

BÖBREK PARANKİM KANSERİ

Dr. İlhan İmamoğlu

Dr. Özden Tulunay

Böbrek Korteks Kanseri bir çok araştırmacı tarafından incelenmiş, ilgi çekici bir konudur. 1883 de Grawitz Böbrek Korteks Kanserinin özellikle, şeffaf hücreli tipini iyi şekilde tarif etmiş, sürrenal artıklarından geliştiğine inandığı için de «**Hypernephroma**» diye isimlendirilmesini uygun bulmuştur (1, 2, 3). Bugün yanlış olduğu anlaşılmış bulunan düşünce tarzı günümüze kadar, bu konuyla ilgili olanları uğraştırmıştır. **Grawitz tümörü** ve **Hypernephroma** ismi hâlâ birçoklarınca kullanılmaktadır. Ayrıca farklı histogenetik ve morfolojik düşünceye göre birçok isimler verilmiştir (4). Willis «**Böbrek Parankim Kanseri**» deyimini uygun bulmaktadır (5).

Bugün genellikle kabul edilen sitogenez, bu tümörlerin böbrek tubuli epitelinin herhangi bir bölümünden gelişebileceği şeklindedir (4, 6, 7, 8).

Biz tartışmalara girmeden, halledilmiş olduğunu kabul ettiğimiz isimlendirmeye uyarak «**Böbrek Parankim Kanseri**» (BPK) terimini kullanacağız.

BPK etyolojisi henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Erkeklerde daha çok görülmesi hormonal faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür (4). Deneysel çalışmalar bu düşünceyi doğrular görünmektedir (9, 10, 11). Ayrıca dimethylnitrosamine, aflatoxin gibi kimyasal maddeler (12, 13, 14), de böbrek tümörü husulüne sebep olabilmektedir. Deneysel sonuçların insan tümörleri için değeri bilinmemektedir.

Klinik bulguların tümörün büyüklüğü, gelişme hızı ve bazen histolojik tipiyle ilgili olabileceği yazılmıştır (7, 20, 21). Hematüri, ağrı, ateş ve tümöral kitle başlıca bulguları teşkil eder (4, 8, 20, 21, 22, 23, 24).

* A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Doçenti

** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Asistanı

Biz bu çalışmada enstitümüze gönderilmiş ameliyat materyeli ve otopsilerde bulunan B.P.K. lerini yeniden inceledik. Son gelişmelerin ışığında morfolojik özellikleri, varyasyonları yönünden vak'alarımızı değerlendirmeğe çalıştık ve yeni histopatolojik derecelendirme kriterleri ortaya koyduk.

MATERYEL VE METOD

1947 - 1971 yılları arasında enstitümüze gelen 79491 adet biopsi arasındaki 55 adet B.P.K. ile bu sürede yapılmış 2251 adet otopsideki 8 adet B.P.K, incelenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet ve varsa klinik bulguları tablolar halinde hazırlandı. Tümörün yeri büyüklüğü, makroskopik özellikleri kaydedildi. Son iki yılda gelen tümörlerden en az üç kesit alındı. Daha önceki materyelde kesit sayısı iki-beş arasında değişmekteydi.

Çoğunun özel boyaları olmayan vak'aların, Hematoksilen - Eosin ile boyanmış bütün kesitleri yazarlarca ayrı ayrı incelendi ve aşağıdaki kriterlere göre derecelendirildi. Görüş birliğine varılmamış vak'alar yeniden birlikte incelenerek, derecelendirildi.

Derece I : Tubuler ve alveoler yapıların bulunması, şeffaf hücrelerin (Clear cell) bulunması. Küçük üniform nüvelerin veya hafif nüve atipisinin bulunması.

Derece II : Tubuler ve alveoler yapıların bulunması, şeffaf hücrelerin ve granüler hücre gruplarının bulunması. Orta veya hafif derecede nüve atipisi.

Derece III : Tubuler, alveoler yapıların az oluşu. Orta derecede nüve atipisi. Füzförm hücre grupları veya aşırı atipiyeye rağmen kısmi organizasyonun ve farklılaşmanın bulunması.

Derece IV : Tubulo - alveoler yapılar yok. Bariz atip, füzförm hücrelerin veya dev hücrelerin hakimiyeti.

İnceleme sırasında nekroz (+, + + + şeklinde), kanama, damar invazyonu, kapsül invazyonu, kalsifikasyon kistik erime, gibi özellikler kaydedildi.

Bunların derecelendirilme ile doğrudan ilgisi bulunmadığından, derecelere ayırmada sitolojik özellikler esas alındı.

Önceki yıllarda yapılmış ve arşive edilmiş özel boyalar incelendi. Son iki yılda gelen materyelde yağ ve glikojen arandı. Gerekli zaman retikulin boyası ve Van Gieson yapıldı.

BULGULAR

Enstitümüzün 24 yıllık 79491 adet biopsi materyeli içinde nefrektomi veya biopsiyle teşhis edilen 55 adet B.P.K. bulunmuştur.

Biopsi materyelinin sıvı tetkiklerini de içine aldığı ve bunların sayısının yıllara göre gösterdiği önemli değişiklikler dikkate alınarak genel kanser teşhisi sayısına oranla böbrek kanserinin yeri araştırılmıştır.

24 yılda biopsi ve ameliyat materyeli ile teşhis edilen çeşitli organ kanserleri sayısı 10098 dir. Buna göre oran % 1,25 dir. Çeşitli nedenlerle yapılan nefrektomi ve böbrek biopsilerinin ise B.P.K. ine oranı % 3,8 dir.

Vakalarımızda yaş ortalaması 50, 4 yıldır. En genç hasta 25 yaşında, en yaşlı olan 67 yaşındaydı. Vakalarımızın 32'si erkek 23'ü kadındı. Erkek kadın oranı 3/2 bulunmuştur. Lokalizasyon bakımından önemli fark bulunmamıştır. Lokalizasyonu bildirilenler sağda 18, solda 17 şeklindedir. Nefrektomi yapılmış vakalarda en büyük tümör 26 cm. çapta, kistik teşekkül halinde idi. Bir kenarda 12×7×3 cm. boyutlarında böbrek dokusu ihtiva ediyordu. Böbrekle birlikte ağırlığı 2500 gr. idi. En küçük tümör ise 3 cm. uzun çapta idi.

Bu devrede enstitümüzde yapılan 2251 adet otopside 8 B.P.K. bulunmuştur. Bunların yaş ortalaması 60 yaştır. En küçük yaş 36 en büyük 81 idi. 4'ü erkek, 4'ü kadındı. Vakaların 5 inde tümör sağ böbrekte, 3'ünde solda yerleşmişti 2 vakada diğer böbrekte metastaz vardı. Otopside en büyük tümör 13×10×9 cm. boyutlarında idi, böbrekle birlikte ağırlığı 950 gr. idi. En küçüğü ise 3,5×2,5×2 cm. boyutlarında ölçülmüştü. Böbrekle birlikte ağırlığı 90 gr. dı.

Tümörlerin makroskopik özellikleri oldukça sabit görünmektedir. Tümör bir kutupta veya orta kısmında bulunabilir. Genellikle böbrek kapsülü içindedir. Çoğunda normal böbrek dokusunun fark edilmesi mümkündür. Büyük tümörlerin pelvise doğru uzandığı sık görülür. Kesit yüzlerinde çoğunlukla sarı renkli alanlar yanında, kanama sahaları, kistik erime bölgeleri ve fibrozis bulunur. Bazen tümör kanamanın fazlalığı nedeniyle her sahada pembe - kırmızı, esmer görünebilir. Bizim bir vakamızda tümör koyu kırmızı esmer renkteydi ve klasik hipernefroma'nın hiç bir özelliğini göstermiyordu. Az da olsa tümörün tamamen kistik erimeğe uğrayıp, kalınca cidarlı kist haline dönüşmesi beklenebilir. Bizim bir vakamızda cidarı en, kahn yerinde 2 cm. olan 26 cm. çapta, kanlı sıvı ile dolu kistik tümör bulundu. Bazı vakalarda papiller gelişme önde gelen

makroskopik özellik olarak bulunabilir. Klâsik sarı rengi yoksa ve pelvis infiltrate bulunursa pelvis renalis kanseriyle karıştırılabilir.

Histolojik incelemede biraz sonra tartışması²¹ yapacağımız ilkelere uyarak biopsi ve otopsi materyelinde B.P.K. lerinin 32 sini (% 50,8) derece I, 20'sini (% 31,7) derece II, 9'unu (% 14,2) derece III, 2 sini (% 3,1) derece IV olarak değerlendirdik.

Yaş dağılımı ve tümörün derecesi arasındaki ilişki tablo 1 de gösterilmiştir.

8 otopsi vakasından 6'sında çeşitli organ ve dokularda metastaz bulundu. Metastaz bulunan vakaların 1'i hariç hepsinde akciğerde bir veya daha fazla metastatik nodül tespit edildi. Metastaz sıklığı bakımından 3 vaka ile sürrenal ikinci sırayı işgal ediyordu. Nadir lokalizasyonlar olmak üzere pankreas başı, prostat, duodenum duvarı, rektum, myokard ve tiroid sayılabilir.

Her vakada kemik tetkiki tam olarak yapılmadığı için kemik metastazlarının sıklığı hakkında kesin bilğimiz olmadı.

Ancak I vakada kotta belirli, tümöral gelişme ile kendini belli eden metastaz bulunmuştur. Otopsilerde rutin olarak 4. veya 5. vertebranın korpusundan tek parça alınmaktadır. Bunların hiçbirinde metastatik odak bulunmamıştır.

Biopsi ve ameliyat materyelinde ise klinik tetkikler hakkında yeteri kadar bilğimiz olmadığından metastazların sıklığı ve lokalizasyonları konusunda bir sonuca varmağı uygun bulmadık.

TARTIŞMA

Biopsi ve ameliyat materyelinde yaş ortalaması (50,4) literatür kayıtlarına uymaktadır (5, 21, 26, 27, 28). Vakalarımızdan 3'ünün 25 yaşında oluşu, dikkati çeker bir özellik gibi görünmektedir. Willis 30 yaşın altında hastalığın nadir olduğunu yazmakta, kendi en genç vakasının 29 yaşında olduğunu belirtmektedir. Claes'in 92 vakalık serisinde en genci 38 yaşında idi (21). Klinger 11 yaşında bir çocukta şeffaf hücrelerin hakim olduğu bir B.P.K. yazmıştır. (29). Kobayashi'nin ise ürogenital sisteme ait anomalileri bulunan 34 aylık bir çocukta iki taraflı böbrek kanseri vakası vardır (30).

TABLO : I
HİSTOPATOLOJİK DERECELERİN YAŞ VE SEKSE GÖRE DAĞILIMI

Yaş	Vaka sayısı	Histopatolojik Dereceler										Total
		I		II		III		IV		Total		
		Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek		Kadın	
21 - 30	4	1	2	—	1	—	—	—	—	1	3	
31 - 40	10	3	1	—	2	2	2	—	—	5	5	
41 - 50	16	4	4	3	3	1	1	—	—	8	8	
51 - 60	25	4	9	5	2	1	2	—	2	10	15	
61 - 70	5	—	3	—	2	—	—	—	—	—	5	
71 - 80	2	1	—	—	1	—	—	—	—	1	1	
81 - 90	1	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	
Total	63	13	19	9	11	4	5	—	2	26	37	
		32		20		9		2				

Sekse göre dağılışı yaklaşık olarak literatür değerleri elde edildi (5, 8, 21, 26, 31, 32). Sağ böbrekte yerleşmiş 18, solda 17 vaka tespit ettik. Sağ ve sol böbrek arasında fark olabileceği (27, 32), soldakilerin geç belirti vereceği (6) hakkında kayıtlar vardır. Vakalarımız arasında iki taraflı primer tümöre rastlamadık. Nadir de olsa iki taraflı primer gelişme olabilmektedir (5, 8, 30, 32, 33, 34). Vakalarımız arasında böbreğe ya da başka organlara ait anomalileri bulunanlar yoktu. B.P.K. nin polikistik böbrekle birlikte bulunabileceği hakkında kayıtlar vardır (35, 36, 37, 38). Ayrıca glomerülonefritle (39), generalize amiloidozla (40) birlikte bulunan vakalar ile bir ailenin üç ferdinde B.P.K. ve öteki ikisinde başka organ kanserleri bulunduğu hakkında kayıtlara rastladık (7, 41).

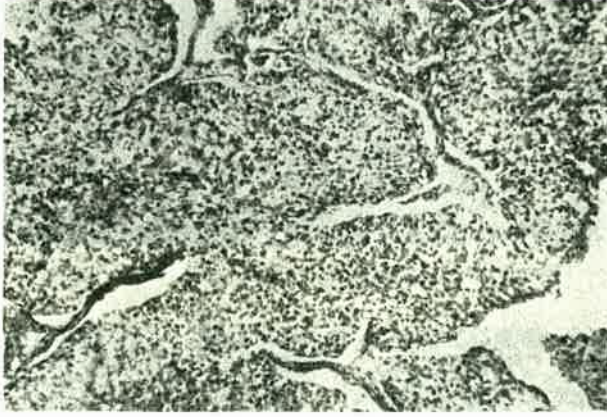
Bunların tamamen rastlantı olduğu kanısındayız özel önemleri varsa bile, kesin ilişkiden bahsetmek için henüz yeterli delil yoktur.

Tümör böbrek korteksinde herhangi bir yerde gelişebilir (5, 7). Kutuplarda çok olma eğilimi yazılmıştır. (27, 30). Vakalarımızda kutuplarda yerleşme orta kısma oranla daha fazlaydı.

B.P.K. inin ektopik böbrekte (42), ikiden fazla böbrekli kimselerde (5, 43) olabileceği yazılmıştır. Tamamen normal görünüm ve fonksiyonda iki böbreği olan 44 yaşında kadın hastada, sağ böbreğe komşu, retroperitoneal tümör kaydı ile çıkartılmış B.P.K. i tespit ettik. Lasher, bu şekilde 48 vaka olduğunu yazmıştı (44). Böyle bir olayda ektopik sürrenal artığı, ya da gelişmemiş veya tümör tarafından tamamen tahrip edilmiş böbrek orijini tartışılabilir. Hastanın sürrenallerinin tamamen normal görünümde olduğunu da kaydetmemiz gerekir. Kanımızca ekstrarenal bir tümörün böbrek tubulilerinden geliştiğine inandığımız B.P.K.'ine morfolojik benzerliği bulunduğu zaman, bunun böbrek orijinli kabul edilmesi gerekir. Vakalarımızı seçerken, morfolojik özellikleri sürrenal kanserine benzeyen, ekstrarenal tümörleri bu seriye dahil etmedik. Bu vaka-ya ait mikrofotografiler sunulmuştur (Resim 1).

B.P.K. lerinin genellikle 3 - 15 cm. arasında değiştiği kabul edilir (7, 8). 3 cm. den küçük (27) ve 15 cm. den büyük (5, 27) tümörler seyrek değildir. Küçük tümörler genellikle tesadüfi bulgu olarak ekseriya otopside görülmektedir. Tümörün büyük oluşu semptomların geç ortaya çıkmasına, hastanın ihmeline ve tümörün

nisbeten benign seyirli oluşuna bağlıdır. Bizim vakalarımızdan en büyük hacme ulaşanı metastaz yapmamıştı ve hasta müphem şikâyetlerini ve karnında büyüyen tümöral kitleyi önemsememiş, doktora müracaat etmemişti.



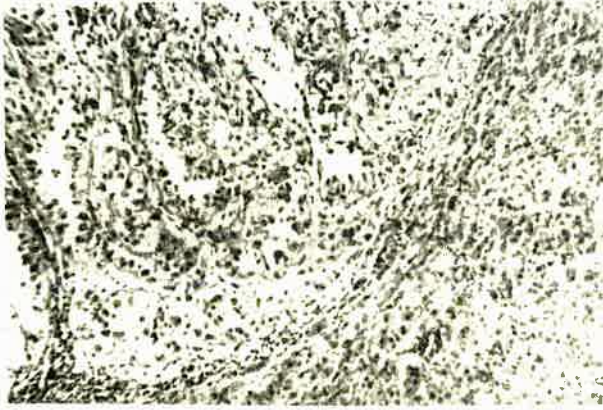
Resim 1 : Trabeküler yapılar teşkil eden şeffaf hücreler ve granüler hücrelerden ibaret tümör (100X)

B.P.K. inde ilk belirti tümörün metastazlarına ait olabilir (7, 8, 45, 46, 47, 48, 49). Esasen klâsik kitaplarda B.P.K. inin metastazlar ortaya çıkıncaya kadar fark edilmediği yazılmıştır. Metastazlar sıklıkla, akciğerler, kemikler, bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, beyin, sürrenal ve öteki böbrekte olmaktadır (5, 7, 8, 27, 50, 51). Bizim vakalarımızda metastazlar sıklık sırasına göre akciğer (Resim 2), sürrenal (Resim 3) ve bölgesel lenf ganglionlarıydı. Seyrek görülen lokalizasyonlardan rektum, tiroid (Resim 4), pankreas (Resim 5), duodenum, kalb (Resim 6) kayda değer. Tiroide metastazların çok nadir olduğu yazılmıştır (4, 49, 52, 53). Bizim 74 yaşında kadın vakamızda pankreas ve tiroide metastaz bulundu. 2 vakamıza öteki böbrekte metastaz tespit edildi.

Primer tümörün çıkarılmasından sonra metastazların spontan regresyona uğradığına ait kayıtlar vardır (54, 55, 56). Hattâ bazı yazarlar böbrek korteksindeki skatrislerin, spontan regresyona uğramış B.P.K. leri olduğunu öne sürecek kadar ileri gitmişlerdir (57). Metastazların bazen çok geç ortaya çıkması da tümörün karakterlerinden biridir (5, 30, 46).



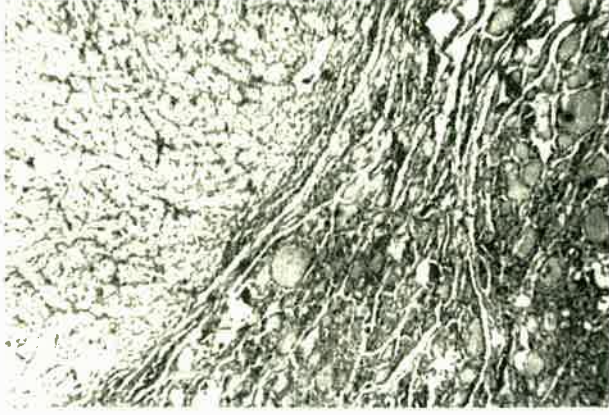
Resim 2 : Akciğerde B.P.K. metastazı (40X)



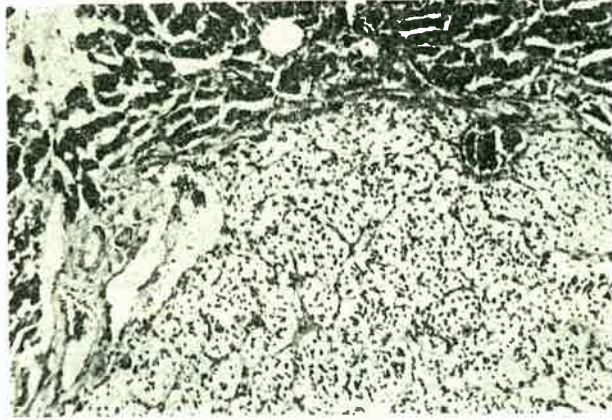
Resim 3 : Sürrenalde B.P.K. metastazı yüzeysel olarak tümör sürrenal parankimine benzemektedir (100X).

B.P.K. inin en önde gelen mikroskobik özelliği; küçük piknotik nüveli, geniş vakuollü, daha doğrusu şeffaf sitoplazmalı hücrelerin yaptığı tubuler ve alveoler yapılardır. Bununla birlikte, ya da tek başına granüler hücreler, füziform hücreler, dev hücreleriyle karakterli tümörler bilinmektedir.

B.P.K. ini hakim hücre tipine göre sınıflandırma gayretleri mevcuttur. Lucké şeffaf hücreli, küçük, granüler, bazofilik hücreli, intermedier hücreli ve anaplastik, füziform hücreli tiplerden bahsetmekte, bunların bir arada bulunabileceğini kaydetmektedir



Resim 4 : Tiroidde B.P.K. betastazı. Daha çok şeffaf hücrelerin yaptığı tubuler yapılardan ibaret (40X).

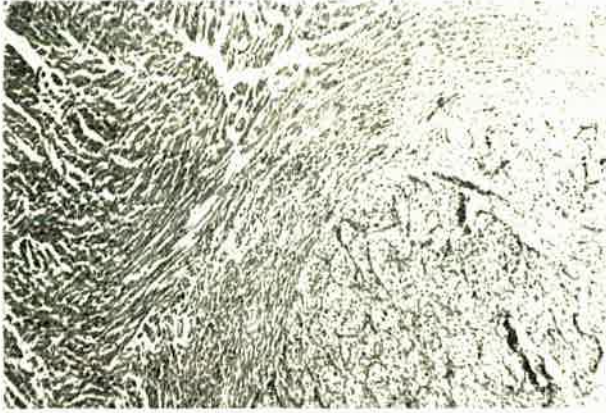


Resim 5 : Pankreasda B.P.K. metastazı. Tipik şeffaf hücreli tümör yapısı (100X).

(4). Willis şeffaf hücreli tümörlere ilâve olarak solid hücrelerin yaptığı papiller yapılardan söz etmektedir. Bunlar genellikle şeffaf hücreli tümör içinde böbrek adenom kalıntıları gibi kabul edilmiş ve en differansiye şekil olarak yazılmıştır. Ayrıca füziform hücreli veya pleomorfik hücreli anaplastik tip ve angiosarkoma, endotelyoma ile karışabilecek çok damarlı, kanamalı tipten bahsedilmiştir (5). Claes, 92 vakalılık serisinde semptomatolojiye morfoloji arasında ilişki kurmaya çalışmış ve birinci dereceye yalnız

şeffaf hücrelerden ibaret tümörleri koymuştur. İkinci derece diye tarif ettiği intermedier hücreler hakkında yeteri kadar açıklama yapmamış olmakla beraber, bunun, üçüncü dereceye koyduğu, plasmik hücreden meydana gelmiş tümörle, şeffaf hücreli tümör arasında bir yerde olduğunu işaret etmektedir (21). Bazıları şeffaf hücreli ve granüler hücreli tümörler olmak üzere başlıca iki tip kabul ederler (6, 27, 28, 50). Allen, bunlara ilâve olarak, füziform hücreli tipin ayrı bir varyete olarak varlığını kabul eder (7).

Vakalarımızdan ikisi, tümörün kortikal adenomdan, geliştiğini işaret eden yapılar gösteriyordu (Resim 7).

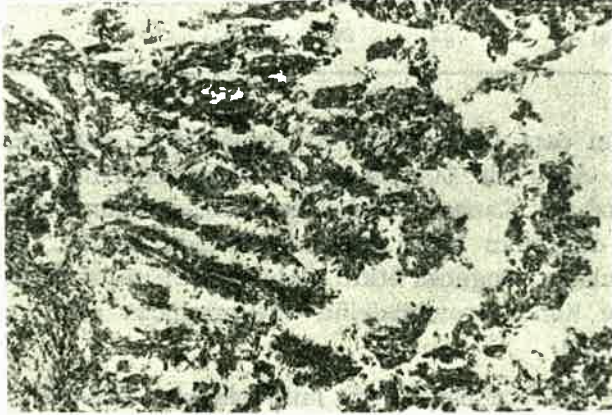


Resim 6 : Myokard içinde tubuler yapılarla karakterli B.P.K. metastazı (40X).



Resim 7 : Derece II olarak değerlendirilen B.P.K. içinde kortikal adenoma benzer papiller yapılar (250X).

Bunlardan birinde hakim hücre tipi granüler sitoplazmalı, belirli atipi gösteren elemanlardan ibaret olduğu için derece II olarak değerlendirmişti. Öteki 10 cm. çapta, organizasyonu çok az olan, füziform hücreleri de ihtiva eden bir tümördü. Birlikte bulunan papiller yapılarla rağmen III. dereceye konuldu. Tubuler ve alveoler yapılarla birlikte görülebilen, intizamsız, papiller gelişmeleri, kortikal adenomun malign degenerasyonundan ziyade abortif yapılar olarak kabul ettik. (Resim 8). Bunlarda papillaları örten epitel poligonal, büyük, ekseriya vakuolizasyon gösteren hücrelerden ibaretti. Resim : 2'deki papiller adenom artıklarından belirli şekilde farklıydı.



Resim 8 : B.P.K. inde abortif papiller yapılar (100X)

Bazılarının iddia ettiği gibi (4, 5, 6, 58) B.P.K. lerinin hepsi adenomlardan geliyorsa, hiç olmazsa küçük tümörlerde adenom sahaları görmemiz gerekirdi. Bu seriye dahil etmediğimiz kübik epitelle döşeli, papiller ve glandüler yapılarla karakterli kortikal adenomların hiçbirinde B.P.K. histolojik yapısına ait sahalara görmedik. Bununla beraber B.P.K. lerinin bir kısmını adenomların degenerasyonu ile husule gelmiş olabileceğini kabul etmek gerekir.

B.P.K. lerinin derecelendirilmesinde makroskopik özelliklerin kriter olarak alınabileceğine inanmıyoruz. Tümörün büyüklüğü, kapsüllü veya iyi sınırlı oluşu, renal pelvise geçişi gibi özellikler (7, 27, 31, 59, 60, 61, 62, 63), iddiaların aksine bizim materyalimizde histolojik farklılaşma ile paralelizm göstermiyordu (Tablo II).

TABLO : II
HİSTOPATOLOJİK DERECELERİN TÜMÖRÜN BÜYÜKLÜĞÜ İLE İLİŞKİSİ

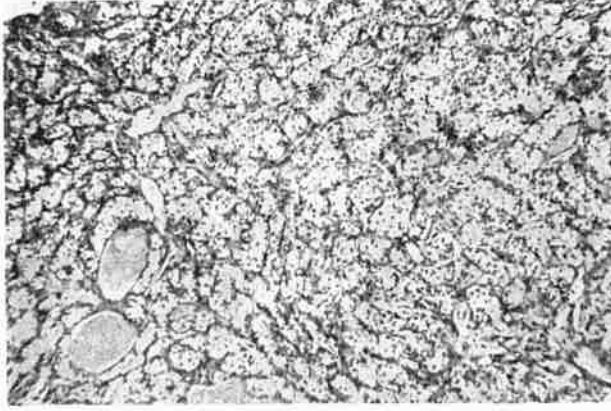
Tümörün çapı (cm)	Histolojik Dereceler				Total
	I	II	III	IV	
3 - 53	2	3	—	—	5
6 - 9	5	5	1	—	11
10 - 13	6	2	3	—	11
14 - 18	6	1	2	1	10
> 18	5	2	1	1	9
Bilinmeyen	8	7	2	—	17
Total	32	20	9	2	63

Tümörün çapı (31), damarsal yapısı (62), çevre dokudan kesinlikle ayrı oluşu (59, 60) tek başına derecelendirme kriteri olarak ele alınmamalıdır. Kanama kireçlenme ve nekrozun histolojik farklılaşma ile doğrudan ilgili olduğu kanısında değiliz. Ancak, bazı yazarlar bunların prognoza etkili olabileceğini işaret etmiştir (4, 6). Renal vende tümör trombusünün bile prognoza etkili olmayacağı yazılmıştır (59).

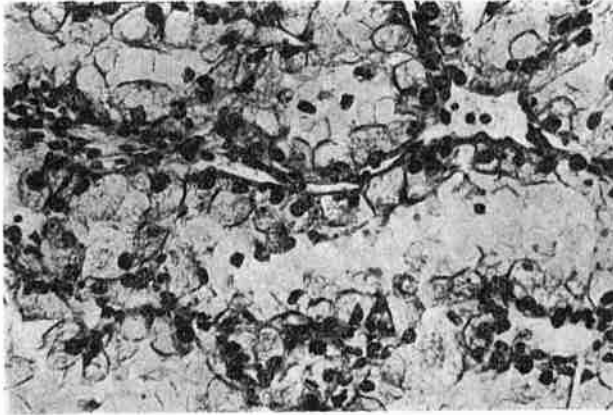
En doğru derecelendirmenin mikroskopik esaslara dayanması gerektiği ortadadır. Biz, hücre farklılaşmasını esas alan 4 kademeli bir derecelendirme sistemi getirdik. Hücre farklılaşmasıyla birlikte organizasyonu ve tümöre katılan farklı görünümdeki hücrelerin oranını başlıca kriterler olarak benimsedik. Buna göre :

Derece I : Bu derecede; tubuler, alveoler glandüler yapılar husule getiren küçük nüveli, şeffaf sitoplazmalı hücrelerin yaptığı tümör bulunmaktadır. Bu, hemen bütün yazarların iyi farklılaşmış kabul edip **grade I** olarak derecelendirdikleri tümörün karşılığıdır (4, 5, 6, 8, 11, 21, 27, 28, 50, 64, 65). Biz bütün kesitlerinde yalnız şeffaf hücreleri gördüğümüz tümörleri bu gruba koyduk (Resim 9 ve 10).

Ayrıca çok büyük bir çapa erişmiş geniş kistik erime gösteren bir tümörü, granüler hücrelerden meydana gelmiş olduğu halde I. dereceye dahil ettik (Resim 11, 12). Tümör bütün kesitlerinde yu-



Resim 9 : Muntazam tubuler yapılar husule getiren, tamamen şeffaf hücrelerden oluşmuş, derece I olarak değerlendirilen tümör (100X).



Resim 10 : Muntazam tubuler yapılar husule getirmiş şeffaf hücrelerin büyük büyütmede görünüşü. Küçük piknotik nüveler ve geniş vakuollü sitoplazma (400X).

varlık, muntazam nüveli, poligonal, geniş sitoplazmalı hücrelerden meydana gelmişti. Her sahada 10 - 12 hücreden yapılmış muntazam tubuler yapılar şeklinde bir organizasyon gösteriyordu (Resim 13, 14). 26 cm. çapa rağmen metastaz ve renal vende invazyon bulunmadı. Tümörün böylesine iyi farklılaşmış olmasına rağmen granüler sitoplazmalı oluşu, nefronun bu karakterleri taşıyan bir bölümünden geliştiğini, yada lipid ve glikojen tutma yeteneğini kaybetmiş hücrelerden meydana geldiğini işaret ediyor olabilir.



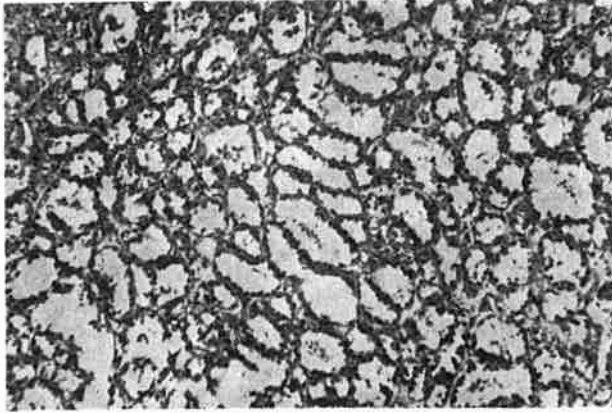
Resim 11 : Büyük kistik tümörün bir kenarında böbrek dokusu parçası.



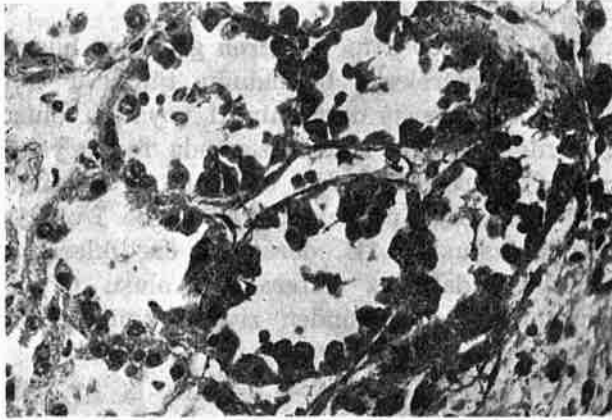
Resim 12 : Aynı kistik tümörün iç yüzü. Kanamalı granüler.

Bazı vakalarda hakim hücre tipi şeffaf hücreler olduğu halde granüler hücre adaları bulunabilmektedir.

Genel inanın aksine tümörde granüler hücre adalarının bulunuşu daha yüksek malignitenin işareti olmayabilir. Resim 15, granüler hücrelerden meydana gelmiş çok iyi organize böbrek tubulilerine benzeyen yapılar meydana getirmiş bir tümöre aittir ve Derece I olarak değerlendirilmiştir (Resim 15),



Resim 13 : Resim 11 - 12'deki tümörün mikroskopik kesiti
Her sahada muntazam tubuler yapılar (100X).

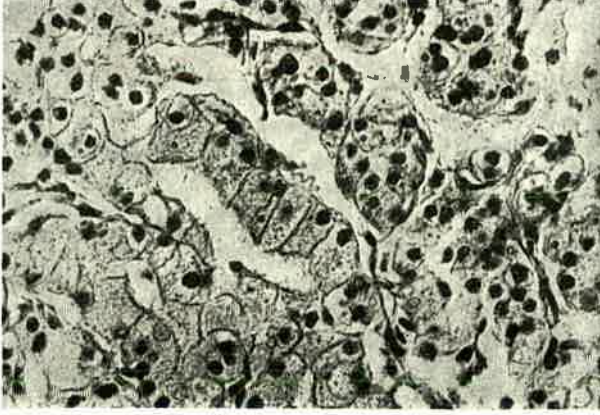


Resim 14 : Aynı tümörün büyük büyütmede görünüşü granüler sitoplazmalı hücrelerle döşeli muntazam tubuler yapılar (250X).

Prensip yönünden B.P.K. lerinin histolojik tiplerine göre, değişik şekilde isimlendirilmesinin aleyhindeyiz. Ancak bu prensibin dışına çıkılabileseydi, özellik gösteren iyi farklılaşmış bu vakayı «oksifilik granüler hücreli adeno karsinoma» diye isimlendirebilirdik.

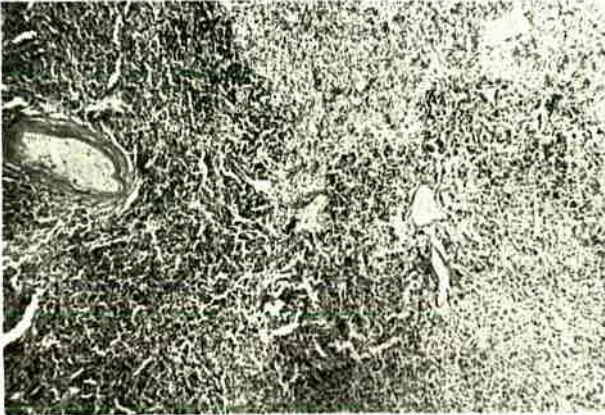
Bizim 63 vakamızın 32'si (% 50,7) I. derecedendi.

Derece II : Tubuler ve alveoler yapılar şeklinde organize olan şeffaf hücre grupları yanında, daha büyük nüveli, dar sitoplazmalı,

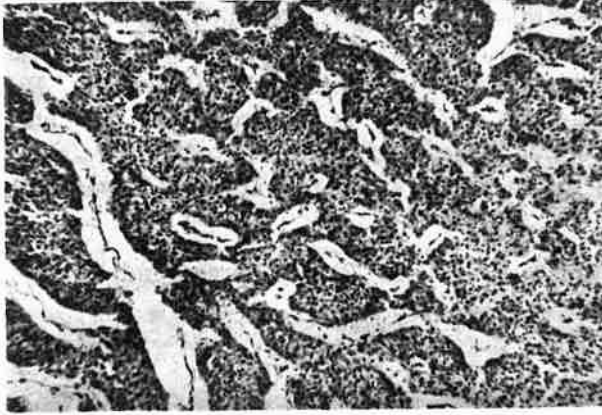


Resim 15 : Çoğu kısımlarda şeffaf hücrelerden meydana gelmiş bir tümörde granüler geniş sitoplazmalı, böbrek tubuli etipeline çok benzeyen tümör hücrelerinin yaptığı tubüler yapılar (400X).

hafif ya da orta derecede atipi gösteren granüler hücrelerin ve az miktarda füziform hücrelerin bulunduğu tümörler (Resim 16, 17). Özellikle bu tümörlerde derecenin II veya III oluşu kesit sayısına bağlı görünmektedir. Metastazlarında farklı yapı gösterdiği zannedilen şeffaf hücreli tümörler, bu gruptan olmalıdır (27). Bizim bir otopsi vakamızda primer tümör derece I olarak değerlendirildiği halde metastazları III. derecenin özelliklerini göstermekteydi. Metastazların daha az differansiye oluşu (4), tümör hücrelerinin karakter değiştirmesinden ziyade tümörde bazen küçük



Resim 16 : Geniş sahalarda granüler hücrelerden meydana gelmiş tümörde şeffaf hücre adaları Derece II olarak değerlendirilmiştir (40X).

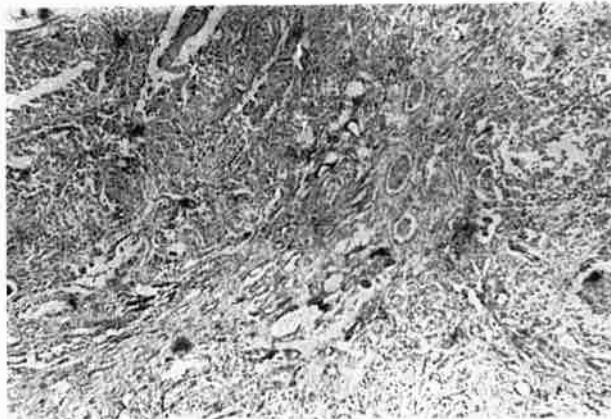


Resim 17 : Derece II olarak değerlendirilmiş başka bir tümörde trabeküler yapılara rağmen, orta derecede atipi gösteren, granüler sitoplazmalı tümör hücreleri (100X).

odaklar halinde bulunan ve gözden kaçabilen, az farklılaşmış hücre gruplarının metastaz yapma, yeteneğinin fazla olmasındandır.

Bizim vakalarımızdan % 31,7'si (20 vaka) II. derece olarak sınıflandırıldı.

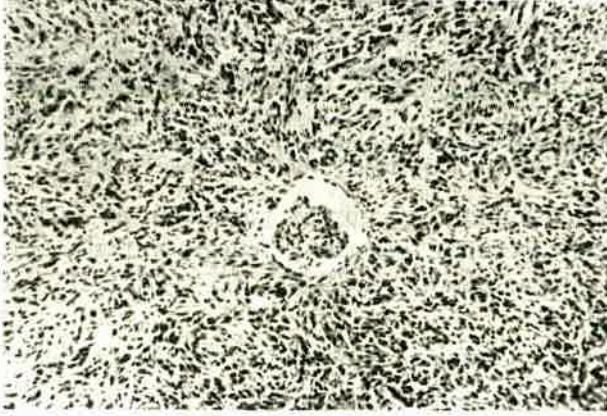
Derece III : Tubuler ve alveoler yapılar şeklinde organizasyonu az olan, çoğunluğu orta derecede nüve atipisi gösteren, hücrelerden, meydana gelmiş, tümörlerdir. Bu derece için esas nüve atipisi, az farklılaşmanın diğer belirtileridir. Bu derecede füziform hücrelerden meydana gelmiş gruplar bulunabilir.



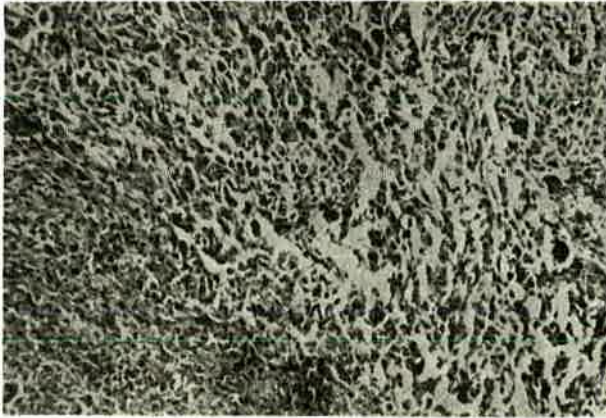
Resim 18 : Böbrek dokusu içinde belirli bir sınır göstermeyen intizamsız kümeler teşkil etmiş granüler hücrelerden ibaret tümör Derece III (40X).

Biz bu şekilde şeffaf hücre şeklinde farklılaşma ile birlikte olan, bir kısmı az çok tubuler organizasyon gösteren tümörleri de bu dereceye dahil ettik (Resim 18, 19, 20, 21). Bazen lümene dökülmüş degenere hücreler ve makrofajlar, dev hücresi intibalı vererek, derecelendirmeyi güçleştirmektedir (Resim 22). Birçok araştırmacının grade II olarak değerlendirdiği lezyonlar bu gruptandır (4, 5, 8, 11, 21, 27, 28).

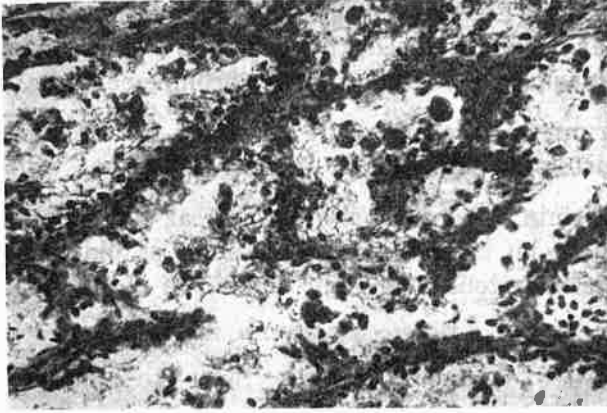
63 vakamızın 9'u (% 14, 2) III. derecedendi.



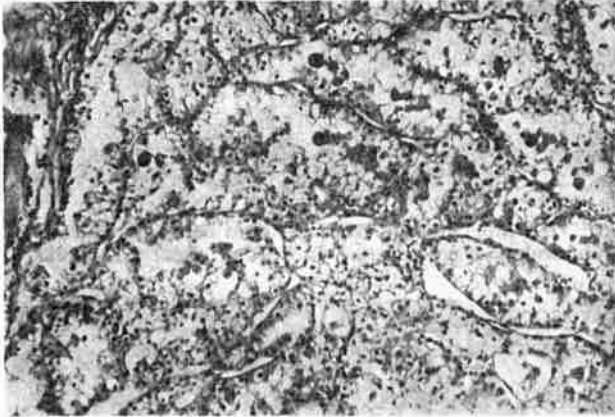
Resim 19 : Derece III. glomerul çevresinde fuziform hücrelerden meydana gelmiş tümör (100X).



Resim 20 : Fuziform ve granüler hücrelerden meydana gelmiş, belirli yapısı olmayan tümör, Derece III. Arada tek tük dev hücreler var (250X)



Resim 21 : Tubuler yapılar husule getirdiği halde tümör dev hücreleri ihtiva etmesi nedeniyle III. dereceye konmuş bir tümörün büyük büyütmede görünüşü (400X).



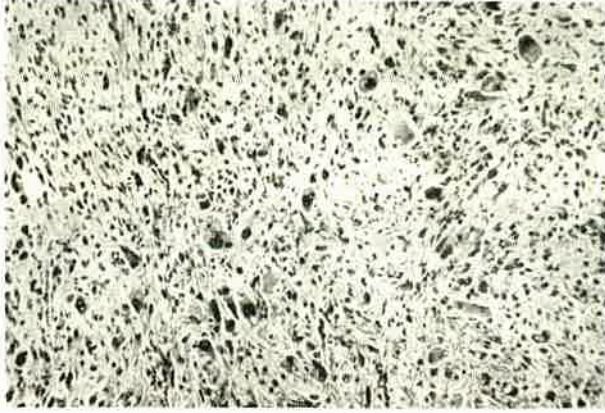
Resim 22 : Lümendeki makrofajlar bazen tümörün derecelendirilmesini güçleştirmektedir. Muntazam tubuler yapılar, şeffaf hücreler, granüler hücreler, orta derecede atipli. Derece II (250X).

Derece IV: Bu derecede, tubuler ve alveoler yapıların hiç bulunmaması tümörün bariz atipi gösteren füziform hücreler, küçük granüler hücreler ve dev hücrelerinden meydana gelmiş olması esas özelliktir (Resim 23, 24, 25). Eski literatürde **Böbrek Sarkomu** diye isimlendirilen parankim kanserleri bu derecede yer almaktadır (Resim 26) (4, 5). Tümörün damardan zengin oluşu tubuler yapılar içine kanama (Resim 27), hemangiomaya (Resim 28) Si-

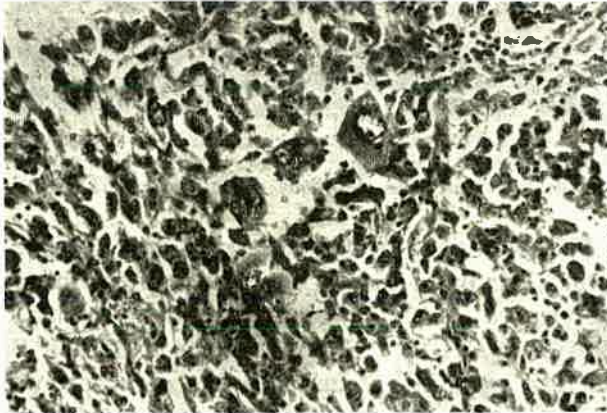
novyal sarkoma (Resim 29), liposarkoma (Resim 30, 31) benzer (4, 5) yapılar değişik derecedeki tümörlerde bulunabilmekte ve histolojik farklılaşma ile doğrudan ilgili görünmemektedir.

Vakalarımızın ancak % 3,1'i (2 vaka) IV. derecedeki kriterlere uyan histolojik değişiklikler gösteriyordu.

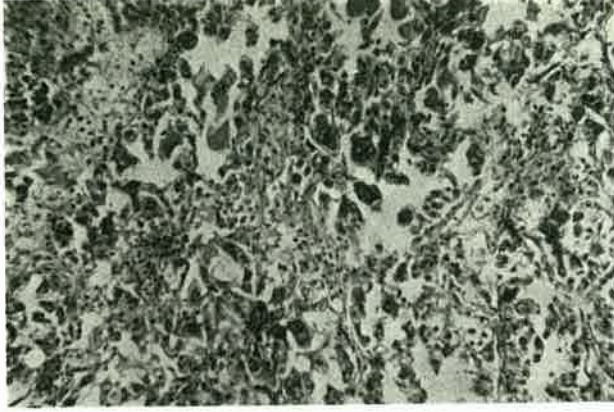
B.P.K. lerinin etyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bizim çalışmamız bu tümörlerin etyolojisinin aydınlanmasına katkıda bulunabilecek nitelikte değildir. Tümörün ailevi oluşu (46), po-



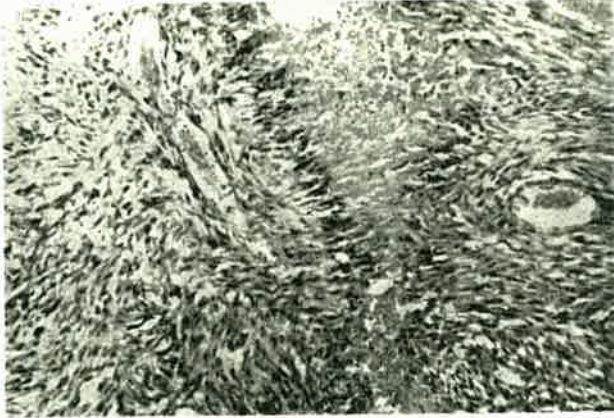
Resim 23 : Polimorf hücreli fibrosarkoma benzeyen B.P.K. füziform hücreler ve çok sayıda tümör dev hücresi (250X).



Resim 24 : Çok belirli anizositoz, çok küçük ve çok büyük hücrelerden oluşmuş tümör. Derece IV (400X)



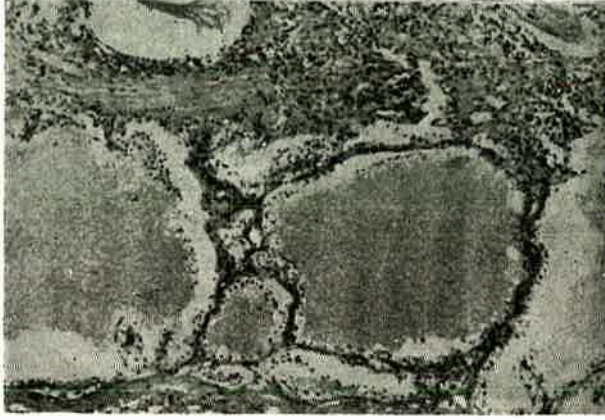
Resim 25 : Çok belirli atipik ve dev hücrelerine rağmen, bazen abortif tubuler yapılar bulunabilmektedir. Derece IV (400X).



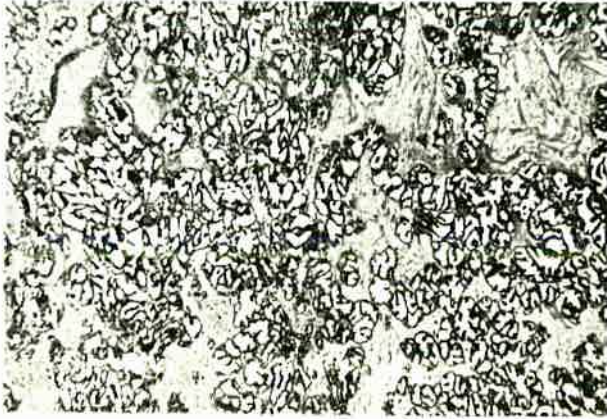
Resim 26 : Peritalyal dizilme gösteren füzlform hücrelerden meydana Gelmiş intizamsız B.P.K. Derece IV (250X)

likistik böbrekle birlikte görülüşü (35, 36, 37, 38), başka böbrek hastalığıyla beraber bulunuşu (39, 40), hamartomda geliştiğini işaret eden yapıların varlığı (66) gibi özel durumlar olarak nitelendirilebileceğimiz hususlara rastlamadık.

3/2 gibi olan erkek, kadın oranı B.P.K. inin hormonal etkilerle meydana gelebileceği fibrini teyid etmez. Başka bir deyimle, hormonal etkiler etyolojide söz konusu ise bu, genel kanser etyolojisi-ni ilgilendiren bir konu olarak ele alınmalıdır.

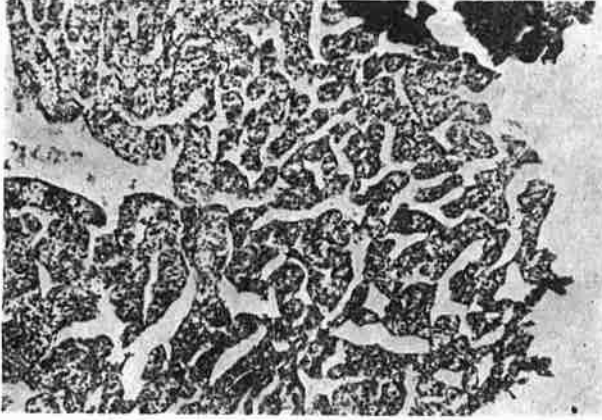


Resim 27 : Geniş intizamsız tubuler yapılar husule getirmiş, daha çok şeffaf hücrelerden oluşmuş tümörde tubuler yapılar içine kanama (100X).

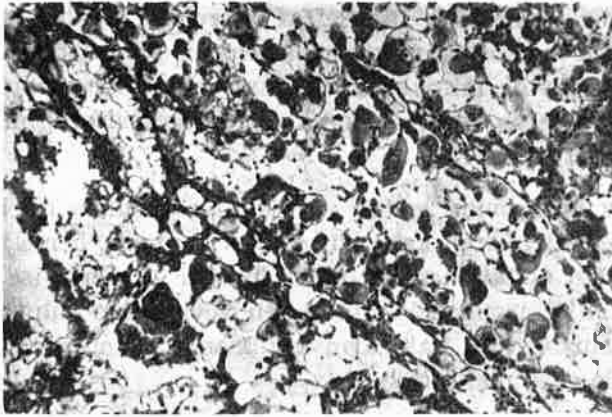


Resim 28 : Hemangiomaya benzeyen yassılaştırmış kübik epitelle döğeli tubullilerden oluşmuş tümör. Grade I (40X).

Birçok organ kanserleri erkeklerde daha fazla görülür. Bununla beraber hayvanlarda yapılan deneyler, hormonların böbrek tümörü meydana getirebileceğini göstermiştir (9, 10, 11). Daha önce de ışıret ettiğimiz gibi başka kimyasal maddeler (11, 12, 13, 14), ısınlama (11, 16) ve virüsler (11, 17, 18) hayvanlarda böbrek tümörlerine sebep olabilmektedir. Bu konuda mevcut literatür kesin birşey söylemeğe yetmemektedir.

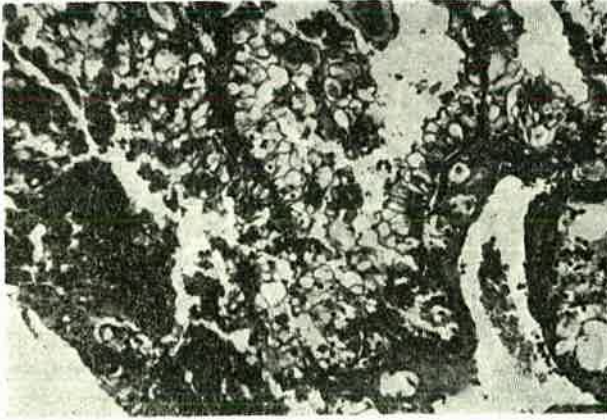


Resim 29 : Sinovyal sarkoma benzer yarıklar ihtiva eden tümör.



Resim 30 : Lipoblasta benzer hücreler dev hücreleri ve büyük şeffaf hücrelerle karakterli, liposarkoma benzeyen B. P.K. (400X).

Embryoner artıklar, hele sürrenal artıkları teorisi, kabülü çok güç bir düşünce tarzıdır. Tümörün histolojik özelliklerinin sürrenal kanserine benzediği mübalağa edilmiştir. Böbreğin en çok görülen tümörünün yabancı doku artıklarından geliştiğini kabul etmek garip bir fikirdir (4). Esasen elektron mikroskopik araştırmalar hem deneysel hayvan tümörlerinde (13) hem de spontan insan B.P.K. lerinde (67) tümör hücrelerinin böbrek tubuli hücrelerine benzerliğini ortaya koymuştur. Bu benzerlik ışık mikroskopu seviyesinde bile



Resim 31 : Aynı vak'ada abortif tubuler yapılar (250X).

fark edilebilir (Resim 14, 15), şeffaf hücrelerin nükleus yapısı, intra sitoplazmik membranlar, fırçası kenarın (brush border) mevcudiyeti ve çok sayıda mitokondri bulunması; bunların lipid ve glikojenle dolmuş böbrek toplayıcı kanal epiteline benzerliğini kesinlikle ortaya koymaktadır (67).

Melicow bu konuda leyhte ve aleyhte bulguları iyi bir şekilde eleştirmiş, şeffaf hücreli kanserin; tubuli kontorti, henle kulpu veya toplayıcı kanal epitelinde, granüler hücreli kanserin ise; glomerül yumağı epiteli, bowman kapsülü epiteli veya henle kulpundan geliştiğini ileri sürmüştür. Vakaların bir kısmının multisentrik orjinli olabileceği de yazılmıştır (68).

Daha önce kaydettiğimiz metastazlara ait klinik belirtiler bir yana, B.P.K. çeşitli belirtilerle kendini belli eder. Olayların önemli bir kısmında atış, sedimantasyon yükselmesi ve hematüri başlıca semptomlardır (4, 7, 8, 20, 21, 22, 69). Ağrı ve tümöral kitlenin hissedilmesi bunlara ilâve olabilir. Primer tümör fark edilmeden meydana gelen metastazların çok değişik semptomlara sebep olabileceği tabiidir.

Prognozu etkileyen faktör şüphesiz tümörün farklılaşma derecesidir (21, 31, 65, 70). Kanımızca, tümörün büyüklüğünün tek başına prognostik bir faktör kabul edilmesi uygun değildir.

B.P.K. inde spontan regresyon üzerinde önemle durulan bir konu olduğuna göre, metastazlara rağmen nefrektomi yapılmalıdır. Everson'un topladığı 31 vakanın 28'inde akciğer metastazları nefrektomiden sonra spontan regresyona uğramıştır. Bu vakalarda primer tümöre ait mikrofotografilerin çoğu, bizim I. derece olarak değerlendirdiğimiz vakaların özelliklerini göstermektedir III. ve IV. derecenin özelliklerini gösteren hiç bir vaka yoktu. Histolojik derecelendirme prognozu tayin edecek önemli bir faktör gibi görünmektedir.

ÖZET

Enstitümüze 1947 - 1971 yılları arasında gelen biopsi ve otopsi materyeli böbrek parankim kanseri yönünden incelendi. Histogenez ve nomenklatürü tartışıldı. Vakaların makroskopik görünüşü, varyasyonları gözden geçirildi ve yeni bir derecelendirme sistemi ortaya kondu. Derecelendirme bilhassa hücre tipi, fonksiyon kaybı, yağ ve glikojen absorpsiyonu tipi ve differansiyasyona göre yapıldı. Tümörün hacmi, nekroz, kalsifikasyon, hemoraji ve psödo kist yapıları histolojik derecelendirmede önemli bulunmadı.

Derece I : Sadece şeffaf hücreler ihtiva eder veya böbrekteki tubulileri hatırlatan diferansiye granüler hücreler bulunmaktadır.

Derece II. Şeffaf hücre ve küçük granüler hücrelerin bir karışımına sahiptir veya tubuler ve trabeküler yapılar ihtiva eder ve küçük füziform hücre grupları vardır.

Derece III : Herhangi bir organizasyon göstermeyen küçük granüler hücrelerle füziform hücrelerden ibarettir. İndiferan hücre grupları, birkaç dev hücresi olabilir.

Derece VI : İndiferan olan tümörlerdir. Bunlar Liposarkomu Fibrosarkomu hatırlatabilir.

63 vaka ve 31 mikrofotograf taktim edildi. Serinin nadir vakaları münakaşa edildi ve literatür gözden geçirildi.

SUMMARY

Carcinoma of Renal Parankim

Carcinoma of renal parenfhyoma on both surgical and autopsy material submitted to the Department of Pathology, University

of Ankara Medical School, between the years 1947-1971 have been studied. Nomenclature and histogenesis are briefly discussed. Gross appearance and variations have been evaluated and a new grading system is proposed. The system is based mainly on cell type, the degree loss of function - Such as absorption of fat and glycogen and differentiation. The size of tumour, necrosis, calcification, hemorrhage and pseudocyst formation are found to be unimportant as far as histological grading is concerned.

Grade I: Tumours consist only of clear cells or differentiated granular cells resembling tubular cells of kidney with tubular structures. Grade II: Tumours made up of mixture of clear cells and small granular cells or small patches of fusiform cells with some tubular, trabecular structures. Grade III: Tumours of small granular cell or fusiform cells without any structural pattern. There may be some islands of differentiated cells, clear cells and few bizarre cells. Grade IV: Tumours of undifferentiated type have been put in grade IV. Tumours resembling liposarcoma, fibrosarcoma with many tumor giant cells are in this grade which are difficult to diagnose at metastatic site or in small biopsies from «the retroperitoneal mass»

63 cases with 31 microphotographs are presented.

Some rare and unusual cases of the series, are discussed. The literature have been reviewed.

LİTERATÜR

- 1 — NICHOLSON G. W. de P.: Studies on tumour formation, s: 104-128, Butterworth and Co. (Publishers) Ltd., London, 1950.
- 2 — EWING, J.: Neoplastic diseases, s: 781-803, 3. ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1928.
- 3 — ERANLI, N.: Uriner Sistem Patolojisi, s: 304-320, 2. ed., Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1963.
- 4 — LUCKÉ, B. SCHULUMBERGER, H. G.: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Atlas of tumor Pathology, s: 44-77, 8. Bölüm. 30. fas. Washington, D.C. A.F.I.P., 1957.
- 5 — WILLIS, A.R.: Pathology of tumors, S: 445-468, 3. ed., Butterworth and Co. (Publishers) Ltd., London, 1967.
- 6 — MELICOW, M. M. CLASSIFICATION OF RENAL NEOPLASMS: A clinical and pathological study based on 199 cases. J. Urol., 51: 333, 1944

- 7 — ALLEN, A.C. : The Kidney. Surgical and Medical diseases, s: 657 -'666, 2. ed., J and A Churchill Ltd., London, 1162.
- 8 — ROBBINS, S.L. : Pathology, s: 1039-1041, 3. ed., W. B, Saunders Company Philadelphia, 1967.
- 9 — KIRKMAN, H., BACON, R. L. : Malignant renal tumors in male hamsters (*cricetus auratus*) treated with estrogen. *Cancer Res.*, 10: 122, 1950.
- 10 — ROE, F. J. C. : Current Concepts in cancer, etiology and pathogenesis *J.A. M.A.*, 204: 604, 1968.
- 11 — ALLEN, A.C. : The Kidney. Surgical and Medical Diseases, s: 657 - 658, 2. ed., J and A Churchill Ltd., London, 1962.
- 12 — EPSTEIN, S. M., BARTUS, B., FARBER, E.: Renal epithelial neoplasms induced in male Wistar rats by oral Aflatoxin B₁. *Cancer Res.*, 29: 1045. 1969.
- 13 — JASMIN, G., CHA, J.W. : Renal adenomas in rats by dimethyl nitrosamine. An electron microscopic study. *Arch. Path.*, 87: 267, 1969.
- 14 — JASMIN, G., RIOPELLE, J. L.: Renal adenomas induced by dimethylnitrosamine. *Arch. Path.*, 85: 298, 1968.
- 15 — ROSEN, V.J., VOLE, I. J. : Accelerated induction of kidney neoplasm in mice after X - radiation and, unilateral nephrectomy. *J. Nat. Cancer Inst.*, 28: 1031, 1962.
- 16 — ROSEN, V. J.; CASTANERA, T. J., KIMELDORF, D. J. JONES, D. C.: neoplasms in the irradiated and non - irradiated Sprague-Dawley rat., *Amer. J. Path.*, 38: 359, 1961.
- 17 — FELLUGA, B., CLAUDE, A., MRENA, E. : Electron microscope observations on virus particles associated with a transplantable renal adenocarcinoma in BALB/Cf/Cd mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, 43: 319, 1969.
- 18 — NEGRONI, G., CHESTERMAN, F. C. : Virus - cell relationship in kidney tumors induced in golden hamsters by the Mill Hill polyoma virus, *Br. J. Cancer*, 14: 672, 1960.
- 19 — DI BERARDINO, M. A., KING, T. J.: Renal adenocarcinomas promoted by crowded conditions in laboratory frogs. *Cancer Res.*, 25: 1910, 1965.
- 20 — CLARKE, B. G., GOADE Jr. J.: Fever and anemia in renal cancer. *New England J.*, 254: 107, 1956.
- 21 — CLAES, G.: The relationship between morphology in hypernephroma. *Urol. Int.*, 15: 267, 1963.

- 22 — McLAGUE, E. J.: Fever as initial symptom of hypernephroid tumor of the kidney. *Arch. Surg.*, 41: 385, 1940.
- 23 — ANDERSON, W. A. D.: Pathology, s: 647 - 651, 5. ed., The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1966.
- 24 — WRIGHT, G. P., SYMMERS, W. St. C.: Systemic pathology, s: 763-766; 1, ed., Langmans, Green and Co. Ltd., London, 1966.
- 25 — SHAEEN, A. L., CASSANO, C., LISA, J. R.: Primary tumors of the kidney. *J. Urol.*, 51: 597. 1944.
- 26 — EVERSON, T. C., COLE W. H.: Spontaneous regression of cancer, s: 11-87, W. B. Saunders Company, London 1966.
- 27 — BELL, E. T.: A textbook of Pathology, s: 802-803 .8 ed., Lean and Febiger, Philadelphia, 1956.
- 28 — CAHILL, G. F.: Cancer of kidneys adrenals and testes. *J. A. M. A.* 138: 357, 1948.
- 29 — KLINGER, M. E., De LEON, V. M.: Hypernephroma in a child. *Amer. J. Surg.*, 94: 966, 1957.
- 30 — KOBAYASHI, A., HOSHINO, H., OHBE, Y. ve ark.: Bilateral renal cell carcinoma. *Arch. Dis. Child.*, 45: 141, 1960.
- 31 — ANGerval, L., CARLSTROM, E., WAMLQVIST, L.; AHREN; Ch.: Effects of clinical and morphological variables on spread of renal carcinoma in an operative series. *Scand J. Urol Nephrol.*, 3: 134, 1969.
- 32 — GRABSTALD, H., AVILES, E.: Renal cell cancer in the solitary or solefunctioning kidney. *Cancer*, 22: 973, 1968.
the solitary or solefunctioning kidney. *Cancer*, 22: 973, 1968.
- 33 — BASTABLE J.R.G.: Bilateral carcinoma of the kidneys. *Brit. J. Urol.*, 32: 60, 1960.
- 34 — WEITZNER, S.: Coexistent intramedullary metastasis and syringomyelia of cervical spinal cord. Report of a case. *Neurology (Minneap)*, 19: 674, 1969.
- 35 — TALLARIGO, A.: Rare association of polycystic kidney with hypernephroid tumours. *Riv. Anat. Pat. Oncol. (Padova)*, 3: 510, 1950.
- 36 — FABRE, J., BOUISSOU, H.: Polycystic kidney and tumour. *Arch. Anat. Path.* 6: 307, 1958.
- 37 — HOWARD, R. M., YOUNG Jr. J. D.: Two malignant tumors in a polycystic kidney. *J. Urol. (Baltimore)*, 102: 162, 1969.
- 38 — SEIFERT, K.: Grawitz tumors in cystic kidneys. *Zbl. Allg. Path. Path. Anat.*, 102: 332, 1961.

- 39 — JENKINS, V. E.: Acute glomerulonephritis associated with adenocarcinoma of the kidney. *Sth. Med. J. (Bgham. Ala)*, 14: 1150, 1951.
- 40 — OTNES. B., BJORKHEIM, A.: Amyloidosis and renal carcinoma. *T. Norske Laegeforen* 89: 1017, 1969.
- 41 — PEARSON, H.H.: Familial renal tumours. *Aust. N.Z.J, Surg*, 38: 333, 1969.
- 42 — FISHELOVITCH, J., MEIRAZ, D.: Hypernephroma in an ectopic kidney. *Urologia (Treviso)*, 36: 287-1969.
- 43 — EXLEY, M., HOTCHKISS, W.S.: Supernumerary kidney with clear cell carcinoma *J. Urol.*, 51: 569, 1944.
- 44 — LASHER, E. P.: Primary extrorenal hypernephroma, discussion of sites and origins, and report of a case. *Western J. Surg. Obst. Gynec.*, 55: 87, 1947.
- 45 — Case reports of the Massachusetts general Hospital Presentation of case 34162. *New England J. Med.*, 238: 571, 1948.
- 46 — HEDINGER, C., CORBATE, F., EGLOF, B.: Thyroid metastases of hypernephroma. *Schweiz. Med. Wschr.*, 97: 1420, 1967.
- 47 — CONNOR, D.H., TAYLOR, H.B., HELWIG, E.B.: Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma *Arch. Path.*, 76: 339, 1963.
- 48 — CREEVY, C. D.: Confusing clinical manifestations of malignant renal neoplasms: *Arch. Int. Med.*, 55: 895, 1935.
- 49 — ROUTIER, G., WEMEAN, L., SAMSON, M.: Hypernephroma intra-thyroid metastasis. *Rev. Franc. Endocr. Clin*, 10: 121, 1969.
- 50 — RISHES, E.W., GRIFFITHS, I.H., THACKRAY, A.C.: New growths of the kidney and ureter. *Brit J. Urol.*, 23: 297, 1951.
- 51 — MELICOW, M.M., USON, A.C.: Nonurologic symptoms in patients with renal cancer. *J.A.M.A.*, 172: 126 (146), 1960.
- 52 — BOYS, C.E.: Hypernephroma of the thyroid gland (with a case report). *J. Int. Collage of surgeons*, 10: 323, 1947.
- 53 — DENTON, G.R.: Hypernephroma metastatic to the thyroid gland. *Ann. Surg.*, 10: 399, 1949.
- 54 — BLOOM, H.J.: Current concepts in Cancer, the basis for hormonal therapy. *J.A.M.A.*, 204: 605, 1968.
- 55 — GOODWIN, W. E.: Current concepts in Cancer, Regression of hypernephromas. *J.A.M.A.*, 204: 609, 1968.

- 56 — RUBIN, P.: Current concepts in cancer Comment: Are metastases curable? *J.A.M.A.*, 204: 612, 1968.
- 57 — ZAK, F. G.: Self-healing hypernephromas. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 24: 1352, 1957.
- 58 — PETKOVIC, S.D.: An anatomical characteristics of renal tumours, as a basis for classification and for prognosis. *J. Urol. Med. Chir.*, 65: 509, 1959.
- 59 — ARNER, O., BLANCK, C.; VON SCHREEB, T.: Renal adenocarcinoma. Morphology-x grading of malignancy-prognosis. A study of 197 cases *Acta Chir Scand. Suppl.*, 346, 1965.
- 60 — BIBUS, B., HOHENFELINER, R.: A statistical review of hypernephroma. *Urol. Int.*, 4: 183, 1957.
- 61 — PETKOVIC, S.D.: An anatomical classification of renal tumors in the adult as a basis for prognosis. *J. Urol.*, 81: 618, 1959.
- 62 — GRUMSTEDT, B., WAHLQVIST, L.: Prognostic significance of clinical angiographic and histological findings in renal carcinoma. A Study of 31 cases. *Scand. J. Urol Nephrol.*, 3: 117, 1969.
- 63 — BÖTTIGER, L.E.: Prognosis in renal carcinoma. *Cancer*, 26: 780, 1970.
- 64 — MURPHY, G.P., MOSTOFI, F.K.: The significance of cytoplasmic granularity in the prognosis of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 94: 48, 1965.
- 65 — THACKRAY, A. C.: Ten-year follow-up of cases of adenocarcinoma of the kidney. *Proc. Roy Soc. Med.*, 50: 362, 1957.,
- 66 — RIOPELL, J.L.: The nature and origin of the so-called true kidney hypernephroma. *Cancer*, 4: 789, 1951.
- 67 — OBERLING, Ch., RIVIERE, M., HAGUENAU, Fr.: The ultrastructure of clear cell carcinomas of the kidney and its implication for their histogenesis. *Bull. Ass. Franc. Cancer*, 46: 356, 1959.
- 68 — MOERTEL, Ch. G.: Multiple primary Malignant neoplasms. Result in *Cancer Research.*, s: 103. Springer-Verlag Berlin, 1966.
- 69 — BÖTTIGER, L.E., IVEMARK, B.I.: The structure of renal carcinoma correlated to its clinical behavior.. *J. Urol.*, 81: 512, 1959.
- 70 — FOOT, N.C., HUMPREYS, G.A.: The importance of accurate pathologic classification in the prognosis of renal tumors. *Surgery*, 23: 369, 1948.