

176480

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ  
KARSİNOMLARDA ORTALAMA NÜKLEOL  
HACMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**DR. BÜLENT ÖZGÜR DOKANAKOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2009**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ  
KARSİNOMLARDA ORTALAMA NÜKLEOL  
HACMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BÜLENT ÖZGÜR DOKANAKOĞLU**

## İÇİNDEKİLER

<b>Tablo listesi.....</b>	<b>i</b>
<b>Şekil listesi.....</b>	<b>ii</b>
<b>Grafik listesi.....</b>	<b>iii</b>
<b>Teşekkür.....</b>	<b>iv</b>
<b>Özet.....</b>	<b>1</b>
<b>İngilizce özet.....</b>	<b>3</b>
<b>Giriş ve amaç.....</b>	<b>5</b>
<b>Gereç ve yöntem.....</b>	<b>17</b>
<b>Bulgular.....</b>	<b>19</b>
<b>Tartışma.....</b>	<b>34</b>
<b>Sonuçlar.....</b>	<b>42</b>
<b>Kaynaklar.....</b>	<b>43</b>

## TABLO LİSTESİ

1- Dünya Sağlık Örgütü Renal Hücreli Tümör Sınıflaması.....	8
2- Renal Hücreli Karsinomlarda Fuhrman Derecelendirme Sistemi.....	9
3- Renal Hücreli Karsinom TNM Evreleme Sistemi.....	10
4- Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler.....	11
5- Olguların Fuhrman derecesi ve TNM evresine göre dağılımı.....	19
6- Olguların yaş, cinsiyet, tümör derecesi, evresi ve boyutu ile nüks-metastaz ve sağkalım ilişkisi.....	20
7- Olgularda tümör evrelerinin cinsiyete göre dağılımı.....	20
8- Olgularda tümör evresi ile nüks ilişkisi.....	21

## ŞEKİL LİSTESİ

1- Çalışmadaki ortalama nükleol hacmi ölçümünde kullanılan yöntem düzeneği.....	23
2- Çalışmadaki ortalama nükleol hacmi ölçümünde kullanılan cetvel.....	23
3- Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 1.....	24
4- Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 2.....	24
5- Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 3.....	25
6- Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 4.....	25

## GRAFİK LİSTESİ

1- Cinsiyet ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	26
2- Cinsiyet ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	26
3- Yaş için ROC eğrisi.....	27
4- Yaş ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	27
5- Yaş ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	28
6- Tümör derecesi ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	28
7- Tümör derecesi ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	29
8- Tümör evresi ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	29
9- Tümör evresi ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	30
10- MnV'nin derecelere göre dağılımı.....	30
11- MnV için ROC eğrisi.....	31
12- MnV ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	31
13- MnV ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	32
14- Tümör boyutu için ROC eğrisi.....	32
15- Tümör boyutu ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	33
16- Tümör boyutu ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki.....	33

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı uzmanlık tezi olarak öneren ve her aşamasında destek sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Burçin Tuna'ya, morfometrik yöntemi uygulama aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu'na, her iki öğretim üyesi yanısıra Anabilim Dalı'nın diğer değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Şerefettin Canda, Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Prof. Dr. Aydanur Kargı, Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu, Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu, Prof. Dr. Erdener Özer, Prof. Dr. Özgül Sağol, Doç. Dr. Banu Lebe, Doç. Dr. Sermin Özkal, Doç. Dr. Çağnur Ulukuş, Uzm. Dr. Duygu Gürel, Uzm. Dr. Merih Güray ve Uzm. Dr. Ş. Mehtat Ünlü'ye uzmanlık eğitimim süresindeki emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu süreçte desteklerinden dolayı değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Anabilim Dalımızın tüm çalışanlarına, hasta takiplerine ulaşmam konusundaki yardımlarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı'na ve istatistiksel hesaplamalardaki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı'na teşekkür ederim. Son olarak bu günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme, asistanlığım boyunca ve tezimin hazırlanması süresince gösterdikleri anlayış için sevgili eşim ve kızıma teşekkür ederim.

Dr. B. Özgür Dokanakoğlu  
İzmir, Haziran 2009

## ÖZET

### **Berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda ortalama nükleol hacminin prognostik önemi**

Dr. Bülent Özgür DOKANAKOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ozgur.dokanakoglu@deu.edu.tr

**Amaç ve hipotez:** Renal hücreli karsinomlarda (RHK) bugüne kadar prognozu belirlemede birçok parametre önerilmiş, bunların birçoğu sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu parametrelerden biri olan Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi yaygın olarak kullanılmasına rağmen subjektif bir yöntem olması nedeniyle prognozu belirlemede daha objektif kriterlere dayalı sistemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu çalışmanın amacı berrak hücreli RHK'da nükleer morfometrik bir yöntem olan ortalama nükleol hacminin prognostik önemi olduğu bilinen tümör evresi, derecesi ve diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini ortaya koymak, ayrıca yaşam süresi ile nüks-metastaz gelişim riskini öngörmede belirleyici olup olmadığını saptamaktır.

**Yöntem:** 1990-2003 yılları arasında üniversitemiz hastanesinde nefrektomi uygulanan 64 berrak hücreli RHK olgusunun tümörlü bloklarından hazırlanmış olan 5µm kalınlıkta kesitlerden ışık mikroskopunda 400X'lük büyütmede elde edilen görüntü monitöre yansıtılarak toplam 2320X büyütmede bir görüntü elde edilmiş ve Gundersen ve ark. tanımladığı yöntemle göre ortalama nükleol hacmi (MnV) hesaplanmıştır. İstatistiksel yöntem olarak tek değişkenli Mann-Whitney U testi ve Pearson ki-kare testi, sağkalım analizleri için Kaplan-Meier metodu ve log-rank testi uygulanmıştır. Anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olguların 48'i (%75) erkek, 16'sı (%25) kadındır ve yaş ortalaması 58.2 yıldır. Olguların ortalama takip süresi 53.7 aydır. Olguların 5 yıllık sağkalımı %54.8, genel sağkalımı ise %48.4'tür. Tek değişkenli analizde tanı anındaki yaş, cinsiyet, Fuhrman derecesi, evre, MnV ve tümör boyutu değişkenlerinden evre, MnV ve tümör boyutunun nüks-metastaz ile; cinsiyet, evre, MnV ve tümör boyutunun ise sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. MnV ile Fuhrman derecesi ve evre arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sağkalım süreleri göz önüne alındığında kadınlarla erkeklerin, erken evre ile

ileri evredekilerin, 60 yaş altı ve üstündekilerin, tümör boyutu 5 cm'den küçük ve büyük olanların ve  $MnV \leq 18 \mu m^3$  ve  $> 18 \mu m^3$  olanların yaşam süreleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:**  $MnV$  ile Fuhrman derecesi ve evre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.  $MnV \leq 18 \mu m^3$  olan gruptaki hastaların tümörleri daha düşük dereceli ve daha erken evrededir. Ayrıca bu hastalarda ölüm oranı ve nüks-metastaz gelişme riski daha düşüktür. Ortalama nükleol hacmi hesaplanması tümörün prognozu, derecelendirmesi ve evrelemesine dair önemli bilgiler verebilmektedir. Sadece yaş ve tümör evresi bağımsız prognostik faktör olarak görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Renal hücreli karsinom, nükleer morfometri, ortalama nükleol hacmi, prognoz

## SUMMARY

### **Prognostic significance of nucleolar morphometry in clear cell renal cell carcinoma**

Dr. Bülent Özgür DOKANAKOĞLU

Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Pathology

ozgur.dokanakoglu@deu.edu.tr

**Aim and hypothesis:** Many parameters so far have been suggested in determining the prognosis of renal cell carcinomas (RCC), some of which were associated with survival. Fuhrman nuclear grading system is one of the parameters used in determining prognosis, but because it is a subjective method, new systems with more objective criteria are needed. The aim of this study is to determine the correlation of mean nucleolar volume with the prognostically significant parameters such as nuclear grade, stage and other clinical variables, and in addition to determine its ability to predict survival time and the risk of recurrence-metastasis.

**Method:** Five  $\mu\text{m}$  thick slides were prepared from the tumour containing blocks of 64 clear cell RCC cases who had radical nephrectomy between 1990-2003 at our institution. The images were viewed on a light microscope with X400 magnification and reflected on the monitor with a total of X2320 magnification. The estimation of mean nucleolar volume (MnV) is calculated according to the method described by Gundersen et al. For univariate analysis Mann-Whitney U test and Pearson chi-square tests were used. Kaplan-Meier method with log-rank test was used for survival analysis. For multivariate analysis Cox regression test was used.

**Results:** Seventyfive percent of the cases are men, 25% are women and the mean age at diagnosis is 58.2 years. The mean follow-up time is 53.7 months. The five year survival is 54.8% and overall survival is 48.4%. Of the variables age at diagnosis, gender, Fuhrman grade, stage, MnV and tumour size; stage, MnV and tumour size were associated with recurrence-metastasis; gender, stage, MnV and tumour size were associated with survival. Significant relationship was found between MnV and Fuhrman grade. Considering the survival times; women, cases younger than 60 years of age, cases at low stages, cases with tumour size smaller than 5 cm, and cases with a  $\text{MnV} \leq 18 \mu\text{m}^3$  are living longer than the other groups.

**Conclusion:** There is a significant relationship between MnV and Fuhrman grade. The tumours of the group of patients with  $MnV \leq 18 \mu m^3$  are at a lower stage and grade. The risk of recurrence is lower and survival time is longer for this group. Estimates of mean nucleolar volume can give important information on tumour prognosis, grading and staging. Only age and stage are independent prognostic parameters.

**Key words:** Renal cell carcinoma, nuclear morphometry, mean nucleolar volume, prognosis

## GİRİŞ VE AMAC

Renal hücreli karsinom (RHK) böbreğin en sık görülen malignitesi olup tüm renal parankimal tümörlerin %85'ini oluşturur (1). Ürolojik tümörler içinde prostat ve mesane tümörlerinden sonra üçüncü sırada yer alır. Çocuklarda görülen böbrek tümörlerinin ise %2-6'sını RHK oluşturmaktadır (2). Erişkinlerde görülen tüm solid tümörlerin de yaklaşık %3'ünü oluşturur ve kanserden ölümlerde onuncu sıradadır (1). ABD'de 2008 yılı için yaklaşık 55.000 yeni böbrek tümörü vakası ve böbrek tümörüne bağlı yaklaşık 13.000 ölüm beklenmektedir (3).

Erkek – kadın oranı 3/2 olup erkeklerde onuncu kadınlarda ondördüncü en sık malignitedir (2). En sık 50-70 yaş arasında görülmekle birlikte yenidoğanlarda bile görülebilir (1). 1930'lardan bu yana RHK insidansında belirgin artış görülmektedir. Bu artışta özellikle son birkaç on yılda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak insidental vakaların saptanmasının etkisi olduğu düşünülmekle birlikte sebebi tam olarak açıklanamamaktadır. İnsidansın artmasıyla birlikte sağkalım da artmaktadır, 5 yıllık sağkalım erkeklerde %54 kadınlarda %57'ye kadar çıkmaktadır (1, 2, 4, 5).

RHK olgularının çoğu sporadiktir, sadece %4 kadarı ailesel görülmektedir. Otopsilerin %1.5 kadarında rastlantısal olarak bulunmaktadır (2).

**Etiyoloji:** Sigara içimi RHK'a yol açtığı bilinen en önemli risk faktörüdür. Tüm RHK olgularının %20-30'unun sigara içimine bağlı olduğu düşünülmektedir (6). Günde 20 ya da daha fazla sigara içenlerde, günde 10 ya da daha az sigara içenlere oranla RHK riski daha fazla artmıştır (7). Sigara içilmesinin bırakılmasıyla birlikte RHK riski de zaman içinde azalmaktadır (6).

Obezite diğer önemli bir risk faktörüdür. Vücut-kitle indeksi (VKİ) arttıkça RHK riski de artmaktadır ve genel olarak kilolu kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (8). Obezite ile artmış RHK riski arasında ilişkinin altında yatan patofizyoloji net olmamakla birlikte vücuttaki yağlanmaya bağlı olarak insülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve östrojen düzeylerinde artış ile obezitenin diabet ve hipertansiyon riskini de artırması veya glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akımının yükselmesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (9).

Hipertansiyonun da RHK riskini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna karşılık asıl risk faktörünün hipertansiyonun kendisi mi yoksa antihipertansif tedavi mi olduğu net

değildir (8). Artmış kan basıncı ve yüksek VKİ erkeklerde özellikle uzun dönemde RHK riskini arttırmakta, buna karşılık kan basıncındaki düşüş bu riski azaltmaktadır. Hipertansif kişilerde vücuttaki düzeyleri yükselen bazı anjiogenik ve büyüme faktörlerinin renal karsinogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (10).

Çevresel ve mesleki faktörlerden kadmiyum, asbest, böcek ve tarım ilaçları, bakır sülfat, benzen, benzin, vinil klorid, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, trikloroetilen gibi kimyasal etkenler RHK riskini arttıran diğer bazı faktörlerdir. Alkol, kahve tüketimi, bazı hormonlar, benzin, analjezikler, diüretikler, çay ve radyasyonun RHK üzerine etkisi ise tartışmalıdır (1, 2, 11-15).

Son dönem böbrek yetmezliği hastaları ve dialize bağlı polikistik böbrek hastaları genel popülasyona göre RHK açısından yüksek risk taşımaktadırlar (1, 2). Mekanizması net olmamakla birlikte sebze tüketimi (4) ve düzenli yapılan fiziksel aktivitenin RHK'dan koruyucu etkisi olduğu belirtilmektedir (2, 16).

RHK olgularının büyük bir kısmı sporadik olmasına rağmen bazı olgular belirgin herediter geçiş göstermektedir. RHK riskinin artmış olduğu herediter hastalıklar arasında von Hippel-Lindau hastalığı, herediter papiller renal kanser, herediter leiomyoma-RHK sendromu, ailesel berrak hücreli RHK ve Birt-Hogg-Dube sendromu bulunmaktadır. Bu hastalıkların tümü otozomal dominant geçiş gösterir ve 1, 3, 6, 7, 8, 9, 16 ve 17. kromozomların uzun ya da kısa kollarında bulunan belirli bazı genlerde oluşan mutasyon ya da translokasyonlara bağlı olarak meydana gelirler. RHK ile ilişkili diğer herediter hastalıklar tuberöz skleroz, ailesel papiller tiroid karsinomu ve ailesel renal onkositomadır (1, 2, 6, 8, 17-20).

**Klinik özellikler:** RHK'un klasik bulguları olan yan ağrısı, hematüri ve abdominal kitle triadına artık eskisi kadar sık rastlanmamaktadır. Olguların yarısından fazlası başka bir sebebi aydınlatmak için yapılan radyolojik incelemelerde rastlantısal olarak bulunmaktadır. Semptomatik hastalarda en sık başvuru sebebi %50 olguda görülen hematüridir. Ağrı ve abdominal kitle ise olguların yaklaşık %40'ında bulunur. Yorgunluk, kilo kaybı, ateş, kırıklık ya da varikosel gibi belirli bir hastalığa özgün olmayan semptomlarda görülebilmektedir (6). Hastaların bir kısmında ise paraneoplastik sendromlar görülmektedir. Bunlar metabolik, hepatik, nöromusküler, hematolojik, renal ya da kutanöz sendromlar şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar (21, 22). Semptomatik hastaların %10 kadarında bulgular metastatik hastalığa bağlıdır (19). RHK'lar metastazlarını akciğer (23) başta olmak üzere kemik (24), yumuşak dokular (25), karaciğer (26), deri (27), santral sinir sistemi (28) ve daha az oranda baş-boyun

bölgesi (29), kalp (30), mide (31), mesane (32), safra kesesi (33), pankreas (34) ve vajene (35) yapmaktadır.

**Görüntüleme:** Renal kitlelerin radyolojik incelenmesi hızlı bir şekilde konvansiyonel anjiyografi ve intravenöz ürografiden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) ilerlemiştir. Son yıllarda farklı hastalıklar için uygulanan görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte renal kitlelerin rastlantısal olarak saptanması da artmıştır. Bu kitlelerin büyük kısmı abdominal BT incelemesiyle fark edilmektedir. Saptanan kitlelerin çoğu basit kistlerdir, fakat bazen büyük kitlesel lezyonlara da rastlanmaktadır. Bu gibi durumlarda çoğu zaman tanıyı doğrulayabilmek için yeniden BT çekilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (36). RHK BT görüntülemesinde genelde eksofitik hipervasküler solid kitle olarak görülür. Buna karşın %10-15 olgu ise içi sıvı ile dolu kistik kitle şeklindedir. Multiloküler kistik bir kitlede BT'de tümör içi ya da perinefrik alanda kan bulunması, tümör içinde solid alanların göreceli olarak daha fazla olması, intravasküler yayılım ve uzak metastaz gibi bulguların saptanması bu kitlenin kistik RHK olduğunu düşündüren bulgulardır (37).

Ultrasonografi (USG) renal bir kitlenin kistik ya da solid olduğunun gösterilmesinde önemli bir yöntemdir. Basit kistler anekoik yani siyah renkli olarak görülürler. İyi sınırlı, ince duvarlı ve avaskülerdirler. Kistik bir lezyonun malign olduğunu düşündüren bulgular ise kalın kist duvarı (>2 mm), çok sayıda ve kalın ya da nodüler septasyonlar, irregüler ya da santral kalsifikasyonlar ve Doppler USG'de kist duvarı ya da septasyonlarda akımın görülmesidir. Solid kitleler ise hiperekoik, izoekoik ya da hipoekoik olarak görülebilirler. Solid bir kitlede renkli Doppler USG ile artmış vasküler akımın görülmesi kuvvetli bir şekilde konvansiyonel RHK'ü düşündürür (38).

MRG, iyotlu intravenöz kontrast maddelerin kullanılmasının sakıncalı olduğu hastalarda bu maddeler kullanılmadan renal kitlelerin değerlendirilebildiği bir yöntem olması açısından önemlidir. Diğer avantajları ionize radyasyon içermemesi, multiplanar kesitler sayesinde kitlelerin lokalizasyonunu daha doğru bir şekilde belirlemesi, yumuşak dokuyu daha iyi göstermesi ve kontrast madde olarak kullanılan gadoliniumun nefrotoksisiteye yol açmamasıdır. Nefron koruyucu cerrahi uygulanmış hastaların takibinde de bu özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (36). Solid renal tümörler T1 kesitlerde tipik olarak izointens ya da hafif hipointens, T2 kesitlerde hafif hiperintens görülürler. Basit kistler ise T1 kesitlerde

hipointens, T2 kesitlerde hiperintensirler. Kontrast uygulandıktan sonra kistik ya da solid tümörlerde tutulum olurken benign kistlerde tutulum görülmez (38).

**Histolojik türler:** Dünya Sağlık Örgütünün son sınıflamasına göre RHK histolojik alt türleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Bu sınıflama 1996 yılında Heidelberg'de (39) yapılan sınıflandırma temel alınarak UICC (Union Internationale Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulmuş ve son halini 2002 yılında almıştır (40).

---

### Renal Hücreli Tümörler

---

Berrak hücreli RHK

Multiloküler berrak hücreli RHK

Papiller RHK

Kromofob RHK

Bellini toplayıcı duktus karsinomu

Renal medüller karsinom

Xp 11 translokasyon karsinomları

Nöroblastomla ilişkili karsinom

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom

RHK, sınıflandırılmayan

Papiller adenom

Onkositom

---

**Tablo 1:** Dünya Sağlık Örgütü Renal Hücreli Tümör Sınıflaması (40)

**İmmunohistokimya:** Renal tümörlerin büyük kısmının tanısında hematoksilen-eozin boyalı preparatların incelenmesi yeterli olmaktadır fakat berrak hücreli RHK ile kromofob RHK ya da bunların eozinofilik varyantları ve onkositomlar arasındaki histomorfolojik benzerlikler nedeniyle bunların tanısında immuohistokimyasal yöntemler yardımcı olabilmektedir (41). RHK histolojik alt türlerinde büyük oranda pozitiflik gösteren belirleyiciler berrak hücreli RHK için CD10, RHK belirleyici, epitelyal membran antijeni (EMA), vimentin; papiller RHK için RHK belirleyici, CD10, CD15, alfa-metilaçil-CoA

rasemaz (AMACR); kromofob RHK için sitokeratin 7, sitokeratin 14, EMA, E-kaderin, CD117; toplayıcı duktus karsinomu için ise EMA ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin olarak sayılabilir (42, 43).

**Derecelendirme ve evreleme:** RHK için tümör hücresinin sitoplazmik ve/veya yapısal özelliklerine dayanan çok sayıda derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir (44). Tek başına nükleer morfolojiye dayanan derecelendirme sistemini ise ilk olarak 1971 yılında Skinner ve ark. (45) önermiş, bu sistem 1982 yılında Fuhrman ve ark. (46) tarafından daha basitleştirilerek Avrupa ve Amerika'da en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi olmuştur (47). Bu sistemin bu kadar yaygın kullanılması ve kabul görmesinin ana sebebi basit olması ve diğer patolojik değişkenlerle olan kanıtlanmış korelasyonudur. Fuhrman derecelendirme sistemi nükleer boyut, morfoloji ve nükleol belirginliği olup olmamasına dayanan 4 dereceli bir sistemdir ve nükleer derece tümör içindeki en yüksek dereceli alana göre verilir. Buna karşılık minimum ne kadarlık bir alanın yeterli olacağına standardizasyonu belirlenmemiştir (48). Sistemin özellikleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Fuhrman derecelendirme sisteminin berrak hücreli RHK'larda prognozu belirlemede etkinliği iyi tanımlanmış olmakla birlikte papiller ve kromofob RHK'daki etkinliği tartışmalıdır (49, 50).

Derece	Özellik
1	Nükleus küçük (10 µm), yuvarlak, nükleol belirsiz ya da yok
2	Nükleus büyük (15 µm), hafif düzensiz, nükleol kolayca görülebiliyor
3	Nükleus daha büyük (20 µm), çok düzensiz, nükleol büyük ve belirgin
4	Nükleus biçimsiz ve multilobule (>20 µm), nükleol belirgin

**Tablo 2:** Renal Hücreli Karsinomlarda Fuhrman Derecelendirme Sistemi (46)

AJCC ve UICC işbirliğiyle oluşturulan TNM evreleme sistemi klinik olarak en sık kullanılan sistemdir. Geçtiğimiz yıllar içinde birkaç kez değişikliğe uğrayan bu sistem en son olarak 2002 yılında güncellenmiştir (51) (**Tablo 3**). Mükemmel bir sistem olmamakla birlikte raporlamada üniformite sağlanması açısından önerilmektedir (52).

Evre	T-Primer Tümör	N-Lenf Nodu	M-Uzak Metastaz
0	Primer tümör kanıtı yok	LN metastazı yok	Uzak metastaz yok
1	a-Tümör çapı 4 cm ya da daha küçük, böbreğe sınırlı b-Tümör çapı 4 cm'den büyük 7 cm'den küçük, böbreğe sınırlı	Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz	Uzak metastaz var
2	Tümör çapı 7 cm'den büyük, böbreğe sınırlı	Birden fazla bölgesel lenf noduna metastaz	
3	a-Tümör direk olarak adrenal bez ya da perinefrik yağ dokuya invaze b-Tümör makroskopik olarak renal ven ya da diafram altındaki vena kavaya invaze c-Tümör makroskopik olarak diafram üzerindeki vena kavaya ya da vena kava duvarına invaze		
4	Tümör Gerato fasyasının ötesine yayılmış		

**Tablo 3:** Renal Hücreli Karsinom TNM Evreleme Sistemi (51)

**Prognostik faktörler:** Prognostik faktörler RHK'un nasıl bir klinik ve biyolojik davranış göstereceğini belirlemede faydalıdır. Tümör evresi RHK'da sağkalımı belirlemede kullanılan en önemli faktördür (4). Evreleme sistemlerinin prognozu belirlemede tek başına yeterli bilgiyi sağlayamaması araştırmacıları bu sistemle bir arada ya da tek başına kullanılacak farklı prognostik belirleyiciler bulmaya yöneltmiştir. Tümörün nükleer derecesi, histolojik alt türü, tümör nekrozu, nükleer morfolometri, performans durumu gibi diğer bazı parametrelerde prognozu belirlemede kullanılmaktadır. RHK için bilinen prognostik faktörler **Tablo 4**'te gösterilmiştir (53, 54).

<b>Prognostik Faktörler</b>	
<b>Anatomik</b>	Tümör boyutu Perinefrik yağ doku ya da renal sinüs invazyonu Adrenal bez yayılımı Venöz yayılım Lenf nodu metastazı Uzak metastaz
<b>Klinik-</b>	Performans durumu (Karnofsky, ECOG)
<b>Laboratuvar</b>	Lokalize semptomlar Sistemik semptomlar Anemi Hiperkalsemi Artmış serum ALP, CRP, ESR
<b>Histolojik</b>	Nükleer derece Histolojik alt tür Sarkomatoid özellikler Nekroz Vasküler invazyon Toplayıcı sistem invazyonu
<b>Moleküler</b>	Hipoksi-indükleyici faktörler (CA-IX, CA-XII, HIF, VEGF) Ko-stimülatör moleküller (B7-H1, B7-H3) Hücre siklus düzenleyicileri (p53, Bcl-2, PTEN) Adezyon molekülleri (EpCAM/KSA, EMA, E-cad) Diğer faktörler (Ki-67, Survivin, CD44, PCNA)
<b>Diğer</b>	DNA ploidi Nükleer morfometri

**Tablo 4:** Renal Hücreli Karsinomda Prognostik Faktörler (53, 54)

**Tümör evresi:** RHK'da tümörün anatomik olarak yaygınlığını belirleyen TNM, en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Tümörün evresi yükseldikçe sağ kalım anlamlı ölçüde azalmaktadır (55). Son TNM evrelemesine göre tümör boyutu kuvvetli bir prognostik belirleyicidir. 2002 yılında revize edilen bu sınıflamada T1 kategorisi 4 cm'e kadar olan tümörler için T1a, 4 cm'den büyük 7 cm'den küçük tümörler için ise T1b olarak iki alt gruba ayrılmıştır (56). Özellikle 4 cm'den küçük ve asemptomatik hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'ı aşmaktadır (53). Organa sınırlı ve 7 cm'den büyük tümörler için renal kapsül ya da toplayıcı sistem invazyonunun kötü prognostik faktörler olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın TNM sisteminde yer almamaktadır (57, 58). Perinefrik yağ dokuya invazyon durumunda 5 yıllık sağkalımda %10-20 arasında düşüş olduğu bildirilmektedir. RHK'da aynı tarafta adrenal bez invazyonu %1-5 oranında görülür ve kötü prognostik faktördür (53). Son

TNM'de perinefrik yağ doku invazyonu ile aynı kategoriye alınmış olmasına rağmen bazı araştırmacılar adrenal bez invazyonunun perinefrik yağ doku tutulumundan daha kötü prognostik gösterge olduğunu ve bu sebeple pT4 olarak evrelendirilmesi gerektiğini önermektedirler (59). Renal ven ve vena kava inferior tutulumunun genel olarak kötü prognostik faktörler olduğu kabul edilmekle birlikte bazı çalışmalarda pT3b olgularda tek başına renal ven tutulumunun, tek başına vena kava inferior tutulumuna göre daha iyi prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir (60). Bununla birlikte bu olgularda adrenal bez ya da perinefrik yağ doku tutulumunda bulunması durumunda prognoz çok daha kötüleşmektedir (61). Lenf nodu invazyonu da prognozu kötü yönde etkileyen bir durumdur ve sağ kalım süresini azaltır. Fakat bu hastalarda lenf nodu disseksiyonunun faydalı olup olmadığı konusu net değildir (53). Metastatik hastalığı olanlarda prognoz kötüdür ve ortalama sağkalım 8 aydır. Metastatik hastalık durumunda sağkalım, akciğer metastazlarında daha iyi bir seyir gösterse de metastaz yerine değil, daha çok tümörün biyolojik agresif davranışına bağlı görünmektedir (55). Bu hastalarda adjuvan tedavilerle prognozun düzeltilmeye çalışılmasına karşın genel sağkalım süresinde belirgin bir iyileşme sağlanamamaktadır (62).

**Klinik bulgu ve semptomlar:** 1997 yılında UICC ve AJCC birlikteliğinde gerçekleştirilen uzlaşma çalışmasında hastalığın ortaya çıkış semptomlarının kuvvetli prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir. Bu faktörler arasında en belirgin olanlar semptomatik hastalık, %10'dan fazla kilo kaybı ve düşük performans durumudur. Bunlara ek olarak hematüri yada ağrı gibi herhangi bir klinik bulgu ya da semptom varlığı durumunda prognoz asemptomatik hastalardan belirgin olarak daha kötüdür. Semptomatik hastalarda 5 yıllık sağ kalım %62.5 iken tesadüfen saptanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %85'lere çıkmaktadır (53).

**Laboratuvar değerleri:** RHK'da kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen parametreler eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması, hiperkalsemi, anemi ve alkalin fosfataz yüksekliğidir (53, 63). Plazma fibronektin yüksekliği, trombositoz ve serum ferritin düzeyi yüksekliğinin prognoza etkisi henüz net olmamakla birlikte kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (64-66).

**Tümör tipi:** RHK'da yapılan çalışmalar farklı alt türlerin farklı prognozları olduğunu göstermektedir (67). Alt tipler arasında en sık görüleni %60-65 ile berrak hücreli RHK'dur. Genel olarak prognozunun papiller ya da kromofob RHK'a göre daha kötü olduğu kabul edilmekle birlikte sistemik tedaviye daha iyi yanıt verir. 5 yıllık sağ kalım %70 civarındadır

(52, 67-69). Papiller RHK %18.5 ile ikinci sıklıkta görülür. Sıklıkla multifokal ve bilateraldir. Histolojik olarak tip 1 ve tip 2 olarak iki alt gruba ayrılır. Berrak hücreli RHK'dan daha az agresif seyirli olup 5 yıllık sağ kalım %85 civarındadır (52, 70, 71). Kromofob RHK'un görülme sıklığı %5 olup renal epitelyal tümörler içinde üçüncü sıklıktadır. Prognozu berrak hücreli RHK'a göre daha iyi olup papiller RHK ile benzerdir. Farklı çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %81-90 olarak bildirilmektedir (68, 71-73). Toplayıcı duktus karsinomu tüm RHK'lar içinde %1'den az görülür fakat agresif seyirlidir, erken dönemde sistemik metastaz yapar ve uzun dönem sağ kalım nadirdir. Renal medüller karsinom, toplayıcı duktus karsinomunun daha agresif seyirli bir varyantı olarak kabul edilmektedir, daha erken yaşlarda görülür ve prognozu oldukça kötüdür (53, 68). Sarkomatoid (iğsi hücreli) morfoloji farklı RHK alt türlerinde görülebilen bir değişiklik olup tek başına ayrı bir tümör tipi değildir. RHK'ların %2-8'inde görülür. Ortalama yaşam süresi bir yıldan azdır ve tümör içindeki sarkomatoid komponentin oranı prognozu belirlemede önemlidir (53, 74, 75). Multiloküle kistik RHK çok sayıda değişik boyutta kistlerden oluşan ve çevre böbrek dokusundan fibröz bir kapsülle ayrılan düşük dereceli bir RHK türüdür. Prognozu oldukça iyi olan bu tümörün literatürde bulunan 50 olguda uzak metastaz yapmadığı bildirilmektedir. Diğer bir düşük dereceli RHK türü olan musinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomda iyi prognozlu olup sadece bir olguda metastaz bildirilmiştir (68, 69).

**Nükleer derece:** Fuhrman derecelendirme sistemi nükleer boyut, morfoloji ve nükleol belirginliği olup olmamasına dayanan 4 dereceli bir sistemdir (46). Fuhrman kendi çalışmasında sağ kalım açısından hastaları iyi prognozlu grup (Derece 1), kötü prognozlu grup (Derece 4) ve bu iki grup arasında bir prognoza sahip grup (Derece 2 ve 3) olmak üzere üçe ayırmıştır (44). Fuhrman derecelendirme sisteminin bağımsız prediktif rolü pek çok çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte derece sayısını üçe ya da ikiye indirerek benzer klinik gidişli tümörleri aynı derece içinde kümelemenin daha etkin olacağı bildirilmektedir (74, 76). Farklı çalışmalarda derece göz önüne alınarak sıralandığında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları derece 1 için %50-100, derece 2 için %30-94, derece 3 için %10-80 ve derece 4 için %9-66 arasında değişmektedir (44). Değerler arasında bu kadar büyük farklılıklar olması bu sistemin zayıf noktaları bulunmasından kaynaklanmaktadır. Gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumun genel olarak orta derecede olması, aynı tümör içinde farklı dereceli alanların bulunabilmesi ve dokunun fiksasyonunun iyi olmadığı durumlarda nükleer dereceyi belirlemede zorluklar yaşanabilmesi bu sistemin en belirgin zayıflıkları olarak göze çarpmaktadır (44, 47, 48, 76).

Genel olarak bu sistemin tüm RHK türleri için kullanılabileceği belirtilse de, papiller RHK ve kromofob RHK'da kullanımın uygun olmadığını bildiren yayınlar vardır (49, 50).

**Nükleer morfometri:** Derecelendirme sistemleri genel olarak prognozu belirlemede başarılı olmakla beraber subjektif olmaları nedeniyle gözlemciler arası ya da gözlemci içi uyumları düşüktür. Bu yüzden prognozu belirlemede daha nesnel temellere dayalı sistemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (77). Bu amaçla kullanılan nükleer morfometrik ve stereolojik yöntemler mesane, over, meme, larinks, kolorektal ve mide tümörleri gibi değişik tümör tiplerinde prognozu belirlemede anlamlı sonuçlar sağlamıştır (78-88). Nükleer morfometrinin RHK'da prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ilk gösteren Tosi ve ark. olmuştur. Yaptıkları çalışmada ortalama nükleer alan (MNA) ve nükleus şeklini değerlendirmişler ve MNA'nın sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (89). Daha sonraları yapılan pek çok çalışma da nükleer morfometrik ölçümlerin prognostik belirleyiciler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (90-94). Bu çalışmalar içinde en çok değerlendirilen parametreler nükleer alan ve şekil ile ilgili olan parametrelerdir. Bunlardan başka ortalama nükleer hacim, nükleolar alan ve nükleolün ultrastrüktürel özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmış, kimisinde benzer sonuçlar elde edilmiş (95, 96) kimisinde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmamıştır (97).

**Diğer prognostik faktörler:** Nekroz özellikle yüksek evreli tümörlerde sıkça karşılaşılan bir bulgu olmasına karşın çoğu çalışmada üzerinde fazlaca durulmamış ve prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir. Bazı çalışmalarda ise nekrozun kötü prognostik faktör olduğu ve nekroz bulunan olgularda 5 yıllık sağ kalımın %25'lere kadar düştüğü gösterilmiştir (98). Özellikle berrak hücreli ve kromofob RHK'da nekroz bulunması daha agresif klinik seyirle ilişkilidir (74).

RHK'da genç yaşın bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Özellikle erken evre RHK'larda genç hastaların daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren yayınlar (99, 100) olmakla birlikte yaşlı hastalarla aynı prognoza sahip olduğunu (101, 102) ya da genç hastalarda nüks riskinin daha yüksek olduğunu (103) bildiren yayınlar da vardır.

Cinsiyetin prognoz üzerine etkisi de tartışmalı konulardan biri olmakla beraber berrak hücreli RHK kadınlarda genel olarak daha düşük evrede olup prognozları erkeklerden daha iyidir (104).

Mikroskopik venöz invazyon varlığı metastazı olmayan düşük evreli hastalarda prognozünü kötüleştiren bir faktör olmasına karşılık daha ileri evredeki ya da metastazı olan hastalarda prognozu değiştirmemektedir (105).

Son zamanlarda potansiyel prognostik değeri olan pek çok molekül üzerinde çalışılmaktadır. Bu moleküller tümöre özgü proteinler, malign hücrelerle ilişkili non-spesifik ya da hücreye özgü bazı moleküller ve immunojenik tümör antijenleri gibi değişik yapı ve fonksiyonları olan moleküllerdir (106). Karbonik anhidraz 9 (CA-IX) hipoksi durumunda intraselüler ve ekstraselüler pH regülasyonunda rol alan ve üzerinde en çok çalışılmış olan RHK ile ilişkili antijendir (104, 107). Periferik kanında CA-IX tespit edilen hastalarda prognozun diğer hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (108). Ki-67 ve p53 hücreyel proliferasyonla ilişkilidir ve RHK'da kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). Vimentinin de RHK'da kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayımlar bulunmaktadır (110). PTEN hücreyel migrasyon, proliferasyon ve apoptozun düzenlenmesinde rol alan bir fosfatazdır ve her ne kadar PTEN mutasyonu RHK'da ender olarak görülse de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (111, 112). CD44, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde rol alan bir transmembran glikoproteinidir, CD44 ve izoformlarının denovo ekspresyonu bazı tümörlerde agresif davranışla ilişkilidir (113, 114). Konvansiyonel RHK'da CD44 ekspresyonunun hastalığın progresyonu ve sağ kalımla ilişkili olduğu ve kuvvetli bir prognostik parametre olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (106). Bunlara ek olarak COX-2 (115, 116), aquaporin 1 (117), ısı-şok protein-27 (118) ve Rho/CROCK (119) gibi bazı molekül ve gen ürünlerinin de prognoza etkileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

**Tedavi:** Lokalize RHK'un ana tedavisi cerrahidir (6). Buna karşın hastaların %30'u metastatik hastalıkla başvurur ve %30 kadar hastada ise cerrahi tedaviye rağmen ileride metastaz gelişir (120).

Lokalize RHK'da uzun yıllar boyu cerrahi yöntem olarak açık radikal nefrektomi tercih edilmekteyken son 20 yılda görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasına bağlı olarak daha küçük lezyonlarında saptanmasıyla birlikte parsiyel nefrektomi uygulanması yaygınlaşmıştır (121). Açık ve laparoskopik radikal nefrektomiden farklı olarak nefron koruyucu cerrahi metodlar olan açık parsiyel nefrektomi (122), laparoskopik parsiyel nefrektomi (123), robotik parsiyel nefrektomi (124), kriyocerrahi, radyofrekans ablasyon ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) da son yıllarda uygulanmakta olan diğer yöntemlerdendir (121).

Metastatik RHK'un tedavisi sorun teşkil etmektedir çünkü tümör konvansiyonel sitotoksik tedaviye son derece dirençlidir ve bu hastaların 5 yıllık sağkalımları %2'den azdır (125). Bu hastalara uygulanan interlökin-2 (IL-2) ve/veya interferon-alfa (INF- $\alpha$ ) gibi sitokinlere dayalı tedavilerle %10-20 arası başarı sağlanmış olmakla birlikte bu tedavi yöntemlerinin genel klinik değeri sınırlıdır. Son yıllarda RHK'un genetik ve moleküler özelliklerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bunun reseptörleri (VEGFR) ve ilişkili yollara etki edecek yeni moleküller geliştirilmeye başlanmıştır (120). Bu moleküllerden VEGFR inhibitörleri olan sunitinib, sorafenib ve mTOR inhibitörü olan temsirolimus Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi FDA tarafından, VEGF antikoru olan bevacizumab (125) ise Avrupa İlaç Ajansı EMEA tarafından onaylanarak metastatik RHK tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (62). Pazopanib, semaxanib, vatalanib, axitinib ve AZD2171 gibi diğer VEGFR inhibitörleri henüz faz 2 ve faz 3 deneme aşamalarında olup araştırmalar devam etmektedir (120).

Bu çalışmanın amacı berrak hücreli RHK'da nükleer morfometrik yöntemle ortalama nükleol hacminin prognostik önemi olduğu bilinen tümör evresi, derecesi ve belirlenen diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırmak, yaşam süresini ve nüks-metastaz gelişim riskini öngörmeye belirleyici olup olmadığını saptamaktır.

## GEREC VE YÖNTEM

Çalışmamıza üniversitemizde 1990-2003 yılları arasında nefrektomi uygulanan ve berrak hücreli RHK tanısı alan 86 olgudan tümörlü bloklarına ve/veya kesitlerine ulaşılabilen 64 hasta dahil edildi. Tüm olgular tümör dereceleri için Fuhrman dereceleme sistemine (46), pT evreleri için AJCC/TNM 2002 sistemine (51) göre tekrar incelendi ve güncel bilgilere göre evre ve derece değişiklikleri yapıldı (BÖD). Olguların yaş, cinsiyet, takip süreleri ve sağ kalımları ile ilgili bilgiler hasta takip dosyalarından elde edildi.

Tüm olgular için tümörü örnekleyen %10 formalinde fikse edilmiş parafine gömülü bloklardan hazırlanmış olan 5µm kalınlıkta kesitler kullanıldı. Bu kesitlerden ışık mikroskopunda 400X'lük büyütmede elde edilen görüntü bununla bağlantılı kamera ile monitöre yansıtılarak toplam 2320X büyütmede bir görüntü elde edildi. Ölçüm Gundersen ve ark. larının nükleus için tanımladığı yöntem (126) nükleol için değiştirilerek yapıldı. Tümörü örnekleyen ilk alan monitörde sabitlenip çizgiler ve noktaların temsil ettiği test sistemini içeren saydam monitöre yerleştirildi (Şekil 1). Bunun üzerine yine saydam bir yön bulucu ve onun üzerine de 17.5 mm uzunlukta, 1 ile 15 arası numaralandırılmış olan cetvel (I) konuldu (Şekil 2). Çizgiler üzerinde sabit kalmak koşulu ile her nükleole çarpan noktaya cetvel yerleştirilerek nükleolun uzunluğu ölçüldü. Önceden hazırlanmış 15 birime kadar değerlerin bulunduğu çizelgeye bu uzunluklar not edildi. Her olguda 50 hücre sayıldı. Sonuçlar çizelgedeki her birime (Ω) karşılık gelen nükleol sayısı ile o birim için önceden belirlenmiş olan ortalama volüm çarpılarak (Σ) elde edildi.  $l_0$ 'ı elde etmek için Σ toplamı Ω toplamına bölündü. Ortalama nükleol hacmi (MnV) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$l_0 = \frac{\Sigma}{\Omega}$$

$$MnV = \frac{\pi}{3} \cdot \left( \frac{17,5 \cdot 1000}{3 \cdot 2320} \right)^3 \cdot l_0$$

İstatistiksel işlemler SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile bilgisayarda yapıldı. Tüm hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin yüzde değerleri alındı. Yaş, cinsiyet, Fuhrman derecesi, TNM evresi, tümör boyutu ve ortalama nükleol hacimlerinin ortancaları arasında nüks-metastaz ve sağkalım açısından anlamlı fark olup olmadığını

belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde eşik değeri belirlemek için ROC (receiver operating characteristics) eğrisi elde edildi. Sağ olma durumunu etkileyen kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını belirlemek için Pearson ki-kare testi uygulandı. Beklenen gözlerden herhangi birinin beşten küçük olduğu durumlarda Fisher ki-kare testi değerlendirmeye alındı. Sağkalımı etkilediği düşünülen tüm değişkenlerin Kaplan-Meier sağkalım eğrileri hazırlandı ve log-rank testi ile analiz edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli analiz (Cox regresyon analizi) ile değerlendirildi. Değerlendirme sonuçlarına göre 0.05'e eşit veya küçük olasılık katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p \leq 0.05$ ).

Spearman korelasyon testi ile iki sayısal değişken arasında doğrusal ilişki olup olmadığı araştırıldı. Bağlantı katsayısı değeri ( $r$ ) 0-0.25 arasında ise hiç ilişki yok ya da zayıf ilişki; 0.26-0.50 arasında ise zayıf-orta derece ilişki; 0.51-0.75 arasında ise iyi derecede ilişki; 0.76-1.00 ise çok iyi derecede ilişki olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmamızda incelenen 64 olgunun 48'i (%75) erkek, 16'sı (%25) kadın olup erkek/kadın oranı 3/1'dir. Olguların yaşları 29-80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $58.22 \pm 10.98$ 'dir. Takip süreleri 1-204 ay arasında değişmektedir ve ortalama takip süresi 53.69 aydır. Otuz dokuz (%60.9) hastada takip süresi içinde nüks-metastaz izlenmemiştir. Yirmi beş (%39.1) hastada takip süresi içinde nüks-metastaz gelişmiş olup nüks-metastaz gelişen hastaların 21'i (%84) ölmüştür. Takip süresi sonunda olguların 29'u (%45.3) sağ iken 33 (%51.6) olgu ölmüştür. İki (%3.1) olgunun sağ ya da ölü olduğu bilgisine ulaşılamamıştır. Olguların 5 yıllık sağkalımı %54.8, genel sağkalımı ise %48.4'tür.

Olgular pT evrelerine göre değerlendirildiğinde 10 olgu pT1a (%15.6), 25 olgu pT1b (%39.1), 11 olgu pT2 (%17.2), 9 olgu pT3a (%14.1), 5 olgu pT3b (%7.8) ve 4 olgu pT4 (%6.3) olarak bulunmuştur. Evresi pT3c olan olgu bulunmamıştır.

Fuhrman derecelendirme sistemine göre değerlendirildiğinde 7 (%10.9) olgu derece 1, 32 (%50) olgu derece 2, 21 (%32.8) olgu derece 3 ve 4 (%6.3) olgu ise derece 4 olarak bulunmuştur (Şekil 3-6). Olguların Fuhrman derecesi ve pT evresine göre dağılımı **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

<b>Evre</b>	<b>pT1a</b>	<b>pT1b</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3a</b>	<b>pT3b</b>	<b>pT4</b>	<b>Toplam</b>
<b>Derece</b>							
<b>D1</b>	1	5	1	-	-	-	7
<b>D2</b>	7	15	5	2	1	2	32
<b>D3</b>	2	5	4	5	3	2	21
<b>D4</b>	-	-	1	2	1	-	4
<b>Toplam</b>	10	25	11	9	5	4	64

**Tablo 5:** Olguların Fuhrman derecesi ve TNM evresine göre dağılımı

Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki araştırıldığında Fuhrman derecesi ile evre arasında pozitif yönlü orta derecede ( $r=0.433$ ,  $p<0.001$ ), Fuhrman derecesi ile MnV arasında pozitif yönlü iyi derecede ( $r=0.543$ ,  $p<0.001$ ); MnV ile tümör evresi arasında pozitif yönlü

orta derecede ( $r=0.457$ ,  $p<0.001$ ) ve tümör boyutu ile evre arasında pozitif yönlü iyi derecede ( $r=0.660$ ,  $p<0.001$ ) doğrusal ilişki olduğu izlenmiştir.

Tanı anındaki yaş, cinsiyet, Fuhrman derecesi, evre ve tümör boyutu değişkenlerinden evre ve tümör boyutunun nüks-metastaz ile; cinsiyet, evre ve tümör boyutunun ise sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Özellik	Nüks-metastaz	Sağkalım
Yaş	0.951	0.164
Cinsiyet	0.187	0.009*
Fuhrman Derecesi	0.060	0.340
TNM Evresi	0.001*	0.001*
Tümör Boyutu	0.010*	0.021*

\* $p\leq 0.05$ , istatistiksel olarak anlamlı ilişki

**Tablo 6:** Olguların yaş, cinsiyet, tümör derecesi, evresi ve boyutu ile nüks-metastaz ve sağkalım ilişkisi

Kadın hastalardan 15'i (%93.8) erken evre (pT1a/b ve pT2), 1'i (%6.3) ileri evre (pT3a/b ve pT4); erkek hastalardan ise 31'i (%64.6) erken evre, 17'si (%35.4) ileri evrededir (Tablo 7). Tanı anında kadın hastalar anlamlı olarak daha erken evrededirler ( $p=0.027$ ).

	Kadın	Erkek	Toplam
Erken evre (pT1a/b-pT2)	15	31	46
İleri evre (pT3a/b-pT4)	1	17	18
Toplam	16	48	64

**Tablo 7:** Olgularda tümör evrelerinin cinsiyete göre dağılımı

Beş yıllık ve genel sağ kalım sırasıyla kadın hastalarda %75 ve %75 iken, erkek hastalarda %47.8 ve %39.1'dir. Kadın hastalarda sağkalım erkek hastalara göre anlamlı olarak

daha yüksektir ( $p=0.040$ ) (Grafik 1), buna karşılık 5 yıllık sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (Grafik 2).

Olgular ROC eğrisine göre değerlendirildiğinde yaş için eşik değer 60 olarak saptanmıştır (Grafik 3) (eğri altında kalan alan  $[A]=0.604$ , duyarlılık= $\%53.1$ , özgüllük= $\%33.3$ ). Olguların 38'i ( $\%59.4$ ) 60 yaş ve altında, 26'sı ( $\%40.6$ ) ise 60 yaş üstündedir. Beş yıllık ve genel sağkalım  $\leq 60$  yaş olan olgularda  $\%68.4$  ve  $\%57.9$ ;  $> 60$  yaş olan olgularda ise  $\%33.3$  ve  $\%33.3$ 'tür. Hem genel sağkalım hem de 5 yıllık sağkalım süreleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.008$ ,  $p=0.003$ ) (Grafik 4-5).

Fuhrman nükleer derecesi ile nüks-metastaz ya da sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fuhrman derece 1 olgularda sağkalım  $\%42.9$ , derece 2 olgularda  $\%54.8$ , derece 3 olgularda  $\%40$  ve derece 4 olgularda  $\%25$ 'tir (Grafik 6). Beş yıllık sağkalımlar ise Fuhrman derece 1 için  $\%42.9$ , derece 2 olgularda  $\%61.3$ , derece 3 olgularda  $\%45$  ve derece 4 olgularda  $\%50$ 'dir (Grafik 7). Tümör derecesi ile 5 yıllık ve genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Olgular tümörün böbreğe sınırlı olma durumuna göre erken evre (pT1a, pT1b ve pT2) ve ileri evre (pT3a, pT3b ve pT4) olarak gruplandırılmıştır. Takip süresi boyunca erken evredeki olguların 12'sinde ( $\%26.1$ ), ileri evredeki olguların ise 13'ünde ( $\%72.2$ ) nüks-metastaz ortaya çıkmıştır (Tablo 8). Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ).

	Nüks var	Nüks yok	Toplam
Erken evre (pT1a/b-pT2)	12	34	46
İleri evre (pT3a/b-pT4)	13	5	18
Toplam	25	39	64

**Tablo 8:** Olgularda tümör evresi ile nüks ilişkisi

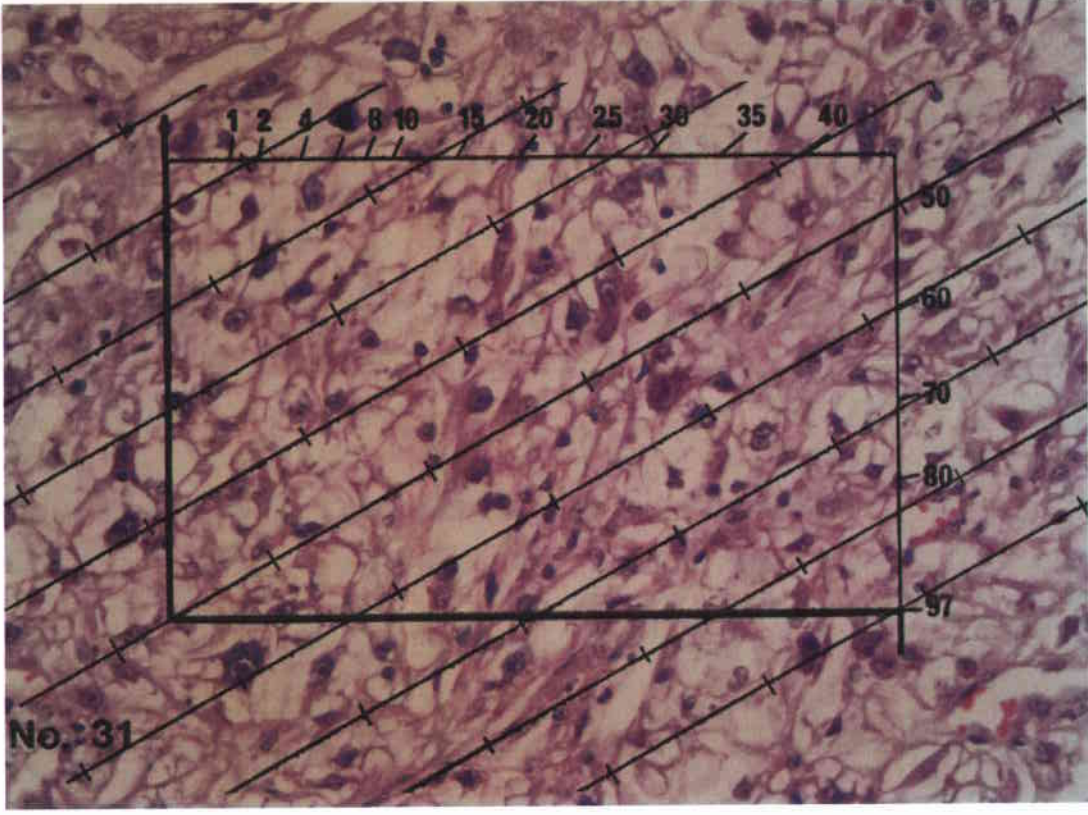
Genel sağkalım erken evredeki olgularda  $\%61.4$ , ileri evredeki olgularda  $\%16.7$  olarak bulunmuştur (Grafik 8). Beş yıllık sağkalımlar ise erken evrede  $\%65.9$ , ileri evrede ise  $\%27.8$ 'dir (Grafik 9) ve tümör evresi ile 5 yıllık ve genel sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.002$ ,  $p=0.009$ ).

Olguların ortalama nükleol hacimleri (MnV)  $6.34 \mu\text{m}^3$  ile  $66.26 \mu\text{m}^3$  arasında değişmekte olup ortalama değer  $18.66 \mu\text{m}^3$ 'tür. Ortalama nükleol hacmi derece 1 olgularda  $7.01 \mu\text{m}^3$  ile  $15.52 \mu\text{m}^3$  arasında; derece 2 olgularda  $6.34 \mu\text{m}^3$  ile  $66.26 \mu\text{m}^3$  arasında; derece 3 olgularda  $8.51 \mu\text{m}^3$  ile  $58.75 \mu\text{m}^3$  arasında; derece 4 olgularda ise  $12.18 \mu\text{m}^3$  ile  $52.07 \mu\text{m}^3$  arasında değişmektedir. Derece 1, 2, 3 ve 4 için MnV ortalamaları ise sırasıyla  $10.09 \mu\text{m}^3 \pm 1.13$ ,  $15.19 \mu\text{m}^3 \pm 1.91$ ,  $24.24 \mu\text{m}^3 \pm 3.14$  ve  $32.21 \mu\text{m}^3 \pm 9.09$ 'dur. Ortalama nükleol hacimlerinin derecelere göre dağılımı **Grafik 10**'da gösterilmiştir. MnV ile Fuhrman derecesi, TNM evresi, nüks-metastaz ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.047$ ).

Olgular ROC eğrisine göre değerlendirildiğinde MnV için eşik değer  $18 \mu\text{m}^3$  olarak saptanmıştır (Grafik 11) ( $A=0.647$ , duyarlılık=%43.8,  zg ll k=%16.7). MnV değeri  $\leq 18 \mu\text{m}^3$  olan olgu sayısı 45 (%70.3),  $> 18 \mu\text{m}^3$  olan olgu sayısı ise 19 (%29.7)'dur. MnV değeri  $18 \mu\text{m}^3$  e eşit ve daha küçük olan olgularda sağkalım oranı %58.1 iken  $18 \mu\text{m}^3$  den büyük olanlarda bu oran %26.3'tür ve MnV ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0.04$ ) (Grafik 12). MnV değeri  $\leq 18 \mu\text{m}^3$  olan olgularda 5 yıllık sağkalım %62.8, MnV değeri  $> 18 \mu\text{m}^3$  olan olgularda ise %36.8'dir (Grafik 13). Bu iki grubun 5 yıllık sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Olguların tümör çapı 2 cm ile 15 cm arasında değişmekte olup ortalama  $6,55\pm 2.9$  cm'dir. Olgular ROC eğrisine göre değerlendirildiğinde tümör boyutu için eşik değer 5 cm olarak saptanmıştır (Grafik 14) ( $A=0.671$ , duyarlılık=%84.4,  zg ll k=%60). Beş yıllık ve genel sağkalım oranları tümör boyutu  $\leq 5$  cm olan olgularda sırasıyla %69.2 ve %65.4;  $> 5$  cm olan olgularda ise sırasıyla %44.4 ve %36.1'dir. Bu iki grup arasında genel sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.034$ ) (Grafik 15), fakat 5 yıllık sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı değildir (Grafik 16). Olgular ayrıca TNM evreleme sistemindeki pT1a/pT1b eşik değeri olan 4 cm ve pT1b/pT2 eşik değeri olan 7 cm'e göre de gruplandırılıp nüks-metastaz ve sağkalımlar açısından değerlendirilmiş, fakat anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

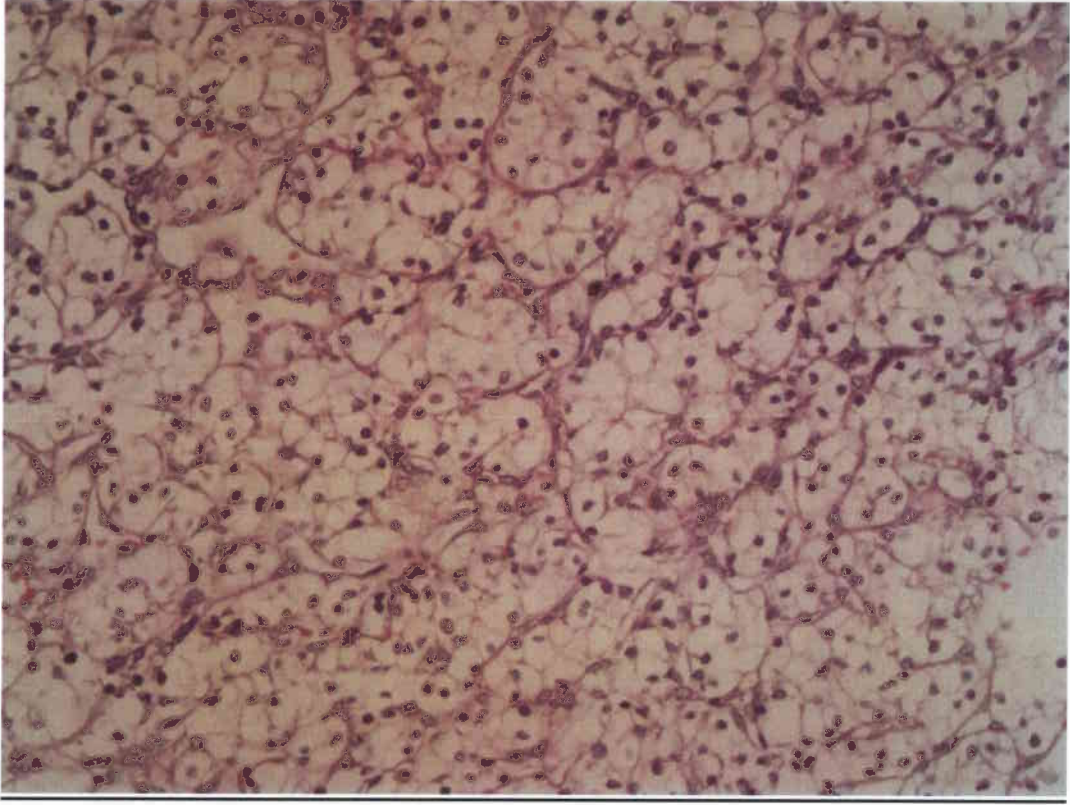
Sağkalım analizinde anlamlı bulunan parametreler olan cinsiyet, MnV, evre ve yaş kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde sadece evre ( $p=0.003$ ) ve yaş ( $p=0.011$ ) bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.



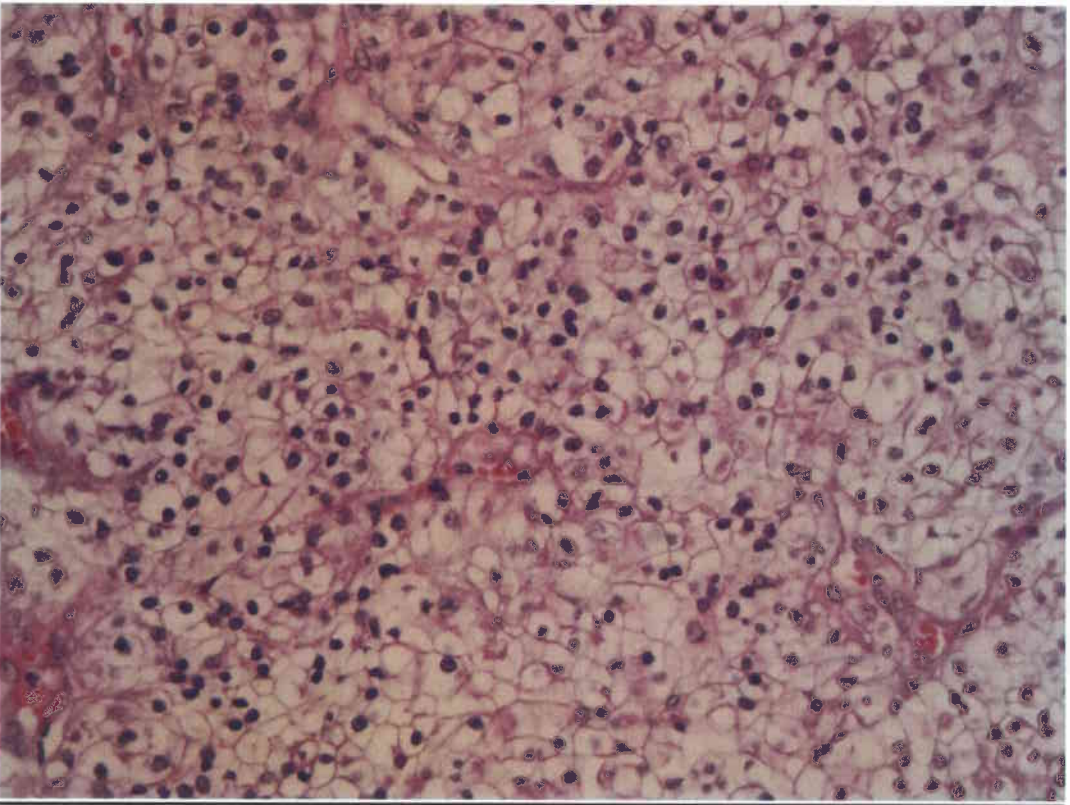
**Şekil 1:** Çalışmadaki ortalama nükleol hacmi ölçümünde kullanılan yöntem düzeneği (H&E, X2320)



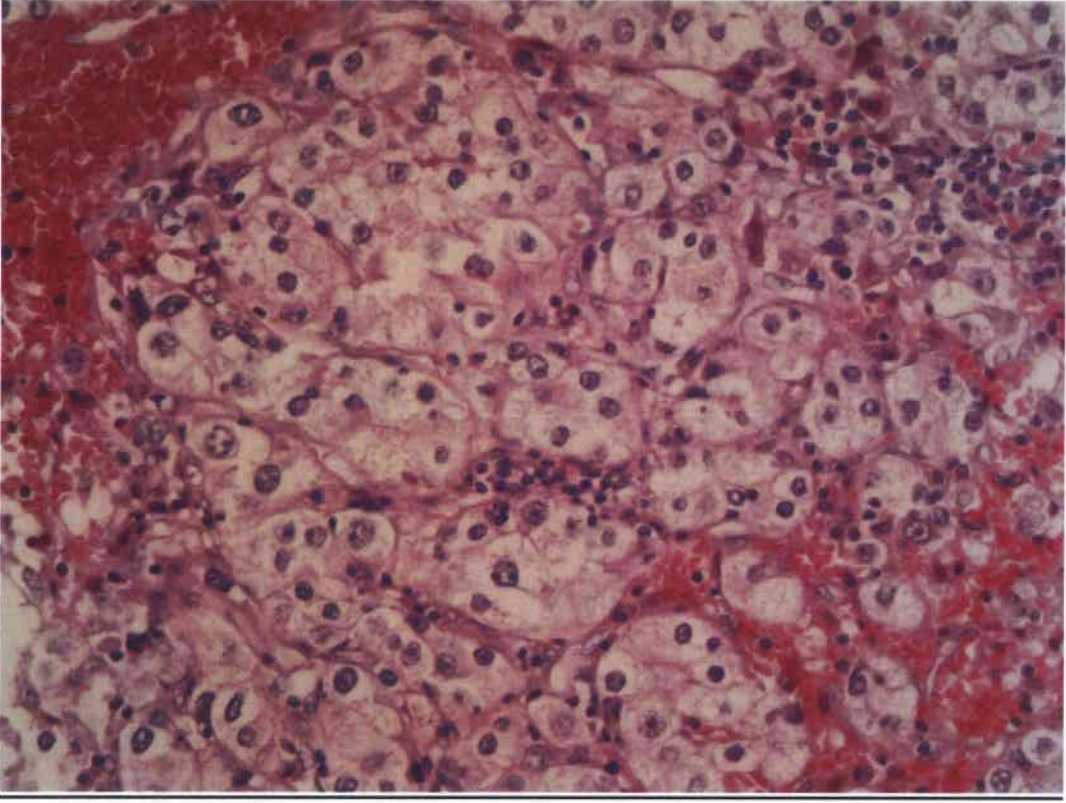
**Şekil 2:** Çalışmadaki ortalama nükleol hacmi ölçümünde kullanılan cetvel



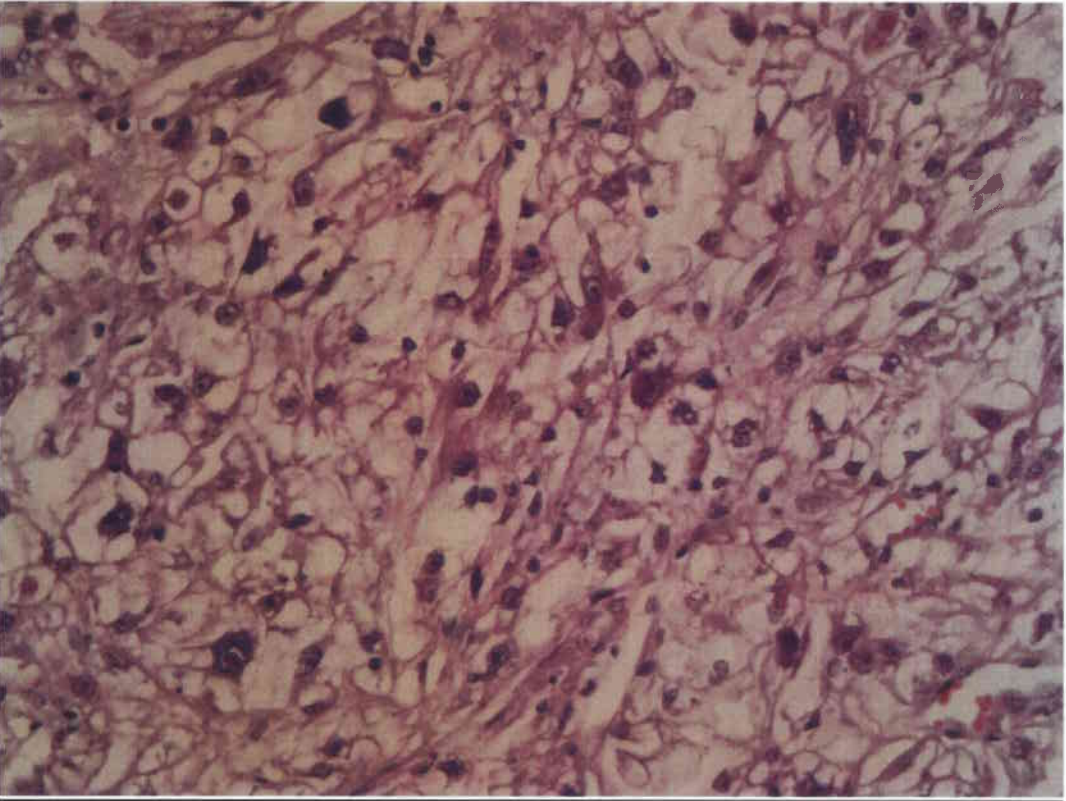
**Şekil 3:** Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 1 (H&E, X400)



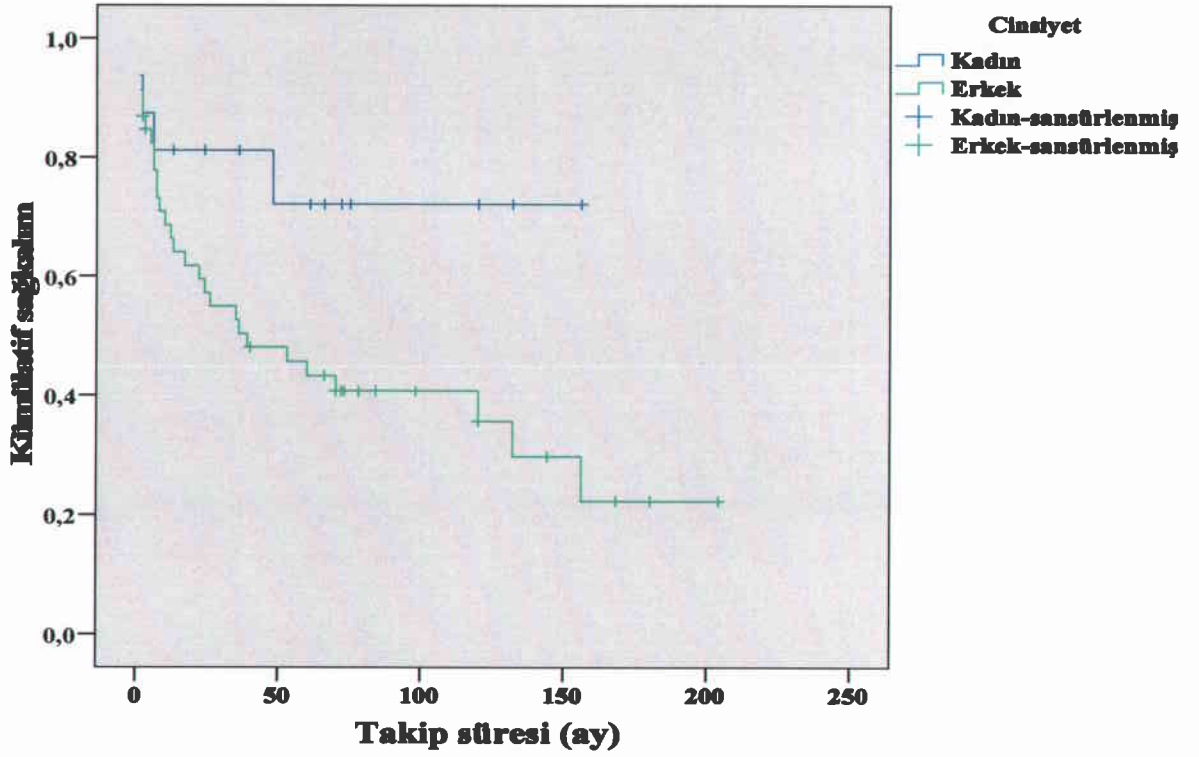
**Şekil 4:** Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 2 (H&E, X400)



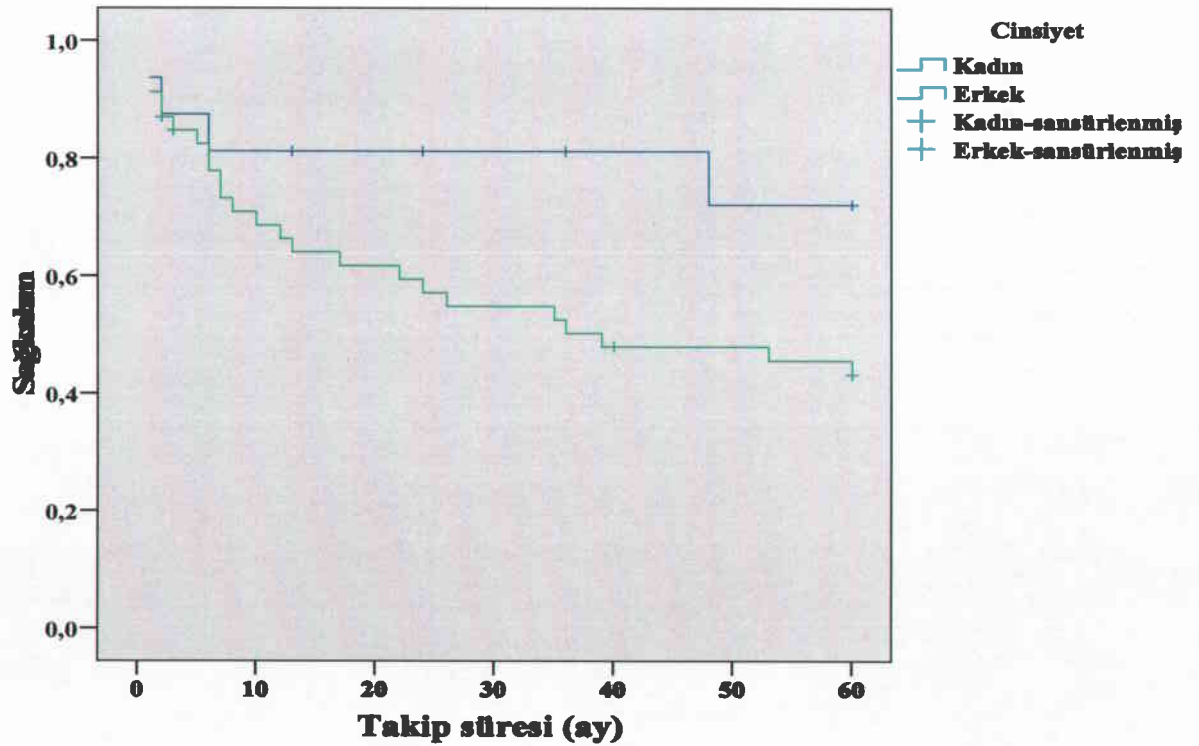
**Şekil 5:** Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 3 (H&E, X400)



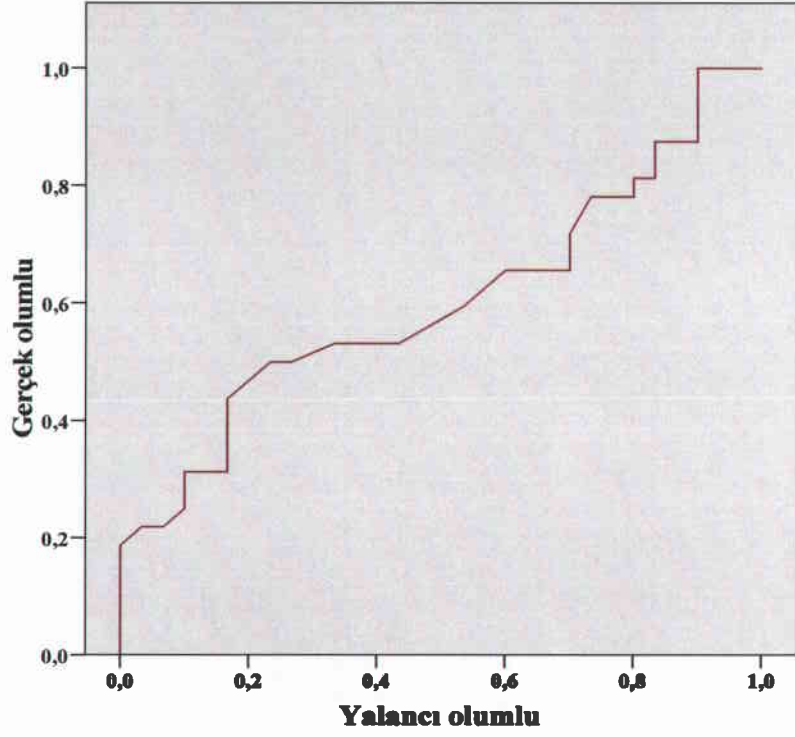
**Şekil 6:** Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Fuhrman Derece 4 (H&E, X400)



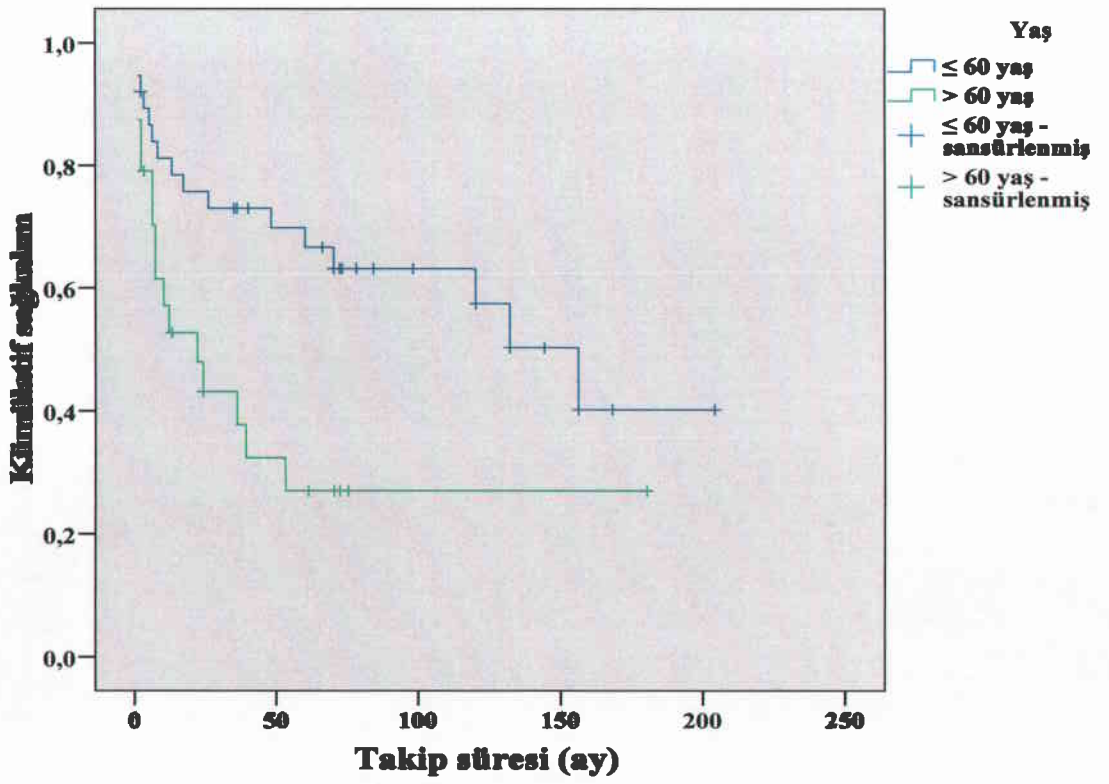
**Grafik 1: Cinsiyet ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p=0.040$ )**



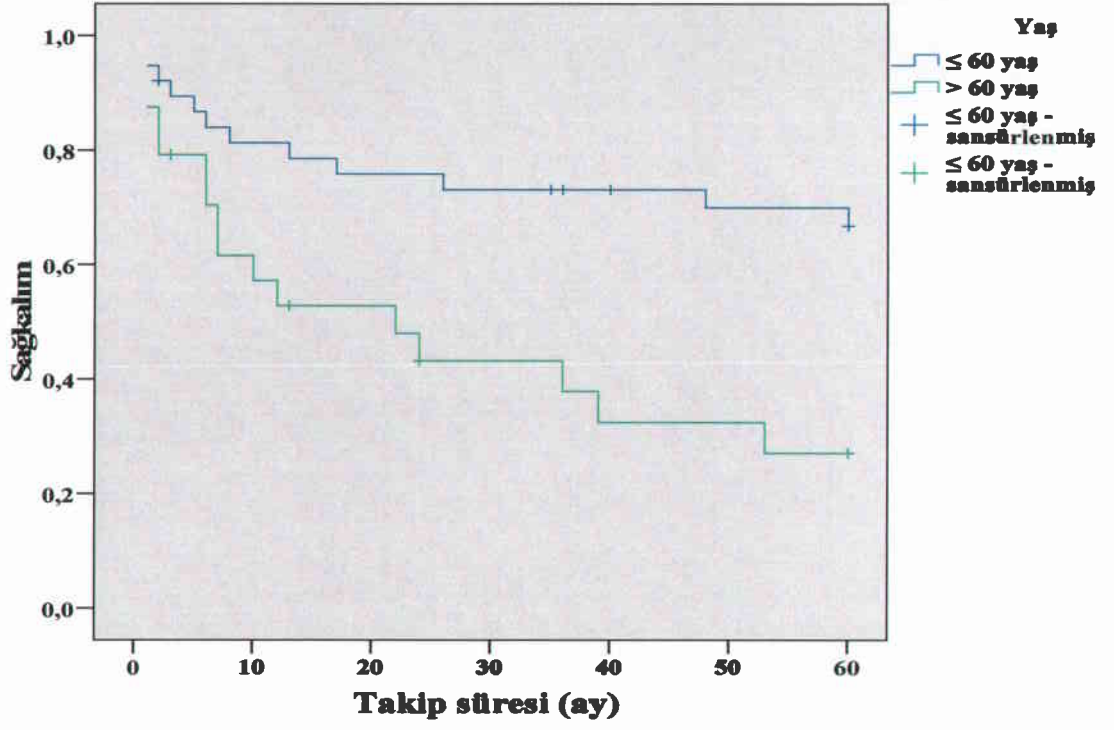
**Grafik 2: Cinsiyet ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p>0.05$ )**



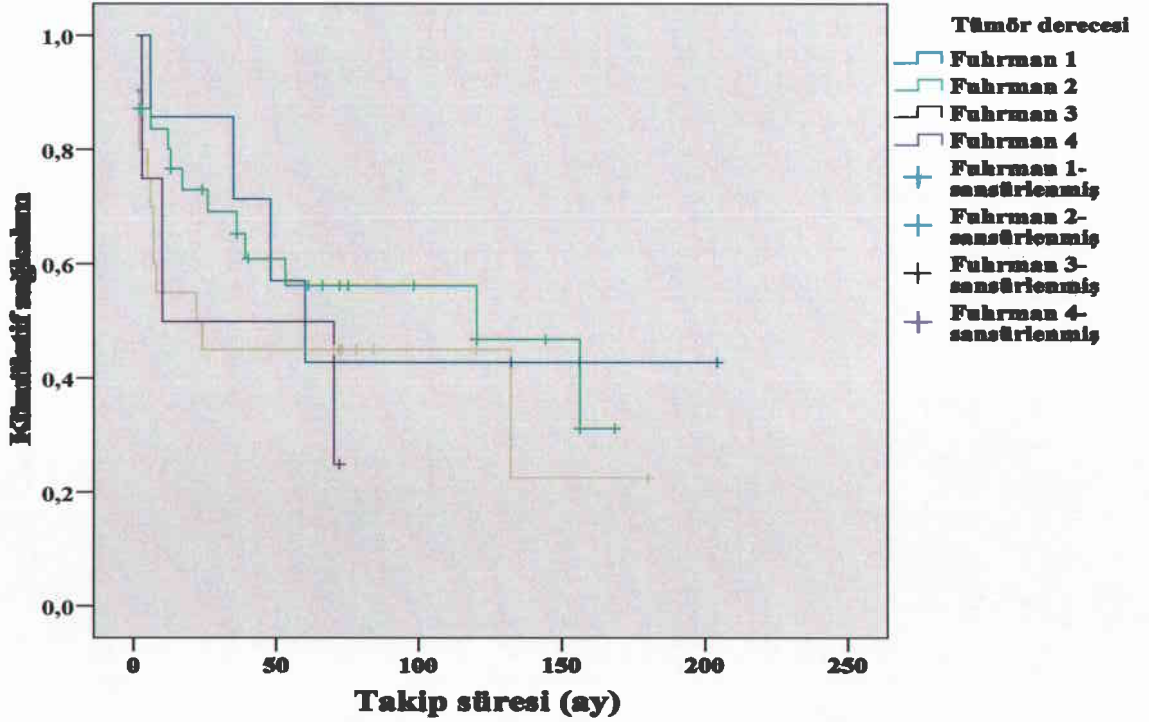
**Grafik 3: Yaş için ROC eğrisi (A=0.604, duyarlılık=%53.1, özgüllük=%33.3)**



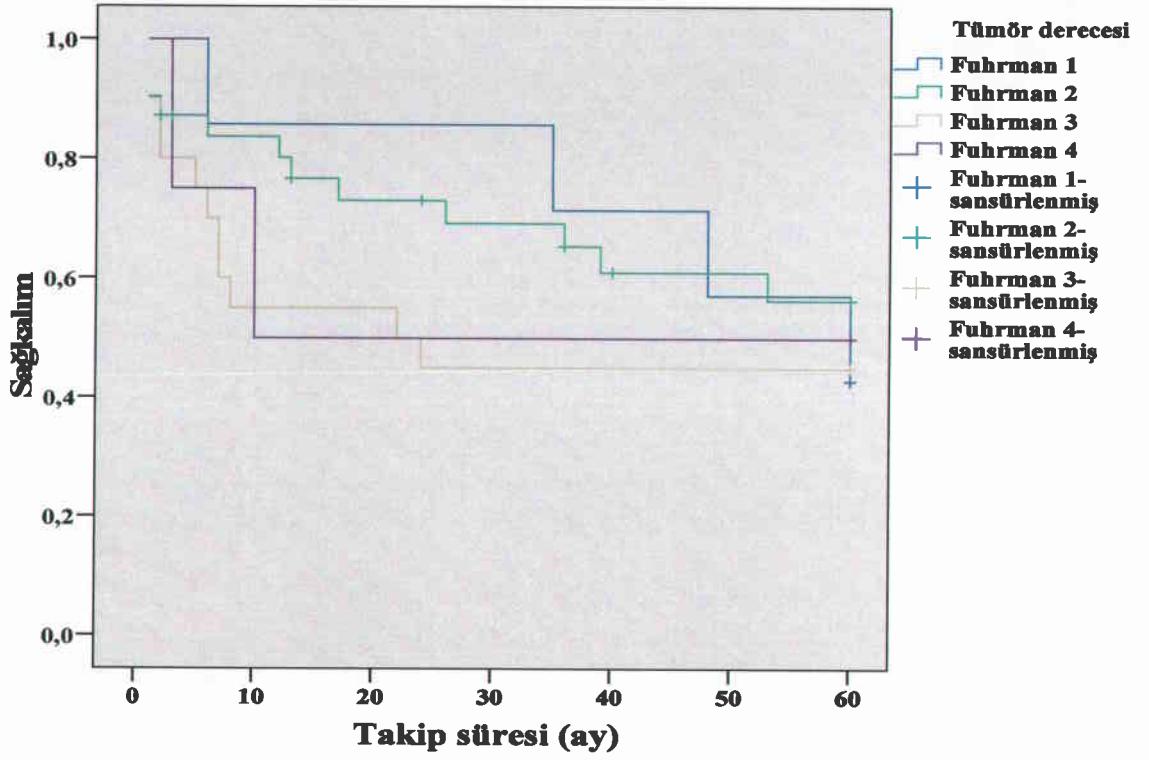
**Grafik 4: Yaş ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki (p=0.008)**



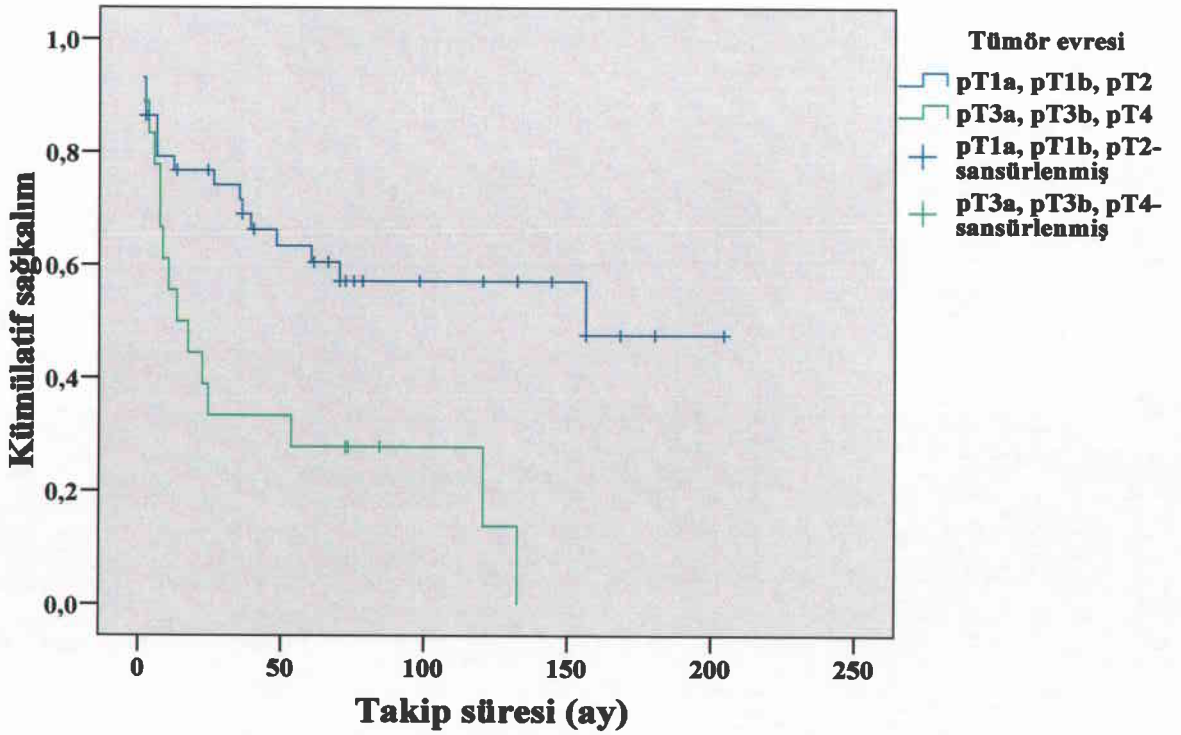
**Grafik 5:** Yaş ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p=0.003$ )



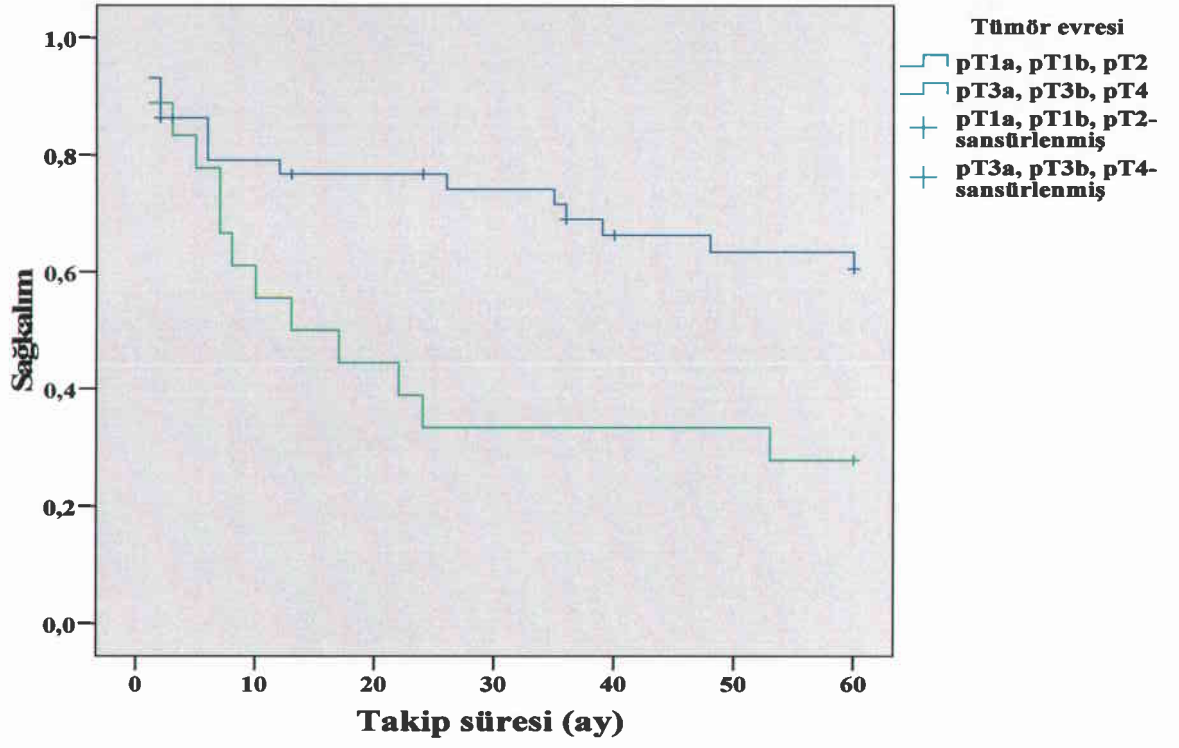
**Grafik 6:** Tümör derecesi ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p>0.05$ )



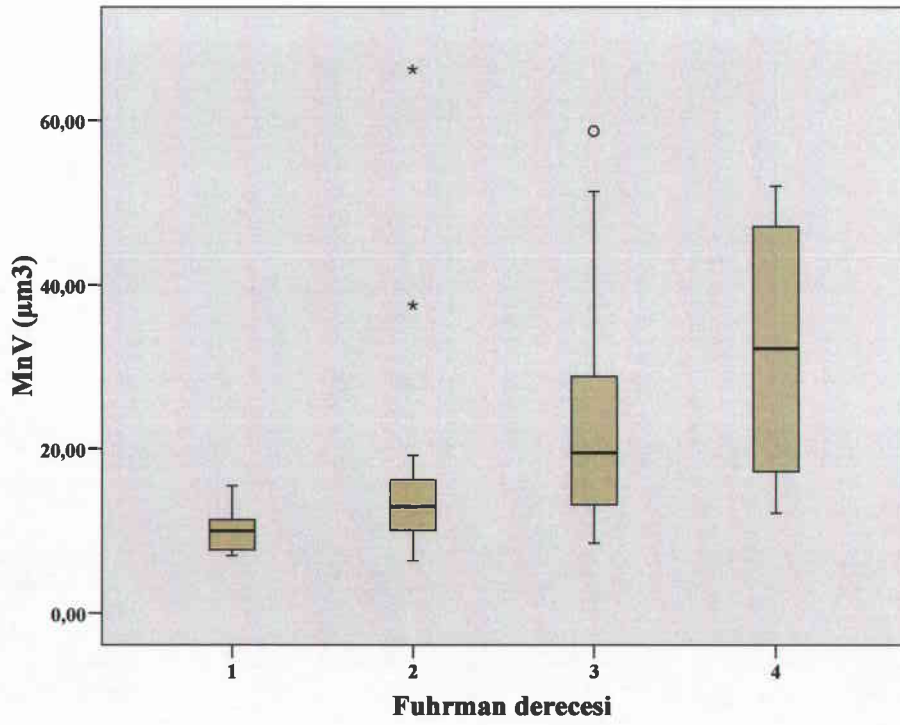
**Grafik 7:** Tümör derecesi ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p>0.05$ )



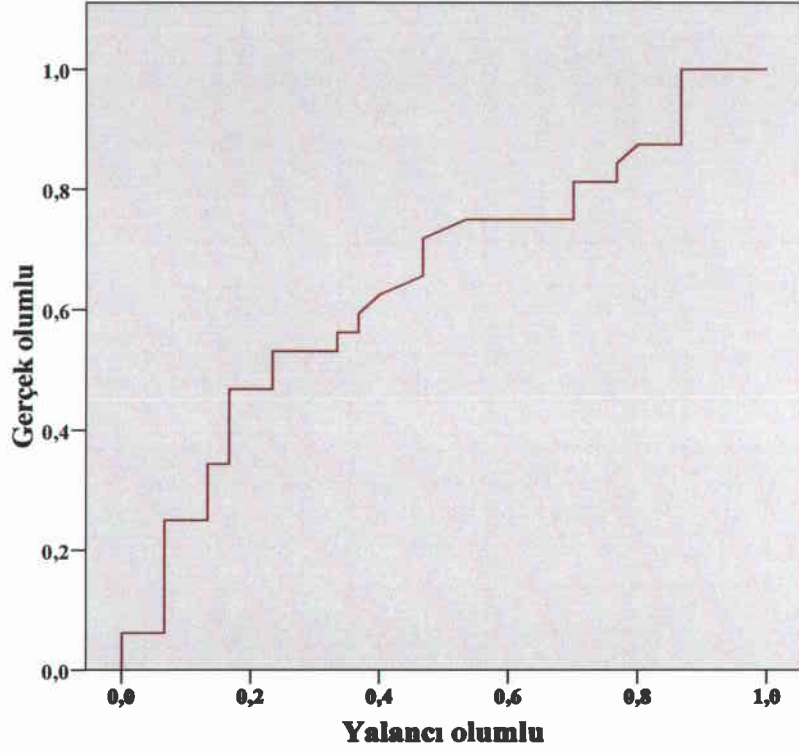
**Grafik 8:** Tümör evresi ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p=0.002$ )



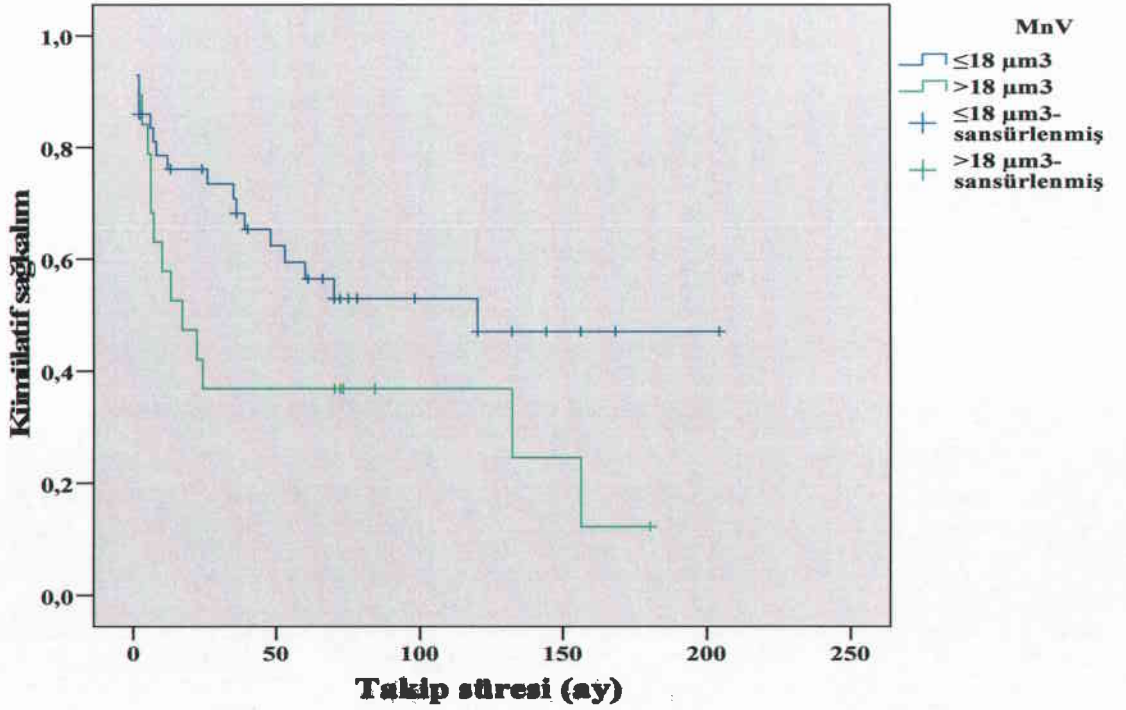
**Grafik 9:** Tümör evresi ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p=0.009$ )



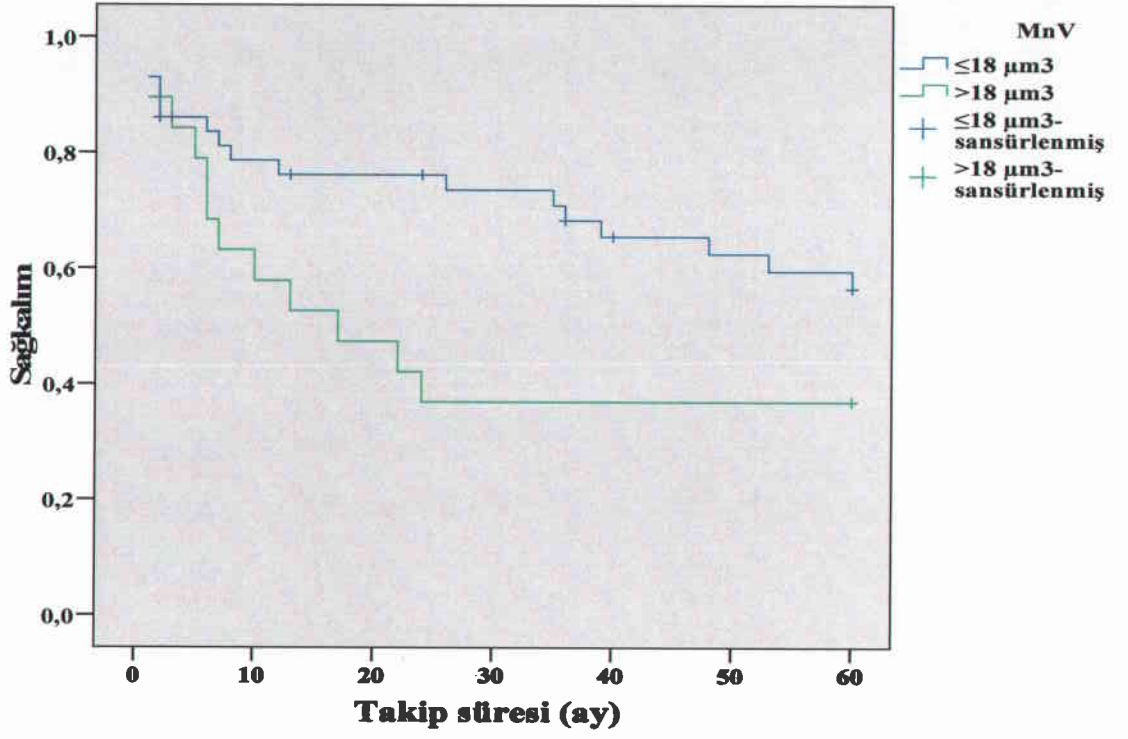
**Grafik 10:** MnV'nin derecelere göre dağılımı



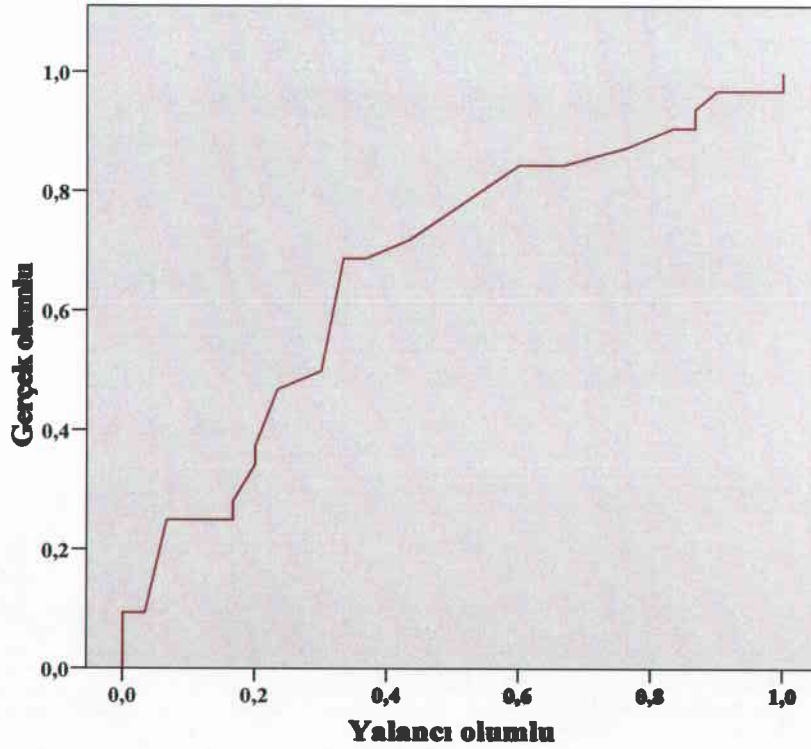
**Grafik 11: MnV için ROC eğrisi (A=0.647, duyarlılık=%43.8, özgüllük=%16.7)**



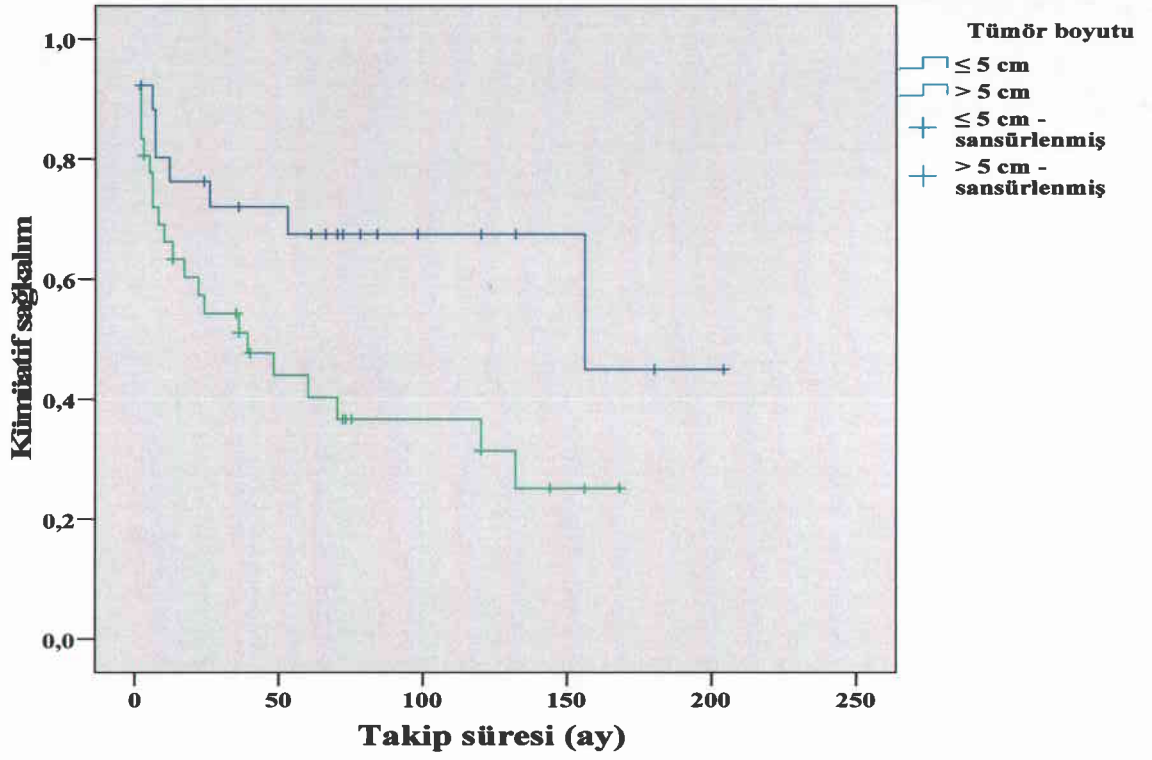
**Grafik 12: MnV ile genel sağkalm süresi arasındaki ilişki (p=0.04)**



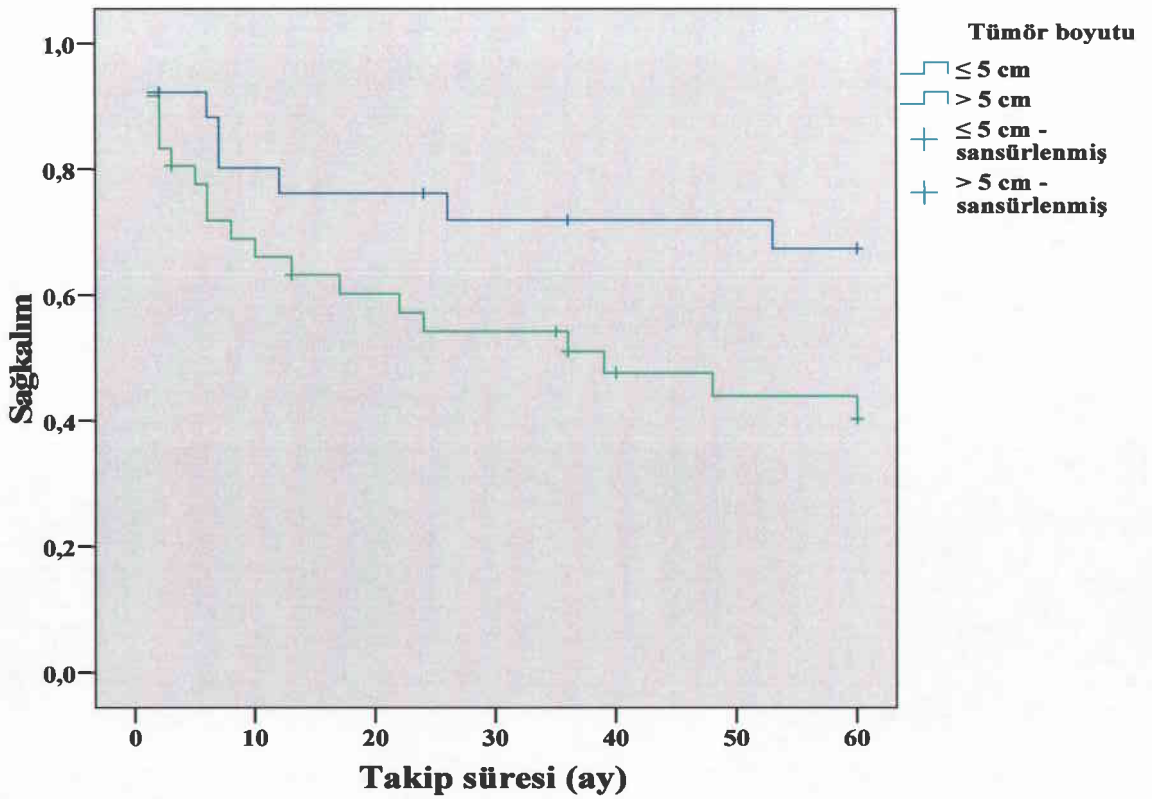
**Grafik 13:** MnV ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p>0.05$ )



**Grafik 14:** Tümör boyutu için ROC eğrisi ( $A=0.671$ , duyarlılık=%84.4, özgüllük=%60).



**Grafik 15:** Tümör boyutu ile genel sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p=0.034$ )



**Grafik 16:** Tümör boyutu ile 5 yıllık sağkalım süresi arasındaki ilişki ( $p>0.05$ )

## TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom erişkinlerde böbreğin en sık görülen malignitesi olup tüm renal parankimal tümörlerin %85'ini ve tüm solid tümörlerin de yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Son yıllarda RHK insidansında belirgin bir artış görülmekte, buna karşılık insidansın artmasıyla birlikte sağkalım da artmaktadır. 5 yıllık sağkalım erkeklerde %54, kadınlarda %57'ye kadar çıkmaktadır (1, 2, 4, 5). RHK'da bugüne kadar prognozu belirlemede birçok parametre önerilmiş, bunların birçoğu sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar içinde tümör evresi RHK'da sağkalımı belirlemede kullanılan en önemli faktördür (4). Evre kadar önemli olan bir diğer faktör ise tümörün nükleer derecesidir. Nükleer derece ile sağkalım arasında da anlamlı ilişki vardır (89). Derecelendirme sistemleri genel olarak prognozu belirlemede başarılı olmakla beraber subjektif olmaları nedeniyle gözlemciler arası ya da gözlemci içi uyumları düşüktür. Bu yüzden prognozu belirlemede daha objektif kriterlere dayalı sistemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (77). Bu çalışmada 64 berrak hücreli RHK olgusunda nükleer morfolometrik bir yöntem olan ortalama nükleol hacmi hesaplanmasının prognostik önemi olduğu bilinen tümör evresi, derecesi ve diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi, ayrıca yaşam süresi ile nüks-metastaz gelişim riskini öngörmeye belirleyici olup olmadığı araştırılmaktadır.

RHK erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir, fakat cinsiyet farkının prognoz üzerine etkisine dair literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Onishi ve ark. larının hastaları berrak hücreli (BHRHK) ve berrak hücreli olmayan RHK olarak gruplandığı ve sağkalım açısından inceledikleri çok merkezli bir çalışmada, BHRHK grubunda sağkalımın anlamlı olarak kadınlarda daha yüksek olduğunu, berrak hücreli olmayan RHK grubunda ise fark olmadığını göstermişlerdir (127). Beisland ve ark. larının yaptıkları bir çalışmada ise tanı anında kadın hastaların daha yüksek oranda erken evreli tümörleri olduğu ve uzun dönemde sağkalımlarının erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (128). Bizim çalışmamızda da benzer olarak BHRHK'da kadın hastaların daha erken evrede tanı aldığı ve sağkalımlarının erkek hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşılık 5 yıllık sağkalımlar açısından bakıldığında kadınlarla erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

RHK'da hastanın yaşının prognoza etkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Kimi çalışmalar genç yaşın prognozu iyi yönde etkilediğini, kimi çalışmalar ise prognoz

açısından fark bulunmadığını göstermektedir. Jung ve ark. bir çalışmada hastaları 55 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayırmış ve tümör tipi, evresi, derecesi ve sağkalım açısından değerlendirmişlerdir. Araştırma sonucunda genç yaş grubundaki hastaların tümörlerinin daha lokalize ve küçük boyutta, nükleer derecelerinin daha düşük ve sağkalımlarının da anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca genç yaşın özellikle BHRHK'da daha iyi prognozla ilişkili olduğu, fakat diğer türlerde prognoza etkili olmadığını da göstermişlerdir (99). Taccoen ve ark. larının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada da 5 yıllık sağkalımın 40 yaşın altındaki hastalarda %85.8, 40 yaşın üstündekilerde %71.9 olduğunu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (100). Yapılan başka bir çalışmada 40 yaş altındaki hastalarda 5 yıllık sağkalımın %85, 40 yaş üzerindeki hastalarda ise %84 olduğunu ve hem nüks durumu hem de sağkalım açısından 2 grup arasında fark olmadığını göstermişlerdir (102). Yüz yetmiş altı olguyu kapsayan ve olguların büyük kısmının BHRHK olduğu bir başka çalışmada ise araştırmacılar hastaları 60 yaşın altı ve üstü olarak gruplamışlar ve 60 yaş altındaki grupta sağkalımın %56 iken 60 yaş üstünde bu oranın %71'e çıktığını ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada genç yaş grubundaki hastalarda nüks riskinin de yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu hastalardaki tümörlerin daha agresif biyolojik davranışlı tümörler olabileceğini öne sürmüşlerdir (103).

Bizim çalışmamızda hastaları 60 yaş ve altındakiler ile 60 yaşın üzerindeki olarak ayırdığımızda genç yaş grubundaki hastalarla ileri yaş grubundaki hastaların hem 5 yıllık hem de genel sağkalım süreleri arasındaki farkın anlamlı olduğunu ve çok değişkenli analizde yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulduk. Buna karşılık nüks-metastazı belirlemede iki grup arasında anlamlı fark bulamadık. Altmış yaş üzerindeki hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha düşük olması, buna karşın nüks-metastaz açısından fark bulunmaması, ileri yaştaki hastalarda vücut direncinin daha düşük olması ya da bu hastalardaki tümörlerde anjiogenez, proliferatif aktivite veya immun yanıtındaki değişiklik gibi faktörlerin bu duruma yol açabileceğini düşündürmektedir. Performans durumunun RHK'da bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (54). Dolayısıyla 60 yaş üzerindeki hasta grubumuzun prognozunun 60 yaş altındaki gruba göre daha kötü olması performans durumuyla ilişkili olabilir.

Tümör evresi RHK'da en önemli prognostik belirleyicidir. RHK'da en yaygın kullanılan evreleme sistemi tümörün anatomik olarak yaygınlığını belirleyen TNM sınıflamasıdır.

Tümörün evresi yükseldikçe sağkalımın anlamlı ölçüde azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ficarra ve ark. ları 675 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 yıllık sağkalımı evre 1 tümörlerde %94, evre 2 tümörlerde %89.7, evre 3 tümörlerde %63.4 ve evre 4 tümörlerde %28 olarak bulmuşlar ve patolojik tümör evresinin, lenf nodu tutulumunun, uzak metastaz varlığının ve tümörün derecesinin bağımsız prognostik belirleyiciler olduğunu belirtmişlerdir (129).

Bizim çalışmamızda hastaları tümörün organa sınırlı olup olmamasına göre erken evre ve ileri evre olarak gruplandırdığımızda genel sağkalım erken evrede olan hastalarda %59.1, ileri evrede olan hastalarda %16.7; 5 yıllık sağkalım ise erken evrede olan hastalarda %63.6, ileri evrede olan hastalarda ise %27.8 olarak bulunmuştur. Bu bulgular erken evredeki hastaların anlamlı olarak ileri evredeki hastalardan daha uzun süre yaşamakta olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda erken evredeki hastalarda nüks-metastaz gelişme riskinin ileri evredeki hastalara oranla daha düşük olduğu ve tümör evresinin bağımsız prognostik belirleyici olduğunu bulunmuştur. Bu bulgular T evresinin hastalığın prognozunu belirlemede kullanılan en önemli parametre olduğu yönündeki çalışmaları desteklemektedir (130-132).

Tümör boyutuna yönelik yapılan çalışmalar özellikle böbrek içinde lokalize olgularda pT1 ve pT2 evreleri arasındaki sınır değer ve bu değerın prognoz üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik olmuştur. Günümüzde kullanılan 2002 TNM sınıflaması ve bir önceki versiyonu olan 1997 TNM sınıflamasında bu değer 7 cm'dir. Son TNM sınıflandırmasından önce yapılan bazı çalışmalarda araştırmacılar bu sınır değerın daha düşük olması gerektiği yönünde bulgulara ulaşmışlardır. Örneğin Kinouchi ve ark. yaptıkları çalışmada sınır değeri belirleyebilmek için olguları 2.5 cm'den 9 cm'e kadar 0.5 cm'lik aralıklarla gruplara ayırmış ve sağkalım açısından değerlendirmişlerdir. Yaptıkları istatistiksel analizler sonucunda pT1/pT2 arasındaki 7 cm'lik sınır değerin prognozu belirlemede uygun olmadığını, buna karşılık sınır değeri 5.5 cm olduğu zaman sağkalımın daha doğru belirlendiği sonucuna ulaşmışlardır (133). Benzer bir çalışmada Elmore ve ark.ları pT1/pT2 arasındaki 7 cm'lik sınır değerin prognozu belirlemek için yüksek bir değer olduğu bunun yerine 5 cm'in daha uygun olduğunu öne sürmüşlerdir (134). Sonuç olarak bunlar ve benzer yayınlar göz önüne alınarak 2002 yılında TNM sınıflandırması revize edilmiş fakat pT1/pT2 arasındaki sınır değerde bir değişiklik yapılmamış, buna karşılık pT1 evresi 4 cm'e kadar olan tümörler için

pT1a, 4.01 cm'den 7 cm'e kadar olan tümörler için ise pT1b olarak yeniden düzenlenmiştir (51).

Bizim çalışmamızda tümör boyutunun nüks-metastaz ve sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu ve özellikle tümör boyutu 5 cm'den küçük olan hastaların sağkalım sürelerinin 5 cm'den büyük olan hastalara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşılık TNM evreleme sisteminde belirlenmiş olan sınır değerlerin sağkalım ya da nüks-metastaz riskini belirleyemediği görülmüştür.

Tümörün nükleer derecesi evreden sonra ikinci önemli bağımsız prognostik parametredir. RHK'da Avrupa ve Amerika'da en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi Fuhrman derecelendirme sistemidir ve sağkalım oranı ile ilişkili olduğu farklı çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda özellikle tümörlerin derece 1 ve 2 ile derece 3 ve 4 olarak iki grup halinde sınıflandırılması durumunda sağkalımlar arasında anlamlı fark olduğuna değinilmektedir (48). Örneğin Bretheau ve ark. larının yaptıkları çalışmada hastalar düşük dereceli (derece 1 ve derece 2) ve yüksek dereceli (derece 3 ve derece 4) olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde, sağkalım oranlarının düşük dereceli grupta yüksek dereceli gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (135). Benzer olarak Mederios ve ark. ları da yaptıkları çalışmada düşük dereceli (derece 1 ve derece 2) tümörlerde sağkalımın yüksek dereceli (derece 3 ve derece 4) tümörlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlar, ancak derece 1 ve 2 tümörlerde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (136). Hasta sayısının yüksek olduğu başka bir çalışmada ise araştırmacılar Fuhrman derecesine göre 5 ve 10 yıllık sağkalımların sırasıyla derece 1 tümörlerde %94 ve %88, derece 2 tümörlerde %86 ve %75, derece 3 tümörlerde %59 ve %40, derece 4 tümörlerde ise %31 olduğunu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar bu çalışmada tümör derecesinin değişik bir gruplandırmaya gerek olmadan da sağkalımı belirlemede önemi olabileceğini göstermişlerdir (129).

Fuhrman derecelendirme sisteminin dezavantajlarından birisi subjektif olmasıdır. Al-Aynati ve ark. larının Fuhrman derecelendirme sistemindeki gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumu belirlemek için yaptığı bir çalışmada 99 RHK olgusu, dört tane deneyimli patolog tarafından aralarında en az üç aylık bir süre bulunan iki farklı seferde değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda 4 dereceli Fuhrman sistemi kullanıldığında gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumun orta düzeyde kaldığı, dereceleri ikiye grupladıklarında ise gözlemci içi uyumun daha iyi olduğu fakat gözlemciler arası uyumun orta düzeyde kalmaya devam ettiğini

göstermişlerdir (47). Ficarra ve ark. larının yaptığı bir çalışmada ise daha önce beş farklı patolog tarafından derecelendirilmiş olan 388 BHRHK olgusu başka tek bir patolog tarafından yeniden derecelendirilmiştir. Daha önce derece 1 olarak belirlenen olguların %38.7'si 1 derece, %18.9'u 2 derece ve %2.7'si 3 derece daha yüksek olarak yeniden derecelendirilmiştir. Daha önce derece 2 olarak belirlenen olguların %34'ü 1 derece, %4.3'ü 2 derece daha yüksek olarak yeniden derecelendirilmiştir. Daha önce derece 3 olarak belirlenen olguların %73.1'i ve derece 4 olarak belirlenen olguların da %89.3'ünde ise dereceler aynı kalmıştır. Araştırmacılar bu sonuçların gözlemciler arası uyumun orta derecede olduğunu gösterdiğini bildirmektedirler (48).

Bizim çalışmamızda Fuhrman derecesi ile evre arasında pozitif yönlü orta derecede ( $r=0.433$ ); Fuhrman derecesi ile MnV arasında pozitif yönlü iyi derecede ( $r=0.534$ ) doğrusal ilişki saptanmıştır. Fuhrman derece 1 olgularda sağkalım %57.1, derece 2 olgularda %54.8, derece 3 olgularda %40 ve derece 4 olgularda ise %25'tir. Olguların nükleer derecesi arttıkça sağkalım oranları azalmaktadır fakat sağkalım oranları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fuhrman derecesi ile sağkalım arasında anlamlı fark bulunamaması literatürdeki pek çok çalışma ile ters düşmektedir. Bu farklılığın sebeplerinden birisi daha önce bahsettiğimiz gibi Fuhrman derecelendirme sisteminin subjektif kriterlere dayanması ve hem gözlemciler arası hemde gözlemci içi uyumunun düşük olması olabilir. Bir diğer sebep ise RHK'ların heterojen tümörler olması ve aynı tümör içinde farklı dereceli alanlar bulunabilmesi olabilir. Bizim çalışmamızın ve literatürdeki çalışmaların sonuçlarının uyumsuz olması Fuhrman nükleer derecesinin başka bir prognostik faktörden etkilendiğini düşündürmektedir.

Yukarıda sayılan problemlere ek olarak tümörün fiksasyon protokolleri de nükleer dereceyi etkilemektedir. Bütün bunlar Fuhrman derecelendirme sisteminin ne kadar subjektif bir sistem olduğunu göstermektedir. Bu yüzden RHK'da daha objektif dereceleme sistemleri araştırılması gereği ortaya çıkmıştır (44). Bu amaçla uygulanan yöntemlerin başında nükleer morfometri gelmektedir. Nükleer morfometri RHK'da prognozun belirlenmesi dışında benign ve malign lezyonların ayırıcı tanısında ve farklı RHK alt tiplerinin ayırımında da kullanılabilir (93). Morfometrik çalışmalarda en çok üzerinde çalışılan değişken nükleer alan olmuştur. Son yıllarda bilgisayarların gelişmesi ile birlikte daha gelişmiş programların oluşturulmasıyla nükleer yuvarlaklık faktörü ve eliptisite (nükleusun uzun ve kısa eksenlerinin birbirine oranı) gibi farklı morfometrik değişkenlerin kullanılması da

yaygınlaşmaya başlamıştır (92). Tosi ve ark. RHK'da nükleer morfometrinin prognostik önemini inceleyen ilk araştırmacılarıdır. Yaptıkları çalışmada ortalama nükleer alanı  $32 \mu\text{m}^2$ 'den düşük olan olguların prognozları ve sağkalım oranlarının  $32 \mu\text{m}^2$ 'den daha büyük olanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu saptamışlardır (90). Benzer bir çalışmada Ozer ve ark. ortalama nükleer alanı  $150 \mu\text{m}^2$ 'den daha büyük olan olgularda progresyon riskinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (91). Nükleer morfometrinin nüks ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise araştırmacılar eliptisiteyi ölçmüşler ve nükleer morfometrinin özellikle erken evre RHK'larda nüks açısından bağımsız bir belirleyici olduğu sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar ayrıca nükleer alanı da değerlendirmişler fakat prognozu belirlemede eliptisitenin nükleer alandan daha üstün olduğunu bulmuşlardır (92). Bütün bu çalışmalarda araştırmacılar bu sonuçların daha fazla sayıda çalışmayla desteklenmesi gerektiği görüşünde birleşmektedirler.

Nükleer alan ve şekle dayalı morfometrik yöntemler tümör patolojisinde önemli bilgiler vermesine rağmen bu yöntemler iki boyutlu düzlemleri temsil eden yöntemlerdir. Buna karşılık tümörler üç boyutlu yapılardır ve bu yüzden üç boyutlu düzlemlere yönelik ölçümlerin kullanılması gerçeğe daha yakın sonuçlar verecektir. Bu amaçla ortalama nükleer hacim (MNV) ölçümüne yönelik bir yöntem geliştirilmiştir (126). Gundersen ve ark. larının tarif ettiği çizgiler ve noktaların temsil ettiği test sisteminin kullanıldığı bu yöntem tamamen objektif bir yöntem olmanın yanı sıra özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmaması, ucuz olması ve nispeten hızlı bir yöntem olması sebebiyle de diğer morfometrik yöntemlerden daha üstündür (93). Farklı tümörlerde ortalama nükleer hacim ölçümünün etkinliğini gösteren yayınlar bulunmakla beraber diğer yöntemlerden üstün olmadığına değinen yayınlar da bulunmaktadır. Sørensen ve ark. kutanöz malign melanomlar (137) ve serviksin skuamoz hücreli karsinomları (138) üzerinde MNV ölçümü yöntemini kullanarak yaptıkları iki farklı çalışmada ortalama nükleer hacmin kuvvetli bir prognostik belirleyici olduğu ve bu yöntemin objektif malignite derecelendirilmesi için uygun bir yöntem olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Aynı şekilde Fujikawa ve ark. prostat karsinomlarında Gleason skorunu (GS) MNV ile karşılaştırdıkları çalışmada hastalığa özgü sağkalım açısından GS ve MNV'nin prognozu belirlemede aynı derecede başarılı olduğu, fakat lokalize prostat karsinomlarında ise sağkalımı belirlemede MNV'nin tek kuvvetli prognostik belirleyici olduğu ve prostat karsinomunun biyolojik davranışını öngörmeye daha objektif bir derecelendirme sistemi olduğu sonucuna varmışlardır (139). Buna karşılık supraglottik larinks karsinomlarında

yapılan bir çalışmada MNV de dahil olmak üzere araştırılan hiçbir nükleer morfolometrik parametrenin prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir (140).

RHK'da da MNV ölçümünün prognostik önemine ilişkin birbirine zıt görüşler bulunmaktadır. Artacho-Pérula ve ark. sadece BHRHK olguları üzerinde yaptıkları bir çalışmada nükleer derece arttıkça MNV'nin de anlamlı olarak artmakta olduğunu göstermişler ve sağkalımın MNV  $140 \mu\text{m}^3$ 'den daha büyük olan olgularda anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (93). Aynı araştırmacıların yaptıkları farklı bir çalışmada ise bu kez hem iki boyutlu hem de üç boyutlu morfolometrik değişkenlerin prognostik önemini araştırmışlar ve yaptıkları istatistiksel analizler sonucunda bu değişkenlerden sadece MNV'nin prognostik belirleyici olduğunu bulmuşlardır (141). Olguların üçte birinin sarkomatoid morfolojide olduğu başka bir çalışmada ise MNV  $250 \mu\text{m}^3$ 'den daha küçük olan olgularda sağkalımın anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir (142). RHK'da proliferatif aktivite, anjiogenez ve ortalama nükleer hacmin prognostik önemini araştırdıkları bir çalışmada Kirkali ve ark. sadece tümör evresi ve proliferatif aktivitenin prognozla ilişkili olduğunu fakat ortalama nükleer hacmin prognostik değeri olmadığı sonucuna varmışlardır (94). Yorukoglu ve ark. yaptıkları çalışmada MNV'nin yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek değerlerde olduğunu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılara göre buna yol açabilecek nedenlerden birisi her ne kadar objektif bir yöntem olsa da tümörlerin heterojen yapıda olmasına bağlı olarak seçilecek alanları belirlemede daha atipik alanlar ve nükleusların seçilmesi gerekliliğidir. Bu durum az da olsa bu yöntemde de subjektiflik katmaktadır. Ayrıca derecelendirme sistemlerinin nükleol boyutunu da göz önüne aldığını, buna karşılık MNV hesaplamasında nükleol ile ilişkili herhangi bir ölçüm olmamasının da bu yöntemin bir dezavantajı olduğunu öne sürmektedirler (97).

RHK'da nükleol durumunu inceleyen az sayıdaki çalışmalardan birinde Helpap ve ark. nükleus başına nükleol sayısı ve nükleolün nükleus içinde santral ya da periferik yerleşiminin derecelendirme ve prognoza etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar yaptıkları bu çalışmada tümörde diferansiyasyon azaldıkça nükleus başına iki ya da daha fazla nükleol görülmeye başladığını ve nükleolün santralden perifere doğru yer değiştirmekte olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları istatistiksel analizler neticesinde bu değişkenlerin ölçümünün tümör derecelendirmesi ve prognozu belirlemede çok faydalı ve kolay bir yöntem olduğuna ve rutin olarak uygulanması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (95). Lloreta-Trull ve ark. larının

elektron mikroskobu kullanarak yaptıkları nükleolar alan hesaplanmasına dayalı bir çalışmada nükleolar alanı  $10 \mu\text{m}^2$ 'den daha düşük olan RHK olgularında sağkalımın anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada nükleer alanı  $160 \mu\text{m}^2$ 'den düşük olan olguların da sağ kalımının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (96).

Bizim çalışmamızda kullandığımız morfometrik yöntem nükleol hacmi hesaplanmasına dayalı bir yöntem olup bildiğimiz kadarıyla literatürde bu yöntem ile yapılmış başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Gundersen ve ark. larının (126) nükleuslar için tanımladığı yöntem nükleol üzerine uyarlanmıştır. Çalışmamızda olguların ortalama nükleol hacimleri (MnV)  $6.34 \mu\text{m}^3$  ile  $66.26 \mu\text{m}^3$  arasında değişmekte olup ortalama değer  $18.66 \mu\text{m}^3$  olarak bulunmuştur. Yapılan tek değişkenli analizde MnV'nin Fuhrman derecesi ve evre ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Olgular MnV değeri  $\leq 18 \mu\text{m}^3$  ve  $> 18 \mu\text{m}^3$  olmak üzere iki gruba ayrıldığında  $\text{MnV} \leq 18 \mu\text{m}^3$  olan gruptaki hastaların tümörleri daha düşük dereceli ve daha erken evrededir, bu hastalarda nüks-metastaz gelişme riski de anlamlı olarak daha düşüktür. Genel sağkalım süreleri göz önüne alındığında da  $\text{MnV} \leq 18 \mu\text{m}^3$  olan olgularla  $> 18 \mu\text{m}^3$  olan olgular arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık çok değişkenli analizde MnV'nin bağımsız bir prognostik belirleyici olmadığı görülmüştür. Fuhrman derecelendirme sisteminin hem nükleusu hem de nükleolü değerlendirmeye alması, değerlendirici bağımlı bir yöntem olması ve prognostik önemine ilişkin çelişkili yayınlar bulunması göz önüne alınırsa, objektif bir hesaplama yöntemi ile elde edilen ve nüks-metastaz ve sağkalım ile ilişkili olduğu çalışmamızda gösterilen ortalama nükleol hacmi hesaplanmasının Fuhrman derecelendirme sistemine alternatif bir yöntem olarak kullanılabilmesi görülmektedir. Bu bulguların daha fazla sayıda çalışma ile desteklenmesi gereklidir.

## **SONUCLAR**

- 1- Olguların 5 yıllık sağkalımı %54.8, genel sağkalımı ise %48.4'tür.
- 2- Evre, tümör boyutu ve MnV nüks-metastaz ve sağkalım ile; cinsiyet ise sadece sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.
- 3- Genel sağkalım süreleri göz önüne alındığında kadın hastalar erkek hastalardan anlamlı olarak daha uzun süre hayatta kalmakta, buna karşılık 5 yıllık sağkalım süreleri göz önüne alındığında ise sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı olmamaktadır. Nüks-metastaz gelişme riski açısından cinsiyetler arasında fark yoktur.
- 4- Tanı anında 60 yaş ve altında olan olgularda genel sağkalım ve 5 yıllık sağkalım, 60 yaş üzerindeki olgulardan anlamlı olarak daha uzundur.
- 5- Tümörün nükleer derecesinin nüks-metastaz ve sağkalım üzerine etkisi olduğu gösterilememiştir.
- 6- Tümör evresi ile hem 5 yıllık hem de genel sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca evre arttıkça hastalarda nüks-metastaz gelişme riski de artmaktadır.
- 7- Tümör boyutunun nüks-metastaz ve sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tümör boyutu 5 cm'den küçük olan olguların genel sağkalım süreleri 5 cm'den büyük olan olgulardan anlamlı olarak daha uzundur. Buna karşılık TNM evreleme sisteminin belirlediği sınır değerler olan 4 cm ve 7 cm'nin sağkalım açısından anlamlı olmadığı bulunmuştur.
- 8- MnV ile Fuhrman derecesi ve evre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.  $MnV \leq 18 \mu^3$  olan gruptaki hastaların tümörleri daha düşük dereceli ve daha erken evrededir ve bu hastalarda ölüm oranı ve nüks-metastaz gelişme riski daha düşüktür. Ortalama nükleol hacmi hesaplanması tümörün prognozu, derecelendirmesi ve evrelemesine dair önemli bilgiler verebilmektedir.
- 9- Sağkalıma etki eden değişkenlerden sadece yaş ve tümör evresi bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

- 1- Laber DA. Risk factors, classification, and staging of renal cell cancer. *Med Oncol* 2006; 23:443-54
- 2- Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008;782381
- 3- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, ve ark. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96
- 4- Godley PA, Ataga KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:260-4
- 5- Chow WH, Devasa SS, Warren JL. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-31
- 6- Nelson EC, Evans CP, Lara PN Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:299-313
- 7- DeCastro JG, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 2008; 35:581-92
- 8- Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005; 23:240-55
- 9- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, ve ark. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118:728-38
- 10- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343:1305-11
- 11- Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med* 2002; 52:157-64
- 12- Wartenberg D, Reyner D, Scott CS. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000; 108(suppl 2):161-76
- 13- Pelucchi C, Galeone C, Montella M, Polesel J, ve ark. Alcohol consumption and renal cell cancer risk in two Italian case-control studies. *Ann Oncol* 2008; 19:1003-8
- 14- Hu J, Chen Y, Mao Y, DesMeules M, Mery L. Alcohol drinking and renal cell carcinoma in Canadian men and women. *Cancer Detect Prev* 2008; 32:7-14
- 15- Roth S, Partanen T, Saitiala T, Anttila S, ve ark. Molecular analysis of occupational cancer: infrequent p53 and ras mutations in renal-cell cancer in workers exposed to gasoline. *Int J Cancer* 1997; 73:492-6

- 16- Setiawan VW, Stram DO, Nomura AMY, Kolonel LN, ve ark. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166:932-40
- 17- Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, Buys CH, ve ark. Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumorigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22:200-9
- 18- van den Berg A, Buys CH. Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell cancer development. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 19:59-76
- 19- Martel CL, Lara PN Jr. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:177-90
- 20- Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, ve ark. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002; 2:157-64
- 21- Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: A paradigm of lanthanic disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:223-31
- 22- Kranidiotis GP, Voidonikola PT, Dimopoulos MK, Anastasiou-Nana MI. Stauffer's syndrome as a prominent manifestation of renal cancer: a case report. *Cases J* 2009; 2:49
- 23- Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Nitadori J, ve ark. Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:46-9
- 24- Weber K, Doucet M, Kominsky S. Renal cell carcinoma bone metastasis--elucidating the molecular targets. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26:691-704
- 25- Nabeyama R, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y. Multiple intramuscular metastases 15 years after radical nephrectomy in a patient with stage IV renal cell carcinoma. *J Orthop Sci* 2001; 6:189-92
- 26- Kawata N, Hirakata H, Yuge H, Kodama M, ve ark. Cytoreductive surgery with liver-involved renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2000; 7:382-5
- 27- Bujons A, Pascual X, Martinez R, Rodriguez O, ve ark. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008; 80:111-2
- 28- Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, ve ark. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113:1641-8
- 29- Will TA, Agarwal N, Petruzzelli GJ. Oral cavity metastasis of renal cell carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2:313

- 30- Zustovich F, Gottardo F, De Zorzi L, Cecchetto A, ve ark. Cardiac metastasis from renal cell carcinoma without inferior vena involvement: a review of the literature based on a case report. Two different patterns of spread? *Int J Clin Oncol* 2008; 13:271-4
- 31- Pollheimer MJ, Hinterleitner TA, Pollheimer VS, Schlemmer A, ve ark. Renal cell carcinoma metastatic to the stomach: single-centre experience and literature review. *BJU Int* 2008; 102:315-9
- 32- Shiraishi K, Mohri J, Inoue R, Kamiryo Y. Metastatic renal cell carcinoma to the bladder 12 years after radical nephrectomy. *Int J Urol* 2003; 10:453-5
- 33- Nojima H, Cho A, Yamamoto H, Nagata M, ve ark. Renal cell carcinoma with unusual metastasis to the gallbladder. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15:209-12
- 34- Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, ve ark. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1161-8
- 35- Bozaci EA, Atabekoglu C, Sertcelik A, Unlu C, ve ark. Metachronous metastases from renal cell carcinoma to uterine cervix and vagina: case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 2005; 99:232-5
- 36- Israel GM, Bosniak MA. Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:499-514
- 37- Park SB, Cho KS, Lee JH, Jeong YK, ve ark. Unusual manifestations of renal cell carcinoma. *Acta Radiol* 2008; 49:839-47
- 38- Bach AM, Zhang J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35:593-604
- 39- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, ve ark. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183:131-3
- 40- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon; IARC Press: 2004
- 41- Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:203-10
- 42- Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med* 2005; 25:247-57
- 43- Krüger S, Sotlar K, Kausch I, Horny HP. Expression of KIT (CD117) in renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Oncology* 2005; 68:269-75

- 44- Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177:430-36
- 45- Skinner DG, Coldvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, ve ark. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165-77
- 46- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-63
- 47- Al-Aynati M, Chen V, Salama S, Shuhaibar H, ve ark. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:593-6
- 48- Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, ve ark. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103:68-75
- 49- Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, ve ark. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:957-60
- 50- Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Jordan TW, ve ark. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1091-6
- 51- Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, ve ark. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York; Springer: 2002
- 52- Tickoo SK, Gopalan A. Pathologic features of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35:551-61
- 53- Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:467-80
- 54- Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35:613-25
- 55- Van Brussel JP, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *BJU Int* 1999; 83:902-9
- 56- Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, Kwak C, ve ark. Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma. *Urology* 2006; 67:709-12

- 57- Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, ve ark. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99:821-4
- 58- Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E, ve ark. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004; 46:472-6
- 59- Fujita T, Iwamura M, Yanagisawa N, Muramoto M, ve ark. Reclassification of the current tumor, node, metastasis staging in pT3 renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2008; 15:582-6
- 60- Wagner B, Patard JJ, Méjean A, Bensalah K, ve ark. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55:452-60
- 61- Fujita T, Iwamura M, Yanagisawa N, Muramoto M, ve ark. Prognostic impact of perirenal fat or adrenal gland involvement in patients with pT3b renal cell carcinoma. *Urology* 2007; 69:839-42
- 62- Kroog GS, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35:687-701
- 63- Lee SE, Byun SS, Han JH, Han BK, ve ark. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006; 98:1228-32
- 64- Hegele A, Heidenreich A, Kropf J, von Knobloch R, ve ark. Plasma levels of cellular fibronectin in patients with localized and metastatic renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2004; 25:111-6
- 65- Erdemir F, Kilciler M, Bedir S, Ozgok Y, ve ark. Clinical significance of platelet count in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2007; 79:111-6
- 66- Singh KJ, Singh SK, Suri A, Vijjan V, ve ark. Serum ferritin in renal cell carcinoma: effect of tumor size, volume grade, and stage. *Indian J Cancer* 2005; 42:197-200
- 67- Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, ve ark. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763-71
- 68- Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006; 49:798-805
- 69- Mancini V, Battaglia M, Ditunno P, Palazzo S, ve ark. Current insights in renal cell cancer pathology. *Urol Oncol* 2008; 26:225-38

- 70- Schrader AJ, Rauer-Bruening S, Olbert PJ, Hegele A, ve ark. Incidence and long-term prognosis of papillary renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; (Epub ahead of print)
- 71- Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, ve ark. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:281-91
- 72- Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, ve ark. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1822-34
- 73- Klatte T, Han KR, Said JW, Böhm M, ve ark. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2008; 26:604-9
- 74- Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, ve ark. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008; 26:115-25
- 75- de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, ve ark. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:275-84
- 76- Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* 2007; 39:459-65
- 77- François S, Decaestecker C, Petein M, Van Ham P, ve ark. Classification strategies for the grading of renal cell carcinomas, based on nuclear morphometry and densitometry. *J Pathol* 1997; 183:141-50
- 78- Bol MG, Baak JP, Rep S, Marx WL, ve ark. Prognostic value of proliferative activity and nuclear morphometry for progression in TaT1 urothelial cell carcinomas of the urinary bladder. *Urology* 2002; 60:1124-30
- 79- Palmer JE, Sant Cassia LJ, Irwin CJ, Morris AG, ve ark. The prognostic value of nuclear morphometric analysis in serous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:692-701
- 80- Makarov DV, Marlow C, Epstein JI, Miller MC, ve ark. Using nuclear morphometry to predict the need for treatment among men with low grade, low stage prostate cancer enrolled in a program of expectant management with curative intent. *Prostate* 2008; 68:183-9
- 81- Barr Fritcher EG, Kipp BR, Slezak JM, Moreno-Luna LE, ve ark. Correlating routine cytology, quantitative nuclear morphometry by digital image analysis, and genetic alterations

by fluorescence in situ hybridization to assess the sensitivity of cytology for detecting pancreatobiliary tract malignancy. *Am J Clin Pathol* 2007; 128:272-9

82- Lloreta J, Ferrer D, Corominas JM, Pavesi M, ve ark. Prediction of recurrence and nucleolar features in node-negative breast carcinoma, ductal type, grade II. An ultrastructural study. *Virchows Arch* 2002; 440:280-4

83- Fernández-López F, Paredes-Cotoré JP, Cadarso-Suárez C, Forteza-Vila J, ve ark. Prognostic value of nuclear morphometry in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:386-92

84- Cheretis C, Angelidou E, Dietrich F, Politi E, ve ark. Prognostic value of computer-assisted morphological and morphometrical analysis for detecting the recurrence tendency of basal cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2008; 14:MT13-19

85- Dobroś W, Gil K, Chłap Z, Olszewski E. The use of nuclear morphometry for the prediction of survival in patients with advanced cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256:257-61

86- Ikeguchi M, Cai J, Oka S, Gomyou Y, ve ark. Nuclear profiles of cancer cells reveal the metastatic potential of gastric cancer. *J Pathol* 2000; 192:19-25

87- Kronqvist P, Kuopio T, Jalava P, Collan Y. Morphometrical malignancy grading is a valuable prognostic factor in invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87:1275-80

88- Ikeguchi M, Sakatani T, Endo K, Makino M, ve ark. Computerized nuclear morphometry is a useful technique for evaluating the high metastatic potential of colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86:1944-51

89- Tosi P, Luzi P, Baak JP, Miracco C, ve ark. Nuclear morphometry as an important prognostic factor in stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 1986; 58:2512-8.

90- Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, Mungan U, ve ark. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002; 90:20-5

91- Carducci MA, Piantadosi S, Pound CR, Epstein JI, ve ark. Nuclear morphometry adds significant prognostic information to stage and grade for renal cell carcinoma. *Urology* 1999; 53:44-9

92- Montironi R, Santinelli A, Pomante R, Mazzucchelli R, ve ark. Morphometric index of adult renal cell carcinoma. Comparison with the Fuhrman grading system. *Virchows Arch* 2000; 437:82-9

- 93- Artacho-Pérula E, Roldán-Villalobos R, Martínez-Cuevas JF. Value of volume weighted mean nuclear volume in grading and prognosis of renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47:324-8
- 94- Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E, Kazimoglu H, ve ark. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001; 8:697-703
- 95- Helpap B, Knuepffer J, Essman S. Nucleolar grading of renal cancer. Correlation of frequency and localization of nucleoli to histologic and cytologic grading and stage of renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 1990; 3:671-78
- 96- Lloreta-Trull J, Bielsa-Galí O, Domínguez-Solà D, Arumí-Uría M, ve ark. Ultrastructural morphometry of nucleoli: potential usefulness for objective grading of clear cell renal cell carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 200; 25:105-10
- 97- Yorukoglu K, Aktas S, Guler C, Sade M, ve ark. Volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 52:44-7
- 98- Coons BJ, Stec AA, Stratton KL, Chang SS, ve ark. Prognostic factors in T3b renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009; 27:75-9
- 99- Jung EJ, Lee HJ, Kwak C, Ku JH, ve ark. Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2009; 73:137-41
- 100- Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, Morin V, ve ark. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. *Eur Urol* 2007; 51:980-7
- 101- Abou El Fettouh HI, Cherullo EE, El-Jack M, Al Maslamani Y, ve ark. Sporadic renal cell carcinoma in young adults: presentation, treatment, and outcome. *Urology* 2002; 60:806-10
- 102- Goetzl MA, Desai M, Mansukhani M, Goluboff ET, ve ark. Natural history and clinical outcome of sporadic renal cortical tumors diagnosed in the young adult. *Urology* 2004; 63:41-5
- 103- Griffiths DF, Verghese A, Golash A, Kynaston HG, ve ark. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002; 90:26-31
- 104- Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma: new prognostic factors? *Curr Opin Urol* 2003; 13:433-8

- 105- Ishimura T, Sakai I, Hara I, Eto H, ve ark. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. *Int J Urol* 2004; 11:264-8
- 106- Mulders P, Bleumer I, Oosterwijk E. Tumor antigens and markers in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30:455-65
- 107- Ljungberg B. Prognostic markers in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2007; 17:303-8
- 108- Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M, Buttyan R, ve ark. Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. *Urology* 2006; 67:942-5
- 109- Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, ve ark. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000; 55:501-5
- 110- Sabo E, Miselevich I, Bejar J, Segenreich M, ve ark. The role of vimentin expression in predicting the long-term outcome of patients with localized renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997; 80:864-8
- 111- Velickovic M, Delahunt B, McIver B, Grebe SK. Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod Pathol* 2002; 15:479-85
- 112- Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem* 1998; 273:13375-8
- 113- Heider KH, Ratschek M, Zatloukal K, Adolf GR. Expression of CD44 isoforms in human renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 1996; 428:267-73
- 114- Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, Niehans G, Cherwitz D, ve ark. Correlation of CD44S expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. *Cancer* 1999; 86:2320-6
- 115- Tuna B, Yorukoglu K, Gurel D, Mungan U, ve ark. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 64:1116-20
- 116- Cho DS, Joo HJ, Oh DK, Kang JH, ve ark. Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. *Yonsei Med J* 2005; 46:133-40

- 117- Huang Y, Murakami T, Sano F, Kondo K, ve ark. Expression of Aquaporin 1 in primary renal tumors: a prognostic indicator for clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; (Epub ahead of print)
- 118- Erkizan O, Kirkali G, Yorukoglu K, Kirkali Z. Significance of heat shock protein-27 expression in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 64:474-8
- 119- Abe H, Kamai T, Tsujii T, Nakamura F, ve ark. Possible role of the RhoC/ROCK pathway in progression of clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Res* 2008; 29:155-61
- 120- Board RE, Thistlethwaite FC, Hawkins RE. Anti-angiogenic therapy in the treatment of advanced renal cell cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:1-8
- 121- Perry K, Zisman A, Pantuck AJ, Janzen N, ve ark. Laparoscopic and percutaneous ablative techniques in the treatment of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002; 4:103-11
- 122- Cozar JM, Tallada M. Open partial nephrectomy in renal cancer: a feasible gold standard technique in all hospitals. *Adv Urol* 2008:916463
- 123- Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6322S-7S
- 124- Bhayani SB, Das N. Robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy for suspected renal cell carcinoma: retrospective review of surgical outcomes of 35 cases. *BMC Surg* 2008; 8:16
- 125- Prenen H, Gil T, Awada A. New therapeutic developments in renal cell cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69:56-63
- 126- Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Ewans SM, ve ark. The new stereology tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96:857-81
- 127- Onishi T, Oishi Y, Goto H, Yanada S, ve ark. Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002; 90:32-6
- 128- Beisland C, Medby PC, Beisland HO. Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36:414-8
- 129- Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'amico A, ve ark. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002; 41:190-8
- 130- Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999; 84:405-11

- 131- Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, ve ark. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001; 91:354-61
- 132- Erdogan F, Demirel A, Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Int J Clin Pract* 2004; 58:333-6.
- 133- Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O ve ark. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85:689-95
- 134- Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98:2329-34
- 135- Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, ve ark. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:2543-9
- 136- Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988; 61:1639-51
- 137- Sørensen FB. Objective histopathologic grading of cutaneous malignant melanomas by stereologic estimation of nuclear volume. Prediction of survival and disease-free period. *Cancer* 1989; 63:1784-98
- 138- Sørensen FB, Bichel P, Jakobsen A. DNA level and stereologic estimates of nuclear volume in squamous cell carcinomas of the uterine cervix. A comparative study with analysis of prognostic impact. *Cancer* 1992; 69:187-99
- 139- Fujikawa K, Sasaki M, Arai Y, Yamabe H, ve ark. Prognostic criteria in patients with prostate cancer: Gleason score versus volume-weighted mean nuclear volume. *Clin Cancer Res* 1997; 3:613-8
- 140- Bentzen JK, Hansen HS, Nielsen HW. The prognostic importance of volume-weighted mean nuclear volume, mitotic index, and other stereologically measured quantitative parameters in supraglottic laryngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 86:2222-8
- 141- Artacho-Pérula E, Roldán-Villalobos R, Martínez-Cuevas JF, López-Rubio F. Nuclear quantitative grading by discriminant analysis of renal cell carcinoma samples. A patient survival evaluation. *J Pathol* 1994; 173:105-14

142- Kanamaru H, Sasaki M, Miwa Y, Akino H, ve ark. Prognostic value of sarcomatoid histology and volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *BJU Int* 1999; 83:222-6

