



T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**2000-2015 YILLARI ARASINDA ONDOKUZ MAYIS
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PATOLOJİ
BÖLÜMÜNDE DEĞERLENDİRİLEN BÖBREK HÜCRELİ
TÜMÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sultan ÇALIŞKAN**

**Samsun
Nisan-2017**



T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**2000-2015 YILLARI ARASINDA ONDOKUZ MAYIS
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PATOLOJİ
BÖLÜMÜNDE DEĞERLENDİRİLEN BÖBREK HÜCRELİ
TÜMÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sultan ÇALIŞKAN**

**Danışman
Prof. Dr. Oğuz AYDIN**

**Samsun
Nisan-2017**

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da bana en büyük desteği gösteren sevgili aileme ve varlıklarıyla bana pozitif enerji veren biricik yeğenlerime,

Ailemden daha fazla zaman geçirdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, acısıyla tatlısıyla birçok anı biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Oğuz AYDIN'a

Tezimin değerlendirme aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Levent YILDIZ, Prof. Dr. Sancar BARIŞ ve Prof. Dr. Cihad DÜNDAR'a,

Bu süreçte deneyimleri ile yol gösteren, bilgilerini sabırla bize aktaran sevgili hocalarıma,

Bu uzun ve zorlu süreçte güzel bir ekip olmanın ne kadar önemli olduğunu gösteren sevgili teknisyen ve sekreterlerimize,

Son olarak uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Filiz KARAGÖZ'e

sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

Dr. Sultan ÇALIŞKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etyoloji	2
2.4. Evreleme	5
2.5. Böbrek Tümörlerinin Sınıflaması (WHO 2016):.....	7
2.6. Böbrek Hücreli Tümörlerin Alt Tipleri	9
2.6.1. Şeffaf Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom	10
2.6.2. Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	12
2.6.3. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom.....	13
2.6.4. Hereditör Leiomyomatozis ve Böbrek Hücreli Karsinom İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom.....	15
2.6.5. Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom	17
2.6.6. Toplayıcı Duktus Karsinomu	18
2.6.7. Böbrek Medüller Karsinomu	19
2.6.8. MiT Ailesi Translokasyon Böbrek Hücreli Karsinomu	20
2.6.9. Süksinat Dehidrojenaz Eksikliği ile ilişkili Böbrek Hücreli Karsinom	21
2.6.10. Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom	23
2.6.11. Tübülökistik Böbrek Hücreli Karsinom.....	23
2.6.12. Edinilmiş Kistik Hastalık İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom	24
2.6.13. Şeffaf Hücreli Papiller Böbrek Hücreli Karsinom.....	25
2.6.14. Sınıflandırılmayan Böbrek Hücreli Karsinom	26
2.6.15. Papiller Adenom	27
2.6.16. Onkositom.....	28

2.7. Böbrek Hücreli Karsinomlarda Prognostik Faktörler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Çalışmaya Alınan Olguların Özellikleri	34
4.2. Yıllara Göre Böbrek Hücreli Tümör Olgu Sayıları	34
4.3. Uygulanan Cerrahi Tipi	35
4.4. Tümör Lateralizasyonu	36
4.5. Böbrek Hücreli Tümör Alt Tiplerinin Dağılımı	37
4.6. Nükleer Derece	47
4.7. Tümör Çapı	50
4.8. Prognostik Parametreler	53
4.9. İmmünohistokimyasal Çalışma	66
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR.....	82
7. ÖNERİLER.....	83
8. KAYNAKLAR	84



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi	4
Tablo 2: Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom ve papiller böbrek hücreli karsinom için 2016 WHO/ISUP derecelendirme sistemi	5
Tablo 3: TNM Evrelemesi (WHO 2016)	6
Tablo 4: Evre Gruplaması (WHO 2016)	6
Tablo 5: Biyopsilere verilen tanıların dağılımı	37
Tablo 6: 5 yıllık periyotlarla verilen böbrek hücreli tümör tanıları	45
Tablo 7: Böbrek hücreli tümör alt tiplerinde ortalama tanı yaşı ve yaş aralığı	47
Tablo 8: Olgularda nükleer derecenin dağılımı	47
Tablo 9: Nükleer derece belirtilmeyen olgularda tanı dağılımı	48
Tablo 10: BHK-NOS, şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK tanısı verilen olgularda nükleer derece dağılımı	49
Tablo 11: Cinsiyete göre ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	50
Tablo 12: Radikal ve parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	50
Tablo 13: Tümör çapının yıllara göre dağılımı	51
Tablo 14: 5 yıllık periyotlarda ortalama tümör çapı	53
Tablo 15: Lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	53
Tablo 16: Tanı alt tiplerinde lenfovasküler invazyon durumu	55
Tablo 17: Renal ven invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	56
Tablo 18: Tanı alt tiplerinde renal ven invazyonu durumu	57
Tablo 19: Kapsül invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	58
Tablo 20: Tanı alt tiplerinde kapsül invazyonu durumu	60
Tablo 21: Tümör nekrozu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	60
Tablo 22: Tanı alt tiplerinde nekroz durumu	62
Tablo 23: Renal pelvis infiltrasyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	63

Tablo 24: Tanı alt tiplerinde pelvis infiltrasyonu durumu	65
Tablo 25: Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda cerrahi sınır belirtilme durumu.....	65
Tablo 26: Cerrahi sınır pozitif ve negatif olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı	66
Tablo 27: Tanı alt tipleri ve cerrahi sınır durumu	66
Tablo 28: Yıllara göre immünohistokimyasal çalışma kullanımı.....	67
Tablo 29: Cerrahi tipine göre immünohistokimyasal çalışma kullanımı	67
Tablo 30: Tanı alt tiplerinde immünohistokimyasal çalışma kullanımı	68
Tablo 31: Tanı alt tiplerinde kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayısı.....	69
Tablo 32: 5 yıllık periyotlarda kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayıları	70
Tablo 33: 5 yıllık periyotlarda immünohistokimyasal çalışma kullanımı	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş olguların yaş gruplarına göre dağılımı ...	34
Şekil 2: Yıllara göre böbrek hücreli tümör olgularının toplam sayısı ve cinsiyetlere göre dağılımı	35
Şekil 3: Böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş olgu sayılarının yıllık tüm biyopsilere oranı	35
Şekil 4: Böbrek hücreli tümör tanısı alan olguların cerrahi tipi ve cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil 5: Olguların yıllara göre ve uygulanan cerrahi tipine göre dağılımı	36
Şekil 6: En sık görülen böbrek hücreli tümör alt tipleri	38
Şekil 7: Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda tanıların dağılımı.....	38
Şekil 8: Radikal nefrektomi yapılan olgularda tanıların dağılımı	39
Şekil 9: Böbrek hücreli tümör alt tiplerinde cinsiyet dağılımı	40
Şekil 10: Böbrek hücreli karsinom-NOS tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı.	40
Şekil 11: Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	41
Şekil 12: Papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	41
Şekil 13: Tip 1 papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	42
Şekil 14: Tip 2 papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	42
Şekil 15: Kromofob böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	43
Şekil 16: Multiloküler kistik şeffaf hücreli BHK / düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	43
Şekil 17: Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	44
Şekil 18: Onkositom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı	44
Şekil 19: En sık görülen alt tiplerin 2000-2005, 2006-2010, 2011-2015 yılları arasında dağılımı	46
Şekil 20: Nükleer derece belirtilmeyen olguların yıllara göre dağılımı	49

Şekil 21: Ortanca, en büyük ve en küçük tümör çaplarının yıllara göre dağılımı.....	51
Şekil 22: Radikal nefrektomi yapılan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı	52
Şekil 23: Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı	52
Şekil 24: Yıllara göre lenfovasküler invazyon olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı.....	54
Şekil 25: Yıllara göre lenfovasküler invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı	54
Şekil 26: Yıllara göre renal ven invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı.....	56
Şekil 27: Yıllara göre renal ven invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı	57
Şekil 28: Yıllara göre kapsül invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı.....	58
Şekil 29: Yıllara göre kapsül invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı	59
Şekil 30: Yıllara göre nekroz olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı	61
Şekil 31: Yıllara göre nekroz belirtilmeyen olguların oransal dağılımı	61
Şekil 32: Yıllara göre renal pelvis infiltrasyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı.....	63
Şekil 33: Yıllara göre renal pelvis infiltrasyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı	64
Şekil 34: 2000-2015 yılları arasında immünohistokimyasal çalışma kullanılan olguların dağılımı	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	Santimetre
AJCC	Amerikan Kanser Birliği (“American Joint Committee on Cancer”)
BHK	Böbrek hücreli karsinom
BT	Bilgisayarlı tomografi
CD	“Cluster of differantiation” (başkalaşım kümesi)
CK7	Sitokeratin 7
CRP	C-reaktif protein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (“World Health Organization”)
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patologlar Birliği
KBHK	Kromofob böbrek hücreli karsinom
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PBHK	Papiller böbrek hücreli karsinom
SDH	Süksinat dehidrojenaz
ŞHBHK	Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom
USG	Ultrasonografi

ÖZET

2000-2015 YILLARI ARASINDA ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜNDE DEĞERLENDİRİLEN BÖBREK HÜCRELİ TÜMÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Giriş ve Amaç: Böbrek hücreli tümörler erişkinde tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur [1]. Böbrek tümörlerinin ise yaklaşık %90'ını oluşturur [2]. Tüm dünyada yılda 209000 yeni olgu görülürken yıllık 102000 ölüm gerçekleşmektedir [2]. Tüm kanserlerde olduğu gibi böbrek hücreli tümörlerin insidansı da gittikçe artmaktadır [1, 3]. Böbrek hücreli tümör insidansını artıran faktörlerden biri görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeye paralel olarak rastlantısal tespit edilen olgulardaki artıştır [1, 4]. En sık izlenen histolojik alt tip şeffaf hücreli BHK olup bunu papiller BHK ve kromofob BHK takip eder [1, 5].

Bu çalışmanın amacı son 16 yıl içinde bölümümüzde tanı verilmiş böbrek hücreli tümörlerde tümör çapının yıllara göre nasıl değiştiğini irdelemek, immünohistokimyasal çalışmanın tanı çeşitliliğine katkısını araştırmak ve prognostik faktörlerin raporlamada ne ölçüde belirtildiğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 2000-2015 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş 701 olgu üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: 701 olgunun 461'i (%66) erkek, 240'ı (%34) kadındır. Olgularda yaş ortalaması $58 \pm 12,9$ yıl olarak bulunmuştur. Olguların %51'i (357) sol böbrek, %49'u (344) sağ böbrek yerleşimlidir. Olguların %71'ini (496 olgu) şeffaf hücreli BHK, %11,5'ini (80 olgu) papiller BHK, %5,2'sini (36 olgu) kromofob BHK ve %12,3'ünü (89 olgu) diğer alt tipler oluşturmaktadır. Olguların 471'i (%67) radikal nefrektomi, 230'u (%33) parsiyel nefrektomi operasyonu geçirmiştir. Radikal nefrektomi yapılan olgu sayısı, parsiyel nefrektomi yapılan olgu sayısının yaklaşık iki katı kadardır. Parsiyel nefrektomi yapılan olgu sayısında 2008'den sonra anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ortalama tümör çapı $5,6 \pm 3,5$ cm olarak saptanmıştır. 2000 yılından 2015 yılına doğru

ortalama tümör çapında anlamlı oranda küçülme gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal çalışma kullanım oranlarında artış mevcuttur.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yıllar içinde böbrek hücreli tümör sayılarında artış gözlenmiştir. Kromofob böbrek hücreli karsinom hariç böbrek hücreli tümörler erkeklerde daha sık gözlenmiştir ve literatür verileri ile uyumludur. Kromofob böbrek hücreli karsinom kadınlarda daha fazla görülmüş olup bu bilgi de literatürle uyumlu bulunmuştur. Yıllar içinde ortalama tümör çapında anlamlı küçülme saptanmıştır. Parsiyel nefrektomi yıllar içinde daha çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir. İmmünohistokimyasal çalışma kullanımının artması tanı çeşitliliğinde artış sağlamıştır. Yıllar içinde alt tip belirtilmeyen olgu sayılarında da belirgin azalma olmuştur. Bu da immünohistokimyasal çalışmaların artışı ve yıllar içinde artan tecrübeyle ilişkilendirilmiştir. Raporlamada prognostik değere sahip parametreler daha titizlikle belirtilmeye başlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Böbrek hücreli tümör, histolojik alt tip, tümör çapı.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RENAL CELL TUMORS EVALUATED IN THE PATHOLOGY DEPARTMENT OF ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY MEDICAL FACULTY HOSPITAL BETWEEN YEARS 2000 AND 2015

Introduction and Objective: Renal cell tumors account for 2% to 3% of all cancers in adulthood [1]. They constitute about 90% of kidney tumors [2]. While 209,000 new cases per year are seen worldwide, 102,000 deaths occur annually [2]. As in all cancers, the incidence of renal cell tumors is also increasing [1, 3]. One of the factors that increase the incidence of renal cell tumors is the increase in the use of imaging methods and the increase in incidentally detected cases parallel to the development of imaging methods [1,4]. The most frequent histologic subtype is clear cell RCC, followed by papillary RCC and chromophobe RCC [1,5].

The purposes of this study are to examine how tumor size varies with years in renal cell tumors diagnosed during the last 16 years, to assess the contribution of immunohistochemical studies to diagnostic diversity, and to evaluate the extent to which prognostic factors are reported.

Materials and Methods: The study was retrospectively performed on 701 patients diagnosed with renal cell tumor in the Pathology Department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between years 2000 and 2015.

Findings: Of 701 patients, 461 (66%) were male and 240 (34%) were female. The mean age of the cases was 58 ± 13 years. In 51% (357) of the cases, the tumor was located in the left kidney, and in 49% (344), the tumor was located in the right kidney. Clear cell RCC was found in 71.0% (496 cases), papillary RCC in 11.5% (80 cases), chromophobe RCC in 5.2% (36 cases) and the other subtypes in 12.3% of the cases. Four hundred seventy-one (67%) patients underwent radical nephrectomy, and 230 (33%) had partial nephrectomy. Radical nephrectomies case number is twice the number of cases undergoing partial nephrectomy. A significant increase in the number of cases undergoing partial nephrectomy was observed after 2008. The average diameter of the tumors was

5.6 ± 3.5 cm. From 2000 to 2015, a significant decrease in the mean tumor size was found. Furthermore, the use of immunohistochemical studies increased.

Discussion and Conclusion: In our study, an increase in the number of renal cell tumors was observed over the years, in accordance with the literature. Renal cell tumors, except for chromophobe renal cell carcinoma, were more common in males, a result consistent with the literature. By contrast, chromophobe renal cell carcinoma was more common in females, a finding also consistent with the literature. A significant reduction in mean tumor size over the years was found. Partial nephrectomy became a more preferred method over the years. The increased use of immunohistochemical studies increased diagnostic diversity. A marked decrease in the number of reports without subtype evaluation was also observed over the years. This result was associated with an increase in the number of immunohistochemical studies and increased experience over the years. Parameters associated with prognosis had begun to be specified more precisely in the reports.

Key words: Renal cell tumor, histological subtype, tumor diameter.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hücreli tümörler böbrek tübül epitelinden kaynaklanır. Erişkinde böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını, tüm kanserlerin de yaklaşık %2-3'ünü oluşturur [1, 6]. En yüksek insidans Batı ülkelerinde görülür. Afrika ve Asya ülkelerinde daha az görülmektedir. Son 2 dekatta dünya çapında ve Avrupa'daki insidansında %2'lik bir artış olmuştur. Tüm dünyada yılda 209000 yeni olgu görülürken yıllık 102000 ölüm gerçekleşmektedir [2]. Sigara ve alkol kullanımı, arsenik gibi bazı kimyasal ajanlara maruziyet ve obezite etyolojide yer alan etkenlerden bazılarıdır [7-9]. Ayrıca von Hippel-Lindau sendromu başta olmak üzere herediter sendromların bir komponenti olarak da görülebilmektedir [10, 11].

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak son yıllarda insidental saptanan böbrek tümörlerinde sayıca artış gözlenmiştir. Bu durum böbrek tümörlerinin erken evrede, küçük boyutlardayken ve asemptomatikken saptanma oranlarını artırmıştır [4].

Çalışmamızın amacı son 16 yıl içinde bölümümüzde tanı verilmiş böbrek hücreli tümörlerde tümör çapının yıllara göre nasıl değiştiğini irdelemek, immünohistokimyasal çalışmanın tanı çeşitliliğine katkısını araştırmak ve prognostik faktörlerin raporlamada ne ölçüde belirtildiğini değerlendirmektir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Orta Karadeniz bölgesinin referans hastanesi konumundadır. Bu bakımdan çalışmamızın bu bölgedeki böbrek tümörlerinin genel profilini yansıtacak nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Böbrek hücreli karsinomlar böbrek tübül epitelinden kaynaklanır. Erişkinde böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını, tüm kanserlerin de yaklaşık %2-3'ünü oluştururlar [1, 12, 13]. En yüksek insidans Batı ülkelerinde görülür. Afrika ve Asya ülkelerinde daha az görülmektedir. Son 2 dekatta dünya çapında ve Avrupa'daki insidansında %2'lik bir artış olmuştur. Tüm dünyada yılda 209000 yeni olgu görülürken yıllık 102000 ölüm gerçekleşmektedir [2]. İnsidans ve mortalite oranları çoğu ülkede artmaktadır. Böbrek kanserleri dünya çapında kanserden ölüm sebepleri arasında on altıncı sıradadır [1]. Ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile ölüm oranları ters orantılıdır. Gelişmiş ülkelerde ölüm oranları düşükken, orta veya düşük sosyoekonomik seviyelerdeki ülkelerde ölüm oranları yüksektir [14]. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre böbrek kanserleri gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserler sıralamasında 10. sırada, erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 6. sırada, kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 11. sırada yer almaktadır [2]. Az gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen kanserler sıralamasında 17. sırada, erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 12. sırada, kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 17. sırada yer almaktadır [2]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri 2013 verilerine göre ülkemizde tüm kanserlerin %1,8'ini oluşturmaktadır [3]. Ülkemizde böbrek kanserleri erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 7. sıradadır. Kadınlarda en sık görülen kanserler sıralamasında ilk 10'da değildir [3]. Sıklıkla 6.-7. dekatta görülür [1, 15, 16]. Böbrek hücreli karsinomlar erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5- 2 kat daha sık görülürken çocuklarda nadirdir [17]. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve henüz asemptomatikken tespit edilmeleri sayesinde böbrek hücreli karsinom sıklığı gün geçtikçe artmaktadır [4].

2.2. Etyoloji

Sigara içiciliği böbrek kanserinin önemli nedenlerinden biri olup, erkeklerde tüm kanserlerin en az %39'u ile ilişkilidir [1, 9, 18]. Günlük içilen sigara sayısı ile ilişkili olarak tümör gelişme riskinde doz bağımlı artış olur. Sigara bırakıldıktan sonraki 5 yıllık periyod içinde risk azalır [9].

Hipertansiyon ve onun tedavisi böbrek kanseri riskiyle ilişkilidir. Diüretikler dahil antihipertansif ilaç kullanımı da artmış riskle ilişkilidir [1, 19]. Vücut yağlanmasının böbrek kanserinin bir nedeni olduğuna dair ikna edici kanıtlar bulunmaktadır [1]. Fazla kilolu olmak, özellikle de obez olmak hem erkek hem de kadınlarda böbrek kanseri için bir risk faktörüdür [7]. Tüm böbrek kanser olguları içinde fazla kilo ve obezite ile ilişkilendirilebilenlerin oranı Amerika’da yaklaşık %40 iken Avrupa ülkelerinde %40’dan fazladır [1]. Obezitenin renal karsinogeneze üzerine hangi mekanizma ile etki ettiği belirsizdir. Seks steroid hormonları direkt endokrin reseptör ilişkili etkileri ile böbrek hücre proliferasyonunu etkiliyor olabilir. Obezite, seks hormon bağlayıcı globülinlerde ve progesteronda azalma, insülin rezistansı ve IGF-1 gibi büyüme faktörlerinde artış gibi kombine endokrin hastalıklar ile renal karsinogeneze sebep oluyor olabilir [1]. Edinilmiş kistik böbrek hastalığı, genellikle son dönem böbrek hastalığı nedeniyle uzun süreli hemodiyaliz gören hastalarda görülen bir durumdur. Böbrek kanseri insidansının son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda belirgin arttığı bildirilmiştir (%3-7) [1, 20]. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan böbrek kanseri klasik böbrek kanserinden farklı olarak spesifik özelliklere sahiptir. Papiller böbrek hücreli karsinomun son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda en sık görülen alt tip olduğuna inanılır [1]. Endüstriyel işlemler sırasında veya içilen su vasıtasıyla karsinojenik arsenik bileşiklerine maruziyet böbrek kanseri riskini yaklaşık %20 arttırmaktadır [1]. Asbest, kadmiyum, bazı organik çözücüler, böcek ilaçları ve mantar toksinleri gibi çevresel kimyasallar da böbrek için olası karsinojenler olarak ele alınmakla birlikte kesin yayınlar yoktur [1, 5, 14, 21].

Böbrek kanserlerinin çoğu sporadik olmasına rağmen %2-4 kadarı ailesel nedenlere sahiptir. Birinci derece akrabalarında böbrek kanseri olan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yaklaşık 2 kat artmaktadır [22, 23]. Çeşitli genetik hastalıklar böbrek kanseri ile ilişkilidir. Genetik sendromlarla ilişkili böbrek hücreli karsinomlarda genellikle bilateral ve multipl tümörler görülür ve sporadik olgulara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar [1, 23-25]. Von Hippel-Lindau sendromu santral sinir sistemi ve retinada kapiller hemanjiyoblastomlar, şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom, feokromasitoma, pankreas ve iç kulak tümörleri gelişimi ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Bu sendrom kromozom 3p25-26’da lokalize *VHL* tümör supresör geninde “germline” mutasyon sonucunda ortaya çıkar. *VHL* proteini hücre

siklusunun düzenlenmesi ve anjiyogenez ile ilişkilidir [10, 23, 26]. Birt-Hogg-Dubé sendromu otozomal dominant geçişli nadir bir sendrom olup benign deri tümörleri (özellikle fibrofollikuloma trikodiskoma ve akrokordonlar), böbrek hücreli karsinomlar (kromofob BHK, onkositom, şeffaf hücreli BHK) ve pulmoner kistlerle karakterlidir [1, 11]. Ayrıca böbrek hücreli karsinomlarla ilişkili otozomal dominant geçişli herediter papiller böbrek karsinomu ve herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom da mevcuttur [1] .

2.3. Derecelendirme

Renal hücreli neoplaziler için çok çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmektedir. Bununla birlikte, bu sistemler yakın zamanlarda tanımlanmış böbrek hücreli karsinom tiplerinin çoğu için onaylanmamıştır. Önerilen sayısız derecelendirme sınıflamalarından Fuhrman ve arkadaşlarının tanımladığı derecelendirme sistemi en yaygın biçimde kullanılanıdır (Tablo 1). Fuhrman derecelendirme sistemi ilk kez 1982 yılında Fuhrman ve arkadaşları tarafından önerilmiştir [27]. Bununla birlikte, Fuhrman sisteminin yorumlanmasında, onaylanmasında ve tekrarlanabilirliğinde problemler yaşanmaktadır [1, 20]. Bu nedenlerle Fuhrman sistemi yerine 4 kademeli WHO/ISUP derecelendirme sisteminin (Tablo 2) kullanılması önerilmektedir [1, 20]. Bu sistem derece 1-3 tümörler için nükleoler belirginliği baz alarak tümör derecesini tanımlar. Derece 4 belirgin nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyonun varlığı ile tanımlanır [1].

Tablo 1: Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi

Derece 1	Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 µm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür.
Derece 2	Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15µm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir.
Derece 3	Çekirdek yaklaşık 20 µm çapında, yuvarlak veya oval şekilli, düzensiz sınırlı, kaba granüler kromatine sahiptir ve 100 büyütmede çekirdekçik izlenebilir.
Derece 4	100 büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir. Çekirdek derece 3'e benzer. Ancak çok çekirdekli ya da acayip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir.

Tablo 2: Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom ve papiller böbrek hücreli karsinom için 2016 WHO/ISUP derecelendirme sistemi

Derece 1	400 büyütmede nükleol yoktur veya belirsizdir ve bazofiliktir.
Derece 2	400 büyütmede nükleol belirgin ve eozinofiliktir. 100 büyütmede görünür fakat belirgin değildir.
Derece 3	100 büyütmede nükleol belirgin ve eozinofiliktir.
Derece 4	Aşırı nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon vardır.

2.4. Evreleme

Günümüzde böbrek hücreli karsinomlarda cerrahiden sonra prognostik bilgi sağlamak için kullanılan en önemli sistem tümör, nekroz ve metastaz (TNM) evreleme sistemidir [28]. Anatomik kriter geleneksel olarak böbrek hücreli karsinom evrelemesinde kullanılmıştır [29]. Primer tümör boyutu TNM evreleme sisteminde anahtar bileşen olup böbrek hücreli karsinom evrelemesinde en önemli prognostik faktörlerden biri olarak yerini korumaktadır [23, 30].

Böbrek hücreli karsinomlar için TNM evrelemesi (WHO 2016) Tablo 3'te gösterilmiştir [1].

Tablo 3: TNM Evrelemesi (WHO 2016)

T- Primer Tümör TX: Primer tümör değerlendirilemiyor. T0: Primer tümöre ait bulgu yok. T1: Tümörün büyük çapı ≤ 7 cm ve tümör böbreğe sınırlı. T1a: Tümör ≤ 4 cm ve tümör böbreğe sınırlı. T1b: Tümör >4 cm fakat ≤ 7 cm. T2: Tümörün büyük çapı >7 cm ve tümör böbreğe sınırlı. T2a: Tümör >7 cm, fakat ≤ 10 cm. T2b: Tümör >10 cm. T3: Tümör ana toplardamarlara veya perinefritik dokulara uzanım göstermekte fakat aynı taraftaki adrenal beze ulaşmamış ve Gerota fasyasını aşmamış. T3a: Tümör makroskopik olarak renal ven veya onun segmental (kas içeren) dallarına uzanım göstermekte veya tümör perirenal ve /veya renal sinüs yağ dokusuna infiltrate olmuş, fakat Gerota fasyasını aşmamıştır. T3b: Tümör makroskopik olarak diyafragma altı vena kavaya uzanım göstermektedir. T3c: Tümör makroskopik olarak diyafragma üzeri vena kavaya uzanım göstermekte veya vena kavanın duvarına infiltratır. T4: Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılmaktadır (aynı taraftaki adrenal bez içine yayılım da dahil).
N- Bölgesel Lenf Düğümleri NX: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor. N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok. N1: Bölgesel lenf düğümüne metastaz mevcut.
M- Uzak Metastaz M0: Uzak metastaz yok. M1: Uzak metastaz var.

Böbrek hücreli karsinomlar için evre gruplaması (WHO 2016) Tablo 4'te gösterilmiştir [1].

Tablo 4: Evre Gruplaması (WHO 2016)

Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1-2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre 4	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.5. Böbrek Tümörlerinin Sınıflaması (WHO 2016):

2016 WHO sınıflamasında yeni böbrek hücreli tümör tipleri tanımlanmış olup 2004 WHO sınıflamasında yer alan bazı alt tiplerin isimlerinde değişiklik yapılmıştır [1, 23].

Böbrek hücreli tümörler

- Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom
- Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı
- Papiller böbrek hücreli karsinom
- Herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili BHK
- Kromofob böbrek hücreli karsinom
- Toplayıcı kanal karsinomu
- Renal medüller karsinom
- MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları
- Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinom
- Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
- Tübülökistik böbrek hücreli karsinom
- Edinsel kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom
- Şeffaf hücreli papiller böbrek hücreli karsinom
- Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom,
- Papiller adenom
- Onkositom

Metanefrik tümörler

- Metanefrik adenom
- Metanefrik adenofibrom
- Metanefrik stromal tümör

Genellikle çocuklarda görülen nefroblastik ve kistik tümörler

- Nefrojenik kalıntılar
- Nefroblastom
- Kistik parsiyel farklılaşma gösteren nefroblastom
- Pediatrik kistik nefroma

Mezenkimal tümörler

Genellikle erişkinlerde görülen mezenkimal tümörler

- Leiomyosarkom
- Anjiosarkom
- Rabdomyosarkom
- Osteosarkom
- Sinoviyal sarkom
- Ewing sarkom
- Anjiomyolipom
- Epiteloid anjiomyolipom
- Leiomyom
- Hemanjiom
- Lenfanjiom
- Hemanjioblastom
- Jukstaglomerüler hücreli tümör
- Renomedüller interstisyel hücreli tümör
- Schwannom
- Soliter fibröz tümör

Genellikle çocuklarda görülen mezenkimal tümörler

- Şeffaf hücreli sarkom
- Rabdoid tümör
- Konjenital mezoblastik nefroma
- Yenidoğanın kemikleşme gösteren böbrek tümörü

Mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi

- Kistik nefroma
- Mikst epitelyal ve stromal tümör

Nöroendokrin tümörler

- İyi diferansiye nöroendokrin tümör
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

- Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
- Feokromasitoma

Diğer tümörler

- Böbrek hematopoetik neoplazileri
- Germ hücreli tümörler

Metastatik tümörler

2.6. Böbrek Hücreli Tümörlerin Alt Tipleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 tümör sınıflamasında yeni böbrek hücreli karsinom alt tipleri eklenmiş ve bazı antitelerin isimlerinde değişikliğe gidilmiştir. Yeni eklenen alt tipler herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinom, süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinom, tübülökistik böbrek hücreli karsinom, edinilmiş kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom, şeffaf hücreli papiller böbrek hücreli karsinomdur [1]. Herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom 2004 WHO sınıflamasında ailesel böbrek hücreli karsinomlar başlığı altında ele alınmaktaydı [23]. 2004 WHO sınıflamasında multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom olarak adlandırılan alt tipin adı 2016 WHO sınıflamasında düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazi olarak ve 2004 WHO sınıflamasında Bellini'nin toplayıcı duktus karsinomu olarak adlandırılan alt tipin adı 2016 WHO sınıflamasında toplayıcı duktus karsinomu olarak değiştirilmiştir [1, 23]. Ayrıca 2004 WHO sınıflamasında Xp11.2 translokasyonları / *TFE3* gen füzyonları ilişkili böbrek hücreli karsinom olarak adlandırılan alt tip 2016 WHO sınıflamasında MiT (mikroftalmi transkripsiyon faktör) ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları olarak ele alınmıştır [1, 23]. 2016 WHO sınıflamasında yer alan alt tipler hakkında aşağıda genel bilgiler verilmiştir. Bu alt tipler dışında 2012 ISUP-Vancouver toplantısında önerilen ancak WHO sınıflamasında henüz yer almayan tiroid benzeri folliküler böbrek hücreli karsinom ve ALK translokasyon böbrek hücreli karsinomlar sınıflamada yer almadığı için bu alt tiplerden bahsedilmemiştir [20].

Onkositom ve papiller adenomlar benign epitelyal tümörler grubunda olup diğer alt tipler malign epitelyal tümör grubundadır [1].

2.6.1. Şeffaf Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom aynı zamanda böbrek adenokarsinomu, hipernefroma ve Grawitz tümörü adlarıyla da bilinir. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlar, en sık görülen alt tip olup böbrek hücreli karsinomların yaklaşık %70'ini oluşturur. Genellikle sporadik görülür. Nadiren çeşitli ailesel hastalıklarda ortaya çıkabilir. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom (ŞHBHK) şeffaf ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan heterojen morfolojiye sahip bir malign neoplazidir. Bu neoplaziler tipik damar formasyonu ve *VHL* geninde inaktivasyon ve hipoksi-uyarılabilir faktörün aşırı düzenlenmesi gibi karakteristik moleküler temele sahiptir. [1, 16]. *VHL* tümör supresör geni başlangıçta 3p25-26 geni olarak tanımlanmış olup bu gen von Hippel-Lindau ailesel kanser sendromu olan ailelerde değişmiştir. *VHL*'nin sporadik şeffaf hücreli BHK'ların çoğunda genetik olarak değiştiği gösterilmiştir [1, 10].

Böbrek kanserlerinin %60-80 kadarı ultrason, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntülemeye rastlantısal olarak tespit edilir [1, 15, 16]. Semptomatik olgularda böbrek kanserinin en sık görülen belirtileri hematüri ve yan ağrısıdır. Kilo kaybı ve ateş geç evrelerde görülebilir. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlar genellikle hematojen yolla renal sinüs venleri, renal venler ve vena kava yoluyla akciğere metastaz yaparlar [17].

Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlar tipik olarak soliter kortikal tümörler olup her iki böbreği de eşit tutarlar. Multifokalite ve/veya bilateralite olguların %5'inden azında görülür. Multifokalite, bilateralite ve erken yaşta başlangıç tipik olarak von Hippel-Lindau sendromu gibi herediter kanser sendromlarında görülür [1, 10].

Bu karsinomlar tipik olarak renal korteksten dışarı taşan küresel tümörlerdir. Böbrek sınırı genellikle keskindir. Böbreğin diffüz infiltrasyonu nadirdir. Karsinomlar çok büyük boyutlu olabilir, fakat radyolojik yöntemlerin yaygın kullanıldığı ülkelerde küçük lezyonların tespiti artmıştır. Renal sinüs ve renal ven tutulumu özellikle büyük boyutlu tümörlerde görülebilir. Şeffaf hücreli karsinomlar genellikle hücrelerin yüksek yağ içeriği nedeniyle makroskopik olarak altın sarısı rengindedir. Kistler, nekroz ve kanama sıktır. Kalsifikasyon ve ossifikasyon görülebilir [1, 15].

Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlar yapısal olarak çeşitlidir. Solid, alveolar ve asiner paternler en sık görülen paternlerdir. Bu karsinomlar tipik olarak tanı koymaya yardımcı karakteristik küçük, ince duvarlı, düzenli damar ağı içermektedir. Alveolar

paternde lümen gözlenmezken asiner paternde asidofilik seröz sıvı veya eritrositleri içeren santral yuvarlak lümen mevcuttur. Alveolar ve asiner yapılar dilate olabilir, mikrokistik ve makrokistik paternler oluşturabilir. Nadiren ŞHBHK'larda tübüler patern ve psödopapiller yapı görülebilir. Hücrelerin sitoplazmaları yağ ve glikojen ile dolu olup rutin doku takibinde bu içerik çözülür ve belirgin hücre membranlarının izlendiği şeffaf sitoplazma ortaya çıkar. Bunun yanında çoğu ŞHBHK eozinofilik sitoplazmalı hücreler içerir. Bu özellikle yüksek dereceli tümörlerde nekroz ve kanama alanları ile ilişkili olarak sıktır. Hücre nükleusları yuvarlak olma eğiliminde olup kromatin eşit dağılmıştır. Dereceye bağlı olarak nükleol belirsiz ve küçük veya belirgin ve büyük olabilir. Bizar nükleuslar veya nükleol içermeyen büyük nükleuslar seyrek olarak görülebilir. Sarkomatoid ve rabdoid değişikliklerin her biri tümörlerin %5'inde görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bazı tümörler santral alanlarda fibromiksoid stroma, kalsifikasyon alanları ve ossifikasyon alanları içerir. Çoğu ŞHBHK'da sınırlı inflamatuvar cevap gözlenir, nadiren yoğun lenfositik veya nötrofilik infiltrat görülebilir [15-17].

PAX8 bir transkripsiyon faktörü olup böbrek epitelyal neoplazileri ve ŞHBHK'ların hemen tümünde nükleer olarak eksprese edilir. PAX2 de PAX8'e benzer dağılım gösterir fakat PAX8 daha sensitif bir belirteçtir. Karbonik anhidraz IX karbondioksit transportunda ve pH düzenlenmesinde rol alır. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomların %75-100'ünde karakteristik olarak diffüz membranöz dağılım şeklinde aşırı ekspresyonu görülür. Ancak yüksek dereceli tümörlerde ekspresyonunda azalma gözlenebilir. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlar, sitokeratin AE1/AE3, CAM5.2 ve epitelyal membran antijen gibi epitelyal belirteçleri eksprese eder. Sitokeratin 7 ekspresyonu nadirdir ve izole hücrelerde, yüksek dereceli tümörlerde veya kistik komponent içeren tümörlerde hücre kümelerine sınırlı boyanma gözlenir. Sitokeratin 7 sıklıkla ŞHBHK'yı kromofob BHK'dan ayırmak için kullanılır. Kromofob BHK diffüz CK7 pozitifliği gösterir. CD10 bir proksimal tübül belirteci olup ŞHBHK'larda membranöz dağılım şeklinde pozitifdir. Bununla birlikte diğer tümörlerde de fokal immünoreaktivite görülebilir. Vimentin ŞHBHK'larda pozitif olup yüksek dereceli alanlarda daha yoğun boyanır. RCCma proksimal böbrek tübüllerinin fırçamsı kenarındaki bir glikoproteine karşı bir monoklonal antikordur. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomların %72-84'ünde sitoplazmik ve membranöz immünoreaktivite gösterir [1, 5, 15, 20].

Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom tanısı alan hastaların prognozu en doğru şekilde patolojik evre ile tahmin edilir. Aynı evredeki tümörler arasında ek prognostik parametreler tümör derecesi, tümör nekrozu, sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyonun varlığıdır. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyonun her ikisi de kötü prognoz ile ilişkilidir [1, 5, 31, 32]. Sarkomatoid değişiklikler içeren tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %15-22 ve rabdoid morfoloji içeren tümörlerde ortalama sağ kalım süresi 8-31 aydır [1]. Çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiş olup ŞHBHK için 4 sıralı WHO/ISUP derecelendirme sistemi onaylanmıştır ve kullanılmalıdır [1, 20]. Derece 1-3 tümörlerde bu sistem nükleol belirginliğini temel alarak tümör derecesini tanımlar. Derece 4 ise belirgin nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri, sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon varlığına göre tanımlar.

Tümör nekrozunun varlığı bağımsız prognostik öneme sahiptir. Genelde toplam tümör volümünün %10'undan fazla tümör nekrozunun varlığı çok daha kötü klinik gidişle ilişkilidir [1].

Cerrahi şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlar için tek küratif tedavidir. Küçük boyutlu tümörlerde nefron koruyucu parsiyel nefrektomi tercih edilebilirken büyük boyutlu tümörlerde radikal nefrektomi uygulanmalıdır [1, 15].

2.6.2. Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmi

Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmi tümüyle sayısız kistler ve tek hücreler veya ekspansil büyüme göstermeyen şeffaf hücre gruplarından oluşan bir tümördür [1, 23]. Bu neoplazi morfolojik olarak düşük dereceli ŞHBHK'dan ayrılamaz. Fakat rekürrens veya metastaz bu tümörlerde bildirilmemiştir. Bu tümör genellikle tek taraflı soliter lezyon olarak ortaya çıkar [1].

Böbrek tümörlerinin %1'inden azını oluşturur. Orta yaşlı yetişkinlerde görülmekte olup erkek/kadın oranı 1.2:1 ile 2.1:1 arasında değişir. Olguların %90'dan fazlası farklı sebepler nedeniyle yapılan radyolojik görüntülemeler esnasında rastlantısal olarak tespit edilir. Tipik özelliklere sahip tümörlerde rekürrens veya metastaz bildirilmemiştir. Tümör tümüyle ince septalarla ayrılan, içi seröz, jelatinöz veya daha az oranda da hemorajik debri ile dolu, değişik boyutlardaki kistlerden oluşmaktadır. Solid, makroskopik olarak farkedilebilen tümör nodülleri bu tanıyla bağdaşmaz [1, 15].

Kistler tek tabaka halinde geniş şeffaf sitoplazmalı, nükleol içermeyen küçük nükleusa sahip hücrelerle (WHO/ISUP derece 1 veya 2) döşelidir. Nadir olgularda kistler

çok tabakalı, granüler sitoplazmalı küçük intrakistik papiller yapılanma gösteren hücrelerle döşeli olabilir. Septalar fibröz doku içermekte olup kalsifikasyon veya ossifikasyon görülebilir [20]. Fibröz septaların içinde kist döşeyici hücrelere benzer, ancak ekspansil büyüme göstermeyen tümör hücre gruplarının varlığı önemli bir tanısal özelliktir. Nekroz, vasküler invazyon ve sarkomatoid diferansiyasyon bu tanıyla bağdaşmaz. Kistik dejenerasyon, aşırı hiyalinizasyon ve hemosiderin depozitleri içeren regrese olan ŞHBHK'lara düşük malignite potansiyelli multilokular kistik böbrek neoplazmı tanısı verilmemelidir. Neoplastik hücreler tipik ŞHBHK olguları gibi PAX8 ve karbonik anhidraz IX ile güçlü immünoreaktivite gösterir [1]. Ayırıcı tanıları kistik nekroz gösteren böbrek hücreli karsinom, böbreğin tübülokistik karsinomu, kistik nefroma, belirgin kistik düzenlenim gösteren şeffaf hücreli papiller böbrek hücreli karsinom ve benign multiloküler böbrek kortikal kistleridir.

Olguların %25'inde *VHL* mutasyonu tespit edilmiştir. Kromozom 3p delesyonu ŞHBHK'ların %89'unda ve düşük malignite potansiyelli multilokular kistik böbrek neoplazmlarının %74'ünde tanımlanmış olup ikisi arasında anlamlı fark yoktur. Bu bulgular düşük malignite potansiyelli multilokular kistik böbrek neoplazmının genetik olarak ŞHBHK ile ilişkili olduğunu göstermektedir [1, 15].

Tedavi cerrahi olarak çıkarılmasıdır [1, 15].

Bu tümörlerin prognozu mükemmeldir. Birçok çalışmada 5 yıldan uzun süren takiplerde rekürrens ve metastaz saptanmamıştır [1].

2.6.3. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

Papiller böbrek hücreli karsinom (PBHK) böbrek hücreli karsinomların en sık karşılaşılan ikinci tipidir. Böbrek hücreli karsinomları içeren büyük serilerde papiller BHK'ların oranı %18,5 kadar yüksektir. Hastaların yaşı çocukluk yaş grubundan aşırı yaşlılara kadar geniş bir aralıkta değişir. Yetişkinler arasında ortalama yaş dağılımı (59-63 yaş) ŞHBHK'ya benzerdir. Erkek/kadın oranı 2:1'dir. Pediatrik hastalar arasında böbrek parankimal tümörleri serisinde PBHK'ların oranı yetişkinlerde görüldüğünden daha yüksektir [1, 15, 24].

Papiller böbrek hücreli karsinomlar sıklıkla son dönem böbrek hastalığı veya edinilmiş kistik hastalığı olanlarda görülse de spesifik etyolojik bir özellik yoktur. Nadiren papiller BHK genetik sendromlarla ilişkili olarak görülebilir.

Papiller böbrek hücreli karsinom renal kortekste görülür ve multifokal olabilir. Çoğu PBHK böbrekte skarlaşmayla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Multipl ve/veya bilateral tümörler olduğunda herediter papiller BHK ilişkili sendromlar akla gelmelidir.

Papiller böbrek hücreli karsinomların klinik özellikleri de diğer böbrek hücreli karsinomlar ile benzerdir. Ancak abdominal kitle, yan ağrısı ve hematüriden oluşan tipik klinik triad PBHK'ların sadece %5-10'unda görülür. Papiller BHK'da şeffaf hücreli BHK'ya göre iskemik nekroz ve spontan hemoraji olma ihtimali daha yüksek olup spontan hemoraji olguların %8'inde görülür. Çoğu tümörün görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edildiği güncel serilerde PBHK'ların %50 kadar büyük bir kısmı asemptomatiktir [1].

Görüntülemelerde papiller BHK'ların yaklaşık %30 kadarı kalsifikasyon odakları içerir. Radyolojik olarak bu tümörler spontan tümör nekrozuna sekonder hipovasküler görülebilir. Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinomlarda olduğu gibi bu tümörlerde de sırasıyla renal sinüs, renal ven, inferior ve superior vena kava yoluyla akciğerlere yayılım gözlenir. Tümör retroperitoneal yayılımla sonuçlanan perirenal yağ dokusunu infiltre edebilir. Renal hilus nodlarına uzanan lenfatik yayılım olabilir ve bu ŞHBHK'lardan çok daha sık gözlenir.

Makroskopik olarak papiller BHK düzgün sınırlıdır. Rengi çeşitlilik göstermekte olup griden sarıya, somon rengine ve intratümöral hemorajiye bağlı olarak koyu kahve renge kadar değişir. Tümör ufalanmaya eğilimli olup büyük tümörler fibrozis, nekroz ve/veya kistik dejenerasyon alanları içerir [1, 17].

Papiller böbrek hücreli karsinomlar sıklıkla belirgin psödokapsül ile düzgün sınırlı karsinomlar olup sıklıkla köpüksü histiyosit ve psammom cisimcikleri içeren ince fibrovasküler korlar etrafında düzenlenen papiller yapılardan oluşmaktadır. Zaman zaman bu korlar ödem sıvısı ve hiyalinize bağ dokusu ile genişler. Bazı tümörler ağırlıklı olarak tübüler morfoloji gösterebilir veya sıkıca paketlenen papiller yapılar solid bir görünüm oluşturabilir. Sarkomatoid değişiklik PBHK'ların yaklaşık %5'inde görülür. Papiller BHK'lar iki alt tipe ayrılır. Tip 1 karsinomlar tek sıra oluşturan dar sitoplazmalı hücreler ile kaplı papillalardan oluşmaktadır. Tip 1, papiller BHK'ların 2/3'ünü oluşturur. Tip 2 karsinomlar nükleer psödostratifikasyon ile karakterlidir. Sıklıkla geniş eozinofilik sitoplazmalı, yüksek nükleol derecesine sahip hücrelerden oluşur. Sitoplazmik berraklık olabilir. Nükleuslar büyük ve nükleol belirgindir. Olguların 1/3'ünü oluşturur. Geniş ince

granüler sitoplazmalı ve onkositom benzeri çekirdekli (genellikle düşük nükleer dereceli) hücrelerden oluşan papiller BHK'lar onkositik papiller BHK olarak adlandırılır. Nekroz ve hemoraji sıktır ve özellikle tip 1 tümörlerde olmak üzere tümör hücrelerinin sitoplazmalarında hemosiderin granülleri olabilir [1, 15, 17].

Papiller böbrek hücreli karsinomlar sıklıkla sitokeratin AE1/AE3, CAM5.2, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, epitelyal membran antijen, AMACR, RCCma, vimentin ve CD10 ile immünohistokimyasal reaksiyon verir. Sitokeratin 7 ekspresyonu tip 1 PBHK'larda tip 2'lere göre daha sıktır [1, 16].

Kromozom 7'nin trizomisi ve tetrazomisi, kromozom 17'nin trizomisi ve Y kromozomunun kaybı karakteristik olarak PBHK ile ilişkilidir. Bu tümörlerde daha birçok genetik anormallik tespit edilmiştir. Tip 1 ve tip 2 PBHK'lar farklı genetik profiller sergilemektedir. Çoğu sporadik olmasına rağmen bazıları ailesel papiller böbrek hücreli karsinom sendromu (tip 1 PBHK) ve Birt-Hogg-Dubé sendromunun bir özelliğidir [1].

Küratif tedavi cerrahi olarak çıkarılmasıdır [15].

Papiller böbrek hücreli karsinomlar ŞHBHK, toplayıcı duktus karsinomu ve herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinoma göre daha iyi sonuçlara sahiptir. Papiller böbrek hücreli karsinomlarda tipin ayrıca prognostik önemi olup tip 1 tümörler tip 2 morfolojideki tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir. Prognozda yoğun nekroz ve bol köpüksü histiyositin varlığı iyi yönde bir göstergedir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon azalmış sağkalım ile ilişkili olup böbrek hücreli karsinomlar için WHO/ISUP derecelendirme sisteminde birleştirilmiştir. Bu sistemde derece 4 tümörler aşırı nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri, rabdoid diferansiyasyon ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörler olarak tanımlanmıştır [1, 33].

2.6.4. Herediter Leiomyomatozis ve Böbrek Hücreli Karsinom İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom

Herediter leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinomlar nadir görülür. Sadece papiller yapıda olabilir veya toplayıcı duktus karsinomunun yapısıyla örtüşen infiltratif büyüme paterni gösterebilir. Nükleuslar perinükleer şeffaflaşma ve inklüzyon benzeri nükleol içerir. Bu tümörler böbrek dışı leiomyomatozis ortamında görülür, otozomal dominant kalıtılır ve “germ-line” *FH* (fumarat hidratazı kodlayan gen) mutasyonu gösterir. Ailesel herediter leiomyomatozis ve BHK'ların %99'u bu mutasyona sahiptir [1, 20].

Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinomların tanısı tümörde karakteristik morfolojik özelliklerin tanımlanması ile konur. Tanı *FH*'da germ-line mutasyon varlığıyla doğrulanmalıdır [1].

Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek karsinomları böbrek korteksinde rastgele dağılır. Ağırlıklı olarak böbrek korteksi etkilenir fakat aynı zamanda böbrek medullasında da tutulum olabilir.

Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom hastaları özellikle kollarda ve göğüs üzerinde, ağırlı olabilen kutanöz lezyonlarla başvurabilirler. Etkilenen kadınlar multipl, erken başlangıçlı uterin leiomyom gelişme riski altında olup uterin leiomyomlar nedeniyle aşırı düzensiz kanamalar bildirilmiştir. Böbrek kanseri varlığı ile ilişkili sırt ağrısı ve nadiren hematüri gibi semptomlar görülebilir. Etkilenen bireylerde böbrek kanseri ve erken kistik lezyon gelişimi riski vardır. Abdominal görüntüleme yöntemlerinden manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. FDG-PET ise hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili tümörler glukoz tuttuğu için faydalıdır [1].

Böbreği tutan çoğu hereditör böbrek hücreli karsinomların aksine hereditör leiomyomatozis ve BHK ilişkili BHK'lar tek taraflı tek kitle olarak ortaya çıkar. Tümörler kistik, solid ve homojen veya solid komponent alanları içeren kistik ağırlıklı olabilir. Tümör boyutu 2,5 cm ile 12 cm arasında değişir.

Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinomlar tipik olarak geniş eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleuslu, belirgin inklüzyon benzeri eozinofilik nükleol içeren büyük hücrelerle döşeli papiller histoloji sergiler. Tübüler, tübülokistik ve mikst morfolojiyi içeren çeşitli morfolojik paternler de tanımlanmıştır. Karakteristik nükleer özellikler sadece fokal olarak da bulunabilir. İmmünohistokimyasal olarak fumarat hidratazın kaybı ve modifiye sistein-S-(2-suksino)sistein aşırı ifadesinin gösterilmesi tanıda yardımcıdır [1, 20].

Deri ve uterusda leiomyomların varlığı hereditör leiomyomatozis ve BHK'nın en sık özelliği olup olguların %85'inde görülür. Hastalarda kutanöz leiomyomların başlangıç yaşı 10-47 yaşlar, uterin leiomyomların başlangıç yaşı ise 18-52 yaşlar arasında olup ortalama yaş 30'dur. Klinik olarak kutanöz leiomyomlar multiple, sert, deri renginde, boyutları 0.5-2 cm arasında değişen nodüller olarak ortaya çıkar. Hereditör leiomyomatozis ve BHK'da uterin leiomyomlar çok sayıda ve büyük boyutludur.

Hereditör leiomyomatozis ve BHK'ların bir alt grubunda tek taraflı veya iki taraflı adrenal nodüler hiperplazi görülür. Adrenal malignensi yoktur [1].

Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinomların prognozu kötü olup erkenden yaygın bir tutulum eğilimindedir. Diğer hereditör BHK'ların aksine küçük tümörlerde bile metastaz rapor edilmiştir [20, 33].

2.6.5. Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom

Kromofob böbrek hücreli karsinom (KBHK) toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden köken aldığı düşünülen, belirgin hücre membranları, perinükleer halo içeren kıvrımlı nükleus ve soluk ya da eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle karakterli bir tümördür [1].

Kromofob böbrek hücreli karsinom tüm BHK olgularının %5-7'sini oluşturur. Çoğu tümör sporadiktir, fakat nadiren hereditör formlar da görülür. Hastaların yaşı çocukluk çağı ile ileri yaşlar arasında değişmekte olup pik görülme yaşı 6. dekattır [1, 34]. Erkeklerde biraz daha fazla görülür. Çoğu KBHK rastlantısal olarak tespit edilir. Kromofob böbrek hücreli karsinoma özgü semptom yoktur.

Makroskopik olarak tümörler sıklıkla büyük boyutlu olup ortalama 7 cm çapındadır [1]. Kapsüllü ve düzgün sınırlı olup rengi açık somon renginden kahve renge kadar çeşitlilik gösterir. Kahve rengin yoğunluğu eozinofilik hücrelerin konsantrasyonu ile koreledir. Bazen santral skar görülebilir. Tümörlerin çoğu böbreğe sınırlıdır.

Tümör hücreleri tipik olarak inkomplet, sıklıkla hiyalinize vasküler septalarla bölünen solid tabaka benzeri patern şeklinde düzenlenir. Diğer yapısal paternler küçük adalar, daha az sıklıkla tübüler, mikrokistik, trabeküler ve nadiren fokal papiller alanları içermektedir. Klasik KBHK'lar ağırlıklı olarak belirgin hücre membranlarına sahip, retiküler sitoplazmalı soluk hücrelerden oluşur (bitki hücresi benzeri). KBHK'nın eozinofilik varyantı ağırlıklı olarak ince oksifilik granülarite gösteren daha küçük hücrelerden oluşur. Tipik olarak bu iki hücre tipi karışık halde olup eozinofilik hücreler tabaka veya adaların merkezinde, soluk hücreler ise periferinde düzenlenir. Kaba kromatine sahip, genellikle binükleasyon ve perinükleer halo içeren nükleuslar karakteristik olarak düzensiz kıvrımlı görünümüne (kuru üzüm benzeri) sahiptir. Genel olarak nükleer özellikler Fuhrman derece III ile uyumludur. Bu nedenle kromofob BHK'larda nükleer derecelendirme yapılmamalıdır. Bununla birlikte yuvarlak düzenli

nükleuslar özellikle de eozinofilik hücrelerde seyrek değildir. Sarkomatoid değişiklik tümörlerin %2-8'inde görülür [1, 15, 20].

Onkositom eozinofilik kromofob böbrek hücreli karsinoma benzeyebilir. Tümörlerin küçük bir alt tipinde onkositom ve kromofob BHK ile örtüşen histoloji görülebilir (hibrid onkositik/kromofob tümör). Bu genellikle Birt-Hogg-Dubé sendromu ve renal onkositoziste görülür [1, 11].

İmmünohistokimyasal olarak kromofob böbrek hücreli karsinomlar KIT (CD117), parvalbumin ve böbrek spesifik kaderin ile pozitifdir. Sitokeratin 7 sıklıkla diffüz pozitifdir, fakat eozinofilik hücrelerde fokal boyanma olabilir. Vimentin genellikle negatiftir. Histokimyasal olarak Hale'in kolloidal demir boyası ile diffüz sitoplazmik boyanma gözlenir [1, 16].

Kromofob böbrek hücreli karsinom iyi prognoza sahip olup 5 yıllık sağ kalım oranları %78-100'dür. Tümör evresi, sarkomatoid değişiklik, nekroz ve küçük damar invazyonu bağımsız olarak klinik sonucu öngörür [1, 15].

2.6.6. Toplayıcı Duktus Karsinomu

Toplayıcı duktus karsinomu Bellini'nin böbrek toplayıcı duktuslarındaki esas hücrelerden köken alan malign epitelyal bir tümördür [1, 23].

Toplayıcı duktus karsinomu nadir bir neoplazi olup tüm böbrek tümörlerinin %1-2'sini oluşturur. 13-85 yaş gibi geniş bir yaş aralığında görülür. Yayınlanan çalışmalarda ortalama yaş 43-63 yaş aralığındadır. Erkek/kadın oranı 2:1'dir. Toplayıcı duktus karsinomu olan hastaların 2/3'ü semptomatiktir. Tipik olarak sırt ve bel ağrısı, hematüri, halsizlik ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. Hastaların %80 kadarında en sonunda lenf nodu tutulumu ve akciğer, karaciğer, kemik, adrenal bez ve beyne metastaz sıktır [1, 16].

Her iki böbrek eşit derecede tutulur. Toplayıcı duktus karsinomları sıklıkla derin medullada yerleşir. Bununla birlikte olguların çoğunluğunda boyutun büyük olması nedeniyle medüller yerleşimi tespit etmek mümkün değildir. Bu tümörler tipik olarak beyaz renkli ve sert olup hemoraji ve nekroz içerir. Tümör düzensiz ve kötü sınırlı olup kortekse yayılır ve sıklıkla da böbreği aşar. Bildirilen tümörlerde tümör çapı 2.5-15 cm arasında değişmektedir. Özellikle subkapsüler bölgede satellit nodüller sıktır. Böbrek içi vasküler yayılım etkilenen böbrekte lokal infarktlara sebep olur. Renal sinüs invazyonu

nefrektomi spesmenlerinde sıklıkla gözlenir. Lenf nodu metastazı sıktır. Toplayıcı duktus karsinomlarının %70'ten fazlası başvuru anında evre pT3 veya daha yüksektir [1, 15, 20].

Histopatolojik olarak tübüler, tübülopapiller ve tübülokistik morfolojideki tümör tipik olarak invaziv duktal patern gösterir ve stromada desmoplastik cevap gözlenir. Hücreler küboidal olup kolumnar ve hobnail hücreler de sıklıkla bulunur. Sitoplazma genellikle belirgin sınırlı, soluk eozinofilik ya da şeffaftır. İntrasellüler veya intraluminal müsin görülebilir. Nükleuslar büyük, veziküler ve belirgin pleomorfik olup belirgin tek nükleol içerir. Mitoz sayısızdır ve sıklıkla atipiktir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon sıktır. İlişkili böbrekte intratübüler displazi sıktır. Toplayıcı duktus karsinomu tanısını desteklemek için 6 kriter ortaya atılmıştır [1].

- Medüller tutulum
- Ağırlıklı olarak tübüler morfoloji
- Desmoplastik stromal reaksiyon
- Sitolojik olarak yüksek derece
- İnfiltratif büyüme paterni
- Diğer böbrek hücreli karsinom alt tiplerinin veya ürotelyal karsinomun yokluğu

Toplayıcı duktus karsinomu yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri (CK19 ve 34βE12) ve CK7'yi ekspres eder. Vimentin koekspresyonu olabilir. PAX2, PAX8, OCT3/4, SMARCB1 (INI1) ve p63'ü içeren bir panel toplayıcı duktus karsinomu tanısı için faydalıdır [1, 15, 16].

Olguların çoğu başvuru anında metastatik hastalığın yaygınlığı, immüno ve kemoterapiye kısıtlı cevap göstermesi nedeniyle kötü klinik gidiş gösterir. Hastaların yaklaşık 2/3'ü tanıdan sonraki 2 yıl içinde kaybedilir [15].

2.6.7. Böbrek Medüller Karsinomu

Böbrek medüller karsinomu böbrek medullasında yerleşen yüksek derecede agresif bir karsinomdur. Bu tümör orak hücre karakteri ve ilişkili hemoglobinopatilerle bağlantılıdır. Morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler açısından medüller karsinom ile benzer olan yüksek dereceli böbrek adenokarsinomu da orak hücre karakteri veya hastalığı (aile öyküsü ve serum elektroforezi ile ekarte edilir) olmayan

hastalarda görülür ve böbrek medüller karsinomu fenotipi içeren sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom varsayılarak tanı konur [1, 15, 20].

Bu nadir tümör tipine sahip yaklaşık 200 olgu tespit edilmiştir. Genç erişkinlerde görülme eğiliminde olup erkek/kadın oranı 2:1'dir. Olguların çoğu siyahilerde bildirilmiştir. Daha az oranda İspanyollarda ve Brazilya kökenlilerde görülmüştür. Çoğu olgu 2-3. dekattaki hastalarda ortaya çıkmasına rağmen geniş bir yaş aralığında görülmektedir (5-69 yaş) [1, 20]. Hemen hemen tüm hastalarda yan ağrısı, karın ağrısı ve makroskopik hematüri ile karakterli semptomlar bulunmaktadır. Olguların çoğu metastatik hastalıkla başvurmakta olup sağkalım süresi aylarla sınırlıdır (1 gün-26 ay) [1].

Medulla yerleşimli bu tümörler, kötü sınırlı, boyutları 4-12 cm arasında değişen ve ortalama 7 cm çapa sahip tümörlerdir. Sağ böbrekte yerleşme eğilimi fazladır. Kesit yüzü grimsi-beyaz renkli olup nekroz içerir [1].

Toplayıcı duktus karsinomu ve infiltratif yüksek dereceli adenokarsinom histolojisi ile örtüşen özelliklere sahip olup nekroz, desmoplazi ve enflamasyon içeren tübüller, glandlar ve tübülopapiller yapılardan oluşur. İntrasitoplazmik müsin üretimi sıktır. Belirgin nükleollü, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerde sitolojik atipi belirgindir. Bu tümördeki ayırıcı özellikler adenoid kistik, retiküler ve mikrokistik görünümüdür. Tümör tamamen tabakalar şeklinde düzenlenen solid morfolojide ya da sadece rabdoid morfolojide olabilir. Miksoid stromal yanıt ve mikroapse oluşturan nötrofil ağırlıklı enflamatuvar infiltrat sıklıkla mevcuttur. Mikrovasküler ağda tipik olarak drepanositler (orak hücre) gösterilebilir. Bu tümörler renal histogeneze uygun olarak daima PAX8 ile pozitifler. Poliklonal CEA, CK7, CAM5.2 ve Ulex europaeus agglutinin-1 tüm olguların yarısından fazlasında pozitifdir. SMARCB-1 (INI-1) kaybı tanıda yardımcıdır [1, 16, 20].

2.6.8. MiT Ailesi Translokasyon Böbrek Hücreli Karsinomu

MiT (mikroftalmi transkripsiyon faktör) ailesi transkripsiyon faktörleri TFE3, TFEB, TFEC ve MiTF'i içerir. MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları, transkripsiyon faktörlerinden MiT ailesine ait TFE3 (Xp11.2) ve TFEB (t(6;11)) içeren gen füzyonunu barındırır. MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları için sitotoksik kemoterapi maruziyeti bir risk faktörüdür. Pediatrik böbrek hücreli karsinomların yaklaşık %40'ı Xp11 translokasyon böbrek hücreli karsinomları iken

yetişkin böbrek hücreli karsinomlarının %1.6-4'ü Xp11 traslokasyon böbrek hücreli karsinomudur. t(6;11) böbrek hücreli karsinomlar, Xp11 translokasyon böbrek hücreli karsinomlarından daha az görülür. Dünya literatüründe sadece 50 olgu bildirilmiştir. Ortalama ve ortanca hasta yaşı 31'dir. MiT translokasyon BHK'ları makroskopik olarak ayırt edici bir özelliğe sahip değildir [1, 16, 20].

Xp11 translokasyon böbrek hücreli karsinomlarının en ayırt edici histolojik paterni, çok sayıda psammom cismi içeren epitelooid şeffaf hücreler ile döşeli papiller bir neoplazi olmasıdır. Xp11 translokasyon BHK'ları şeffaf hücreli BHK, papiller BHK, düşük malignite potansiyelli multiloküler böbrek hücreli neoplazm, onkositom ve anjiomyolipom gibi diğer böbrek tümörlerine benzeyebilir. t(6;11) BHK'nın en ayırt edici paterni geniş epitelooid hücre yuvaları ve bazal membran materyali çevresinde kümelenen daha küçük hücrelerden oluşan bifazik paternidir. t(6;11) BHK'larında karakteristik olarak periferde sıkışmış normal renal tübüller bulunur. t(6;11) BHK'ları ve Xp11 translokasyon BHK'ları morfolojik olarak üst üste binebilir [1, 16].

Çoğu böbrek hücreli karsinomların aksine MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları sitokeratin ve epitelyal membran antijen gibi epitelyal belirteçleri daha az eksprese eder. Fakat daima PAX8 ve diğer böbrek tübüller belirteçleri eksprese eder. t(6;11) BHK'ları daima melanom belirteçleri olan HMB-45 ve melan A ile sistein proteaz katepsin K'yı eksprese ederken Xp11 translokasyon BHK'larının bazıları melanositik belirteçleri ve yaklaşık %60'ı katepsin K'yı eksprese eder. TFE3'ün C-terminal kısmına karşı antikoru kullanıldığı güçlü nükleer TFE3 immünoaktivitesi Xp11 translokasyon BHK'ları için yüksek derecede spesifik ve sensitiftir. TFE3 "break-apart" FİSH ölçümlerinin fiksasyon sorunlarına daha az duyarlı olduğu için daha yararlı olduğu kanıtlanmıştır [1, 20]

Xp11 translokasyon böbrek hücreli karsinomu olan hastaların sağkalımı şeffaf hücreli BHK olan hastalarinkine benzerdir ve papiller BHK olan hastalardan anlamlı biçimde daha kötüdür [1, 20].

2.6.9. Süksinat Dehidrojenaz Eksikliği ile ilişkili Böbrek Hücreli Karsinom

Süksinat dehidrojenaz (SDH) eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinom vakuole eozinofilik ve şeffaf hücrelerin karışımından oluşan malign epitelyal bir tümördür ve immünohistokimyasal olarak SDHB'nin ekspresyon kaybıyla tanımlanır. SDHB

mitokondriyal kompleks II'nin disfonksiyonunu gösteren bir belirteçtir. Bu tümörler herediter olup çoğu hasta *SDH* geninde “germ-line” mutasyona sahiptir [1, 16, 20].

Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinomlar oldukça nadir tümörler olup tüm böbrek karsinomlarının %0.05-0.2'sini oluştururlar. Genellikle genç yetişkinlerde görülür. Görülme yaşı 14-76 yaşlar arasında değişmekle birlikte ortalama görülme yaşı 38'dir. Erkeklerde biraz daha fazla görülür (Erkek/kadın oranı 1.8:1) [1].

Bu tümörlerin çoğu böbreğe sınırlıdır. Hastalar ya şüpheli bir yan ağrısıyla başvurur ya da görüntüleme esnasında rastlantısal olarak tespit edilir. Nadiren *SDH* eksikliği ile ilişkili BHK metastatik hastalıkla ortaya çıkabilir [20].

Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili BHK'lar böbrek parankiminden köken alır ve nadiren böbrek yağ dokusu, ven dalları veya sinüsleri tutar. Uzun süreli takiplerde hastaların %30 kadarında multifokal veya bilateral tümörler bulunmuştur [1].

Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinomlar genellikle düzgün sınırlı, kahve-kırmızı kesit yüzüne sahip tümörlerdir. Çoğu tümör solid olmasına rağmen, multikistik değişiklikler de seyrek değildir.

Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinomların çoğu fokal olarak da olsa ayırt edici özellikler gösterir. Bu tümörler, sıklıkla benign tübüleri sıkıştıran lobüle ya da itici sınırları olan düzgün sınırlı tümörlerdir. Genellikle soluk eozinofilik materyal içeren dağınık kistler bulunur. Neoplastik hücreler ince kromatin paternine sahip, düzgün nükleer konturlu ve belirsiz nükleollü (nöroendokrin benzeri) hücrelerdir ve genellikle solid, yuvalar ve tübüler paterde düzenlenir. En ayırt edici histolojik özellik sitoplazmik vakuollerin ya da az miktarda, eozinofilik ya da soluk materyal içeren yünsü inklüzyonların varlığıdır. İçerdiği materyal fazla olursa kabarcıklı bir görüntüye sebep olabilir. Bazı olgularda, özellikle de yüksek dereceli nükleusa sahip olanlarda, bu inklüzyonlar seyrek olabilir ve dikkatli bir inceleme sonrası tespit edilebilir. Yüksek derece transformasyonu görülebilir. Artmış nükleer atipi, daha yoğun sitoplazma, ayırt edici sitoplazmik inklüzyonların kaybı ve bazen de sarkomatoid değişiklikler bunun göstergesidir. *SDHB*'nin immünohistokimyasal olarak boyanma kaybını göstermek *SDH* eksikliği ile ilişkili BHK tanısı için gereklidir. Diğer immünohistokimyasal belirteçler genellikle yardımcı değildir. Olguların %30'u bir miktar sitokeratin ekspresyonu gösterir.

PAX8 ve böbreğe spesifik kaderin daima pozitif, nöroendokrin belirteçler (kromogranin, sinaptofizin gibi) negatiftir [16, 20].

Süksinat dehidrojenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinomların çoğunluğu (%75) düşük dereceli ve nekroz içermemekte olup iyi bir prognoza sahiptir. Uzun süreli takiplerde %11'lik metastatik orana sahiptir. Dediferansiyasyon gösteren (sarkomatoid değişiklikler ve yüksek nükleer derece) veya koagülasyon nekrozu içeren olgularda prognoz kötü olup yaklaşık %70'lik metastaz oranına sahiptir [1, 20].

2.6.10. Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom

Müsinöz tübüler ve igşi hücreli karsinom, igşi hücreler, miksoid stroma ve tübüler formasyonla karakterli bir böbrek epitelyal tümörüdür. Tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %1'den azını oluşturur. Hasta yaşları 13-81 arasında değişir ve ortalama yaş 58'tir. Kadınlarda 3 kat daha fazla görülür. Bu tümörlerin Henle kulpu kökenli olduğu düşünülmektedir. Genellikle böbrek korteksinde görülmekle birlikte böbrek medullasından da köken alabilir. Bazı tümörler nefrolitiazis ile ilişkilidir [1, 15, 16, 20].

Makroskopik olarak bu tümörler iyi sınırlı, solid ve kesit yüzleri sarı, kahve, pembemsi renklindedir.

Tümör hafif tübüler yapılanma gösterir. Bu tübüller uzayıp anastomozlaşarak igşi hücrelere geçiş gösterir. Tübüler hücreler genellikle küboidal olup fokal olarak şeffaf hücreler, onkositik değişiklikler ve sitoplazmik vakuolizasyon gösterir. Nükleuslar tipik olarak düşük derecelidir. Nadiren yüksek dereceli ve sarkomatoid değişiklikler de tanımlanmıştır. Stroma bazofilik ve nadiren eozinofilik müsin içerir.

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri genellikle CK7, PAX2 ve AMACR ile pozitifdir. Çoğu tümör yavaş ilerleyen bir sürece sahiptir. Rekürrens nadirdir. Lenf nodlarına metastaz bildirilmiştir. Yüksek dereceye sahip tümörlerde uzak metastaz görülebilir, ölümcül olabilir [1, 15].

2.6.11. Tübülökistik Böbrek Hücreli Karsinom

Tübülökistik böbrek hücreli karsinom nadir bir kistik böbrek epitelyal tümörüdür. Tüm böbrek karsinomlarının %1'den azını oluşturur. Ağırlıklı olarak erkeklerde ve 30-94 yaşlarında görülür. Ortalama görülme yaşı 58.4'tür. Bu tümörlerin %60 kadar rastlantısal olarak tespit edilir. Karın ağrısı ve hematüri gibi şikayetler olabilir. Nadir olgular son dönem böbrek hastalığı olan böbreklerde ortaya çıkar [1, 16, 20].

Tübülokistik böbrek hücreli karsinomlar daha sık olarak sol böbrekte görülür (olguların %70'inde). Tipik olarak böbrek korteksi veya kortikomedüller bileşkede yerleşir. Tümörlerin çoğu soliter, iyi sınırlı, multikistik kitle olarak ortaya çıkar. Ortalama çapı 4.2 cm'dir. Küçük-orta boyutlu çok sayıda kist içerir ve beyaz, süngerimsi görünümde kesit yüzüne sahiptir [1].

Tümör tek sıralı düzleşmiş, küboidal/kolumnar ve hobnail epitel ile kaplı küçük-orta boyutlu tübüller ve arada daha büyük tübüllerle karakterlidir. Nükleuslar geniş ve düzensiz olup orta-büyük nükleol içermektedir (WHO/ISUP derece 3). Sitoplazmalar geniş eozinofilik onkositom benzeri özellikler gösterir. Stroma fibrotiktir. Papiller BHK'ya benzer komponentler bulunabilir. Tübülokistik BHK tanısı klasik histolojik özellikler içeren tümörlerle sınırlandırılmalıdır. Tübülokistik BHK kötü diferansiye veya sarkomatoid alanlar içerebilir [1, 20].

Tübülokistik böbrek hücreli karsinomların çoğu yavaş seyirlidir. Bildirilen 70 olgudan 1'inde rekürrens ve sadece 4'ünde metastaz gözlenmiştir. Metastaz bölgeleri kemik, karaciğer ve pelvik lenf nodlarıdır [1].

2.6.12. Edinilmiş Kistik Hastalık İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom

Edinilmiş kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom, son dönem böbrek hastalığı ve edinilmiş kistik hastalığı olan hastalarda en sık görülen böbrek tümörüdür. Bu tümör elek benzeri mikrokistik patern ve bol intratümöral okzalat kristal birikimi gibi değişken morfolojik paternlerle karakterlidir [1, 20].

Bu tümörler sadece, uzun dönem hemodiyaliz kullanan hastalarda görülen edinilmiş kistik hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar. Son dönem böbrek hastalığından köken alan tüm epitelyal neoplazilerin yaklaşık %30 kadarını oluşturur. Multifokalite olguların %50'sinden fazlasında ve bilateralite olguların %20'den fazlasında görülür. Multipl kistler içeren böbrekte iyi sınırlı, kesit yüzü somon-sarı rengine, seyrek kanama ve nekroz içeren tümör görülür [1, 16, 20].

Tümör değişik büyüme paternlerini değişik kombinasyonlar halinde içerir. Asiner, alveolar, tübüler, papiller, alveolar, multikistik ve solid olabilir. En tutarlı bulgu, kribriform/ multikistik/elek benzeri bir görüntü yaratan intra veya intersitoplazmik lümen veya boşlukların varlığıdır. Tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin nükleollüdür. Değişken ve bazen belirgin şeffaf hücre morfolojisi görülebilir. Kalsiyum oksalat kristalleri sıklıkla stromada görülür fakat daima olmaz. Sarkomatoid ve rabdoid

özellikler içeren tümörler de bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak sıklıkla RCCma, CD10 ve AMACR eksprese eder. Tipik olarak CK7 eksprese etmez [1, 20].

Kronik böbrek yetmezliği olan, takip altında ve periyodik olarak görüntüleme analizleri yapılan hastalarda erken tespit edildiği için yavaş klinik seyir kuraldır. Sarkomatoid ve rabdoid özellikler içeren tümörlerde ve nadiren tipik özelliklere sahip tümörlerde metastaz görülebilir [1, 20].

2.6.13. Şeffaf Hücreli Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreli papiller böbrek hücreli karsinom (tübülopapiller böbrek hücreli karsinom), tübüller ve papillalar şeklinde düzenlenen, nükleusları bazal membrana dik düzenlenen şeffaf epitelyal hücrelerden oluşan ve ayırt edici immünofenotipe sahip yavaş seyirli bir böbrek epitelyal tümörüdür [1].

Tüm böbrek tümörlerinin %1-4'ünü oluşturur. 18-88 yaş aralığında ve her iki cinsiyette görülür. Tümör sporadik olarak, son dönem böbrek hastalığı ve von Hippel-Lindau sendromu ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Asemptomatik hastalarda ve tipik olarak rastlantısal tespit edilir. Bazı hastalarda karın ağrısı veya yan ağrısı olabilir. Genellikle böbrek korteksinde yerleşir. Makroskopik olarak sıklıkla iyi sınırlı, küçük ve kapsüllüdür. Kistik değişiklik sıktır. Tümörlerin %95'ten fazlası başvuru anında pT1'dir. Nadir olarak multifokal ve bilateral tümörler de rapor edilmiştir. Kesit yüzünün rengi değişikdir ve nekroz yoktur [1, 16].

Tübüler, papiller, asiner, kistik, kordon benzeri ve solid paternler değişken oranlarda görülür. Tümör hücreleri küboidal veya düşük kolumnar olup monoton yuvarlak nükleuslu, belirsiz nükleollüdür. Çoğu tümör WHO/ISUP derece 1-2'dir. Eozinofilik sekresyonlar sıklıkla bulunur. Fibröz ve/veya düz kastan oluşan stroma değişken oranlarda bildirilmiştir. Tümör nekrozu, perirenal invazyon ve lenfovasküler invazyon yoktur. Tümör hücreleri CK7 ile diffüz pozitifdir. Karbonik anhidraz IX pozitifliği gösterir ve rasemaz negatiftir. PAX2, PAX8 ve 34βE12 pozitif, CD10 tipik olarak negatif veya fokal olarak pozitifdir. Şeffaf hücreli papiller BHK'da ŞHBHK'ya benzer asiner benzeri patern, solid düzenlenim ve belirgin ince vaskülarite olabilir. Tam tersine ŞHBHK'lar da fokal şeffaf hücreli papiller benzeri alanlar içerebilir. Bu nedenle sınırlı iğne biyopsi örneklemelerinde tanıda oldukça dikkati olunmalıdır [1, 20].

Bugüne kadar rapor edilen olgularda lokal rekürrens veya metastaz bildirilmemiştir [1].

2.6.14. Sınıflandırılmayan Böbrek Hücreli Karsinom

Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinomlar böbrek hücreli karsinomların ayrı bir tipi değildir, fakat tanımlanan herhangi bir böbrek hücreli karsinom subtipine kolayca uydurulamayan tümörler için tanısal bir kategoridir. Histolojik olarak düşük veya yüksek dereceli olabilir [1].

Bu tümörler önemli derecede heterojen bir karsinom grubudur. Bu tümörlerin çoğu literatürde bildirilmediği için gerçek insidansı ve diğer klinikopatolojik veriler mevcut değildir. Bildirilen serilerde bu tümörler genellikle BHK'ların %5'ten azını oluşturmaktadır. Hastaların yaşı 21-91 yaş aralığında değişmekte olup bildirilen olguların %55'i erkeklerde görülmüştür. Mortalite oranları ŞHBHK'dan 1,7 kat daha fazladır [1].

Klinik özellikleri ve görüntüleme bulguları diğer BHK subtipleri ile benzerdir. Çoğu hasta ileri bir klinik evre ile başvurur.

Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinomların lokalizasyonları da diğer böbrek hücreli karsinom subtiplerine benzer. Makroskopik olarak büyük boyutludur ve böbreği geniş ölçüde tutmuştur. Tümörlerin %60 kadarı başvuru anında 7 cm'den büyüktür [1].

Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinomlar iyi tanımlanmış BHK subtiplerinin herhangi birine benzemeyen histolojik özelliklere sahiptir. Bu kategorideki tümörler tanımlanmış subtiplerin birden fazlasının özelliklerini, müsin üretimi, tanımlanmamış epitelyal hücre subtipleri, düşük veya yüksek dereceli sınıflandırılmayan onkositik neoplaziler ve diğer sınıflandırılmayan böbrek tümörlerini içerebilir. Pür sarkomatoid morfoloji içeren ve tanımlanabilir epitelyal komponent içermeyen tümörler, sarkomatoid karsinomun ayrı bir antite olarak tanımlanmadığını düşünürsek bu kategori içine alınabilir. Vasküler lenfatik invazyon sıklıktır. Diğer bölgelerden metastazı ekarte etmek için klinikopatolojik korelasyon önerilir. Bu tanı konulmadan önce invaziv ürotelyal karsinom ve diğer bölgelerden metastatik karsinom ekarte edilmelidir. Böbrek histogenezini desteklemek açısından immünohistokimya yararlıdır. Bu belirteçler PAX8, PAX2, RCCma ve CD10'u içerir [1, 16].

Bu kategorideki tümörlerin heterojen doğası nedeniyle moleküler çalışmalar sınırlıdır. Bu tümörler belirgin genetik instabiliteye sahip olma eğilimindedir. Erişilebilir az sayıda veri olmasına rağmen, sonuç sıklıkla nükleer derece ve başvuru anındaki evre ile ilişkilidir. Bazı raporlar sınıflandırılmayan BHK'ların tanı anında lenf nodu veya

uzak metastazı olan ŞHBHK’lardan daha agresif olabileceğine işaret etmektedir. Hastalıktan bağımsız ve kanser spesifik sağkalım için bağımsız prognostik patolojik özellikler nükleer derece, TNM sınıflaması, tümör koagülatif nekrozu, tümör boyutu ve mikrovasküler invazyondur [1].

2.6.15. Papiller Adenom

Papiller adenomlar papiller ve tübüler yapıda, düşük WHO/ISUP derecesine sahip, 15 mm ve daha küçük çapta kapsülsüz tümörlerdir. Böbrek otopsilerinin detaylı incelemelerinde 21-40 yaşlarındaki bireylerin %10’unda, 70-90 yaşlarındaki bireylerin %40’ında papiller adenom tespit edilmiştir. Sıklığı yaşlanma ile artmaktadır. Papiller adenomlar daha sık olarak böbrek vasküler hastalığı olan hastaların böbreklerinde görülür ve ortaya çıkmaları kronik sigara kullanımı ile pozitif korelasyon gösterir. Uzun dönem hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda siktir ve edinilmiş kistik hastalığı olan hastaların yaklaşık %33’ünde görülür. Papiller adenomlar böbrek hücreli karsinom içeren böbreklerde de rapor edilmiştir ve herediter papiller böbrek kanseri olan hastalarda da siktir. Papiller adenomlar papiller böbrek hücreli karsinom ile benzer özellikler taşımakta olup histolojik, immünohistokimyasal ve genetik olarak papiller böbrek hücreli karsinomdan ayrılamaz. Papiller adenom ile papiller böbrek hücreli karsinomu ayıran kriterler zaman içinde değişikliğe uğramıştır. 2004’ten önce 3 cm’ye kadar olan lezyonlar adenom olarak tanımlanırken, 2004 WHO sınıflamasında renal adenomlar 5 mm ve daha küçük boyutlardaki tümörler olarak tanımlandı [23, 30]. 2016 WHO’da papiller adenomların boyutunda eşik değeri 15 mm olarak tanımlandı. Bu değişiklik bu boyuttaki kapsülsüz, WHO/ISUP derecesi düşük (derece 1-2) tümörlerin metastaz kapasitesinin hemen hemen olmayışı kanıtına dayandırıldı [1].

Yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknikleri bazı papiller adenomların tespit edilmesini kolaylaştırmasına rağmen, hemen hemen tüm papiller adenomlar klinik olarak sessizdir ve rastlantısal olarak tespit edilir.

Papiller adenomlar böbrek korteksinde yerleşir. Sıklıkla subkapsülerdir. Büyük adenomlar sıklıkla tabanı korteks yüzeyine oturmuş kama şekillidir. Nadiren sayısız ve iki taraflı papiller adenom olabilir, böyle olgularda “renal adenomatozis” terimi kullanılır [1].

Papiller adenomlar papiller, tübüler ve tübülopapiller yapılanma gösterirler. Adenom hücreleri ağırlıklı olarak soluk ve dar sitoplazmalıdır. Nükleus oval-yuvarlak

olup, kromatin noktasal veya kümelenmiştir. Minimal nükleer pleomorfizm ve belirsiz nükleol bulunur. Mitotik figür yoktur veya nadirdir. Köpüksü histiyositler ve psammom cisimleri bulunabilir. Küçük papiller adenomlar kapsülsüzdür ve komşu benign tübüler epitel ile karışır. Çoğu adenom epitelyal membran antijen, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitifdir. Genellikle AMACR ekspresyonu vardır [1, 15, 16].

2.6.16. Onkositom

Onkositom, solid, solid-yuva veya kistik yapıda, ağırlıklı olarak mitokondri ile dolu geniş eozinofilik hücreler ile karakterli benign epitelyal tümördür. Toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir [1, 20].

Onkositomlar böbrek hücreli tümörlerin %5-9'unu oluşturur. Hastaların yaş aralığı geniş olup çoğu hasta 24-91 yaşlar arasındadır. Pik insidans 7. dekatta görülür. Erkeklerde 2 kat daha fazladır [35]. Genellikle sporadiktir. Nadiren böbrekte sayısız onkositom veya onkositik lezyonlar bulunur ve onkositozis (onkositomatozis) olarak adlandırılır. İnterstisyumda onkositik hücre kümeleri, benign tübüllerde onkositik değişiklikler ve onkositik hücrelerle döşeli kistler de bulunur. Kromofob BHK'lar ve/veya hibrid onkositik/kromofob morfolojideki tümörler onkositozis arka planında bulunabilir. Bu olguların Birt-Hogg-Dubé sendromu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır [1, 11, 16, 20].

Onkositomların çoğu asemptomatiktir ve diğer nedenler için yapılan görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edilir. Az sayıda hasta hematüri, yan ağrısı, dizüri, kilo kaybı ve ele gelen kitle şikayetiyle başvurur. Radyolojik olarak spesifik bir özelliği yoktur. Onkositom tanısı için BT, ultrasonografi ve MRG ile gösterilen yıldız biçiminde santral skarın varlığı kullanılabilir. Fakat bu özellik yavaş büyüyen diğer böbrek tümörlerinde de görülebilir [1, 15].

Onkositom genellikle iyi sınırlıdır. Bununla birlikte bazen infiltratif sınırlı olabilir, perirenal veya renal sinüs yağ dokusuna infiltrasyon görülebilir. Damarlar içine makroskopik yayılım oldukça nadirdir. Onkositomlar benign neoplaziler olup evrelemeye ihtiyaç yoktur. Genellikle soliterdir. Multifokal ve/veya bilateral olabilir. Onkositomlar kortekste yerleşir. Büyük boyutlu tümörler perinefritik yağ dokusuna protrüde olabilir ve medulla, renal sinüs veya büyük renal ven dallarına uzanabilir. Kesit yüzü tipik "Mahogany" kahve renginden sarıya kadar değişir. Santral yıldız şeklinde skar sıklıkla

bulunur. Makroskopik olarak görünen kanama alanları bulunabilir fakat nekroz aşırı derecede nadirdir [15].

Onkositomun morfolojisi oldukça değişkenlik gösterir. Gevşek hiposellüler stromada solid-yuvalanan yapıda ve küçük adalar şeklinde onkositik hücreler karakteristik paterndir. Onkositomlarda papiller yapılanma olmamasına rağmen nadir olgularda tübüler ve kistik alanlarda küçük fokal papiller protrüzyonlar görülebilir. Stroma belirsiz olabilir ya da tümörün belirgin bir komponenti olabilir. Nadiren distrofik kalsifikasyon odakları ve hatta ossifikasyon bile olabilir. Mikro/makrokistler de sıktır. Onkositomlar büyük, çoğu yuvarlak eozinofilik hücrelerden (onkosit) oluşur. Sitoplazmaları yoğun granülerdir. Nükleus genellikle yuvarlak ve düzgün olup küçük fakat görünür nükleol içerir. Binükleer hücreler sıklıkla vardır. Onkoblast olarak adlandırılan dar sitoplazmalı küçük hücre popülasyonu da skar çevresinde veya epitelyal adalarının kenarında bulunur. Sırf onkoblastlardan oluşan nadir onkositom olguları da bildirilmiştir. Böyle olgularda, hiyalin materyal etrafında istiflenmiş küçük hücrelerin oluşturduğu psödorozet formasyonu görülebilir. Bazı olgularda, tipik onkositom alanları arasında pleomorfik ve hiperkromatik nükleuslu bizar hücre kümeleri bulunabilir. Bunun dejeneratif olduğu düşünülmektedir. Mitoz son derece nadirdir, atipik mitoz yoktur. Koagülatif nekroz alanı da asla bulunmaz [1, 15, 16].

Onkositomların immünohistokimyasal profili değişkendir. Onkositomlar tipik olarak KIT (CD117), E-kaderin, S100A, pansitokeratin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitifdir. CK7 genellikle negatif olup seyrek hücrelerde güçlü pozitiflik görülebilir. Vimentin onkositomlarda genellikle negatiftir, santral skar çevresindeki onkositlerde, stromada ve küçük hücrelerde (onkoblast) fokal güçlü pozitiflik olabilir. RCCma, epitelyal membran antijeni, CD10, parvalbumin ve rasemazda seyrek pozitiflik bildirilmiştir. Hale'in kolloidal demir boyası ya negatiftir ya da onkositik hücrelerin luminal yüzünde pozitifdir. Sitokeratin 7 kromofob BHK'dan, CD10, vimentin, RCCma şeffaf hücreli BHK'dan ayırımında yardımcıdır [1, 15, 16].

2.7. Böbrek Hücreli Karsinomlarda Prognostik Faktörler

Böbrek kanserlerinde prognostik faktörler CAP kriterlerine göre hasta ilişkili prognostik faktörler ve tümör ile ilişkili prognostik faktörler olarak ayrılmaktadır. Hasta ile ilişkili prognostik faktörler yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge, sosyoekonomik düzey, semptomatik olması, düşük performans durumu, akut faz reaktanlarında yükseklik

(sedimentasyon, CRP), kilo kaybı, anemi, hiperkalsemi ve alkalen fosfataz yüksekliğidir. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler TNM evresi, nükleer derece, histolojik tip, sarkomatoid diferansiyasyon varlığı, cerrahi sınır durumu, metastaz varlığı, proliferasyon belirleyicileri vb. şeklinde özetlenebilir [5, 36].

ISUP birliği ve yeni 2016 WHO sınıflamasında onaylanan prognostik faktörler [37];

- Tümörün histolojik subtipi
- ISUP nükleer derecelendirme sistemi (şeffaf hücreli ve papiller BHK'lar için)
- Derece 4 tümör olarak tanımlanan sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon
- Nekroz varlığı
- Mikroskopik vasküler invazyon
- TNM evresi

Böbrek hücreli karsinomlarda prognozu belirleyen en önemli faktörler evre, derece ve histopatolojik tiptir [1, 38]. TNM evrelemesi tümörün anatomik yaygınlığına dayalı bir sistemdir. Tümör çapı evrelemede önemli bir kriterdir. Günümüzde böbrek hücreli karsinomların %50'den fazlası diğer medikal sebeplerle yapılan görüntüleme yöntemleri (USG, MRG) esnasında rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Bu durum da küçük renal kitlelerin (<4 cm) tespit edilmesini artırmaktadır. Kitlelerin rastlantısal olarak saptanma oranlarının artması asemptomatik olguların artmasına ve böbrek kanserlerinin tipik klinik üçlemesi olan yan ağrısı, makroskopik hematüri ve ele gelen kitle şikayetlerinin görülme oranlarının oldukça azalmasına sebep olmuştur. Bu şikayetler artık daha ileri evrelerde gözlenmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir [4, 39].

Histopatolojik olarak nadir görülen toplayıcı duktus karsinomu ve böbreğin medüller karsinomu en kötü prognoza sahip alt tiplerdir. Bunları sırayla şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom, papiller böbrek hücreli karsinom ve kromofob böbrek hücreli karsinom takip eder. Yeni tanımlanan antiteler az görülmekte ve haklarındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte, şimdilik iyi prognozlu gibi görünmektedirler. Ancak güvenilir sonuçlar için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır [1, 20].

Nükleer derece prognozu belirleyen bir diğer faktördür. Yakın zamana kadar Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte nükleer boyut ve nükleolün ölçülmesi zorluklar yaratmakta ve ölçümler subjektif olmaktadır. Bu nedenle 2016 WHO üriner sistem tümörleri mavi kitap serisinde 2016

WHO/ISUP derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmiştir. Bu sistemde boyut ölçümü olmaksızın nükleus, nükleolus ve sitoplazma özellikleri değerlendirilmektedir. Bu sistem sadece şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK için önerilmektedir [1, 20].

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon alanlarının varlığı prognozu kötü yönde etkiler. Bu nedenle çok küçük bir alanda da olsa tanımlanması önemlidir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon alanları tüm böbrek hücreli karsinomlarda olabilir [1].

Tümör nekrozu böbrek hücreli karsinomlarda yaklaşık %25-30 oranında bulunur ve sıklıkla morfolojik tip ile ilişkilidir. Papiller BHK'da sık, kromofob BHK'da daha azdır. Tümör nekrozunun da prognostik bulgu olarak raporda yer alması gerektiği vurgulanmaktadır [1, 37, 40].

Mikrovasküler invazyon böbrek hücreli karsinomlarda %6-45 oranında tanımlanmaktadır. BHK'lar yüksek derecede vasküler tümörlerdir ve sıklıkla vasküler invazyon gösterirler. Tanımlanırken tümöre komşu alanlar veya psödokapsül içindeki damar lümeninde gözlenen invazyonlar dikkate alınmalıdır [1, 5, 41].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1 Ocak 2000-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş 701 olgunun retrospektif analizi şeklinde yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (27.05.2016 – B.30.2.ODM.0.20.08/342 sayı).

Olgular yaş, cinsiyet, tümörün lateralizasyonu, uygulanan cerrahi tipi, raporlamada belirtilen parametreler (tümör çapı, tümörün histolojik tipi, nükleer derece, lenfovasküler invazyon, nekroz, kapsül invazyonu, radikal nefrektomilerde renal ven invazyonu ve renal pelvis invazyonu, parsiyel nefrektomilerde cerrahi sınır bilgisi) ve immünohistokimyasal belirteç kullanılıp kullanılmadığı açısından değerlendirilmiştir. Tümör çapı santimetre (cm) cinsinden belirtilmiştir. Nükleer derece Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre (I-IV) belirtilmiştir. Lenfovasküler invazyon, nekroz, kapsül invazyonu, renal ven invazyonu, pelvis invazyonu ve immünohistokimyasal çalışma var-yok olarak belirtilmiştir. Cerrahi sınır bilgisi negatif-pozitif olarak kaydedilmiştir. Ayrıca immünohistokimyasal çalışma yapılan olgularda kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayısı da not edilmiştir. Tablo ve grafiklerde karışıklığı önlemek adına alt tip belirtilmeyen BHK'lar BHK-NOS olarak, tip belirtilmeyen papiller BHK'lar papiller BHK-NOS olarak belirtilmiştir. Multiloküler kistik şeffaf hücreli BHK/düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı raporlamada eski (2004 WHO) ve yeni (2016 WHO) tanımlamaların her ikisi de yer aldığından tablo ve grafiklerde bu şekilde birlikte belirtilmiştir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiksel analizi için SPSS 20.0 Windows sürümü (Statistical Package for Social Science) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerin merkez ve yaygınlık ölçütleri ortanca ve minimum-maksimum (min-maks) değerleri ile gösterilmiş, kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi, ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U (MWU) testi, çoklu analizlerde Kruskal Wallis Varyans analizi testi kullanılmıştır. Varyans analizi sonuçları X^2 değeri olarak sunulurken, “p” değerinin % 5'in altında olması istatistiksel anlamlı farklılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Bazı değişkenlerin “eşik değer” noktasını belirlemek için ROC eğrisi

analizi yapılmış, eğri altında kalan alanların 0.5'ten farklılığının önem kontrolünde Z istatistiği kullanılmıştır.

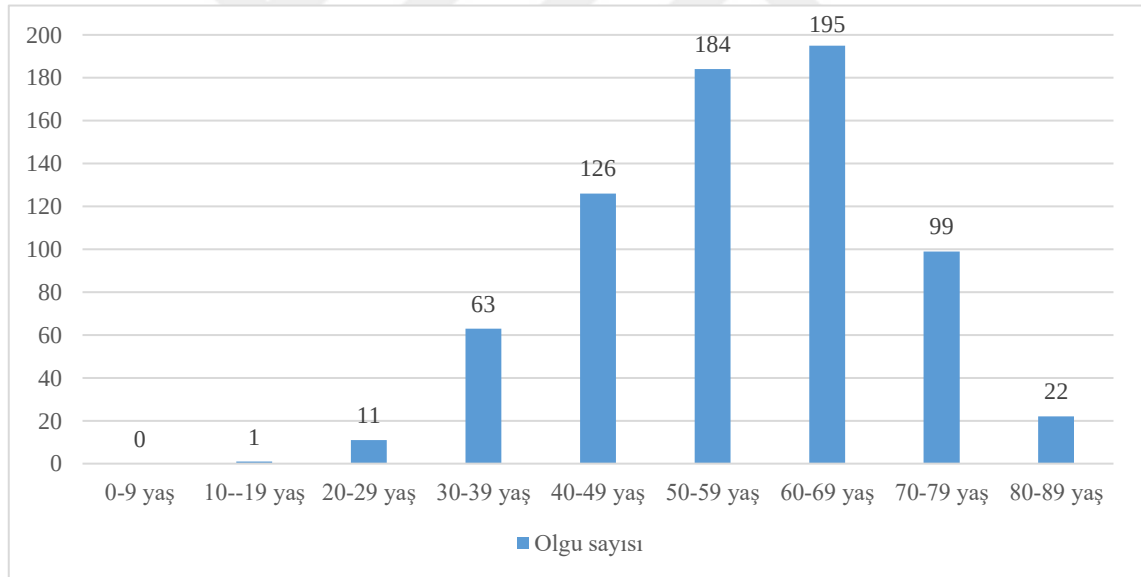


4. BULGULAR

1 Ocak 2000- 31 Aralık 2015 yılları arasında bölümümüzde böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş 701 olgu çalışmaya alınmıştır. 2000-2005 yılları arasındaki biyopsilere ait veriler patoloji bölümünde arşivlenen basılı raporlardan, 2005-2015 yılları arasındaki biyopsilere ait veriler hastane otomasyon sistemi yardımıyla taranmıştır.

4.1. Çalışmaya Alınan Olguların Özellikleri

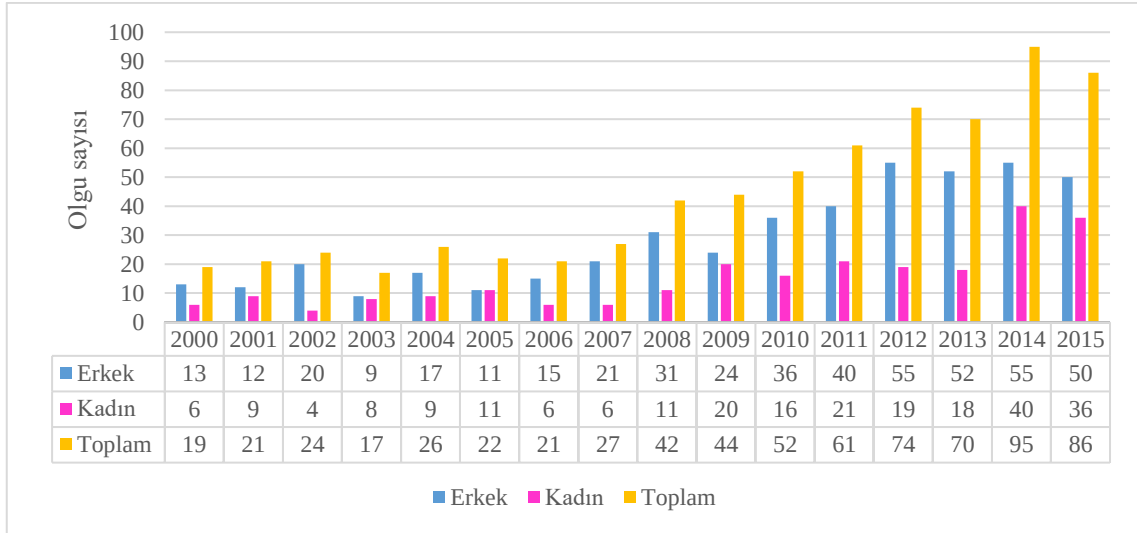
Çalışmaya alınan 701 olgunun 461'i (%66) erkek, 240'ı (%34) kadındır. Erkek/kadın oranı 1,9'dur. Tüm olgularda yaş ortalaması $58 \pm 12,9$ yıl olarak bulunmuştur. Erkeklerde yaş ortalaması $58 \pm 12,0$ yıl, kadınlarda yaş ortalaması $55 \pm 14,2$ yıldır. Erkeklerde en küçük tanı yaşı 27 yıl, en büyük tanı yaşı 86 yıldır. Kadınlarda en küçük tanı yaşı 17 yıl, en büyük tanı yaşı 82 yıldır. Olguların yaklaşık %86 kadarı 40-79 yaşları arasındadır. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir



Şekil 1: Böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş olguların yaş gruplarına göre dağılımı

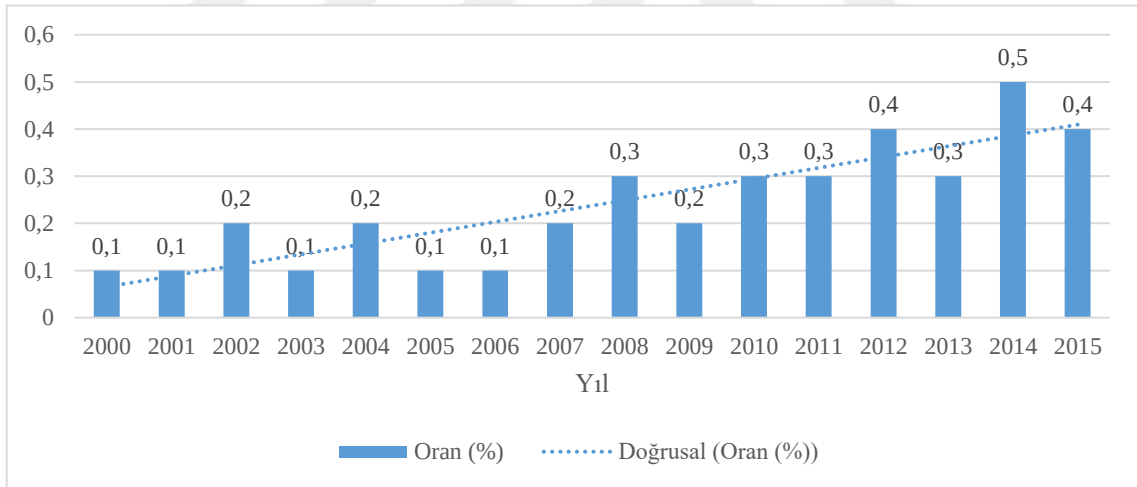
4.2. Yıllara Göre Böbrek Hücreli Tümör Olgu Sayıları

2000 – 2015 yılları arasında saptanan böbrek hücreli tümör olgularının toplam sayısı ve cinsiyetlere göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. 2007 yılından itibaren böbrek hücreli tümör tanısı verilen olgu sayılarında giderek artış gözlenmiştir.



Şekil 2: Yıllara göre böbrek hücreli tümör olgularının toplam sayısı ve cinsiyetlere göre dağılımı

Böbrek hücreli tümör tanısı verdiğimiz olgu sayılarının o yıl bölümümüzde kabul edilmiş toplam biyopsi sayılarına oranı Şekil 3’te gösterilmiştir. 16 yıllık dönemde böbrek hücreli tümörlerin tüm biyopsilere oranında yaklaşık 4-5 kat artış gözlenmiştir.

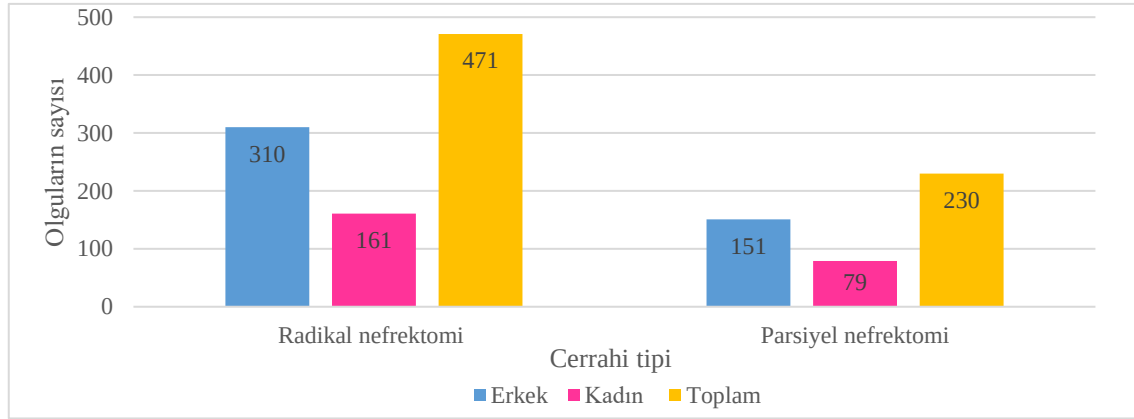


Şekil 3: Böbrek hücreli tümör tanısı verilmiş olgu sayılarının yıllık tüm biyopsilere oranı

4.3. Uygulanan Cerrahi Tipi

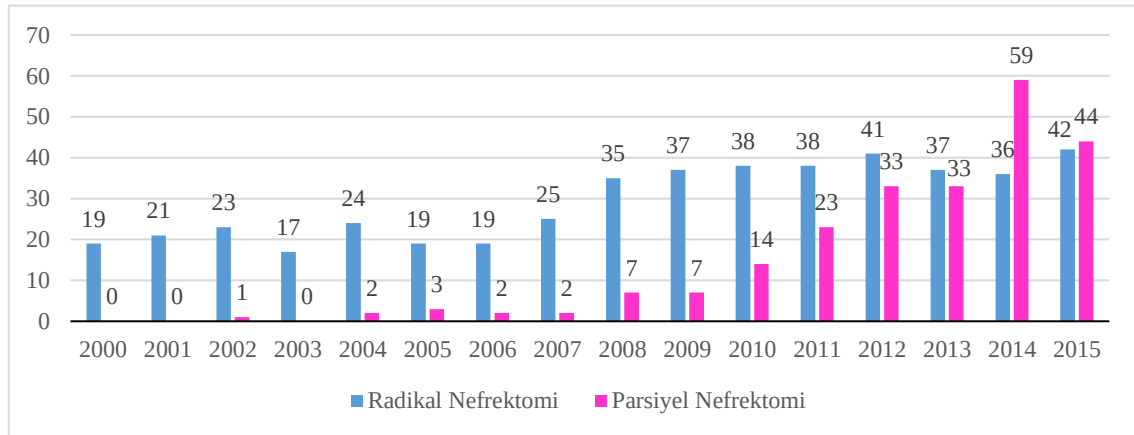
Olguların 471’i (%67) radikal nefrektomi, 230’u (%33) parsiyel nefrektomi operasyonu geçirmiştir. Radikal nefrektomi yapılan olgu sayısı, parsiyel nefrektomi yapılan olgu sayısının yaklaşık iki katıdır. Radikal nefrektomi operasyonu geçiren olguların 310’u (%66) erkek, 161’i (%34) kadın, parsiyel nefrektomi operasyonu geçiren olguların 151’i erkek (%66), 79’u (%34) kadındır. Radikal nefrektomi olan olgularda yaş

ortalaması $58 \pm 12,9$ yıldır (yaş aralığı 17-85 yıl). Parsiyel nefrektomi olan olgularda yaş ortalaması $56 \pm 12,6$ yıldır (yaş aralığı 26-86 yıl). Böbrek hücreli tümör olgularının cerrahi tipi ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4: Böbrek hücreli tümör tanısı alan olguların cerrahi tipi ve cinsiyete göre dağılımı

Olguların yıllara göre ve uygulanan cerrahi tipine göre dağılımı Şekil 5’te gösterilmiştir. Parsiyel nefrektomi yapılan olgu sayılarının 2007 yılından itibaren giderek artmaya başladığı ve son 2 yılda radikal nefrektomi yapılan olgu sayısını aştığı dikkati çekmiştir.



Şekil 5: Olguların yıllara göre ve uygulanan cerrahi tipine göre dağılımı

4.4. Tümör Lateralizasyonu

Olguların %51’i (357 olgu) sol böbrek, %49’u (344 olgu) sağ böbrek yerleşimlidir. Böbrek hücreli karsinomların %49,7’si (327 olgu) sağ böbrek, %50,3’ü (330 olgu) sol böbrek yerleşimlidir.

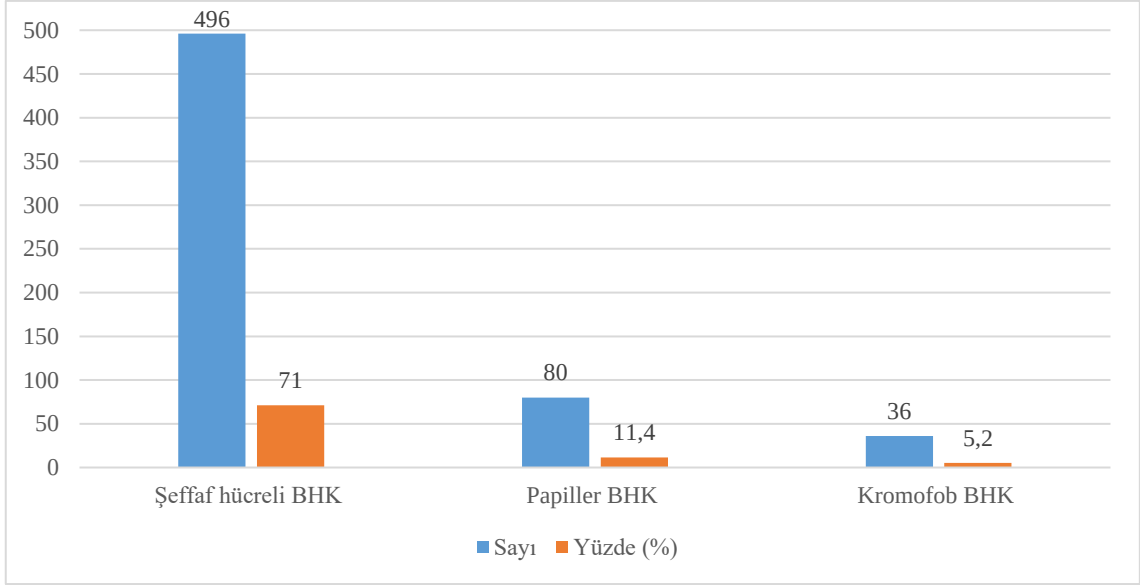
4.5. Böbrek Hücreli Tümör Alt Tiplerinin Dağılımı

701 olguya verilen tanıları Tablo 5'te gösterilmiştir. Benign tümörler (papiller adenom, onkositom) tüm olguların %6'sını oluşturmaktadır. 154 olgu alt tip belirtilmeden böbrek hücreli karsinom genel başlığı altında raporlanmıştır. 18 olgu tip belirtilmeden papiller böbrek hücreli karsinom olarak raporlanmıştır. Sarkomatoid BHK başlığı altında sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK ve pür sarkomatoid BHK tanısı verilen olgular toplanmıştır. BHK-NOS ve şeffaf hücreli BHK'lar tüm böbrek hücreli tümörlerin %71'ini, böbrek hücreli karsinomların %75,5'ini oluşturmaktadır. Papiller böbrek hücreli karsinomlar tüm böbrek hücreli tümörlerin %11,4'ünü, böbrek hücreli karsinomların %12,1'ini oluşturmaktadır. Kromofob böbrek hücreli karsinomlar tüm böbrek hücreli tümörlerin %5,1'ini, böbrek hücreli karsinomların %5,5'ini oluşturmaktadır.

Tablo 5: Biyopsilere verilen tanıların dağılımı

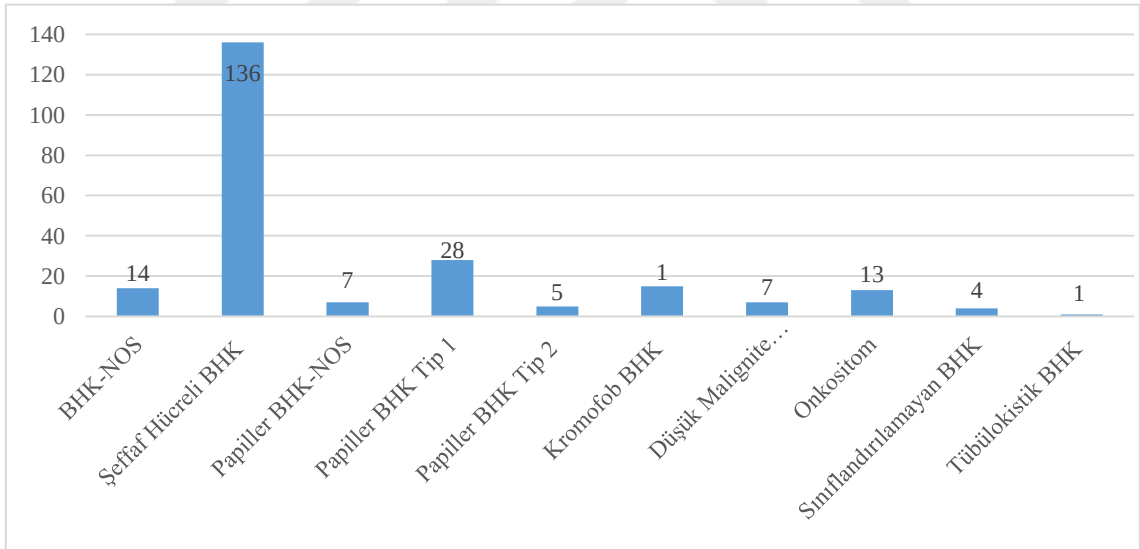
Biyopsilere verilen tanıları	Sayı	Yüzde
BHK-NOS	154	22,0
Şeffaf Hücreli BHK	342	49,0
Papiller BHK-NOS	18	2,5
Papiller BHK, Tip 1	40	5,9
Papiller BHK, Tip 2	22	3,1
Kromofob BHK	36	5,2
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK / Düşük Malignite	18	2,5
Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı		
Sarkomatoid BHK	16	2,2
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	2	0,2
Sınıflandırılmayan BHK	6	0,8
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	1	0,1
Tübülökistik BHK	1	0,1
Translokasyon tipi BHK	1	0,1
Onkositom	35	5,0
Papiller Adenom	9	1,3
Toplam	701	100,0

En sık görülen ilk 3 böbrek hücreli tümör alt tipinin sayısı ve yüzdesi Şekil 6'da gösterilmiştir.



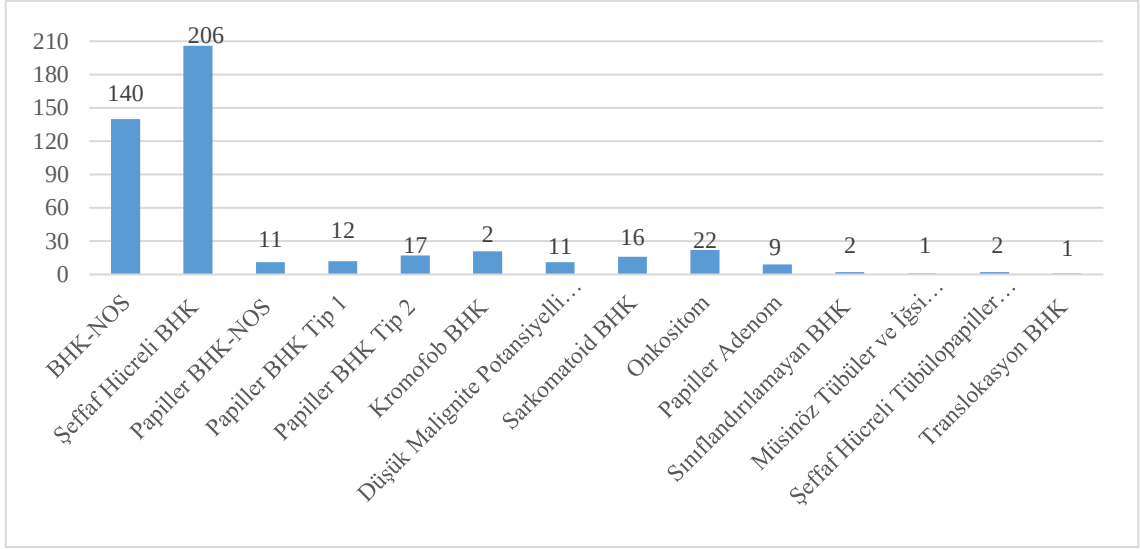
Şekil 6: En sık görülen böbrek hücreli tümör alt tipleri

Parsiyel nefrektomi yapılan 230 olguya verilen tanıların dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7: Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda tanıların dağılımı

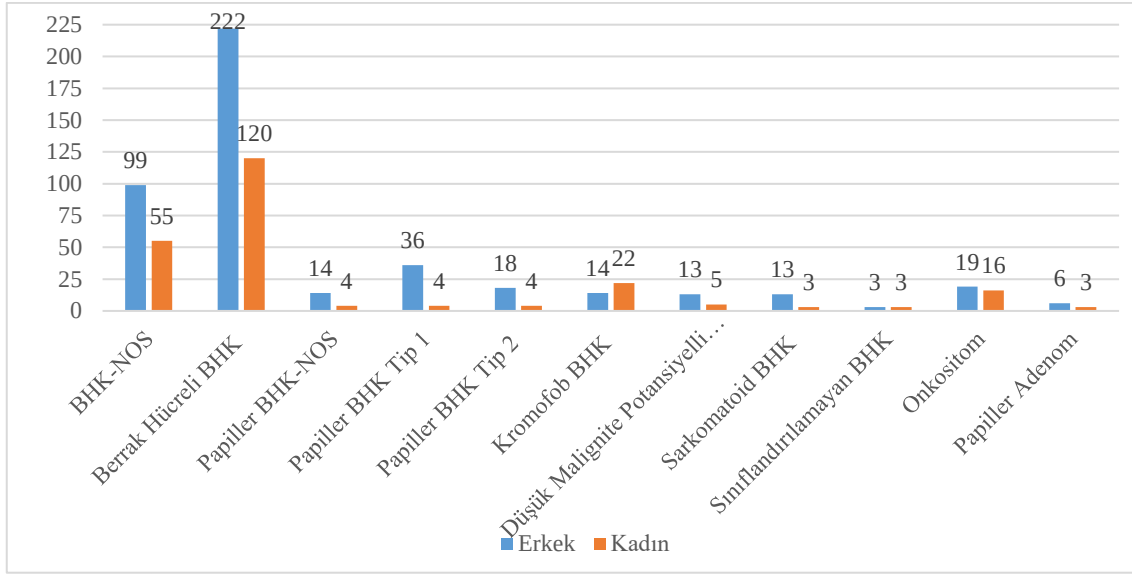
Radikal nefrektomi yapılan 471 olguya verilen tanıların dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir. Radikal nefrektomi yapılan olgularda tanı çeşitliliğinin daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.



Şekil 8: Radikal nefrektomi yapılan olgularda tanıların dağılımı

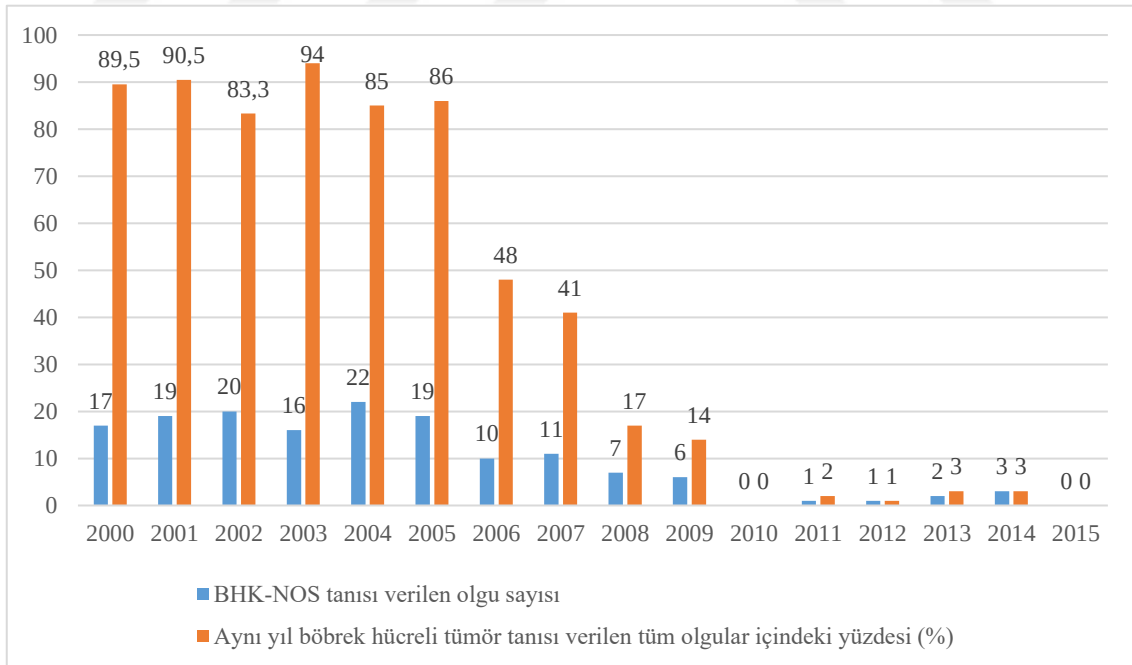
Papiller adenom olgularının tamamı başka nedenlerle yapılan radikal nefrektomilerde rastlantısal olarak tespit edilmiştir. Papiller adenom olgularının 2 tanesi (%22,3'ü) başka bir böbrek hücreli tümör (onkositom, BHK) nedeniyle yapılan radikal nefrektomide rastlantısal olarak tespit edilmiştir.

Böbrek hücreli tümör alt tiplerinde cinsiyet dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir. Birer olguda görülen müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom, tübülokistik BHK ve translokasyon tipi BHK ile iki olguda görülen şeffaf hücreli tübülopapiller BHK tabloya dahil edilmemiştir. Translokasyon tipi BHK bir kadın hastada görülmüştür. Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom, tübülokistik BHK ve tübülopapiller BHK erkek hastalarda görülmüştür. Erkek/kadın oranı BHK-NOS'ta 1,8, şeffaf hücreli BHK'da 1,8, papiller BHK'da 5,5, kromofob BHK'da 0,6 ve diğer tiplerin toplamında 1,8'dir.



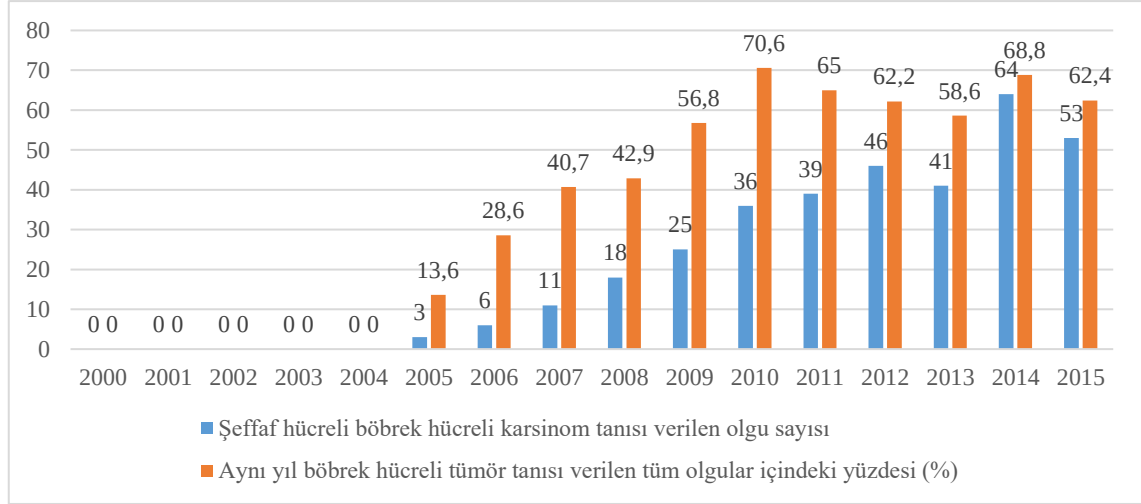
Şekil 9: Böbrek hücreli tümör alt tiplerinde cinsiyet dağılımı

Böbrek hücreli karsinom-NOS tanısı verilen 154 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 10'da gösterilmiştir. Zaman içinde tip belirtilmeyen BHK'larda belirgin bir azalma gözlenmiştir.



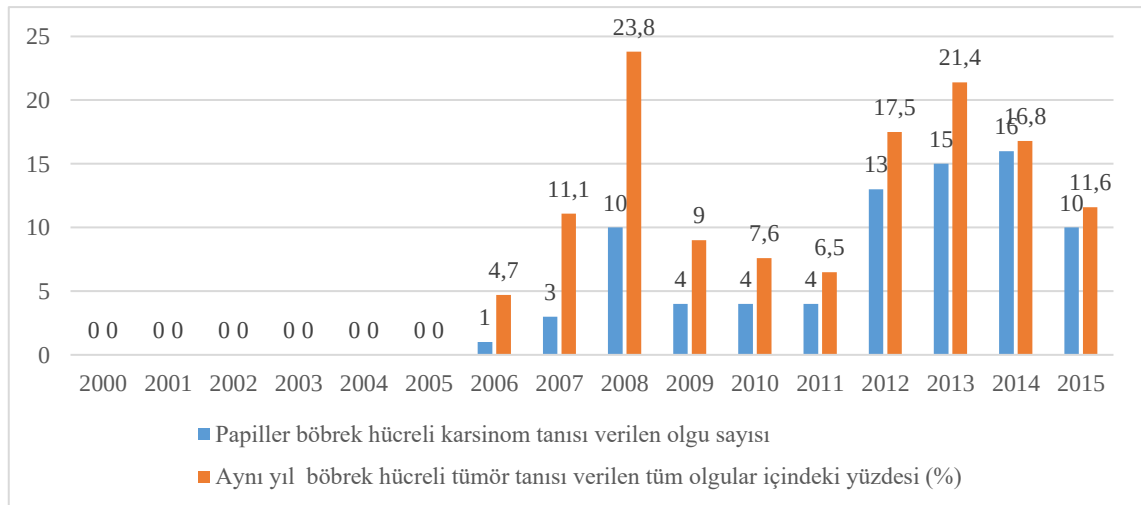
Şekil 10: Böbrek hücreli karsinom-NOS tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 342 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 11’de gösterilmiştir. Zaman içinde şeffaf hücreli BHK tanısı verilen olgularda belirgin artış gözlenmiştir.



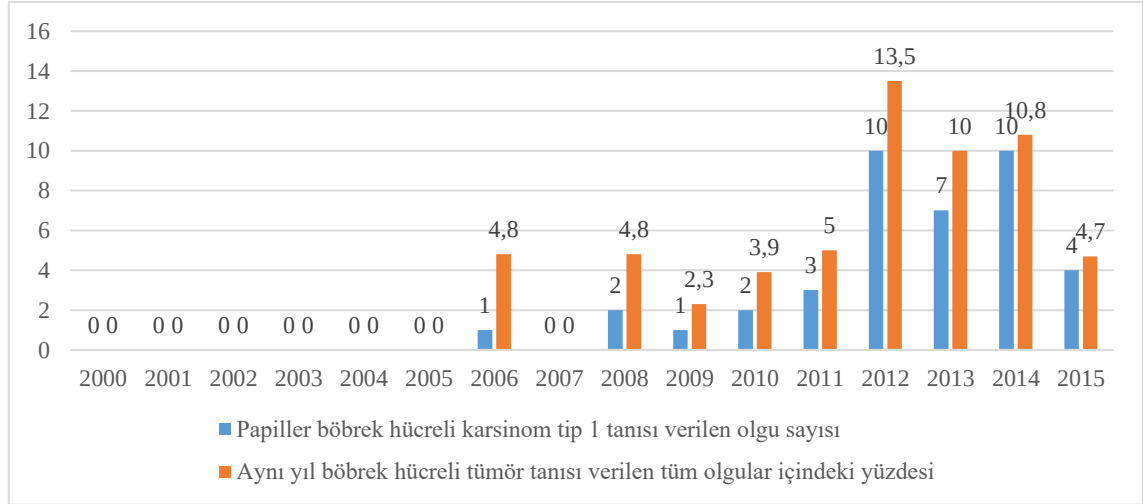
Şekil 11: Şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

Papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen toplam 80 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 12’de gösterilmiştir. 2006 yılına kadar papiller BHK tanısı verilmezken 2006 yılından itibaren papiller BHK tanısı verilmeye başlanmış ve bu zamandan itibaren papiller BHK tanılı olgu sayılarında dalgalı bir seyir gözlenmiştir.



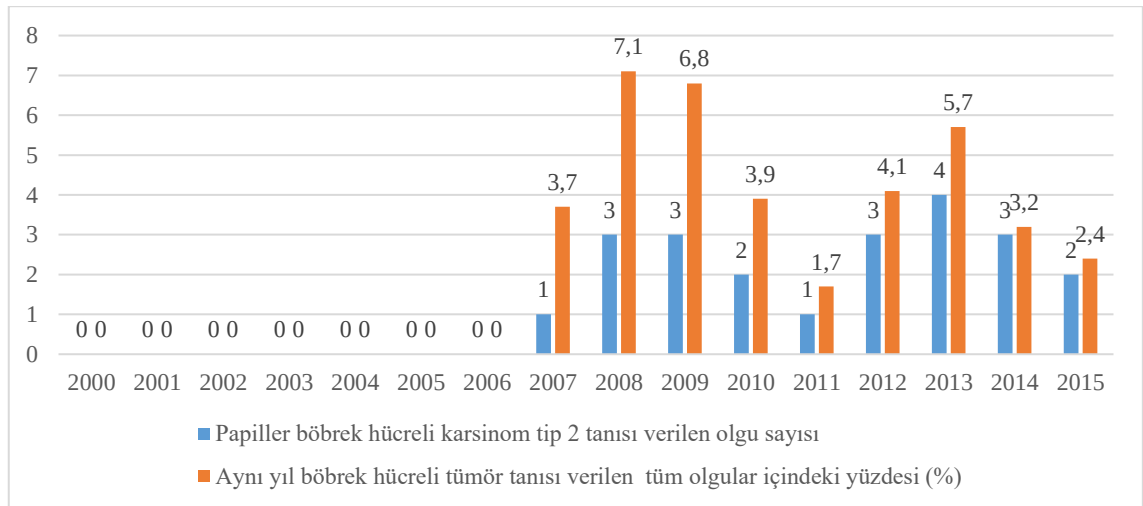
Şekil 12: Papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

Tip 1 papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 40 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13: Tip 1 papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

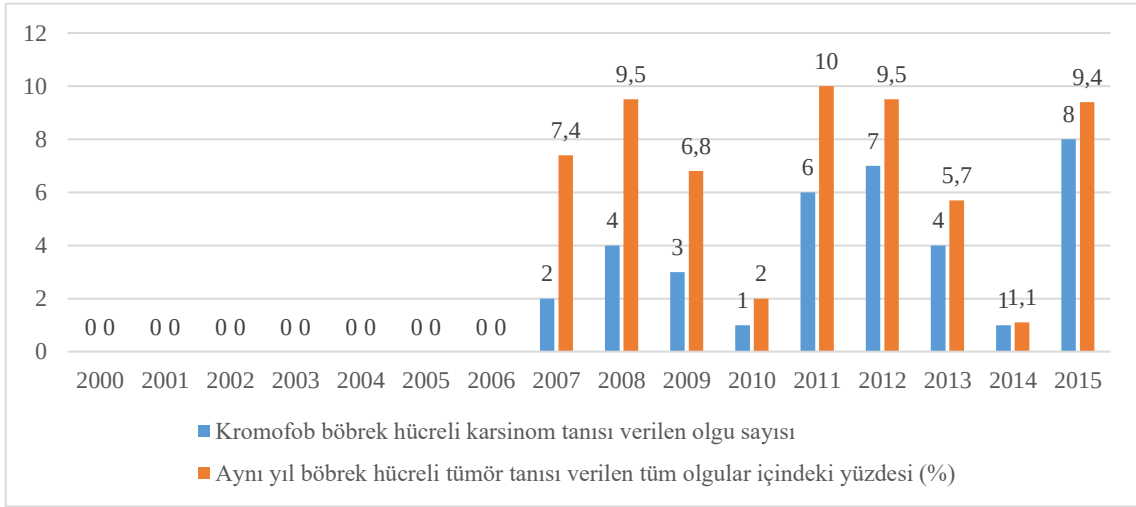
Tip 2 papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 22 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14: Tip 2 papiller böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

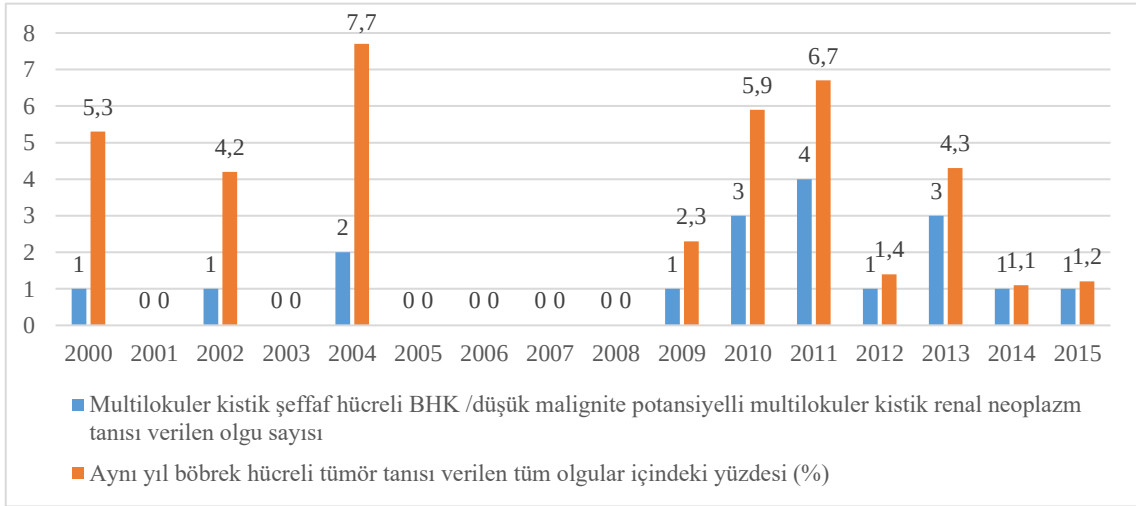
Kromofob böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 36 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 15'te

gösterilmiştir. Kromofob BHK tanısı da 2007 yılına kadar verilmezken olgu sayıları bu yıldan itibaren artmaya başlamış ve dalgalı bir seyir göstermiştir.



Şekil 15: Kromofob böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

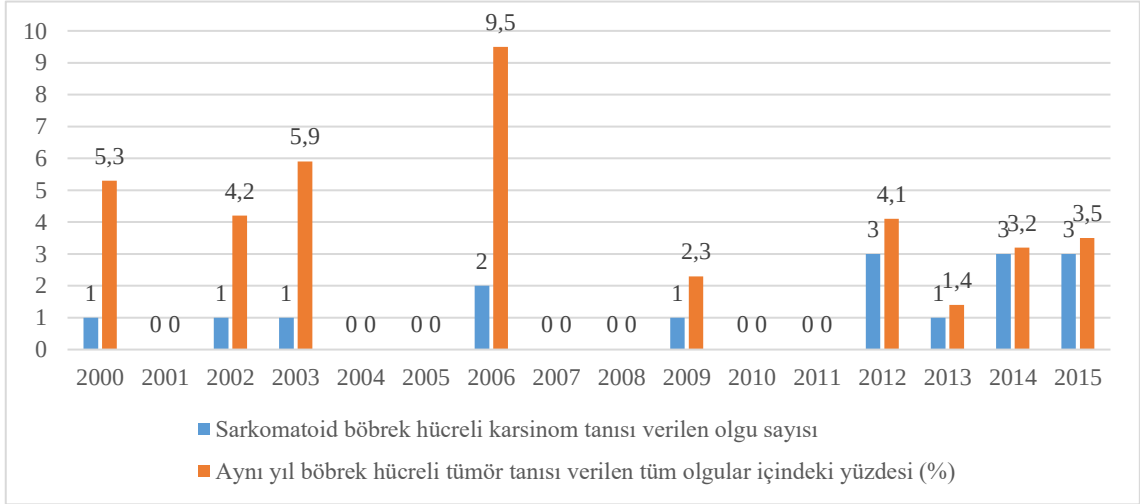
Multiloküler kistik şeffaf hücreli BHK/ düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı tanısı verilen 18 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 16’da gösterilmiştir.



Şekil 16: Multiloküler kistik şeffaf hücreli BHK / düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

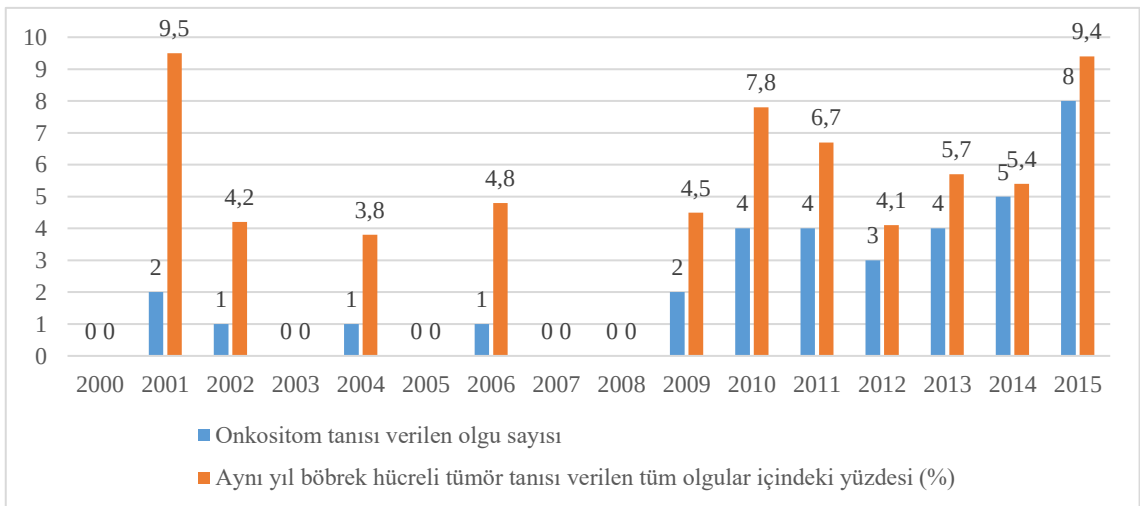
Sarkomatoid BHK başlığı altında sarkomatoid diferansiyasyon gösteren BHK (5 olgu), sarkomatoid diferansiyasyon gösteren şeffaf hücreli BHK (2 olgu), sarkomatoid

diferansiyasyon gösteren papiller BHK (1 olgu) ve pür sarkomatoid BHK (8 olgu) tanısı verilen olgular toplanmıştır. 2000, 2002, 2003, 2006 yıllarındaki olguların tümü, 2014 ve 2015 yıllarındaki olgulardan birer tanesi pür sarkomatoid BHK olarak raporlanmıştır. Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 16 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17: Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

Onkositom tanısı verilen 35 olgunun yıllara göre dağılımı ve aynı yıl böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Şekil 18’de gösterilmiştir.



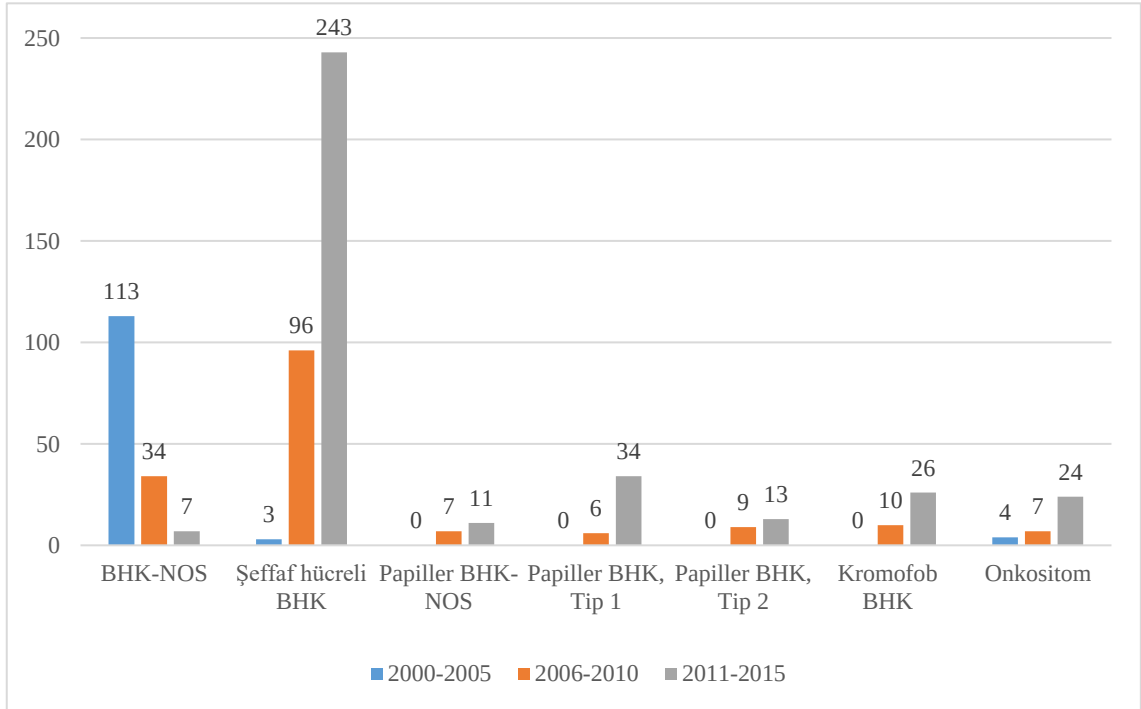
Şekil 18: Onkositom tanısı verilen olguların yıllara göre dağılımı

2000-2005, 2006-2010 ve 2011-2015 yılları arasında 5 yıllık dönemler halinde böbrek hücreli tümör tanısı verilen olguların sayısı ve aynı yıllarda böbrek hücreli tümör tanısı verilen tüm olgular içindeki yüzdesi Tablo 6’da gösterilmiştir. Böbrek hücreli tümör olgu sayılarında 2000-2005 ve 2006-2010 dönemleri arasında yaklaşık %43, 2006-2010 ve 2011-2015 dönemleri arasında yaklaşık %100, 2000-2005 ve 2011-2015 dönemleri arasında yaklaşık %200’lük artış gözlenmiştir.

Tablo 6: 5 yıllık periyotlarla verilen böbrek hücreli tümör tanıları

Tanılar	2000-2005		2006-2010		2011-2015	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
BHK-NOS	113	87,5	34	18,3	7	1,8
Şeffaf Hücreli BHK	3	2,3	96	51,8	243	62,7
Papiller BHK-NOS	0	0	7	3,7	11	2,8
Papiller BHK, Tip 1	0	0	6	3,2	34	8,7
Papiller BHK, Tip 2	0	0	9	4,8	13	3,3
Kromofob BHK	0	0	10	5,4	26	6,7
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazi	4	3,1	4	2,1	10	2,5
Sarkomatoid BHK	3	2,3	3	1,6	10	2,5
Sınıflandırılmayan BHK	0	0	3	1,6	3	0,7
Onkositom	4	3,1	7	3,7	24	6,2
Papiller Adenom	2	1,5	6	3,2	1	0,2
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	0	0	0	0	1	0,2
Tübülökistik BHK	0	0	0	0	1	0,2
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	0	0	0	0	2	0,5
Translokasyon BHK	0	0	0	0	1	0,2
Toplam	129	100,0	185	100,0	387	100,0

En sık görülen alt tiplerin 2000-2005, 2006-2010, 2011-2015 yılları arasında dağılımı Şekil 19’da gösterilmiştir. Zaman içinde alt tip belirtilmeyen BHK-NOS olguları belirgin bir şekilde azalırken şeffaf hücreli BHK tanısı verilen olgu sayısında da belirgin bir artış dikkati çekmiştir.



Şekil 19: En sık görülen alt tiplerin 2000-2005, 2006-2010, 2011-2015 yılları arasında dağılımı

Tanımlara göre erkek ve kadın cinsiyette ortalanca tanı yaşı ve yaş aralığı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Böbrek hücreli tümör alt tiplerinde ortalanca tanı yaşı ve yaş aralığı

Tanımlar	Ortanca Tanı Yaşı	Yaş Aralığı (min-maks)
BHK-NOS	56,0	25-82
Şeffaf Hücreli BHK	58,5	26-86
Papiller BHK-NOS	60,0	34-76
Papiller BHK, Tip 1	61,5	34-80
Papiller BHK, Tip 2	62,5	31-75
Kromofob BHK	59,0	29-81
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	55,0	30-82
Sarkomatoid BHK	58,0	46-81
Sınıflandırılmayan BHK	41,0	25-58
Onkositom	63,0	36-78
Papiller Adenom	48,0	29-84
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	66,0	-
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	64,0	61-67
Translokasyon BHK	17,0	-
Tübülökistik BHK	60,0	-
Toplam	58,0	17-86

4.6. Nükleer Derece

Bölümümüzde böbrek hücreli karsinomların nükleer derecelenmesinde Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. 701 olgunun 608'inde nükleer derece belirtilmiş olup 93 tanesinde nükleer derece belirtilmemiştir. 608 olguda nükleer derecelerin dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Olgularda nükleer derecenin dağılımı

Nükleer derece	Olgu Sayısı	Yüzde
1	56	8,0
2	353	50,4
3	152	21,7
4	47	6,7
Toplam	608	86,7
Belirtilmeyen	93	13,3
Toplam	701	100,0

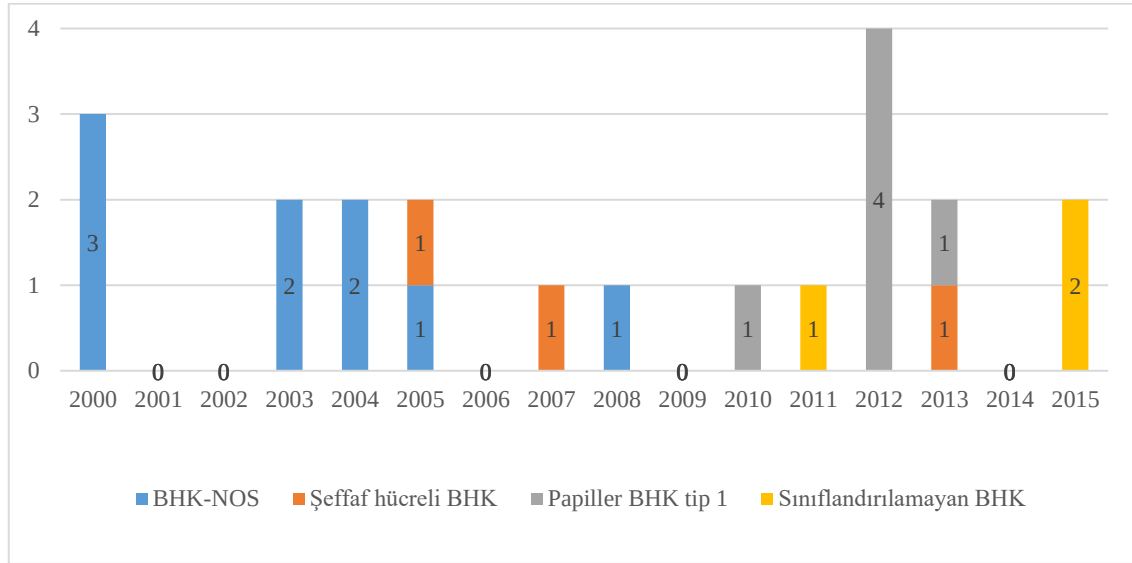
Nükleer derecelendirme yapılması gereken olgular şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom, papiller böbrek hücreli karsinom, sınıflandırılmayan BHK'dır. Bu olgular tüm böbrek hücreli tümör tanısı verilen olguların %83'ünü (582 olgu) oluşturmaktadır. Bu olguların 21 tanesinde (%3,6) raporlamada nükleer derece belirtilmemiştir. Nükleer derecenin prognozu yansıtmadığı kromofob BHK'da nükleer derecelendirme yapılması önerilmemektedir [1]. Çalışmamızda kromofob BHK'ların %69,4'ünde (25 olgu) nükleer derecelendirme yapılmıştır. Nükleer derece belirtilmeyen 93 olguda tanı dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Nükleer derece belirtilmeyen olgularda tanı dağılımı

Tanılar		Belirtilmeyen Olgu Sayısı (yüzde)	Toplam Olgu Sayısı
Nükleer derece belirtilmesi gereken	BHK-NOS	9 (%5,8)	154
	Papiller BHK, Tip 1	6 (%15,0)	40
	Şeffaf Hücreli BHK	3 (%0,8)	342
	Sınıflandırılmayan BHK	3 (%50,0)	6
	Papiller BHK-NOS	0 (%0,0)	18
	Papiller BHK, Tip 2	0 (%0,0)	22
Nükleer derece belirtilmesi önerilmeyen	Kromofob BHK	11 (%30,5)	36
	Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	5 (%27,7)	18
	Sarkomatoid BHK	11 (%68,7)	16
	Onkositom	34 (%97,1)	35
	Papiller Adenom	9 (%100,0)	9
	Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	1 (%100,0)	1
	Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	1 (%50,0)	2
	Translokasyon BHK	0 (%0,0)	1
	Tübülökistik BHK	1 (%100,0)	1
	Toplam	93 (%13,4)	701

Nükleer derece belirtilmesi gerektiği halde nükleer derece belirtilmeyen 21 olgunun yıllara göre dağılımı Şekil 20'de gösterilmiştir. Nükleer derece belirtilmeyen

olguların dağılımı yıllar arasında dalgalı bir seyir göstermekle birlikte birkaç yıl haricinde sifıra indirgenememiştir.



Şekil 20: Nükleer derece belirtilmeyen olguların yıllara göre dağılımı

En sık verdiğimiz tanıları olan BHK-NOS, şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK’larda nükleer derece dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir. Toplam olgu sayılarına nükleer derece belirtilmeyen olgu sayıları dahil edilmemiştir.

Tablo 10: BHK-NOS, şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK tanısı verilen olgularda nükleer derece dağılımı

Tanılar	Nükleer derece				Toplam
	1	2	3	4	
BHK-NOS	19 (%13,1)	65 (%44,8)	42 (%29,0)	19 (%13,1)	145 (%100,0)
Şeffaf hücreli BHK	23 (%6,8)	224 (%66,0)	74 (%21,9)	18 (%5,3)	339 (%100,0)
Papiller BHK	5 (%6,8)	37 (%50,0)	29 (%39,2)	3 (%4,0)	74 (%100,0)
Papiller BHK-NOS	1 (%5,6)	8 (%44,4)	9 (%50)	0 (%0,0)	18 (%100,0)
Tip 1 papiller BHK	4 (%11,8)	24 (%70,6)	6 (%17,6)	0 (%0,0)	34 (%100,0)
Tip 2 papiller BHK	0 (%0)	5 (%22,7)	14 (%63,6)	3 (%13,7)	22 (%100,0)
Toplam	47 (%8,4)	326 (%58,4)	145 (%25,9)	40 (%7,1)	558 (%100,0)

4.7. Tümör Çapı

Çalışmamızda 701 olgunun 15 tanesinde (%2,1) tümör çapının belirtilmediği tespit edilmiştir. Tümör çapı belirtilmeyen 15 olgunun 9'u erkek, 6'sı kadındır. Uygulanan cerrahi tipi 14 olguda radikal nefrektomi, 1 olguda parsiyel nefrektomidir. Tümör çapı belirtilen olgulardan 7'sinde makroskopik olarak 1'den fazla sayıda kitle tarif edilmiş olup bunlardan en büyük olanlarının çapı hesaplamaaya dahil edilmiştir. Tüm olgular dikkate alındığında ortalama tümör çapı $5,6 \pm 3,5$ cm, en küçük tümör çapı 0,2 cm, en büyük tümör çapı 25,0 cm'dir. Cinsiyete göre ortalama tümör çapları ve tümör çapı aralığı Tablo 11'de verilmiştir. Cinsiyete göre tümör çapları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (MWU=50909; $p=0,422$).

Tablo 11: Cinsiyete göre ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Cinsiyet	Olgu sayısı	Ortanca çap	Tümör çapı aralığı (min-maks)
Erkek	452	5,0 cm	0,3 cm – 25,0 cm
Kadın	234	4,5 cm	0,2 cm - 16,5 cm

Radikal nefrektomi yapılan olgularda ortalama tümör çapı, parsiyel nefrektomi yapılan olgulara kıyasla iki kat büyük olup aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır (MWU=13162,5; $p<0,001$). Radikal ve parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Radikal ve parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı

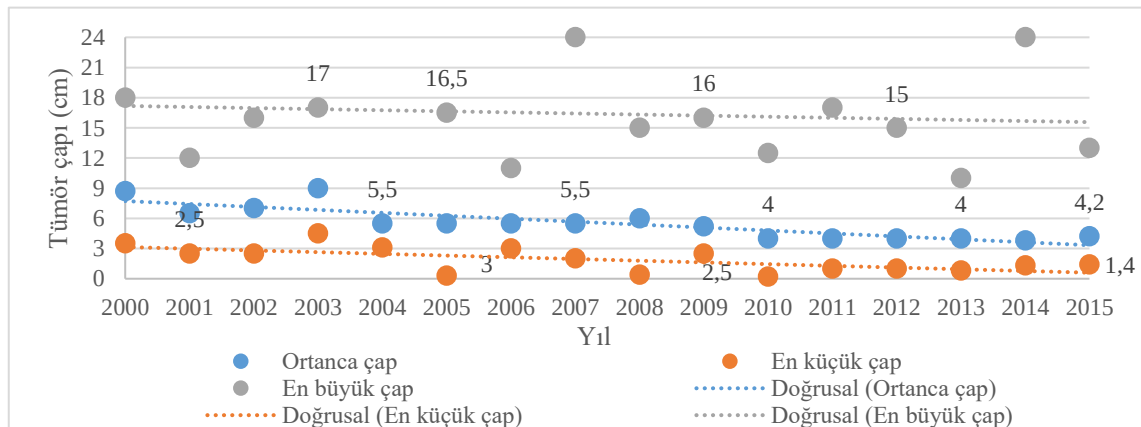
Cerrahi tipi	Olgu sayısı	Ortanca çap	Tümör çapı aralığı(min-maks)
Radikal nefrektomi	457	6,0 cm	0,2 cm – 25,0 cm
Parsiyel nefrektomi	229	3,0 cm	0,3 cm – 7,0 cm

Ortanca tümör çapı ve tümör çapı aralığının yıllara göre dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir. Ortanca tümör çapının onaltı yıllık sürede yarı yarıya küçüldüğü ve yıllara göre tümör çapı ortancalarının istatistiksel olarak ileri derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır ($X^2=97,0$; $p<0,001$). Bu farklılığın 2010 yılından sonra ortadan kalktığı ve tümör çapının yaklaşık 4 cm'lik bir ortancada sabitlendiği görülmüştür ($X^2=2,05$; $p=0,843$).

Tablo 13: Tümör çapının yıllara göre dağılımı

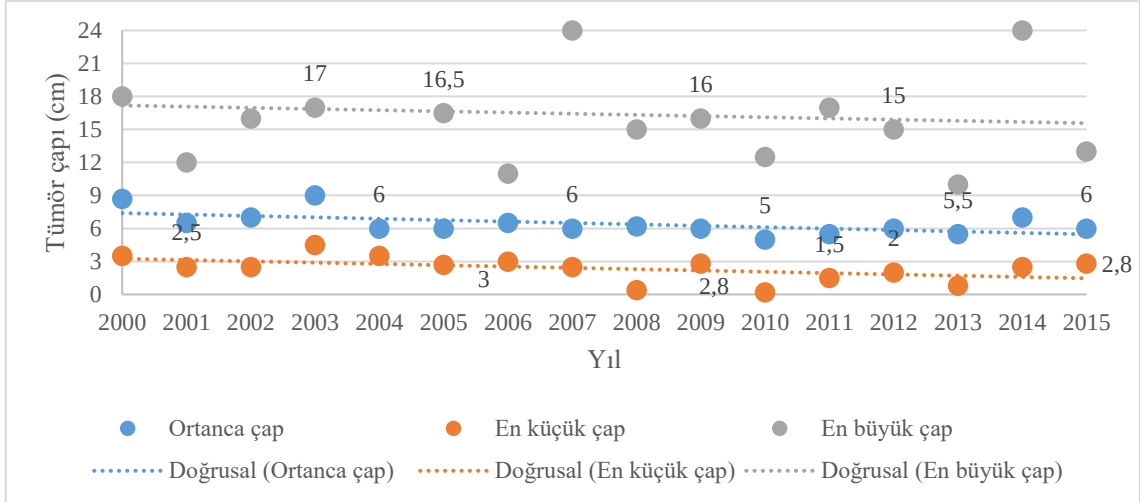
Yıl	Ortanca tümör çapı	Tümör çapı aralığı (min-maks)	Tümör çapı belirtilmeyen olgu sayısı ve yüzdesi	Toplam olgu sayısı
2000	8,7 cm	3,5 – 18,0 cm	3 (%15,7)	19
2001	6,5 cm	2,5 – 12,0 cm	2 (%9,5)	21
2002	7,0 cm	2,5 – 16,0 cm	0 (%0)	24
2003	9,0 cm	4,5 – 17,0 cm	0 (%0)	17
2004	5,5 cm	3,1 – 25,0 cm	1 (%3,8)	26
2005	5,5 cm	0,3 – 16,5 cm	0 (%0)	22
2006	5,5 cm	3,0 – 11,0 cm	2 (%9,5)	21
2007	5,5 cm	2,0 – 24,0 cm	2 (%7,4)	27
2008	6,0 cm	0,4 – 15,0 cm	2 (%4,7)	42
2009	5,2 cm	2,5 – 16,0 cm	0 (%0)	44
2010	4,0 cm	0,2 – 12,5 cm	0 (%0)	52
2011	4,0 cm	1,0 – 17,0 cm	1 (%1,6)	61
2012	4,0 cm	1,0 – 15,0 cm	1 (%1,3)	74
2013	4,0 cm	0,8 – 10,0 cm	0 (%0)	70
2014	3,8 cm	1,3 – 24,0 cm	0 (%0)	95
2015	4,2 cm	1,4 – 13,0 cm	1(%1,1)	86
Toplam	5,0 cm	0.2 – 25,0 cm	15 (%2,1)	701

Ortanca tümör çapı, en büyük ve en küçük tümör çaplarının yıllara göre dağılımını temsil eden grafik Şekil 21’de gösterilmiştir.



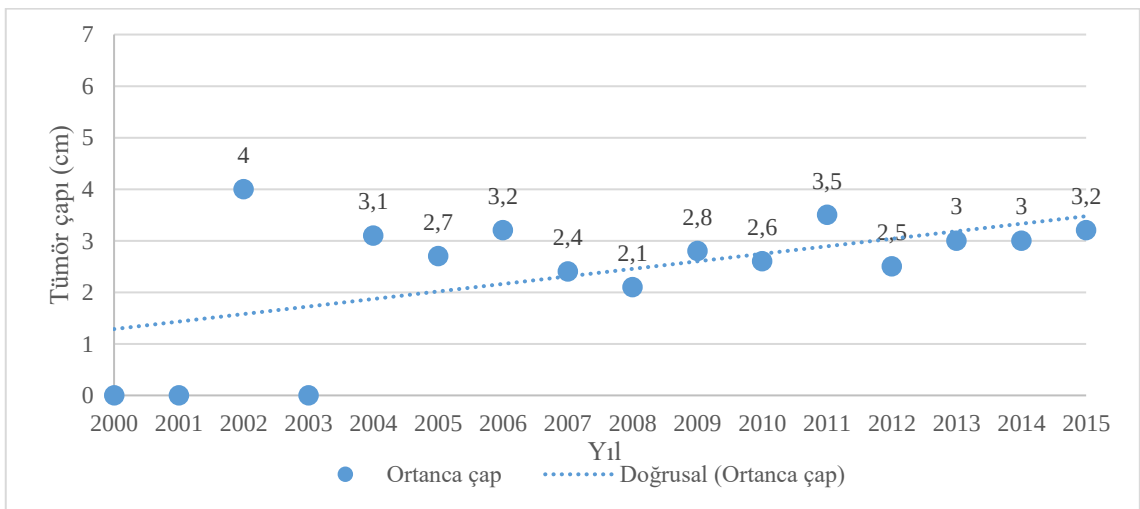
Şekil 21: Ortanca, en büyük ve en küçük tümör çaplarının yıllara göre dağılımı

Radikal nefrektomi yapılan olgularda ortalanca, en büyük ve en küçük tümör çaplarının yıllara göre dağılımı Şekil 22’de gösterilmiştir. Bu olgularda ortalanca tümör çapının dalgalı bir seyir göstererek azaldığı ve yıllar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($X^2=35,7$; $p=0,002$).



Şekil 22: Radikal nefrektomi yapılan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı

Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda, ortalanca, en büyük ve en küçük tümör çaplarının yıllara göre dağılımı Şekil 23’te gösterilmiştir. 2000, 2001 ve 2003 yıllarında parsiyel nefrektomi cerrahisi yapılmamıştır. Bu olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre istatistiksel bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($X^2=12,1$; $p=0,440$).



Şekil 23: Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı

2000-2005, 2006-2010, 2011-2015 yıllarında 5 yıllık periyotlarda radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi yapılan olguların ortalama tümör çapları Tablo 16’da gösterilmiştir. Ortalama tümör çapının beş yıllık dönemler arasında giderek küçüldüğü dikkati çekmiştir.

Tablo 14: 5 yıllık periyotlarda ortalama tümör çapı

	2000-2005			2006-2010			2011-2015		
	Radikal	Parsiyel	Toplam	Radikal	Parsiyel	Toplam	Radikal	Parsiyel	Toplam
Olgu Sayısı	117	6	123	149	31	180	191	192	383
Ortalama Tümör Çapı (cm)	7,9 ±3,8	2,7 ±1,2	7,6 ±3,9	6,8 ±3,7	2,8 ±1,2	6,1 ±3,7	6,3 ±3,2	3,2 ±1,2	4,7 ±2,9

4.8. Prognostik Parametreler

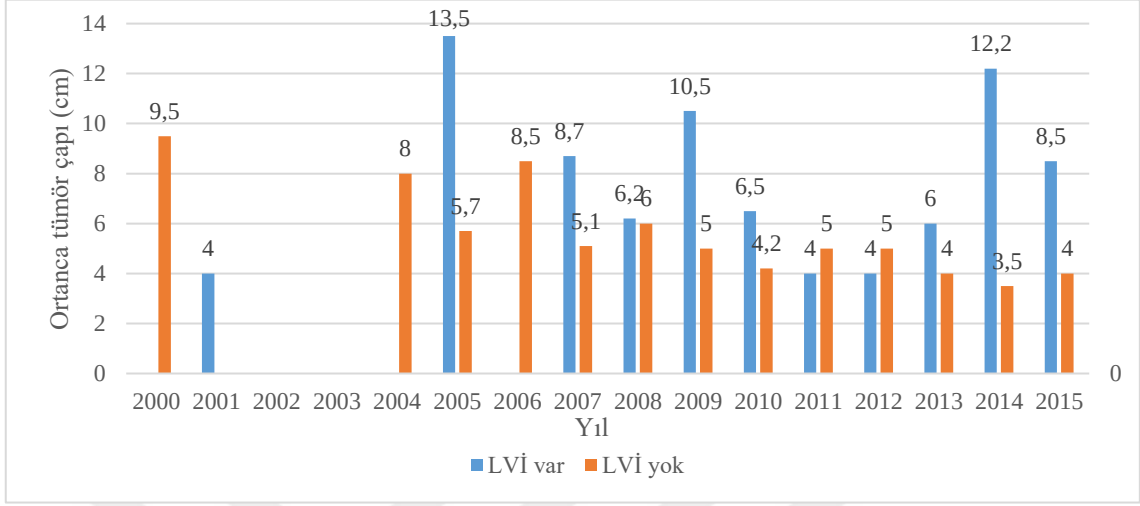
701 olgunun 298’inde lenfovasküler invazyon hakkında bilgi verilmemiştir. Lenfovasküler invazyon hakkında bilgi verilen olgulardan 8 tanesinde tümör çapı belirtilmemiştir. Bu 8 olgunun 3’ünde lenfovasküler invazyon mevcuttur. Toplam 306 olgu hariç tutularak 395 olguda lenfovasküler invazyon ve tümör çapı ilişkisi Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15: Lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Lenfovasküler invazyon	Olgu sayısı	Ortanca çap	Tümör çapı aralığı (min-maks)
Var	48	8,0 cm	2,5 – 24,0 cm
Yok	347	5,3 cm	0,2 – 17,0 cm

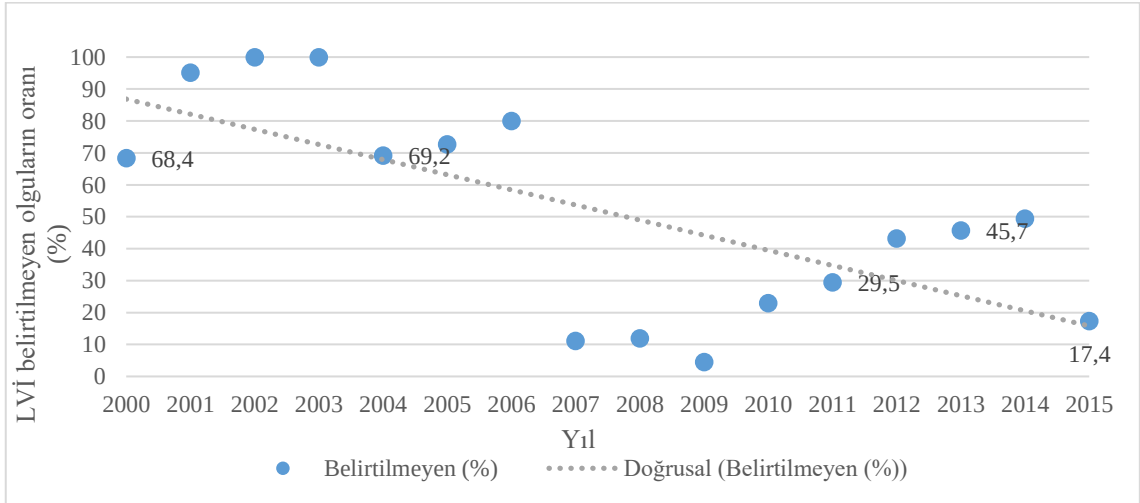
Lenfovasküler invazyon olan olgularda ortalama tümör çapının daha büyük olduğu ve invazyon olmayan olgulara kıyasla ileri derecede anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (MWU=4057,0; $p<0,001$). Tümör çapının lenfovasküler invazyon varlığına göre yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,76 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$; CI=0,69-0,83). Saptanan 6,1 cm’lik “eşik değer” değerine göre duyarlılık %71,5, seçicilik ise %62,5 bulunmuştur.

Lenfovasküler invazyon (LVİ) olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı Şekil 24'te gösterilmiştir.



Şekil 24: Yıllara göre lenfovasküler invazyon olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı

Lenfovasküler invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların tüm böbrek hücreli tümörlere oranının yıllara göre dağılımı Şekil 25'te gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranı zaman içinde oldukça azalmıştır.



Şekil 25: Yıllara göre lenfovasküler invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı

Tanı alt tiplerinde lenfovasküler invazyon olan olgu sayısı, LVİ bilgisi bilinen olgu sayısı, LVİ bilgisi belirtilmeyen olgu sayısı ve lenfovasküler invazyon olan olguların

LVİ bilgisi bilinen olgulara oranı Tablo 16’da gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyon, LVİ bilgisi bilinen böbrek hücreli karsinomların %13’ünde gözlenmiştir. Lenfovasküler invazyonun oransal olarak en çok görüldüğü şeffaf hücreli tübülopapiller BHK’ların %50’sinde lenfovasküler invazyon görülmekle birlikte olgu sayısı oldukça azdır. Lenfovasküler invazyonun en çok görüldüğü diğer alt tipler sırasıyla sarkomatoid BHK ve tip 2 papiller BHK’dır.

Tablo 16: Tanı alt tiplerinde lenfovasküler invazyon durumu

Tanımlar	LVİ var olgu sayısı	LVİ bilinen olgu Sayısı	Oran (%)	Belirtil- meyen
Şeffaf Hücreli BHK	22	239	9,2	103
BHK-NOS	14	42	33,3	112
Papiller BHK, Tip 2	4	17	23,5	5
Sarkomatoid BHK	4	7	57,1	9
Papiller BHK-NOS	3	12	25,0	6
Papiller BHK, Tip 1	1	20	5,0	20
Kromofob BHK	1	26	3,8	10
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	1	2	50,0	0
Translokasyon BHK	0	1	0,0	0
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	0	1	0,0	0
Tübülökistik BHK	0	0	0,0	1
Sınıflandırılmayan BHK	0	4	0,0	2
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	0	11	0,0	7
Onkositom	1	19	5,3	16
Papiller Adenom	0	2	0,0	7
Toplam	51	403	12,7	298

Çalışmamızda renal ven invazyonunun makroskopik olarak görüldüğü olgularda renal venden ayrıca örnekleme yapıldığı, makroskopik olarak invazyon düşünülmeyen olgularda sadece renal ven cerrahi uç örnekleme yapıldığı gözlenmiştir. Radikal nefrektomi yapılan 471 olgunun 23 tanesinde renal ven invazyonu hakkında bilgi verilmemiştir. Renal ven invazyonu hakkında bilgi verilen olgulardan 12 tanesinde tümör çapı belirtilmemiştir. Bu 12 olgunun 2 tanesinde renal ven invazyonu mevcuttur. Toplam

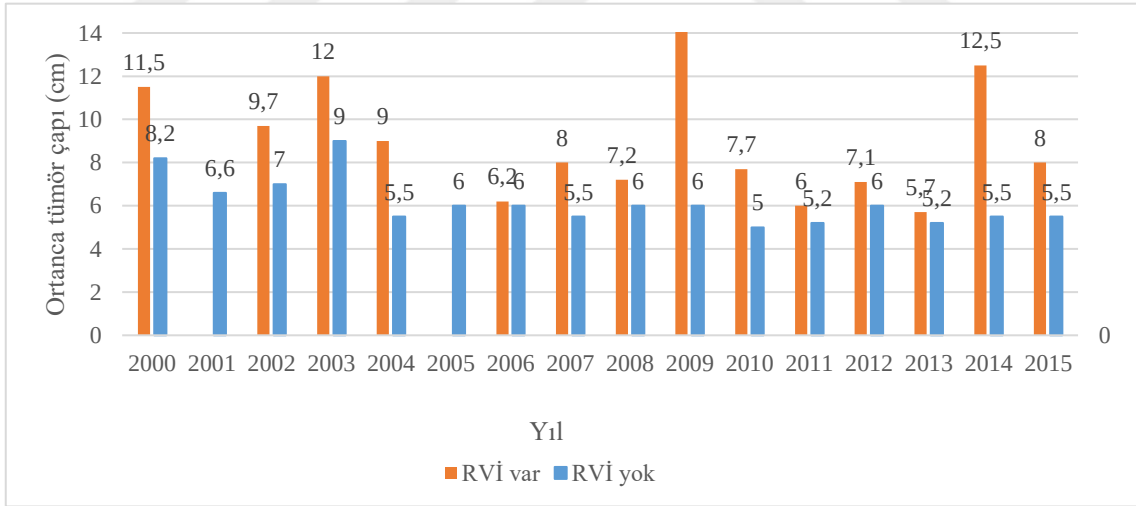
35 olgu hariç tutularak 436 olguda renal ven invazyonu durumu ve ortalanca tümör çapı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Renal ven invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Renal ven invazyonu	Olgu sayısı	Ortanca çap	Tümör çapı aralığı (min – maks)
Var	44	8,5 cm	3,0 – 24,0 cm
Yok	392	6,0 cm	0,2 – 25,0 cm

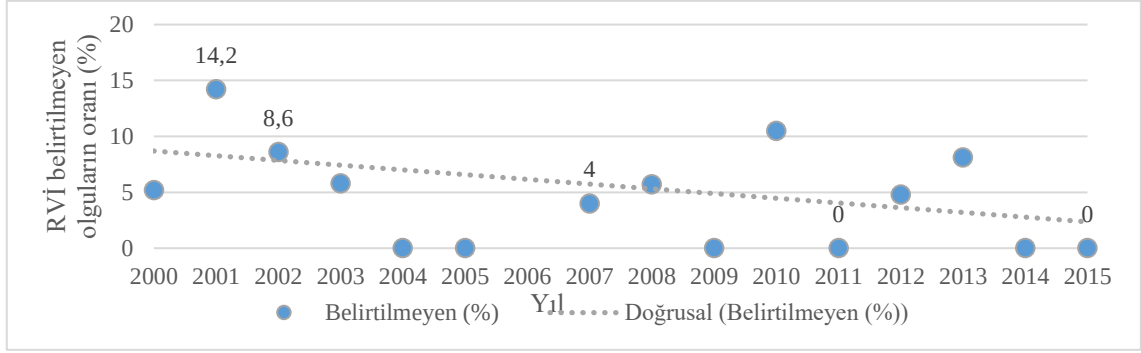
Renal ven invazyonu olan olgularda ortalanca tümör çapının daha büyük olduğu ve invazyon olmayan olgulardaki ortalanca tümör çapı ile ileri derecede anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (MWU=5277,0; $p<0,001$). Tümör çapının, renal ven invazyonu varlığına göre yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,69 ($p<0,001$; CI=0,61-0,77); saptanan 7,05 cm’lik “eşik değer” değerine göre duyarlılık %66,6, seçicilik ise %65,9 bulunmuştur.

Renal ven invazyonu (RVİ) olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı Şekil 26’da gösterilmiştir.



Şekil 26: Yıllara göre renal ven invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı

Renal ven invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların tüm böbrek tümörlerine oranının yıllara göre dağılımı Şekil 27’de gösterilmiştir. Yıllar içinde renal ven invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranı giderek azalmış ve son iki yılda sıfırlanmıştır.



Şekil 27: Yıllara göre renal ven invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı

Tanı alt tiplerinde renal ven invazyonu olan olgu sayısı, belirtilmeyen olgu sayısı, RVİ bilgisi bilinen olgu sayısı ve renal ven invazyonu görülen olguların RVİ bilgi bilinen olgulara oranı Tablo 18’de gösterilmiştir. Renal ven invazyonu, RVİ bilgisi bilinen BHK’ların %10,6’sında gözlenmiştir. Böbrek hücreli karsinom alt tipleri içinde oransal olarak en fazla sarkomatoid BHK’larda gözlenmiştir.

Tablo 18: Tanı alt tiplerinde renal ven invazyonu durumu

Tanılar	RVİ <u>var</u> olgu sayısı	RVİ bilinen olgu sayısı	Oran (%)	Belirtil-meyen
Şeffaf Hücreli BHK	22	200	11,0	6
BHK-NOS	17	132	12,9	8
Sarkomatoid BHK	3	15	20,0	1
Papiller BHK, Tip 2	2	16	12,5	1
Papiller BHK-NOS	1	11	9,1	0
Onkositom	1	19	5,3	3
Papiller BHK, Tip 1	0	12	0,0	0
Kromofob BHK	0	21	0,0	0
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazi	0	11	0,0	0
Sınıflandırılmayan BHK	0	2	0,0	0
Papiller Adenom	0	5	0,0	4
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	0	1	0,0	0
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	0	2	0,0	0
Translokasyon BHK	0	1	0,0	0
Toplam	46	448	10,3	23

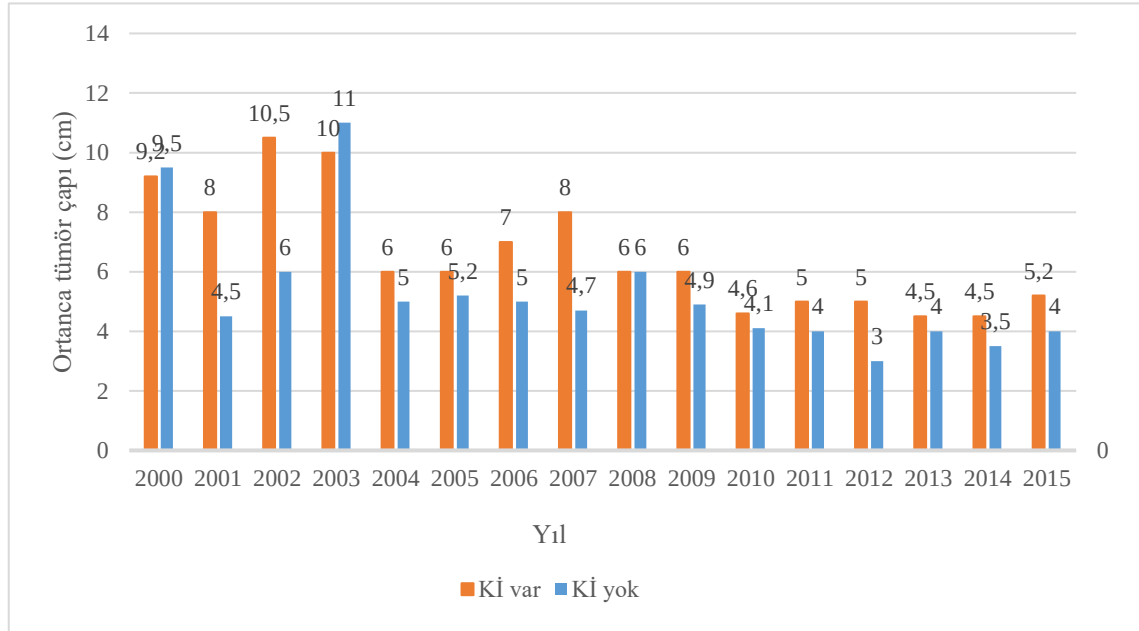
701 olgunun 41'inde kapsül invazyonu hakkında bilgi verilmemiştir. Kapsül invazyonu hakkında bilgi verilmiş ancak tümör çapı belirtilmemiş 11 olgu mevcuttur. Bu 11 olgunun 8'inde kapsül invazyonu mevcuttur. Toplam 52 olgu hariç tutularak 649 olguda kapsül invazyonu ve tümör çapı ilişkisi Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Kapsül invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Kapsül invazyonu	Olgu sayısı	Ortanca çap	Tümör çapı aralığı (min-maks)
Var	327	6,0 cm	1,0 – 24,0 cm
Yok	322	4,0 cm	0,2 – 24,0 cm

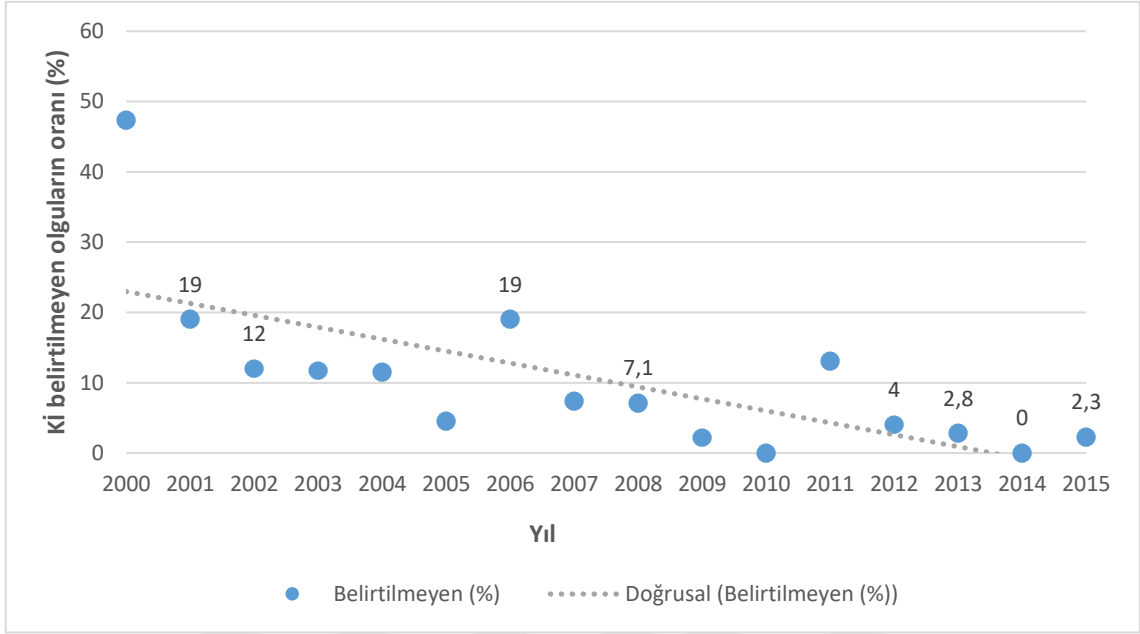
Kapsül invazyonu olan olgularda ortalama tümör çapının daha büyük olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu bulunmuştur (MWU=37416,5; $p<0,001$). Tümör çapının, kapsül invazyonu varlığı için belirteç olup olamayacağının belirlenmesi amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,65 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$; CI=0,60-0,69). Saptanan 4,95 cm'lik "eşik değer" değerine göre duyarlılık %60,2, seçicilik ise %61,8 bulunmuştur.

Kapsül invazyonu (Kİ) olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapının yıllara göre dağılımı Şekil 28'de gösterilmiştir.



Şekil 28: Yıllara göre kapsül invazyonu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapının (cm) dağılımı

Kapsül invazyonu belirtilmeyen olguların yıllara göre oransal dağılımı Şekil 29'da gösterilmiştir. Kapsül invazyonu belirtilmeyen olguların oranı 16 yıllık dönemde giderek azalmıştır.



Şekil 29: Yıllara göre kapsül invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı

Tanı alt tiplerinde kapsül invazyonu olan olgu sayısı, Kİ bilgisi bilinen olgu sayısı, Kİ bilgisi belirtilmeyen olgu sayısı ve kapsül invazyonu olan olguların Kİ bilgisi bilinen olgulara oranı Tablo 20'de gösterilmiştir. Kapsül invazyonu Kİ bilgisi bilinen BHK'ların %50,9'unda gözlenmiştir. Kapsül invazyon oranının en fazla görüldüğü alt tipler sarkomatoid BHK ve BHK-NOS olduğu saptanmıştır.

Tablo 20: Tanı alt tiplerinde kapsül invazyonu durumu

Tanımlar	Ki var olgu sayısı	Ki bilinen olgu sayısı	Oran (%)	Belirtilmeyen
Şeffaf Hücreli BHK	154	334	46,1	8
BHK-NOS	93	140	66,4	14
Kromofob BHK	21	36	58,3	0
Papiller BHK, Tip 1	15	37	40,5	3
Papiller BHK, Tip 2	14	22	63,6	0
Onkositom	14	30	46,7	5
Sarkomatoid BHK	12	14	85,7	2
Papiller BHK-NOS	5	18	27,7	0
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	3	17	11,8	1
Sınıflandırılmayan BHK	2	5	40,0	1
Translokasyon BHK	1	1	100,0	0
Papiller Adenom	0	2	0,0	7
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	0	1	0,0	0
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	0	2	0,0	0
Tübülökistik BHK	0	1	0,0	0
Toplam	334	660	50,6	41

701 olgunun 370'inde tümör nekrozu hakkında yorum yapılmamıştır. Tümör nekrozu hakkında yorum yapılan olgulardan 7 tanesinde tümör çapı belirtilmemiştir. Bu 7 olgunun 5'inde tümör nekrozu mevcuttur. Toplam 377 olgu hariç tutularak 324 olguda tümör nekrozu ve tümör çapı ilişkisi Tablo 21'de gösterilmiştir.

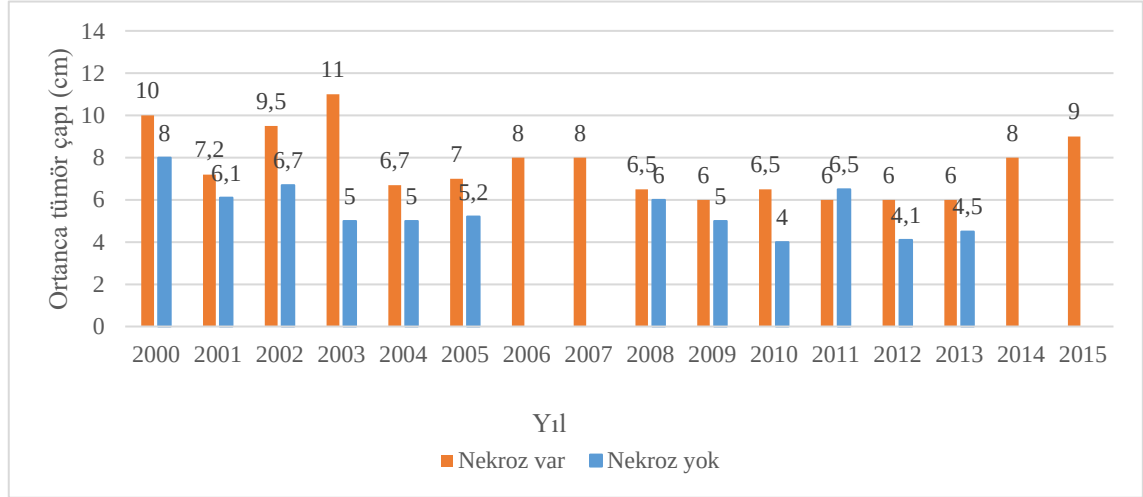
Tablo 21: Tümör nekrozu olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Tümör Nekrozu	Olgu sayısı	Ortalama çap	Tümör çapı aralığı (min – maks)
Var	193	7,0 cm	2,0 – 25,0 cm
Yok	131	5,0 cm	0,2 – 15,0 cm

Tümör nekrozu olan olgularda ortalama tümör çapı, nekroz bulunmayan olgulara göre daha büyük olup, ileri derecede anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır

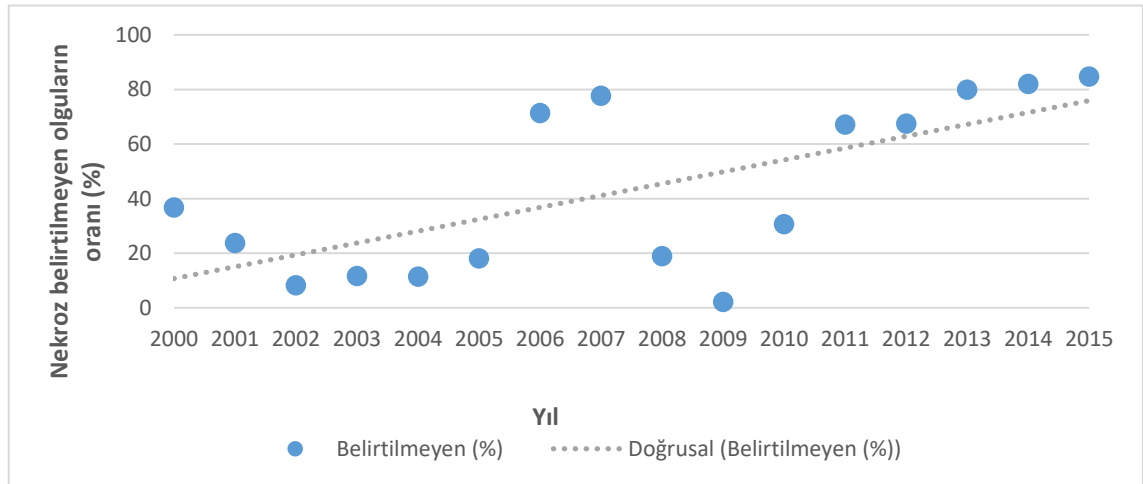
(MWU=8002,5; $p<0,001$). Tümör çapının nekroz varlığına göre yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,67 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$; CI=0,61-0,73). Saptanan 6,1 cm'lik “eşik değer” değerine göre duyarlılık %64,3, seçicilik ise %59,1 bulunmuştur.

Nekroz olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapının yıllara göre dağılımı Şekil 30'da gösterilmiştir.



Şekil 30: Yıllara göre nekroz olan ve olmayan olgularda ortalama tümör çapının (cm) dağılımı

Nekroz belirtilmeyen olguların yıllara göre oransal dağılımı Şekil 31'de gösterilmiştir. Onaltı yıllık dönemde nekroz bilgisi belirtilmeyen olguların oranında yaklaşık 2 kat artış gözlenmiştir.



Şekil 31: Yıllara göre nekroz belirtilmeyen olguların oransal dağılımı

Tanı alt tiplerinde nekroz görülen olgu sayısı, belirtilmeyen olgu sayısı, nekroz bilgisi bilinen olgu sayısı ve nekroz görülen olguların nekroz bilgisi bilinen olgulara oranı Tablo 22’de gösterilmiştir. Nekroz, nekroz bilgisi bilinen böbrek hücreli karsinomların %61,5’inde gözlenmiştir. Nekroz oransal olarak en fazla sırasıyla sarkomatoid BHK, sınıflandırılmayan BHK ve papiller BHK alt tiplerinde gözlenmiştir.

Tablo 22: Tanı alt tiplerinde nekroz durumu

Tanılar	Nekroz var olgu sayısı	Nekroz bilinen olgu sayısı	Oran (%)	Belirtil- meyen
BHK-NOS	73	116	63,9	38
Şeffaf Hücreli BHK	72	125	57,6	217
Papiller BHK, Tip 2	11	14	78,6	8
Sarkomatoid BHK	11	12	91,7	4
Papiller BHK-NOS	9	10	90,0	8
Papiller BHK, Tip 1	9	11	81,8	29
Kromofob BHK	7	13	53,8	23
Sınıflandırılmayan BHK	3	4	75,0	2
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	0	7	0,0	11
Papiller Adenom	0	3	0,0	6
Onkositom	0	11	0,0	24
Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom	0	1	0,0	1
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	0	2	0,0	0
Translokasyon BHK	0	1	0,0	0
Tübülökistik BHK	0	1	0,0	0
Toplam	195	331	58,9	370

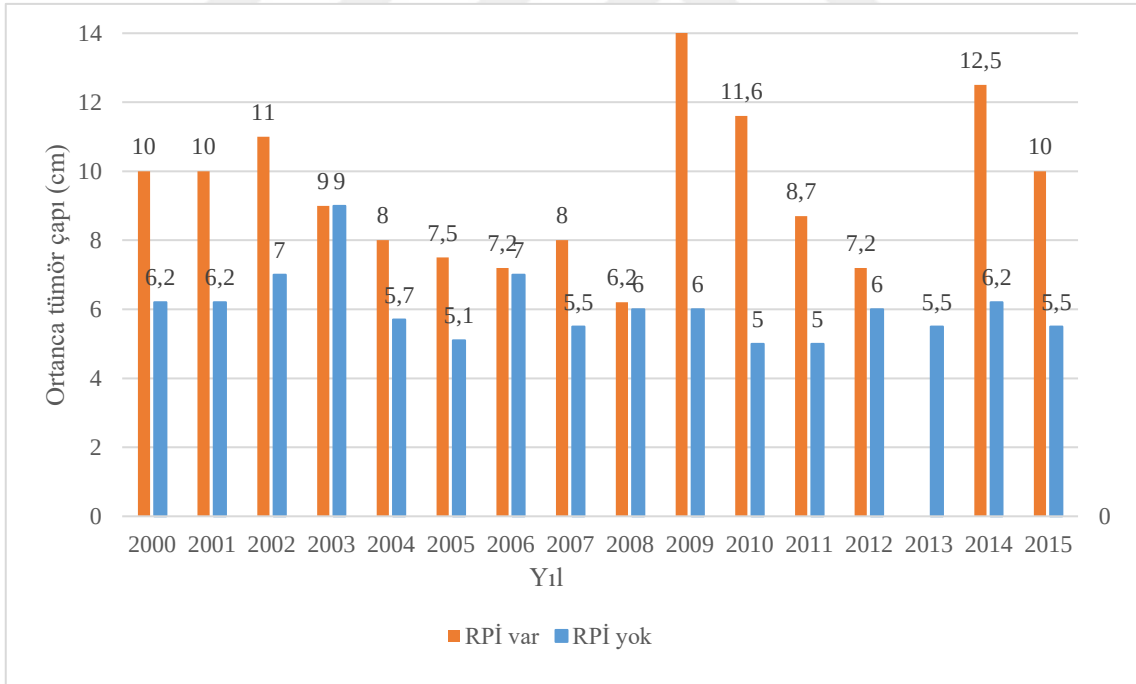
Radikal nefrektomi yapılan 471 olgunun 424 tanesinde renal pelvis infiltrasyonu hakkında bilgi verilmiştir. Renal pelvis infiltrasyonu hakkında bilgi verilen olgulardan 11 tanesinde tümör çapı belirtilmemiştir. Bu 11 olgunun 2 tanesinde pelvis infiltrasyonu mevcuttur. 413 olguda pelvis infiltrasyonu ve tümör çapı ilişkisi Tablo 23’te gösterilmiştir.

Tablo 23: Renal pelvis infiltrasyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Pelvis infiltrasyonu	Olgu sayısı	Ortanca çap	Tümör çapı aralığı (min – maks)
Var	45	9,0 cm	2,5 – 17,0 cm
Yok	368	6,0 cm	0,2 – 25,0 cm

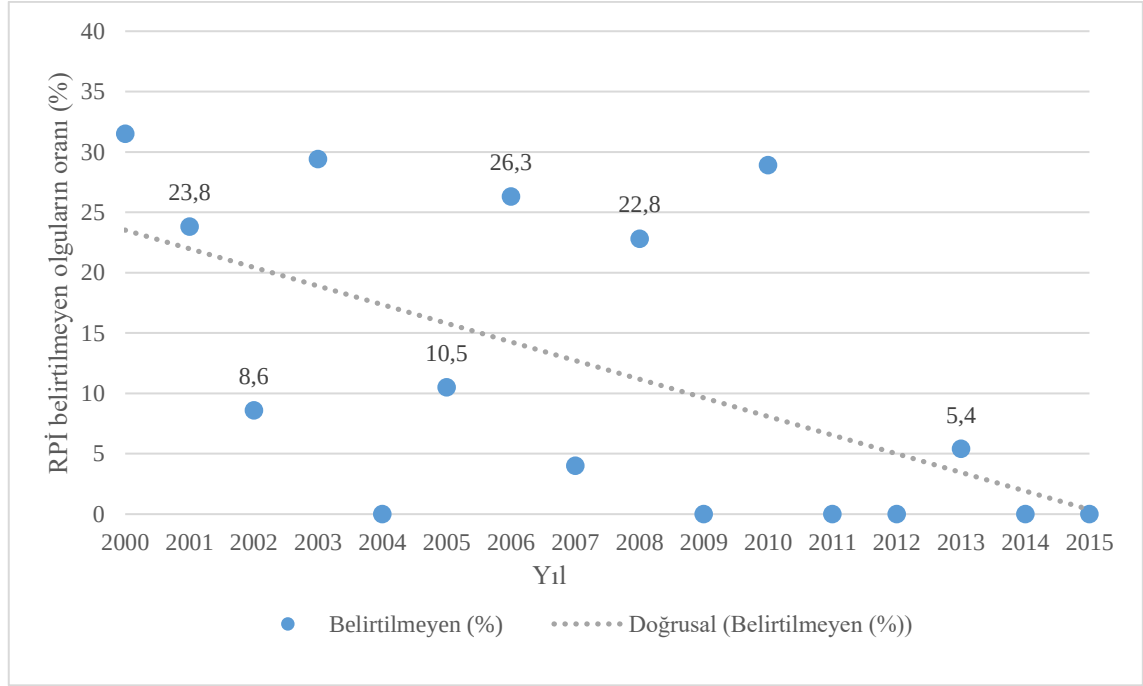
Renal pelvis infiltrasyonu olan olgularda ortalanca tümör çapının, infiltrasyon olmayan olgulardaki ortalanca tümör çapından daha büyük olduğu ve aralarındaki farkın ileri derecede anlamlı olduğu görülmüştür (MWU=4664,0; $p<0,001$). Tümör çapının, pelvis infiltrasyonu varlığına göre yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,72 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$; CI=0,64-0,80). Saptanan 7,3 cm’lik “eşik değer” değerine göre duyarlılık %68,5, seçicilik ise %68,9 olarak bulunmuştur.

Renal pelvis infiltrasyonu (RPİ) olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının yıllara göre dağılımı Şekil 32’de gösterilmiştir.



Şekil 32: Yıllara göre renal pelvis infiltrasyonu olan ve olmayan olgularda ortalanca tümör çapının (cm) dağılımı

Renal pelvis infiltrasyon bilgisi belirtilmeyen olguların tüm böbrek tümörlerine oranının yıllara göre oransal dağılımı Şekil 33'te gösterilmiştir. Yıllar içinde renal pelvis infiltrasyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranı giderek azalmıştır.



Şekil 33: Yıllara göre renal pelvis infiltrasyon bilgisi belirtilmeyen olguların oransal dağılımı

Tanı alt tiplerinde pelvis infiltrasyonu durumu Tablo 24'te gösterilmiştir. Pelvis infiltrasyonu Pİ bilgisi bilinen BHK'ların %11,2'sinde gözlenmiştir. Alt tipler arasında en fazla sarkomatoid BHK'da gözlenmiştir.

Tablo 24: Tanı alt tiplerinde pelvis infiltrasyonu durumu

Tanılar	RPİ var olgu sayısı	RPİ bilinen olgu sayısı	Oran (%)	Belirtil-meyen
Şeffaf Hücreli BHK	16	194	8,2	12
BHK-NOS	18	120	16,7	20
Sarkomatoid BHK	4	13	30,8	3
Papiller BHK, Tip 2	2	15	13,3	2
Papiller BHK-NOS	2	10	20,0	1
Onkositom	1	19	5,3	3
Papiller BHK, Tip 1	2	12	16,7	0
Kromofob BHK	0	21	0,0	0
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK /Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Nneoplazmı	0	11	0,0	0
Sınıflandırılmayan BHK	0	2	0,0	0
Papiller Adenom	0	3	0,0	6
Müsinöz Tübüler ve İgşi Hücreli Karsinom	0	1	0,0	0
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	0	2	0,0	0
Translokasyon BHK	0	1	0,0	0
Toplam	45	424	10,6	47

Parsiyel nefrektomi uygulanan 230 olgunun %97'sinde (224 olgu) cerrahi sınır durumu belirtilmişken %3'ünde (6 olgu) cerrahi sınır hakkında bilgi verilmemiştir. Cerrahi sınır belirtilmeyen 6 olgunun ikisi BHK-NOS, ikisi şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom, biri tip 1 papiller böbrek hücreli karsinom ve biri sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinomdur. Cerrahi sınır durumu belirtilen olgulardan 1'inde tümör çapı belirtilmemiştir. Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda cerrahi sınır belirtilme durumu Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25: Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda cerrahi sınır belirtilme durumu

Cerrahi Sınır	Olgu Sayısı	Yüzde
Belirtilmiş	224	97
Pozitif	10	4
Negatif	214	93
Belirtilmeyen	6	3
Toplam	230	100,0

Geri kalan 223 olguda cerrahi sınır durumu ile tümör çapı ilişkisi Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26: Cerrahi sınır pozitif ve negatif olgularda ortalama tümör çapı ve tümör çapı aralığı

Cerrahi sınır	Olgu sayısı	Ortalama çap	Tümör çapı aralığı (min – maks)
Pozitif	9	3,5 cm	1,5 – 6,0 cm
Negatif	214	3,0 cm	0,8 – 7,0 cm

Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda cerrahi sınır negatif ve pozitif olanlar arasında tümör çapı ortancaları açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır (MWU=694,5; p=0,155).

Tanı alt tipleri ile cerrahi sınır durumu arasındaki ilişki Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27: Tanı alt tipleri ve cerrahi sınır durumu

Tanımlar	Cerrahi sınır pozitif olgu sayısı	Toplam Olgu Sayısı	Oran (%)
BHK-NOS	3	12	25,0
Şeffaf Hücreli BHK	3	134	2,2
Kromofob BHK	3	15	20,0
Sınıflandırılmayan BHK	1	3	33,3
Papiller BHK-NOS	0	7	0,0
Papiller BHK, Tip 1	0	27	0,0
Papiller BHK, Tip 2	0	5	0,0
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK / Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmi	0	7	0,0
Onkositom	0	13	0,0
Tübülökistik BHK	0	1	0,0
Toplam	10	224	4,4

4.9. İmmünohistokimyasal Çalışma

701 olgunun 150’sinde (%21) immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Yıllara göre immünohistokimyasal çalışma durumu Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28: Yıllara göre immünohistokimyasal çalışma kullanımı

Yıllar	İmmünohistokimyasal çalışma	
	Var	Yok
2000	0 (%0,0)	19 (%100,0)
2001	1 (%4,7)	20 (%95,3)
2002	0 (%0,0)	24 (%100,0)
2003	3 (17,6)	14 (%82,4)
2004	2 (%7,6)	24 (%92,4)
2005	1 (%4,5)	21 (%95,5)
2006	0 (%0,0)	21 (%100,0)
2007	1(%3,7)	26 (%96,3)
2008	5(%11,9)	37 (%88,1)
2009	8 (%18,0)	36 (%82,0)
2010	10 (%19,2)	42 (%80,8)
2011	9 (%14,7)	52 (%85,3)
2012	15 (%20,2)	59 (%79,8)
2013	20 (%28,5)	50 (%71,5)
2014	31 (%32,6)	64 (%67,4)
2015	44 (%51,1)	42 (%48,9)

2010 yılına kadar immünohistokimyasal çalışma kullanım oranları yıllar arasında istatistiksel farklılık göstermezken ($X^2=15,7$; $p=0,073$); 2010'dan 2015'e kadar olan dönemde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artış saptanmıştır ($X^2=31,9$; $p<0,001$).

Cerrahi tipine göre immünohistokimyasal çalışma kullanımı Tablo 29'da gösterilmiştir. Cerrahi tipine göre immünohistokimyasal çalışma kullanım oranları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($X^2=1,77$; $p=0,202$).

Tablo 29: Cerrahi tipine göre immünohistokimyasal çalışma kullanımı

İmmünohistokimyasal çalışma	Cerrahi Tipi	
	Radikal Nefrektomi	Parsiyel Nefrektomi
Var	94 (%20)	56 (%24)
Yok	377 (%80)	174 (%76)
Toplam	471 (%100)	230 (%100)

Tanı alt tiplerinde immünohistokimyasal çalışma kullanımı Tablo 30'da gösterilmiştir. Sınıflandırılmayan BHK tanısı alan olguların tümünde

immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Ayrıca onkositom tanısı verilen olguların üçte ikisine (%68,5) immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Tanı alt tiplerine göre immünohistokimyasal çalışma kullanım oranları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($X^2=165,6$; $p<0,001$).

Tablo 30: Tanı alt tiplerinde immünohistokimyasal çalışma kullanımı

Tanılar	İmmünohistokimya	
	Kullanılmış	Kullanılmamış
Sınıflandırılmayan BHK	6 (%100,0)	0 (%0,0)
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	2 (%100,0)	0 (%0,0)
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	1 (%100,0)	0 (%0,0)
Translokasyon BHK	1 (%100,0)	0 (%0,0)
Tübülökistik BHK	1 (%100,0)	0 (%0,0)
Onkositom	24 (%68,5)	11 (%31,5)
Sarkomatoid BHK	10 (%62,5)	6 (%37,5)
Kromofob BHK	21 (%58,3)	15 (%41,7)
Multiloküler Kistik Şeffaf Hücreli BHK / Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	7 (%38,8)	11 (%61,2)
Papiller BHK-NOS	6 (%33,3)	12 (%66,7)
Papiller BHK, Tip 2	7 (%31,8)	15 (%68,2)
Papiller BHK, Tip 1	12 (%30,0)	28 (%70,0)
Papiller Adenom	2 (%22,2)	7 (%77,8)
Şeffaf Hücreli BHK	43 (%12,5)	299 (%87,5)
BHK-NOS	7 (%4,5)	147 (%95,5)
Toplam	150 (%21,3)	551 (%78,7)

Tanı alt tiplerinde biyopsi başına kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayıları Tablo 31’de gösterilmiştir. Sarkomatoid BHK’ların yarısına yakınında ve sınıflandırılmayan BHK’ların yarısında 7’den fazla sayıda immünohistokimyasal belirteç kullanılmıştır.

Tablo 31: Tanı alt tiplerinde kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayısı

Tanılar	İmmünohistokimyasal Belirteç Sayısı								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
BHK-NOS	0	4	2	1	0	0	0	0	0
Şeffaf hücreli BHK	3	8	14	10	5	1	1	0	0
Papiller BHK-NOS	0	1	1	1	1	1	0	1	0
Papiller BHK, Tip 1	0	3	3	3	1	1	1	1	0
Papiller BHK, Tip 2	1	0	0	4	1	0	1	0	0
Kromofob BHK	1	3	9	2	3	1	0	2	0
Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Böbrek Neoplazmı	0	1	4	1	1	0	0	0	0
Sarkomatoid BHK	0	1	1	3	1	0	0	2	2
Onkositom	0	3	8	6	2	2	2	1	0
Papiller Adenom	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Sınıflandırılmayan BHK	0	0	0	0	2	0	1	3	0
Müsinöz Tübüler ve İgisi Hücreli Karsinom	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Şeffaf Hücreli Tübülopapiller BHK	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Translokasyon Tip BHK	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Tübülökistik BHK	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Toplam	5	24	45	32	18	8	6	10	2

5 yıllık periyotlarda kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayıları Tablo 32’de gösterilmiştir. Son 5 yıllık dönemde immünohistokimyasal çalışma yapılan olgu sayısı arttığı gibi olgularda kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayıları da artmıştır.

Tablo 32: 5 yıllık periyotlarda kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayıları

İmmünohistokimyasal belirteç sayısı	2000-2005	2006-2010	2011-2015
1	0	2	3
2	5	4	15
3	1	8	36
4	1	3	28
5	0	2	16
6	0	3	5
7	0	1	5
8	0	1	8
9	0	0	2
Toplam	7	24	119

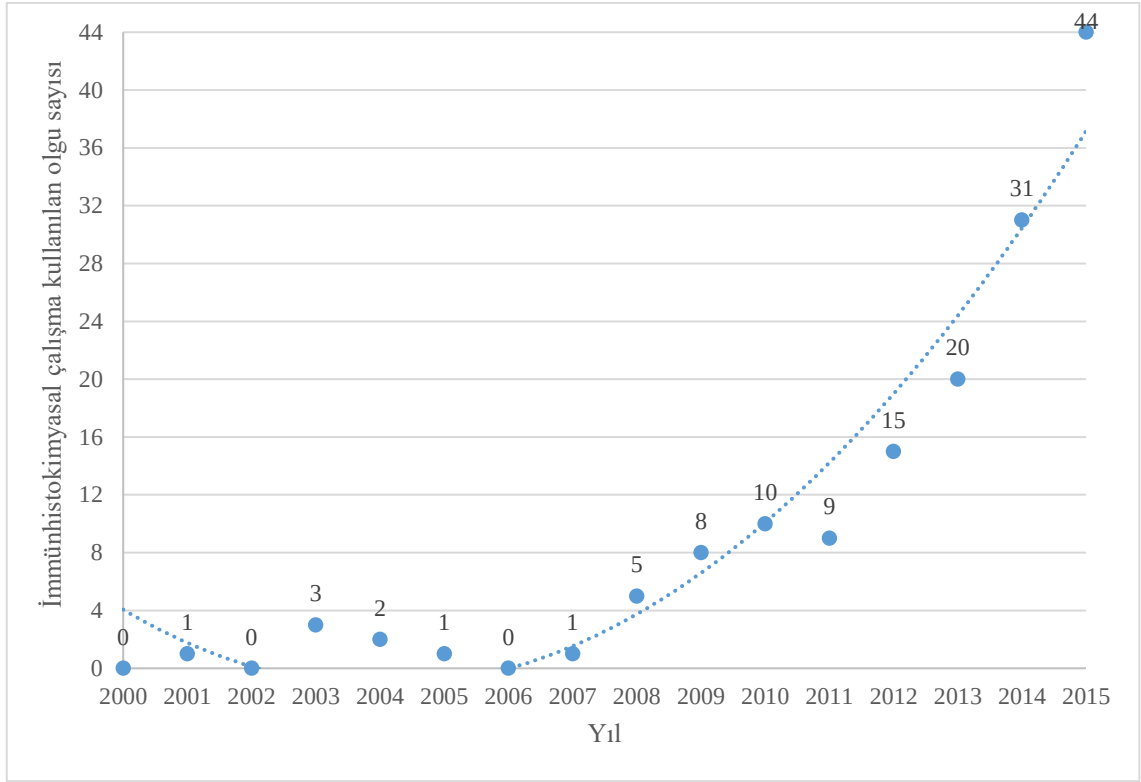
İmmünohistokimyasal çalışma kullanım sayıları ve oranları 5 yıllık periyotlar halinde karşılaştırılmıştır. 5 yıllık periyotlarla olgularda immünohistokimyasal çalışma kullanım sayıları ve yüzdeleri Tablo 33’te gösterilmiştir.

Tablo 33: 5 yıllık periyotlarda immünohistokimyasal çalışma kullanımı

İmmünohistokimyasal çalışma	2000-2005	2006-2010	2011-2015
Var	7 (%5,4)	24 (%12,9)	119 (%30,8)
Yok	122 (%94,5)	162 (%87,1)	267 (%69,1)
Toplam	129 (%100)	186 (%100)	386 (%100)

Beşer yıllık periyotlarda progresif bir artış gösteren immünohistokimyasal çalışma kullanım oranları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($X^2=47,0$; $p<0,001$).

Yıllara göre immünohistokimyasal çalışma kullanılan olguların dağılımı Şekil 34’te gösterilmiştir. Zaman içinde immünohistokimyasal çalışma kullanımında belirgin artış gözlenmiştir.



Şekil 34: 2000-2015 yılları arasında immünohistokimyasal çalışma kullanılan olguların dağılımı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 701 böbrek hücreli tümör tanısı alan olgunun 461'i (%66) erkek, 240'ı (%34) kadın olup erkek/kadın oranı 1,9 olarak bulunmuştur. Lipworth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %65,9'u erkek, %34,1'i kadındır [34]. Nese ve arkadaşlarının yaptığı böbrek hücreli karsinom tanısı alan 47909 hastayı içeren çalışmada olguların %61,9'u erkek, %38,1'i kadındır [42]. Woldrich ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da benzer şekilde olguların %62,3'ü erkek, %37,7'si kadındır [43]. Ülkemizde Üroonkoloji Derneği Böbrek Çalışma Grubu'nun 25 merkezin katılımıyla gerçekleştirdiği kapsamlı çalışmada 1889 olgunun %62,4'ü erkek, %37,6'sı kadındır [44]. Çalışmamızda tespit edilen erkek/kadın oranları literatürle benzer bulunmuştur.

Çalışmamıza alınan olgularda ortalama tanı yaşı $58 \pm 12,9$ yıl (yaş aralığı 17-86) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda erkeklerde yaş ortalaması $58 \pm 12,0$ yıl, kadınlarda yaş ortalaması $55 \pm 14,2$ yıldır. Böbrek hücreli karsinom tanısı alan olgularımızın %89'u (586 olgu) 40 yaşın üstünde, %70'i (460 olgu) 50 yaşın üstündedir. Nese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmaya alınan olguların %95'i 40 yaşın üstünde bulunmuştur [42]. Lipworth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %79,3'ü 50 yaşın üstündedir [34]. Ülkemizde Üroonkoloji Derneği Böbrek Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmada böbrek hücreli karsinom tanısı verilen hastalarda ortalama tanı yaşı $56,7 \pm 12,4$ yıl olarak bulunmuştur [44]. Çalışmamızda literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda tümörlerin %51'inin (357) sol böbrekte, %49'unun (344) sağ böbrekte yerleştiği tespit edilmiş olup anlamlı fark gözlenmemiştir. Nese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde tümörlerin %50,2'sinin sağ böbrek, %49,8'inin sol böbrek lokalizasyonunda olduğu tespit edilmiştir [41].

Çalışmamızda ortanca tümör çapı 5,0 cm (0,2-25,0 cm) olarak saptanmıştır. 2000 yılında ortanca tümör çapı 8,7 cm (3,5-18,0 cm) iken 2015 yılında ortanca tümör çapı 4,2 cm (1,4-13)'dir. Yıllar içinde ortalama tümör çapı yarı yarıya azalmış olup istatistiksel olarak ileri derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır. Tümör çapının yıllar içinde giderek küçülmesinin sebepleri arasında ileri görüntüleme yöntemlerinin (USG, MRG, BT) kullanımının artması (gastrointestinal yakınmalar nedeniyle vs) ve tekniklerinin

gelişmesi en büyük rolü oynamaktadır [45]. Bu sayede rastlantısal olarak asemptomatik ve erken evrede tespit edilen böbrek tümörü olguları artmaktadır. Diğer nedenler arasında hastaların sağlıkları konusunda daha bilinçli davranması ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması olabilir. Kane ve arkadaşları, 1993-2004 yılları arasında tanı verilmiş böbrek hücreli karsinomlarda yıllar içinde evre 1 böbrek hücreli karsinom oranlarında artış olduğunu ve bu evrede tanı anındaki tümör boyutunun da yıllar içinde azaldığını göstermişlerdir [32]. Ülkemizde Üroonkoloji Derneği Böbrek Çalışma Grubu'nun yaptığı bir başka çalışmada, 1987-2007 yıllarına ait 22 merkezden topladıkları verilerde rastlantısal tespit edilen böbrek tümörü oranlarında anlamlı artış olduğunu ve bu tümörlerin daha erken evrelerde olduğunu belirlemişlerdir [44, 46]. Her iki çalışma da tümör boyutlarındaki azalmayı ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artışa bağlamıştır [32, 44].

Böbrek hücreli karsinom için ilk parsiyel nefrektomi Czerny tarafından 1887'de yapılmıştır [47, 48]. Bu zamandan itibaren görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeye paralel olarak rastlantısal saptanan küçük boyutlu renal kitlelerin artmasıyla birlikte nefron koruyucu cerrahiye ilgi son dekatta oldukça artmıştır. Parsiyel nefrektomi endikasyonları kesin endikasyonlar, rölatif endikasyonlar ve elektif endikasyonlar olarak sınıflandırılır [49]. Kesin endikasyonlar bilateral böbrek hücreli karsinom varlığı, soliter böbrekte tümör varlığı, tek taraflı tümör olmasına karşın diğer böbreğin non-fonksiyone olması ya da fonksiyonunun kötü olmasıdır. Rölatif endikasyonlar karşı taraf böbreğin risk altında olduğu durumları içerir. Bunlar herediter böbrek hücreli karsinom, metakron böbrek kanseri riski olan genetik hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon, taş hastalığı veya renovasküler hastalıktır. Elektif endikasyonlar karşı taraf böbrek normal olmasına rağmen parsiyel nefrektomi endikasyonlarını içerir. Bunlar tümör çapının ≤ 4 cm olması ve malign potansiyel taşıyan şüpheli kistleri içerir. Böbrek hücreli karsinomların tedavisinde altın standart radikal nefrektomi olmasına rağmen günümüzde parsiyel nefrektomilerde de radikal nefrektomiyle benzer sonuçlar elde edilmekte ve renal fonksiyonlar radikal nefrektomiye göre çok daha iyi olmaktadır. 4 cm'den küçük kitlelerde parsiyel nefrektomi yapılsa da gerekli tecrübeye sahip merkezlerde 7 cm'ye kadar olan kitlelerde de parsiyel nefrektomi yapılmakta ve iyi sonuçlar elde edilmektedir [49]. Çalışmamızda 701 olgunun 471'ine (%67) radikal nefrektomi, 230'una (%33) parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Radikal nefrektomi sayısı parsiyel nefrektomi

sayısının yaklaşık 2 katı olmasına rağmen son 5 yılda parsiyel nefrektomi sayısında belirgin bir artış gözlenmiş ve 2014-2015 yıllarında parsiyel nefrektomi sayısı radikal nefrektomi sayısını geçmiştir. Çalışmamızda parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalama tümör çapı 3,0 cm (0,3- 7,0 cm) olup parsiyel nefrektomi yapılan 230 olgunun 41 tanesinde (%18) tümör çapı 4,0 cm'den büyüktür. Maurice ve arkadaşlarının yaptığı 2003-2011 yılları arasında böbrek tümörü tanısı alan 183886 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %27,4'ü parsiyel nefrektomi, %72,6'sı radikal nefrektomi operasyonu geçirmiştir. Yıllar içinde parsiyel nefrektomi kullanımında belirgin artış görmüşlerdir (%17,4-%39,7). Yine aynı çalışmada parsiyel nefrektomi yapılan olgularda ortalama tümör çapını 3,8 cm (tümör çapı aralığı 2,0-5,6 cm) olarak hesaplamışlardır [50]. Çalışmamızda parsiyel nefrektomi yapılma oranları literatüre oranla bir miktar fazla olmakla birlikte diğer sonuçlar benzerdir. Üroloji kliniğimizde 2007 yılından itibaren nefron koruyucu cerrahi yapılmakta ve her geçen yıl da sayısı artmaktadır. Ayrıca laparoskopik cerrahi yöntemlerin kullanılmasında da belirgin bir artış mevcuttur. Tüm dünyada olduğu gibi [49, 51] bizim hastanemizde de nefron koruyucu cerrahi standart tedavi olma yolunda ilerlemektedir. Bu durum da parsiyel nefrektomi sayımızdaki fazlalığı açıklamaktadır.

Çalışmamızda parsiyel nefrektomi yapılan 230 olgudan 10'unda (%4,3) cerrahi sınır pozitif olarak değerlendirilmiştir. Shah ve arkadaşlarının parsiyel nefrektomi yapılan olgularda cerrahi sınır durumunu araştırdığı bir çalışmada 1240 olgunun 97 tanesinde (%7,8) pozitif cerrahi sınır saptamışlardır. Pozitif cerrahi sınır saptanan olgularda ortalama tümör çapı 3,3 cm, negatif cerrahi sınıra sahip olgularda ortalama tümör çapı 3,2 cm olarak belirlenmiş olup ortalama tümör çapı arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Cerrahi sınır pozitif olan olguların %71'ini şeffaf hücreli BHK oluşturmakta olup bunu sırasıyla papiller BHK ve kromofob BHK takip etmiştir. Bu çalışmada pozitif cerrahi sınırın bağımsız olarak parsiyel nefrektomi sonrası lokal ve metastatik tümör rekürrensi ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin de özellikle yüksek patolojik evre, yüksek Fuhrman derecesi (III-IV) ve şeffaf hücre histolojisinde görüldüğü sonucuna varmışlardır [52]. Yossepowitch ve arkadaşlarının yaptığı parsiyel nefrektomi uygulanan 1344 hastayı içeren bir başka çalışmada, olguların %5,5'inde cerrahi sınır pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada diğer çalışmanın aksine cerrahi sınır pozitifliğinin lokal rekürrens ve metastatik hastalık riskinde artış riskiyle ilişkili olmadığı sonucuna

varmışlardır [53]. Moinzadeh ve arkadaşlarının çalışmasında laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan 100 olguda ortalama tümör çapı 2,9 cm (1,0-10,3 cm) iken %2'sinde cerrahi sınır pozitif bulunmuştur [54]. Lane ve Gill'in yaptığı bir başka çalışmada, laparoskopik parsiyel nefrektomi yapılan 50 olguda ortalama tümör çapı 3,0 cm (1,4-7,0 cm) iken %2'sinde cerrahi sınır pozitif bulunmuştur [55]. Literatürdeki çalışmalarda parsiyel nefrektomi uygulanan vakalarda cerrahi sınır pozitiflik oranı %2-7,8 arasında değişmektedir. Çalışmamızdaki cerrahi sınır pozitif olguların oranı bu aralıkta yer almaktadır ve literatürle uyumludur.

Böbrek hücreli karsinomların oldukça vasküler tümörler olduğu düşünülürse vasküler invazyonun bu tümörlerde sıklıkla görülmesi şaşırtıcı değildir. Mikrovasküler invazyon musküler bir kılıfla sarılı mikroskopik venül ve venler içinde tümör varlığı, lenfatik sistem içinde tümör varlığı veya her ikisinde tümör varlığı olarak tanımlanır [56]. Literatürde mikrovasküler invazyon konusunda az sayıda çalışma olmakla birlikte mevcut çalışmalarda mikrovasküler invazyonun lokalize veya lokal-ileri böbrek hücreli karsinom nedeniyle cerrahi geçirmiş hastalarda sağkalım için önemli bir bağımsız prediktif faktör olduğu sonucuna varılmıştır [56]. Dall'Oglio ve arkadaşları, 230 BHK olgusunun %26'sında mikrovasküler invazyon saptamışlardır. Mikrovasküler invazyonun en çok saptandığı tümörler sırasıyla şeffaf hücreli, sarkomatöz ve papiller BHK olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada tümör çapı büyüdükçe mikrovasküler invazyonun da arttığı yönünde bir sonuç elde etmişlerdir [56]. Ishimura ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 203 olgunun %44,6'sında mikroskopik venöz invazyon saptamışlardır. Bu çalışmada mikrovasküler invazyon en fazla sırasıyla şeffaf hücreli, papiller ve kromofob BHK'larda görülmüştür [57]. Sevinç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olguların %17'sinde mikrovasküler invazyon görülmüş olup sarkomatoid tipte diğer tiplerden daha fazla mikrovasküler invazyon saptanmış, mikrovasküler invazyon nükleer derece ve tümör çapı ile ilişkili bulunmuştur [58]. Literatürde mikrovasküler invazyon görülen olguların oranı değişkenlik gösterse de çalışmamızdaki mikrovasküler invazyon gözlenen BHK oranı (%13) azdır. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde lenfovasküler invazyon olan olgulardaki tümör çapı olmayanlara göre daha büyüktür. Yine literatüre benzer şekilde lenfovasküler invazyon görülme oranı sarkomatoid BHK'larda en fazladır. Mikrovasküler invazyon oranlarındaki farklılık mikrovasküler invazyon değerlendirmesinde immünohistokimyasal çalışma

kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Vasküler yapı lümenini tümüyle dolduran solid tümör adacıkları değerlendirme güçlüğüne neden olabilir ve bu da mikrovasküler invazyonun gözden kaçmasına neden olabilir. Doku takibinde yaşanan problemler retraksiyon artefaktlarına yol açmışsa güvenli değerlendirmeye engel olabilir. Tümörden yetersiz örnekleme yapılıyor olabilir. Mikrovasküler invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğu düşünüldüğünde değerlendirirken oldukça dikkatli olunmalı, çapı büyük tümörlerde özellikle aranmalı ve mikrovasküler invazyondan şüpheleniliyor ve emin olunamıyorsa immünohistokimyasal çalışma kullanımından kaçınılmamalıdır. Çalışmamızda lenfovasküler invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranının zaman içinde azalsa da sıfırlanamadığı gözlenmiştir. Lenfovasküler invazyon bulunmasa bile raporlamada mutlaka belirtilmelidir.

Renal ven ve/veya vena kava içinde makrovasküler invazyonun görülmesi böbrek hücreli karsinomlar için iyi bilinen prognostik faktörlerden biri olup TNM evrelemesinde yer almış, yüksek evre ve kötü prognoz ile ilişkili parametrelerdir [1]. Wagner ve arkadaşları [59] evre T3 olan 1192 hastayı sırasıyla renal ven invazyonu olan grup 1, diyafragma altında vena kava invazyonu olan grup 2 ve diyafragma üstünde vena kava invazyonu olan grup 3 olacak şekilde gruplandırmışlardır. Grup 1'den 3'e doğru gidildikçe tümör çapının büyüdüğünü, perinefritik yağ dokusu invazyonu, adrenal bez invazyonu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz oranlarının arttığını saptamışlardır. Bocardo ve arkadaşları böbrek hücreli karsinom tanısı alan 216 olgunun 22'sinde (%10,2) renal ven invazyonu saptamışlardır [60]. Bu çalışmada renal ven invazyonu en fazla şeffaf hücreli BHK'da gözlenmiş ve renal ven invazyonu gözlenen olgulardaki ortalama tümör çapının kontrol grubuna göre daha büyük olduğu tespit edilmiştir [60]. Hashmi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada böbrek hücreli karsinom tanısı alan olguların %10'unda renal ven invazyonu saptamışlardır [61]. Çalışmamızda renal ven invazyonu saptanan olguların oranı %10,6'dır, oransal olarak en fazla sarkomatoid BHK'da gözlenmiş ve renal ven invazyonu olan olgularda ortalama tümör çapı daha büyük bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur. Çalışmamızda yıllar içinde renal ven invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranı gittikçe azalmış olup son iki yılda renal ven invazyon bilgisi belirtilmeyen olgu kalmamıştır.

Kapsüler invazyon ile ilgili çalışmalar bu patolojik özelliğin bazı prognostik etkileri olabileceğini göstermektedir. Klatte ve arkadaşlarının lokalize böbrek hücreli karsinomu olan 519 hastadan oluşan büyük serilerinde, olguların %21,6'sında kapsüler invazyon gözlenmiş olup kapsüler invazyonu olmayan hastalarda 10 yıllık rekürrensiz sağkalım %80,8 iken kapsüler invazyonu olan hastalarda %59,5 olarak bulunmuştur [62]. Yine aynı çalışmada kanser-spesifik sağkalım kapsüler invazyonu olmayan hastalarda %90,6 iken kapsüler invazyonu olan hastalarda %69,5 olarak saptanmıştır [62]. Song ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları çalışma, %21,7 oranında saptanan kapsüler invazyonun lokalize böbrek hücreli karsinomlarda primer T evresi ve Fuhrman derecesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir [63]. Düşük T evresi ve düşük Fuhrman derecesinde daha az oranda kapsüler invazyon gözlenmiştir [63]. Süer ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %31,7'sinde kapsül invazyonu saptanmış olup kapsül invazyonunun büyük tümör çapı ve yüksek derece ile ilişkili olduğu saptanmıştır [64]. Hashmi ve arkadaşları böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 64 olgunun %40'ında kapsül invazyonu saptamışlardır [61]. Çalışmamızda kapsül invazyonu olguların %50,9'unda görülmüştür. Bu oran literatür verilerine göre daha fazla bulunmakla birlikte literatürdeki veriler arasında da farklılık vardır. Bu durum kapsüler invazyon tanımının net olmamasından ve patoloğlar arası yorum farklılığından kaynaklanıyor olabilir [62]. Kapsül invazyonu olan olgularda tümör çapı daha büyüktür ve bu bulgu literatürle uyumludur. Çalışmamızda kapsül invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranı yıllar içinde oldukça azalmıştır.

Böbrek hücreli karsinomlarda tümör nekrozunun varlığı kötü prognostik seyirle ilişkilidir. Bu ilişki ilk kez Amtrup ve arkadaşları tarafından 1974'te gösterilmiş ve sonrasında birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir [65]. Tümör nekrozu yüksek nükleer derece ile ilişkili bulunmuştur [65]. Cheville ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şeffaf hücreli BHK olgularının %30,7'sinde, papiller BHK olgularının %46,3'ünde ve kromofob BHK'ların %21,6'sında histolojik tümör nekrozu gözlenmiştir [66]. Sengupta ve arkadaşlarına ait çalışmada böbrek hücreli karsinom olgularının %30'unda tümör nekrozu saptanmıştır [67]. Papiller BHK'ların %47'sinde, şeffaf hücreli BHK'ların %28'inde ve kromofob BHK'ların %20'sinde tümör nekrozu gözlenmiştir [67]. Aynı çalışmada tümör nekrozu bulunan vakaların %74'ünde tümör çapı 7 cm'den büyük bulunmuş ve tümör nekrozunun tümör boyutu, TNM evresi, nükleer derece ile

ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır [67]. Khor ve arkadaşları şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 842 olguyu incelemiş ve %21’inde koagülatif tümör nekrozu saptamışlardır [65]. Bu çalışmada Fuhrman nükleer derecesi arttıkça hem tümör nekrozu görülme oranlarının hem de tümör nekrozunun toplam tümör hacmine oranının arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda olguların %27’sinde tümör nekrozu gözlenmiş olup tümör nekrozu olan vakalarda ortanca tümör çapı daha büyük bulunmuştur. Tümör nekrozunun en sık görüldüğü vakalar sırasıyla sarkomatoid BHK, papiller BHK ve şeffaf hücreli BHK’dır. Sonuçlarımız literatürle benzerdir. Çalışmamızda yıllar içinde tümör nekroz bilgisi belirtilmeyen olguların oranında belirgin bir artış gözlenmiştir. Her ne kadar bu bilginin belirtilmediği olgularda tümör nekrozunun olmadığı kabul edilse de tümör nekrozu prognostik açıdan önemli bir parametredir. Patoloji raporlarında tümör nekrozunun varlığı ve yokluğu hem makroskopik hem mikroskopik değerlendirmede belirtilmeli ve nekroz varsa yüzdesi de yazılmalıdır.

Üriner toplayıcı sistem invazyonu 1978 TNM sınıflamasında yer almış fakat sonrasında prognostik önemi tam bilinmediği ve literatürde bununla ilgili yapılan çalışmaların azlığı nedeniyle evrelemeden çıkarılmıştır [68]. Uzzo ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların %14’ünde üriner toplayıcı sistem invazyonu saptanmış ve bu olguların büyük kısmında şeffaf hücreli ve sarkomatoid morfoloji gözlenmiştir. Bu çalışmada üriner toplayıcı sistem invazyonunun büyük tümör çapı, yüksek nükleer derece ve yüksek evre ile ilişkili olduğu fakat yüksek evredeki bir tümörde üriner toplayıcı sistem invazyonunun ek bir prognostik fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır [69]. Klatte ve arkadaşları böbrek hücreli karsinom tanısı verilen 519 olgunun %7,5’inde üriner toplayıcı sistem invazyonu tespit etmiş, evre I ve evre II BHK’larda üriner toplayıcı sistem invazyonunun kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir [62]. Çalışmamızda renal pelvis invazyonu olguların %11,2’sinde saptanmış olup literatürdeki verilerle uyumludur. Bu olgularda büyük tümör çapı, sarkomatoid ve şeffaf hücreli morfoloji görülmüş olup literatürle benzerdir. Çalışmamızda renal pelvis invazyon bilgisi belirtilmeyen olguların oranı zaman içinde giderek azalmış ve renal pelvis invazyon bilgisi belirtilmeyen olgu kalmamıştır.

Fuhrman derecelendirme sistemi ilk tanımlandığı 1982 yılından itibaren şeffaf hücreli BHK’larda kanser spesifik mortaliteyi öngörmeye en önemli prognostik

belirleyicilerden biridir [70]. Patard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %20,5'inde nükleer derece I, %36,7'sinde nükleer derece II, %34,4'ünde nükleer derece III ve %8,4'ünde nükleer derece IV olarak belirlenmiştir [71]. Becker ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada olguların %24,3'ünde nükleer derece I, %60,8'inde nükleer derece II, %13,4'ünde nükleer derece III ve %1,5'inde nükleer derece IV olarak saptanmıştır [70]. Zinguer ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %22,3'ünde nükleer derece I, %62,5'inde nükleer derece II, %13,6'sında nükleer derece III ve %1,6'sında nükleer derece IV olarak belirtilmiştir [72]. Çalışmamızda olguların %8,4'ünde nükleer derece I, %58,4'ünde nükleer derece II, %25,9'unda nükleer derece III ve %7,1'inde nükleer derece IV olarak saptanmıştır. Literatürdeki veriler arasında da farklılıklar olmakla birlikte çalışmamızda nükleer derece I olan olguların oranı literatüre göre oldukça düşük bulunmuştur. Çalışmamızda nükleer derece I olguların bir kısmı nükleer derece II olarak tanımlanmış olabilir. Fuhrman nükleer derecelendirme sisteminin uygulanmasında ve tekrarlanabilirliğinde gözlemciler arasında belirgin farklılık yaşandığı bilinen bir gerçektir [72]. Literatürle uyumsuzluk bu tekrarlanabilirlikteki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle yeni derecelendirme sistemi arayışlarına girilmiş ve yakın zamanda yayınlanan 2016 WHO mavi kitap serisinde şeffaf hücreli ve papiller BHK'lar için 2016 WHO/ISUP derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmiştir [1]. Hashmi ve arkadaşlarının çalışmasında şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK'larda en sık nükleer derece 2 saptanmıştır [61]. Gudbjartsson ve arkadaşlarının 558 şeffaf hücreli böbrek hücreli karsinom ve 53 papiller böbrek hücreli karsinom olgusunu içeren çalışmalarında, her iki tipte de en fazla nükleer derece 2 saptanmıştır (sırasıyla %47,6 ve %75,5) [73]. Çalışmamızda şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK'ların büyük kısmında (sırasıyla %66 ve %50) nükleer derece 2 saptanmıştır. Tip 2 papiller BHK'ların çoğunda ise nükleer derece 3 olarak belirlenmiştir. Bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda sarkomatoid BHK tanısı verdiğimiz olguların %31,2'sinde nükleer derece IV olarak belirtilmiş olup kalan %68,8'inde nükleer derece belirtilmemiştir. Onlarında da nükleer derece IV olduğu farzedildiğinde nükleer derece IV olgu oranlarımız %8,2'ye yükselmektedir.

Böbrek hücreli karsinomlar 1977 AJCC TNM sınıflamasında şeffaf hücreli ve granüler hücreli olmak üzere 2 alt tip içermekteydi. Geçen zaman içinde böbrek hücreli karsinomların sınıflamasında önemli değişiklikler olmuştur. Birçok böbrek hücreli

karsinom alt tipi tanımlanmış olup yeni yayınlanan 2016 WHO sınıflamasında 14 tane alt tip mevcuttur [1]. Halen çalışma aşamasında olan ve WHO sınıflamasına girmesi beklenen yeni alt tipler de tanımlanmaya devam etmektedir [20]. Temel morfoloji, immünohistokimya, sitogenetik ve moleküler patolojideki gelişmeler yeni antitelerin tanımlanmasında bize yardımcı olmuştur [74]. Böbrek hücreli karsinomlar arasında en sık görülen 3 alt tip şeffaf hücreli (%70), papiller (%10-15) ve kromofob (%5) böbrek hücreli karsinomdur [1]. Lipworth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olguların %72,9'u şeffaf hücreli BHK, %15,7'si papiller BHK, %5'i kromofob BHK ve %6,5'i diğer alt tipler olarak belirlenmiştir [34]. Patard ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada şeffaf hücreli BHK, papiller BHK ve kromofob BHK oranları sırasıyla %87,7, %9,7 ve %2,6 olarak saptanmıştır [71]. Çalışmamızda özellikle 2009 yılına kadar böbrek hücreli karsinom tanısı alarak alt tip belirtilmeyen 154 olgu gözlenmiştir. Bu olguların patoloji raporlarında tariflenen morfolojik özellikleri şeffaf hücreli karsinom ile uyumludur. Böbrek hücreli karsinom tanısı alan olguların da şeffaf hücreli tipte olduğu düşünülürse, çalışmamızda olguların %71'ini (496 olgu) şeffaf hücreli BHK, %11,5'ini (80 olgu) papiller BHK, %5,2'sini (36 olgu) kromofob BHK ve %12,3'ünü (89 olgu) diğer alt tipler oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki oranlar Lipworth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla ve WHO verileriyle uyumludur [1]. Lipworth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şeffaf hücreli BHK ve papiller BHK erkeklerde daha fazla iken (sırasıyla %65,1 ve %75,8) kromofob BHK kadınlarda daha fazla (%55,3) saptanmıştır [34]. Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kromofob BHK kadınlarda daha fazla (%51,4) saptanmıştır [75]. Çalışmamızda tüm alt tipler ağırlıklı olarak erkeklerde görülürken kromofob BHK kadınlarda daha çok görülmüştür. Çalışmamızda Lipworth ve Jiang'ın çalışmalarıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda tüm alt tiplerin sayısı yıllar içinde artmıştır. Sadece böbrek hücreli karsinom genel başlığı altında alt tip belirtilmeyen olguların sayısı son 5 yılda oldukça azalmıştır. Bu da bölümümüzde yıllar içinde artan deneyim ve böbrek hücreli karsinom alt tiplerinin ayırıcı tanısı için yardımcı olan immünohistokimyasal çalışma/belirteç sayısının artması ile ilişkilendirilmiştir.

Renal tümörlerde histolojik alt tip prognostik öneme sahiptir [1, 76]. Tanıda ve alt tiplendirmede morfoloji önemlidir. Bununla birlikte, alt tipleri çeşitlendirmede, malign tümörlerin benign taklitçilerini ayırt etmede, primer ve metastatik ayrımında yardımcı yöntemlere başvurulmaktadır [76]. Yardımcı yöntemlerden en sık başvurulanı

immünohistokimyasal yöntemlerdir. Çalışmamızda 2000-2007 yılları arasında olguların birkaçında immünohistokimyasal çalışma yapılmışken 2008 yılından itibaren immünohistokimyasal çalışma yapılan olgularda belirgin bir artış gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmanın en çok kullanıldığı ilk 3 tümör alt tipine bakıldığında sınıflandırılmayan BHK'ların %100'üne, onkositomların %68,5'ine, sarkomatoid BHK'ların %62'sine ve kromofob BHK'ların %58'ine immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Sarkomatoid BHK'ların tanımlanmasında kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayıları da fazladır. Onkositom ve eozinofilik varyant kromofob BHK'lar morfolojik olarak karışabileceğinden ayırıcı tanı için fazlaca immünohistokimyasal belirteç kullanılmıştır. 5 yıllık periyotlar karşılaştırıldığında son 5 yıllık dönemde immünohistokimyasal çalışma kullanımı arttığı gibi biyopsi başına düşen immünohistokimyasal belirteç sayısı da artmıştır. Sonuç olarak immünohistokimyasal çalışmaların kullanımı değişik alt tiplerin saptanmasına yardımcı olmakta, alt tip çeşitliliğinin artmasıyla da daha fazla immünohistokimyasal çalışma kullanılmaktadır.

Özetlersek çalışmamızda böbrek hücreli tümör olgularının tüm biyopsilere oranı 16 yıllık süre boyunca 5 kat kadar artmıştır. Zaman içerisinde toplam olgu sayısı, tiplendirme oranları ve tüm tiplerdeki olgu sayıları da artmıştır. Özellikle son 5 yıllık dönemde tanı çeşitliliği artmıştır. Yine aynı dönemde immünohistokimyasal çalışma yapılma oranları ve kullanılan immünohistokimyasal belirteç sayısı da artmıştır. Tip belirtilmeyen olgu sayılarında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Parsiyel nefrektomi yapılma oranları artmış ve ortanca tümör çapı yıllar içinde giderek küçülmüştür. Prognostik parametrelerin belirtilme oranları yıllar içinde giderek artmıştır. Bu da raporlama kalitesinin arttığı yönünde yorumlanmıştır. Buna rağmen halen bazı raporlarda belirtilmeyen prognostik parametreler bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma bölümümüzün 16 yıllık tecrübesini yansıtmaktadır. Elde edilen veriler sonucunda;

1. Böbrek hücreli kanserler erkeklerde kadınlardan daha çok görülür.
2. Kromofob BHK'lar diğer alt tiplerin aksine kadınlarda daha çok görülmektedir.
3. Böbrek hücreli tümörler en fazla 50-69 yaş aralığında görülmektedir.
4. Literatürde yer alan verilerle uyumlu olarak en sık görülen BHK alt tipi şeffaf hücreli BHK olup bunu sırasıyla papiller BHK ve kromofob BHK takip etmektedir.
5. Bölümümüzde böbrek hücreli karsinom sayısı giderek artmaktadır.
6. Böbrek tümörlerinde parsiyel nefrektomi yapılma oranları gün geçtikçe artmaktadır.
7. BHK'lar daha küçük çaplardayken tespit edilmektedir.
8. BHK tanısında immünohistokimyasal çalışma kullanımı gittikçe artmaktadır.
9. BHK tanısında olgu başına düşen immünohistokimyasal belirteç sayısı da artmaktadır.
10. Tip belirtilmeyen olguların sayısı zaman içinde oldukça azalmıştır.
11. Mikrovasküler invazyon ve histolojik tümör nekrozu iki önemli prognostik faktör olmakla birlikte olguların azımsanmayacak bir bölümünde bu konularda bilgi verilmemiştir.

7. ÖNERİLER

1. Böbrek kanserinde tümör ile ilgili prognostik faktörlerin sağ kalım üzerine olan etkisi gözönüne alındığında raporlama titizlikle yapılmalıdır.
2. Raporlamada eksikliklerinin önüne geçmek için makroskopik ve mikroskopik kontrol listeleri kullanılabilir.
3. Büyük çaplı tümörlerde (>5 cm) mikrovasküler invazyon, kapsül invazyonu, nekroz, renal ven invazyonu ve üriner sistem tutulumunun daha fazla olduğu akılda tutulmalı ve özellikle aranmalıdır.
4. Mikrovasküler invazyon, kapsül invazyonu, nekroz ve renal ven invazyonu görülme bile olmadığı belirtilmelidir.
5. Nükleer derecelendirmede yorumlanmasında ve tekrarlanabilirliğinde problemler yaşanan Fuhrman derecelendirme sistemi yerine WHO tarafından önerilen 2016 WHO/ISUP derecelendirme sistemi kullanılabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Moch, H., et al., *WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2016.
2. Ferlay, J., I. Soerjomataram, and M. Ervik, *GLOBOCAN, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2012.
3. Gültekin, M. and G. Boztaş, *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanseri İstatistikleri*. Ankara, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014.
4. Chiong, E., D. Consigliere, and K. Esuvaranathan, *Renal tumours: a common incidental finding*. Singapore medical journal, 2007. 48(6): p. 495.
5. Yörükoğlu, K., *Böbrek hücreli kanserlerde Sınıflama, Sitogenetik ve Patolojik Prognostik Faktörler*. Türk Üroloji Dergisi, 2005. 31(3): p. 305-317.
6. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *The epidemiology of renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 2006. 176(6): p. 2353-2358.
7. Pischon, T., et al., *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. International journal of cancer, 2006. 118(3): p. 728-738.
8. Rubagotti, A., G. Martorana, and F. Boccardo, *Epidemiology of kidney cancer*. Eur Urol, 2006. 50: p. 558-565.
9. Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies*. International Journal of Cancer, 2005. 114(1): p. 101-108.
10. Linehan, W.M., M.I. Lerman, and B. Zbar, *Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene: its role in renal cancer*. Jama, 1995. 273(7): p. 564-570.
11. Weirich, G., et al., *Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families*. The Journal of urology, 1998. 160(2): p. 335-340.
12. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. European urology, 2015. 67(5): p. 913-924.

13. Chow, W.-H., L.M. Dong, and S.S. Devesa, *Epidemiology and risk factors for kidney cancer*. Nature Reviews Urology, 2010. 7(5): p. 245-257.
14. Laber, D.A., *Risk factors, classification, and staging of renal cell cancer*. Medical Oncology, 2006. 23(4): p. 443-454.
15. B., A.M., *Urological Pathology*. 1. ed. 2014.
16. K., Y. and T. B., *Üropatoloji*. 1. ed. 2016.
17. G., B.D. and C. L., *Urologic Surgical Pathology*. 3. ed. 2014.
18. La Vecchia, C., et al., *Smoking and renal cell carcinoma*. Cancer research, 1990. 50(17): p. 5231-5233.
19. Ljungberg, B., et al., *The epidemiology of renal cell carcinoma*. European urology, 2011. 60(4): p. 615-621.
20. Srigley, J.R., et al., *The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia*. The American journal of surgical pathology, 2013. 37(10): p. 1469-1489.
21. Murai, M. and M. Oya, *Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology*. Current opinion in urology, 2004. 14(4): p. 229-233.
22. Moch, H. *An overview of renal cell cancer: pathology and genetics*. in *Seminars in cancer biology*. 2013. Elsevier.
23. Epstein, J., et al., *World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs, 2004.
24. Abdellah, A., et al., *Renal cell carcinoma in children: case report and literature review*. Pan African Medical Journal, 2015. 20(1).
25. Daugherty, M. and G. Bratslavsky, *Renal cell carcinoma in young patients: a review of recent literature*. Current urology reports, 2015. 16(2): p. 1-6.
26. Zbar, B., *Von Hippel-Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma*. Cancer surveys, 1994. 25: p. 219-232.

27. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 1982. 6(7): p. 655-664.
28. Lam, J.S., T. Klatte, and A. Breda, *Staging of renal cell carcinoma: Current concepts*. Indian Journal of Urology, 2009. 25(4): p. 446.
29. Robson, C.J., B. Churchill, and W. Anderson, *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. The Journal of urology, 1969. 101(3): p. 297-301.
30. Guinan, P., et al., *TNM staging of renal cell carcinoma*. Cancer, 1997. 80(5): p. 992-993.
31. Achermann, C., F. Stenner, and S.I. Rothschild, *Treatment, Outcome and Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma-A Single Center Study (2000-2010)*. Journal of Cancer, 2016. 7(8): p. 921.
32. Kane, C.J., et al., *Renal cell cancer stage migration*. Cancer, 2008. 113(1): p. 78-83.
33. Trpkov, K., et al., *Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations*. The American journal of surgical pathology, 2013. 37(10): p. 1505-1517.
34. Lipworth, L., et al., *Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex*. BJU international, 2016. 117(2): p. 260-265.
35. Mauermann, J., et al., *Gender differences in benign renal masses*. World journal of urology, 2013. 31(5): p. 1051-1057.
36. Srigley, J.R., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2010. 134(4): p. e25-e30.
37. Escudier, B., et al., *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2016. 27(suppl 5): p. v58-v68.

38. Ridge, C.A., B.B. Pua, and D.C. Madoff. *Epidemiology and staging of renal cell carcinoma*. in *Seminars in interventional radiology*. 2014. Thieme Medical Publishers.
39. Nayyar, M., et al., *Active Surveillance of Small Renal Masses: A Review on the Role of Imaging With a Focus on Growth Rate*. *Journal of computer assisted tomography*, 2016. 40(4): p. 517-523.
40. Ebru, T., et al., *Analysis of various potential prognostic markers and survival data in clear cell renal cell carcinoma* . *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, 2016.
41. Huang, H., et al., *Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015. 8(7): p. 10779.
42. Nese, N., et al., *Renal cell carcinoma: assessment of key pathologic prognostic parameters and patient characteristics in 47 909 cases using the National Cancer Data Base*. *Annals of diagnostic pathology*, 2009. 13(1): p. 1-8.
43. Woldrich, J.M., et al., *Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993–2004*. *The Journal of urology*, 2008. 179(5): p. 1709-1713.
44. Yaycioglu, O., et al., *A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer*. *Japanese journal of clinical oncology*, 2012: p. hys192.
45. Zhang, L., X.-S. Li, and L.-Q. Zhou, *Natural history of small renal masses*. *Chinese medical journal*, 2015. 128(9): p. 1232.
46. Huri, E., *Rastlantısal yakalanmış böbrek tümörlerinde yaklaşım farklı olmalı mı? Türkiye verileri*.
47. Herr, H.W., *A history of partial nephrectomy for renal tumors*. *The Journal of urology*, 2005. 173(3): p. 705-708.
48. Herr, H.W., *Surgical management of renal tumors: a historical perspective*. *Urologic Clinics of North America*, 2008. 35(4): p. 543-549.

49. Aron, M., G.P. Haber, and I.S. Gill, *Laparoscopic partial nephrectomy*. BJU international, 2007. 99(5b): p. 1258-1263.
50. Maurice, M.J., et al., *Increased use of partial nephrectomy to treat high-risk disease*. BJU international, 2015.
51. Van Poppel, H., *Partial nephrectomy: the standard approach for small renal cell carcinoma? Current opinion in urology*, 2003. 13(6): p. 431-432.
52. Shah, P.H., et al., *Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors*. The Journal of urology, 2016. 196(2): p. 327-334.
53. Yossepowitch, O., et al., *Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes*. The Journal of urology, 2008. 179(6): p. 2158-2163.
54. Moinzadeh, A., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy: 3-year followup*. The Journal of urology, 2006. 175(2): p. 459-462.
55. Lane, B.R. and I.S. Gill, *5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy*. The Journal of urology, 2007. 177(1): p. 70-74.
56. Dall'Oglio, M.F., et al., *Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor*. BJU international, 2007. 100(3): p. 552-555.
57. Ishimura, T., et al., *Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery*. International journal of urology, 2004. 11(5): p. 264-268.
58. Sevinç, M., et al., *Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma*. European urology, 2000. 38(6): p. 728-733.
59. Wagner, B., et al., *Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma*. European urology, 2009. 55(2): p. 452-460.
60. Bocardo, F.G., et al., *Prognostic significance of the microscopic invasion of the renal vein wall in renal cell cancer*. Archivos espanoles de urologia, 2009. 62(8): p. 630-638.

61. Hashmi, A.A., et al., *Clinicopathologic patterns of adult renal tumors in Pakistan*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(5): p. 2303-7.
62. Klatte, T., et al., *Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma*. BJU international, 2007. 99(4): p. 821-824.
63. Song, T., et al. *Capsular invasion in renal cell carcinoma: A meta-analysis*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013. Elsevier.
64. Süer, E., et al., *Does renal capsular invasion have any prognostic value in localized renal cell carcinoma?* The Journal of urology, 2008. 180(1): p. 68-71.
65. Khor, L.-Y., et al., *Tumor necrosis adds prognostically significant information to grade in clear cell renal cell carcinoma: a study of 842 consecutive cases from a single institution*. The American Journal of Surgical Pathology, 2016. 40(9): p. 1224-1231.
66. Cheville, J.C., et al., *Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2003. 27(5): p. 612-624.
67. Sengupta, S., et al., *Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness*. Cancer, 2005. 104(3): p. 511-520.
68. Terrone, C., et al., *Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma*. European urology, 2004. 46(4): p. 472-476.
69. Uzzo, R.G., et al., *Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging*. The Journal of urology, 2002. 167(6): p. 2392-2396.
70. Becker, A., et al., *Critical analysis of a simplified Fuhrman grading scheme for prediction of cancer specific mortality in patients with clear cell renal cell carcinoma—Impact on prognosis*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2016. 42(3): p. 419-425.

71. Patard, J.-J., et al., *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(12): p. 2763-2771.
72. Zigeuner, R., et al., *External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology*. European urology, 2010. 57(1): p. 102-111.
73. Gudbjartsson, T., et al., *Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients*. European urology, 2005. 48(4): p. 593-600.
74. Reuter, V.E. *The pathology of renal epithelial neoplasms*. in *Seminars in oncology*. 2006. Elsevier.
75. Jiang, H.-M., et al., *Does chromophobe renal cell carcinoma have better survival than clear cell renal cell carcinoma? A clinical-based cohort study and meta-analysis*. International urology and nephrology, 2016. 48(2): p. 191-199.
76. Tan, P.H., et al., *Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers*. The American journal of surgical pathology, 2013. 37(10): p. 1518.