

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

**BERRAK HÜCRELİ BÖBREK HÜCRELİ
KARSİNOMLARDA KOMBİNE WHO/ISUP
DERECELEME SİSTEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. NAZLI SENA ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

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

**BERRAK HÜCRELİ BÖBREK HÜCRELİ
KARSİNOMLARDA KOMBİNE ISUP DERECELEME
SİSTEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NAZLI SENA ŞEKER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. E. BURÇİN TUNA

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın oluşmasında büyük emeği olan ve her konuda bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Burçin Tuna başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize,

Bugünlere ulaşmamı sağlayan aileme, en büyük desteğim eşim Berker Şeker'e ve biricik oğlum Gökdeniz Şeker'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Nazlı Sena Şeker

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
RESİM LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ.....	5
1.1 Genel Bilgiler.....	5
1.1.1 Böbrek Hücreli Karsinom Epidemiyoloji ve İnsidans	5
1.1.2 Risk Faktörleri.....	5
1.1.3 Diğer Hastalıkları ile İlişkileri	5
1.1.4 Klinik özellikler	6
1.1.5 Görüntüleme.....	6
1.1.6 Histolojik Türler	7
1.1.7 Derecelendirme	9
1.1.8 Evreleme	10
1.1.9 Prognostik Faktörler.....	12
1.1.9.1 TNM Evresi	12
1.1.9.2 Histolojik Alt Tür	13
1.1.9.3 Tümör Derecesi.....	13
1.1.9.4 Tümör Nekrozu	14
1.1.9.5 Mikrovasküler İnvazyon.....	14
1.1.9.6 Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiasyon.....	14
1.1.9.7 Klinik Özellikler	15
1.1.9.8 Diğer Prognostik Faktörler	15
1.1.10 Tedavi	16

2. MATERYAL METOD	18
2.1 Hasta Seçimi ve Klinikopatolojik Parametreler.....	18
2.2 Histopatolojik Değerlendirme	18
2.3 İstatistiksel Analiz	24
3. BULGULAR.....	24
4. TARTIŞMA.....	29
5. SONUÇLAR.....	35
6. KAYNAKLAR.....	36



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Böbrek hücreli tümörler DSÖ 2016 sınıflandırması

Tablo 2: BHK' da Fuhrman derecelendirme sistemi

Tablo 3: BHK' da WHO/ISUP derecelemesi

Tablo 4: BHK' da TNM evrelemesi

Tablo 5: Kombine WHO/ISUP derecelemesi ve kombine derece skor grupları

Tablo 6: Kombine derece skor grupları ölüm ve metastaz ilişkisi

Tablo 7: Kombine derece skor grupları ve MVI ilişkisi

Tablo 8: Kombine derece skor grupları ve ortalama tümör boyutu

Tablo 9: Kombine derece skor grupları ve nekroz ilişkisi

Tablo 10: WHO/ISUP ve Kombine WHO ISUP dereceleri

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 1 (H&E, x200)

Resim 2: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 2 (H&E, x200)

Resim 3: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 3 (H&E, x100)

Resim 4a: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 4, sarkomatoid ayrımlaşma (H&E, x200)

Resim 4b: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 4 rabdoid ayrımlaşma (H&E, x100)

Resim 4c: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 4, tümör dev hücresi (H&E, x200)

Resim 5: Berrak hücreli BHK'larda kombine derece skoru 2+1 (H&E, x200)

Resim 6: Berrak hücreli BHK'larda kombine derece skoru 3+2 (H&E, x200)

Resim 7: Berrak hücreli BHK'larda kombine derece skoru 3+4 (H&E, x200)

KISALTMALAR

AJCC: “American Joint Committee of Cancer”

BBA: Büyük büyütme alanı

BHK: Böbrek hücreli karsinom

BHBHK: Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ISUP: “ The International Society of Urological Pathology”

H&E: Hematoksilen&Eozin

KBHK: Kromofob böbrek hücreli karsinomu

MVİ: Mikrovasküler invazyon

PBHK: Papiller böbrek hücreli karsinom

WHO/ISUP: “World Health Organization/ The International Society of Urological Pathology”

ÖZET

BERRAK HÜCRELİ BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA KOMBİNE WHO/ISUP DERECELEME SİSTEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Nazlı Sena Şeker

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

nazlisenaderdem@gmail.com

Amaç: Böbrek hücreli karsinomlarda prognozu ön görmek için birçok parametre önerilmiştir. BHK'larda tümör derecesi önemli bir prognostik veri olmasına rağmen, gözlemciler arası uyum düşük bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tümör içerisinde bulunan farklı tümör derecelerinin kombinasyonuna dayalı yeni bir dereceleme sistemi oluşturmak ve çıkan verilerin, prognostik önemi olan parametrelerle ilişkisini göstermektir.

Materyal Metod: Bu çalışmaya 2000-2013 yılları arasında tedavi edilmiş 185 berrak hücreli BHK olgusu dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler, prognostik veriler hasta kayıtlarından ve patoloji raporlarından elde edilmiştir. Olgulara bir üropatolog (BT) ve bir tıpta uzmanlık öğrencisi (TUÖ) (SŞ) tarafından güncel WHO/ISUP derecelemesi yapılmış ayrıca tümör içerisindeki nekroz varlığı da değerlendirilmiştir. Bir ya da birden fazla derece içeren tümörlerde kombine WHO/ISUP dereceleme sistemi uygulanmıştır. Elde ettiğimiz kombine derece skorları, düşük, orta ve yüksek olacak şekilde gruplandırılmıştır. Elde ettiğimiz yeni derecelerin, prognostik parametreler ile ilişkileri istatistiksel olarak araştırılmıştır. Analizlerde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Ayrıca iki gözlemci arasındaki ve gözlemcilerin kendi içindeki uyum kappa istatistik testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre, 185 olgunun 39'unun (%21) aynı dereceye sahip olduğu, geri kalan 146 (%79) olgunun birden fazla derece içerdiği saptanmıştır. Kombine derece skor grubuna göre düşük dereceli 77 olgu, orta 85 olgu, yüksek 29 olgu değerlendirilmiştir. İki gözlemci arasındaki uyum "iyi" bulunmuştur. Üropatoloğun kendi içindeki uyumu "mükemmel", TUÖ uyumu "iyi" bulunmuştur.

Sonuç: İdeal bir dereceleme sistemi objektif kriterlere sahip, uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmalıdır. Çalışmamızda tümörün içinde bulunan farklı dereceleri de dereceleme sistemine dahil ederek ve dahil ettiğimiz eşik değeri standardize ederek, gözlemci uyumsuzluğunu büyük oranda çözdüğümüzü düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom, tümör heterojenitesi, WHO/ISUP dereceleme sistemi

ABSTRACT

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF COMBINED WHO/ISUP GRADING SYSTEM IN CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Dr. Nazlı Sena Şeker

Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Pathology

nazlisenardem@gmail.com

Aim: Several parameters have been proposed to predict prognosis in renal cell carcinomas. Although the tumor grade is an important prognostic data in the RCC, there is a low correlation between the observers. The aim of this study was to establish a new grading system based on the combination of different tumor grades in the tumor and the resulting data show the relationship with parameters that are prognostic significance.

Materials and Methods: 185 cases of clear cell RCC treated between 2000 and 2013 were included in this study. Demographic features of the disease were obtained from prognostic data from patient records and pathology reports. In fact, the current WHO/ISUP grading was performed by a uropathologist (BT) and a surgical pathology resident (SŞ), and the presence of necrosis in the tumor was also assessed. Combined WHO/ISUP grading system has been applied for tumors with one or more degrees. Combined grade scores are grouped as low, medium and high. The relationship between new grades and prognostic parameters was investigated statistically. Pearson Chi-square test was used for the analyzes. It was also assessed by the kappa statistical test between the two observers and within the observers.

Results: According to the Combined WHO/ISUP grading system, 39 (21%) of the 185 cases had the same degree and the remaining 146 (79%) cases had more than one degree. According to the combined grade score group, 77 low grade, 85 intermediate and 29 high grade were evaluated. The agreement between the two observers is "good". Uropatholysis was found to be "excellent" in itself, and "good" in surgical pathology resident.

Conclusion: An ideal grading system should have objective criteria, be applicable and repeatable. We think that we have solved the observer inconsistency in large measure by including different grades in the tumor in our study and by including the threshold value we have included in the grading system.

Key words: Renal cell clear cell carcinoma, tumor heterogeneity, WHO/ISUP grading system

1. GİRİŞ

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Böbrek hücreli karsinom epidemiyoloji ve insidans

Dünya genelinde yeni tanı alan kanser olgularının %2' si böbrek kökenlidir (1). Ürogenital sistem tümörleri arasında ise prostat ve mesaneden sonra 3. sıradadır (2). Böbrek kanserlerinin % 85 'i böbrek hücresi kökenli böbrek hücreli karsinomlar (BHK), % 12'si pelvikaliksiyel sistem kökenli ürotelyal karsinomlar, geri kalan ise nadir malignitelerdir (3).

Böbrek hücreli karsinomlar, erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sık görülür ve 60'lı yaşların başında daha sık karşımıza çıkar. Böbrek hücreli karsinomların hem genel hem ileri evrede tanı konma insidansları Avrupa ve ABD'de 1980 yılından beri her yıl artmaktadır. Bu insidans özellikle kadınlarda ve Afro-amerikanlarda daha hızlı artmaktadır. 5 yıllık sağ kalım oranları 2002 yılında % 64'e kadar çıkmıştır(4).

1.1.2 Risk Faktörleri

Böbrek hücreli karsinom olgularının yaklaşık % 2' si aileseldir. Birinci derece akrabasında BHK olan kişilerde bu risk yaklaşık 2-3 kat artar (5). Sigara içmek, BHK için risk faktörüdür ve tüketim miktarına bağlı olarak risk artmaktadır. Sigara bırakıldıktan yıllar sonra risk azalmaktadır (6). Bir diğer risk faktörü obezitedir. Vücut kitle indeksindeki her 1.07 birim artışın ve aşırı kiloluluğun ABD' deki BHK olgularının %40' ını, Avrupa'daki olguların ise %30' unu temsil ettiği tahmin edilmektedir (7). Uzun süreli diyaliz hastaları, özellikle edinilmiş kistik böbrek hastalığı olanlar, genel nüfusa göre daha yüksek risk altındadır(8).

1.1.3 Diğer hastalıklar ile ilişkileri

Otozomal dominant edinilmiş kistik hastalık BHK ile ilişkilidir. Sıklıkla daha genç hastalarda, iki taraflı ya da multifokal ve sarkomatoid morfoloji görülür (9) (10). Von Hippel Lindau hastalığı ise retinal anjiom, serebellar ve spinal anjioma ve hemanjioblastom, bilateral feokromasitoma, pankreatik kist ve malign nöroendokrin tümör ile ilişkili, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır.

Bu hastalarda %35-45 oranında bilateral ve multifokal böbrek tümörü görülür ve bunların hemen hepsi berrak hücreli BHK' dur (11). Böbrek hücreli karsinom disfonksiyone transplante böbrek dokusunda görülmüştür. Ancak bu durumla ilgili yeterli bilgi yoktur ve rastlantısal olabileceği bildirilmektedir (12).Tübero skleroz hastalığının BHK ilişkisi ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkmaktadır. Meta-analiz çalışmasına göre genel nüfusla karşılaştırıldığında artmış BHK riski olmadığı görülmüştür (13).

1.1.4 Klinik özellikler

Günümüzde BHK için bilinen klasik triad olan, yan ağrısı, kitle ve hematürinin erken tanı için hiçbir önemi olmadığı bilinmektedir. Çünkü %40 olguda tanı anında genitoüriner belirti bulunmamaktadır ve %15 olgudan azı klasik triad ile başvurmaktadır (13). Olgularının yaklaşık yarısı paraneoplastik belirti ile başvurmaktadır. Bunlar ateş, kas ağrısı ve hassasiyeti, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtilerdir (14). Hiperkalsemi, parathormon benzeri peptid salgılamasına sekonder %13-20 hastada görülür, metastatik olmayan hepatik disfonksiyon (Stauffer sendromu) ise %3-20 olguda görülür. Hepatosplenomegali, karaciğer enzim yüksekliği, koagulopati ile karakterize bu sendrom, nefrektomiye takiben tamamiyle düzelir (15). Semptomatik olguların yaklaşık %10'u metastatik hastalıkla ilişkilidir (16). BHK'lar sıklık sırasına göre; akciğer (17), kemik (18), karaciğer (19), yumuşak doku (20) ve santral sinir sistemine (21) metastaz yapar. Daha nadiren kalp (22), mide (23), mesane (24) ve vajene (25) uzak metastazlar bildirilmiştir.

1.1.5 Görüntüleme

Gelişmiş radyolojik görüntüleme araçlarının kullanılmaya başlanmasıyla rastlantısal böbrek tümörlerinin sıklığı artmıştır. Dahası, bu tümörlerin evresi daha düşük ve 5 yıllık sağ kalım oranları diğer tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur (26). Daha küçük tümörlerin saptanmasıyla, parsiyel nefrektomi, laparoskopik rezeksiyonlar, radyofrekans ablasyon ve kriyoterapi gibi minimal invaziv işlemlerin kullanımı artmıştır. Ultrason, ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak yararlıdır, ancak çapı 3 cm' den küçük olan böbrek lezyonların yaklaşık üçte ikisini tespit eder. Bilgisayarlı tomografi (BT), evreleme ve lezyon karakterizasyonu için altın standarttır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle küçük lezyonları ve kompleks kistik lezyonları değerlendirmede kullanılır. Daha ileri teknoloji görüntüleme yöntemlerinin kullanılması böbrek tümörlerinin daha doğru tanımlanmasını sağlamıştır (27).

1.1.6 Histolojik türler

Yaklaşık 20 yıl önce böbrek hücreli karsinomlar, berrak ve granüler hücreli olarak ikiye ayrılırdı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflamasına göre BHK alt- tipleri sınıflanmıştır. Bunlardan berrak hücreli BHK (BHBHK), papiller BHK (PBHK) ve kromofob BHK (KBHK) en sık görülen alt türlerdir ve tüm böbrek tümörlerinin %90'ını oluşturur(28). Mevcut DSÖ sınıflandırması (2016), Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği [The International Society of Urological Pathology (ISUP)] Vancouver Böbrek Neoplazisi Sınıflaması 2012' ye dayandırılarak oluşturulmuştur (29). 2016 DSÖ sınıflamasına göre BHK alt türleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

Tablo 1. Böbrek hücreli tümörler DSÖ 2016 sınıflandırması (30)

Böbrek hücreli tümörler
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinomu
Papiller böbrek hücreli karsinom (Tip 1, tip 2)
Kromofob böbrek hücreli karsinomu
Toplayıcı duktus karsinomu
Böbrek medüller karsinomu
MiT ailesi translokasyon karsinomu
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Tübülökistik böbrek hücreli karsinom
Edinilmiş kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom
Berrak hücreli papiller/tübülopapiller böbrek hücreli karsinom
Hereditör leiomyomatozis ve böbrek hücreli karsinom ilişkili böbrek hücreli karsinomu
Süksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili böbrek hücreli karsinom
Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinom
Papiller adenom
Böbrek onkositomu

1.1.7 Derecelendirme

Böbrek hücreli karsinomlarda 1970' li yıllardan beri birçok dereceleme sistemi önerilmiştir. Skinner ve ark.'nın çalışması BHK' u nükleer özelliklerine göre sınıflayan ilk sınıflama olup, tümör içindeki en yüksek dereceyi tümör derecesi olarak belirtmişlerdir (31). 1982 yılında ise Fuhrman ve arkadaşları, ilk 3 dereceyi, nükleus boyutu, nükleus şekli ve nükleol belirginliğine göre belirlenen 4' lü derecelendirme sistemi önermişlerdir (32). Önerilen dereceleme sistemleri arasında en yaygın kullanılan Fuhrman dereceleme sistemi olmuştur. Sistemin özellikleri **Tablo 2'** de özetlenmiştir. Ancak, BHK alt tipleri hakkında bilgilerimiz arttıkça ve daha geniş çalışmalar yapıldıkça Fuhrman dereceme sisteminin sınırlamaları daha iyi anlaşılmış ve prognostik önemi sorgulanmaya başlanmıştır.

Tablo 2: BHK' da Fuhrman derecelendirme sistemi (32)

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

4	Nükleus biçimsiz ve multilobule (>20µm), nükleol belirgin
---	---

Fuhrman dereceleme sisteminin uygulanması ile ilgili zorluklar göz önüne alındığında, 2012 yılında ISUP uzlaşısı konferansında yeni bir derecelendirme sistemi olan ISUP derecelendirme sistemi önerilmiştir. Bu sistemde ilk 3 derece nükleol belirginliğe göre yapılmaktadır. Buna göre, x400 büyütmede nükleollerin göze çarpmaması veya bulunmaması ISUP derece 1, nükleollerin x400'lük büyütmede açıkça görülebilmesine rağmen x100'lük büyütmede göze çarpmaması veya görünmez olması ISUP derece 2, x100'lük büyütmede nükleollerin belirgin şekilde görünür olması ise ISUP derece 3 olarak tanımlanmıştır. ISUP derece 4 tümörler ise, rabdoid veya sarkomatoid farklılaşması olan veya tümör dev hücrelerini içeren veya kromatin kümelenmesi ile aşırı nükleer pleomorfizm gösteren tümörleri kapsamaktadır (33).

Bu yeni dereceleme sistemi ISUP uzlaşısı konferansında BHBHK ve PBHK için kabul edilmiş ve sonra WHO (DSÖ) tarafından onaylanmıştır. WHO/ISUP derecelendirme sistemi olarak WHO'nun mavi kitabının dördüncü baskısında yeniden tasarlanmıştır. WHO/ISUP dereceleme sınıflandırması, orijinal ISUP sınıflamasının değiştirilmiş bir versiyonudur. Derece 1 tümörler için nükleol bazofilik iken derece 2 ve 3 için nükleolar eozinofili gereklidir. Bu derecelemeyle ait özelliklerde **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3: BHK' da WHO/ISUP derecelemesi (34)

Derece	Özellikler
1	Tümör hücrelerinde x400 büyütmede nükleol görülmez ya da küçük ve bazofilik
2	Tümör hücrelerinde nükleoller x400 büyütmede eozinofilik, ancak x100 büyütmede belirgin değil
3	Tümör hücrelerinin nükleolleri eozinofilik ve x100 büyütmede görülebilir
4	Belirgin nükleer pleomorfizm, kromatin kümelenmesi ve/veya tümör dev hücresi varlığı ve/veya herhangi bir oranda sarkomatoid-rabdoid diferansiyasyon varlığı

1.1.8 Evreleme

Böbrek hücreli karsinom için Amerikan Kanseri Komitesinin (AJCC) Tümör Lenf düğümü Metastaz (TNM) evreleme sistemi önerilir. Geçtiğimiz yıllarda birçok kez değişikliğe uğrayan bu sistem en son 2017 yılında güncellenmiştir (35) (**Tablo 4**). TNM sisteminin BHK'lu hastalar için mükemmel bir prognostik faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (36).

Tablo 4: BHK' da TNM evrelemesi

Evre	T-Primer tümör
0	Primer tümör kanıtı yok
1	Tümör en büyük çapı ≤7 cm, böbreğe sınırlı
1a	4 cm ya da daha küçük
1b	4 cm' den büyük ama 7 cm'den küçük
2	7 cm'den büyük, böbreğe sınırlı
2a	Tümör 7 cm'den büyük, ancak en büyük boyutta 10 cm'den küçük veya eşit
2b	Tümör 10 cm'den büyük
3	Tümör major venöz damara ya da perinefrik yağ dokuya invaze ama aynı taraf adrenal dokusuna ya da Gerota fasyasına invazyonu yok
3a	Tümör makroskopik olarak böbrek ven veya onun dallarına (kas tabakası içeren) invaze ya da perinefrik yağ doku ve/veya böbrek sinüs yağ dokuya invaze ama Gerato fasya invazyonu yok
3b	Tümör makroskopik olarak diyafram altı vena kavaya invaze
3c	Tümör makroskopik olarak diyafram üstü vena kavaya invaze ya da vena kavanın duvarına invaze
4	Tümör Gerato fasyasının ötesine ya da aynı taraf adrenele invaze
	N-Lenf düğümü
X	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var
	M- Uzak metastaz
1	Uzak metastaz var

1.1.9 Prognostik faktörler

BHK'da prognostik faktörler makroskopik (TNM evreleme sistemi), mikroskopik (ISUP derecelendirme sistemi, histolojik alt tür, sarkomatoid komponent, tümör nekrozu ve mikrovasküler invazyon), klinik (belirti ve hastanın performans durumu) ve moleküler özellikler ile belirlenir (37).

1.1.9.1 TNM evresi: BHK' un TNM evreleme sisteminde yeniliklerin çoğu, tümör boyutuna odaklanmıştır. En büyük boyutu 4 cm ya da daha küçük olan tümörler pT1a olarak sınıflanmıştır ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının %90'dan fazla olduğu gösterilmiştir (38). pT2 kategorisinde ise boyutu 10 cm'den büyük tümörlerin (pT2b) boyutu 7 ila 10 cm arasında

olanlarla (pT2a) karşılaştırıldığında, uzak organ ve lenf düğümü metastazı açısından daha agresif davranış sergilediği gösterilmiştir (39).

Tümör boyutuna göre yapılan evreleme pT3'te değişmektedir. Yedinci TNM sınıflamasında, perinefrik yağ doku invazyonu ve böbrek ven invazyonu, tümör boyutundan bağımsız olarak, pT3a olarak sınıflanmıştır. Perinefrik yağ doku invazyonunun, tümör boyutu, nükleer derece ve tümör nekrozu gibi diğer prognostik faktörleri aynı olan olgularda bile kanser spesifik sağ kalım ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Daha büyük boyutlu tümörlerde perinefrik yağ doku invazyonunun daha çok görüldüğü ve aynı boyuttaki tümörlerde ise yüksek ISUP derecesi olanlarda daha sık perinefrik yağ doku invazyonu olduğu da yapılan çalışmalarda saptanmıştır (41).

Perinefrik yağ doku ve böbrek ven invazyonu için aynı evrenin önerilmesi ile ilgili veri azlığı vardır. Yapılan çalışmalarda hem böbrek ven invazyonu hem de perinefrik yağ doku invazyonunun aynı hastada birlikte olmasının belirgin olarak daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ikisinin aynı evreyi yansımasıyla ilgili tartışmalar vardır (42).

Böbrek ven invazyonu gösteren hastalarda, sadece trombüsü olan olgularla, damar duvar invazyonu olan fakat cerrahi sınırı negatif ve pozitif olan olgular arasında nüks ve kanser spesifik yaşam sürelerinde belirgin farklılıklar gösterilmiştir. Kanser nüks oranları sırasıyla %50, %33.9 ve %8.9 iken sağ kalım oranları sırasıyla %82.3, % 56.6 ve %20'dir. Böbrek ven duvar invazyonunun kanser spesifik sağ kalımda bağımsız bir prognostik faktör olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir(43).

Böbrek sinüs yağ dokusu invazyonu da evreyi pT3a yapmaktadır. Fibröz yapısı olmayan, lenf ve kan damarlarından zengin olan böbrek sinüs yağ dokusu evreleme ile ilgili büyük ilgi uyandırmaktadır (44). pT3a tümörlerde yalnızca böbrek sinüs yağ doku invazyonu olanların, yalnızca perinefrik yağ doku invazyonu olanlara göre daha agresif olduğu gösterilmiştir (45).

Aynı taraf adrenal invazyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve pT4 olarak sınıflanması gerektiği belirtilmektedir (46).

Lenf düğümü metastazı azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada lenf düğümü metastazı olan olgularda ortalama 3 yıllık sağ kalım tespit edilmiştir. Ayrıca evresi pT1-2 olan tümörlerde lenf düğümü metastazı gözlenmemiştir (47). Uzak organ metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir ve ortalama sağ kalım 10 aydır (48).

1.1.9.2 Histolojik alt tür: BHBHK ile KBHK arasında belirgin kanser spesifik sağ kalım farkları gösterilmiştir. KBHK' ların 5 yıllık sağ kalım oranları %100 iken, BHBHK'larda bu oran %84'tür. Ayrıca sınıflandırılmayan BHK ve Xp.11 translokasyon karsinomu da belirgin azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. Sınıflandırılmayan BHK'larda 5 yıllık sağ kalım oranı %46 iken, Xp.11 translokasyon karsinomunda %20'dir. Bununla birlikte en düşük sağ kalım oranının %0-5 ile toplayıcı duktus karsinomu olduğu gösterilmiştir (49).

Papiller BHK'lar ise BHBHK' lara göre daha kötü sağ kalım ile ilişkilidir. PBHK'larda, tip 1 PBHK' un 5 yıllık sağ kalım oranı %92 iken, tip 2 PBHK'un %65'tir (49).

1.1.9.3 Tümör derecesi: Yapılan çalışmalarda tümörün nükleer derecesinin, tümör evresinden sonra en önemli prognostik faktör olduğu vurgulanmaktadır. Fuhrman derecelemesi ile ilgili yapılan bir çalışmada derece 1 ve 2 tümörlerin 5 yıllık mükemmel sağ kalım gösterdiği (%96) saptanmıştır. Derece 1 ve 2 arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak derece 3 ve 4 tümörlerin belirgin olarak daha kısa sağ kalım gösterdikleri bulunmuştur. Fuhrman derece 1 ile 2 'nin ve derece 3 ile 4'ün arasında anlamlı sağ kalım bulunmamıştır. Bu nedenle derece 1 ve 2'yi düşük dereceli, derece 3 ve 4'ü yüksek dereceli olarak sınıflandırmayı öneren çalışmalar da vardır (49).

Bazı çalışmalarda, nükleol belirginliğinin, nükleer şekil ve boyutla karşılaştırıldığında çok daha anlamlı sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50).

1.1.9.4 Tümör nekrozu: Tümör nekrozunun son zamanlarda yapılan çalışmalarda prognostik önemi vurgulanmaktadır. ISUP 2012 uzlaşısı toplantısında BHK' da tümör nekrozunun tanınmasının önemi tartışılmıştır. Tümörde nekroz olup olmadığının hem makroskopik hem de mikroskopik olarak patoloji raporunda bulunması gerektiği ve nekroz boyutunun yüzde olarak patoloji raporunda yazılması gerektiğine karar verilmiştir (33). Nekroz izlenmeyen ISUP derece 1-3 ve nekroz izlenen derece 1-3 tümörler karşılaştırıldığında anlamlı bir prognostik farklılık gözlenmiştir. Ancak nekroz içeren ISUP derece 1-3 tümörlerle, <10' dan az nekroz içeren ISUP derece 4 tümörler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Aynı zamanda 10' dan az nekroz içeren ISUP derece 4 tümörler ile 10' dan fazla nekroz içeren ISUP derece 4 tümörler karşılaştırıldığında da prognostik farklılıklar gösterilmiştir (51). Mikroskopik tümör nekrozu, nekroz izlenmeyen tümörlere göre belirgin kötü prognoz ile ilişkilidir ancak tümör nekrozunun varlığı düşük ve yüksek dereceli tümörlerde bakıldığında, yüksek dereceli tümörlerde tümör nekrozu varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bu nedenle mikroskopik tümör nekrozunun bağımsız prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir (49).

1.1.9.5 Mikrovasküler invazyon: Tümör çevresi böbrek parankiminde ya da tümörün yalancı kapsülü içerisindeki küçük vasküler yapılarda izlenen tümör, mikrovasküler invazyon olarak tanımlanmıştır (33). Mikrovasküler invazyonun metastatik olmayan, lenf düğümü tutulumu olmayan BHK olgularında, nefrektomi sonrası tümör progresyonunu ön gören en önemli belirleyici olduğu bildirilmektedir (52). Ancak mikrovasküler invazyonun prognoz ve progresyon ile yakın ilişkili olduğu gösterilse de, tek başına bağımsız prognostik faktör olmadığı, tümör derecesi ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (53).

1.1.9.6 Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon: BHK olgularında her hangi bir diferansiyasyon göstermeyen derece 4 tümörler ile sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon gösteren tümörler arasında kanser spesifik sağ kalım oranları açısından belirgin fark vardır. Sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon gösteren derece 4 tümörler daha kısa sağ kalımla ilişkilidir.

Ayrıca yalnızca sarkomatoid ve yalnızca rabdoid diferansiyasyon gösteren ve diferansiyasyon göstermeyen derece 4 tümörler karşılaştırıldığında, yalnızca sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörlerde kanser spesifik sağ kalımlarda düşüş vardır. Ancak yalnızca rabdoid diferansiyasyon gösteren tümörlerde belirgin bir sağ kalım farklılığı yoktur (54).

1.1.9.7 Klinik özellikler: Paraneoplastik belirti ve semptomlar kötü sağ kalım ile koreledir. Hipoalbuminemi, kilo kaybı, anoreksi ve halsizlik düşük sağ kalım ile ilişkilidir. Bunların görülme oranları sırasıyla %19.9, %10.6 ve %19.1' dir. Kaşeksi, bu bulgulardan en az birinin görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksinin, lokalize BHK hastalarında yüksek nüks oranları ile ilişkisi gösterilmemiştir (55).

Rastlantısal saptanan tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranları, semptomatik hastalara göre çok daha iyi prognozlu ve düşük tümör derecesi ile ilişkilidir. Ayrıca rastlantısal saptanan tümörlerde nüks veya metastaz ihtimali daha azdır. Bu nedenle böbrek tümörlerinin erken teşhisi, hasta prognozu, hastalık nüksü ve tümör derecesi açısından çok önemlidir (56).

1.1.9.8 Diğer prognostik faktörler: CD133 (prominin-1), normal hematopoetik kök hücrelerden eksprese edilen bir proteindir. Son zamanlarda kanser kök hücrelerini göstermek için son derece iyi bir belirleyici olduğu; beyin, kolon, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi birçok solid organ tümörlerinde gösterilmiştir. Böbrek hücreli karsinomlarda boyanma paternine göre karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada, berrak hücreli böbrek hücreli karsinomlarda sitoplazmik CD133 pozitifliğinin, ileri tümör evresi ve agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte membranöz boyanma paterninde prognostik açıdan anlamlı bir

fark saptanmamıştır (57). Bir çalışmada ise BHK' da tümör içi mononükleer hücrelerde, programlı ölüm reseptörü (PD-1), ekspresyon artışı izlenmiştir. Berrak hücreli BHK' larda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde programlı ölüm reseptör ligandı 1 (PDL-1)' in de azalmış sağ kalım ve ileri tümör evresi ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (58, 59). PDL-2 ile ilgili prognostik açıdan anlamlı sonuç bulunmamıştır (60). LEF-1 de wnt/B-katenin yolağında görevli, tümörigenez ve birçok neoplazm progresyonuyla ilişkili bir proteindir. BHK'lar da dâhil birçok tümörde abartılı LEF-1 aktivasyonu, kanser büyümesi, migrasyonu ve invazyonuna neden olmaktadır. Bu durum hedefe yönelik tedavilerde LEF-1' in hedef alınmasına neden olmuştur (61).

1.1.10 Tedavi

Lokalize BHK için tedavi cerrahidir, tümör evresine göre radikal ya da parsiyel nefrektomi yapılacağı seçilir (62). Termal ablasyon bir diğer seçenektir. Bu yöntem ameliyat için uygun olmadığı düşünülen yaşlı ve eşlik eden başka hastalığı olan hastalarda, küçük böbrek kitlelerine sahip olgularda, çoklu tümör gelişimi için genetik yatkınlık ve bilateral tümürlü hastalarda genellikle tercih edilebilen minimal invaziv bir yaklaşımdır (62). Görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımı, rastlantısal tespit edilen küçük böbrek kitlelerinin (<4 cm) ve böbrek tümörlerinin saptanmasında artışa neden olmuştur. Daha sonra, küçük böbrek kitleleri ve düşük riskli hastalarla ilgili gereksiz tanı ve tedavi ile ilgili kaygılar ortaya çıkmış ve aktif izlemin başlanmasına yol açmıştır. Aktif izlem için küçük böbrek kitlesine sahip hastalar, yaşam beklentisi, komorbidite ve önceden var olan kronik böbrek hastalığına dayanan bir sistemle sınıflandırılmışlardır (63).

Bununla birlikte, küçük tümörler bile metastaz yapabilmektedir. (64). Bir çalışmada malign-benign ayrımı ve tümör derecesini belirlemek için önce ince iğne biyopsi yapılması araştırılmıştır. Ancak örnekleme hatası, tümör nekrozu ve özellikle tümör heterojenitesinin yanlış negatifliğe yol açtığı saptanmıştır. İnce iğne biyopsi ile eksizyon materyali arasındaki uyum ise heterojeniteden dolayı oldukça düşük saptanmıştır (65). Böbrekteki kitlenin agresif olup olmadığına karar verilmesi için böbrek biyopsisi, görüntüleme yöntemleri ve klinik nomogramlar kullanılmaktadır. Sonuç olarak nihai hedef, belirtilen yöntemlerle tümör biyolojisine karar verip, tedaviyi bireyselleştirmektir (66).

Metastatik hastalık, BHK hastalarının %30' unda tanı anında görülür. Ayrıca lokalize BHK için nefrektomi ile tedavi edilen hastaların %20-40'ında nüks geliştiği bilinmektedir (67). Maalesef BHK hastaları, bilinen kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine direnç göstermektedir (68).

Son 10 yılda, önce immünoterapinin uygulanması ve daha sonra tümörojenik (tümör proliferasyonunda etkili TGF- α , metabolik etkili Glut-1 ve CAIX ve immünsüpresyonda etkili IL-6 gibi) ve anjiojenik (VEGF, PDGF) yolaklara odaklanılan, yeni hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi BHK' un klinik sağ kalım oranlarında iyileşme sağlamıştır. Ancak bu tedavilerin iyileştirici değil yalnızca yaşam uzatıcı olduğu da gösterilmiştir. Günümüzde, metastatik BHK' u tedavi etmek için ABD ve Avrupa'da onaylanmış sekiz ilaç bulunmaktadır (69, 70).

Bunların içindeki 5 ajan VEGF'yi (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib) ya da VEGF reseptörünü (bevasizumab), ikisi mTOR inhibitörünü (temsirolimus, everolimus) ve rekombinant interlökin 2'yi hedeflemektedir. Bu ajanların her biri tümör büyümesi ile ilgili farklı reseptörleri ve yolları hedef alır (71). Hedefe yönelik tedavi çağı metastatik BHK hastalarında tedavi şeklini değiştirmiş gibi görünse de metastatik BHK da prognoz yine kötü ve 5 yıllık sağ kalım oranı %10'dur (68). Bunun nedeni, hastaların çoğunluğunun bir noktada tedavi direnci geliştirdiği yönündedir (68). Tedaviye direnç geliştirecek üç mekanizma tanımlanmıştır; bunlar; (a) ilaç bağlanmasını önleyen hedef proteinlerin yapısal değişiklikleriyle sonuçlanan genetik modifikasyon; (b) kanser hücrelerinin ilaç tarafından hedeflenmeyen alternatif sinyal yollarını etkilemesi ve (c) kanser hücrelerinin ilaç kaynaklı inhibisyonu atlatmak için ilaç hedefli protein üretimini upregüle edebilmesidir (68).

Böbrek tümörlerinde evreden sonra önemli prognostik faktör, tümörün histolojik derecesidir. Tümör derecelemesinde kullanılan Fuhrman derecesinin, kriterleri subjektif, uygulaması zor ve gözlemciler arası uyumu düşüktür. Günümüzde kullanılan WHO/ISUP dereceleme sisteminin kriterleri daha objektif olup nükleol belirginliğine dayalıdır. Ancak diğer solid organ tümörlerinde olduğu gibi, BHBHK'larda da aynı tümör içerisinde birden fazla tümör derecesi bulunabilmektedir (72, 73). Tümörlerin birden fazla derece içermesi, sağlıklı derecelemeyle etkileyebilen olumsuz bir faktördür. Böbrek hücreli BHK'larda en yaygın tümör derecesi yanı sıra fokal alanlarda atipisi daha yüksek hücreler görmek az rastlanan bir bulgu değildir. Ancak, tümörün yüksek dereceli olarak kabul edilebilmesi için gereken eşik değer henüz tanımlanmamıştır (74).

İdeal bir dereceleme sistemi objektif kriterlere sahip, uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmalıdır. Şimdiye kadar BHBHK'larda tümör heterojenitesi göz önünde bulundurularak yapılan bir dereceleme sistemi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, BHBHK'larda, tümör içerisindeki farklı tümör derecelerini de göz önüne alarak yeni bir dereceleme sistemi oluşturmak, uygulanabilir ve tekrarlanabilirliğini ve prognostik faktörler üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2 MATERYAL METOD

2.1 Hasta Seçimi ve Klinikopatolojik Parametreler:

Bu çalışmaya 2000-2013 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı almış ve tedavi edilmiş 185 berrak hücreli böbrek hücreli karsinomu olgusu dahil edilmiştir. Hastalara cerrahi eksizyon tedavisi uygulanmıştır. Hastalara ait demografik özellikler, tümör Fuhrman derecesi, tümör boyutu, mikrovasküler invazyon (MVI) varlığı, patolojik tümör evresi, operasyon türü, uzak metastaz varlığı hasta kayıtlarından ve patoloji raporlarından elde edilmiştir.

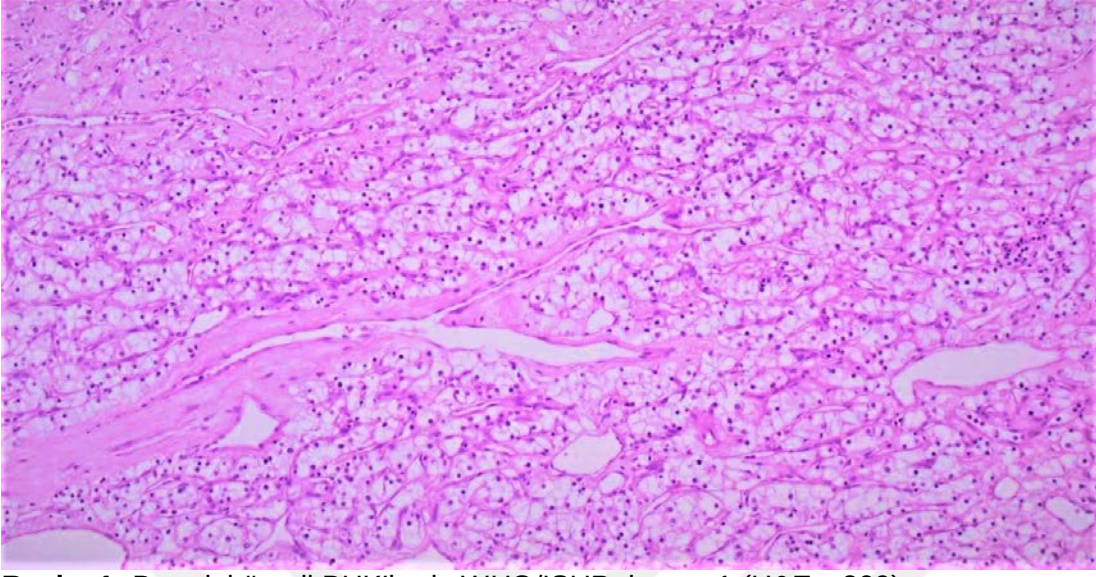
Papiller ve kromofob böbrek hücreli karsinomlar ve diğer böbrek tümör alt tipleri bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.2 Histopatolojik Değerlendirme:

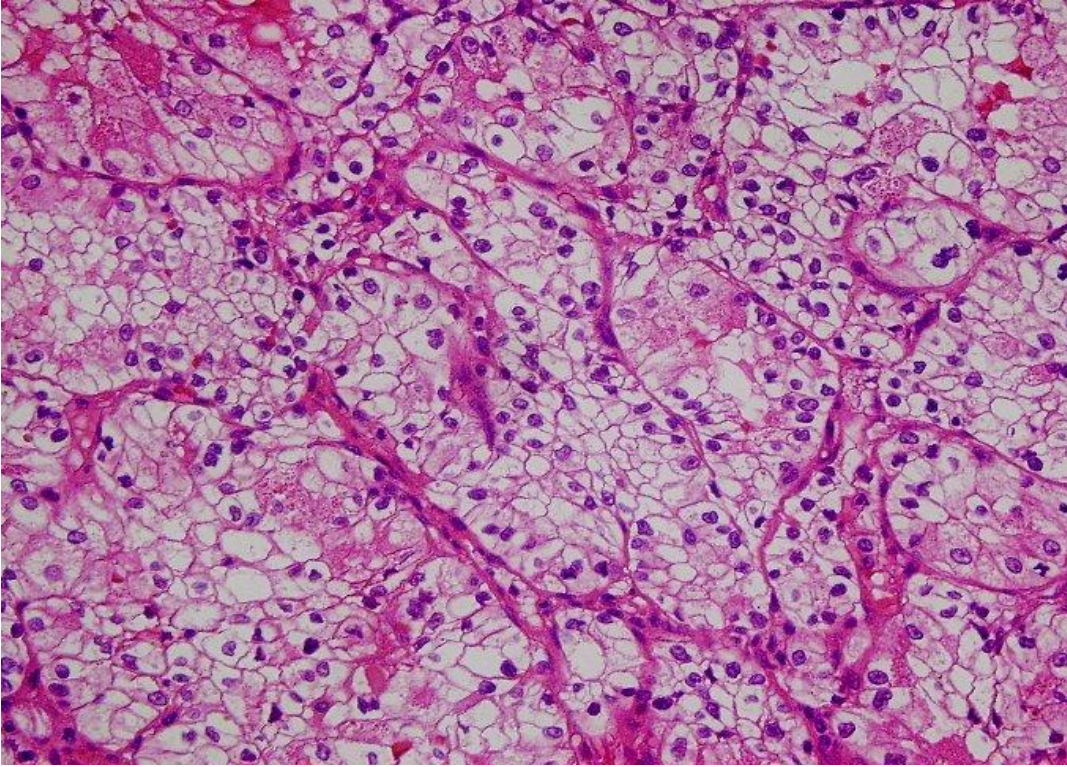
Her olguya ait, arşivimizde bulunan 4 µm kalınlığında hazırlanmış Hematoksilin&Eozin (H&E) boyalı preparatlarda, bir üropatolog (BT) ve bir TUÖ (SŞ) tarafından, başlangıçtaki tümör Fuhrman derecesine bakılmadan, güncel WHO/ISUP derecelemesi yapılmıştır. Bu dereceleme sistemine göre; x400 büyütmede nükleollerin bazofilik olduğu ve görünmediği olgular derece 1 (**Resim 1**), nükleollerin x400'lük büyütmede eozinofilik olarak görüldüğü ama x100'lük büyütmede göze çarpmadığı olgular derece 2 (**Resim 2**), x100'lük büyütmede nükleollerin eozinofilik şekilde belirgin görünür olduğu tümörler ise derece 3 (**Resim 3**) olarak değerlendirilmiştir. Sarkomatoid (**Resim 4a**) veya rabdoid (**Resim 4b**) farklılaşması olan veya tümör dev hücrelerini (**Resim 4c**) içeren ya da kromatin kümelenmesi ile aşırı nükleer pleomorfizm gösteren tümörler ise derece 4 olarak kabul edilmiştir. Değerlendirme öncesinde, WHO/ISUP derece 1, 2, 3 ve 4'ü temsil eden olgular, literatürde tanımlanan kriterlere (75) göre gözlemciler tarafından birlikte değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme tümör heterojenitesi göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Bir ya da birden fazla derece içeren tümörlerde uygulanacak kombine dereceleme için Gleason dereceleme sisteminin kriterleri esas alınmıştır (76). Bu dereceleme sistemine göre tümör içerisinde en yaygın bulunan derece primer, ikinci en yaygın bulunan derece ise sekonder olarak kabul edilmiştir. (İkinci en yaygın görülen tümör derecesi oranının % 5 olması durumunda sekonder derece olarak kabul edilmiştir).

Ayrıca 2'den fazla dereceye sahip tümörlerde, en yaygın bulunan derece primer, en yüksek dereceli tümör alanı, bir küçük büyütme alanını doldurması durumunda sekonder

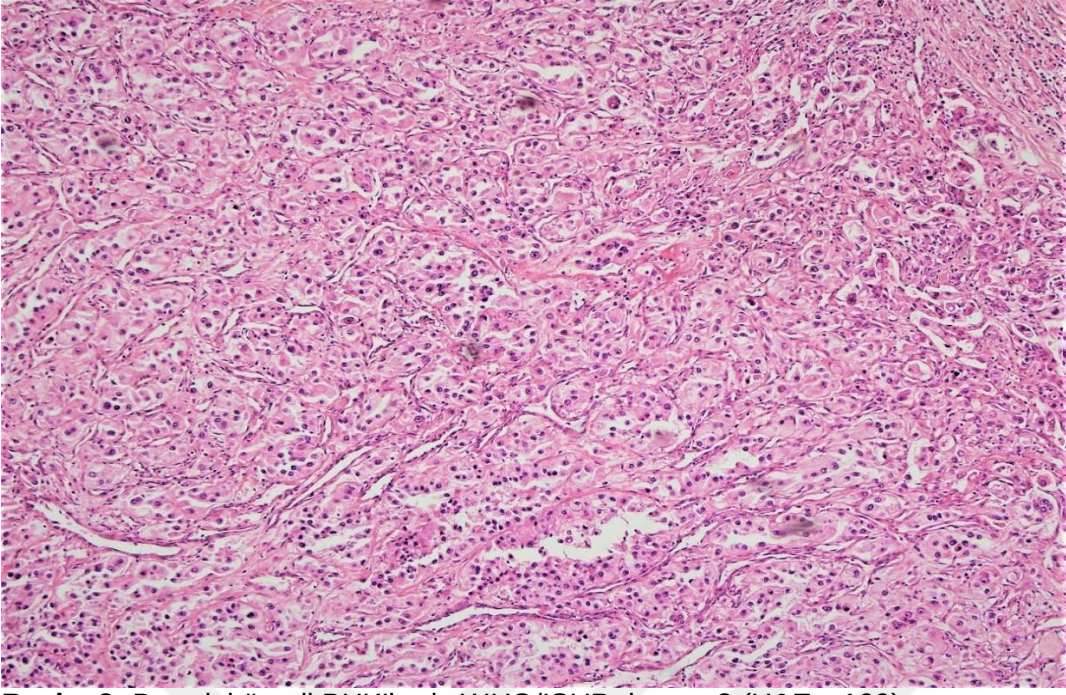
derece olarak kabul edilmiştir(77). Bu durumda derecesi düşük olan tümör göz ardı edilerek derecelemeye dahil edilmemiştir.



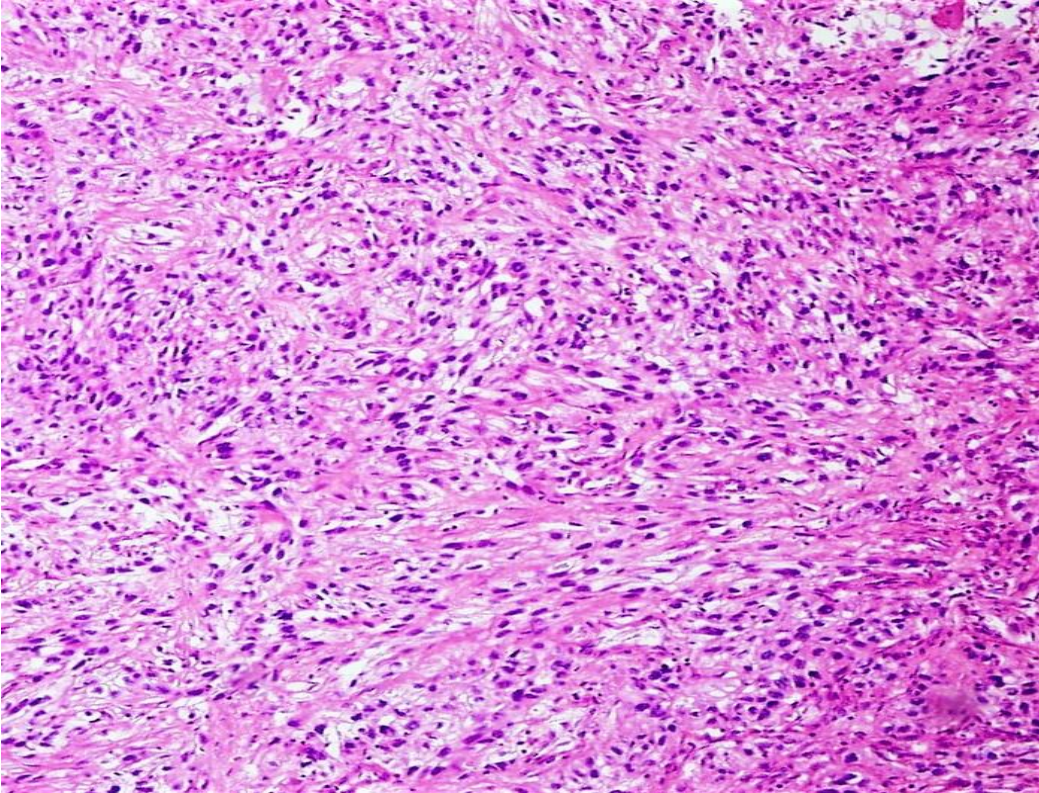
Resim 1: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 1 (H&E, x200)



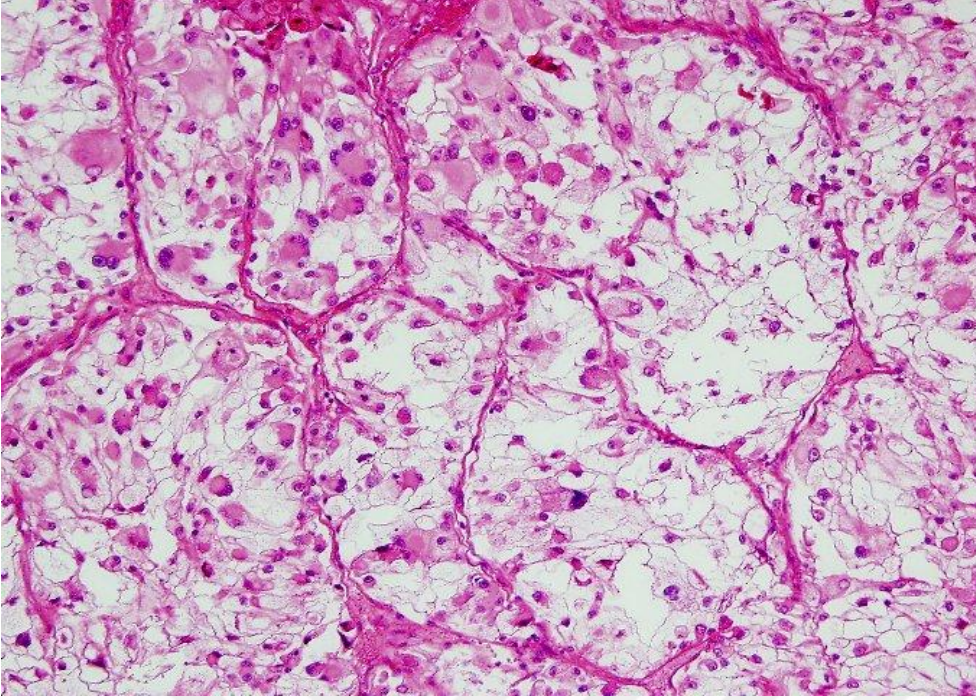
Resim 2: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 2 (H&E, x200)



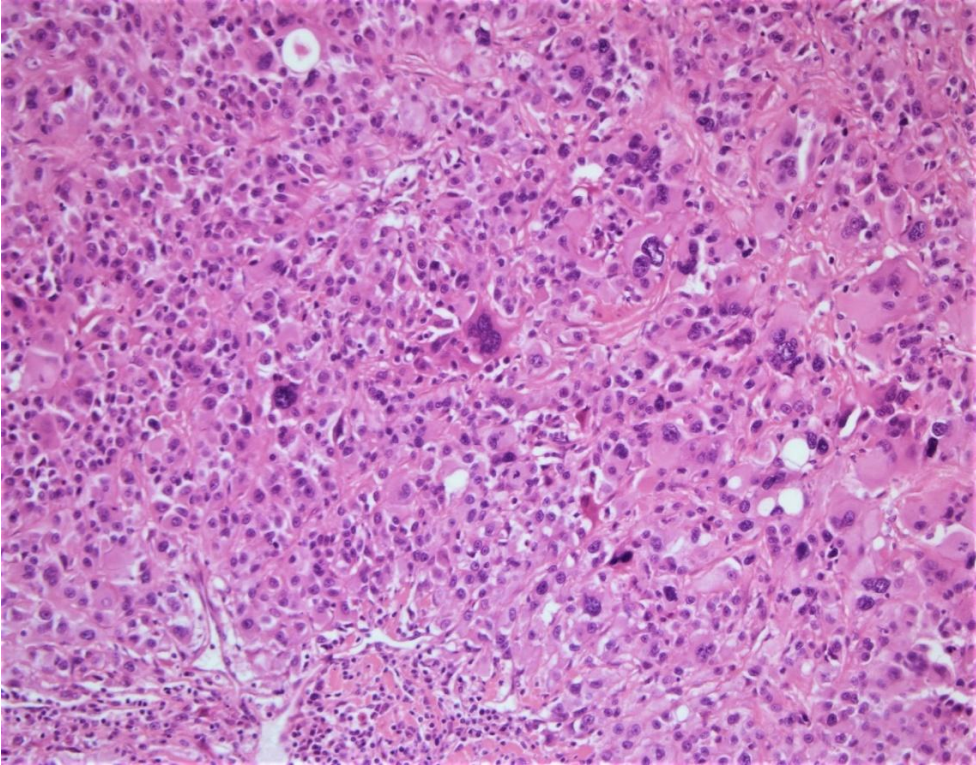
Resim 3: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 3 (H&E, x100)



Resim 4a: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 4, sarkomatoid ayrışma (H&E, x200)



Resim 4b: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 4 rabdoid ayrışma (H&E, x100)

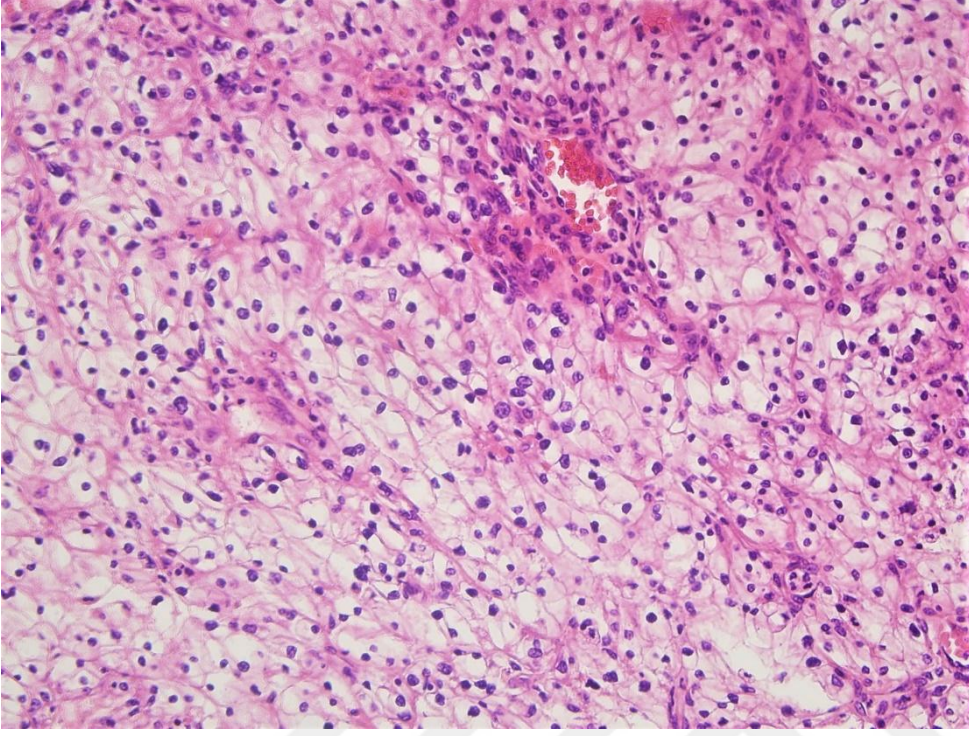


Resim 4c: Berrak hücreli BHK'larda WHO/ISUP derece 4, tümör dev hücresi (H&E, x200)

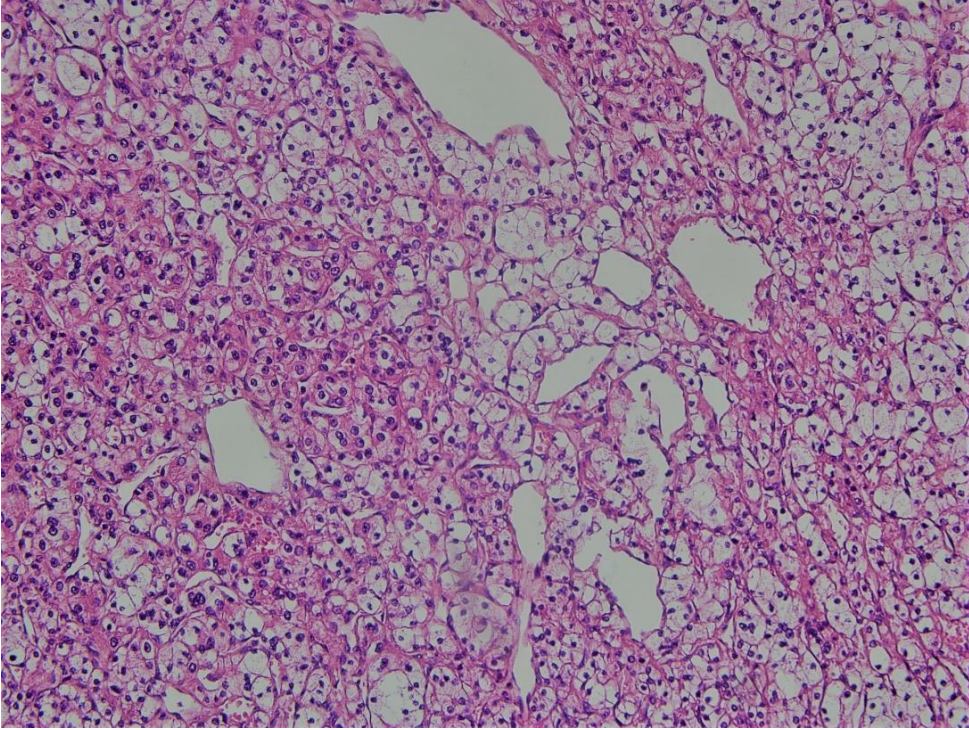
Gözlemci ve gözlemciler arasındaki uyum rastgele seçilen 25 olgu ile değerlendirilmiştir. Gözlemci-gözlemciler arası uyum için, ilk değerlendirmeden en az 4 hafta sonra ikinci değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen kombine WHO/ISUP dereceleri, kombine derece skoruna göre düşük, orta ve yüksek olacak şekilde gruplandırılmıştır.

Kombine WHO/ISUP derece skoru 2-4 (1+1/ 1+2/ 2+1/2+2) (**Resim 5**) olan tümörler düşük, 5 (2+3/3+2) (**Resim 6**) olanlar orta ve 6, 7, 8 (3+3/ 2+4/ 4+2/ 3+4/ 4+3/ 4+4) (**Resim 7**) olan tümörler yüksek dereceli olarak gruplandırılmıştır.

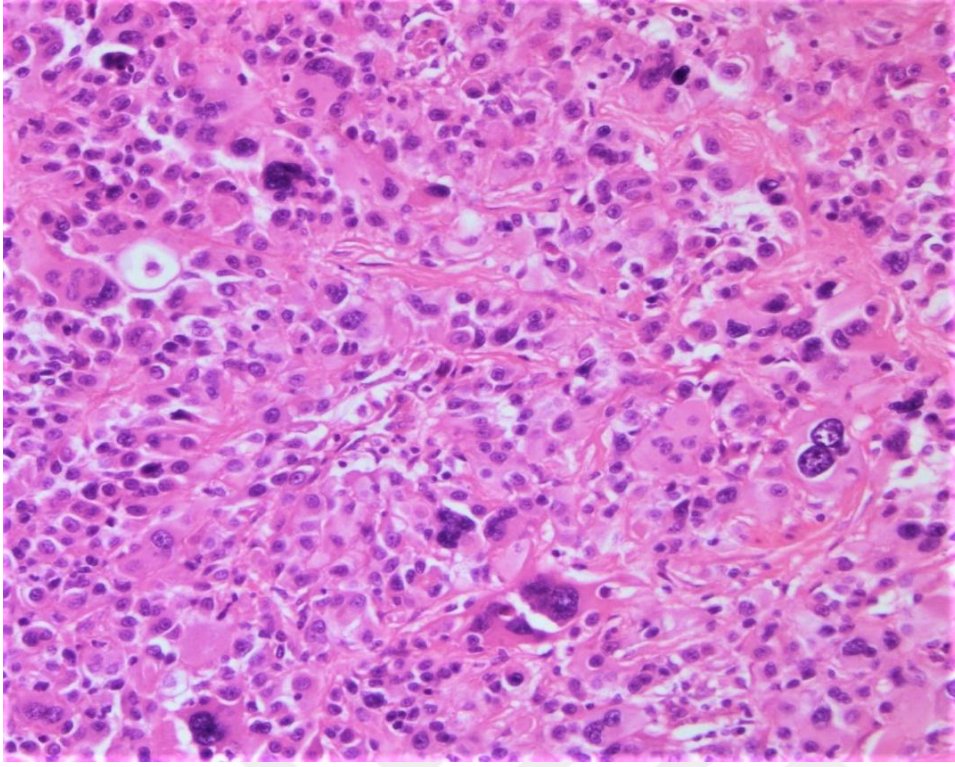
Ayrıca tümördeki nekroz varlığına da tümör derecesiyle ilişkisini belirlemek amacıyla bakılmıştır.



Resim 5: Berrak hücreli BHK'larda kombine derece skoru 2+1 (H&E, x200)



Resim 6: Berrak hücreli BHK'larda kombine derece skoru 3+2 (H&E, x200)



Resim 7: Berrak hücreli BHK'larda kombine derece skoru 3+4 (H&E, x200)

2.3 İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 22,0 programı ile bilgisayarda yapılmıştır. Tüm hastaların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin yüzde değerler alınmıştır. Kombine WHO/ISUP derecelerinin arasında, cinsiyet, tümör boyutu, patolojik tümör evresi, nekroz, MVI, metastaz ve ölüm açısından fark olup olmadığı Pearson ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçlarına göre p değeri 0.05'e eşit veya küçük olasılık katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemi ve WHO/ISUP dereceleme sistemi arasında korelasyon Kendall's tau b testi ile değerlendirilmiştir.

Gözlemci ve gözlemciler arasındaki uyum kappa istatistik testi ile değerlendirilmiş olup kappa değerleri: hafif uyum $| < 0.40$; iyi uyum $| = 0.40-0.75$; mükemmel uyum $| > 0.75$ olacak şekilde kabul edilmiştir (78, 79).

3. BULGULAR

Çalışmaya dâhil ettiğimiz 185 olgunun, 117 (%63.2)' si erkek, 68 (%36.8)' i kadındır. Ortalama hasta yaşı 59.6'dır (minimum 27, maksimum 87). 146 olgu radikal, 39 olgu parsiyel nefrektomi ile tedavi edilmiştir. En düşük tümör boyutu 1.2, en yüksek 18 cm'dir (ortalama 5.692 cm). 34 olguda mikrovasküler invazyon, 38 olguda uzak organ metastazı saptanırken, 54 olgunun ölmüş olduğu saptanmıştır. Tümör evreleme sistemine göre; T1 evresinde 120 olgu, T2 evresinde 25 olgu, T3 evresinde 29 olgu ve T4 evresinde 1 olgu saptanmıştır.

Erkeklerde kadınlara göre oransal olarak daha fazla ölüm ve metastaz saptanmış olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.197$ ve $p=0.283$).

Mikrovasküler invazyonu olan 34 hastanın 18'inde (%52.9) ölüm görülürken, MVI olmayan 151 hastanın 36'sında (%23.8) ölüm saptanmıştır. Mikrovasküler invazyonu olanlarda, olmayanlara göre ölüm sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.001$). Benzer şekilde MVI olan 13 olguda (%38.2) metastaz saptanırken, MVI olmayan 25 olguda (%16.7) metastaz saptanmıştır. Mikrovasküler invazyonu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede metastaz oranları tespit edilmiştir ($p<0.005$).

WHO/ISUP dereceleme sistemi ile MVI, tümör boyutu ve patolojik tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p değerleri, 0.006, <0.001 ve <0.001). Buna göre WHO/ISUP derecesi arttıkça MVI, tümör boyutu ve patolojik tümör evresi de artmaktadır. Takipleri sırasında ölen olgularda ortalama tümör boyutu 6.4 cm, hasta yaşı 64.6'dır. Tümör boyutu, hasta yaşı ve WHO/ISUP derecesi ile ölüm arasındaki istatistiksel analiz sonuçları da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.042, <0.001 ve <0.001). Benzer şekilde tümör boyutu, hasta yaşı ve WHO/ISUP derecesi metastaz ile karşılaştırıldığında ise, metastaz saptanan olgularda ortalama tümör boyutu 7.5, hasta yaşı 62.1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak hasta yaşı haricinde anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla <0.001 , 0.142 ve <0.001).

Kombine WHO/ISUP ve WHO/ISUP dereceleme sistemi arasında Kendall's tau b korelasyon testine göre r değeri 0.76 olarak saptanmıştır. Buna göre iki dereceleme sistemi arasında güçlüye yakın bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre gözlemciler arasında toplam 4 vakada uyumsuzluk saptanmıştır. Bu vakalardan 3 olguyu üropatolog 2+3 olarak değerlendirirken, TUÖ 2 olguyu 2+2, 1 olguyu 2+1 olarak değerlendirmiştir. Diğer olguda ise üropatolog 2+2 olarak değerlendirirken, TUÖ 2+3 olarak değerlendirmiştir. İlk değerlendirmede iki gözlemci arasındaki uyum "iyi" bulunmuştur ($\kappa=0.603$). İkinci değerlendirmede toplam 3 olguda farklılık gözlenmiştir. Bu olguları üropatolog 2+3 olarak değerlendirirken, TUÖ 1 olguyu 2+1, 2 olguyu 2+2 olarak değerlendirmiştir. Gözlemciler arasındaki uyum "iyi" bulunmuştur ($\kappa=0.679$). Gözlemciler arasında yüksek dereceli tümörlerde uyumsuzluk saptanmamıştır.

Gözlemcinin kendi içindeki uyumuna baktığımızda ise, üropatoloğun değerlendirmesinde 3 olguda farklılık saptanmıştır. Birinci olgu ilk değerlendirmede 2+1 iken ikincide 1+2, 2. olgu ilk değerlendirmede 2+3 iken ikincide 3+2, 3. olgu ise ilk değerlendirmede 3+4 iken ikincide 3+3 olarak değerlendirilmiştir. Bu farklılıklar kombine derece skor grubunu değiştirmemektedir. Kombine derece skor grubu açısından üropatoloğun kendi içindeki uyumu "mükemmel saptanmıştır. Tıpta uzmanlık öğrencisinin kendi içindeki uyumuna baktığımızda, toplam 4 olguda değişiklik saptanmıştır. İlk değerlendirmede, 2 olguya 2+2, diğer 2 olguya 2+1 olarak değerlendirirken, ikinci

değerlendirmede 4 olguyu da 2+3 olarak değerlendirmiştir. Üropatoloğun kendi içindeki uyumu “mükemmel” ($\kappa = 1.00$), TUÖ'nin kendi içindeki uyumu “iyi” ($\kappa = 0.630$) bulunmuştur.

Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre, 185 olgunun, 16'sı 1+1; 15'i 2+2; 8'i 3+3 olmak üzere toplam 39 olgunun (%21) aynı dereceye sahip olduğu, geri kalan 146 (%79) olgunun birden fazla derece içerdiği saptanmıştır (**Tablo 5**). 146 olgunun 131'i 2 farklı derece, 15'i ise 3 farklı derece içermektedir. Kombine WHO/ISUP dereceleme sisteminde, kombine derece skor grubu düşük olguların, 16'sı 1+1, 13'ü 1+2, 27'si 2+1, 15'i 2+2 olarak değerlendirilmiştir. Orta dereceli olguların, 40'ı 2+3, 45'i 3+2' dir. Yüksek dereceli olguların 2'si 2+4, 3'ü 4+2, 8'i 3+3, 12'si 3+4 ve 4'ü 4+3 olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 71 olgunun düşük, 85 olgunun orta, 30 olgunun ise yüksek dereceli olduğu saptanmıştır.

Tablo 5: Kombine WHO/ISUP derecelemesi ve kombine derece skor grupları

Primer derece	Sekonder derece	Kombine derece skoru	Sayı	Kombine derece skor grupları
1	1	2	16	Düşük
1	2	3	13	Düşük
2	1	3	27	Düşük
2	2	4	15	Düşük
2	3	5	40	Orta
3	2	5	45	Orta
3	3	6	8	Yüksek
4	2	6	3	Yüksek
2	4	6	2	Yüksek
3	4	7	12	Yüksek
4	3	7	4	Yüksek

Kombine WHO/ISUP dereceleme sisteminde, kadın hastalardan 20'si (%29.4) düşük dereceli, 30'u orta dereceli (%44.1), 18'i (%26.5) yüksek dereceli; erkek hastalarda ise 16'sı (%13.7) düşük, 58'i orta (%48.7), 44'ü (%37.6) yüksek derecelidir. Tanı anında erkek hastalar anlamlı olarak daha yüksek derecelidir ($p=0.027$).

Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemi ile ölüm, metastaz ve MVI arasında istatistiksek olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.011$). Buna göre kombine derece skoru arttıkça ölüm, metastaz ve MVI oranları da artmaktadır (**Tablo 6-7**).

Tablo 6: Kombine derece skor grupları, ölüm ve metastaz ilişkisi

			Metastaz		Ölüm	
			Yok	Var	Yok	Var
Kombine derece skor grupları	Düşük dereceli (1-4)	Sayı	35	1	33	3
	Orta dereceli (5)	Sayı	70	16	63	24
	Yüksek dereceli (6-8)	Sayı	41	21	35	27
Toplam		Sayı	146	38	131	54
Ki kare test sırasıyla; p=0.001, p=0.001						

Tablo 7: Kombine derece skor grupları ve MVI ilişkisi

			MVI	
			Yok	Var
Kombine derece skor grupları	Düşük dereceli (1-4)	Sayı	34	2
	Orta dereceli (5)	Sayı	73	14
	Yüksek dereceli (6-8)	Sayı	44	18
Toplam		Sayı	151	34
Ki kare test, p=0.011				

Patolojik Tümör evresi 1 olan olguların, 28'i düşük, 62'si orta, 30'u yüksek dereceli; evre 3 tümörlerin ise 2'si düşük, 12'si orta, 25'i yüksek derecelidir. Sonuç olarak Kombine WHO/ISUP derecesi yüksek tümörlerin, daha ileri tümör evresinde olduğu saptanmıştır (p<0.001).

Olguların tümör çapı 1.2 cm ile 18 cm arasında değişmekte olup düşük dereceli tümörlerde ortalama tümör boyutu 4.5 cm, orta dereceli tümörlerde 5.2, yüksek dereceli tümörlerde ise 7.1'dir. Tümör derecesi ile tümör boyutu arasında istatistiksel anlamlı fark vardır (p<0.001) (**Tablo 8**).

Tablo 8: Kombine derece skor grupları ve ortalama tümör boyutu

		Ortalama tümör boyutu
Kombine derece skor grupları	Düşük dereceli (2-4)	4.5 cm
	Orta dereceli (5)	5.2 cm
	Yüksek dereceli (6-8)	7.1 cm
<0.001		Ki kare test, p

Nekroz saptanan 42 olgunun 30'u (%71) yüksek dereceli, nekroz saptanmayan 143 olgunun 32'si (%22.4) yüksek derecelidir. Nekroz ile tümör derecesi arasında istatistiksek olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.001$) (**Tablo: 9**).

Tablo 9: Kombine derece skor grupları ve nekroz ilişkisi

			Nekroz	
			Yok	Var
Kombine derece skor grupları	Düşük dereceli (2-4)	Sayı	33	3
	Orta dereceli (5)	Sayı	78	9
	Yüksek dereceli (6-8)	Sayı	32	30
Toplam		Sayı	143	42
Ki kare test, $p<0.001$				

WHO/ISUP dereceleme sistemine göre; 22 olgu derece 1, 77 olgu derece 2, 67 olgu derece 3 ve 19 olgu derece 4 olarak değerlendirilmiştir. WHO/ISUP dereceleme sistemine göre derece 1 tümörlerin ($n=22$) Kombine WHO/ISUP derece sistemine göre 18'i düşük 4'ü orta; derece 2 tümörlerin ($n=77$) 13'ü düşük, 56'sı orta, 8'i yüksek; derece 3 tümörlerin ($n=67$) 5'i düşük, 21'i orta, 41'i yüksek; derece 4 tümörlerin ($n=19$) 6'sı orta, 13'ü yüksek dereceli olarak saptanmıştır (**Tablo: 10**).

Tablo 10: WHO/ISUP ve Kombine derece skor grupları

WHO/ISUP	Kombine derece skor grupları		
	Düşük dereceli	Orta dereceli	Yüksek dereceli
1 ($n=22$)	18	4	0
2 ($n=77$)	13	56	8
3 ($n=67$)	5	21	41
4 ($n=19$)	0	6	13
Toplam 185	36	87	62

4. TARTIŞMA

Böbrek hücreli karsinomlar, insanda böbreğin en sık görülen malignitesidir. Tanı konma sıklıkları son yıllarda artmaktadır. Bununla birlikte yaşam süreleri de uzamaktadır (80). Berrak hücreli BHK'lar ise en sık görülen böbrek hücreli karsinomu olup, tüm böbrek hücreli karsinomların %60-70'ini oluşturmaktadır (81).

Böbrek hücreli karsinom, kadınlara oranla erkeklerde daha çok görülmektedir. Onishi ve ark.'larının çalışmasında, cinsiyetin böbrek hücreli karsinom için prognostik açıdan önemi araştırılmıştır. Sonuçta BHBHK'larda sağ kalımın kadınlarda belirgin derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (82). Rampersaud ve ark.'larının çalışmasında da böbrek hücreli karsinomu olan kadınlarda, erkeklere göre daha düşük derece ve evre, daha az metastaz olduğu görülmüştür. Ancak bunun daha genç yaştakilerde anlamlı olduğu, ileri yaş kadınların erkekler ile benzer oranlara sahip oldukları gösterilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da erkeklerde daha çok metastaz ve ölüm görülmesine karşın, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aziz ve ark.'larının yaptığı çalışmada genç hastalarda (< 40 yaş), tümörün organa sınırlı olduğu, tümör boyutunun daha küçük olduğu ve kromofob BHK histolojik alt türün daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Genç hastalarda tümör nedeni ölümlerin, yaşlı hastalara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (84). Hupe ve ark.'larının çalışmasında ise 63 yaşın üstündeki kişilerde metastaz ve kansere bağlı ölüm oranlarının daha çok olduğu, yaşın metastaz ve sağ kalım açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (85). Başka bir çalışmada ise 40 yaş altındaki ve üstündeki BHK olgularında 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %85 ve %84 olarak benzer bulunmuştur (86).

İleri evre ve metastatik BHK olgularında, genç ve yaşlı hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirildiği, Zhang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, genç hastaların tedaviye yanıtlarının daha düşük olduğu ve prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (87). Ölüm ve metastazın hasta yaşı ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, hasta yaşı arttıkça ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak metastaz ve hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Böbrek hücreli karsinomlarda hasta yaşının prognoza etkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Mikrovasküler invazyonun BHK'larda prognostik açıdan önemi de tartışmalıdır. Belsante ve ark.'larının 419 organa sınırlı BHK olgularında geriye yönelik yaptığı çalışmada, metastatik olmayan BHK olgularında mikrovasküler invazyonun kansere bağlı ve hastaliksız sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve patoloji raporlarında yer alması gerektiği vurgulanmıştır (88). Başka bir çalışmada ise kansere bağlı sağ kalım ve metastaz riski açısından mikrovasküler invazyonun tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunduğu, ancak diğer prognostik parametrelerle birlikte çok değişkenli analizlerde sağ kalım ve metastaz açısından anlamlı olmadığı gösterilmiştir (89). Bu çalışmada da mikrovasküler olanlarda, olmayanlara göre metastaz ve ölüm sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tümör nekrozunun da BHBHK'lar için prognostik önemi olduğu artık bilinmektedir. Bir çalışmada nekroz varlığının, ileri tümör evresi, lenf düğümü tutulumu, metastaz, yüksek tümör derecesi ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (90). Ayrıca 2445 BHBHK olgusu ile yapılan daha geniş serili bir çalışmada, tümör evresi, boyutu ve derecesi aynı olan olgular arasında tümör nekrozu izlenen olgularda sağ kalım açısından belirgin fark saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda ise tümör nekrozu bulunan olgularda kombine derecesi skorunun daha yüksek, mikrovasküler invazyon, ölüm ve metastaz daha sık olduğu saptanmıştır.

Böbrek hücreli karsinomlar için en önemli prognostik parametrenin tümör evresi olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ficarra ve ark.'larının yaptığı çalışmada T evresinin 5 yıllık sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. 5 yıllık sağ kalım oranları evre 1 tümörlerde %94, evre 2 tümörlerde %89.7, evre 3 tümörlerde 63.4 ve evre 4 tümörlerde %28 olduğu gösterilmiştir (92). Tsuia ve ark.'larının 643 olgu ile yaptığı çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranlarının, evre 1'den evre 4'e kadar sırasıyla, %91, %74, %67 ve %32 olduğu gösterilmiştir

(93). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde patolojik T evresi arttıkça ölüm ve metastaz oranlarının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir.

Tümörün histolojik derecesi, evreden sonraki en önemli prognostik faktördür. Birçok çalışma Fuhrman derecesinin sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir (77, 94). Fuhrman dereceleme sistemi, tümör hücrelerinin nükleer özelliklerine dayalı bir sistemdir. Nükleer boyut ölçümü, derecelemenin objektifliğini destekler gibi görünse de patoloğların nükleer boyutu, nükleol belirginliğinde yaparak tahminen belirlediği gösterilmiştir (95, 96). Ayrıca Fuhrman derecelemesi yapılırken belirlenen 3 parametrenin (nükleer boyut, nükleol belirginliği ve nükleer düzensizlik) her zaman birbirine paralel olmadığı ve aynı tümör içinde farklı özellikler bulunduğu zaman derecelemenin sağlıklı olmadığı belirtilmektedir (97, 98). Birçok çalışmada konvansiyonel 4'lü dereceleme sistemi yerine, 2'li ve 3'lü modifiye Fuhrman dereceleme sistemleri araştırılmıştır. 431 BHBHK olgusu ile yapılan bir çalışmada, içinde konvansiyonel Fuhrman dereceleme sistemi de olan 3 sistem karşılaştırılmıştır. Bu dereceleme sistemlerinden birinde, Fuhrman derece 1 ve 2'yi aynı, 3 ve 4'ü aynı gruba (1+2/3+4 olacak şekilde) alarak 2'li dereceleme sistemi ve derece 1 ve 2'yi ayrı, derece 3 ve 4'ü aynı gruba alarak yapılan (1/2/3+4 olacak şekilde) 3'lü dereceleme sistemi yapılmıştır. Fuhrman ile ilgili 3 dereceleme sistemi sağ kalım açısından karşılaştırılmıştır. Bunların içinden yalnızca 3'lü dereceleme sistemi (1/2/3+4), çok yönlü analizlerde, hastaliksız sağ kalımı öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (99). Qayyum ve ark.'ları ise 237 BHBHK'lar olgusu ile yaptıkları çalışmada Fuhrman dereceleme sistemini modifiye ederek, prognozu öngörmedeki farklılıkları araştırmıştır. 5 farklı modifiye Fuhrman dereceleme sistemini karşılaştırmışlardır. Bu dereceleme sistemlerinde dereceleri 1+2/3+4, 1/ 2+3+4, 1+2+3/4, 1/2/3+4 ve 1+2/3/4 olacak şekilde gruplandırılmıştır. Bu sistemler arasında yalnızca derece 1 ve 2'yi aynı, 3 ve 4'ü ayrı gruplandıkları (1+2/3/4 şeklindeki) sistem, kanser spesifik sağ kalım için anlamlı bulunmuştur. Ayrıca derece 1, 2 ve 3'ü aynı, derece 4 'ü ayrı (1+2+3/4) olarak gruplandıkları sistem ise patolojik T evresini ön görme açısından anlamlı bulunmuştur (100). Fuhrman'ın kendi orijinal çalışmasında da, olguların çoğunluğunu oluşturan derece 2 ve 3 tümörler gruplandırılıp derece 1 tümörler ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta derece 1 tümörlerin çok daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (32).

Çalışmamızda, kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre kombine derece skoru 2-4 (1+1/1+2/2+1/2+2) olan tümörler düşük dereceli, kombine derece skoru 5 olan (2+3/ 3+2) tümörleri orta dereceli olarak gruplandırdık. WHO/ISUP derece 4 tümörler belirgin olarak kötü prognozla ilişkili olduğu için kombine derece skoru 2+4 ya da 4+2 olan tümörleri de yüksek dereceli olarak değerlendirdik. Kombine derece skoru 3+3 olan tümörlerde metastaz, MVI, nekroz ve ölüm oranının fazla olması nedeniyle yüksek dereceli gruba dahil ettik. Bu şekilde yaptığımız 3'lü dereceleme sisteminde, kombine derece skor grupları arasında metastaz, ölüm, MVI, tümör evresi, nekroz açısından anlamlı farklılıklar saptadık. Kombine derece skor grubu düşük ve orta dereceli tümörlerde tümör boyutu açısından anlamlı bir fark saptanmamış olsa da yüksek dereceli tümörlerin belirgin olarak daha büyük boyutlu tümörler olduğunu tespit ettik.

Birçok çalışmada Fuhrman derecelemesinin uygulama zorluğu ve patoloğlar arası uyumun düşük olduğu kanıtlanmıştır (72, 73, 101, 102).

Ficarra ve ark.'larını 388 BHK olgusu ile yaptığı çalışmada, üropatoloji alanında uzman bir patoloğ, olguları orijinal raporda yazan derecesine bakmadan yeniden değerlendirmiştir. Orijinal patoloji raporlarında olguların 111'i (%28.6) derece 1, 141'i (%36.3) derece 2, 108'i (%27.8) derece 3, 28'i (7.3) derece 4'tür. Patoloğ yeniden değerlendirme yaptığında, olguların 49'unu (%12.6) derece 1, 138'ini (%35.8) derece 2, 150'sini (%38.7) derece 3 ve 51'ini (%13.1)'derece 4 olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada iki dereceleme arasındaki uyum "orta" bulunmuştur (İ değeri 0,44). Bu çalışmada uyumsuzluğun daha çok derece 1 ve 2 tümörlerden kaynaklandığı gösterilmiştir (103).

Fuhrman dereceleme sistemi üzerinden yapılan, 3 araştırmacının dahil olduğu bir çalışmada ise araştırmacıların arasındaki uyum değerlendirilmiştir. Konvansiyonel 4'lü sistemde araştırmacılar arasındaki uyum "düşük-orta" ($\kappa = 0.22$) bulunmuştur. Derece 1 ve 2'yi aynı, derece 3 ve 4 'ü ayrı gruplandırarak yaptıkları 3'lü dereceleme sisteminde (1+2/3/4), 3 patoloğ arasındaki uyumun biraz daha iyi olduğu bulunmuştur ($\kappa = 0.34$). Ancak en tatmin edici sonucu derece 1 ve 2'yi aynı, derece 3 ve 4'ü aynı (1+2/3+4) gruplandırarak yaptıkları 2'li sistemde elde etmişlerdir ($\kappa = 0.44$) (73).

Al-Aynati ve arkadaşlarının yaptığı, 4 patoloğ arasındaki uyumun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, 110 BHBHK olgusu yeniden değerlendirilmiştir. Konvasiyonel Fuhrman dereceleme sistemine göre gözlemciler arası ve gözlemcilerin kendi içindeki uyumu "orta" ($\kappa = 0.29$ ve $\kappa = 0.45$ sırasıyla) olarak bulunmuştur. Derece 1 ve 2'yi düşük, derece 3 ve 4 'ü yüksek olarak gruplandırdıkları 2'li modifiye Fuhrman dereceleme sisteminde ise gözlemcilerin kendi aralarındaki uyum "orta" ($\kappa = 0.45$) olarak saptanırken gözlemcilerin kendi içindeki uyumu ise "iyi" olarak ($\kappa = 0.53$) bulunmuştur (96).

Gözlemciler arasındaki uyumun düşük olmasının nedenleri arasında tümör heterojenitesi başta olmak üzere, uygun olmayan doku fiksasyonu ve tümör derecesini yükseltirken olması gereken standart bir eşik değerin bulunmaması gibi nedenler gösterilmektedir (102).

Günümüzde kullanılan WHO/ISUP dereceleme sistemi, Fuhrman dereceleme sistemine göre daha objektif verilere dayansa da, BHBHK' ların heterojen tümörler olması nedeniyle yine de gözlemciler arasındaki uyumsuzluk sorununun devam edebileceğini düşünüyoruz. Bunun en önemli nedeni, birçok çalışmada da gösterilmiş olan, tümörlerin birden çok dereceyi bir arada bulunduruyor olması olabilir. Bir çalışmada Al-Aynati ve arkadaşları, 99 BHK olgularının %53'ünde birden çok tümör derecesinin birliktelik gösterdiğini saptamıştır (96). BHBHK ile yapılan 110 olgu içeren başka bir çalışmada ise tümörlerin %33.64'ünde 2 farklı derece, %10'unda ise 3 farklı derecenin bir arada olduğu gösterilmiştir (72). Çalışmamızda 39 olgu (%21.1) aynı derecede olup, 131 olgunun (%70.8) 2 farklı dereceye, 15 olgunun (%8.1) 3 farklı derece içerdiği saptanmıştır. Tümör heterojenitesi göz önüne alınarak yapılan Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre gözlemciler arası uyumu "iyi" ($\kappa = 0.641$) olarak saptadık. Gözlemcilerin kendi içindeki uyumuna baktığımızda ise üropatoloğın uyumunu "mükemmel", TUÖ'nin uyumunu ise "iyi" bulduk ($\kappa = 1.00$ ve 0.630 , sırasıyla).

Çalışmamızda tümörün içinde bulunan farklı dereceleri de dereceleme sistemine dahil ederek ve dahil ettiğimiz eşik değeri standardize ederek, gözlemci uyumsuzluğunu büyük oranda çözdüğümüzü düşünmekteyiz. Bildiğimiz kadarıyla BHBHK'larda tümör heterojenitesini göz önünde bulundurarak yapılan benzer bir çalışma yoktur. Sonuç olarak tümörün morfolojik heterojenitesini yansıtan ve tekrarlanabilirliği yüksek olan, yeni bir dereceleme sistemine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bu dereceleme sistemiyle benzer çalışmaların yapılarak desteklenmesini öneriyoruz.

4. SONUÇLAR

1. Berrak hücreli BHK olgularını kombine derece skoruna göre, düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırdığımızda; üç grup arasında, metastaz, ölüm, tümör boyutu, nekroz ve MVI, açısından anlamlı istatistiksel fark gösterilmiştir.
2. Berrak hücreli BHK olgularını Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre üropatoloğun kendi içindeki uyum “mükemmel”, TUÖ’nin ise “iyi” bulunmuştur ($\kappa = 1.00$ ve 0.630 , sırasıyla).
3. Berrak hücreli BHK’larını Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre gözlemcilerin aralarındaki uyum, “iyi” bulunmuştur ($\kappa = 0.603$ ve 0.679 sırasıyla).
4. Kombine WHO/ISUP dereceleme sistemine göre, 185 olgunun, 16’sı 1+1; 15’i 2+2; 8’i 3+3 olmak üzere toplam 39 olgunun (%21) aynı dereceye sahip olduğu, geri kalan 146 (%79) olgunun birden fazla derece içerdiği saptanmıştır.
5. Tümör nekrozu bulunan olgularda, yüksek kombine derecesi skoru, daha sık mikrovasküler invazyon, ölüm ve metastaz saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2002.
2. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):615-21.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Bethesda: National Cancer Institute. 2011.
4. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology*: Elsevier Health Sciences; 2008.
5. MacLennan GT, Cheng L. Neoplasms of the kidney. *Essentials of Anatomic Pathology*: Springer; 2016. p. 1645-79.
6. Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *British medical journal*. 2005;114(1):101-8.
7. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(8).
8. Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer*. 2005;103(2):251-7.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2006;56(2):106-30.
10. Ahn S, Kwon GY, Cho YM, Jun S-Y, Choi C, Kim H-J, et al. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: further characterization of the morphologic and immunopathologic features. *Medical molecular morphology*. 2013;46(4):225-32.
11. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *The Journal of urology*. 2003;170(6):2163-72.
12. Kmetec A, Kaplan-Pavlovčič S, Ferluga D. Renal cell carcinoma in nonfunctioning transplanted kidney. *American journal of nephrology*. 2001;21(3):256-8.
13. Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J. Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *European journal of radiology*. 1998;27(2):131-8.
14. McDougal W, Garnick M. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 1995:154-9.
15. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Reviews in urology*. 2002;4(4):163.
16. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2003;45(2):177-90.
17. Kavolius J, Mastorakos D, Pavlovich C, Russo P, Burt M, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(6):2261-6.
18. Weber K, Doucet M, Kominsky S. Renal cell carcinoma bone metastasis—elucidating the molecular targets. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2007;26(3):691-704.
19. Kawata N, Hirakata H, Yuge H, Kodama M, Sugimoto S, Yagasaki H, et al. Cytoreductive surgery with liver resection for metastatic renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*. 2000;7(10):382-5.
20. Nabeyama R, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y. Multiple intramuscular metastases 15 years after radical nephrectomy in a patient with stage IV renal cell carcinoma. *Journal of orthopaedic science*. 2001;6(2):189-92.
21. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinnavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008;113(7):1641-8.
22. Zustovich F, Gottardo F, De Zorzi L, Cecchetto A, Dal Bianco M, Mauro E, et al. Cardiac metastasis from renal cell carcinoma without inferior vena involvement: a review of the literature based on a case report. Two different patterns of spread? *International journal of clinical oncology*. 2008;13(3):271.

23. Pollheimer MJ, Hinterleitner TA, Pollheimer VS, Schlemmer A, Langner C. Renal cell carcinoma metastatic to the stomach: single international. 2008;102(3):315-9. -centre experien
24. Sim SJ, Ro JY, Ordonez NG, Park YW, Kee KH, Ayala AG. Metastatic renal cell carcinoma to the bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1999;12(4):351-5.
25. Bozacı EA, Atabekoğlu C, Sertçelik A, Ünlü C, Ortaç F. Metachronous metastases from renal cell carcinoma to uterine cervix and vagina: case report and review of literature. *Gynecologic oncology.* 2005;99(1):232-5.
26. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *The Journal of urology.* 1985;134(6):1094-6.
27. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology.* 2006;68(4):737-40.
28. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiologia brasileira.* 2015;48(3):166-74.
29. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *The American journal of surgical pathology.* 2013;37(10):1469-89.
30. Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, Moch H. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs: International Agency for Research on Cancer; 2016.
31. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer.* 1971;28(5):1165-77.
32. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology.* 1982;6(7):655-64.
33. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology.* 2013;37(10):1490-504.
34. Delahunt B, Srigley JR, Egevad L, Montironi R. *International Society of Urological Pathology Grading and Other Prognostic Factors for Renal Neoplasia.* Elsevier; 2014.
35. Robins Dj, Small Ac, Amin Mb, Bochner Bh, Chang Ss, Choueiri Tk, Et Al. Mp86-17 The 2017 American Joint Committee On Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual: Changes In Staging Guidelines For Cancers Of The Kidney, Renal Pelvis And Ureter, Bladder, And Urethra. *The Journal Of Urology.* 2017;197(4):E1163.
36. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology.* 2002;60(2):209-17.
37. Rabjerg M. Identification and validation of novel prognostic markers in Renal Cell Carcinoma. *Danish medical journal.* 2017;64(10).
38. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America.* 2003;30(3):467-80.
39. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Kwon ED, et al. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? *The Journal of urology.* 2005;173(2):380-4.
40. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2007;177(1):59-62.
41. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, 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):1505-17.

42. Baccos A, Brunocilla E, Schiavina R, Borghesi M, Rocca GC, Chessa F, et al. Differing risk of cancer death among patients with pathologic T3a renal cell carcinoma: identification of risk categories according to fat infiltration and renal vein thrombosis. *Clinical genitourinary cancer*. 2013;11(4):451-7.
43. Park M, Shim M, Kim M, Song C, Kim C-S, Ahn H, editors. Prognostic heterogeneity in T3aN0M0 renal cell carcinoma according to the site of invasion. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2017: Elsevier.
44. Shalhav AL. Prognostic Significance of Perinephric Fat Infiltration and Tumor Size in Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology*. 2008;180(2):491.
45. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *The Journal of urology*. 2005;174(4):1218-21.
46. Fujita T, Iwamura M, Yanagisawa N, Muramoto M, Okayasu I, Baba S. Reclassification of the current tumor, node, metastasis staging in pT3 renal cell carcinoma. *International journal of urology*. 2008;15(7):582-6.
47. Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Cristofani R, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU international*. 2001;88(3):169-72.
48. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(8):2530-.
49. Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, Németh I, Varga Z, Bajory Z, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma subtypes diagnosed according to the 2016 WHO renal tumor classification: a study involving 928 patients. *Pathology & Oncology Research*. 2017;23(3):689-98.
50. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, Jordan TW, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(8):1134-9.
51. Khor L-Y, Dhakal HP, Jia X, Reynolds JP, McKenney JK, Rini BI, 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):1224-31.
52. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1997;158(1):45-9.
53. Sevinç M, Kırkalı Z, Yörükoğlu K, Mungan U, Sade M. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *European urology*. 2000;38(6):728-33.
54. Kara O, Maurice MJ, Zargar H, Malkoc E, Akca O, Andrade HS, et al. Prognostic implications of sarcomatoid and rhabdoid differentiation in patients with grade 4 renal cell carcinoma. *International urology and nephrology*. 2016;48(8):1253-60.
55. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han K-r, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1742-6.
56. Tsui K-h, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de KERNION JB, Belldgrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology*. 2000;163(2):426-30.
57. Zanjani LS, Madjd Z, Abolhasani M, Andersson Y, Rasti A, Shariftabrizi A, et al. Cytoplasmic expression of CD133 stemness marker is associated with tumor aggressiveness in clear cell renal cell carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*. 2017.
58. Sekar RR, DiMarco MA, Patil D, Osunkoya AO, Pollack BP, Sica G, et al. PD-1 expression and its impact on survival in localized clear cell renal cell carcinoma. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.

59. Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clinical cancer research*. 2007;13(6):1757-61.
60. Erlmeier F, Weichert W, Schrader AJ, Autenrieth M, Hartmann A, Steffens S, et al. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Medical Oncology*. 2017;34(6):99.
61. Santiago L, Daniels G, Wang D, Deng F-M, Lee P. Wnt signaling pathway protein LEF1 in cancer, as a biomarker for prognosis and a target for treatment. *American journal of cancer research*. 2017;7(6):1389.
62. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913-24.
63. Smaldone MC, Corcoran AT, Uzzo RG. Active surveillance of small renal masses. *Nature Reviews Urology*. 2013;10(5):266-74.
64. Uhlman MA, Pate SC, Brown JA. Explosive growth of a renal tumor during active surveillance. *Can J Urol*. 2013;20(2):6739-41.
65. Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Smaldone MC. Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its role and reliability. *Cancer biology & medicine*. 2014;11(3):162.
66. Uzzo RG. Renal Masses: To Treat or Not to Treat—If that is the Question are Contemporary Biomarkers the Answer? *The Journal of urology*. 2008;180(2):433.
67. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Guideline of guidelines: follow -up after nephrectomy f
2016;117(4):555-62.
68. Penticuff JC, Kyprianou N. Therapeutic challenges in renal cell carcinoma. *American journal of clinical and experimental urology*. 2015;3(2):77.
69. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet*. 2009;373(9669):1119-32.
70. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU international*. 2011;108(10):1556-63.
71. Chan JY, Choudhury Y, Tan M-H. Predictive molecular biomarkers to guide clinical decision making in kidney cancer: current progress and future challenges. *Expert review of molecular diagnostics*. 2015;15(5):631-46.
72. Bektas S, Bahadir B, Kandemir NO, Barut F, Gul AE, Ozdamar SO. Intraobserver and interobserver variability of Fuhrman and modified Fuhrman grading systems for conventional renal cell carcinoma. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2009;25(11):596-600.
73. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;103(3):625-9.
74. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Cancer*. 1997;80(5):977-80.
75. Dagher J, Delahunt B, Rioux -Leclercq N, Egev
Clear cell renal cell carcinoma: validation of WHO/ISUP grading. *Histopathology*. 2017.
76. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
77. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2395-400.
78. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions: John Wiley & Sons; 2013.
79. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics . 2006. Duxbury Press. 2015.
80. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Advances in urology*. 2008;2008.

81. Reuter VE, Presti Jr JC, editors. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Seminars in oncology*; 2000.
82. Onishi T, Oishi Y, Goto H, Yanada S, Abe K. Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *BJU international*. 2002;90(1):32-6.
83. Rampersaud EN, Klatte T, Bass G, Patard J-J, Bensaleh K, Böhm M, et al., editors. The effect of gender and age on kidney cancer survival: younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
84. Aziz A, May M, Zigeuner R, Pichler M, Chromecki T, Cindolo L, et al. Do young patients with renal cell carcinoma feature a distinct outcome after surgery? A comparative analysis of patient age based on the multinational CORONA database. *The Journal of urology*. 2014;191(2):310-5.
85. Hupe MC, Merseburger AS, Lokeshwar VB, Eggers H, Rott H, Wegener G, et al. Age—an independent prognostic factor of clinical outcome in renal malignancies: results of a large study over two decades. *World journal of urology*. 2014;32(1):115-21.
86. Goetzl MA, Desai M, Mansukhani M, Goluboff ET, Katz AE, Sawczuk IS, et al. Natural history and clinical outcome of sporadic renal cortical tumors diagnosed in the young adult. *Urology*. 2004;63(1):41-5.
87. Zhang G, Zhu Y, Dong D, Gu W, Zhang H, Sun L, et al. Clinical outcome of advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy: is there a difference between young and old patients? *OncoTargets and therapy*. 2014;7:2043.
88. Belsante M, Darwish O, Youssef R, Bagrodia A, Kapur P, Sagalowsky AI, et al., editors. Lymphovascular invasion in clear cell renal cell carcinoma—association with disease-free and cancer-specific survival. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.
89. Eisenberg MS, Cheville JC, Thompson RH, Kaushik D, Lohse CM, Boorjian SA, et al. Association of microvascular and capillary-lymphatic invasion with outcome in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2013;190(1):37-43.
90. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2517-25.
91. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005;104(3):511-20.
92. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *European urology*. 2002;41(2):190-8.
93. Tsui K-H, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, BELLDEGRUN A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1090-5.
94. Patard J-J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32.
95. Lanigan D, Conroy R, Barry -Walsh C, Lof
analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology*. 1994;24(5):473-6.
96. Al-Aynati M, Chen V, Salama S, Shuhaibar H, Treleaven D, Vincic L. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003;127(5):593-6.
97. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2009;22(S2):S24.
98. Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Martignoni G, Nacey JN, Srigley JR. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. *Histopathology*. 2016;68(4):475-81.
99. Hong SK, Jeong CW, Park JH, Kim HS, Kwak C, Choe G, et al. Application of simplified Fuhrman grading system in clear -cell renal cell carcinoma
2011;107(3):409-15.

100. Qayyum T, McArdle P, Orange C, Seywright M, Horgan P, Oades G, et al. Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma-does it make a difference? SpringerPlus. 2013;2(1):378.
101. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Cancer. 1988;61:1639-51.
102. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2007;177(2):430-6.
103. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolli L, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. Cancer. 2005;103(1):68-75.

