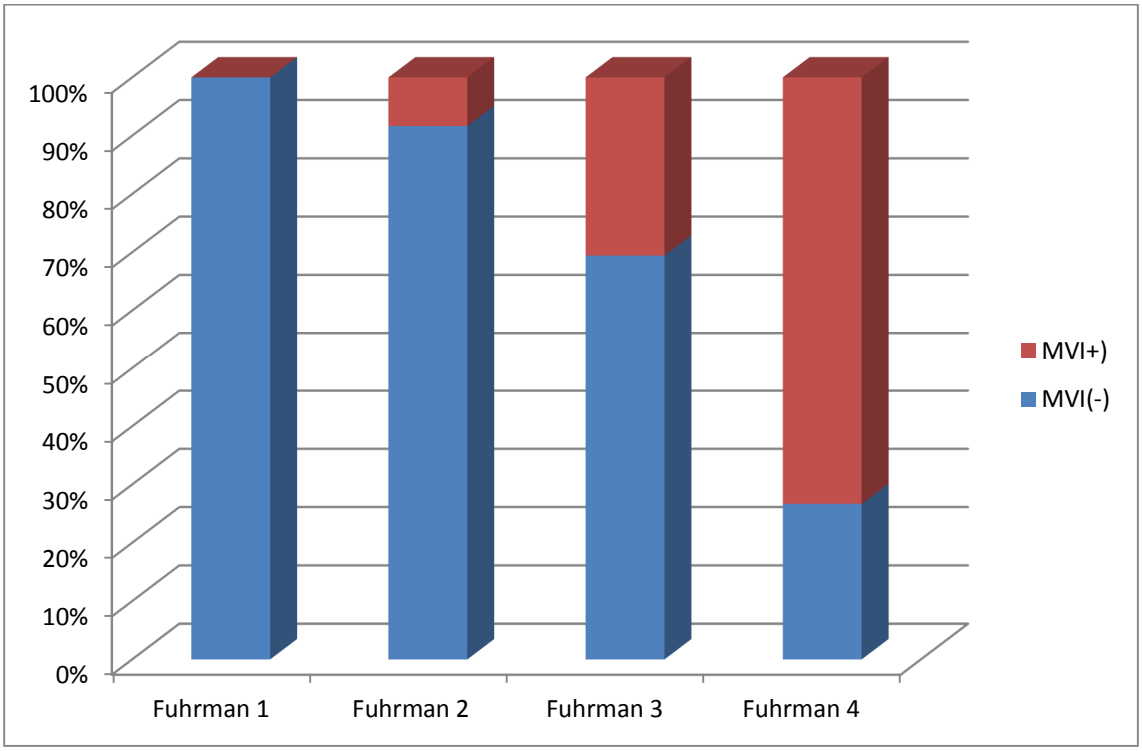
MVI pozitif olan olguların %59,6'sı (31 olgu) aynı zamanda LV damar invazyonu mevcuttu (Şekil 10). Çalışmamızda yer alan 180 olgunun 120 tanesinde MVI ve LV invazyon bulunmamaktaydı (Tablo 9). Sonuç olarak; olgularda MVI varlığında LV invazyon görülme sıklığı da artmaktaydı ($p \leq 0,001$).

Tablo 9. MVI ile LV invazyon arasındaki ilişki

		MVI		**Toplam n / (%)**
		Negatif n / (%)	**Pozitif n / (%)**	
LV invazyon	Negatif	120/ (93,8)	8/ (6,3)	128/ (100)
	Pozitif	21/ (40,4)	31/ (59,6)	52/ (100)
Toplam		141/ (78,3)	39/ (21,7)	180/ (100)

n: olgu sayısı

FNG ile MVI arasındaki ilişki incelendiğinde; nükleer grade 1 olan 21 olgunun (%0) hiçbirinde MVI tespit edilmedi, grade 2 olan 72 olgunun %8,3'ünde (6 olguda), grade 3 olan 72 olgunun %30,6'sında (22 olguda) ve grade 4 olan 15 olgunun %73,3'ünde (11 olguda) MVI pozitif olarak değerlendirildi (Grafik 4). Sonuç olarak; olgularımızda FNG arttıkça MVI görülme oranı artmaktaydı (p ≤0,001).



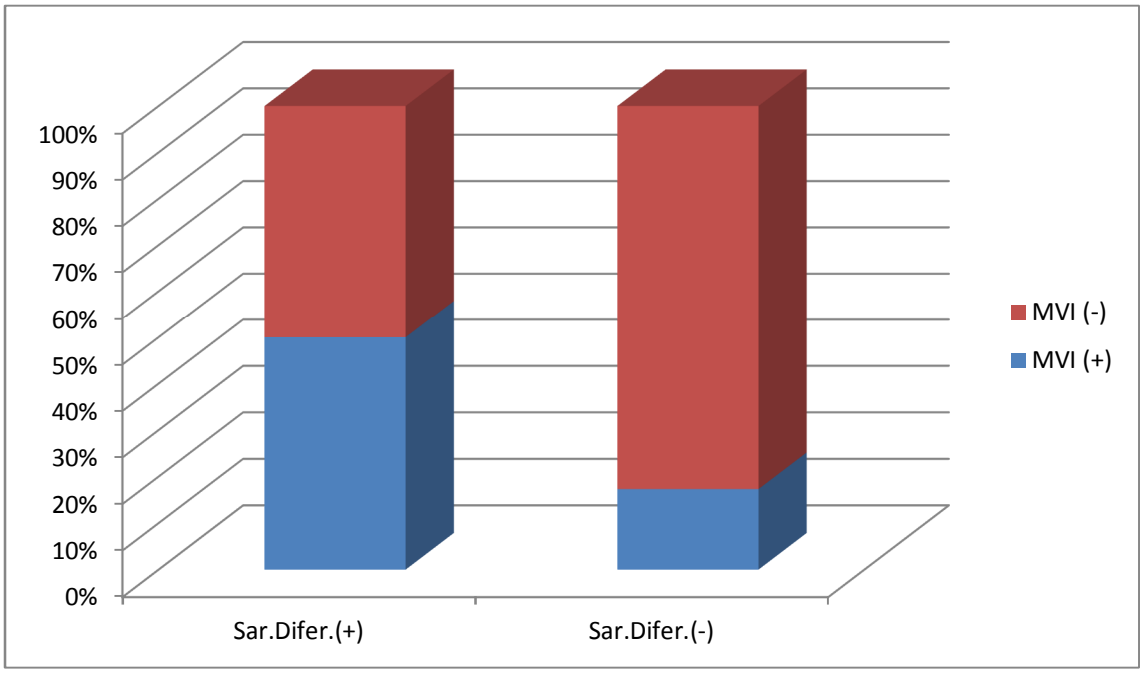
Grafik 4. Fuhrman grade ile MVI ilişkisi

Olgularımızda sarkomatoid diferansiasyon ile MVI ilişkisini değerlendirdiğimizde; sarkomatoid diferansiasyon izlenmeyen olguların ancak %17,3'ünde (27 olguda) MVI izlenirken; sarkomatoid diferansiasyon izlenen olguların %50'sinde (12 olguda) MVI izlenmekteydi (Şekil 12 ve şekil 13) (Tablo 10). Sonuç olarak; sarkomatoid diferansiasyon olan olgularda MVI görülme oranı artmaktaydı (p ≤0,001).

Tablo 10. Sarkomatoid diferansiasyon ile MVI ilişkisi

		MVI		
		Negatif n / (%)	**Pozitif n / (%)**	**Toplam n/ (%)**
Sarkomatoid diferansiasyon	Negatif n / (%)	129/ (82,7)	27/ (17,3)	156/ (100)
	Pozitif n / (%)	12/ (50)	12/ (50)	24/ (100)
Toplam n / (%)		141/ (78,3)	39/ (21,7)	180/ (100)

n: olgu sayısı



Grafik 5. Sarkomatoid diferansiasyon ile MVI ilişkisi

Renal sinüs invazyonunu değerlendirebildiğimiz 155 olguda MVI varlığını incelediğimizde; renal sinüs invazyonu izlenmeyen 130 olgunun yalnızca %19,2'sinde (25 olguda) MVI pozitif olarak değerlendirilirken; renal sinüs invazyonu olan 25

olgunun %52'sinde (13 olguda) MVI pozitif olarak değerlendirildi. Renal sinüs invazyonu ile MVI birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p \leq 0,001$).

Olgularda nekroz ile MVI varlığı karşılaştırıldığında; nekroz izlenen 64 olgunun %37,5'inde (24 olguda) MVI izlenirken; nekroz izlenmeyen 116 olgunun ancak %12,9'unda (15 olguda) MVI izlendi (Tablo 11). Nekroz ve MVI arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0,001$).

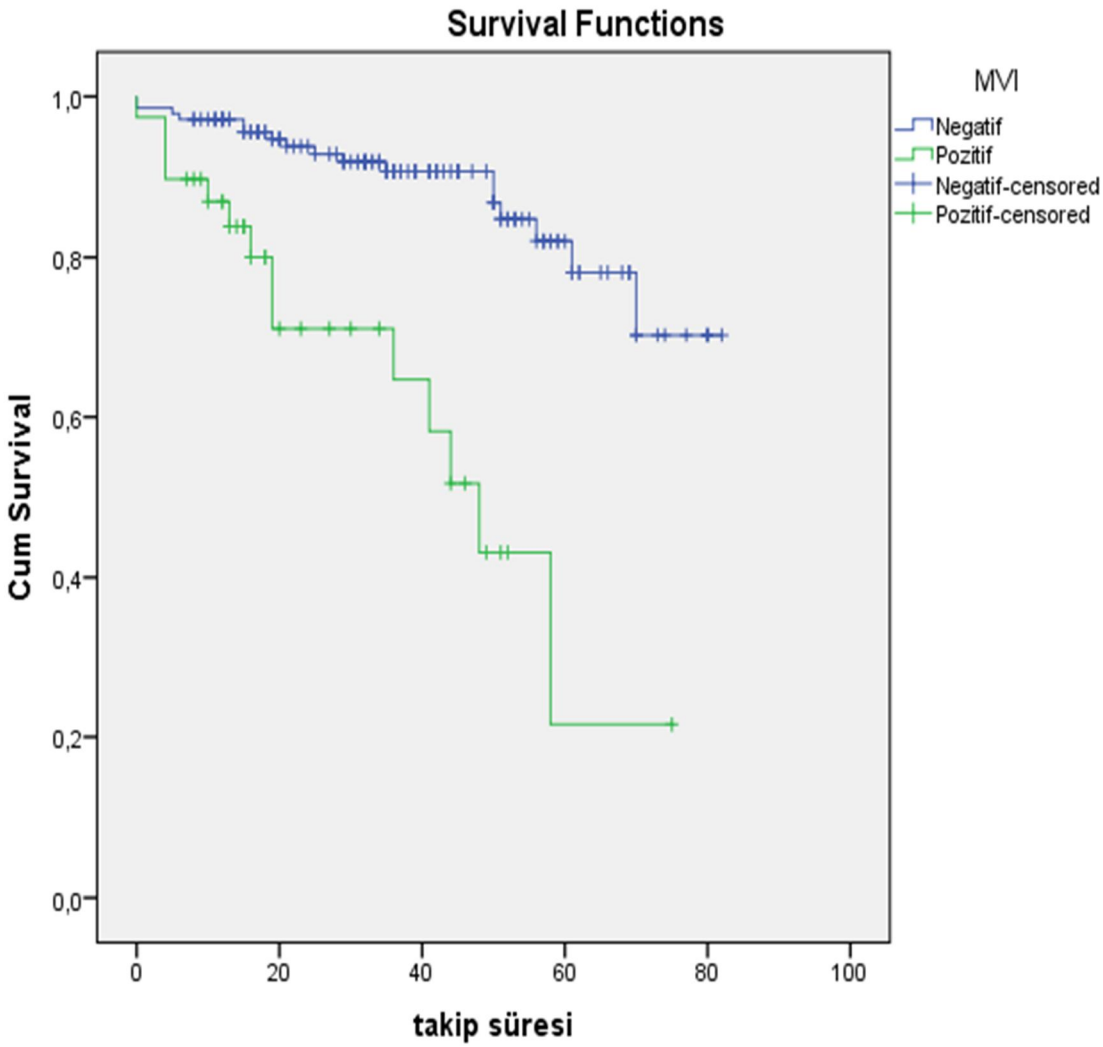
Tablo 11. Nekroz ile MVI arası ilişki

		MVI		**Toplam n / (%)**
		Negatif n/ (%)	**Pozitif n / (%)**	
Nekroz	Negatif n / (%)	101/ (87,1)	15/ (%12,9)	116/ (100)
	Pozitif n / (%)	40/ (62,5)	24/ (37,5)	64/ (100)
Toplam n / (%)		141/ (78,3)	39/ (21,7)	180/ (100)

n: olgu sayısı

MVI ile karşılaştırdığımız bir diğer parametre tümör çapıydı. MVI tespit edilmeyen olguların ortalama tümör çapı 6,3±3,7 cm olup MVI tespit edilen olgularda ortalama tümör çapı 8,6±3,9 cm olarak tespit edildi. Sonuç olarak MVI tespit edilen olgularda ortalama tümör çapı daha büyük olarak izlendi ($p = 0,001$).

Olgularda MVI varlığının yaşam süresi ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde; MVI olmayan olgularda ortalama yaşam süresi 71,6±2,3 ay ve sağkalım oranı %87,9 olup MVI olan olgularda ortalama yaşam süresi 43,9±5,3 ay ve sağkalım oranı %64,1 olarak tespit edildi (Grafik 6). Sonuç olarak MVI varlığında ortalama yaşam süresi ve sağkalım oranı belirgin olarak düşmektedir ($p \leq 0,001$).



Grafik 6. MVI- sağkalım oranları arasındaki ilişkisi

Renal sinüs invazyonu ile diğer parametrelerin ilişkisi incelenirken; renal sinüsü değerlendirebildiğimiz 155 olgu araştırıldı. Öncelikle renal sinüs invazyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımlarına bakıldı. Renal sinüs değerlendirmesi yapılabilen 155 olgunun 109'u berrak hücreli BHK olup bu olguların 18 'inde (%16,5) renal sinüs invazyonu tespit edildi. Kromofob BHK olgu sayısı 27 olup bunların 5 'inde (%18,5) renal sinüs invazyonu tespit edildi. Papiller BHK olgu sayısı 19 olup bunların 2'sinde (%10,5) renal sinüs invazyonu tespit edildi. Ancak histolojik alt tiplerin tümü ile renal sinüs invazyonları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Renal sinüs invazyonu ile FNG arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; grade 1 olan 18 olgunun hiçbirinde (%0), grade 2 olan 57 olgunun %12,3'ünde (7 olguda),

grade 3 olan 67 olgunun %22,4'ünde (15 olguda) ve grade 4 olan 13 olgunun %23,1'inde de (3 olguda) renal sinüs invazyonu tespit edildi. Sonuç olarak; olgularımızda FNG arttıkça renal sinüs invazyon olasılığı da artmaktaydı (p=0,016).

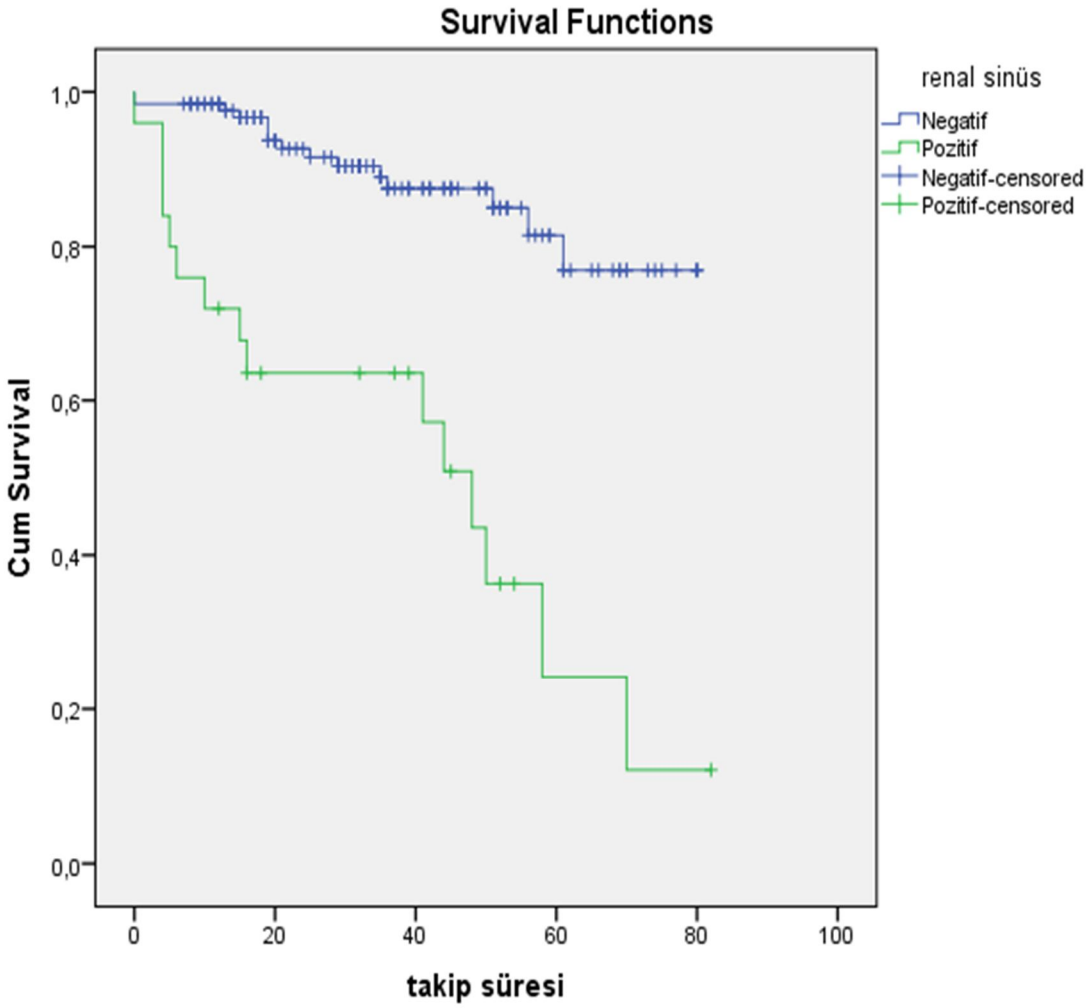
Renal sinüs invazyonu ve renal kapsül invazyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda; kapsül invazyonu olmayan 119 olgunun %7,6'sında (9 olguda) renal sinüs invazyonu izlenirken, kapsül invazyonu olan 36 olgunun %44,4'ünde (16 olguda) renal sinüs invazyonu tespit edildi (Tablo 12). Renal sinüs invazyonu ile kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p ≤0,001).

Tablo 12. Renal kapsül invazyonu- Renal sinüs invazyonu arasındaki ilişki

		Renal sinüs		**Toplam n / (%)**
		Negatif n / (%)	**Pozitif n / (%)**	
Renal Kapsül İnvazyonu	Negatif n/ (%)	110/ (92,4)	9/(7,6)	119(100)
	Pozitif n / (%)	20/ (55,6)	16/ (44,4)	36/ (100)
Toplam n /(%)		130/83,9	25/ (16,1)	155/ (100)

n: olgu sayısı

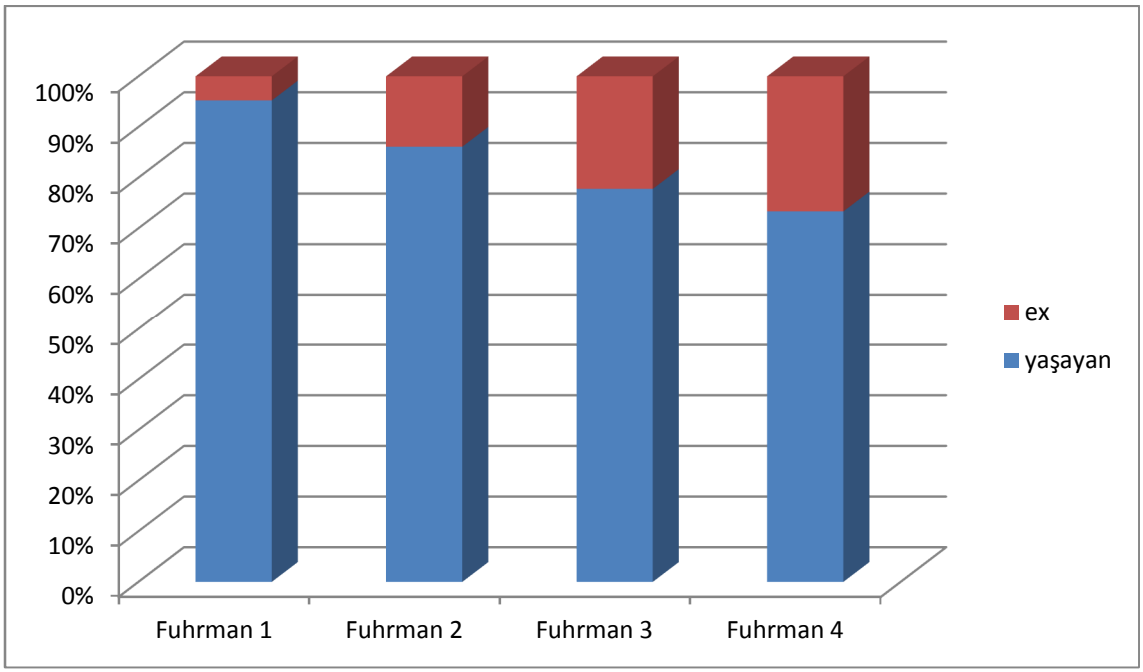
Olgularda renal sinüs invazyonunun ortalama yaşam süreleri ve sağkalım ilişkisi incelendiğinde; renal sinüsü değerlendirilebilen 155 olgu için ortalama yaşam süresi; 65,4±2,6 ay ve sağkalım oranı %80,6, renal sinüs invazyonu olmayan 130 olgunun ortalama yaşam süreleri 70,3±2,3 ay ve sağkalım oranları %88,5 olup, renal sinüs invazyonu olan 25 olgunun ortalama yaşam süresi 40,6±6,1 ay ve sağkalım oranı %40 olarak bulunmuştur (Grafik 7). Sonuç olarak; renal sinüs invazyonu olan olgularda yaşam süreleri ve sağkalım oranlarının anlamlı olarak azalmış olduğu bulundu (p ≤0,001).



Grafik 7. Renal sinüs invazyonu-sağkalım oranı

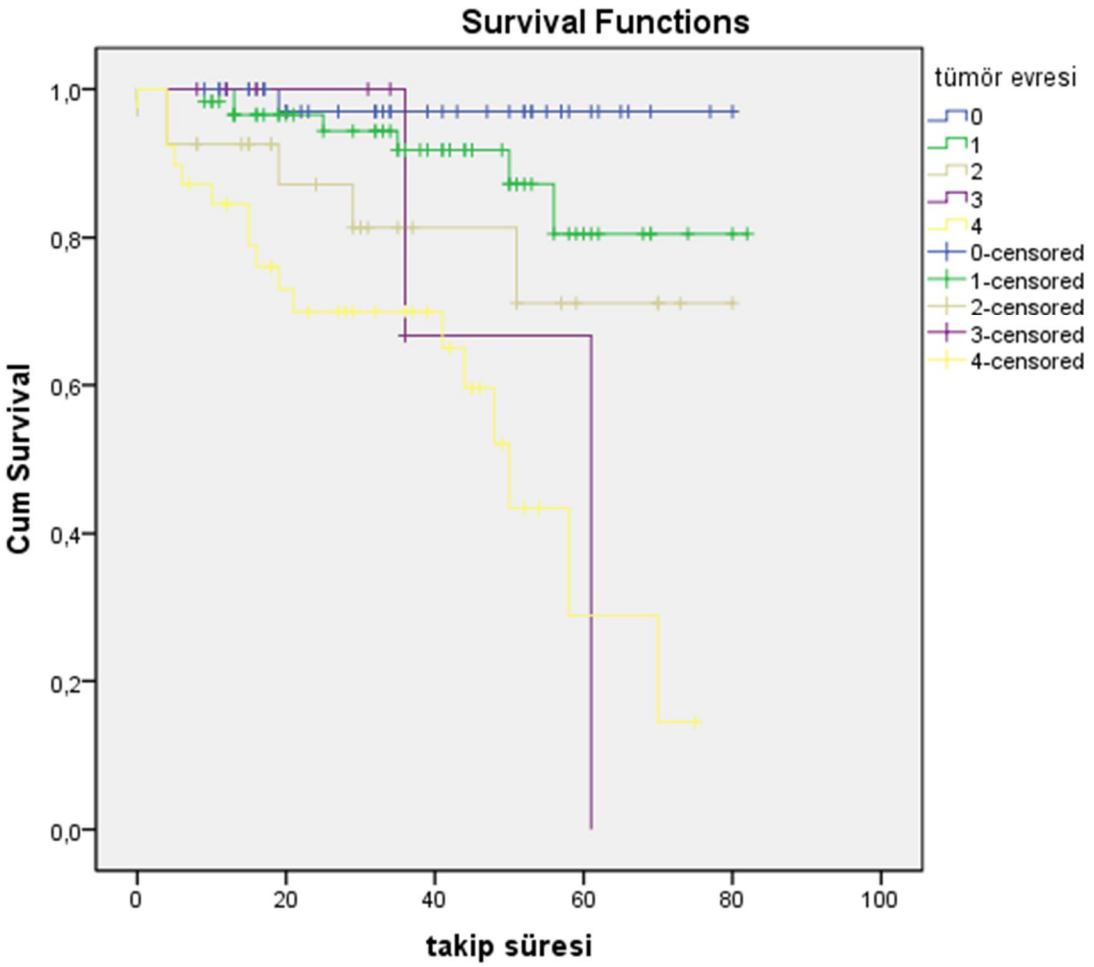
Tümör evresi ile FNG ilişkisi karşılaştırıldığında; pT1 olan 106 olgunun FNG dağılımı; %18,9 (20 olgu) grade 1, %51,9'u (55 olgu) grade 2, %25,5'i (27 olgu) grade 3 ve olguların %3,8'i (4 olgu) grade 4 olarak dağılım gösterirken; pT2 olan 35 olgunun FNG dağılımı; %2,9'u (1 olgu) grade 1, %31,4'ü (11 olgu) grade 2, %54,3'ü (19 olgu) grade 3 ve %11,4'ü (4 olgu) grade 4 olarak değerlendirilmiştir. Tümör evresi pT3 olan 39 olgunun FNG dağılımı; olguların %0'ı (0 olgu) grade 1, %15,4'ü grade 2, %66,7'si (26 olgu) grade 3 ve %11,4'ü grade 4 olarak tespit edildi.

FNG ile olguların ortalama yaşam süreleri ve sağkalım arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; grade 1 olan 21 olgunun ortalama yaşam süresi 76,8±3,1 ay ve sağkalım oranı %95,2, grade 2 olan 72 olgunun ortalama yaşam süresi 67,9±3,6 ay ve sağkalım oranı %86,1, grade 3 olan 72 olgunun ortalama yaşam süresi 56,2±3,5 ay ve sağkalım oranı %77,8 ve grade 4 olan 15 olgunun ortalama yaşam süresi 56,5±7,9 ay ve sağkalım oranı %73,3 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; FNG arttıkça hastaların ortalama yaşam süreleri ve sağkalım oranları düşmekteydi (Grafik 8) (p=0,03).



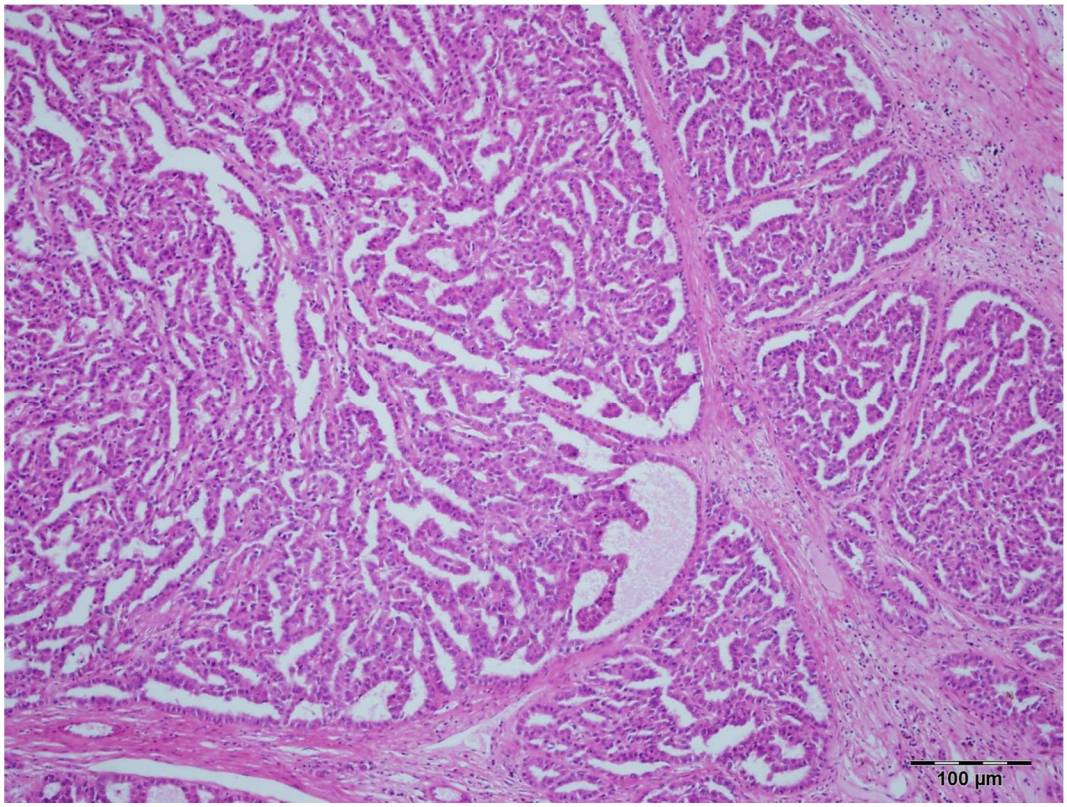
Grafik 8. Fuhrman nükleer grade ve sağkalım oranı ilişkisi

Çalışmamızda tümör evresine göre sağkalım oranları ve yaşam süreleri değerlendirildiğinde; pT1a olan 46 olgunun ortalama yaşam süresi 78,2±1,8 ay, sağkalım oranı %97,8 (45 olgu), pT1b olan 60 olgunun ortalama yaşam süresi 73,7±3,1 ay ve sağkalım oranı %90 (54 olgu), pT2a olan 27 olgunun ortalama yaşam süresi 65±5,9 ay, sağkalım oranı %81,5 (22 olgu), pT2b olan 8 olgunun ortalama yaşam süresi 52,7±9,6 ay, sağkalım oranı %75 (6 olgu) ve pT3a olan 39 olgunun ortalama yaşam süresi 45±4,7 ay ve sağkalım oranı%56,4 (22 olgu) olarak bulundu (Grafik 9). Sonuç olarak olgularda tümör evresi arttıkça ortalama yaşam süresi azalmakta ve sağkalım oranları düşmekteydi (p<0,001).

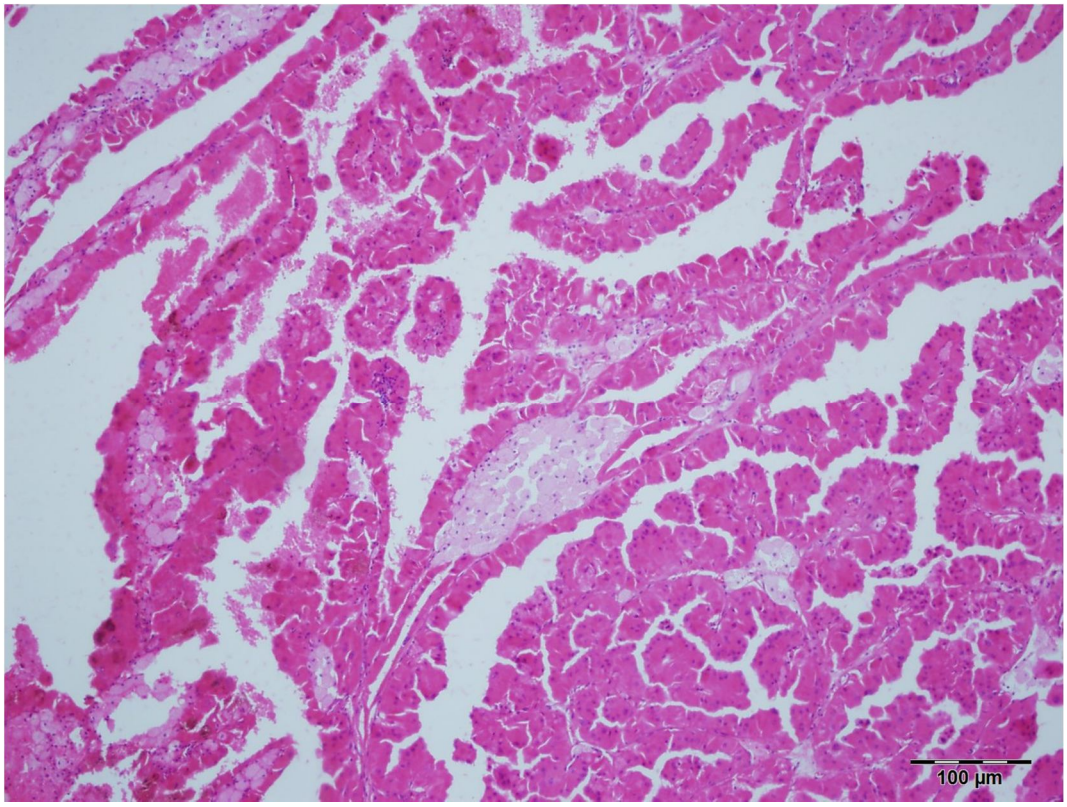


Grafik 9. Tümör evresi ile sağkalım oranları arası ilişki

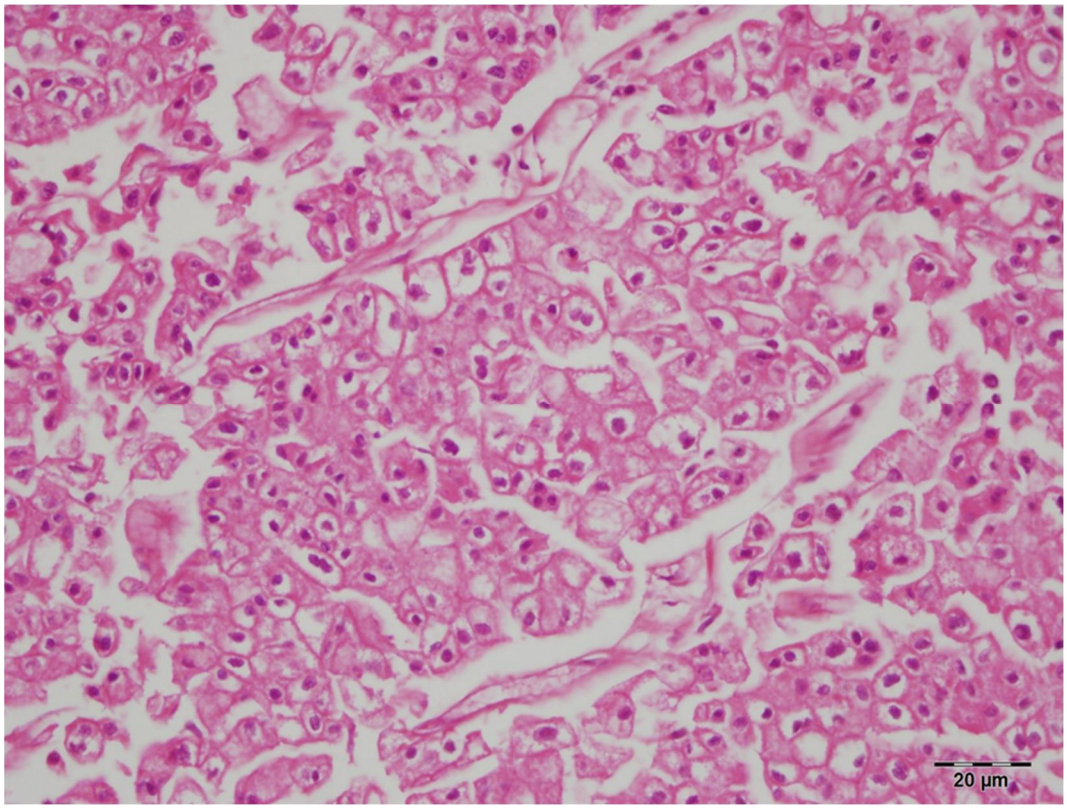
Çalışmamızda yer alan olguların 156'sına radikal nefrektomi ve 24'üne parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Parsiyel nefrektomi uygulanan olguların ortalama tümör çapları 3,4±1,2 cm iken radikal nefrektomi uygulanan olguların ortalama tümör çapları; 7,3±3,8 cm olarak belirlendi. Operasyon seçimi yapılırken olguların tümöral çaplarının önemli olduğu düşünüldü ($p<0,001$). Radikal nefrektomi uygulanan olgular ile parsiyel nefrektomi uygulanan olguların ortalama yaşam süreleri ve sağkalım oranlarını karşılaştırıldığında; radikal nefrektomi yapılan olguların ortalama yaşam süreleri, 65,5±2,6 ay ve sağkalım oranı %80,8, parsiyel nefrektomi uygulanan olguların ortalama yaşam süresi 66,6±2,2 ay ve sağkalım oranı %95,8 olarak bulundu.



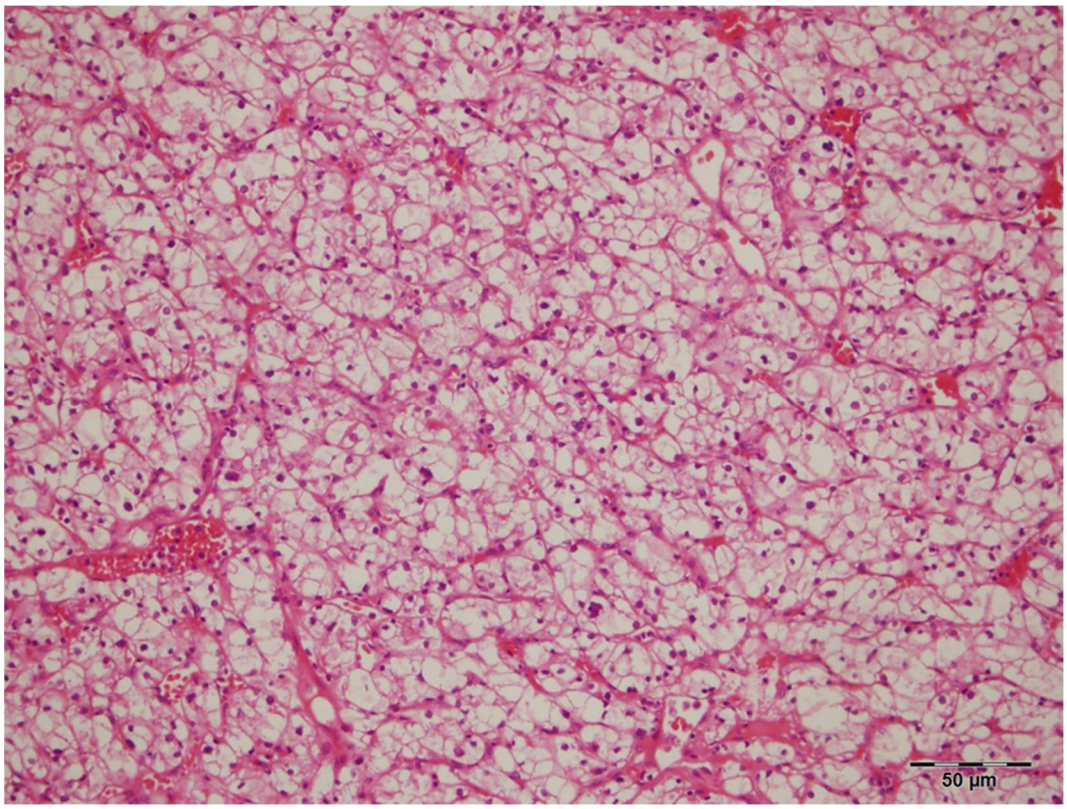
Şekil 3. Papiller BHK, tip1 (X100)



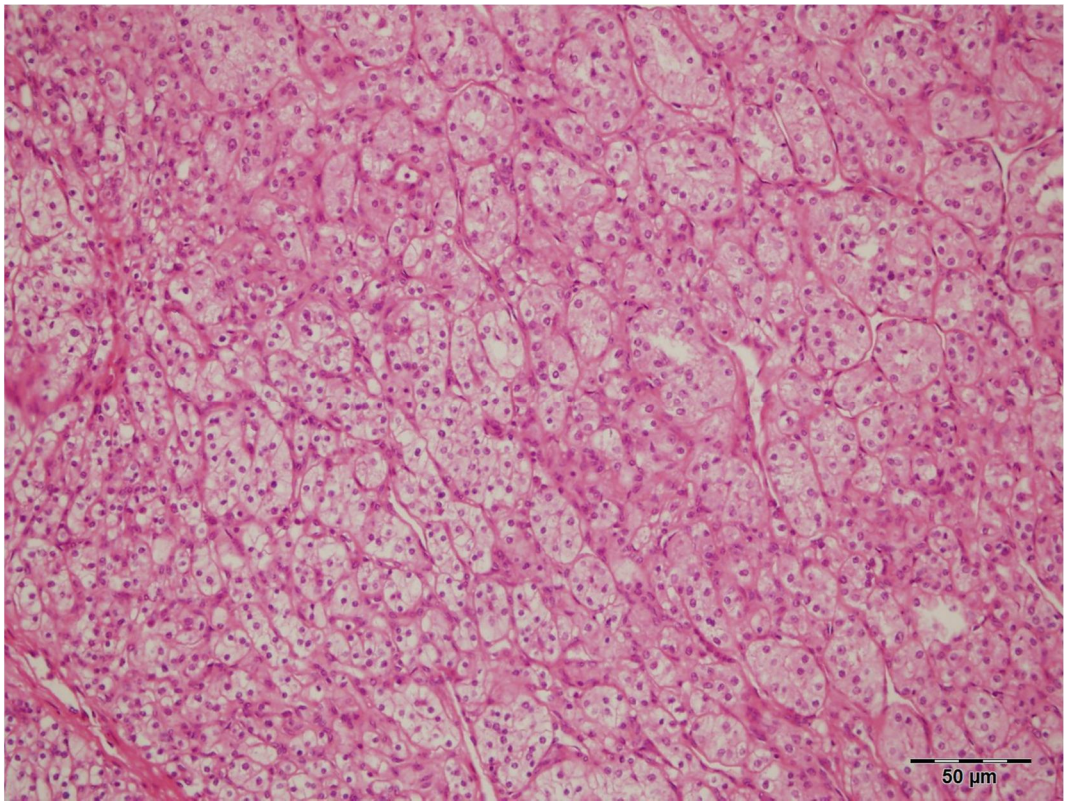
Şekil 4. Papiller BHK, tip 2 (X100)



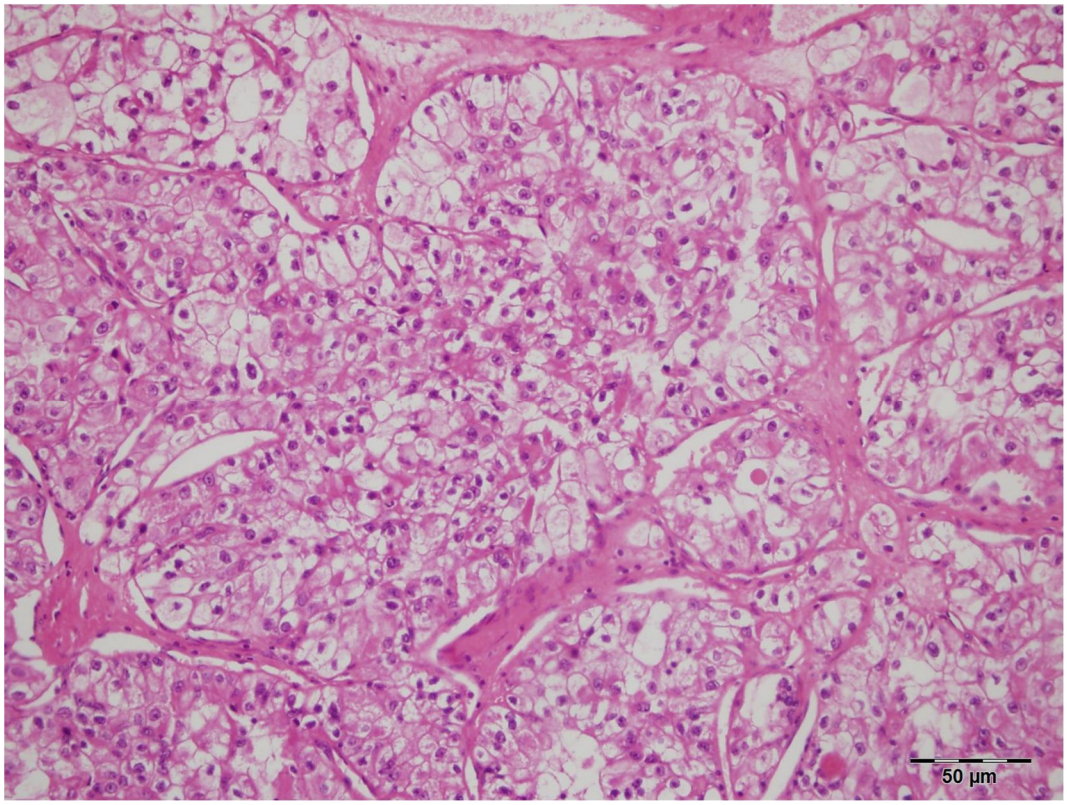
Şekil 5. Kromofob BHK (X400)



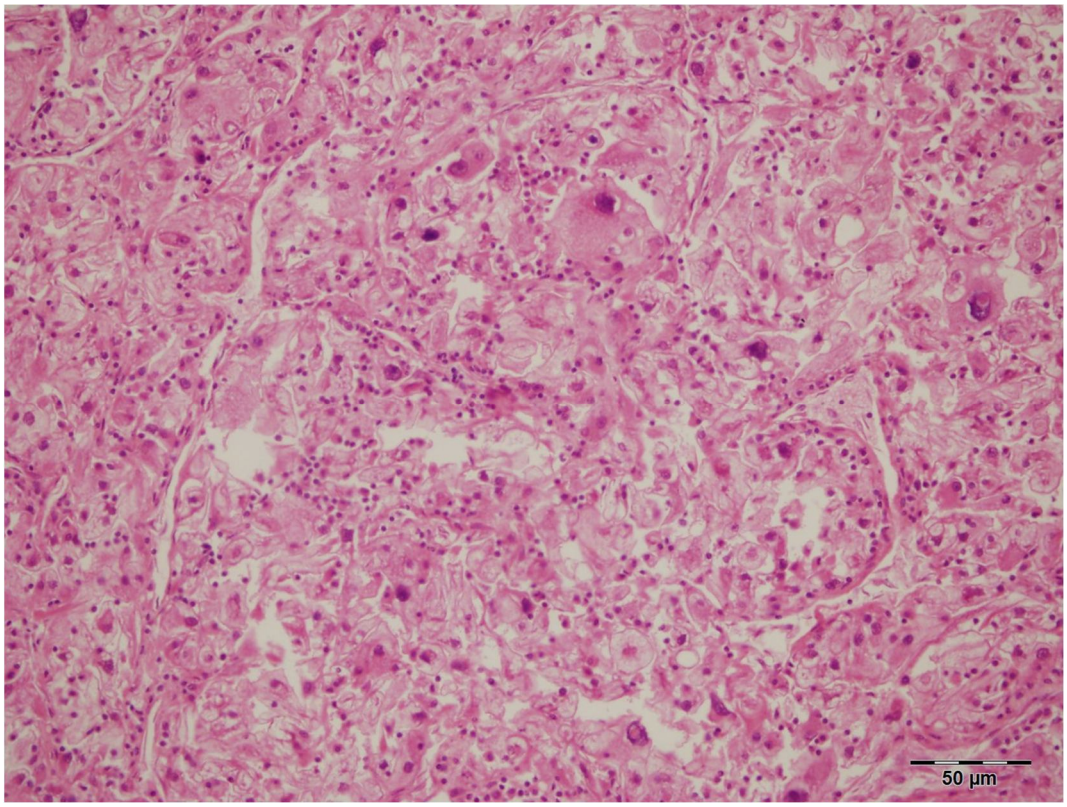
Şekil 6. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 1(X200)



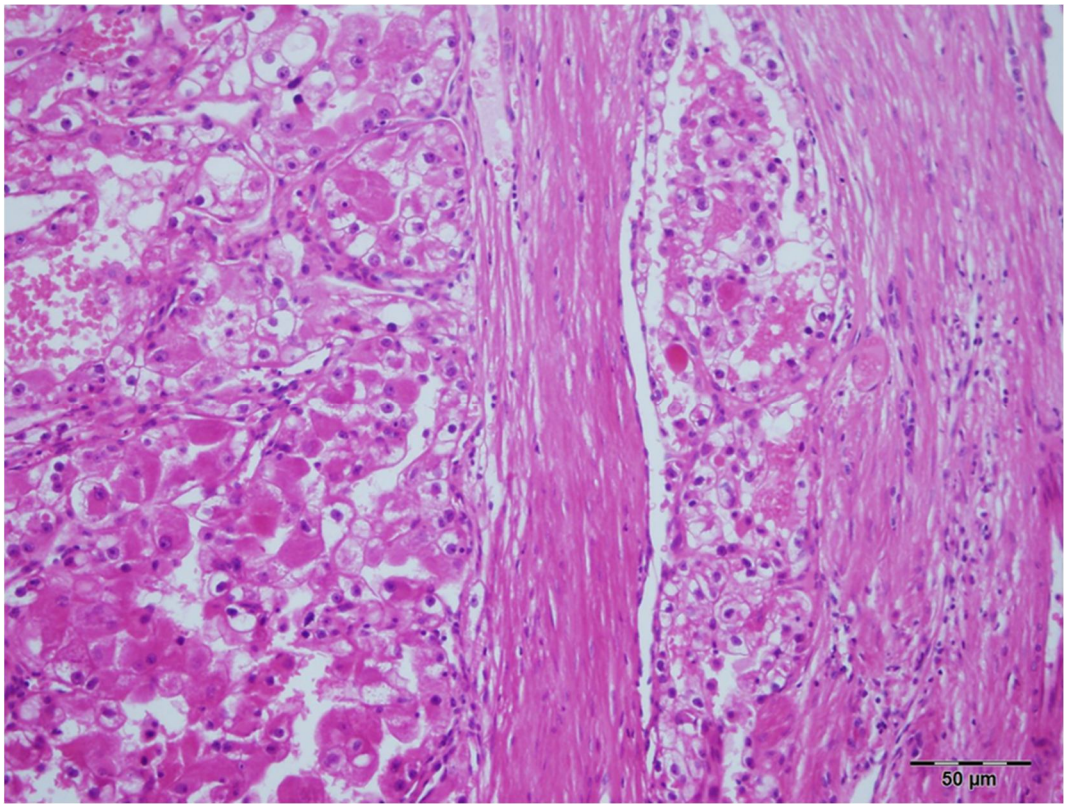
Şekil 7. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 2(X200)



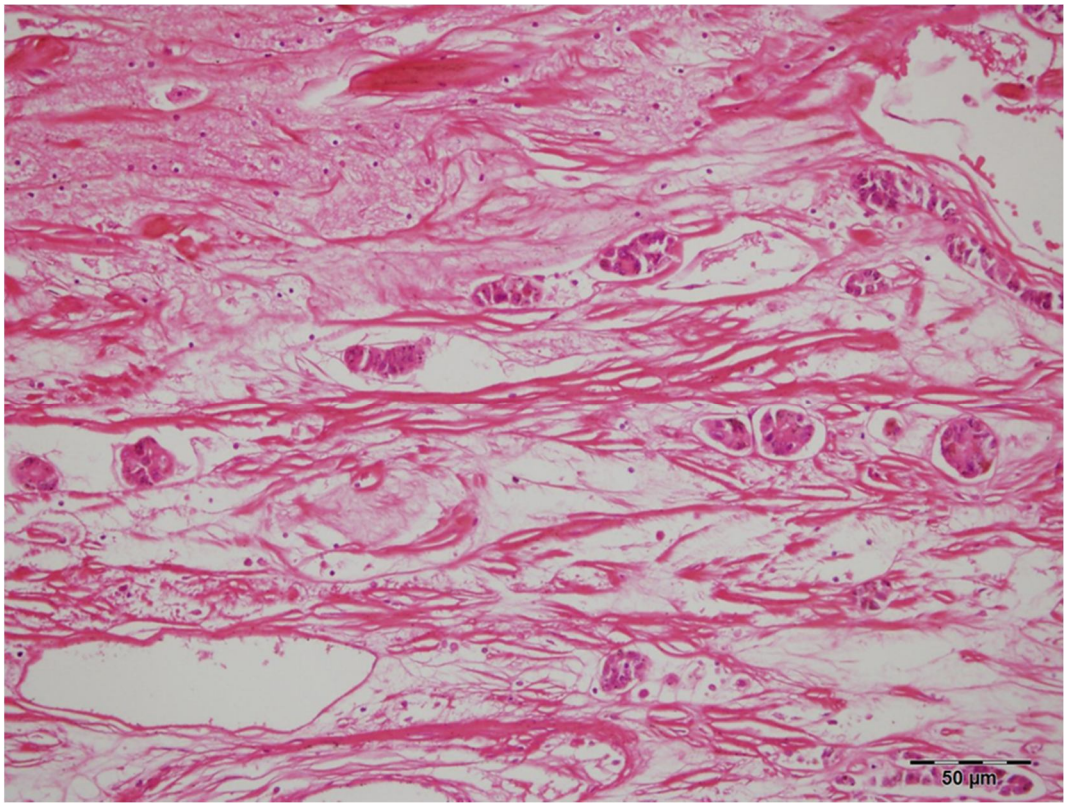
Şekil 8. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 3(X200)



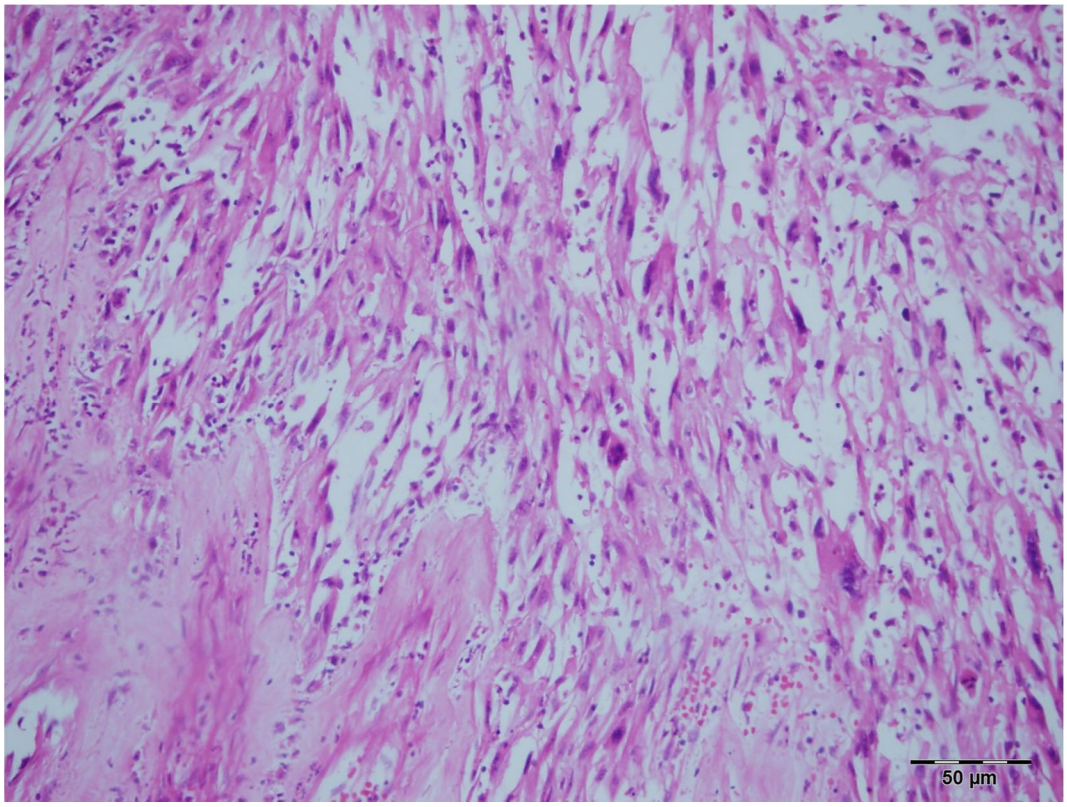
Şekil 9. Berrak hücreli BHK, Fuhrman nükleer grade 4(X200)



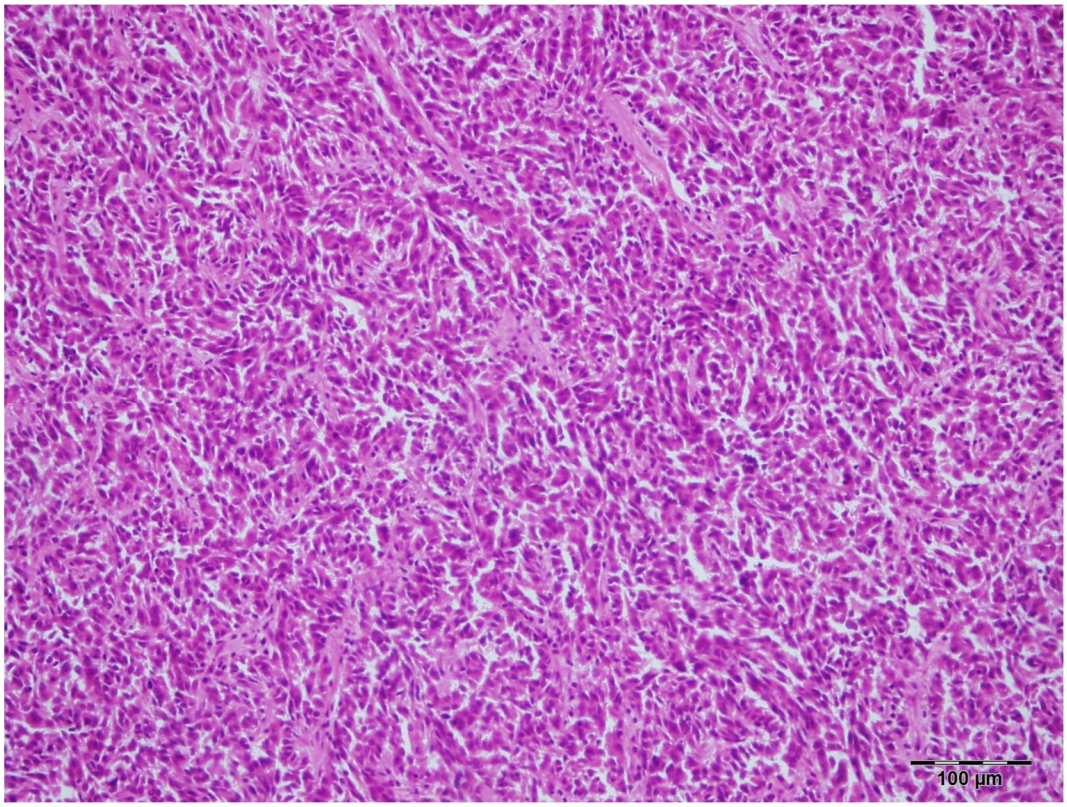
Şekil 10. Berrak hücreli BHK; Lenfovasküler İnvazyon (X200)



Şekil 11. BHK, mikrovasküler invazyon (X200)



Şekil 12. BHK'da sarkomatoid diferansiasyon, poligonal hücreler (X200)



Şekil 13. BHK, sarkomatoid diferansiasyon, iğsi hücreler (X100)

5.TARTIŞMA

Böbrek hücreli kanserler (BHK) böbrek tübül veya duktus epitelinden kaynaklanır (2). Böbreğin benign ve malign tümörleri mevcuttur. BHK'ler erişkin dönemde kadınlarda ve erkekelerde böbrekte izlenen kitlesel lezyonların %90'ını ve tüm kanserlerin %2-3'ünü oluştururlar (1). Karsinom, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklık açısından farklılık gösterir ve gelişmiş ülkelerde insidans daha yüksektir. Genel olarak erkeklerde 12. sırada, kadınlarda ise 17. sırada yer almaktadır (1). BHK'ler farklı histolojik görünüm ve farklı biyolojik davranışa sahip tümörlerdir. Genellikle yavaş büyüyen, nadiren kendiliğinden gerileyebilen, bazen de tanı konulduktan yıllar sonra nüks ve metastazlarla kendini gösteren tümörlerdir (59).

BHK'ler için bugüne kadar birçok prognostik faktör öne sürülmüş ve bunların bazılarının sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada bu prognostik parametrelerin en değerlisi patolojik evre (tümör evresi) olarak bildirilmiştir. Ancak benzer evredeki tümörlerin farklı prognoza sahip olması BHK'in biyolojik davranışını etkileyen başka prognostik faktörlerin olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Patolojik evre dışında nükleer derecenin de prognozda oldukça etkili parametre olduğu vurgulanmış, nükleer grade ve patolojik evre arasında kuvvetli ilişki olduğu belirtilmiştir (43). Tümörde prognozu belirlemede kullanılan histolojik özellikler arasında; histolojik tip ve derecesi, sarkomatoid elemanlar, nükleer morfometri, mikrovasküler invazyon (MVI) ve nekroz yer alır ve bunlar aynı zamanda prognozu belirlemede kullanılan faktörlerdir (59). Birçok çalışmada prognozun kromofob tipte en iyi, berrak hücreli tipte ise en kötü seyrettiği gösterilmiştir (39, 40).

BHK'de tümörün davranışını belirlemeye yönelik yakın literatürde çalışmalara baktığımızda; aktif hücre proliferasyonunu belirleyen proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) ve Ki-67 (MIB-1 antikoru) parafin bloklardan immünohistokimyasal boyama şeklinde çalışılabilmektedir. PCNA ve Ki-67 antikor ile elde edilen proliferatif indekslerin BHK'lerde derece ve evre ile ilişkili olduğu ayrıca bağımsız prognostik göstergeler oldukları saptanmıştır (60). PCNA ve Ki-67 dışında, CD44 ekspresyon derecesi, VEGF ekspresyon derecesi, p53 mutasyonu, metallothionein, azalmış CA 9 boyaması, artmış timidin fosforilaz seviyesi gibi birçok sitogenetik ve moleküler belirleyiciler ile rekürrens ve sağkalım arasında ilişki kurulmaya çalışıldığını

görmekteyiz (61). Bu çalışmaların çoğunda anjiogenetik diğer belirleyiciler ile ya da tek başına MVI varlığının lokalize BHK olgularında kötü prognostik bir faktör olduğu görülmüştür.

Bazı tümörlerde (hepatoselüler karsinom, özefagus karsinomları, prostatik adenokarsinom gibi) MVI'nın prognostik önemi ve çeşitli parametreler ile (tümör evresi, metastaz, nüks vb.) ilişkisi araştırılmıştır (62). Yine bazı çalışmalarda BHK'de MVI olması halinde ilerleyen yıllarda nüks veya metastaz görülme oranını arttığı belirtilmiştir (59).

Son yıllarda artan abdominal görüntüleme yöntemleri sayesinde BHK'ler daha fazla olguda ve daha küçük çaplarda tanınmaya başlandı. Rastlantısal olarak saptanan bu tümörlerin düşük evreli olmasına ve başarılı cerrahi yöntemlerle tedavi edilmelerine rağmen bazı olgularda beklenmeyen nüksler izlenmektedir. Bu nedenle tümöre spesifik prognostik faktörleri tanımlamak, olgular henüz başlangıç aşamasındayken nüks riski taşıyan grupları tespit edebilmemize olanak sağlar ve olguların uzun süreli takipleri ve tedavi prokollerinin düzenlenmesi ile sağkalım süresinde belirgin uzamalara olanak sağlar (63).

BHK'da prognozu belirleyen temel değişkenlerden patolojik evre ve Fuhrman nükleer grade (FNG) olmakla beraber prognoz belirleyen birçok değişken bulunmaktadır (4).

Green ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada; evre I BHK tanısı alan 55 olguyu retrospektif olarak incelemişler. Bu çalışmada 55 olgu içerisinde metastaz yapan ve ölen olguların nükleer grademesi yapılarak (Fuhrman nükleer gradeleme sistemine göre) hastalığın prognozunu belirlemedeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Olguların %91'i FNG I-II-III tümörlerden oluşurken, %9'u (5 olgu) FNG IV idi. Bu iki grup arasında 5 yıllık sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,0046$). Aynı çalışmada olguların tümör boyutu ve mitoz sayısı da değerlendirildi. Tümör boyutu 8 cm'den büyük ($p<0,001$) ve fazla mitoz izlenen olgularda sağkalım oranlarını daha düşük bulmuşlardır ($P<0,01$). Sonuç olarak; evre I tümörlerde nükleer grade'in uzun süreli sağkalımı belirlemede önemli bir morfolojik değişken olduğunu ve erken evre, FNG IV olan olguların metastatik potansiyelini belirlemede ve uygun sistemik tedaviyi planlamada vazgeçilmez bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (59).

Çalışmamıza aldığımız olguların FNG ve tümöral çap ile ilişkileri değerlendirildiğinde Green ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde sonuçlar tespit edildi. Tümör çapı arttıkça sağkalım oranları anlamlı şekilde azalmaktaydı (p=0,001) ve yine FNG arttıkça sağkalım oranları anlamlı şekilde azalmaktaydı (p=0,03).

Cheville ve ark. BHK'lerin histolojik alt tipleri ile kansere özgü sağkalım oranlarını karşılaştırmak amacı ile bir çalışma yapmışlardır. Bu amaç ile 1970 ve 2000 yılları arasında BHK tanısı almış ve bu buna bağlı tek taraflı radikal nefrektomi yapılan 2385 olgu değerlendirilmişlerdir. Tüm BHK olguları 1997 UICC ve AJCC sistemlerine göre sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmada olguların 1985'i (%83,2) berrak hücreli BHK, 270'i (%11,3) papiller BHK, 102'si (%4,3) kromofob BHK, 6'sı (%0,3) toplayıcı duktus karsinomu, 5'i (0,3) pür sarkomatoid ve 17'si (%0,7) sınıflandırılamayan olarak gruplandırmıştır. Olguların 5 yıllık sağkalım oranları ise berrak hücreli BHK için %68,9, papiller BHK için %87,4 ve kromofob BHK için %86,7 olarak izlendi. Bu çalışmada sağkalım oranları değerlendirildiğinde; berrak hücreli BHK'un papiller ve kromofob BHK olan hastalara oranla kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir($p<0,001$). Aynı çalışmada papiller ve kromofob BHK ile hastalar arasında kanser spesifik sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.918$). Her üç BHK tümörde de (Berrak hücreli, papiller ve kromofob) tümöre bağlı ölüm oranlarının, 1997 TNM evresi, tümörün boyutu, sarkomatoid diferansiasyon varlığı ve nükleer derece ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Histolojik alt tiplerden berrak hücreli ve kromofob BHK'da nekroz ile hastalığa bağlı ölüm oranları ilişkili bulunmuş ancak papiller BHK'da nekroz ile hastalığa bağlı ölüm arasında ilişki bulunamamıştır (39).

Amin ve ark. yapmış oldukları tek merkezli çalışmada; 405 olgu yeni sınıflandırma sistemine uygun şekilde yeniden sınıflandırmış ve histolojik alt tiplerin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Sağkalım oranlarının histolojik alt tip (p=0,002), FNG (p=0,001), tümör evresi (TNM evreleme sistemine göre) (p=0,001), vasküler invazyon (p=0,001) ve nekrozun (p=0,001) takip süresi anlamlı olan 368 hasta (64.5 ay, ortanca 56 ay) arasında hastalığa bağlı sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada hastalığa bağlı sağkalım oranları; kromofob BHK (%100), papiller BHK(%86), berrak hücreli BHK (%76) ve sınıflandırılamayan grup için (%24) olarak bulunmuştur. Kromofob BHK, papiller BHK, berrak hücreli

BHK ve sınıflandırılamayan BHK için 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranlarını sırası ile %94, %88, %70 ve %18 olarak tespit etmişler. Sonuç olarak, bu çalışmada yetişkin BHK' lerinin histolojik alt tiplerin prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (64).

Çalışmamızda olguların takip süreleri boyunca tüm histolojik alt tipler için ortalama sağkalım oranları %82,8 olarak bulunmuş olup histolojik alt tiplere göre sağkalım oranları değerlendirildiğinde; berrak hücreli BHK'de %82,5, kromofob BHK'de %81,8 ve papiller BHK'de %85,7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda; histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında farklılıklar görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,98). Olgularımızı histolojik tiplere göre gruplandırdığımızda; olgu sayılarının, histolojik tipler arasında dengesiz dağılım gösterdiğini ve takip sürelerinin eşit olmadığını izledik. Bu dağılım eşitsizliğinin ve takip süreleri arasındaki farklılığın histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda her üç histolojik alt tipte benzer oranlarda nekroz izlendi ve her üç histolojik alt tipte FNG dağılımlarının benzer oranlarda olduğu görüldü.

Böbrek hücreli karsinomlarda tümör çapı TNM evreleme sisteminde yer alan önemli bir özelliktir. Bu tümörlerin boyutları birkaç mm ile 15-20 cm arasında değişebilmektedir (31). 2007 yılında Klatte ve ark. yapmış oldukları araştırmada 2002 TNM evreleme sisteminde yer alan, pT2 tümör çapı 7 cm'den büyük ve böbrek içine sınırlı olan tümörü yeniden gözden geçirmiş ve prognostik geçerliliğini artıracak yeni bir tümör boyutu olup olmayacağını araştırmışlardır. pT2 BHK nedeni ile radikal nefrektomi yapılan 702 olgu çalışmaya alınmış ve her hastanın tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, 2002 TNM evresi, tümör boyutu, nükleer derecesi, performans durumu ve histolojik alt tipi değerlendirmişler ve hastalığa özgü sağkalım ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmişlerdir (HR 1.11, p <0.001). Bu çalışma sonunda hastalığa özgü sağkalım göz önüne alındığında prognostik olarak hastaların iki gruba ayrılabileceği ve grupların 7-11 cm ve 11 cm üzeri olarak ayrılmasının uygun olacağı sonucuna varmışlardır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde pT2N0M0 hastalıkta 11 cm tümör boyutu limitinin bağımsız ve en güçlü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada geniş bir seri ile olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş, yapılan bu çalışmada, BHK'de 7 cm üzeri ve böbrekte lokalize pT2 tümörlerin pT2a

(11cm altında) ve T2b (11 cm'nin üzerinde tümör boyutu) olmak üzere ikiye ayrılmasının, prognozu ön görmede yararlı olacağı sonucuna varmışlardır. Bu ve benzeri çalışmaların ışığında 2010 yılı TNM evrelemesi önem kazanmıştır. Bu sayede pT2 BHK olguları içerisinde, diğer prognostik parametreler ile birlikte adjuvan kemoterapiye aday hastaların belirlenmesine de katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (52).

Bizim çalışmamızda TNM 2010 evreleme sistemi kullanıldı ve olgulardan böbrekte sınırlı, tümöral çap 7-10 cm aralığında olanlar pT2a ve >10 cm olanlar pT2b olarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında sağkalım oranları pT2a da %81,5 ve pT2b de %75 oranında izlendi. Ortalama yaşam süreleri ise pT2 a da 64,99±5,9 ay ve pT2 b olan olgularda 52,7±9,6 ay olarak tespit edildi. İki grup arasında sağkalım ve ortalama yaşam süresinde farklılık izlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi (p=0,645) (25, 42, 55). Olgularımızda en küçük tümör çapı 0,7 cm ve en büyük tümör çapı 25 cm idi. Bu bulgular literatür ile uyumluydu. Olgularımızda BHK'lar için genel ortalama tümör çapı 6,8±3,8 cm olarak değerlendirildi. Histolojik alt tiplere göre ortalama tümör çapları; berrak hücreli BHK'de 6,65±3,6 cm, kromofob BHK'de 7,3±4,8 cm ve papiller BHK'de 6,95± 3,7 cm olarak izlendi. Bazı çalışmalarda tümör çapının boyutunun prognoz ile ilişkili olduğu, tümör çapı arttıkça prognozun daha kötü olacağı belirtilmiştir (65, 67). Çalışmamızda histolojik alt tiplere göre ortalama tümör çapı, en büyük ve en küçük tümöral çap arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,55). Ancak tümöral çap arttıkça sağkalım oranları anlamlı olarak azalmaktaydı (p<0,0001).

Böbrek hücreli kanserler için zaman içerisinde çeşitli histolojik derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. Bu sistemler içerisinde en sık kullanılan ve kabul gören derecelendirme sistemi, Fuhrman ve ark.'nın önerdiği derecelendirme sistemidir (43). Bu dereceleme sistemi, çekirdek ve nükleolus özelliklerine dayalıdır, hücresel veya yapısal atipiyi kullanmaz. Ancak FNG'leme sisteminde tekrarlanabilirlik ve gözlemciler arası değişkenlik göstermesi yani subjektif olması önemli bir problem olarak belirtilmiştir. Bu nedenle; FNG sisteminin yerini alması için öne sürülen değişik parametreler (nükleer morfometri, nükleol hacmi vb.) ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu parametreler kullanım zorluğu nedeni rutin uygulamaya henüz girememiştir.

Bu problemi değerlendirmek için Lang ve ark. BHK'da FNG'lemesinde patologlar arasında ortaya çıkan farklılığı değerlendirmek ve fikir birliğini sağlamak amaçlı çok merkezli bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmada; olgular FNG'leme sistemine göre düşük gradeli (grade 1-2) ve yüksek gradeli (grade 3-4) olarak gruplandırıldığında patologlar arasında fikir birliğini daha kolay sağladığını belirtmişlerdir (66).

Mondan yapmış olduğu bir çalışmada; berrak hücreli BHK'de çeşitli prognostik paremetrelerin, olguların sağkalımları ile ilgili bilgi verdiğini göstermiştir. Bunlar arasında, FNG ve tümör çapının iki önemli prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, FNG ve tümör boyutuna göre berrak hücreli BHK sınıflandırmak için ince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAS) etkinliğini değerlendirmektedir. Bunun için berrak hücreli BHK tanısı alan 24 olgu (15 erkek, 9 kadın) toplam 5 yıllık bir süre takip edilmiştir. Olgulara preoperatif olarak bilgisayarlı tomografi eşliğinde İİAS ile tanı konulup, ameliyat sonrası histolojik korelasyon yapılmıştır. Preoperatif tanı alan ogluların sitolojik materyalleri ile operasyon sonrası histolojik tanısı karşılaştırılmıştır. Sitohistolojik korelasyon sonrası İİAS % 87,5 oranında tanısal olarak bulunmuş, yine bu çalışmada FNG I ve II olan olguların tümöral çaplarının <5 cm olduğu, FNG III ve IV olan olguların tümöral çaplarının >5 cm olduğu görülmüştür. Nükleer sınıflandırma ve tümör boyutunun bu hastalarda klinik sonucu tahmin etmek için kullanılabilir olduğu gösterilmiştir (67).

Behzatoglu ve ark. yapmış oldukları çalışmada en önemli iki prognostik faktör olan tümör evresi ve FNG arasındaki ilişkiyi karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak; evre ve FNG arasında bir ilişki olduğunu ve evre arttıkça FNG'in de arttığını göstermişlerdir. Ayrıca metastaz ve ölümlerin de yüksek FNG'li grupta görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca mitotik aktivitenin prognozda önemli bir parametre olduğunu ve FNG arttıkça mitozun da arttığını tespit etmişlerdir (69).

Çalışmamızda olguların; FNG ile sağkalım arasındaki ilişkisi değerlendirildiğinde; FNG 1 olan 21 olgunun sağkalım oranı % 95,2, grade 2 olan 72 olgunun sağkalım oranı %86,1, grade 3 olan 72 olgunun sağkalım oranı %77,8 ve grade 4 olan 15 olgunun sağkalım oranı %73,3 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; FNG

arttıkça sağkalım oranlarında düşme olduğu gözlemlenmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$).

FNG ile tümör evresini değerlendirdiğimizde; pT1 olan 106 olgunun FNG dağılımı; %18,9 grade 1, %51,9'i grade 2, %25,5'i grade 3 ve %3,8'i grade 4 olarak dağılım gösterirken; pT2 olan 35 olgunun FNG dağılımı; %2,9'u grade 1, %31,4'ü grade 2, %54,3'ü grade 3 ve %11,4'ü grade 4 olarak değerlendirilmiştir. Tümör evresi pT3 olan 39 olgu FNG; olguların %0'ı grade 1, olguların %15,4'ü grade 2, %66,7'si grade 3 ve olguların %11,4'ü grade 4 olarak dağılım göstermekteydi. Tümör evresi artması ile FNG'de de artış izlendi. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

MVI'nın araştırıldığı diğer bir tümörde BHK'lerdir. Bu konuda yapılan çalışmalardan bazıları MVI'nın bağımsız prognostik faktör olduğunu bazıları ise derece, tümör çapı ve prognoz ile ilişkili olduğu ancak bağımsız bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varmıştır (4). MVI çeşitli kanserlerde kabul edilen bir prognostik faktör olmakla birlikte, BHK'lerde prognostik rolü hala net değildir. BHK'lerde MVI' nın prognoza etkisini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri de Kroeger ve ark. tarafından beş uluslararası kurumun deneyimleri incelenerek yapılan çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmada, metastaz ve kansere özgü sağkalımda mikrovasküler invazyonun prognostik önemi araştırmışılmıştır. Olguların takip süresi 212 (ortalama 22,4) ay olarak belirlenmiştir. Olgulardan 2121'i MVI olmayan ve 475'i MVI olan toplam 2596 olgu klinikopatolojik özellikleri, metastazlar ve kansere spesifik sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; MVI olan hastalar daha ileri yaş ($p=0,001$) ve daha kötü performans durumu (Eastern Cooperative Oncology Group) ile kliniğe başvurdukları gösterilmiştir. MVI varlığı ayrıca büyük tümör çapı ($p <0.001$), yüksek FNG derecesi ($p <0.001$), daha ileri pT evresi ($p <0.001$), lenf nodu ve uzak metastaz ($p <0.001$) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, metastatik olmayan olgularda, MVI varlığı kötü sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur ($p <0.001$, HR 2.38). Yine bu çalışmada tek değişkenli analiz ile MVI ve kanser spesifik sağkalım ($p <0.0001$) arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir. MVI özellikle düşük evreli tümörlerde metastaz oluşumu ile yakın ilişkili bulunmuştur ($p <0.0001$). Sonuç olarak; MVI, BHK'lerde 5 olgudan birinde izlenmektedir ve düşük evreli tümörler de dahil olmak üzere uzak metastaz ile olumsuz klinikopatolojik özelliklerin bir belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (69).

Zubac ve ark. organa sınırlı BHK tanısı ve tedavisinin arttığını ve bu tümörlerde prognozu tahmin etmenin zorluklarını belirtmişlerdir. Bu amaçla; radikal nefrektomi yapılmış, organa sınırlı berrak hücreli BHK tanısı alan 76 olguda MVI, tümör boyutu ve FNG' nin prognostik önemini araştırmışlardır. Hasta yaşları 39 ile 88 yaş (ortalama 66) arasında, ortalama takip süresi; 10.2 (0,1-19,4) yıldı. Örnekler MVI' u değerlendirmek amacıyla endotelyal hücre belirleyicisi olan CD 31 ile boyamışlardır. Tek değişkenli analizde, MVI ($p < 0.01$), tümör boyutu ($p = 0.01$), TNM evresi ($p = 0.01$) ve FNG ($p = 0.02$) kansere özgü sağkalımda önemli belirleyiciler olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; MVI güçlü ve bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu ve olgunun histopatolojik değerlendirmesinde FNG ve tümör boyutu ile birlikte ele alınması gerektiğini belirtmişlerdir (70).

Sevinc ve ark. yapmış oldukları çalışmada lokalize ve hatta ilerlemiş BHK olgularının tedavisinin radikal nefrektomi olduğu, ancak bu hastaların %30 kadarının radikal nefrektomi sonrası progresyon gösterebildiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle radikal nefrektomi uygulanan hastalarda prognostik faktörlerin tam olarak belirlenmesi ve raporlamada bu faktörlerin belirtilmesinin hastalığın takibi ve tedavisinde önemli olduğunu söylemişlerdir. Bu amaçla, lokalize BHK nedeniyle radikal nefrektomi geçirmiş hastalarda MVI'nın prognostik önemini incelemişlerdir. Nodal tutulum, makroskobik renal ven tutulumu ve metastazı olmayan 41 olguda MVI'u değerlendirmişlerdir. 41 olgunun %17'sinde MVI tespit edilmiş, MVI'nın tümör grade ve tümör boyutu ile ilişkili olduğu ($p=0,032$, $p=0,017$) belirtmişlerdir. Sarkomatoid tip BHK olgularında diğer histolojik alt tiplere göre daha fazla MVI olduğu belirlenmiştir ($p=0,003$). Yine bu olguların 48 aylık takip süreleri sonrası MVI olan olguların %29'unda progresyon izlenirken; MVI olmayan olgularda bu oran %17 olarak izlenmiştir ($p=0,001$). MVI; BHK'lerde progresyon ve prognozla yakın ilişkili olmasına rağmen, çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunamamıştır. Bu nedenle lokalize BHK olgularında MVI'un tümör derecesi ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (3).

Prakash ve ark. tanı anında metastatik hastalığı olmayan lokalize BHK nedeni ile parsiyel veya radikal nefrektomi yapılan ve 15 yıllık takip süresine sahip olguları retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu amaçla 230 kayıtlı hasta; klinik, histolojik alt tip, FNG, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve MVI varlığı gibi değişken prognostik

faktörler ile sağkalım oranları ve nüks ile bu değişkenlerin her birinin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Olgulardan tümör çapı 7 cm ve altında olan, MVI tespit edilmeyen ve FNG grade 1 ve 2 olanlar; düşük risk grubu olarak değerlendirilirken; tümör çapı 7 cm'den büyük, MVI tespit edilen ve FNG grade 3 ve 4 olanlar yüksek risk grubu ve bir ya da iki yüksek risk belirtecine sahip olanlar orta risk grubu kabul edilerek sınıflandırılmıştır. Kaplan-Meier analizi, bu üç kategoride %94,7, %13,1 ve %56,8 sırası ile hastalıksız sağkalım oranı ve %94,7, %32 ve %61,7 sırası ile kansere özgü sağkalım oranı olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak; MVI, tümör derecesi ve tümör boyutu ile sağkalım ve nüks arasında anlamlı bir ilişki oldugu belirtilmiştir (71).

May ve ark. BHK nedeni ile cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım hakkında fikir sahibi olabilmek için FNG, MVI ve tümör boyutu gibi bazı parametreleri değerlendirmişlerdir. Bu amaçla (T1-4, Nx, M0) olan toplam 771 olguyu retrospektif olarak incelemişlerdir. Her hasta için prognostik faktörleri Sao Paulo skoruna göre düşük riskli, orta risk ve yüksek risk olarak yeniden değerlendirmişlerdir (tümör çapı >7 cm yüksek risk, MVI varlığı yüksek risk ve yüksek FNG yüksek risk) ve olguların hastalıksız sağkalım ve kansere özgü sağkalım oranlarını araştırmışlardır. Sonuçta hastalıksız sağkalım süresi, düşük riskli grupta %91,2, orta riskli grupta %61,3 ve yüksek riskli grupta %51,9, beş yıl sonunda kansere özgü sağkalım oranları ise düşük riskli grupta %94,3, orta riskli grupta %79,8 ve yüksek riskli grupta %58,7 olarak bulunmuştur. Sonuçta; Sao Paulo skoruna göre olguların düşük risk, orta risk ve yüksek riskli gruplara ayrılması hastalarda takipte ve sağkalım süresini tahmin etmede yararlı bir araç olacağını belirtmişlerdir (72).

BHK'lerde MVI'un prognostik rolünü araştıran başka bir çalışma ise Hein ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; BHK'lerin radikal nefrektomi sonrası davranışlarını belirlemek bu amaçla retrospektif olarak olgularda MVI ve hastalıksız sağkalım arsındaki ilişkiyi incelemiştir. Yaş ortalaması 60 olan 180 olgu 52 ay ortalama takip süresi ile değerlendirilmiştir. MVI varlığı ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkiyi oldukça anlamlı bulmuşlardır ($p < 0.0001$). MVI'nın; lenf nodu metastazı, makroskobik vasküler invazyon olmayan nonmetastatik olgularda prognozu belirleyen en önemli prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada, MVI'nın tümör çapı, derece ve evre ile ilişkili olduğu, evre 1 olan tümörlerde ise gözlenmediğini belirtmişlerdir (51).

Dekel ve ark. ise yaptıkları çalışmada metastatik hastalıkları olan BHK'larda anjiogenez ve MVI'un önemini araştırmışlardır. Parafin bloklarda immünohistokimyasal olarak Faktör VIII ve CD 34 ile vasküler yapıları değerlendirmişlerdir. Metastatik hastalığı olanlarda MVI'nın daha fazla izlendiğini göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada; tümörde yoğun anjiyogenez ve mikrovasküler invazyonun gösterilmesi tümörün agresif bir tümör olduğunu ve olgunun yakın takibi ile tedavide adjuvan tedavi alması gerekliliğini ortaya koyduğunu belirtmişlerdir (73).

Bizim çalışmamızda MVI'u değişik prognostik parametreler, yaşam süresi ve sağkalım oranları ile birlikte değerlendirdik. Histolojik alt tiplere göre MVI varlığı araştırıldığında; berrak hücreli BHK'lerin %20,6'sında, kromofob BHK olgularının %36,4'ünde ve papiller BHK'ların %4,8'inde MVI pozitif olarak belirlendi. Histolojik alt tiplerden kromofob BHK'lerde MVI görülme oranı diğer alt tiplerden daha fazla olduğu ve bu oranların istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.02$) olduğu izlendi. MVI'nın kadın ve erkek cinsiyette görülme oranı değerlendirildiğinde; benzer oranlarda izlendi ve istatistiksel olarak anlamı bir farklılık bulunmadı. MVI pozitif olan olguların %59,6'sı aynı zamanda LV damar invazyonu göstermekteydi. Aynı zamanda LV damar invazyonu olmayan hastalarda MVI pozitifliği daha düşük oranda izlenmekteydi. MVI ile LV invazyon arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu($p < 0,05$). FNG ile MVI arasında yapılan değerlendirmelerde; FNG arttıkça MVI pozitifliği de artmaktaydı. FNG ile MVI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p <0,05$).

Çalışmamızda sarkomatoid diferansiasyon ile MVI ilişkisi karşılaştırıldığında; sarkomatoid diferansiasyon izlenen olgularda MVI daha yüksek oranda (%50) izlendi. Sarkomatoid diferansiasyon ile MVI varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p <0,01$). Bir diğer prognostik faktör olan renal sinüs invazyonu ile MVI arasındaki ilişki değerlendirildiğinde renal sinüs invazyonu olan olguları %52'sinde aynı zamanda MVI tespit edildi. Renal sinüs invazyonu ile MVI pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p <0,05$).

MVI ve sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; MVI tespit edilen 39 olgunun 14 tanesi takip süresi içerisinde kaybedildi. MVI olan olguların ortalama yaşam süreleri 43,9±5,3 ay ve sağkalım oranı %64,1 olarak değerlendirildi. MVI izlenmeyen 141 olguda ise yaşam süreleri 71,6±2,3 ay ve sağkalım oranı %87,9 olarak

değerlendirildi. Yani MVI pozitif olarak değerlendirilen olguların yaşam süreleri ve sağkalım oranı daha düşüktü. Yapılan istatistiksel çalışmada takip süresi ve sağkalım oranlarının MVI ile ilişkisinin anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$). MVI tespit edilmeyen olguların tümör çapı ortalaması 6,3±3,7 cm olup MVI tespit edilen olgularda tümör çapı ortalaması 8,6±3,9 cm olarak bulundu. MVI pozitif olarak değerlendirilen olguların ortalama tümör çapları daha büyük olarak değerlendirildi ($p <0,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

BHK prognostik faktörlerinin, nüks, sağkalım ve yaşam sürelerine etkileri üzerine çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bir çok araştırmada, prognozu belirleyen en önemli faktörün tümör evresi olduğu belirtilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda tümör evresi 1 olan radikal nefrektomili olgularda zaman içerisinde nüks ve metastazların izlenebildiği belirtilmiştir. Bu durumda tümör evresi dışında prognozu etkileyen başka faktörler olduğu düşünülmüştür. Bu faktörlerden başlıcaları; histolojik alt tip, Fuhrman nükleer grade (FNG), tümör çapı, mikrovasküler invazyon (MVI), sarkomatoid diferansiasyon olarak belirlenmiştir. Olgularda kötü prognostik faktörlerin varlığı ortalama yaşam sürelerini ve sağkalım oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Çalışmamızda retrospektif olarak prognostik parametreleri değerlendirmeyi ve prognoz üzerine etkilerini araştırma hedeflendi.

1-Çalışmaya 180 adet BHK olgusu değerlendirildi. Olguların 126'si berrak hücreli, 33'ü kromofob, 21'i papiller BHK idi.

2- Olguların 99'u (%55) erkek, 81'i (%45) kadın idi. Yaş (yıl) ortalaması erkeklerde; 54,7±14,3 ve kadınlarda 56,8±13,8 idi.

3- Vakaların 106'sı (%58,8) sol böbreğe, 74'ü (%41,2) sağ böbreğe lokalizeydi.

4. Olguların 149'u hayatta olup, 31'si ex idi. Tüm hastaların ortalama sağkalım oranı %82,8 olarak tespitedildi. Olgularda renal hücreli karsinom histolojik alt tipler arasında sağkalım oranları ve süreleri arasında fark yoktu (p= 0,984).

5- Olguların patolojik evrelerine göre dağılımı pT1a'da 46 olgu (%25,6), pT1b'de 60 olgu (%33,3), pT2a'da 27 olgu (%15), pT2b'de 8 olgu (%4,4), pT3a'da 38 olgu (%21,1) ve pT4'te bir olgu (%0,5) olarak tespit edildi.

6- Çalışmamızda olguların tümör evresi arttıkça sağkalım oranlarının ve ortalama yaşam sürelerinin azaldığı görülmüştür (p< 0,001).

7- Olgularda tümöral çaplar 0,7 -25 cm arasında değişmekteydi. Histolojik alt tiplere göre ortalama tümör çapları; berrak hücreli BHK'de 6,7±3,6 cm, kromofob BHK'de 7,3±4,8 cm ve papiller BHK'de 6,9± 3,7 cm olarak izlendi. Histolojik alt tipler

açısından tümör çapları arasında farklılık izlenmedi. Ancak ortalma tümör çapları arttıkça yaşam süresi ve sağkalım oranları belirgin olarak azalmaktaydı.

8- Histolojik alt tip ile MVI arası ilişki incelendiğinde; berrak hücreli BHK'lerin %20,6'sında, kromofob BHK olgularının %36,4'ünde ve papiller BHK'ların %4,8'inde MVI pozitif olarak değerlendirildi. Histolojik alt tiplerden MVI en fazla görülen kromofob BHK ve en az görülen papiller BHK olarak tespit edildi (p=0.02).

9- Olgularda MVI varlığında LV invazyon görülme sıklığı da artmaktaydı (p < 0,001).

10- Fuhrman nükleer grade 1 olan 21 olgunun hiçbirinde MVI tespit edilmedi, grade 2 olan olguların %8,3'ünde, grade 3 olan olguların %30,6'sında ve grade 4 olan olguların %73,3'ünde MVI pozitif olarak değerlendirildi. Olgularda Fuhrman nükleer grade arttıkça MVI görülme oranında artma izlendi (p <0,001).

11- Sarkomatoid diferansiasyon izlenen olguların %50'sinde (12 olguda) aynı zamanda MVI pozitifliği bulunmaktaydı. Sarkomatoid diferansiasyon olan olgularda MVI görülme oranı artmaktaydı (p <0,001).

12- Renal sinüs invazyonu izlenmeyen 130'unda olgunun yalnızca %19,2'sinde MVI pozitif, renal sinüs invazyonu olan 25 olgunun %52'sinde MVI pozitif olarak değerlendirildi. Renal sinüs invazyonu ile MVI birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktaydı (p ≤0,001).

13- MVI tespit edilmeyen olguların ortalama tümör çapı 6,3±3,7 cm, MVI tespit edilen olgularda ortalama tümör çapı 8,6±3,9 cm olarak tespit edildi. MVI tespit edilen olgularda ortalama tümör çapı daha büyük olarak izlendi (p =0,001).

14- MVI olmayan olgularda ortalama yaşam süresi 71,6±2,3 ay ve sağkalım oranı %87,9, MVI olan olgularda ortalama yaşam süresi 43,9±5,3 ay ve sağkalım oranı %64,1 olarak tespit edildi. MVI varlığında ortalama yaşam süresi ve sağkalım oranı belirgin olarak düşmektedir (p<0,001).

15- FNG arttıkça renal sinüs invazyonununda arttığı tespit edildi (p=0,016).

16- Renal sinüsü değerlendirilebilen 155 olgu için sağkalım oranı %80,6 olup, renal sinüs invazyonu olmayan 130 olgunun sağkalım oranları %88,5 ve renal sinüs invazyonu olan 25 olgunun sağkalım oranı %40 olarak bulunmuştur. Renal sinüs

invazyonu olan olgularda yaşam süreleri ve sağkalım oranlarında anlamlı olarak azalmış bulundu ($p < 0,001$).

17- Olgularda FNG arttıkça ortalama yaşam süreleri ve sağkalım oranları düşmekteydi ($p=0,03$).

Bütün bu veriler ışığında; BHK'ların prognozunda tümör evresi ile beraber, FNG, MVI, sarkomatoid diferansiasyon, renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu ve tümöral çap ta yer almaktadır. Bu parametrelerden özellikle MVI'un diğer kötü prognostik faktörlerle sıklığının artması ve sağkalım oranı ile yaşam süreleri üzerinde belirgin kötü etkisi dikkat çekicidir.

Sonuç olarak; bu faktörlerin belirlenmesi ve patoloji raporunda bildirilmesi ile hastanın takip ve ileri tedavisine olanak sağlayabiliriz. Böylece; olguların hastalıksız yaşam süreleri, ortalama yaşam süresi ve sağkalım oranları üzerinde olumlu yönde yardımcı olacabileği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA(ed). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: WHO, 2004: 9-87.

2- Rubin E, Reisner MH(ed). Essentials of Rubin's Pathology. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 376-377.

3- Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K, Mungan U, Sade M. Prognostic Significance of Microvascular Invasion in Localized Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2000; 38: 728–733.

4- Yörükoglu K. Böbrek Hücreli Kanserlerde Sınıflama, Sitogenetik ve Patolojik Prognostik Faktörler. Türk Üroloji Dergisi 2005; 31 (3): 305-317.

5- Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Çeviri: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık 2005: 277-313.

6- Schoenwolf GC. Larsen's Human Embryology. Philadelphia: Elsevier, 2009: 479-495.

7- Dere F. Anatomi Ders Kitabı. Adana: Okullar Pazarı Kitapevi 1989: 655–668.

8- Odar İV. Anatomi Ders Kitabı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 1986: 230–277.

9- Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In Rosai J, Sobin LH (ed). Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. AFIP, 1994: 1-11.

10- BaileyBio.com. "Collections, Anatomy&Physiology, Urinary System, Kidney Anatomy" http://www.baileybio.com/plogger/?level=picture&id=851: 25.07.2012.

11- Abraham L, Kierszenbaum MD. Histology and Cell Biology. Çeviri: Demir R. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Ankara: Palme Yayıncılık 2006: 365-390.

12- Ross MH, Pawlina W, Kaye Gl. Histology a Text and Atlas. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 698-723.

13- Cormack DH. Introduction to Histology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1984: 339-357.

14- William KO, Patrick CN. Netter's Essential Histology. Çeviri: Müftüoğlu S. Netter'in Temel Histolojisi. Ankara: Güneş Kitabevi 2009: 353-376.

15- Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. USA: WB Saunders, 2001: 435-460.

16- Sarıoğlu S. Nefropatolojiye Giriş: Nefropatoloji Böbrek Hastalıkları ve Böbrek Transplantasyon Patolojisi. Nobel Tıp Kitapevi 2012: 2-10.

17- http://php.med.unsw.edu.au/embryology/images/7/7e/Gray1128.jpg (Alıntı tarihi: 31.7.2012).

18- D. Pascual1, A. Borque. Epidemiology of Kidney Cancer; Advances in Urology Volume 2008, Article ID 782381, 7 pages.

19- Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 2005:114:101-108.

20- Petersen, Robert O.; Sesterhenn, Isabell A.; Davis, Charles J.Title: Urologic Pathology, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 48-70.

21- Deming CL, Harvard BM: Tumors of the kidney. In Campbell MF, Harrison JH (eds):Urology, vol 2, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders.1970.

22- 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.

23- Streinberg; Mills, Stacey E. Title: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2010; vol 2; 1955-71.

24- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours (ed). J Pathol 1997;183:131–3.

25- Özkan TA, Yıldız K, Dillioğlugil Ö. Böbrek hücreli kanser evrelemesi: 2010 TNM Sınıflandırma Sistemi ve Türkiye geçerliliği. Üroonkoloji Bülteni; 2012; Ci l t:11, 3: 206-211.

26-Zhou M, Netto JG, Epstein IJ. Neoplastic disease of the kidney.Uropathology: Hıgh-yıeld pathology. Elsevier Saunders, , 2012;265-338.

27- Hamperl H. Benign and malignant oncocytoma. Cancer. 1962;15:1019.

28- Fuzesi L, Gunawan B, Bergmann F, et al. Papillary renal cell carcinoma with clear cell cytomorphology and chromosomal loss of 3p. Histopathology. 1999;35:157.

29- Pearlmann S. Uber einen fall von lymphangioma cysticum der niere. Virchows Arch. 1928;268:524.

30- Hendrickson MR, Longacre TA, Kempso RL. Theuterin corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler Mh, Oberman HA (Eds.). Steinberg‟s diagnostic surgical Pathology. 4th ed. Philaelphia: Lippincott Williams&Wilkins; Vol.2,2004.p.1955-71.

31- Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. Kidney, renal pelvis and ureter. In: Rosai J (Ed.) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Vol:2, Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004; p.1163-316.

32- MacLennan GT, Cheng L. Neoplasm of the Kıdney. In: Bostwick DG, Cheng L (Eds.) Urologic Surgical Pathology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.p.77-172.

33- Galluzzi MC, Zhou; Differential,diagnosis in Surgical Pathology ISBN: 2010; 487-538.

34- Rodriguez-Jurado R, Gonzalez-Crussi F. Renal Medullary Carcinoma, İmmunohistochemical and Ultrastructural Observations. J Urol Pathol. 1996; 4:191.

35- Eble JN. Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma and Post-Neuroblastoma Carcinoma: Newly Recognized Entities in the Renal Cell Carcinoma Family. Pathology. 2003;35: 499.

36- Grignon DJ, Hammond EH: College of American Pathologists Conference XXVI on Clinical Relevance of Prognostic Markers in Solid Tumors. Arch Pathol Lab Med. 1995; 119: 1122-1126.

37- Lee CT, Katz J, Fearn P, et al. Mode of Presentation of Renal Cell Carcinoma Provides Prognostic İnformation. Urol Oncol 2002; 7: 135-140.

38- Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multiinstitutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004; 172: 858-862.

39- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of Outcome and Prognostic Features Among Histological Subtypes of Renal Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2003; 27: 612-624.

40- Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic Value of Histological Subtypes in Renal Cell Carcinoma: a Multicenter Experience. J Clin Oncol 2005; 23: 2763-2771,14.

41- Srigley JR, Hutter RV, Gelb AB, et al. Current Prognostic Factors-Renal Cell Carcinoma: Workgroup No.4. Union İnternationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer, 1997; 80: 994-996.

42- Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, et al. Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: Long-term Results and Prognostic Factors on a Series of 328 Cases. Eur Urol. 1997; 31: 40-48.

43- Furhman SA, Lasky C, Limas C. Prognostic Significance of Morphologic Parameters in Renal Cell Carcinoma.Am J surg Pathol 1982; 6; 655-663, 73.

44- Skinner DG, Coldvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, et al. Diagnosis and Management of Renal Cell Carcinoma A clinical and Pathologic Study of 309 Cases. Cancer; 1971; 28: 1165-1177,82.

45- de Peralta- Venturina, Mariza MD. Sarcomatoid Differentiation in Renal Cell Carcinoma: A study of 101 cases . AJ of Surgical Pathology;2001: vol 25,275-284.

46- Nativ O, Sabo E, Raviv G, Medalia O, Moskovitz B, Goldwasser B: The role of nuclear morphometry for predicting disease outcome in patients with localized renal cell carcinoma. Cancer, 76: 1440-1444, 1995.

47- Özer E, Yorukoglu K, Sagol O et al. Prognostic Significance of Nuclear Morphometry in Renal Cell Carcinoma. BJU International. 2002; 90: 20-25.

48- Francois C, Decaestecker C, Petein M et al. Classification Strategies for the Grading of Renal Cell Carcinomas, Based on Nuclear Morphometry and Densitometry. J Pathol 1997; 183: 141–50.

49- Paraskevakou E, Kavantzas N, Pavlopoulos PM et al. Computerized Nuclear Morphometry of Renal Cell Carcinomas. General Diagn Pathol 1996; 142: 101–4.

50- Diamond DA, Berry SJ, Umbricht C et al. Computerized İmage Analysis of Nuclear Shape as a Prognostic Factor for Prostatic Cancer. Prostate 1982;3: 321–7.

51- Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V et al. Microscopic Vascular İnvasion is the most Relevant Prognosticator After Radical Nephrectomy for Clinically Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. J Urol, 1997; 158: 45-49.

52- Ayan S, Renal Hücreli Karsinomda Mikroskobik Venöz İnvazyonun Prognostik Değeri: Uzun Dönem Takip. Üroonkoloji Bülteni; 2005(Mart) 1:30-32.

53- Ozer E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Tumor Angiogenesis in Superficial Bladder Cancer. Urol Integr Invest. 2001; 6: 70-78.

54- MacLennan GT, Bostwick DG: Microvessel Density in Renal Cell Carcinoma: Lack of Prognostic Significance.Urology, 1995; 46: 27-30.

55- Wada S, Yoshimura R, Naganuma T, Yoshida N, et al. Thymidine Phosphorylase Levels as a Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. BJU Int. 2003; 91: 105-108.

56- Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L et al. Independent Value of Tumor Size and DNA Ploidy for the Prediction of Disease Progression in Patients with Organ-Confined Renal Cell Carcinoma. Cancer. 2000; 88: 835-843.

57- Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JL. Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) Expression as a Prognostic İndicator for Renal Cell Carcinoma: Comparison With Tumor Grade, Mitotic İndex and Silver-Staining Nucleolar Organizer Region Numbers. J Pathol. 1993; 170: 471-477.

58- Konac E, Önen HI, Sözen S. Üroonkolojide MikroRNA (miRNA)'ların Yeri ve Önemi. Üroonkoloji Bülteni. 2010; 1: 003-013.

59- Green LK, Ayala AG, Ro JY et al. Role of Nücleer Grading in Stage 1 Renal Cell Carcinoma. Uropathology 1989;5: 310-315.

60- Kirkali Z, Yörükoğlu K, Ozkara E, Kazimoglu H, Mungan U. Proliferative Activity, Angiogenesis and Nuclear Morphometry in Renal Cell Carcinoma. Int J Urol. 2001; 8: 697-703.

61- Ronald M. Bukowski, Sylvie Negrier, Paul Elson. Prognostic Factors in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: Development of an International Kidney Cancer Working Group, Clinical Cancer Research. Vol. 10, 2004; 6310–6314.

62- Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV et al. A Systematic Review of Microvascular İnvasion in Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic and Prognostic Variability. Ann Surg Oncol. 2013 Jan; 20(1):325-39.

63- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma.Urology 1998; 51:203–5.

64- Amin MB, Tamboli P. Prognostic İmpact of Histologic Subtyping of Adult Renal Epithelial Neoplasms: an Experience of 405 Cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26:281-91.

65- Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM et al. An Outcome Prediction Model for Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated With Radical Nephrectomy Based on Tumor Stage, Size, Grade and Necrosis: the SSIGN score. J Urol 2002; 168:2395-400.

66- Herve Lang, Veronique Lindner, Marc de Fromont, Vincent Molini. Multicenter Determination of Optimal İnterobserver Agreement Using the Fuhrman Grading System for Renal Cell Carcinoma Assessment of 241 Patients with >15-year follow-up. Cancer. 2005; 103:3.

67- Mondan SK, Cytohistological Study of Clear Cell Carcinoma of Kidney With Special Reference to Nuclear Grading and Tumor Size. Volume 40, 2012; Issue 12; 1083–1087.

68- Behzatoğlu K, Aksoy B, Özkan S ve ark. Renal Hücreli Karsinomlarda Nükleer Grade'in Prognoz ile İlişkisi. Türk Patoloji Dergisi. 1995;11-2:137-139.

69- Kroeger N, Rampersaud EN, Patard JJ et al. Prognostic Value of Microvascular İnvasion in Predicting the Cancer Specific Survival and Risk of Metastatic Disease in Renal Cell Carcinoma: a Multicenter İnvestigation. J Urol. 2012 Feb;187(2):418-23.

70- Zubac DP, Bostad L, Kihl B et al. Organ-confined Clear Cell Renal Cell Carcinoma: The Prognostic İmpact of Microvascular İnvasion, Nuclear Grade and Tumour Size. APMIS Volume 116,2008; Issue 12, 1027–1033.

71- Prakash G, Gautam G. Prognostic Stratification of Renal Cell Carcinoma Using a Pathological Triad of Microvascular İnvasion, Fuhrman's Grade and Tumor Size. Indian J Urol 2007; 23: 482-3.

72- May M, Amissah SB, Kendel F et al. Validation of a Postoperative Prognostic Model Consisting of Tumor Microvascular İnvasion, Size and Grade to Predict Disease-free and Cancer-specific Survival of Patients With Surgically Resected Renal Cell Carcinoma. International Journal of Urology, 2009; 16, 616–621.

73- Dekel Y, Koren R et al. Significance of Angiogenesis and Microvascular Invasion in Renal Cell Carcinoma, Pathology Oncology Research; 2002:129-132.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
ERZURUM

Dr. Ayşe Nur YILMAZ

Dekanlık makamının 12.04.2013 Tarih ve 1566 sayılı yazıları ile gönderilen Patoloji anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Ayşe Nur YILMAZ' a ait "Böbrek Hücreli Kanserlerde Histolojik Alt Tiplerin Klinikopatolojik Özellikleri" isimli tez tarafımızdan incelendi.

Amaç, genel bilgiler, materyal ve metot, bulgular ve tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, doyurucu ve güncel literatür kullanımı ile bu tezin uzmanlık tezi için yeterli olabileceği kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 09.04.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 30.04.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 30.04.2013
Tez Danışmanı :Yrd.Doç.Dr.Sare ŞİPAL
Jüri : Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU
Jüri : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN
Jüri : Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN
Jüri : Prof.Dr. YılmazAKSOY
Jüri : Yrd.Doç.Dr.Sare ŞİPAL

Prof.Dr.Cemal GÜNDOĞDU
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

ERZURUM