

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BÖBREK TÜMÖRLERİNDE Kİ 67 PROLİFERASYON
İNDEKSİ İLE CD117 VE COX2 EKSPRESYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇİĞDEM DİCLE ARICAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. BÜLENT MIZRAK

DİYARBAKIR- 2008

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Bülent Mızrak'a,

Mesleki konularda deneyimlerinden yararlandığımız Doç. Dr. Hüseyin Büyükbayram'a ve Yrd. Doç. Dr. Selver Özekinci'ye,

İstatiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Prof. Dr. M. Yusuf Çelik'e,

Berber çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Hülya Etem, Dr. Işık İkbal Akgün, Dr. Yeliz Arman Karakaya, Dr. Ulaş Alabalık, Dr. Bülent Aral, Dr. Gülseren Özel, Dr. Songül Yerlikaya'ya,

Tezimin immünohistokimyasal çalışmasında yardımcı olan teknisyen arkadaşlarım Neval Tanışa, Bülent Altınel'e, parafin bloklarımın kesiminde yardımcı olan Zafer Taşer'e ve ayrıca çalışmalarım esnasında yardımcı olan laboratuvarında çalışan tüm arkadaşlarıma, arşivden bloklarımızı bulmamızı sağlayan arşiv memuru İsmail Okumuş'a ve sekreter arkadaşlarıma, kayıt memuru arkadaşlarıma,

Ayrıca bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan 'Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü (DÜBAP)'ne,

Hayatımın her aşamasında sevgisini ve desteğini esirgemeyen anneme, babama, eşim Oktay Arıcan'a ve ablama, stresimi çeken biricik kızım Doğa'ma teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2- 1- Böbrek embriyolojisi	3
2- 2- Böbrek histolojisi	3
2- 3- Böbrek anatomisi	5
2- 4- Böbrek hücreli karsinomlar	6
2- 5- İnsidans ve Epidemiyoloji	6
2- 6- Etiyoloji ve Risk faktörleri	7
2- 7- Klinik bulgular	8
2- 8- Böbrek epitelyal tümörlerinin sınıflaması	8
2- 9- Böbrek hücreli karsinomlarda patolojik evreleme	10
2- 10- Böbrek hücreli karsinomlarda dereceleme	12
2- 11- Böbrek karsinomlarının histolojik tipleri	13
2- 12- Böbrek hücreli karsinomlarda prognostik faktörler	18
2- 13- KI67, CD117, COX2	21
3-MATERYAL VE METOD	25
4-BULGULAR	28
5-RESİMLER	40
6-TARTIŞMA	50
7-SONUÇ	59
8-ÖZET	60
9-SUMMARY	62
10-KAYNAKLAR	64

1-GİRİŞ

Böbrek yaklaşık olarak her biri 150- 160 gr ağırlığında fibröz kapsülle çevrili bir organdır. Böbrek tümörlerinin hemen tümü primerdir. Böbrek tümörleri, erişkin kanserlerinin %3' ünü oluşturmaktadır. Bu tümörler 50- 70 yaş arasında erkek hastalarda sık görülmektedir. Erişkinlerde görülen malign böbrek tümörlerinin % 90' nı tubulus epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır (1).

Böbrek tümörlerinde, tümörün biyolojik davranışı tümör hücrelerindeki proliferasyon ve tümör derecesi arasındaki ilişkiler çoğunlukla tanıda güçlükler çıkarabilmektedir. Bu da prognozda belirsizliklere ve operasyon sonrası tedavi protokolünde zorluklara neden olmaktadır. Son zamanlarda bu nedenle renal hücreli karsinomlarda çok farklı immünohistokimyasal belirteçlerin çalışıldığı makaleler mevcuttur.

KI67; hücrelerin proliferasyon fazlarını (G1, S, G2, M) etkileyerek tümörün histopatolojik derecelendirilmesinde önemlidir. Neoplastik hücrelerin proliferasyon hızını gösterir. Tollefson ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada KI67 ile böbrek tümörlerindeki tümör nekrozunun prognozdaki etkilerini araştırmışlar, sonuçta yüksek seviyedeki KI67 indeksi olan böbrek hücreli karsinomlarda prognozun kötü olduğunu göstermişlerdir (2). Bir başka çalışmada KI67 ile beraber p53 immünohistokimyasalları kullanılmış ve KI67 ekspresyonunun daha güvenilir bir prognostik faktör olarak ileri sürmüşlerdir. (3).

COX-2; inflamasyon ve ağrıdan sorumlu bir enzim reseptörüdür ve araşidonik asitten prostoglandin oluşumunu sağlar. İki izoformu vardır; COX-1 normalde vucutta bir çok organda sentez edilir, fizyolojik fonksiyonları sürdürmede rol alır. COX-2 indüklenebilir formudur. Hücre proliferasyonunda, çeşitli malign tümör invazyonlarında, angiogenesis ve apopitozis direncinde önemli rol oynar. Ancak COX-2 ekspresyonun renal hücreli karsinomlardaki biyolojik davranışı net değildir. NSAİD etki mekanizması COX üzerinden olması nedeniyle bu yönde çalışmalar artmıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD), özellikle COX-2 inhibitörlerinin, çeşitli organlarda kanser gelişimini azalttığına gösteren çalışmalar vardır (4, 5).

CD117; tirozin kinaz Tip III reseptörüdür. Bu reseptör, stem cell faktörüne (SCF) bağlanınca sekonder messengerları aktive eden dimer oluşturur. Bu sinyal, hücrenin hayatta kalması, proliferasyonu ve diferasyonunda rol alır. Bir protoonkogen olan CD117, mutasyona yada aşırı ekspresyona uğrarsa kansere yol açabilir .Yapılan çalışmalarda melanomlarda, gastrointestinal stromal tümörde (GİST), seminomlarda, overin karsinomlarında, neoplastik renal dokularda CD117 pozitifliği gösterilmiştir (7- 9).

Bu araştırmada Dicle Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan 2004- 2007 yılları arasında renal hücreli karsinom tanısı almış 50 vaka retrospektif olarak morfolojik özelliklerine göre değerlendirildi. Bu olguların KI67 proliferasyon indeksi ile COX-2 ve CD117 ekspresyonu arasındaki korelasyonu incelenip tümörün büyüklüğü, tümörün cinsi, tümörün nükleer derecesi ile arasındaki ilişkisi araştırıldı. Tüm bu sonuçların, tümörün proliferasyonuna, biyolojik davranışına etkisi arasında bir korelasyon olup olmadığı incelendi.

2- GENEL BİLGİLER

2- 1- Böbrek embriyolojisi

Embriyolojik hayatta birbirinden farklı üç böbrek sistemi gelişir. Bunlar pronefroz, mezonefroz, metanefroz' dur. Pronefroz; rudimenter ve işlevsizdir, mezonefroz; intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon görür, metanefroz ise ilerde kalıcı böbreklere dönüşür.

Pronefroz; hamileliğin üçüncü haftasının sonunda servikal bölgeden birkaç hücre demeti ve tübüler yapılar şeklinde ortaya çıkar. Pronefroz hamileliğin dördüncü haftasının sonunda geriler ve geride wolf kanalı kalır.

Mezonefroz; pronefrik sistem gerilerken, mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri hamileliğin dördüncü haftasında belirir. Wolf kanalı indüksiyonu ile mezonefroz keseleri oluşur. Bu keselerden Bowman kapsülü ile 20- 40 adet nefronlar primitif olarak gelişir. Mezonefrozun birinci lumbal vertebraya kadar olan kısmı birinci trimester sırasında dejenere olurken geriye kalan kısmı genital organların yapısına katılır. Tübülleri testisin duktuli efferentislerini oluşturur. Epigenitalis ve paragenitalisler ortaya çıkar. Wolf kanalından ise üreter tomurcuğu meydana gelir.

Metanefroz; Hamileliğin beşinci haftasında gelişmeye başlar. İntrauterin hayatın ikinci yarısından itibaren fonksiyon görür. İki yapıdan köken alır. Bunlar metanefrojenik blastem ve üreter tomurcuğudur. Metanefrojenik blastem wolf kanalının kloakaya yakın bölümünden oluşan üreter tomurcuğu ile indüklenir. Üreter tomurcuğunun sağ kısmı üreteri, genişlemiş kısmı pelvis renalisini oluşturur. Her toplayıcı kanal dallanarak, genişleyerek kaliks majorları ve kaliks minörleri oluşturur. Sağ ve solda yerleşen renal veziküllerle toplayıcı boruların birleşmesi ile proksimal ve distal tübül yapıları meydana gelir. Glomerül filtrasyon dokuzuncu hafta civarında başlar fakat filtrasyon hızı doğumdan sonra artar. Kalıcı böbrekler önce 1- 3 lumbal omur, sonra 11. kosta, en son olarak 5. lumbal omur bölgesine gelerek yerleşir (10, 11).

2- 2- Böbrek histolojisi

Üriner sistem bir çift böbrek ve bir çift üreterden oluşmuştur. Böbreklerden üretilen idrar üreterler aracılığı ile mesaneye gelerek burada birikir. Daha sonra üretra yolu ile atılır. Böbrekler yapı olarak iç kısımda sinir, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı hilum denilen bölge ile dış kısımda korteks ve medulladan oluşur. Renal medulla, 10- 18 adet konik ya da piramidal şekilli medullar piramidlerden oluşur. Medullar piramidin tabanından kortekse

uzanan tubulus demetleri, medullar ışınlar vardır. Medullar ışınlar, böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubu ile çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur (12).

Her bir böbrek 1- 4 milyon nefron içerir (15). Her bir nefron kapiller yumak olan glomerül, proksimal kıvrımlı tubulus, henle kulpunun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı yapılardan oluşur. Embryolojik yapısı nefronlardan farklı olan toplayıcı tubulus ve kanallar, nefronlardan üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler (12).

Glomerül, afferent ve efferent arteriollerden oluşan kapiller bir yumaktır ve Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı yapıyla çevrilidir. Bowman kapsülünün iç tabakası kapiller yumağı örter (visseral tabaka), dış tabakası glomerülün en dışını sarar (parietal tabaka) ve tek katlı yassı epitelle örtülüdür. Bu iki tabaka arasında, kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar bulunur. Glomerül kapillerlerindeki endotel hücreleri pencerelidir. Bunların dış yüzeyini örten podositler arasında kalın bir bazal lamina vardır ve kesintisizdir. Bu tabakanın kapillerdeki kanla idrar boşluğunu birbirinden ayıran bir filtrasyon engeli oluşturduğu sanılmaktadır. Bazal lamina yaprağının bulunduğu bölgelerde kapiller duvarına tutunan mezangial hücreler vardır. Bu hücreler makrofaj gibi davranarak süzme işlemi sırasında bazal laminaya biriken maddeleri temizlediği sanılmaktadır (12).

Proksimal kıvrımlı tubuluslar tek katlı kübik ya da silindirik epitelle örtülü olup içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondrilerden dolayı asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Ayrıca sitoplazmalarında mikrovillusler yanı sıra endositik vakuoller ve endotelde fırçası kenarlar bulunur.

Henle kulpu proksimal kıvrımlı tubulusa yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince inen kısım ile bir ince çıkan kısım ve distal tubulusa benzeyen çıkan kalın bir kısımdan oluşmaktadır. Nefronun bu bölümünün lümeni, duvar epitelinin yassı olması nedeniyle geniştir. Nefronların çoğu kortikomedüller sınırda bulunur. Bütün nefronlar: süzme, emilim ve salgılama işlemlerinde rol alır (12).

Distal kıvrımlı tubulus tek katlı kübik epitelle döşelidir. Proksimal tübülde yapı olarak biraz daha farklıdır. Buradaki hücreler proksimal tubulustaki hücrelere göre daha küçüktür. Bu nedenle kesitlerde distal tubulus duvarlarında daha çok nükleus ve hücre görülür. Fırçası kenarlar bulunmaz. Distal kıvrımlı tubulus hücrelerinin bazal membranlarında ki yoğun invajinasyonlar ve bunlarla ilgili mitokondriler, buradaki hücrelerin iyon taşınmasında rol oynadıklarını göstermektedir. Distal kıvrımlı tubuluslar kortekste ilerlerken kendi nefronlarına ait glomerüllere değdikleri yerlerde yapısal değişime uğrarlar. Bu hücreler silindirik hale gelir, hücreler bir araya toplanırlar. Mikroskopik olarak preparatlarda bu bölüm nükleusların

yakın yerleşimi nedeniyle koyu renkli görünür. Ve bu bölüm makula densa adını alır. Makula densanın görevi distal tubulustaki osmolariteye ilişkin verileri afferent arteriole bildirmektir. Ayrıca distal tubulustan geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tubuluslara boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramidin uçlarına doğru genişler. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (12).

Toplayıcı tubulus ve kanallar kübik epitelle döşelidir. Küçük olanların çapı 40µm' dir. Medullanın derinliklerine gidildikçe tubulus hücrelerinin boyu uzar ve silindirik hale gelir. Piramitlere yaklaştıkça toplayıcı kanalın çapı 200 µm' ye ulaşır. Sitoplazmalı az sayıda organel içerir ve elektron geçirgen özellik taşır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü oynar.

Jukstaglomerüler hücreleri, glomerüllerin bitişiğinde afferent arteriolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleridir. Bu hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol alır. Makula densa, juksta glomerüler hücrelerin yer aldığı afferent arteriol kısmına çok yakındır. Arteriolün bu bölümü makula densa ile birlikte jukstaglomerüler aparatı oluşturur. Bu hücreler elektron mikroskopisinde incelendiğinde; yoğun granüllü endoplazmik retikulum, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve çapları 10- 40 nm' i bulan salgı granülleri şeklinde izlenir. Jukstaglomerüler hücreler, anjiotensinojen deneni plazma proteinini anjiotensin I denilen deka peptide dönüştürecek olan renin hormonunu üretir.

Renal intertisyum hem kortekste, hem de medullada idrar tubulusları ile kan ve lenf damarları arasındaki boşluklarda özelleşmiş hücreler bulunur. Bu intertisyel hücrelerin bir bölümü medullada daha sık görülmekte ve prostoglandin ve ara maddenin üretildiği bölümü oluşturmaktadır (12).

2- 3- Böbrek Anatomisi

Böbrekler, karın arka duvarının üst kısmın da ve columna vertebralis'in her iki yanında yerleşmiştir. Böbreğin üst uçları 11.göğüs omurunun üst kısmın da, alt uçları ise 3.bel omuru seviyesindedir. Sağ tarafta karaciğer olduğundan sağ böbrek sol böbreğe oranla biraz daha aşağıdadır. Her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5- 7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı erişkin erkeklerde 125- 170 gr, kadınlarda ise 115- 155 gr kadardır (13, 14).

Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlar, damarları ve fasya renalisdir. Ayrıca adiposa tabakası ve pararenal yağ tabakası da yardımcı olur.

Böbreği kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak incelediğimizde iki ayrı bölümden oluştuğunu görürüz. Dış kısmına korteks renalis, iç kısmına medulla renalis denilir. Medulla renalis piramis renalis denilen 8- 10 adet koni şeklinde yapılar oluşturur. Bir piramis renalis ve etrafını saran kortikal cevher bölümüne bir böbrek lobu denilir (13, 14).

Hilum renale denilen böbreğin orta kısmında önden arkaya doğru v.renalis, a.renalis' in 2- 3. dalı, üreter, a.renalis' in bir dalı ve nöral yapılar vardır. Böbreğin dış kısmını içten dışa doğru kapsula fibrosa, kapsula adiposa ve fasya renalis denilen fibröz ve yağ dokusundan oluşan yapılar meydana getirir.

Sayıları 4- 14 arasında olan kaliks renalis minorların 2 ya da 3 tanesi bir araya gelerek kaliks renalis majoru oluşturur. 2 ya da 3 tane olan kaliks renalis majorların birleşmesi ile de pelvis renalis meydana gelir.

Böbreğin kanal sistemine baktığımızda glomerülden süzülen idrarı toplayan Bowman kapsülü vardır. Buradan idrarın süzülerek toplanmasına yardımcı olan proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve en son olarak toplayıcı kanal yapıları izler. Bu kanal yapıları renal pelviste bir araya toplanır.

Böbreğin damar yapısına baktığımızda aorta abdominalisin dalı olan renal arterler böbrek hilusuna gelince 5 adet segmental dala ayrılır. A.segmentalis denilen bu dallar, sinüs renaliste a.interlobaris denilen dallara ayrılır. Bu arterlerde a.arcuata denilen arterleri oluştururlar. Arcuat arterlerden a.interlobularis'ler çıkar. A.interlobularis'lerden yanlara doğru çıkan arteriola glomerularis afferentler glomerul yumağına girerek rete kapillare glomerulareyi oluşturur. Bu yumağın diğer ucundan çıkan arteriola glomerularis efferenslerin oluşturduğu pleksustan, v.interlobularisler başlar. V.interlobularisler de arterleri takip ederek sırasıyla v. arcuata, v.interlobularis, v.segmentalis ve sonuçta v. renalis olarak v.cava inferiora açılır (13).

Lenf drenajına baktığımızda, böbrekten çıkan lenf damarları v.renalis'i takip ederek aortanın yan tarafındaki nodi lymphatici lumbales'e açılır.

Sinirleri, sempatikleri T10-L1'den, parasempatikleri n.vagus'dan alır (13).

2- 4- RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLAR

2- 5- İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Renal hücreli karsinomlar, genellikle 55- 60 yaşlarındaki erişkinlerde görülen böbrek tübül epitelinden kaynaklanan bir malign tümör grubudur (62). Tüm böbrek malignitelerinin % 85'ini oluşturur (18). Yetişkin malignitelerinin yaklaşık % 2-3'nü oluşturmaktadır (62). Her yıl görülme insidansı % 2- 3 olarak artmaktadır (16). Kadın erkek oranı 1: 2'dir (6, 17).

Çocuklarda nadir olarak görünür. Çocuklarda daha çok Wilm's tümörü ya da diğer adıyla nefroblastom görülür (6). Her tür coğrafik bölge de, herhangi bir ırk ayrımı olmadan görülebilir. Erişkin yaşta görülen böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğu epitelyal kökenli olup, sarkomlar ve karsinoid tümörler oldukça nadir görülür.

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi noninvaziv abdominal görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla tümörün asemptomatik evrede teşhis şansı artmıştır (19).

2- 6- Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Renal hücreli karsinomlarda yapılan çalışmalara rağmen hala etiyojisi tam olarak açık değildir (23). Kromozom anomalileri, hormonlar, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, obesite, genetik yapı, çevresel atıklar, kimyasal ajanlar, mesleki alanlarda karşılaşılan kimyasal ajanlar etiyojide araştırılmıştır (23, 27).

Kalıtımsal ve sporadik olmak üzere iki ana grup altında toplanabilir. Kalıtımsal olan renal hücreli karsinomlarda etiyojide Von Hippel Lindau, Hereditör leiomyomatozis, Birt Hogg Dube sendromu, atnalı böbrek, yetişkin polikistik böbrek, tuberoskleroz, nöroblastom, malign lenfoma, v.b, sporadik olan renal hücreli karsinomlarda obesite, diet, vücut kitle indeksi, sigara içimi ileri sürülmüştür (6, 16, 17, 23).

Von Hippel Lindau hastalığı (VHL) (genellikle serebellar ya da retinal hemangioblastom, böbrek, karaciğer ve pankreasta kistler ve feokromasitoma ile giden bir hastalık tablosu) 3p25.5 kromozomunda identifiye edilmiştir. Renal hücreli karsinomlarda bu gende kromozomal delesyon tespit edilmiştir (6, 17, 28). Sitogenetik çalışmalar renal hücreli karsinomlarda 3.(3p) kromozomun kısa kolundaki kaybın patogeneizde rol oynadığını göstermiştir (62). Ayrıca VHL genini taşıyan 3.kromozomdaki delesyonun tam ya da parsiyel olduğu izlenmiştir (30, 62). Hemminki ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada, VHL gen mutasyonlu renal hücreli kanserli kişilerde diyet ve diğer faktörler araştırılmış ve bu kişilerde renal hücreli kanser ile bağlantılı bulunmuştur (21). Yine sporadik renal hücreli karsinomlarda VHL gen mutasyonu ile sigara arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve VHL gen mutasyonunu ayrı bir parametre olarak değerlendirmişlerdir (22, 30).

Ayrıca ailesel öykü, bazal vücut kitle indeksinin fazlalığı, hipertansiyon öyküsü, sigara içimi, sık idrar yolları iltihabı gibi nedenler etiyojide araştırılmış, bu kişilerde renal hücreli karsinom sıklığının arttığı izlenmiştir (20, 23, 24, 25).

Parker ve Hunt gibi araştırmacıların yaptığı çalışmaların çoğunda sigara içiminin en iyi bilinen risk faktörü olduğu belirtilmektedir (25, 26). Diğer birçok araştırmacıların da sigara

kullanımının renal hücreli kanser insidansını artırdığı yönünde çalışmaları vardır (16, 22, 23, 62).

Bir başka çalışmada, uzun süreli analjezik kullanımı etiolojide araştırılmış. Özellikle fenasetin ve asetaminofen gibi analjeziklerin uzun süren kullanımının sonrasında papiller skar ve diffüz papiller kalsifikasyon yaptığı; bunun da uzun dönemde renal papiller karsinom görülme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (29).

2- 7- Klinik Bulgular

Hastalar klasik olarak yan ağrısı, kanlı idrar yapma ve abdominal kitle şikâyetleri ile gelir. Ayrıca kilo kaybı, iştahsızlık, daha az oranda ateş görülebilir (31, 32). Lökomoid reaksiyon, sistemik amiloidoz, polinöromiyopati, gastrointestinal şikâyetler, karaciğer-dalاک büyüklüğü, karaciğer disfonksiyonu, jinekomasti, hiperkalsemi gibi paraneoplastik semptomlar beraberinde görülebilir (33- 36). Ayrıca % 50 vakada eritrosit sedimentasyon hızında artma görülebilir (37). Yapılan araştırmalarda vakaların üçte birinde, hematüriden dolayı, hipokromik anemi görülmüştür (38). Yaklaşık hastaların % 33'de hipertansiyon izlenmiş ve bu hastaların çoğunda serum renin konsantrasyonu yüksek izlenmiştir (39, 40).

2- 8- Epitelyal Tümörlerin Sınıflaması

İlk sınıflama çalışmaları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO- 1981) tarafından böbreğin epitelyal tümörlerini; hücre tipi, yapısal özellikleri ve kökenlerine göre gruplandırmasıyla başlar. Daha sonra WHO sınıflaması dışında, Mainz (Thoenes et al- 1986), Heidelberg ve Rochester, (Minnesota 1997) sitogenetik sınıflamalar yapılmıştır (41- 45).

WHO, 1981 yılındaki sınıflamasından sonra Thoenes ve arkadaşları, 1985 yılında kromofob tipini tanımlamışlar, 1986 yılında morfolojik ve elektron mikroskopik özelliklere dayanarak sınıflamayı değiştirip, Mainz sınıflamasını ortaya koymuşlardır. Daha sonra bu sınıflama modifiye edilip 1997 yılında genetik temelli Heidelberg-Rochester sınıflaması kabul edilmiştir. Bu sınıflamalarda tekrar gözden geçirilerek 1998 ve 2004 yıllarında WHO yeni sınıflamalar yapmıştır (Tablo1) (44). Günümüzde WHO' nün 2004 yılında hazırladığı son sınıflama kullanılmaktadır.

Tablo 1. Böbreğin epitelyal tümörlerinin sınıflaması

WHO 1981	MAİNZ 1986	HEİDELBERG ROCHESTER 1997
1. Adenom 2. Renal hücreli karsinom a- Berrak hücreli tip b- Granüller hücreli tip c- İğsi hücreli tip 3. Diğer Bellini'nin duktal karsinomu	1. Adenom 2. Renal hücreli karsinom a- Berrak hücreli tip b- Kromofilik tip Bazofilik Eozinofilik Duofilik c- Kromofob hücreli tip Tipik Eozinofilik d- Toplayıcı kanal tipi 3. Onkositom	1. Benign a- Papiller adenom b- Onkositom c- Metanefrik adenom- adenofibrom 2. Malign (Renal hücreli karsinom) a- Berrak hücreli karsinom b- Papiller karsinom c- Kromofob karsinom d- Toplayıcı kanal karsinomu e- Sınıflandırılmayan

WHO 1998	WHO 2004
1. Renal hücreli adenom a- Metanefrik tip b- Papiller tip c- Onkositik tip 2. Renal hücreli karsinom a- Berrak hücreli tip b- Papiller tip c- Kromofob tip d- Toplayıcı kanal tipi e- Sınıflandırılmayan	A- Benign 1- Papiller adenom 2- Onkositom B- Malign 1. Berrak hücreli tipte renal hücreli karsinom 2. Multiloküler berrak hücreli karsinom 3. Papiller tipte renal hücreli karsinom 4. Kromofob tipte renal hücreli karsinom 5. Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu 6. Renal medüller karsinom 7. Xp11 translokasyon karsinomu 8. Nöroblastom ile ilişkili karsinom 9. İğsi hücreli ve müsinoz tübüler karsinom 10. Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom

2–9-Böbrek hücreli karsinomlarda patolojik evreleme(Stage)

İlk olarak 1969 yılında, Rabson ve arkadaşları tarafından, sağ kalımla uyumlu evreleme yapılmıştır (52). Ancak daha sonra tedavi için ortak bir dil sağlamak ve prognozdeki bulgular eşliğinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer (UICC)'in işbirliği yaparak 1997 yılında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamada tümörün büyüklüğü, renal vene ya da vena cavaya yayılımı, çevre lenf bezlerine yayılımı ele alınmıştır (53, 54). Tümörün büyüklüğü 7 cm göre sınıflama yapılmıştır (54, 57, 4) (Tablo 2).

Daha sonra bu sınıflama, AJCC tarafından, 2002 yılında tekrar modifiye edilmiştir. Bu sınıflamada tümörün büyüklüğü 4- 7 cm arasında sınıflamaya katılmış, tümör boyutunun 7 cm den büyük olması T2 olarak değiştirilmiş, ayrıca çevre dokulara ve lenf bezlerine metastaz genişletilmiştir (55, 56, 62) (Tablo 3).

Tablo 2. TNM (1997) sistemine göre patolojik stage

Patolojik evre	
T1	Tümör 7cm ya da daha küçük, böbrekte sınırlı
T2	Tümör 7cm ya da daha büyük, böbrekte sınırlı
T3a	Tümör sürrenal ve perinefritik dokuya invaze ancak gerota fasyasını aşmamış
T3b	Tümör makroskopik olarak böbrek veni ya da vena cavayı tutmuş ancak diafragma altında sınırlı
T3c	Tümör vena cavayı diafragma üstünde tutmuş
T4	Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılmış
N1	Bir tek bölgesel lenf bezi metastazı
N2	Birden çok bölgesel lenf bezi metastazı
M	Uzak metastaz (karşı taraf sürrenal bez dahil)

Tablo 3. TNM (2002) Sistemine göre patolojik stage

Patolojik evre	
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤4 cm ve tümör böbreğe sınırlı.
T1b	Tümörün en büyük çapı > 4 cm, ≤ 7 cm ve tümör böbreğe sınırlı.
T2	Tümörün en büyük çapı > 7 cm. ve tümör böbreğe sınırlı.
T3a	Tümör Gerota fasyasını aşmadan doğrudan adrenal beze veya perirenal ve/veya renal sinüs yağlı dokusuna invazedir.
T3b	Tümör makroskopik olarak renal vene ya da renal venin kas içeren dallarından birine veya diafragma altı vena cavaya yayılım göstermektedir
T3c	Tümör makroskopik olarak diafragma üzeri vena kavaya yayılım ya da vena kavanın duvarına invazyon göstermektedir
T4	Tümör Gerota fasyasının sınırlarının ötesine yayılmaktadır.
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf bezleri.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1	Bir bölgesel lenf bezine metastaz mevcut.
N2	Birden fazla bölgesel lenf bezine metastaz mevcut.
MX	Değerlendirilemeyen uzak metastaz.
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. Evreleme

Evre I-	T1	N0	M0
Evre II-	T2	N0	M0
Evre III-	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV-	T4	N0, N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2- 10- Böbrek hücreli karsinomlarda dereceleme (grade)

Renal hücreli karsinomlarda Skinner ve arkadaşları ilk olarak nükleer yapıyı değerlendirerek derecelendirme yapmışlardır (58). Daha sonra Fuhrman ve arkadaşları bu sistemi geliştirmişlerdir. Bu derecelendirmede tümör hücrelerindeki nükleer boyut, şekil, nükleol belirginliği göz önünde tutulmuş, mitoz bu sistemde değerlendirmeye katılmamıştır (62) (Tablo5). 10 büyük büyütmede dört derece halinde sınıflama yapılmıştır. Yapılan çalışmalara göre nükleer derecesi 1- 2 tümörler düşük dereceli, derecesi 3- 4 olanlar yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir (59). Bir başka çalışmada yüksek dereceli tümörlerin prognozda etkili olduğu görülmüştür (60).

Tablo 5. Fuhrman nükleer derece (grade) sistemi

Grade1	Yuvarlak, yaklaşık olarak 10 µm çapında uniform nükleus, nükleolus yok ya da çok küçük
Grade2	Yaklaşık olarak 15µm çapında, hafif düzensiz konturlara ve x400 büyütme ile görünen nükleollere sahip nükleus
Grade3	Yaklaşık olarak 20µm çapında, orta-belirgin derecede düzensiz konturlara ve x100 büyütme ile görünen büyük nükleollere sahip nükleus.
Grade4	Nükleus, grade 3'te görülen nükleusa benzer, multilobuler ya da multipl nükleus ya da bizaar nükleus ve kromatin kabalaşması olabilir.

NEFREKTOMİ MATERYALİNİN MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRMESİ

Nefrektomi materyalleri perinefrik doku ile gönderilmelidir. Makroskobik incelemede kapsül dışı, tümör yayılımından şüphelenilen alanların sınırları, renal arter ven cerrahi sınırlar, üreter cerrahi sınırlar çini mürekkebi ile boyanmalıdır. Bölgesel lenf bezlerinin tümör tutulumu olup olmadığı incelenmelidir. Materyal perinefrik dokusu ile beraber, lateral yüzeyden hiler bölgeye doğru (sagital planda böbreği ön arka olmak üzere iki yarıma ayırarak şekilde) kesilmelidir.

Makroskopi ve patoloji raporunda tümöral yapıların sayısı, lokalizasyonu ve boyutu, diğer lezyonların özellikleri belirtilmelidir. Hilusta renal arter-ven, üreter cerrahi sınırlar, gönderilmişse sürrenal dokusunda, kapsül ve lenf bezlerinde tümöral tutulumun olup olmadığı belirtilmelidir. Nekrozlu alanlar çoğunlukta raporda belirtilmelidir (46, 47).

2- 11- BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMUN HİSTOLOJİK TİPLERİ

Berrak Hücreli Tip (Konvansiyonel Tip) Böbrek Hücreli Karsinom

Klinik Özellikleri: Böbrek hücreli karsinomlar içinde en sık görülen histolojik subtipdir (17). Yaklaşık olarak % 60- 70 oranında görülür (48). Kesit yüzeyi yoğun intrastoplazmik lipid içeriğinden dolayı çoğunlukla altın sarısı görülür. Yüksek dereceli tümörler daha az lipid ve glikojen içerirler, daha değişken görünümlere sahiptir (50).

Berrak hücreli karsinomlar her yaşta görülmelerine rağmen sıklıkla 6. dekatta en sık görülür. Herediter özellikteki berrak hücreli karsinomlar daha erken yaşta, 40- 50 yaş civarında olup bilateral ve multifokal görülme eğilimindedir. Sporadik olanlar daha sık olarak görülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür (49, 50).

Sitogenetik çalışmalar göstermiştir ki 3.kromozomun kısa kolunda kayıp vardır. Özellikle yapılan genetik çalışmalarda bu VHL geninde görülmüştür (65, 66).

Makroskobik Bulgular: Genel olarak böbrek korteksinin herhangi bir yerinden yerleşebilen, yalancı kapsülle çevrili, iyi sınırlı kitle şeklinde görülür. İlerlemiş vakalarda böbrek diffüz olarak tutulabilir. Kistik dejeneratif değişiklikler, nekroz alanları, kanama alanları ve kalsifikasyon alanları içerebilir (51). Kesit yüzeyi, hücrelerdeki glikojen ve lipid içeriklerinden dolayı gri, parlak sarı, soluk beyaz gibi farklı tonlarda görülebilir. Yapılan çalışmalarda vakaların % 12' sinde multikistik dejeneratif değişiklikler izlenmiştir (50).

Mikroskobik Bulgular: Berrak hücreli karsinomlardaki hücrelerin sitoplazmaları lipid ve glikojen içeriğinden dolayı geniş ve berrak sitoplazmalı ya da granüler eozinofilik sitoplazmalı, sınırları belirgin şekilde görülür. Düşük dereceli olgularda daha çok berrak sitoplazma, yüksek dereceli olgular daha çok eozinofilik ya da granüler sitoplazmaya rastlanılır. Çekirdekleri genellikle ince kromatinli, yuvarlak, uniform ve santral yerleşimli, çekirdekçiği ise koyu, belirgin olan büyük ve pleomorfik görünen poligonal ya da kuboidal hücrelerden oluşur. Mitotik aktivite değişkendir (50, 62) (Resim.1).

Olguların % 50'sinde solid ya da asiner büyüme paterni vardır. Solid yapıda büyüyen vakalar damarsal fibröz septalardan zengindir. Düşük dereceli olgular asiner büyüme paterni izler, yüksek dereceli olgular daha çok solid, psödopapiller ya da sarkomatoid büyüme paterni gösterir. Bazı olgularda kistik, papiller/ pseudopapiller, tübüler ve sarkomatoid gelişim paternleri birlikte görülebilir (6, 50).

Vakaların % 70'inde dejeneratif değişikliklerden dolayı hiyalinizasyon izlenir. Gerçek desmoplazi çok az ya da hiç yoktur. Kalsifikasyon ve osseöz metaplazi alanları nadir olarak görülür. Aralarda lenfositik infiltrasyon olabilir. Fuhrman grade 4 gibi yüksek dereceli olgular

da hücre şekilleri garip, pleomorfik ya da dev hücreler gibi farklı şekiller alabilir. Sarkomatoid alanlar yüksek dereceli vakalarda görülebilir (50).

Ana yapısı alveolar, tübüler ya da kistik olabileceği gibi bunların kombinasyonları şeklinde de olabilir. Alveolar yapıları olanlarda vasküler yapılar daha çok göze çarpar. Tübül yapısında olanlarda yuvarlak ya da oval kistik genişlemeler şeklindedir. Çoğunlukla küçük tübül yapısında olanlar boştur, büyük olanlar eozinofilik seröz materyal veya kanla doludur. Multiloküler kistik berrak hücreli karsinomlarda bulunan kistlerde çoğunlukla fibröz septalarla çevrili küçük berrak sitoplazmalı, çekirdeği koyu boyanmış hücrelerden oluşan küçük tümör grupları izlenir (62).

İmmünohistokimyasal boyamada düşük molekül ağırlıklı Keratin (LMWK), EMA/MUC 1, CD 15, Vimentin, S- 100 genel olarak pozitif izlenilir. CEA, yüksek molekül ağırlıklı Keratin (HMWK), İnhibin, Melan A, CA125 genelde negatif olarak izlenilir (51).

Multiloküler Kistik Tip Böbrek Hücreli Karsinom

Klinik Özellikleri: Berrak hücreli böbrek karsinomlarının nadir bir varyantıdır. Erkeklerde ve 51 yaş civarında genellikle tanı konulur (50).

Makroskopik Bulgular: İyi sınırlı, böbrek parankimi ile oluşmuş fibröz, yalancı kapsülle çevrili, çeşitli büyüklükte fibröz septalarla ayrılmış, içleri seröz ya da kanla dolu değişik büyüklükte kistler şeklinde izlenir (50).

Mikroskopik Bulgular: Kist duvarları ve içlerindeki fibröz septalar tümör hücreleri ile döşelidir. Bu hücreler berrak sitoplazmalı, bazıları belirli, bazıları belirgin olmayan çekirdeğe sahip olup kist lümenine doğru papiller uzanımlar yaparlar. Kist duvarlarında yağla dolu makrofajlar izlenir (Resim.5).

Papiller Tip (Kromofil Tip) Böbrek Hücreli Karsinom

Klinik özellikleri: Renal hücreli karsinomların ikinci sıklıkla görülen bir alt tipidir. Yaklaşık %15 oranında görülür (48, 62). 50- 55 yaş civarında, erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla görülür. Genetik olarak yapılan çalışmalarda papiller karsinomlarda 7, 16 ve 17 kromozomlarda trizomi ya da tetrazomi tespit edilmiştir (62, 65, 68).

Makroskopik Bulgular: Etrafında fibröz yalancı bir kapsülle çevrili iyi sınırlı, solid bir kitle şeklinde görülür. Tümör dokusu, makroskopik olarak, içeriğindeki yağla dolu makrofajlardan dolayı sarımsı kahverengi, hemoraji alanlarında ise koyu kahverengi olarak izlenir. Nekroz ve kalsifikasyon alanları CT de görülebilir (67).

Mikroskopik Bulgular: Tümör; papiller, papiller-trabeküler ya da papiller–solid büyüme paterni gösterdiği gibi vakaların yarısından fazlasında solid, tübüler ya da glomerüloid büyüme paterni gösterebilir. Papiller yapılar fibrovasküler kor etrafında dizilip, dallanmalara ayrılabilir. Hücreler küçük, bazılarının sitoplazmaları belli belirsiz bazılarının ise ağırlıklı olarak eozinofiliktir. Ancak genel olarak sitoplazma bazofilik, amfofilik ya da eozinofilik olabilir. Nükleer yapı değişkendir. Bir kısmı küçük yuvarlak çekirdekler ile belli belirsiz çekirdekçik, bir kısmında ise düzensiz çekirdek ile kaba kromatinli ve belirgin çekirdekçik içerebilir. Fibrovasküler kor içinde yağla dolu makrofajlar izlenir (50). Aralarda psammom cisimciklerine rastlanılabilir (6).

Tübüler büyüme gösteren yapılarda kuboidal veya kolumnar hücrelerle döşeli orta ya da küçük boydan oluşan tübül yapıları vardır. Aradaki stroma seyrek, desmoplazi minimaldir veya hiç yoktur.

Glomerüloid büyüme gösteren yapılar, lümen içinde kümeleşmiş tümör hücreleri ile beraber küçük tübül benzeri yapıların yan yana sıralanmasıyla oluşmuştur.

Solid büyüme gösteren yapılarda kuboidal, kolumnar ve poligonal hücreler bir arada olabilir. Nekroz ve dejeneratif değişiklikler görülebilir (50).

Bazı kaynaklar papiller böbrek hücreli karsinomları, Tip 1 ve 2 olarak ayırmışlardır. Onlara göre Tip 1: papil yapılarında, bazofilik sitoplazmalı küçük yuvarlak hücreler vardır. Tip 2: papil yapılarında, yoğun eozinofilik sitoplazmalı çekirdekleri ileri derecede belirgin hücrelerden oluşmuş psödostratifye epitel tabakaları izlenir. Kosaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 1 papiller böbrek hücreli karsinomların düşük nükleer dereceli ve daha uzun yaşadıklarını, Tip 2 papiller böbrek hücreli karsinomların ise yüksek metastaz, yüksek nükleer derece ile daha agresif davrandığını ve damar invazyonu yaptığını göstermişlerdir (75) (Resim13).

İmmünohistokimyasal boyamada; CKAE1-AE3, düşük molekül ağırlıklı Keratin (LMWK), CD10, AMACR genel olarak pozitif izlenilir (51). Tip1 papiller karsinom ayırımında CK 7 ve MUC1 pozitif izlenir. Tip 2 papiller karsinomda MUC1 negatif izlenilir (51).

Kromofob Tip Böbrek Hücreli Karsinom

Klinik özellikler: Thoenes ve arkadaşları ilk olarak 1985 yılında bu tipi tanımlamışlardır (69). Tüm böbrek hücreli karsinomların % 5' ini oluşturmaktadır. Erişkin yaşlarda görülmekle birlikte ortalama 55 yaş civarında sıktır (6).

Yapılan genetik çalışmalar sonucunda vakaların % 90'ında 1, 2, 6, 10, 13, 21 ve 17. kromozomlarda kayıp bulunmuştur (70).

Makroskopik Bulgular: Tümör iyi sınırlı ancak kapsülsüz, soluk ten rengi ya da açık kahverenginde kitle şeklinde görülür. Küçük odaksal tarzda hemoraji veya nekroz alanları izlenebilir (62). Tümör büyük boyutlara ulaştığında santral skar görülebilir (50).

Mikroskopik Bulgular: Tümör ince fibrovasküler septalarla ayrılmış kapsülsüz solid bir büyüme paterni gösterebildiği gibi, tübüler, trabeküler, kistik, papiller ya da sarkomatoid paternlerde görülebilir (50, 69).

Kromofob böbrek hücreli karsinomların klasik ve eozinofilik olarak iki tipi tanımlanmış. Klasik tipte: eozinofilik sitoplazmalı büyük poligonal hücreler ile orta derecede büyüklükte irregüler (kuru üzüm) çekirdeklerden oluşmuştur. Çekirdekçik çok küçüktür. Çok az sayıda mitoz izlenebilir. Eozinofilik tipte: hücreler eozinofilik olup sitoplazmaları granülerdir. Çekirdek etrafında perinükleer bir halo vardır. Küçük büyütmeye nükleuslar santral veya hafif ekzantrik yerleşimli olup hücre organelleri periferite itilmiş şekilde izlenir. Bu da tümöre kaldırım taşı dizilimi verir. Birkaç vakada hücre içindeki asit mukopolisakkarid Hale'nin koloidal demir boyası ile gösterilmiştir (76). Ultrastrüktürel çalışmalarda tümör içersinde yoğun mitokondriye sahip küçük eozinofilik hücreler ile stoplazmik mikroveziküller izlenmiştir (50, 62) (Resim17).

İmmünohistokimyasal boyamada Hale koloidal demir boyası, düşük molekül ağırlıklı Keratin (LMWK), CK 7, EMA/MUC 1, Parvalbumin pozitif olarak izlenilir. Vimentin, N-Cadherin, CD 10 genelde negatif olarak izlenilir (51).

Toplayıcı Duktus karsinomu

Klinik özellikleri: Böbrek medullasından başlayıp böbreğin diğer alanlarına yayılan ve Bellini duktus karsinomu olarakta bilinen toplayıcı duktus karsinomu böbrek hücreli karsinomların nadir bir varyantıdır. Yaklaşık vakaların % 1'inden daha az oranında görülür. Genellikle 53 yaş civarında tanı alır. Yapılan genetik çalışmalarda 1, 6, 14, 15, 22 monozomi izlenmiştir (6, 50, 71, 99).

Makroskopik Bulgular: Tümör, genellikle santral ya da medüller yerleşimli olup böbrek hilusuna doğru yayılım gösteren gri-beyaz renkte kitle şeklinde görülür. Bölgesel lenf bezlerinde ve hiler bölgedeki damarlara invazyon sıklıkla izlenebilir (50). Nekrotik alanlar izlenebilir.

Mikroskopik Bulgular: Tümör, eozinofilik, bazofilik, amfofilik sitoplazmalı, belirgin çekirdekçiği ve yüksek dereceli çekirdeği olan hücrelerin meydana getirdiği tübül ya da papil yapılarından oluşmuştur. Stoplazmik ve lümen içindeki müsün bu tümör için karakteristiktir. İnfiltratif komponent stromal desmoplazi ile beraber görülebilir. Bazı vakalarda odaksal

displazi ya da karsinoma insitu alanları tümör alanları yakınlarında rastlanabilir. Sarkomatoid alanlar bazı vakalarda tanımlanmıştır (50).

İmmünohistokimyasal boyamada; yüksek molekül ağırlıklı Keratin, CK 7, CK8/18, CK19, EMA, Vimentin genel olarak pozitif izlenilir (51).

Medüller Karsinom:

Klinik özellikleri: Böbreğin medullasından kaynaklanıp böbreğin korteksinde satellit nodül yapan, klinik gidişi çok agresif seyreden bir tümördür. Bu tümör zencilerde ve Akdenizli genç hastalarda orak hücreli anemi hastalığı ya da triadı olan kişilerde daha sık görülmektedir (50, 62, 72).

Makroskobik Bulgular: Tümör gri-beyaz renkte böbrek medullasından başlayıp hilusa ve kortekste satellit nodüller gösteren kitle şeklindedir. Hemoraji ve nekroz alanları olabilir (50, 51).

Mikroskobik Bulgular: Tümör, değişik derecede eozinofilik veya amfifilik sitoplazmalı büyük çekirdek ve belirgin çekirdeçcikten oluşan hücreler ve içinde inflamatuvar hücrelerin yer aldığı stroma ile çevrili tümör yuvaları şeklinde görülür. Stroma genellikle fibrotik ya da desmoplastik olabilir. Mitoz görülebilir. Mikrokistik veya retiküler büyüme gösteren yapılar yolk sac alanları gibi görülebilir. Bu alanlar bazen adenoid kistik karsinom olarak tanımlanabilir (50, 62, 78).

İmmünohistokimyasal boyamada; yüksek molekül ağırlıklı Keratin (HMWK), EMA, CEA pozitif olarak izlenilir. PAS, Desmin ve Koloidal demir boyası ile negatif olarak izlenilir (51).

Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom

Klinik Özellikleri: Böbrek hücreli karsinomlar içerisinde son dönemde tanımlanan ve nadir tümörlerden biridir. 17- 73 yaşları arasında görülmesine rağmen 53 yaş civarında daha sık olarak tanı konulmuştur (50).

Yapılan genetik çalışmalarda 1, 4q, 6, 8p, 9, 13, 14, 15 ve 22. kromozomlarda kayıp tespit edilmiştir (50, 73).

Makroskobik Bulgular: Tümör soluk ten ya da gri-beyaz renkte solid kıvamda, yer yer nekroz ve hemoraji alanları içeren kitle şeklinde izlenir.

Mikroskobik Bulgular: Tümör, miksoid stroma da müsin adaları arasında, uzamış tübül yapıları izlenir. İğsi alanlar ve kord benzeri yapılar arasında tübül yapıları kollabe olarak görülebilir. Hücreler asidofilik sitoplazmalı kubooidal hücrelerden oluşmuştur (50, 62, 73).

İmmünohistokimyasal boyamada; AE1-AE3, CK7, CK8/18, CK19, EMA, PAS ile genel olarak pozitif izlenilir (51).

Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom

Klinik özellikleri: Sınıflandırılmayan böbrek hücreli karsinomlar arasında yer alan sarkomatoid böbrek hücreli karsinomlar, vakaların yaklaşık % 1- 6 oranında görülür. Genellikle ileri yaş grubunda ve erkeklerde görülen agresif seyirli tümör grubudur. Hematüri, yan ağrısı, ele gelen kitle şeklinde klinik seyri vardır.

Makroskobik Bulgular: Tümör; gri-beyaz ya da ten rengine, yumuşak kıvamda görülür. Berrak hücrelerin ağırlıkta olduğu tümörlerde hemoraji ve nekroz alanları izlenebilir.

Mikroskobik bulgular: Çoğunlukla berrak hücreli karsinomlardan köken alabilir. İğsi hücreler, nükleer pleomorfizm, sıklıkla mitoz izlenir. İğsi hücreler fasikülasyon şeklinde dizilim gösterdiğinde malign fibroz histiositoma benzetilir. Osteoid ve kıkırdak alanlarının varlığında osteosarkomatöz ya da kondrosarkomatöz değişiklikler olarak isimlendirilir (99).

İmmünohistokimyasal boyamada CK AE1-AE3, EMA, Vimentin genel olarak pozitif izlenilir. Yüksek molekül ağırlıklı Keratin (HMWK) ve S-100 genel olarak negatif izlenilir (51) (Resim.9).

2- 12- BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Böbrek hücreli karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 70'dir. Böbrek hücreli karsinomlarda primer tedavi şekli cerrahi eksizyondur. Radikal nefrektomide; böbrekle beraber çevre yağ dokusu, Gerota fasyası ve böbrek üstü bezi beraberinde çıkarılır. Prognozda birçok klinikopatolojik parametreler önemlidir (6).

Kanser tanısı almış hastalarda tümörün davranışının ve prognozda belirleyiciliğinin ve tümörün cinsine göre özgülüğünün erken bilinmesi hastalık gidişini belirlemede önemlidir. Bunu belirlerken maliyetin ucuz, kolay uygulanabilir olması ve değerlendirirken kolay olması tercih edilir. Böbrek hücreli karsinomlarda tümörün davranışının bilinmesi tedaviye de yön verebilir. Bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Ancak hala bu konuda çok sayıda soru cevapsız kalmıştır.

1. Cinsiyet ve ırk: Bu faktör prognozda tek başını çok küçük bir önem taşır (6).

2. Yaş: Yaş ile prognoz arasındaki ilişki minimal olarak tespit edilmiştir. 40 yaş öncesi ile 40 yaş sonrası tanı konulan böbrek hücreli karsinomlarda hastalığın seyri aynıdır (6).

3. Evre: Tanı anında uzak metastazı olmayan hastalara cerrahi bulgulara göre evrelendirme yapılır. 2002 evreleme sistemi tablo 3' te verilmiştir. Nefrektomi sonrası 5 yıllık

sağ kalım evre 1'de % 60- 80, evre 2'de % 40- 70, evre 3'te % 10- 40, evre 4'te % 5 ya da daha azdır (6).

4. Uzak metastaz: Operasyon esnasında bilinen metastaz varlığı prognozda önemlidir. Cho ve arkadaşlarının yapmış olduğu 197 hastanın bulunduğu bir araştırmada tümör boyutu, nükleer derecesi, nekrozun varlığı, metastazın varlığı prognozda araştırılmış, araştırma sonunda diğer parametrelerle beraber metastazın varlığının da prognozda önemli olduğu gösterilmiştir (77).

5. Tümör boyutu: Tümörün çapı 3 cm' in altında ya da 12 cm' in üzerinde ise prognozda önemlidir. Belirtilen bu değerler arasındaki boyutların prognozla ilişkisi bulunmamıştır (6). Steiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu değer, 4 ile 7 cm olarak prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır (79).

6. Renal ven invazyonu: Makroskobik olarak renal ven invazyonunun varlığı cerrahi evrelemede kötü prognoz olarak değerlendirilir. Mikroskobik düzeyde renal ven invazyonunun varlığı da ilerde relapsların nedeni olarak tahmin edilmektedir (6).

7. Renal pelvis invazyonu: Prognoz önemli görülmemiştir (6). Ancak bir araştırmada tümörün boyutu ile beraber değerlendirildiğinde, renal pelvis ve renal sinüsteki yağlı dokuya tümör invazyonunun prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır (78).

8. Nükleer grade: Mikroskobik kesitler incelendiğinde nükleer grade sağ kalımla bağlantılı bulunmuştur (6). Günümüzde daha önceden bahsettiğimiz, Fuhrman nükleer dereceleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre nükleer derecesi 1- 2 olanlar düşük, derecesi 3- 4 olanlar yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir. Budia Alba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nükleer derecesi 1- 2 olanlar, derecesi 3- 4 olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (80).

9. Berrak-granüler sitoplazma: Berrak sitoplazmaya sahip tümörler granüler sitoplazmaya sahip tümörlerden daha az agresivdir (6).

10. Mikroskobik varyantlar: Yapılan çalışmalarda multiloküler kistik renal karsinom, Tip 1 papiller renal karsinom, tübüler ve müsinöz karsinomların prognozlarının daha iyi olduğu, toplayıcı duktus karsinomları ile medüller karsinomların daha kötü prognozlu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sarkomatoid transformasyonun prognozda etkili olduğu belirtilmektedir (72).

11. Lenfositik infiltrasyon: Bazı çalışmalarda ileri evre ve grade ile artmış T lenfosit infiltrasyonu arasında korelasyon bulunmuştur (51).

12. DNA ploidi: DNA sitometrisi tekniği ile tümör hücrelerinin kromozom sayılarını belirleyerek, normal kromozomlardan anormal kromozomları ayırmaya yarayan bir

uygulamadır. Tümörün çeşitliliğine bağlı olarak ploidi paternleri aynı tümörde farklı değişkenlik gösterebilir. Bir araştırmada her tümörün farklı yerlerinden örnekleme yapılmış, daha sonra DNA ploidi ölçümünün sağ kalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulunmuş (82, 83).

13. Hücre proliferasyonu: Tümör hücre proliferasyonunu belirlemede son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. DNA akım sitometri de proliferasyon analizi (S fazı), Nükleer organize bölgeler (AgNOR), proliferasyon hücrelerin nükleer antijeni (PCNA), immünohistokimyasal olarak hücre döngüsü proteinlerini belirleyebilen yöntemler sayılabilir.

Bazı çalışmalarda DNA akım sitometri ile ölçülen DNA içeriğinin böbrek hücreli karsinomlarda prognozda etkili olduğu ve aneuploid olan tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiş (80, 83).

AgNOR yöntemi, gümüş boyaması ile ribozomal RNA'yı kodlayan DNA luplarının belirlenmesi yöntemidir. Bu yöntemin subjektif olması nedeni ile güvenilirliği sınırlıdır.

PCNA hücre döngüsünün G1 ve S fazlarında sentezlenen bir proteindir. Bir çalışmada PCNA düzeylerinin aktif hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu görülmüş, yüksek PCNA seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Ancak aynı tümör içerisinde protein ekspresyonunun farklılık göstermesi hücre proliferasyonunu etkileyerek PCNA seviyesini etkilediğinden bu yöntemin değerini sınırlar (81). Bhattacharyya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da PCNA, klinik evreyle beraber nükleer derece prognostik parametre olarak değerlendirilmişlerdir (84).

14. p53 overekspresyonu: Yapılan çalışmalarda böbrek hücreli karsinomlarda p53 ekspresyonunun metastatik hastalıkta ve kötü sağ kalımla etkili olduğu vurgulanmıştır (6). Araştırmaların birinde p53 ile bcl- 2 ve DNA içeriği karşılaştırılmış, çalışmanın sonunda aneuploidi beraber p53 ekspresyonunun kötü prognoz kriteri olarak bulunmuş, bcl-2; p53' ten bağımsız bir parametre olarak değerlendirilmiştir (86).

15. CD44s ekspresyonu: CD44s ekspresyonun böbrek hücreli karsinomlarda tümörün ilerlemesi ve rekürrensi ile ilişkili olduğu çalışmalarda ileri sürülmüş (87). Berrak hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada CD44s'in tümörün ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (88).

16. Damar dansitesi: Yapılan çalışmalarda böbrek hücreli karsinomlardaki mikrodamar dansitesinin prognozla ilişkisi bulunamamıştır (6). Ancak bunla ilgili çelişkili yayınlar da vardır. Sabo ve çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada böbrek hücreli karsinomlarda mikrodamar dansitesi ile histolojik grade ve tümör nekrozu karşılaştırılmış, sonuçta tümör

nekrozu ile beraber mikrodamar dansitesi değerlendirildiğinde prognozda etkili olduğu ileri sürülmüştür (89).

17. MUC1 ekspresyonu: MUC1 ekspresyonunun nükleer grade ve tümörün ilerlemesi ile korele olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (90). Böbrek hücreli karsinomlarda MUC1 ve E-Cadherin ile yapılan bir çalışmada MUC1 'in berrak hücreli karsinomlarda prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır (91).

18. İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1(IGF- 1) reseptörü: Böbrek hücreli karsinom tanısı almış kadınlarda IGF- 1'in yüksek seviyeleri kötü sağ kalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (92). Böbrek hücreli karsinomlarının alt tiplerinde yapılan bir çalışmada IGF- 1 ve IGF-1R seviyeleri incelenmiş ve diğer tiplere göre berrak hücreli karsinomlarda bunların ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (93).

19. Nöral hücre adezyon molekülü: Bu belirleyicinin ekspresyonu yüksek metastaz riskiyle beraber düşük sağ kalım oranıyla ilişkili bulunmuştur (94).

2- 13- Kİ67

Kİ67 antijeni, hücre nükleusuna lokalize, yaklaşık 320 k Da- 360 k Da olan iki adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Hücrenin; G1, S, G2 ve Mitoz olan proliferasyon fazlarında bulunur. Hücrenin G0 fazında görülmez. Kİ67 hem normal hücrenin hem de tümörlü hücrenin aktif proliferasyonunu gösterir. Hücrenin nükleer antijeniyle reaksiyon gösteren bir monoklonal antikordur. Gerdes ve arkadaşları ilk olarak 1983 yılında Kİ67 tanımlamışlardır (85). Gerdes ve arkadaşları 1984 yılında ilk olarak Non Hodgkin lenfoma hücrelerinde nükleer antijen proliferasyonu için monoklonal antikor olarak kullanmışlardır (95). Günümüze kadar farklı tümör dokularında Kİ67 ekspresyonu çalışılarak tümörün proliferasyonu ve mitotik aktivitesi araştırılmaya çalışılmıştır. Gastrointestinal stromal tümörlerde yapılan bir çalışmada, metastaz olmayan vakalarda, Kİ67'yi prognostik parametre olarak değerlendirmişlerdir (96). Bir başka çalışmada oral mukozadaki yassı epitel kanserlerinde histolojik derece ile Kİ67 ekspresyonunu karşılaştırmışlar, mitotik indeksle ilgili olarak anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (97). Bu çalışmaların sonucunda çeşitli tümör hücrelerinde mitotik aktivite potansiyel prognostik faktör olarak belirtilmektedir.

Mesane hücreli karsinomasında yapılan bir çalışmada Kİ67 indeksi ile p53 ve bcl2 arasında karşılaştırma yapılarak tümörün evre ve nükleer derece arasındaki ilişkiye bakılmış. Sonuçta diğer parametrelerden bağımsız olarak Kİ67 ekspresyonunun nükleer derece ve evre arasında bağımlı bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (98).

Böbreğin berrak hücreli karsinomasında yapılan bir çalışmada, çeşitli immünohistokimyasallarla beraber KI67 ekspresyonu araştırılmış, yüksek KI67 seviyelerinin prognozda bağımlı olmadığını ileri sürülmüştür (100).

Tümörlerin yapısal farklılığından dolayı tümör içinde KI 67 pozitif boyanma oranı değişkenlik gösterebilir. Tümörlerin evresi ve nükleer derecesi ile KI67 ekspresyonu arasında farklılıklar olabilir. Böbrekte görülen farklı tümör çeşitlerinde mitotik aktivite farklı olabilir. Bu konuda hala birçok araştırma yapılmaktadır. Biz bu çalışmada KI67 ekspresyonunu böbrek karsinomlarında incelerken, COX2 ve CD117 immünohistokimyasal boyaların sonuçlarıyla karşılaştırarak diğer parametrelerle ilişkisini araştırdık. Evre ve nükleer derecesi yüksek ya da düşük olan farklı tümör çeşitlerindeki hücre proliferasyonunun diğer sonuçlarla beraber prognostik bir parametre olup olmadığı konusuna bir açıklık getirmeyi amaçladık.

CD117 (C-KIT)

C-KIT olarak adlandırılan CD117, insan 4 kromozomunda lokalize, tirozin kinaz Tip III reseptörüdür. İlk olarak 1986 yılında kedi DNA' sında tirozin kinaz antigeni olarak belirlenmiştir (128). Bu yapı Platelet-derived growth factor reseptor (PDGFRs)'ün yapısına benzer. Bu reseptör, stem cell faktörüne (SCF) bağlanınca sekonder messengerları aktive eden dimer oluşturur. Bu sinyal, hücrenin transkripsiyon faktörlerindeki hücrelerin farklılaşması için aktivasyon sağlar. Bu aktivasyonlar, apoptozisi düzenler, hücre farklılaşmasını, proliferasyonunu, kemotaksisi ve hücre adezyonunu sağlar. CD117 bağımlı hücre tipleri; mast hücreleri, bazı hematopoetik kök hücreler, germ hücreler, melanositler ve gastrointestinal sistemdeki Cajal hücreleri, memenin duktus epitel hücreleri, derideki bazı bazal hücreler, tükrük bezi epitel hücreleri sayılabilir. Bu reseptörün mutasyon sonucu inaktivasyonu ilgili hücrelerde bazen bozukluğu yol açtığı çalışmalarla gösterilmiştir. Örneğin intertisyel Cajal hücreleri; gastrointestinal sistemde, kas tabakasındaki myenterik plexus etrafında yer alan dendritik yapıda, iğsi şekilli hücrelerdir. Bu hücrelerin CD117 bağımlısı olduğu, eksikliğinde dismotilite gösterdiği yapılan çalışmalarda görülmüş ve yine bir başka çalışmada da Gastrointestinal stromal tümörlerde CD117 ekspresyonu güçlü pozitif olarak izlenmiştir (101, 102).

Ayrıca bu reseptörün mutasyonu klinikte makrositik anemi, sterilite, ciltte, pigment kaybı şeklinde de görülebilir. Bununla beraber malign transformasyonlarda da görülebilir. Ewing sarkomu, sinovial sarkom, leiomyosarkom gibi sarkom olgularında, adenoid kistik karsinom, timik karsinom, seminom, overin ve memenin çeşitli karsinom olgularında da

CD117 ekspresyonu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (103-106). Bu sonuçlardan sonra tirozin kinaz inhibitörleri tedavi amaçlı denenmeye başlanmıştır (109, 110).

Normal ve tümöral böbrek dokusunda CD117 ekspresyonu ile ilgili olarak günümüze kadar farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda normal böbreğin proksimal ve distal tübüllerinde CD117 ekspresyonu görülmüştür. Böbreğin farklı kanser tiplerinde örneğin kromofob böbrek hücreli karsinomu, böbreğin papiler karsinomunda farklı sonuçlarda CD117 ekspresyonu görülmüştür (7, 107, 108).

Böbrek tümörlerinin yapılarındaki farklılıklardan dolayı CD117 ekspresyonu farklı sonuçlar vermiştir. Bu farklılıklarla tümörün nükleer derecesi ve evresi arasında bir ilişkisi olup olmadığı konusu tam olarak açık değildir. Bu sorulara bir açıklık getirebilmeyi, COX2 ve Kİ67 ile yapılan çalışmanın sonuçları ile karşılaştırarak , çıkan sonuçların tedaviye bir yön verip veremeyeceği konusunu araştırmayı çalışmamızda amaçladık.

SİKLOOKSİJENAZLAR (COX)

Çeşitli dokularda araşidonik asit metabolizması için üç ana yol vardır. Bunlardan birincisi prostoglandinler ve tromboksanların sentezine yol açan siklooksijenaz yoludur. İkincisi lökotrienlerin oluştuğu lipooksijenaz yoludur. Prostoglandinler için siklooksijenazlar (COX) bu basamakta hız sınırlayıcı enzimdir. Bu basamaktan sonra siklooksijenaz aktivitesi ile prostoglandin G2 (PGG2) ve peroksidaz aktivitesi ile PGH2 meydana gelir. PGH2' de özel izomerazlar (PGE sentaz ile PGD sentaz) tarafından PGD2, PGE2, PGI2 (prostosiklin) ve TXA2 (Tromboksan)' ye dönüşür (119) (Tablo- 6).

1990 'lı yıllarda siklooksijenaz enziminin COX- 1 ve COX-2 şeklinde iki ayrı izoformu bulunmuştur. Üçüncü formu olan COX- 3 ise özellikle asetaminofene duyarlı ve serebral kortekste bulunan COX- 1 varyantıdır. COX- 1 enzimin yapısal şekli olarak kabul edilmekte olup hemen tüm dokularda bulunur. Prostoglandinler ile tromboksanların normal fizyolojik fonksiyonları için üretimlerine katılırlar. COX-2 enzimin, çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenen, indüklenen şeklidir (99,).

COX- 1, 9q32-q33.3 no' lu insan kromozomu üzerine yerleşik olup, 576 aminoasitten oluşur, COX-2, 1q25.2-q25.3 no' lu insan kromozomu üzerinde yerleşmiş olup 587 aminoasitten oluşur. Her iki enzim endoplazmik retikulumun lüminal yüzeyinde ve nükleer zarda bulunurlar. COX- 1, renal kan akımı, trombosit agregasyonu, gastrik asit salımı, su geri emilimi ve vasküler hemostaz ile ilişkili prostanooidlerin acil üretimini gerektiren hemostazı sağlayan hücrelerde eksprese edilir. COX-2 proinflamatuvar olup, farklı hücre tiplerindeki mitojenler, tümör destekleyicileri, sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından indüklenen,

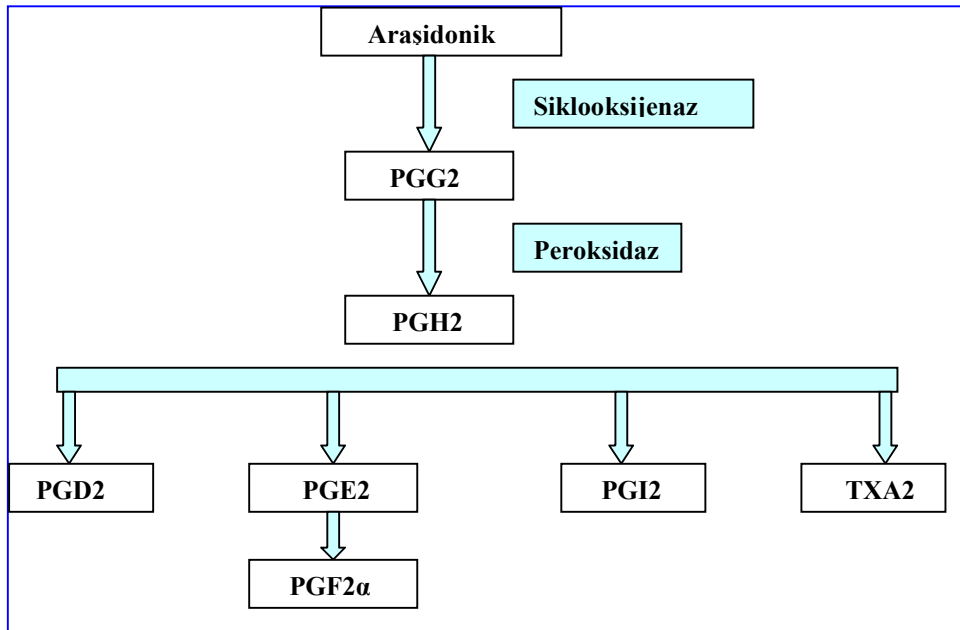
transkripsiyonel ve posttranslasyonel düzeylerde kontrol edilen bir enzimdir (122). Yapılan araştırmalar COX-2 geni tarafından ekprese edilen proteinin proonkogenik olduğunu ve bunun tümör dokularındaki overekspresyonunun karsinogenezise neden olduğunu düşündürmektedir. Çeşitli organ kanserlerinde örneğin meme, serviks, akciğer, prostat ve mesane gibi organlarda COX-2 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (112- 114).

Ailesel Adenomatöz polipozis koli sendromlu (FAP) hastalarda yapılan çalışmada COX-2 inhibitörleri çalışılmış ve barsaktaki poliplerin sayısında azalma izlenmiştir (115). Metastatik böbrek karsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada COX-2 inhibitörü olan ilaçlar α -interferonla beraber denenmiş umut verici sonuçlar alınmıştır (116).

Böbrek kanserlerinin farklı tiplerindeki COX-2 ekspresyonunu araştıran yayınlar vardır. Örneğin böbreğin ürotelial karsinomlarında yapılan bir çalışmada, nükleer derecesi ve evresi yüksek olan tümörlerde kötü prognostik bir parametre olarak değerlendirilmiştir (117). Berrak hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada ise COX-2 ekspresyonunu prognostik bir parametre olarak değerlendirmemişlerdir (118).

Biz bu çalışmamızda farklı böbrek tümörlerinde COX-2 ekspresyonunu araştırıp çıkan sonuçların grade ve evreyle bir ilişkisi olup olmadığı konusuna bir açıklık getirmek istedik. Ayrıca bu sonuçların, yaptığımız diğer immün belirleyicilerle arasındaki korelasyonu tartışarak prognostik bir parametre olup olmayacağını araştırdık, tedaviye yön vermek istedik.

Tablo 6. Araşidonik Asitten Prostaglandin, Prostosiklin, Tromboksan oluşumu sırasında siklooksijenazın rolü



3- MATERYAL METOD

Bu araştırmada 2004- 2007 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji kliniğinde radikal nefrektomi yapıp daha sonra Patoloji anabilim dalına gönderilen, patoloji arşivinde yer alan; 30 adet berrak hücreli tip, 8 adet multiloküler tip, 5 adet sarkomatoid tip, 4 adet papiller tip, 3 adet kromofob tip böbrek hücreli karsinom tanısı almış toplam 50 vaka retrospektif olarak incelendi. Olguların % 10' luk formalin fiksasyonundan sonra elde edilmiş parafin bloklarından seçilen bloklardan yeniden kesitler alındı. Hematoksilen–eozin ile boyanarak prognostik parametreler eşliğinde tekrar değerlendirildi.

Olgular 2002 TNM sistemine göre sınıflandırıldı (55). Fuhrman gradleme sistemine göre nükleer derecelendirme yapıldı (62). Uygun olan bloklar seçilip tekrar kesilerek, KI67, COX2, CD117 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Bulduğumuz sonuçların birbirleriyle aralarındaki ilişkisi istatikselsel anlamda incelendi. Prognozdeki önemi araştırıldı.

Ayrıca hastaların cinsiyetleri, hastaların yaşları, tümör boyutu, tümör evresi ve tümör grade ile tümörlerin prognozu arasında bir korelasyon olup olmadığı istatikselsel anlamda araştırıldı. Bu parametrelerin çalıştığımız immünohistokimyasal belirteçlerle ilişkisi araştırıldı. Prognoza etkilerinin olup olmadığı incelendi.

- Tümör cinsleri aşağıdaki şekilde numaralandırıldı.

1- Berrak Hücreli Tip (Konvansiyonel Tip) Böbrek Hücreli Karsinom

2- Multiloküler Kistik Tip Böbrek Hücreli Karsinom

3- Sarkomatoid Böbrek Hücreli Karsinom

4- Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

5- Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom

- TNM, 2002 TNM evreleme sistemine göre yapıp aşağıdaki gibi numaralandırıldı

1-Evre 1a,1b

2-Evre 2

3-Evre 3a, 3b

4-Evre 4

İmmünohistokimyasal Yöntem

- Olguların seçilen parafin bloklarından 4µm kesitler poly-L-Lysinli athezivli lamlara alındı.
- Lamlar 62 derecelik etüvde 40 dakika bekletildi.

- Deparafinizasyon işlemi için 2x 10 dakika boyunca ksilen ve 2x 10 dakika % 96'lık alkol solüsyonlarında bekletildi.
- Daha sonra distile suyla yıkandı.
- Antijen retrieval amacıyla plastik taşıyıcıya konulan kesitler, pH 6 sitrat buffer solüsyonu eklenerek 4 defa x 5 dakikalık sürelerle toplam 20 dakika mikrodalga fırınında (800watt) kademeli bir şekilde şoklandı.
- Kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğutuldu.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
- Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi.
- 5 dakika protein blok solüsyonu (Ultra V Blok) içerisinde bekletildi.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonu ile yıkandı.
- Hazırlanan kesitler Primer antikör olarak Kİ67 (Kİ67Ab4: Cat# RB- 1510-R7 (7,0ml), Thermo scientific, USA), CD117 (CD117: Cat# RB- 9038-R7 (7,0ml), Thermo scientific, USA), COX2 (COX2: Cat# RB- 9072-R7 (7,0ml), Thermo scientific, USA) ile 40 dakika inkübe edildi.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonu ile yıkandı.
- Koenzim olarak Value Primer Antibody Enhancer kullanılarak oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonu ile yıkandı.
- Kesitler daha sonra Value HRP Polymer ile 30 dakika ışık görmeden muamele edildi
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonu ile yıkandı.
- AEC (3- Amino- 9- Etilkarbazol) Single solüsyonunda 10 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı.
- (Ultra Vision LP Value Detection System HRP Polymer& AEC Chromogen, Thermo Scientific, USA)
- Mayer's Hematoksilen ile 2 dakika nükleer zıt boyanma yapıldı.
- Daha sonra oda sıcaklığında kuruduktan sonra Aqueous mounting (Ultramount, labvision) kapama maddesi ile kapatıldı.
- Olgular ışık mikroskopunda değerlendirildi.
- Kİ 67 için pozitif kontrol olarak tonsil, COX-2 için kolon adenokarsinomu, CD117 için mide GİST kullanıldı.
- Olguların CD117 ile boyanma özelliği aşağıdaki skorlamaya göre yapılmıştır.

0; Tümörlü alanda boyanma izlenmedi.

1; Tümörlü alanda hafif fokal ya da diffüz sitoplazmik ya da membranöz boyanma mevcut.

- Olguların COX-2 ile boyanma özelliği aşağıdaki skorlamaya göre yapılmıştır.

0; Tümörlü alanda boyanma izlenmedi.

1; Tümörlü alanda hafif fokal ya da diffüz perinükleer sitoplazmik boyanma mevcut.

- Olguların KI67 ile boyanma özelliği ışık mikroskopunda 40x10 büyütmede, 10 mikroskobik alanda 1000 tümör hücresi sayılarak aşağıdaki skorlamaya göre yapılmıştır.

1; %1 ve daha az hücrede nükleer boyanma mevcut.

2; %1- 10 dahil, hücrede nükleer boyanma mevcut.

3; %11- 50 dahil, hücrede nükleer boyanma mevcut.

4; %51- 100 hücrede nükleer boyanma mevcut.

İSTATİKSEL METOD

Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, tanımlayıcı istatistikler olarak kullanıldı.

Kesikli değişkenlerin çapraz tabloları hazırlanarak, 'Yates düzeltilmeli Khi-Kare testi' ile analiz yapıldı.

Hipotez karşılaştırmalarında çift yönlü hipotez ve 0.05 yanılma olasılığı dikkate alındı.

İstatiksel değerlendirmeler istatistik paket programı SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago) kullanıldı.

Yardımcı testler olarak Kruskal –Wallis, Mann-Whitney U testi, korelasyon testleri kullanıldı.

4-BULGULAR

D.Ü. Tıp Fak. Patoloji ABD.'na 2004- 2007 yılları arasında gönderilen 50 böbrek hücreli karsinom tanılı nefrektomi materyallerinin blokları izlendi. Olguların genel özellikleri ve immünohistokimyasal sonuçları Tablo 7'de verildi.

Tablo 7. Olguların genel özellikleri

YIL	PROT	YAŞ	C	TB	TC	TNM	TG	CD117	Ki67	COX2
2004	1411	45	K	9	1	2	2	0	2	0
2004	2662	62	K	12	3	3	3	0	4	0
2004	8119	65	E	10	1	3	2	1	1	0
2004	8423	68	K	5	1	1	4	1	4	0
2004	9263	64	K	6	1	1	2	1	3	1
2004	9467	42	E	12	4	3	2	0	4	1
2004	9966	72	E	8	1	2	2	1	2	0
2004	10856	47	E	13	1	2	2	0	3	0
2005	368	79	E	9	1	3	3	0	2	1
2005	509	81	K	4	4	1	1	0	1	1
2005	1056	80	E	6	4	1	1	1	3	0
2005	3962	47	K	9	2	2	1	1	2	0
2005	5063	35	K	8	1	2	2	1	1	1
2005	5444	57	K	3	1	1	1	0	2	1
2005	6126	27	K	6	5	1	2	0	1	0
2005	7762	60	K	5	2	1	2	1	2	1
2005	7892	59	E	9	1	2	3	1	1	1
2005	8302	62	E	6	2	3	3	0	4	0
2005	8768	26	E	8	3	3	4	0	1	0
2005	9468	64	E	10	4	2	2	0	4	1
2005	9988	43	K	8	5	2	2	0	1	0
2006	10795	80	E	5	1	1	2	0	3	0
2006	152	50	K	5	1	1	1	1	3	1
2006	1028	55	K	8	3	3	4	0	4	0
2006	2849	45	K	8	1	3	3	0	1	1
2006	3522	60	K	3	1	1	2	1	1	1
2006	4369	53	E	4	2	1	2	1	3	1
2006	4537	69	K	4	1	1	1	0	1	1
2006	5514	57	K	4	2	1	2	1	2	0
2006	5968	47	E	6	3	1	4	1	1	1
2006	7152	58	E	7	1	2	2	1	1	0
2006	7605	57	E	5	1	1	2	0	4	1
2006	8919	53	E	12	1	3	3	1	1	0
2006	8993	75	K	7	1	3	3	0	1	0
2006	9828	49	E	9	5	2	2	1	1	0
2006	9860	56	E	8	3	3	4	1	1	0
2007	1304	55	K	12	1	2	3	1	1	1
2007	1458	70	E	9	1	2	2	1	1	1
2007	2092	55	K	7	1	2	2	0	3	0
2007	2621	74	E	9	2	2	1	0	4	0
2007	2759	55	E	2	1	1	2	1	2	1
2007	2949	44	E	5	1	1	2	1	3	1
2007	4284	49	E	8	2	2	2	1	2	1
2007	5398	54	E	5	1	3	2	1	1	1
2007	5413	67	K	7	1	2	3	0	1	1
2007	6102	36	K	6	1	1	2	0	1	0
2007	7269	70	K	11	1	3	2	1	1	1
2007	7559	78	E	5	1	2	2	1	3	1
2007	8179	64	E	5	2	3	2	1	3	0
2007	9589	76	K	4	1	1	2	0	1	0

Prot: Protokol Numarası, C: Cinsiyet, TB: Tümör Boyutu, TC: Tümör Cinsi, TG: Tümör Grade, TNM: Evre.

TC=1-Berrak Hücreli Tip (Konvansiyonel Tip) Böbrek Hücreli Karsinom, 2- Multiloküler Kistik Tip Böbrek Hücreli Karsinom, 3- Sarkomatoid Böbrek Hücreli Karsinom, 4-Papiller Böbrek Hücreli Karsinom, 5-Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom

- Hastaların 26'sı erkek (% 52), 24'ü kadın (% 48)'di.
- Hastaların yaşları 26 ile 81 arasında değişmekte olup ortalaması $57,92 \pm 13,47$ olarak hesaplandı. Ortalama 57 yaş civarındaydı.
- En büyük tümör boyutu 13 cm, en küçük tümör boyutu 2 cm olup ortalaması $7,12 \pm 2,670$ olarak hesaplandı. Ortalama 7 cm olarak hesaplandı.
- 50 hastanın 30 tanesi berrak hücreli böbrek karsinom, 8 adet multiloküler böbrek hücreli karsinom, 5 adet sarkomatoid böbrek hücreli karsinom, 4 adet papiller böbrek hücreli karsinom, 3 adet kromofob böbrek hücreli karsinom olarak değerlendirildi.

Tümörleri 2002 TNM sistemine göre evrelediğimizde 50 hastanın 19'u (% 38) Evre 1, 17'si (% 34) Evre 2, 14'u (% 28) Evre 3 olarak değerlendirildi. Seçilen olguların hiçbirinde bölgesel lenf bezine ve gerota fasyasının ötesine tümör yayılımı izlenmediği için hiçbir hasta evre 4 olarak değerlendirilmedi. Tümörlerin ortalama evresi, Evre 2 olarak hesaplandı.

26 Erkek hastanın; 2 tanesinin tümör boyutu $4 \leq \text{cm}$, 10 tanesinin tümör boyutu >4 ile $\leq 7 \text{cm}$, 14 tanesinin tümör boyutu $>7 \text{cm}$ olarak hesaplandı. 24 Kadın hastanın 6 tanesinin tümör boyutu $4 \leq \text{cm}$, 9 tanesinin tümör boyutu >4 ile $\leq 7 \text{cm}$, 9 tanesinin tümör boyutu $>7 \text{cm}$ olarak hesaplandı. Cinsiyete göre tümör boyutunun dağılımının yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Cinsiyete göre tümör boyutunun dağılım tablosu

CİNSİYET	TB			TOTAL
	$4 \leq \text{cm}$	$>4, \leq 7$	>7	
E	2	10	14	26
K	6	9	9	24
TOTAL	8	19	23	50

(TB: Tümör boyutu) ($\chi^2 = 3.064$, $p=0.216$)

26 Erkek hastanın 7 tanesi Evre 1, 10 tanesi Evre 2, 9 tanesi Evre 3 olarak değerlendirildi. 24 Kadın hastanın 12 tanesi Evre 1, 7 tanesi Evre 2, 5 tanesi Evre 3 olarak değerlendirildi. Hiçbir hasta Evre 4 olarak değerlendirilmedi. Cinsiyete göre tümör evresi arasında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo- 9).

Tablo 9. Cinsiyete göre tümör evresinin dağılım tablosu

CİNSİYET	TNM			TOTAL
	1	2	3	
E	7	10	9	26
K	12	7	5	24
TOTAL	19	17	14	50

($\chi^2 = 2.913$ p=0.233)

- Tümörlerin nükleer derecelendirmesi, Fuhrman gradleme sistemine göre değerlendirildi. Olguların 7 'si (% 16) nükleer grade 1, 29'u (% 58) nükleer grade 2, 9'u (% 18) nükleer grade 3, 5'i (% 10) nükleer grade 4 olarak değerlendirildi. Ortalaması nükleer grade 2 olarak hesaplandı ($2,24 \pm 0,822$ medyan 2).
- Tümör Grade 1 olan 7 hastanın; 3'nün (% 42. 85) tümör boyutu $4 \leq$ cm, 2' sinin (% 28.57) boyutu $>4, \leq 7$ cm, 2'sinin (% 28.57) boyutu >7 cm olarak değerlendirildi.
- Tümör Grade 2 olan 29 hastanın; 5'nin (% 17.24) tümör boyutu $4 \leq$ cm, 12' sinin (% 41. 37) boyutu >4 ile ≤ 7 cm, 12'sinin (% 41. 37) boyutu >7 cm olarak değerlendirildi.
- Tümör Grade 3 olan 9 hastanın; 3'nün (% 33. 33) tümör boyutu >4 cm ile ≤ 7 cm, 6'sinin (% 66.66) boyutu >7 cm olarak değerlendirildi.
- Tümör Grade 4 olan 5 hastanın; 2'sinin (% 40) boyutu >4 ile ≤ 7 cm, 3'sinin (% 60) boyutu >7 cm olarak değerlendirildi. Tümör boyutu 4 cm' den küçük tümörlerin grade düşük olarak bulunduğu için istatistiksel değerlendirilme yapılamadı (Tablo 10). Tümör grade ile tümör boyutu arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 10. Tümör gradenin tümör boyutuna göre dağılım tablosu

TG	TB			TOTAL
	$4 \leq$ cm	$>4, \leq 7$	>7	
1	3	2	2	7
2	5	12	12	29
3	0	3	6	9
4	0	2	3	5
TOTAL	8	19	23	50

(TG: Tümör Grade, TB: Tümör boyutu)(p= 0.084).

- Tümör Grade 1 olan 7 hastanın; 5' i Evre 1, 2'si Evre 2 olarak değerlendirildi.
- Tümör Grade 2 olan 29 hastanın; 12' si Evre 1, 12' si Evre 2, 5'si Evre 3 olarak değerlendirildi.
- Tümör Grade 3 olan 9 hastanın 3' si Evre 2, 6'si Evre 3 olarak değerlendirildi.

- Tümör Grade 4 olan 5 hastanın 2' si Evre 1, 3' si Evre 3 olarak değerlendirildi. (Tablo11). İleri evre tümörlerde tümör grade genellikle yüksek mizlendiğinden çıkan verilerin istatiksel değerlendirilmesi yapılamadı. Tümör grade ile tümör evresi arasında korelasyon olduğu saptandı (Korelasyon katsayısı:0.433).

Tablo 11. Tümör gradenin tümör evresine göre dağılım tablosu

TG	TNM			TOTAL
	1	2	3	
1	5	2	0	7
2	12	12	5	29
3	0	3	6	9
4	2	0	3	5
TOTAL	19	17	14	50

(TG: Tümör Grade, TNM: Evre (p= 0.002).

- TB $4 \leq$ cm olan 8 hastanın 2' sinde Kİ 67 ile % 1 ya da altında, 1' inde % 1- 10 oranında, 4'sinde % 10- 50 oranında, 1'inde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- TB $>4, \leq 7$ cm olan 19 hastanın 10'nunda Kİ67 ile % 1 ya da altında, 7'sinde %1- 10 oranında, 1'inde % 10- 50 oranında, 1'inde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi
- TB >7 cm olan 23 hastanın 13' ünde Kİ 67 ile % 1 ya da altında, 6'sında % 1- 10 oranında, 2' sinde % 10- 50 oranında, 2' sinde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi (Tablo 12). TB ile Kİ67 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 12. Tümör boyutuna göre Kİ67 ekspresyonunun karşılaştırılması

TB	Kİ67				TOTAL
	1	2	3	4	
$4 \leq$	2	1	4	1	8
$>4, \leq 7$	10	7	1	1	19
>7	13	6	2	2	23
TOTAL	25	14	7	4	50

(TB: Tümör boyutu) (p= 0.552).

- TB $4 \leq$ cm olan 8 hastanın 4'de (% 50) CD117 ile boyanma izlemedi, 4' de (%50) hafif boyanma izlendi.

- TB>4, ≤7 cm olan 19 hastanın 8’ de (% 42.10) CD117 ile boyanma izlenmedi, 11’ de (% 57.89) boyanma izlendi.
- TB>7 cm olan 23 hastanın 11’ de (% 47.82) CD117 ile boyanma izlenmedi, 12’de (% 52.17) boyanma izlendi (Tablo13). TB ile CD117 ekspresyonu arasında korelasyon olmadığı saptandı.

Tablo13. Tümör boyutuna göre CD117 ekspresyonunun karşılaştırılması

TB	CD117		TOTAL
	0	1	
4≤	4	4	8
>4,≤7	8	11	19
>7	11	12	23
TOTAL	23	18	50

(TB: Tümör boyutu) (p= 0.887)

- TB 4≤cm olan 8 hastanın 2’sinde (% 25) COX2 ile boyanma izlenmedi, 4’ünde (% 75) hafif fokal ya da diffüz boyanma izlendi.
- TB >4,≤7cm olan 19 hastanın 10’da (% 52.63) COX2 ile boyanma izlenmedi, 9 ‘ da (% 47.36) hafif fokal ya da diffüz boyanma izlendi.
- TB >7 cm olan 23 hastanın 13 ‘de (% 56.52) COX2 ile boyanma izlenmedi, 10’da (% 43.47) hafif fokal ya da diffüz boyanma izlendi (Tablo 14). TB ile COX-2 ekspresyonu arasında ki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 14. Tümör boyutuna göre COX-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

TB	COX-2		TOTAL
	0	1	
4≤	2	6	8
>4,≤7	10	9	19
>7	13	10	23
TOTAL	25	25	50

(p= 0.14).

26 Erkek hastanın 10 tanesinde KI67 ile % 1 ya da altında, 4 tanesinde % 1- 10 oranında, 7 tanesinde % 10- 50, 5 tanesinde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi. 24 Kadın hastanın 13 tanesinde KI67 ile %1 ya da altında, 5 tanesinde % 1- 10 oranında, 3 tanesinde % 10- 50, 3 tanesinde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi. Cinsiyete göre KI67 ekspresyonu arasında istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Cinsiyete göre KI67 ekspresyonunun karşılaştırılması

CİNSİYET	KI67				TOTAL
	1	2	3	4	
E	10	4	7	5	26
K	13	5	3	3	24
TOTAL	23	9	10	8	50

$$(\chi^2 = 2.426 \quad p=0.297)$$

26 Erkek hastanın 9'da CD117 ile boyanma izlenmedi, 17'sinde boyanma izlendi, 24 Kadın hastanın 14' de CD117 ile boyanma izlenmedi, 10' de boyanma izlendi. Cinsiyete göre CD117 ekspresyonu arasında istatistiksel değerlendirmesinde azda olsa anlamlı bir fark bulundu. Erkek hastalarda tutulum daha fazlaydı (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyete göre CD117 ekspresyonunun karşılaştırılması

CİNSİYET	CD117		TOTAL
	0	1	
E	9	17	26
K	14	10	24
TOTAL	23	27	50

$$(\chi^2 = 2.826, \quad p=0.093)$$

26 Erkek, 24 kadın hastanın yarısı COX-2 immünohistokimyasal boya ile boyanmadı, yarısı boyandı. Buna göre COX-2 ekspresyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo17).

Tablo 17. Cinsiyete göre COX-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

CİNSİYET	COX-2		TOTAL
	0	1	
E	13	13	26
K	12	12	24
TOTAL	25	25	50

$$(\chi^2 = 0.00 \quad p=1.00)$$

26 Erkek hastanın 14 tanesi Berrak hücreli tip böbrek karsinomu, 5 tanesi Multiloküler Kistik Tip Böbrek Hücreli Karsinomu, 3 tanesi Sarkomatoid Böbrek Hücreli Karsinomu, 3 tanesi Papiller Böbrek Hücreli Karsinom, 1 tanesi Kromofob Böbrek Hücreli Karsinomu olarak değerlendirildi. 24 Kadın hastanın 16 tanesi Berrak hücreli tip böbrek karsinomu, 3 tanesi Multiloküler Kistik Tip Böbrek Hücreli Karsinomu, 2 tanesi Sarkomatoid Böbrek Hücreli Karsinomu, 1 tanesi Papiller Böbrek Hücreli Karsinom, 5 tanesi Kromofob Böbrek Hücreli Karsinomu olarak değerlendirildi. (Tablo 18).

Tablo 18. Cinsiyete göre tümör cinslerinin dağılımı.

CİNSİYET	TC					TOTAL
	1	2	3	4	5	
E	14	5	3	3	1	26
K	16	3	2	1	2	24
TOTAL	30	8	5	4	3	50

(TC: Tümör cinsi)

- Tümör Grade 1 olan 7 hastanın 2 tanesinde KI67 ile %1 oranında, 2 tanesinde % 1-10 oranında, 2 tanesinde % 10- 50, 1 tanesinde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- Tümör Grade 2 olan 29 hastanın 12 tanesinde KI67 ile % 1 oranında, 6 tanesinde %1-10 oranında, 8 tanesinde % 10- 50, 3 tanesinde % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- Tümör Grade 3 olan 9 hastanın 6 tanesinde KI67 ile % 1 oranında, 1 tanesinde % 1-10 oranında, 2 tanesinde %50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- Tümör Grade 4 olan 5 hastanın 3 tanesinde KI67 ile %1 oranında, 2 tanesinde % 50-100 oranında nükleer boyanma izlendi.

Hastaların yüksek Tümör Grade olanlarda KI67 indeksleri düşük ya da çok yüksek çıktığından dolayı alınan veriler istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Tablo 19). Tümör grade ile KI67 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 19. Tümör Grade ile KI67 ekspresyonunun karşılaştırılması

TG	KI67				TOTAL
	1	2	3	4	
1	2	2	2	1	7
2	12	6	8	3	29
3	6	1	0	2	9
4	3	0	0	2	5
TOTAL	23	9	10	8	50

(TG: Tümör Grade) (p= 0.678).

- Tümör Grade 1 olan 7 hastanın 4' de CD117 ile boyanma izlenmedi. 3' de boyanma izlendi.
- Tümör Grade 2 olan 29 hastanın 11' de CD117 ile boyanma izlenmedi. 18' de boyanma izlendi.
- Tümör Grade 3 olan 9 hastanın 6' de CD117 ile boyanma izlenmedi. 3' de boyanma izlendi.
- Tümör Grade 4 olan 5 hastanın 2' de CD117 ile boyanma izlenmedi. 3' de boyanma izlendi.

Buna göre Tümör grade ile CD117 immünohistokimyasal boya ile boyanma oranı arasında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 20). Tümör grade ile CD117 ekspresyonu arasındaki korelasyon saptanmadı.

Tablo 20. Tümör Grade ile CD117 ekspresyonunun karşılaştırılması

TG	CD117		TOTAL
	0	1	
1	4	3	7
2	11	18	29
3	6	3	9
4	2	3	5
TOTAL	23	27	50

(TG: Tümör Grade) ($\chi^2 = 2.730$ p=0.435)

- Tümör Grade 1 olan 7 hastanın 3'ünde (% 42.85) COX-2 ile boyanma izlenmedi. 4'ünde (% 57.14) boyanma izlendi.

- Tümör Grade 2 olan 29 hastanın 14 'ünde (% 48.27) COX-2 ile boyanma izlenmedi. 15'inde (% 51.72) boyanma izlendi.
- Tümör Grade 3 olan 9 hastanın 4'ünde (% 44.44) COX-2 ile boyanma izlenmedi. 5'inde (% 55.55) boyanma izlendi.
- Tümör Grade 4 olan 5 hastanın 4'ünde (% 80) COX-2 ile boyanma izlenmedi. 1'inde (% 20) boyanma izlendi.

Bu sonuçlara göre tümör grade ile COX -2 ile immünohistokimyasal boya ile boyanma dağılımı arasında yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 21). Tümör grade ile COX-2 ekspresyonu arasındaki korelasyon izlenmedi.

Tablo 21. Tümör grade ile COX-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

TG	COX-2		TOTAL
	0	1	
1	3	4	7
2	14	15	29
3	4	5	9
4	4	1	5
TOTAL	25	25	50

(TG: Tümör Grade) ($\chi^2 = 2.088$, p=0.24).

- 1-Berrak hücreli tip böbrek karsinom tanısı almış 30 hastanın 16'sı KI67 ile % 1'in altında boyanma, 5'i %1- 10 oranında, 7 tanesi % 10- 50 oranında, 2 tanesi %50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- 2-Multiloküler böbrek karsinom tanısı almış 8 hastanın 4'ü KI67 ile % 1- 10 oranında, 2 'si %10- 50 oranında, 2' sinde %50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- 3-Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanısı almış 5 hastanın 3'ü KI67 ile %1 altında, 2 'si % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- 4-Papiller Böbrek Hücreli Karsinom tanısı almış 4 hastanın 1'i KI67 ile %1 altında, 1'i % 10- 50 oranında, 2 tanesi % 50- 100 oranında nükleer boyanma izlendi.
- 5-Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom tanısı almış 3 hastanın hepsi KI67 ile %1 altında oranında nükleer boyanma izlendi (Tablo 22).

Böbrek tümörlerinin nadir tiplerinden dolayı KI67, CD117 ve COX-2 ile elde edilen veriler istatistiksel çalışmaya uygun olmamıştır.

Tablo 22. Tümör cinsine göre KI67 ekspresyonunun karşılaştırılması

TC	KI67				TOTAL
	1	2	3	4	
1	16	5	7	2	30
2	0	4	2	2	8
3	3	0	0	2	5
4	1	0	1	2	4
5	3	0	0	0	3
TOTAL	23	9	10	8	50

(TC: Tümör cinsi) (p=0.262).

- 1-Berrak hücreli tip böbrek karsinom tanısı almış 30 hastanın; 13' de (% 44) CD117 boyanma izlenmedi, 17' de (% 56) boyanma izlendi.
- 2-Multiloküler böbrek karsinom tanısı almış 8 hastanın; 2' sinde (% 25) CD117 boyanma izlenmedi, 6'de (% 75) boyanma izlendi.
- 3-Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanısı almış 5 hastanın; 3 'de (% 60) CD117 boyanma izlenmedi, 2'de (% 40) boyanma izlendi.
- 4-Papiller Böbrek Hücreli Karsinom tanısı almış 4 hastanın; 3'de (% 75) CD117 boyanma izlenmedi, 1' de (% 25) boyanma izlendi.
- 5-Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom tanısı almış 3 hastanın; 2' de (% 66. 6) CD117 boyanma izlenmedi, 1' de (% 33. 3) boyanma izlendi (Tablo 23).

Tablo 23. Tümör cinsine göre CD117 ekspresyonunun karşılaştırılması

TC	CD117		TOTAL
	0	1	
1	13	17	30
2	2	6	8
3	3	2	5
4	3	1	4
5	2	1	3
TOTAL	23	27	50

(TC: Tümör cinsi) (p=0.742).

- 1-Berrak hücreli tip böbrek karsinom tanısı almış 30 hastanın 12' sinde (% 40) COX-2 ile boyanma izlenmedi, 18 'de (% 60) boyanma izlendi.

- 2-Multiloküler böbrek karsinom tanısı almış 8 hastanın 5’de (% 62. 5) COX-2 ile boyanma izlenmedi, 3’ de (% 37. 5) boyanma izlendi.
- 3-Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanısı almış 5 hastanın 4’ de (% 80) COX-2 ile boyanma izlenmedi, 1’ de (%20) boyanma izlendi.
- 4-Papiller Böbrek Hücreli Karsinom tanısı almış 4 hastanın 1’ de (% 25) COX-2 ile boyanma izlenmedi, 3’ de (% 75) boyanma izlendi.
- 5-Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom tanısı almış 3 hastanın hepsi COX-2 ile boyanma izlenmedi (Tablo 24)

Tablo 24. Tümör cinsine göre COX-2 ekspresyonunun karşılaştırılması

TC	COX-2		TOTAL
	0	1	
1	12	18	30
2	5	3	8
3	4	1	5
4	1	3	4
5	3	0	3
TOTAL	25	25	50

(TC: Tümör cinsi) (p= 0.676).

Kİ67, COX-2 ve CD117 immünohistokimyasal boyaların sonuçlarının Kruskal –Wallis testiyle yapılan üçlü karşılaştırma testinde istatistiksel incelemesinde bu boyaların birbirinden bağımsız oldukları ortaya çıktı (p>0.001) (Tablo 25).

Tablo 25. Böbrek hücreli karsinomlarda Kİ67, CD117 ve COX-2 ekspresyonunun Kruskal – Wallis testiyle yapılan istatistiksel incelemesi.

	MEDİAN	P
Kİ67	0.50	>0. 001
COX-2	2.00	
CD117	1.00	

Mann-Whitney U testi ile yapılan ikişerli karşılaştırmalı istatistiksel analize göre;

COX-2 –Kİ67 ile Kİ67- CD117 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). COX-2-CD117 ekspresyonu arasında istatistiksel bir anlamlılık izlenmedi ($p < 0,914$) (Tablo 26).

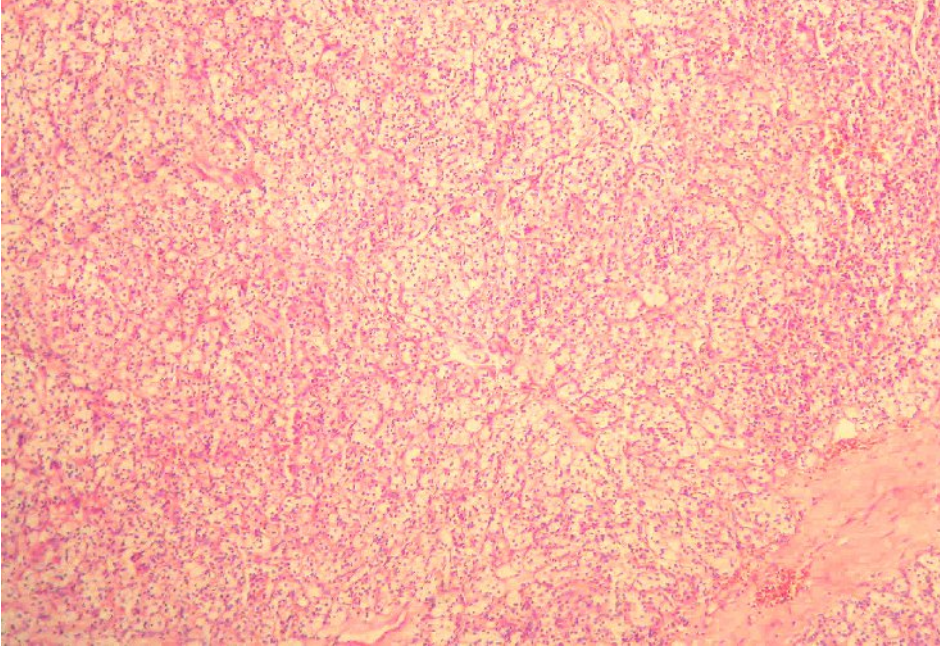
Tablo26. Kİ67, CD117 ve COX-2 ekspresyonunun istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırma sonuçları.

	N	MEDİAN
Kİ67	50	0.50 ^a
COX-2	50	2.00 ^b
CD117	50	1.00 ^c

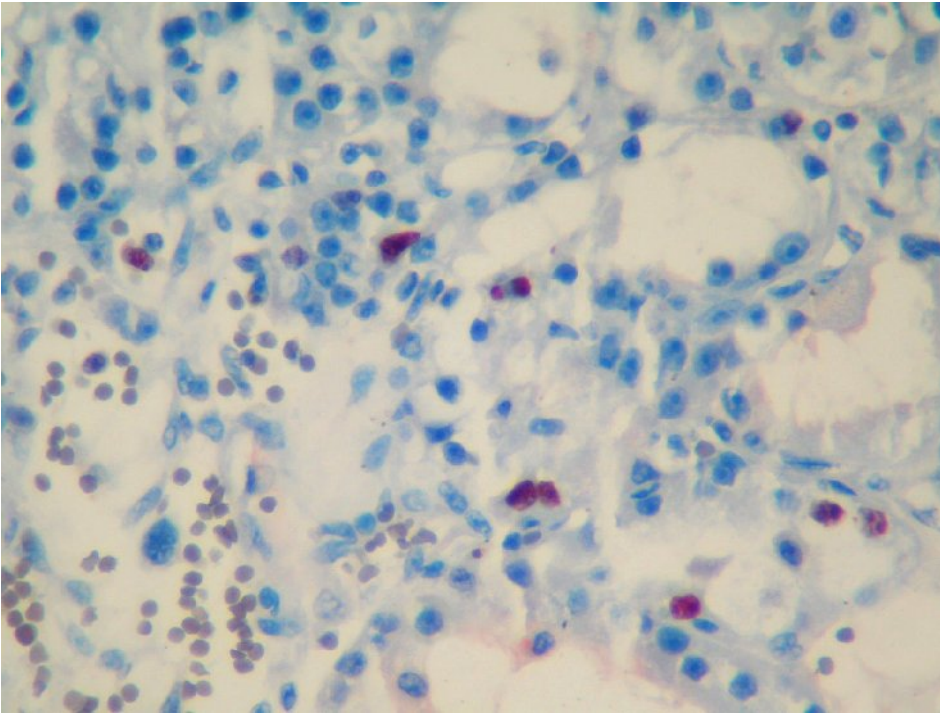
^a)COX-2 –Kİ67, $P < 0.001$

^b)COX-2 –CD117, $P < 0.914$

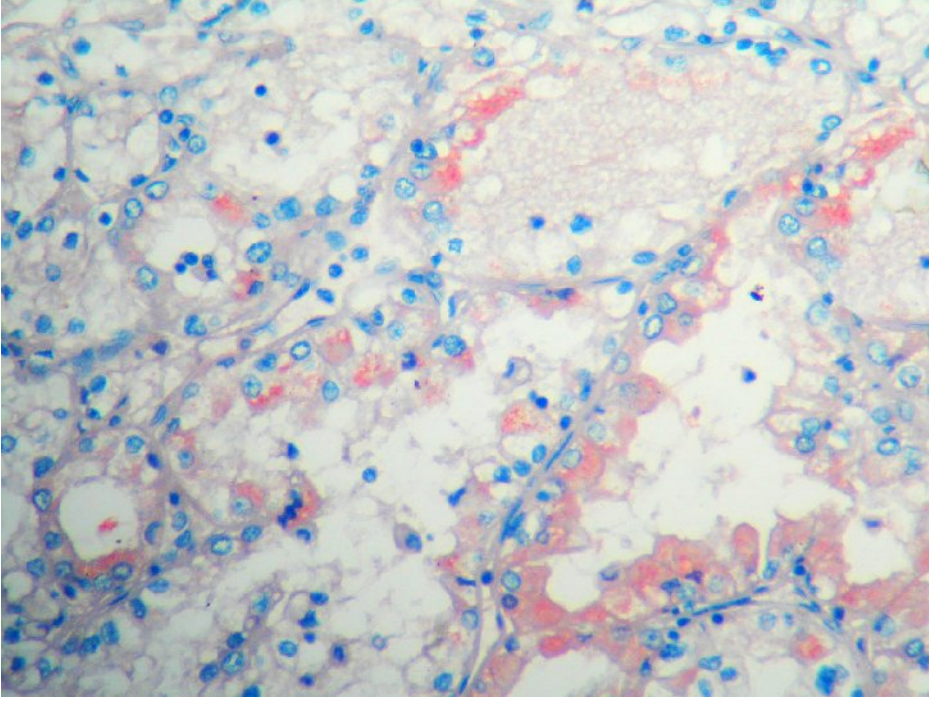
^c)Kİ67- CD117, $P < 0.001$



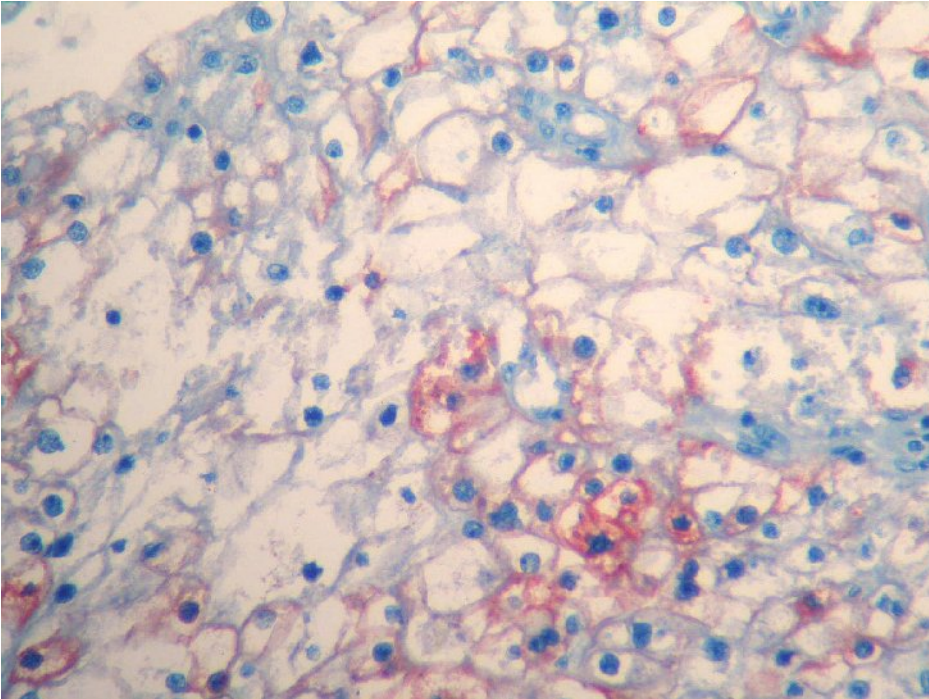
RESİM. 1. Berrak hücrelerin görüldüğü berrak hücreli tip böbrek karsinomu (H&Ex40)



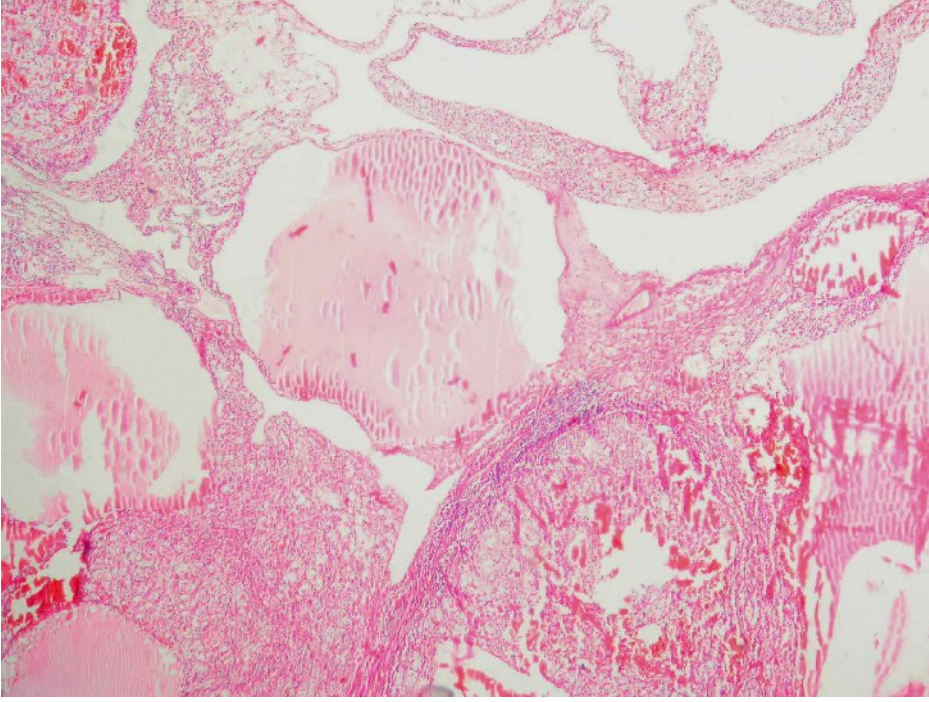
RESİM. 2. Berrak hücreli tip böbrek karsinomlarında KI67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



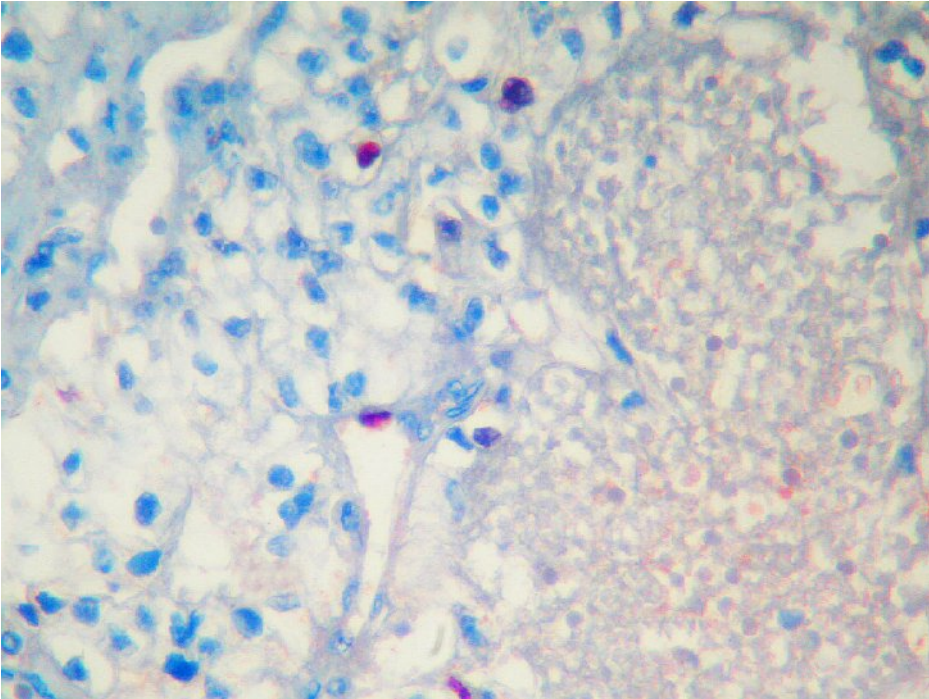
RESİM. 3. Berrak hücreli tip böbrek karsinomlarında CD117 pozitif hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



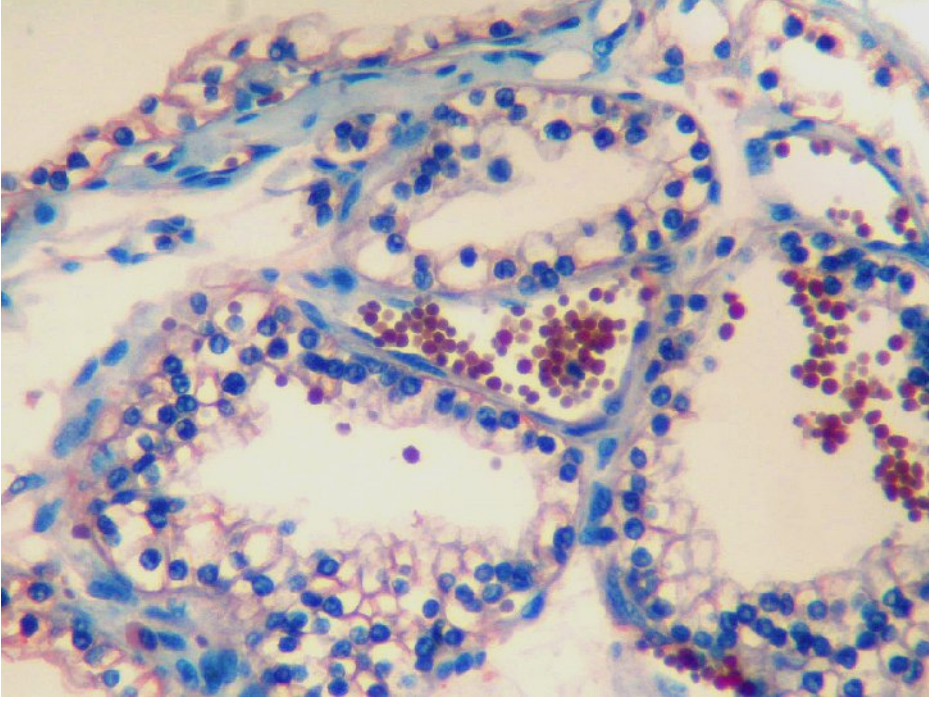
RESİM. 4. Berrak hücreli tip böbrek karsinomlarında COX-2 pozitif hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



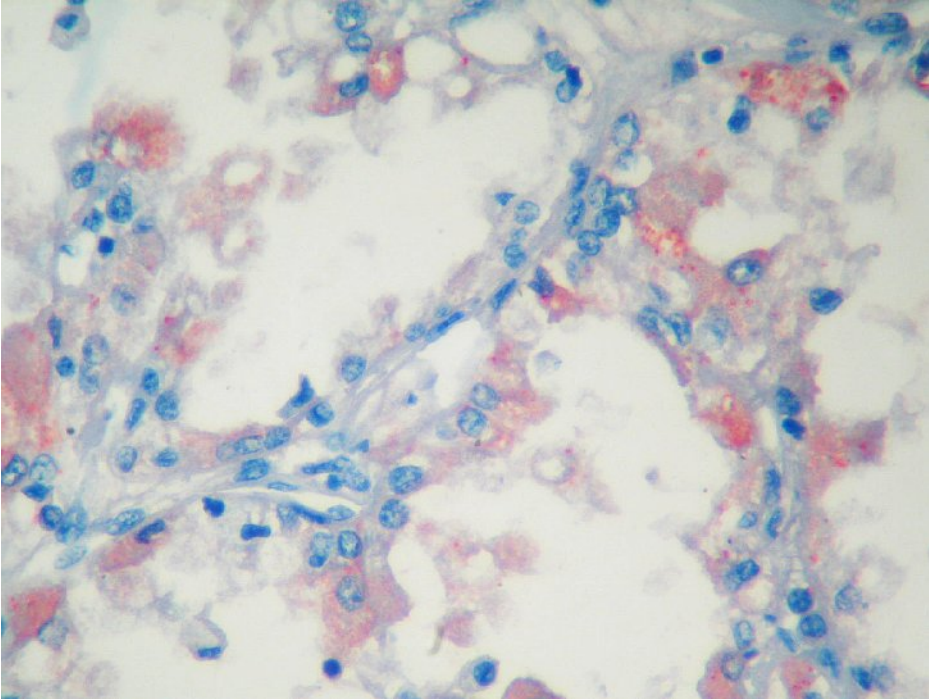
RESİM. 5. Kistik yapıların seçildiği multiloküler tip böbrek karsinomunun görünümü (H&E x 40)



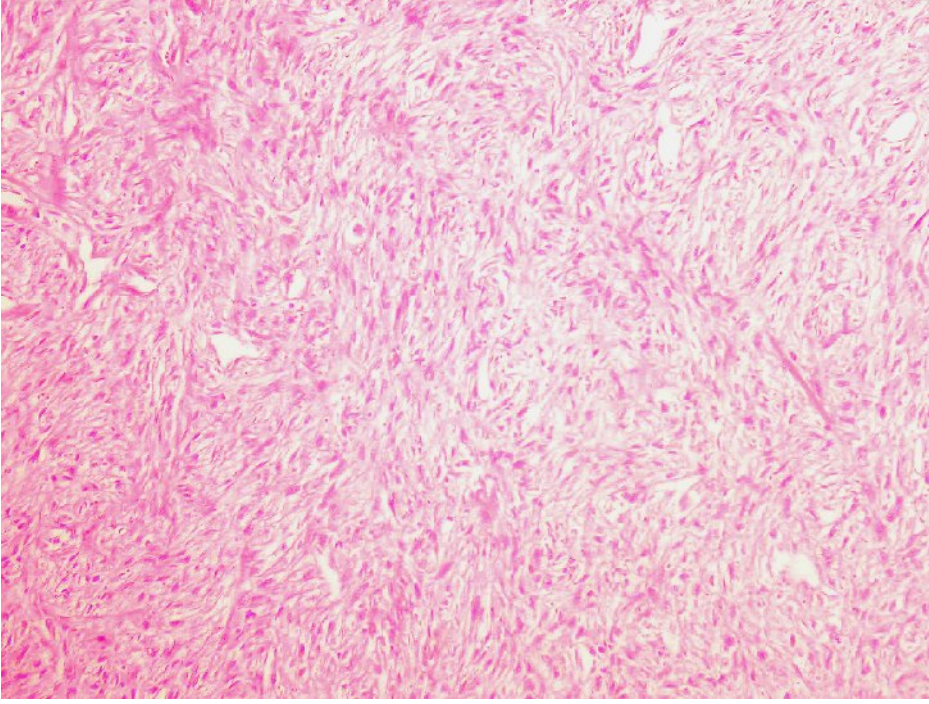
RESİM. 6. Multiloküler tip böbrek karsinomlarında KI67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



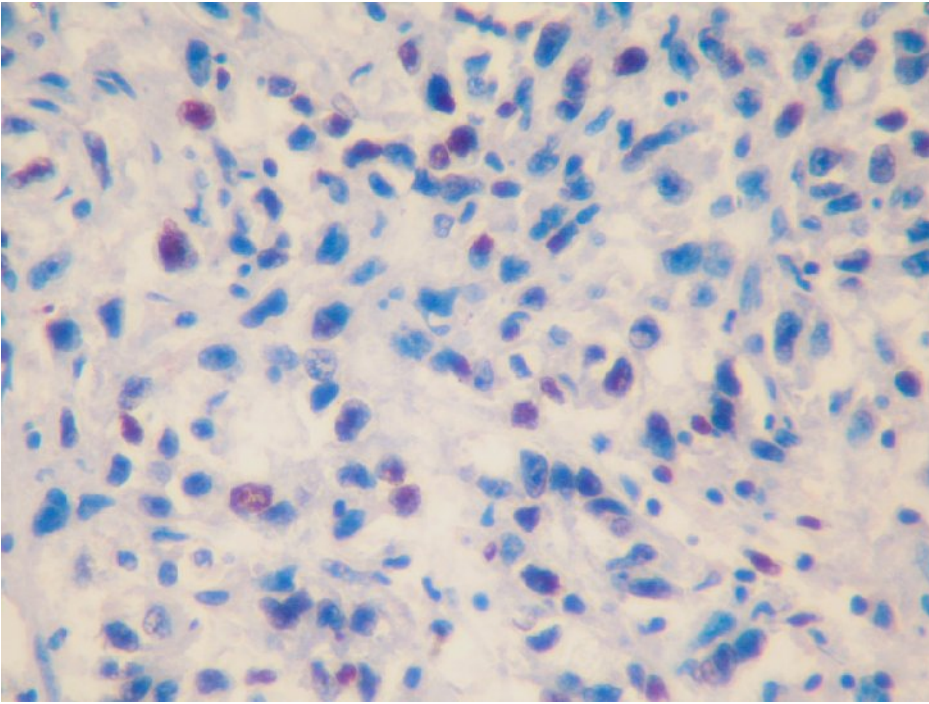
RESİM. 7. Multiloküler tip böbrek karsinomlarında CD117 pozitif hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



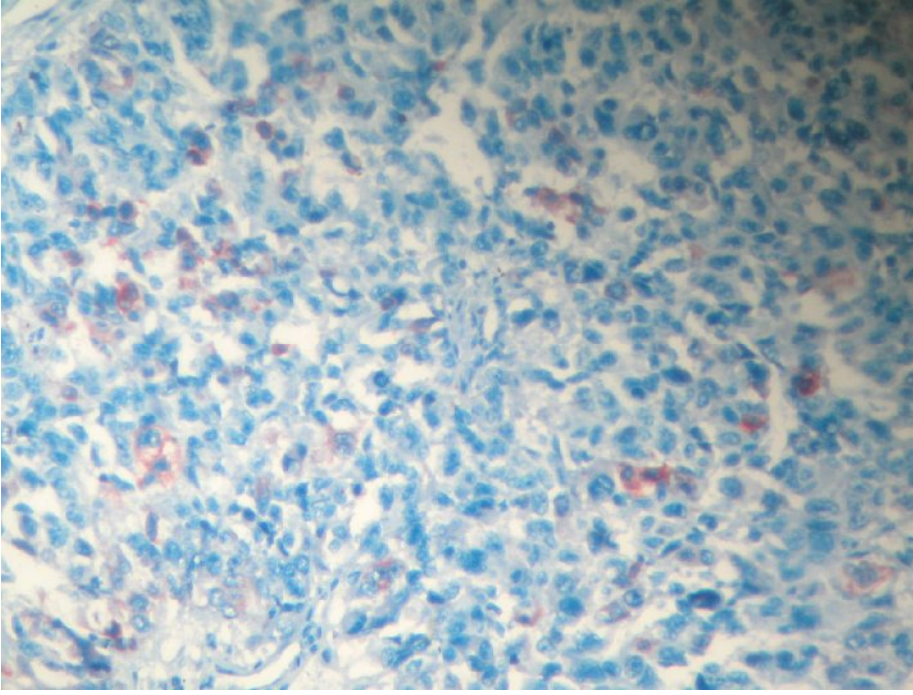
RESİM. 8. Multiloküler tip böbrek karsinomlarında COX-2 pozitif hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



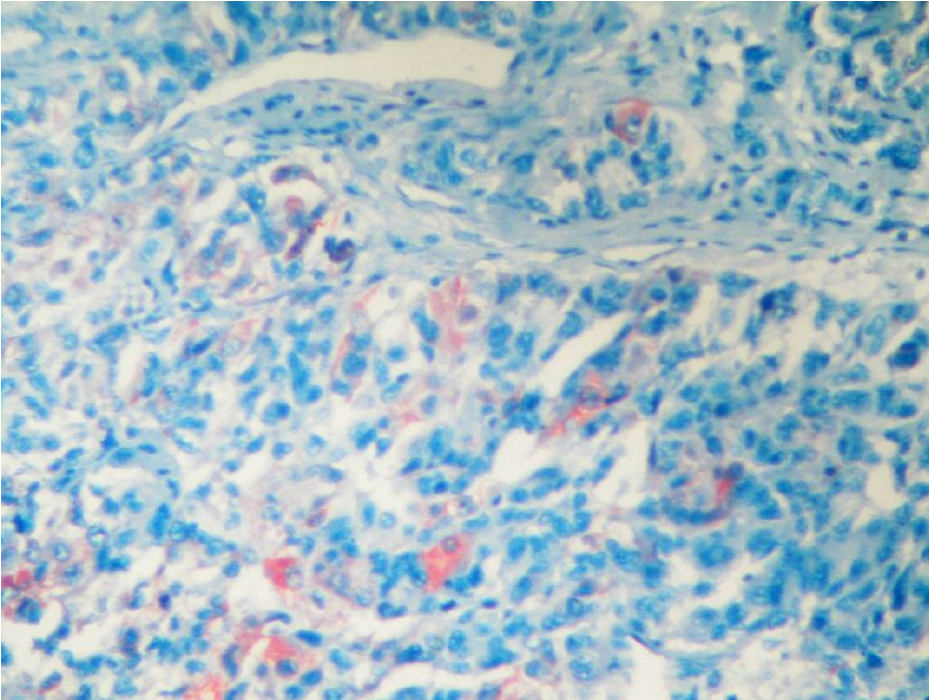
RESİM. 9. İğsi hücrelerin görüldüğü sarkomatoid tip böbrek karsinomunun görünümü (H&E x40)



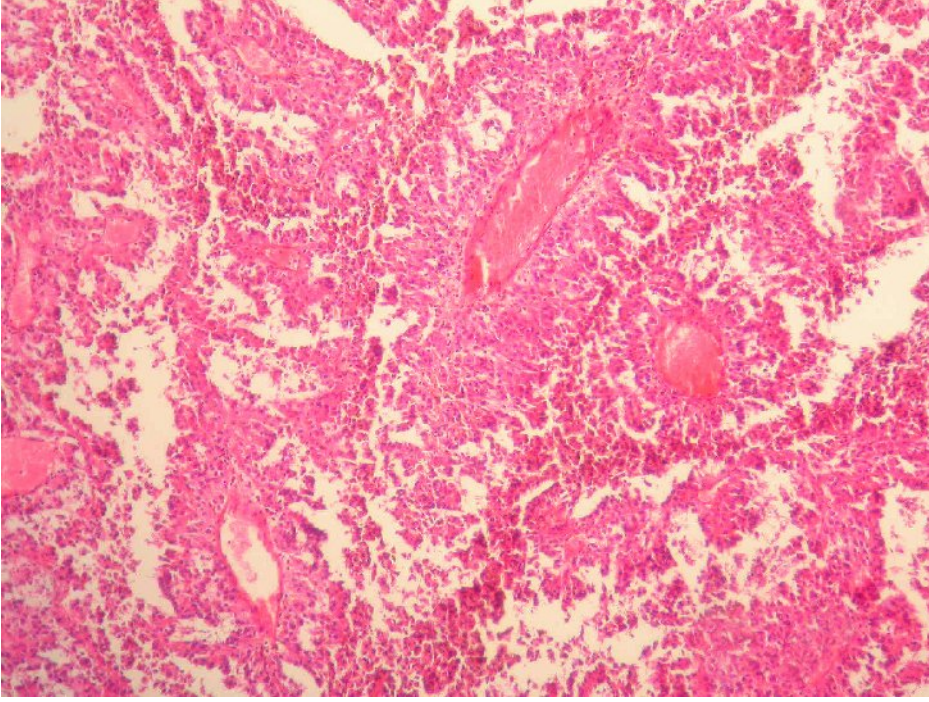
RESİM. 10. Sarkomatoid tip böbrek karsinomunda Ki67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



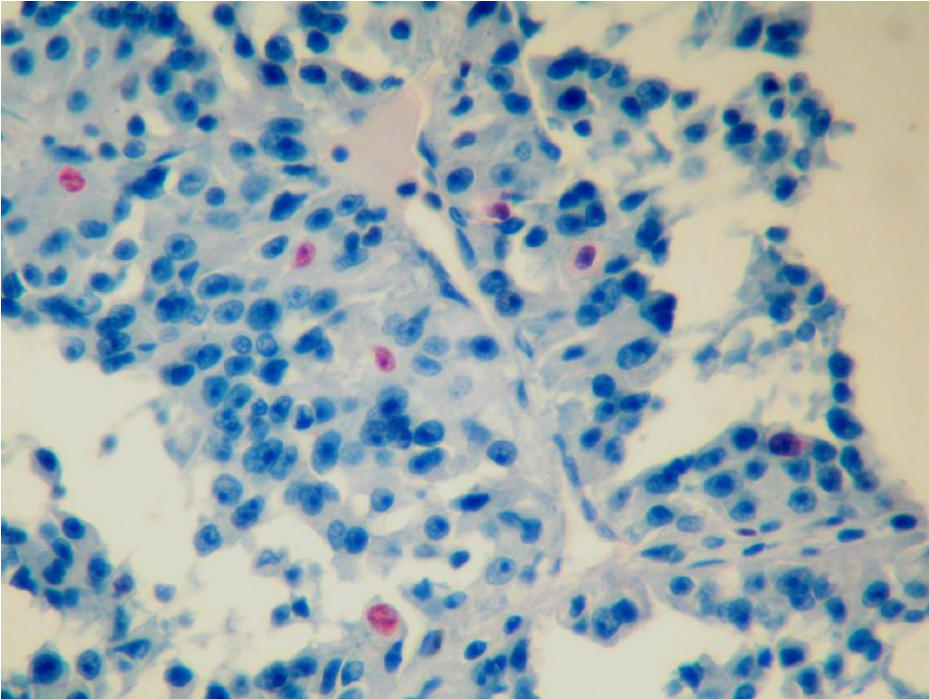
RESİM. 11. Sarkomatoid tip böbrek karsinomlarında CD117 pozitif hücrelerin görünümü(immünperoksidaz x 200)



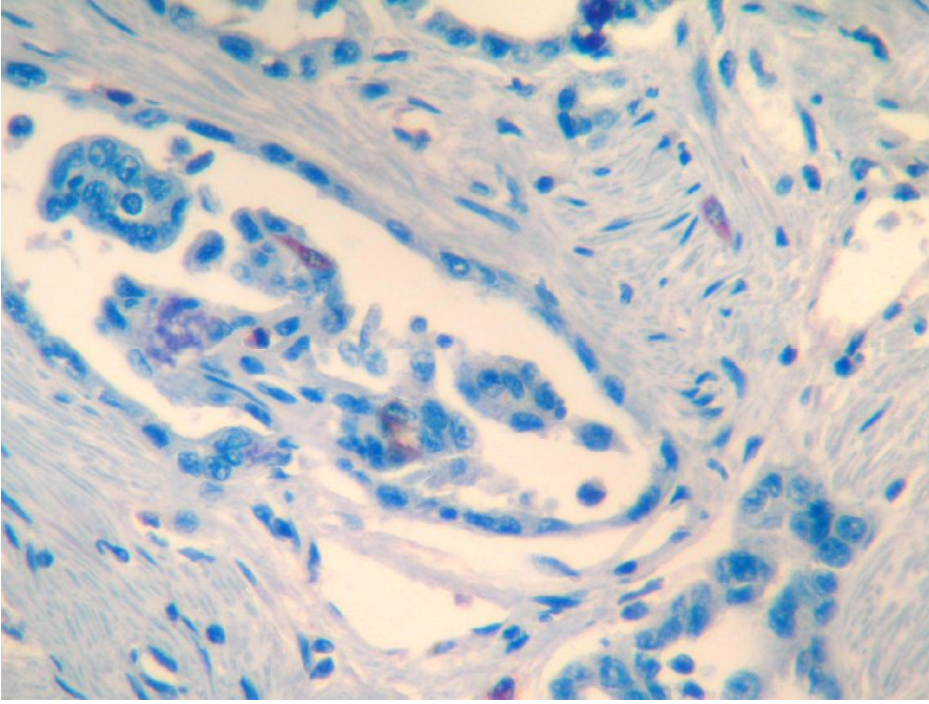
RESİM. 12. Sarkomatoid tip böbrek karsinomlarda COX-2 pozitif hücrelerin görünümü(immünperoksidaz x 400)



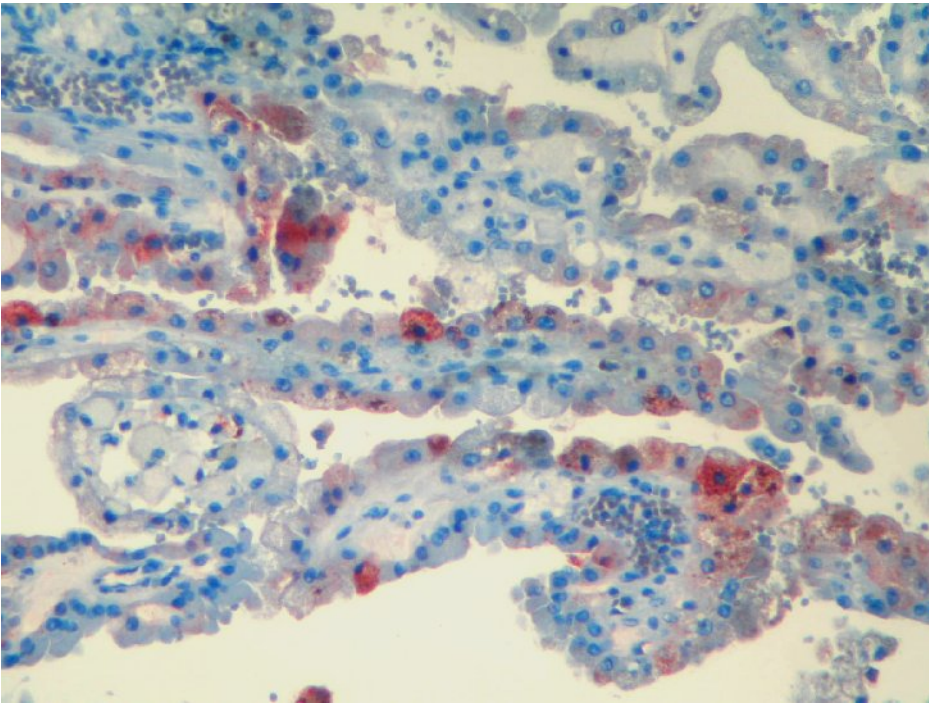
RESİM. 13. Papiller yapıların görüldüğü papiller tip böbrek karsinomunun histolojik görünümü (H&E x 40)



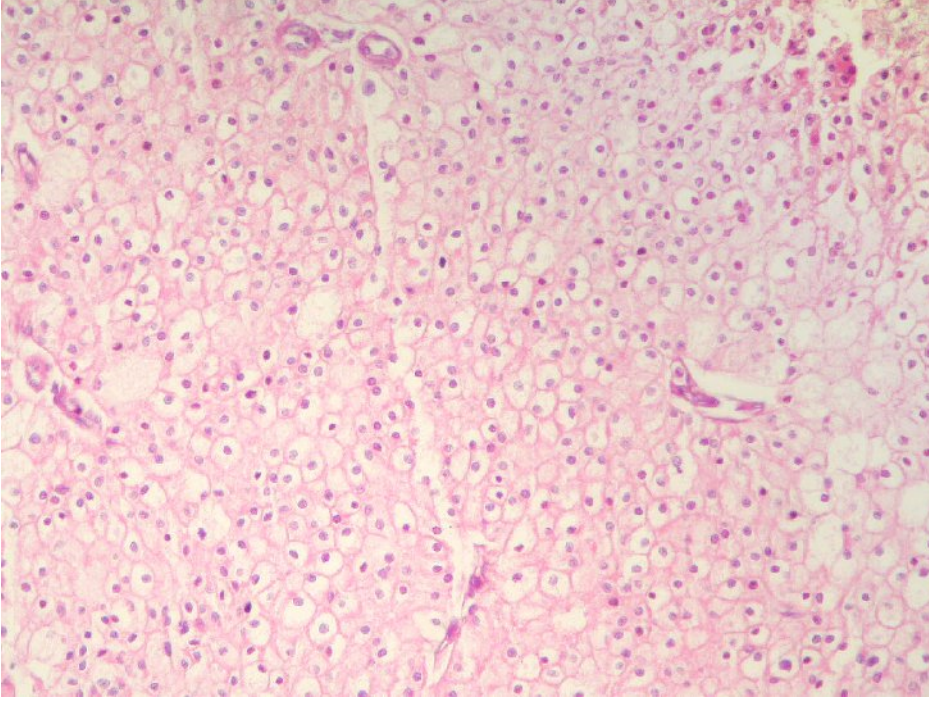
RESİM. 14. Papiller tip böbrek karsinomunda KI67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



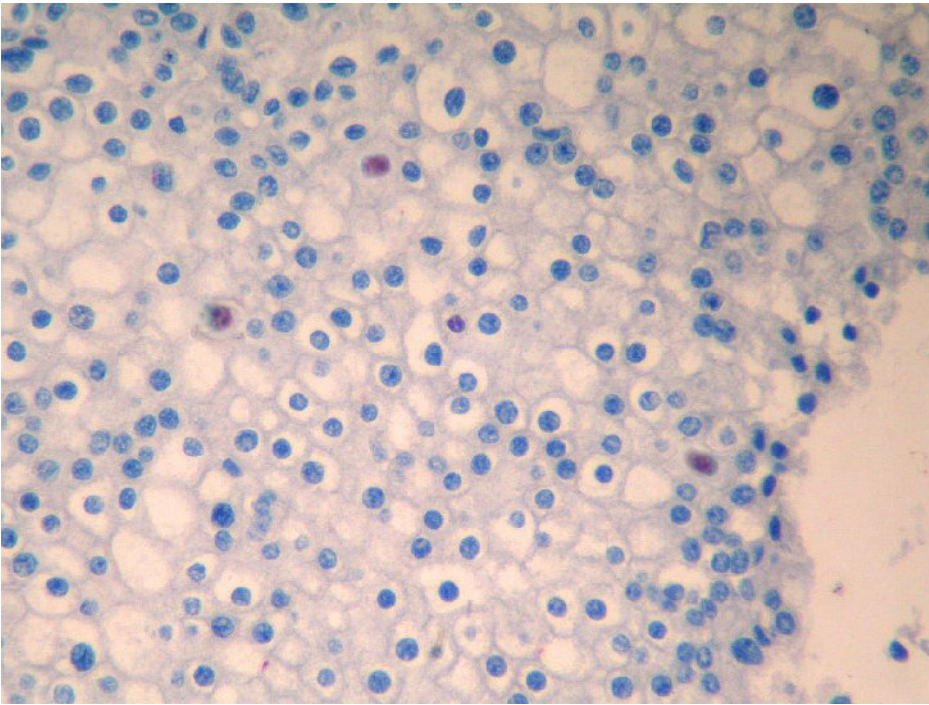
RESİM. 15. Papiller tip böbrek karsinomlarında CD117 pozitif hücrelerin görünümü(immünperoksidaz x 400)



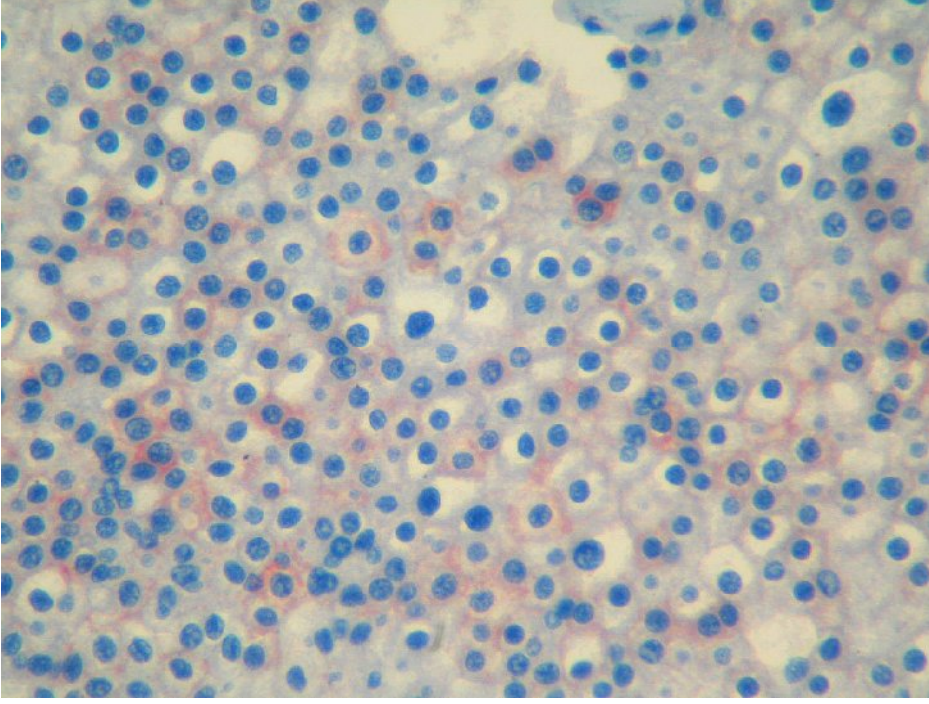
RESİM. 16. Papiller tip böbrek karsinomlarında COX-2 pozitif hücrelerin görünümü(immünperoksidaz x 400)



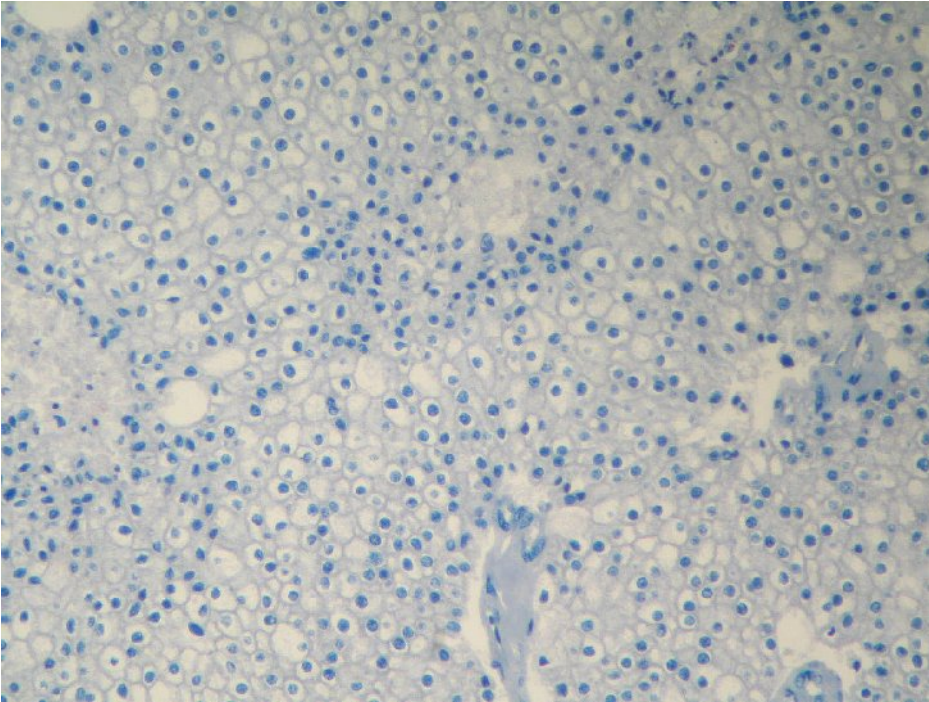
RESİM. 17. Kromofob tip böbrek karsinomların histolojik görünümü (H&Ex40)



RESİM. 18. Kromofob tip böbrek karsinomlarında Ki67 ile nükleer boyanma gösteren hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



RESİM. 19. Kromofob tip böbrek karsinomlarında CD117 pozitif hücrelerin görünümü (immünperoksidaz x 400)



RESİM. 20. Kromofob tip böbrek karsinomlarında COX-2 ile negatif boyanma izlendi (immünperoksidaz x 40)

6- TARTIŞMA

Böbrek hücreli karsinomların malign böbrek tümörlerinin %90' nını oluşturduğu bildirilmiştir (63). Genitoüriner sistemin üçüncü sıklıkta görülen tümörüdür (54). Genellikle ileri yaşta görülür. Böbrek hücreli karsinomlar içinde en sık olarak berrak hücreli tip böbrek karsinomları görülmektedir. Mortalitesi gittikçe artan bir tümör grubudur. Böbrek hücreli karsinomların etiolojisinde genetik, hormonal, çevresel faktörler, sigara içimi, diyet gibi nedenler ileri sürülmüştür.

Günümüze kadar böbrek hücreli karsinom olguları ile ilgili yapılan çalışmalarda prognozda etkili olarak yaş, cinsiyet, tümör evresi, nükleer grade, mikroskopik varyantlar, DNA ploidi, tümör boyutu gibi sebepler araştırılmıştır (16, 80). Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki sadece tümörün evresi, nükleer derecesi, mikroskopik varyantlar, DNA ploidi, tümör boyutu hastalığın seyrini belirlemede bazen yeterli olmayabilir. Aynı evre ve nükleer dereceye sahip hastaların farklı sağ kalım oranına sahip olabileceği görülmüştür. Aynı yaşta insanlarda görülen tümörlerin davranışı farklı olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı prognoza etkili olabilecek farklı faktörleri araştırma ihtiyacı doğmuştur. Bu konuda çeşitli immünohistokimyasal belirteçler denenmiştir. Bazı immünohistokimyasal belirteçlerin tanısal kolaylık sağlayabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6, 120).

Örneğin Langner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; epidermal growth factor reseptör (EGFR) kullanılarak primer böbrek kanserlerini incelenmişler, nükleer derece ve evresi yüksek olan tümörlerde prognozda önemli olabileceğini vurgulamışlardır (134).

Lin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, böbrek kanserlerinde S-100 ve pansitokeratin immünohistokimyasal belirteçleri kullanılmış, sonuçta onkositomlarda ve kromofob tip böbrek karsinomlarında S-100 immünohistokimyasal belirtecinin prognostik bir değerinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (135).

Bir başka çalışmada Martignoni ve arkadaşları, CD 10 ekspresyonunu araştırmışlar, araştırmanın sonucunda kromofob tip karsinomlarda, berrak hücreli ve papiller tip böbrek kanserlerine göre daha belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (136).

Biz de bu amaçla çalışmamızda; arşiv materyalimiz içersinden seçtiğimiz 50 adet böbrek hücreli karsinom olgusunu değerlendirdik. Olguların patolojik evresi, tümör boyutu, tümörün nükleer derecesi, tümörlerin morfolojik tipleri gibi değişkenler ile Kİ67 proliferasyon indeksi ve CD117, COX-2 arasındaki korelasyonu inceledik. Bu immünohistokimyasalların birbirleriyle aralarındaki ilişkiyi araştırdık.

Yapılan çalışmalarda tümör boyutunun evreyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Steinner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tümör boyutunu, böbrek tümörlerinde önemli bir prognostik parametre olarak belirtmektedirler (79).

Murphy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör boyutunun küçük olması iyi prognozla bağlantılı bulunmuştur. Tümör boyutu artıkça prognozun kötüleştiğini ve metastazların arttığını ileri sürmüşlerdir (121). Bir çalışmada da 4 cm' den büyük tümör boyutunun kötü prognostik faktör olarak ileri sürmüşlerdir (54).

Bizim çalışmamızda da tümör boyutu ile tümörlerin evresi arasında korelasyon izlendi ($p= 0.001$). Tümör boyutu ile beraber tümörlerin evresi artıkça prognoz kötüleşmektedir. Bulduğumuz sonuçlar önceden yapılan araştırmalardaki sonuçlarla paraleldir.

Tümörlerin evresi ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunmadı ($p= 0.233$). Ayrıca çalışmamızda hastaların cinsiyetleri ile tümör boyutunun istatistiksel olarak birbirinden bağımsız parametreler olduğu ortaya çıktı ($p=0.216$).

Böbrek tümörlerinde prognozla ilgili olarak tümörün nükleer derecesinin birçok çalışma da önemi vurgulanmıştır. Lang ve arkadaşlarının 255 vakadan oluşan retrospektif çalışmalarında nükleer derecesi 1- 2 olan tümörleri düşük dereceli, grade 3- 4 olan tümörleri yüksek dereceli olarak değerlendirmişlerdir (59).

Rioux-Leclercq ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında nükleer derecelendirmeyi prognozda etkili bir faktör olarak belirtmişlerdir (61). Al –Aynati ve arkadaşları da benzer çalışmalar yapmıştır (63).

Bazı çalışmalarda da böbrek tümörlerindeki morfolojik alt tiplerinde Fuhrman nükleer dereceleme sisteminin tümörün çeşitliliğine ve yapısına bağlı olarak yetersiz kalabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca bu sistemin bazı alanlarda avantaj sağladığı, bazı alanlarda da avantaj sağlamadığı belirtilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda farklı tip böbrek kanserlerinde Fuhrman dereceleme sistemi ile nükleer derecelendirme yaptık. Aldığımız sonuçlara göre, tümör nükleer derecesinin tümör boyutu ile korelasyonu incelendiğinde aralarında bir korelasyon izlenmedi ($p= 0.084$). Tümör nükleer derecesi ile tümör evresi arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon izlendi ($p= 0.002$). Tümörlerin nükleer derecesi arttıkça tümörlerin evresinin arttığı izlendi.. Bu sonuçlar da diğer çalışmalarla paralellik göstermekteydi.

Ayrıca hasta yaşları ile tümör nükleer derecesi arasındaki korelasyonu da değerlendirdiğimizde anlamlı bir sonuç elde edilmedi ($p= 0.256$). Bu da tümörün nükleer derecesinin yaştan bağımsız bir parametre olarak değerlendirmemiz gerektiğini düşündürmektedir.

Yapılan bir araştırmalarda kalın barsak kanserlerinde hastalığın takibinde Kİ67 ekspresyonu izlenmiş, çalışmanın sonunda Kİ67 kemoterapiye duyarlı bulunmuş ve kemoterapinin Kİ67 sonuçlarını etkilediği gözlenmiştir (124). Buna bağlı olarak tedavi öncesi kullanım daha ön plana geçmiştir. Daha sonra kalın barsak adenokarsinomlarında yapılan bir çalışmada Kİ67 antijen ekspresyonunun prognozda etkili olduğu gösterilmiştir (125).

Di Vizio ve arkadaşlarının gastrointestinal stromal tümörlerde yaptıkları bir çalışma da Kİ67 ekspresyonunun prognozda yüksek riskle korele olduğu ileri sürülmüştür (96).

Visapaa ve arkadaşlarının böbrek tümörlerinde yaptıkları bir çalışmada Kİ67 ekspresyonu ile gelsolin ekspresyonunu karşılaştırmışlardır. Gelsolin, aktin bağlayan protein ailesinden olup karsinogeneizde rolü vardır. Sinyal ileti yolunda ve apoptozisde görev alır. Gelsolin normal böbreğin distal tubulusunda ve toplayıcı tüplerde eksprese edilir. Bu çalışmanın sonucunda Kİ67 ekspresyonunun artışı, gelsolin ekspresyonunun artışına göre daha iyi bir prognostik kriter olarak değerlendirilmiştir (126).

Rioux-Leclercq ve arkadaşlarının berrak hücreli tip böbrek kanserlerinde yaptıkları bir çalışmada p53 ile Kİ67 ekspresyonunu karşılaştırmışlar, sonuçta Kİ67 ekspresyonunun hastalığın seyrinde daha belirleyici olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca bu çalışmada tümörün nükleer derecesi ve tümör evresi ile korelasyonu incelenmiş ve aralarındaki korelasyonun kötü prognozla ilgili olarak anlamlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (3).

Mesanenin transisyonel hücreli karsinomlarında Kİ67, Bcl- 2 ve p53 ile yapılan bir çalışmada Kİ67 ekspresyonunun tümör evresi ve tümörün nükleer derecesi ile aralarında güçlü bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır (98).

Miyata ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada COX-2 ile Kİ67 ve MMP- 2 (matriks metalloproteinaz) ekspresyonunu böbrek tümörlerinde tümör boyutu, metastaz, tümör evresi ve tümörün nükleer derecesini univariate analizi ile karşılaştırmışlar, sonuçta tümör evresi, tümör boyutu, tümör derecesi ile MMP-2 ekspresyonunun COX-2 ile beraber prognozda bağımlı bir parametre olduğunu bulmuşlardır. Kİ67'nin de tümörün evresiyle bağımlı bir parametre olarak değerlendirmışlerdir (127).

Phuoc ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında Kİ67, p53, Vascular endothelial growth factor, caveolin- 1, bcl- 2 immünohistokimyasalları berrak hücreli tip böbrek karsinomlarında bir panel olarak uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda Kİ67 prognozla bağlantılı olmadığını, bcl- 2 ile p53 markırının prognozda daha belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir (100).

Kİ67 ekspresyonunu cinsiyet yönünden istatistiksel anlamda karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.297$). Hastalığın görülme yaşları ile Kİ67 ekspresyonu arasında bir korelasyona rastlanılmadı ($p= 0.302$).

Ayrıca tümör büyüklüğü ile Kİ67 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p= 0.552$). Tümörün evresi ile Kİ67 ekspresyonu arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p= 0.426$).Yine tümör grade ile Kİ67 ekspresyonu arasında ki korelasyon incelendiğinde de anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($p= 0.678$).

Bu sonuçlara göre hastaların cinsiyetleri, yaşları, tümörlerin boyutu, tümörlerin evresi ve tümörlerin nükleer derecesi ile Kİ67 prognozda birbirlerinden bağımsız parametre olarak değerlendirilmelidir.

İncelediğimiz tümörlerin farklı olması ve yine aynı tümörler içerisinde farklı diferasyasyon alanlarının olması sonuçlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz. Buna dayanarak yaptığımız incelemeye göre berrak hücreli tip böbrek karsinom tanısı alan 30 hastanın 16' sında, sarkomatoid tip böbrek karsinom tanısı alan 5 hastanın 3'ünde, kromofob tip böbrek karsinom tanısı alan 3 hastanın hepsinde Kİ67 ekspresyonu %1'in altında izlendi. Tümör cinsleri ile Kİ67 ekspresyonu arasındaki korelasyona baktığımızda da anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($p= 0.262$). Bu sonuçlarda bizim düşüncemizi desteklemektedir.

Ayrıca Multiloküler tip böbrek karsinomu ile papiller tip böbrek karsinomlarda Kİ67 tutulum oranı %1'den fazla bulmamız bu tümörler için belirleyici bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bunun için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Ayrıca Tollefson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada berrak hücreli karsinomlarda ki tümör nekrozu ile Kİ67 ekspresyonunu karşılaştırmışlar ve tümördeki bazı alanlardaki Kİ67 ekspresyonunun düşük olmasını tümördeki nekroz alanlarına bağlamışlardır (2). Bizim incelediğimiz tümörlerde de yer yer nekroz alanlarına rastladık. Bu da bizim çalışmamızdaki Kİ67'nin aynı tümör çeşitlerinde bile farklı sonuçların alınmasını açıklayabilir.

Mietnan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GİST, seminomlarda, over kanserlerinde, böbrek kanserlerinde CD117 ekspresyonunu anlamlı bulmuşlardır (9).

Miliaras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tümöral ve tümöral olmayan böbrek dokusunda CD117 ekspresyonunu incelemişler, buna bağlı olarak tümöral olmayan böbrek dokusunun proksimal ve distal tübüllerinde CD117 ile tutulum izlemişlerdir. Ayrıca böbrek tümörlerinin farklı alt tiplerinde farklı sonuçlar elde etmişlerdir (7).

Pan ve arkadaşlarının 322 hastadan oluşan çalışmalarında farklı böbrek tümörlerinde CD117 çalışılmış, sonuçta kromofob tip böbrek hücreli karsinom ve onkositomlarda CD117 ekspresyonunun belirleyici olabileceğini iddia etmişlerdir (137).

Memeo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada CD117 ile Sitokeratin7 ve PAX-2 'yi araştırmışlar ve onlarda kromofob tip böbrek kanserlerinde CD117 ekspresyonunu anlamlı bulmuşlardır (129).

Lin ve arkadaşları da 66 vakalık araştırmalarında papiller ve kromofob tip böbrek hücreli karsinomların, berrak hücreli tip böbrek karsinoma göre CD117 ekspresyonunu daha anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca tümörün evresi ve grade ile CD117 arasında bir korelasyon saptamamışlardır (108).

Cinsiyet yönünden değerlendirdiğimizde erkek hastalarda CD117 tutulumu, kadın hastalar göre birazda daha belirginlik gösterdi. Ayrıca istatistiksel anlamda da daha anlamlı bulundu ($p=0.093$). Bu sonuçlara dayanarak hormonal etkinin CD117 tutulumu üzerine etkisi olabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha geniş serilerde araştırma yapmak gerekmektedir.

Hastalığın görülme yaşları ile CD117 ekspresyonu arasında bir korelasyona rastlanılmadı ($p= 0,961$). Tümörün büyüklüğü ile CD117 ekspresyonu arasında bir korelasyon saptanmadı($p= 0,887$). İstatistiksel olarak yaptığımız çalışmalarda tümör nükleer derecesi ile CD117 arasında da bir korelasyon saptanmadı($p=.0,499$). Tümörlerin evresi ile de aralarında bir korelasyon saptanmadı ($p= 0,29$).

Bu sonuçlara göre hastaların yaşları, tümör boyutu, tümör evresi ve tümörün nükleer derecesi ile CD117 prognozda birbirinden bağımsız faktör olarak değerlendirilebilir. Bulduğumuz bu sonuçlar diğer çalışmalarla paralellik göstermekteydi.

Hue ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, normal böbrek dokusu ile böbrek karsinomlarının alt tiplerini CD117 çalışarak karşılaştırmışlar, sonuçta kromofob tip böbrek hücreli karsinomlar ile onkositomlarda CD117 ekspresyonunu daha anlamlı bulmuşlardır (107).

Bir başka çalışmada Liu ve arkadaşları kromofob, onkositom ve berrak hücreli karsinomlarda vimentin, glutatyon –s transferaz α (GST- α), CD10, sitokeratin 7, CD117 ve epitelyal adezyon molekülünü (EpCAM) immünohistokimyasal panel olarak uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre kromofob, onkositom ve berrak hücreli tip karsinomlarda; vimentin, GST- α , CD10 ve CD117 daha spesifik olarak değerlendirmişlerdir (120).

Tümörlerin cinslerine göre CD117 ekspresyonunu incelediğimizde; 30 Berrak hücreli tip böbrek karsinom tanısı alan hastaların 17' sin de, 8 multiloküler tip böbrek karsinomlu hastaların 6' sında, 5 sarkomatoid tip böbrek karsinomlu hastaların 2'sinde, 4 papiller tip böbrek karsinomlu hastaların 1'inde, 3 kromofob tip böbrek karsinomlu hastaların 1'inde tutulum izlendi. Kromofob ve papiller tip böbrek kanserlerindeki tutulum oranı önceki çalışmalardaki ile farklı sonuçlanması ilginçti. Çünkü Huo, Lin, Pan gibi araştırmacıların ayrı

ayrı yaptıkları çalışmalarda kromofob ve papiller tip böbrek karinomlarında CD117 immünohistokimyasal belirtecini prognozda belirleyici bir parametre olarak ileri sürmüşlerdir (107, 108, 128). Daha geniş serilerde araştırma yapılması bu konudaki farklı sonuçları ortadan kaldırabilir.

Karsinojenez, protoonkojen ve onkojenlerin komplike değişikliklerini içeren çok basamaklı bir süreçtir. İnsanlarda nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) karsinojenezi inhibe ettiği çalışmalarda izlenmiştir (122). Bu antineoplastik etki, NSAID 'ların, siklooksijenazların aracılık ettiği prostoglandin biyosentezini baskılanması yoluyla olur.

Çeşitli çalışmalarda meme kanserinde, servikal kanserlerde, prostat kanserlerinde COX-2 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (112, 113). Böylece kanserli dokularda COX-2 ekspresyon seviyelerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar arttırılmıştır. Yapılan bir araştırmada COX-2 inhibitörleri tümörün damarlanmasını arttırdığı, metastazı azalttığı, apoptozisi arttırdığı gösterilmiştir (123).

Overin seröz karsinomasında yapılan bir çalışmada COX-2 seviyelerinin yüksekliği ile apoptozisin ve tümördeki damarlanmanın korele olduğunu ileri sürmüşlerdir. COX-2'nin tümörün progresyonuna katkısının anjiogenez yoluyla olduğunu söylemişlerdir (138).

Ratlarda yapılan bir çalışmada Adriamisin kullanımı sonrası gelişen glomerülofritlerde COX-2 ile podosit hasarını incelemişler, araştırmanın sonunda podositlerde ki hasarın COX-2 ekspresyonunun artmasıyla bağlantılı bulmuşlardır (130).

Böbrek hücreli kanserlerinin alt tiplerinde yapılan bir çalışmada VEGF (Vascular endothelial growth factor), COX-2 ve PCNA (prolifere hücrelerin nükleer antijeni) ekspresyonu karşılaştırılmış, sonuçta bu immünohistokimyasal belirteçlerin yaş, tümör boyutu ve nükleer derecesi ile aralarında bir korelasyon bulunmamış, birbirleriyle yapılan değerlendirmede de COX-2' nin her iki immünohistokimyasalla korele olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca böbrek hücreli karsinomlarda ve anjiogenezde COX-2 'nin önemli bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (131).

Tawfik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek tümörlerinde prognostik faktör olarak CD 44, PDGFR α (Plateled derived growth factor receptor α) ve COX-2 çalışmışlar. Bu çalışmanın sonuçlarına göre COX-2 ve CD 44 prognoz da etkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (132).

Sozen ve arkadaşlarının böbrek karsinomlarında yaptıkları çalışmalarında da COX-2 'nin prognozda etkisiz olduğuna dair benzer sonuçlar elde etmişlerdir (111).

Berrak hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada da p53 ve COX-2 ekspresyonu prognostik parametre olarak öne sürülmüş, ancak çalışmanın sonucunda COX-2 ekspresyonunun tümör boyutu ile ilişkili olduğunu ve prognozda anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır (118).

Tuna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de COX-2 ekspresyonunu, tümör evresi, boyutu, tümörün nükleer derecesi ile ilişkili bulmuşlar ancak metastaz, invazyon ve sağ kalımla ilişkili bulmamışlardır (133).

Cinsiyet yönünden değerlendirdiğimizde anlamlı bir fark izlenmedi ($p= 1.00$). Hastalığın görülme yaşları ile COX-2 ekspresyonu arasında bir korelasyona rastlanılmadı ($p= 0,254$).

Tümör boyutu ile COX-2 ekspresyonu arasında da bir korelasyona rastlanılmadı ($p=0.14$). Tümör evresi ile COX-2 ekspresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde de anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p= 0,104$). Tümör nükleer derecesi ile COX-2 arasında da bir korelasyon izlenmedi ($p= 0,24$).

Bu sonuçlara göre COX-2 ekspresyonu ile hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör evresi, tümör boyutu ve tümörlerin nükleer derecesi bir birinden bağımsız parametreler olarak değerlendirilebilir.

Tümör cinslerine göre yaptığımız COX-2 ekspresyonunun istatistiksel değerlendirmesini incelediğimizde 30 berrak hücreli tip böbrek karsinomların 18' inde, 8 multiloküler tip böbrek karsinom olgularının 3'ünde, 4 papiller tip böbrek karsinom olgusunun 3'ünde COX-2 tutulumu izlendi. İlginç olarak 3 kromofob tip böbrek karsinom olgusunda COX-2 ile boyanma izlenmedi, 5 sarkomatoid tip karsinom olgusunun sadece birinde boyanma izlendi. İstatistiksel anlamda değerlendirdiğimizde de tümör cinsleri ile COX-2 arasında bir korelasyona rastlanılmadı ($p= 0.676$).

Sarkomatoid karsinomlar ve kromofob karsinomlarda COX-2 ekspresyonunun olmaması ya da az olması, diğer incelediğimiz tümörlerin bir kısmında ekspresyonun olması tümörün yapısındaki diferansiyasyon farklarından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda uyguladığımız bu üç immünohistokimyasalların birbiriyle aralarındaki ilişkiyi üçlü karşılaştırmalı testle incelediğimizde istatistiksel anlamda birbirlerine göre anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.001$).

İstatistiksel anlamda yaptığımız ikişerli karşılaştırma testlerine göre ise; COX-2-Kİ67 ve Kİ67 –CD117 arasında birbirleriyle anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.001$). Buna dayanarak böbrek hücreli karsinomlarda Kİ67-COX-2 ve Kİ67–CD117 immünohistokimyasalların böbrek tümörlerinin prognozunu belirlemede beraber kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Özellikle berrak hücreli tip ve papiller tip böbrek hücreli karsinomlarda; KI67 ve COX-2 ekspresyonunun, berrak hücreli tip ile multiloküler tip böbrek karsinomlarda da KI67 ve CD117 ekspresyonunun prognostik önemi olduğunu bulduğumuz sonuçlara göre düşünebiliriz.

Bu sonuçlara göre COX-2 inhibitörlerini bilinen kardiovasküler yan etkilerini göz önünde tutarak berrak hücreli tip böbrek karsinomları ve papiller tip böbrek karsinomlarda tedavide kullanılabileceğini düşünmekteyiz (123).

Yine bu sonuçlara göre berrak hücreli tip böbrek karsinomları ve multiloküler böbrek karsinomlarında tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide denenebileceğini düşünmekteyiz (109).

Sarkomatoid tip böbrek karsinomlarda tümörün yapısından kaynaklanan farklılıklar nedeniyle daha geniş serilerde çalışılması gerektiğini önermekteyiz.

Kromofob tip böbrek karsinomlarında uyguladığımız üç immünohistokimyasal belirtecin ekspresyonunun az görülmesi dikkat çekici bir sonuç olarak yorumlanabilir. Önceden yapılan çalışmalardan farklı sonuçlanması bu konuda daha geniş araştırma yapılmasının çıkan sorunları giderebileceği kanısındayız.

7- SONUÇLAR

- Çalışmamızda da tümör boyutu ile tümörlerin evresi arasında anlamlı bir korelasyon izlendi.
- Tümörlerin evresi ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunmadı.
- Çalışmamızda hastaların cinsiyetleri ile tümör boyutunun istatistiksel olarak birbirinden bağımsız parametreler olduğu ortaya çıktı.
- Aldığımız sonuçlara göre, tümörün nükleer derecesinin tümör boyutu ile korelasyonu incelendiğinde aralarında korelasyon izlenmedi.
- Tümörün nükleer derecesi ile tümör evresi arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon olduğu bulundu.
- Hasta yaşları ile tümörün nükleer derecesi arasındaki korelasyonu da değerlendirdiğimizde anlamlı bir sonuç elde edilmedi.
- Kİ67 ekspresyonu ile hastaların cinsiyeti ve hastalığın görülme yaşları arasında istatistiksel anlamda bir fark görülmedi.
- Tümörün nükleer derecesi, tümör büyüklüğü, tümörlerin evresi ve farklı tümör cinsleri ile Kİ67 ekspresyonu arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı.
- Hastaların cinsiyeti yönünden değerlendirdiğimizde erkek hastalarda CD117 tutulumu, kadın hastalara göre birazda daha belirginlik gösterdi. İstatistiksel anlamda da daha anlamlıydı.
- Hastalığın görülme yaşları, tümörün büyüklüğü, tümörlerin evresi ve tümörün nükleer derecesi ile CD117 arasında da bir korelasyon izlenmedi.
- Farklı tümör cinsleri ile CD117 arasında bir korelasyon saptanmadı.
- Hastalığın görülme yaşları ve hastaların cinsiyetleri, tümör boyutu, tümör evresi ve tümörün nükleer derecesi ile COX-2 ekspresyonu arasında da bir korelasyona rastlanılmadı.
- İstatistiksel anlamda değerlendirdiğimizde de tümör cinsleri ile COX-2 arasında bir korelasyona rastlanılmadı.
- Kİ67, CD117 VE COX-2 immünohistokimyasalların aralarındaki ilişkiyi üçlü karşılaştırmalı testle incelediğimizde istatistiksel anlamda birbirlerine göre anlamlı bir fark izlenmedi.
- İstatistiksel anlamda yaptığımız ikişerli karşılaştırma testlerine göre ise; COX-2-Kİ67 ve Kİ67 –CD117 arasında birbirleriyle anlamlı bir ilişki bulundu.

8- ÖZET

Böbrekler yaklaşık olarak her biri 150- 160 gr ağırlığında fibröz kapsülle çevrili bir organdır. Böbrek tümörlerinin hemen tümü primerdir. Böbrek tümörleri, erişkin kanserlerinin %3' ünü oluşturmaktadır. Bu tümörler 50- 70 yaş arasında erkek hastalarda sık görülmektedir. Erişkinlerde görülen malign böbrek tümörlerinin % 90'nı tubulus epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır (1).

Böbrek tümörlerinde, tümörün biyolojik davranışı tümör hücrelerindeki proliferasyon ve tümör derecesi arasındaki ilişkiler çoğunlukla tanıda güçlükler çıkarabilmektedir. Bu da prognozda belirsizliklere ve operasyon sonrası tedavi protokolünde zorluklara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki sadece evre, grade, mikroskopik varyantlar, DNA ploidy, tümör boyutu hastalığın seyirini belirlemede yeterli olmayabilir. Tümörün davranışını belirlemek amacıyla günümüze kadar birçok immünohistokimyasal belirteçler kullanılmıştır.

Biz de bu amaçla çalışmamız da; arşiv materyalimiz içersinden seçtiğimiz 50 adet böbrek hücreli karsinom olgusunu değerlendirdik. Olguların yaş, cinsiyet, patolojik evresi, tümör boyutu, tümörün nükleer derecesi, tümörlerin morfolojik tipleri gibi değişkenler ile Kİ67 proliferasyon indeksi ve CD117, COX-2 arasındaki korelasyonu inceledik. Bu immünohistokimyasalların birbirleriyle aralarındaki ilişkiyi araştırdık. Tümörlerin nükleer derecelendirilmesi Fuhrman nükleer dereceleme sistemine göre yapıldı. Evresi de 2002 TNM evreleme sistemine göre değerlendirildi. İstatiksel metod olarak Kruskal –Wallis testiyle Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Aralarındaki ilişki, korelasyon testi ve khi kare testi ile incelendi.

Kİ67, CD117 ve COX-2 immünohistokimyasalların aralarındaki ilişkiyi üçlü karşılaştırmalı testle incelediğimizde istatiksel anlamda birbirlerine göre anlamlı bir fark izlenmedi. İkişerli karşılaştırma testlerine göre ise; COX-2-Kİ67 ve Kİ67 –CD117 arasında birbirleriyle anlamlı bir ilişki bulundu. Tümörün nükleer derecesi, tümör büyüklüğü, tümörlerin evresi ve farklı tümör cinsleri ile Kİ67, CD117 ve COX-2 ekspresyonu arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Tümörün nükleer derecesi ile tümör evresi arasındaki korelasyon incelendiğinde de aralarında anlamlı bir korelasyon olduğu bulundu. Hasta yaşları ile tümör grade arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuç elde edilmedi.

Bu sonuçlara göre özellikle berrak hücreli tip ve papiller tip böbrek hücreli karsinomlarda; KI67 ve COX-2 ekspresyonunun, berrak hücreli tip ile multiloküler tip böbrek karsinomlarda da KI67 ve CD117 ekspresyonunun prognozda önemli olduğunu düşünebiliriz.

Kromofob tip böbrek karsinomlarında uyguladığımız üç immünohistokimyasal belirtecin ekspresyonunun az ya da hiç görülmemesi dikkat çekici bir sonuç olarak yorumlanabilir. Önceden yapılan çalışmalardan farklı sonuçlanması bu konuda daha geniş araştırma yapılarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

9-Summary

Each human kidney weight 150- 160 gr and is surrounded with a fibrous capsule. Almost all kidney tumors are primary tumours. It is believed that 3 % of adult cancers are composed by kidney tumors. These tumors are seen in male patients 50- 70 yrs old. 90 % of malign kidney tumors diagnosed in male patients, are caused by tubular epithelial cells (1).

In the diagnosis of kidney tumors, the biological behaviour of the tumor, the relationship between the proliferation in the tumor cells and the tumor grade often cause difficulties. This, in turn, causes ambiguity in prognosis and difficulties in the medical treatment after nephrectomy. Previous studies have shown that using only grades, phases, microscopic variations, DNA ploidy, and the size of the tumours may not give sufficient results to determine the progress of the illness. In those studies, a lot of immunohistochemical determiners have been used to determine the biological behaviours of tumors.

50 cases with renal cell cancers were selected among the archives materials and examined in the present study. The correlations between the variables such as gender, age, pathological stage, the size, the grade and morphological types of the tumors, and KI67 proliferation index and CD117, COX-2 were examined in the study. The grading of the tumors were determined according to the Fuhrman nuclear grading system. The phases of the tumors were measured using 2002 TNM staging system. Different types of statistical tests were used in the current study, such as Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U. In addition, correlational analysis and χ^2 test were used to see the relationships between the variables.

A triple contrastive test was used to examine the relationships among the variables such as KI67, CD117 and COX-2 immunohistochemicals. The results showed that there were no significant differences among the variables. However, the results of double contrastive tests revealed that there were significant relationships among the COX-2-KI67 and KI67 –CD117. The results of the correlational analysis indicated that there were no correlations between the grade, size, and different types of the tumors and KI67, CD117 and COX-2 expressions.

According to the findings of the same analysis, there was a high correlation between the grade and stage of tumors. In addition, no significant correlation was found between the age of patients and tumor grades.

In the light of the obtained results, it can be suggested that while K167 and COX-2 expressions can play an important role in the prognosis of clear cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma, KI67 and CD117 expressions can play an important role in the prognosis of clear cell carcinoma and multilocular renal cell carcinoma.

It was striking that three immunohistochemical markers used in this study had little or no expression in chromophobe renal carcinoma, which was not consistent with the prior studies. Therefore, further studies are needed to confirm this.

10-KAYNAKLAR

1. Kuzey G.M, Böbrek tümörleri. Çakalır C. Temel patoloji. İstanbul. Güneş Kitabevi. 2007; 19: 589- 600.
2. Tollefson M.K, Thompson H.R, Sheinin Y, Lohse CM, Cheville J, Leibovich BC, Kwon ED. KI67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for eachother. Cancer 2007; 110: 783- 90.
3. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J-Y, Patard J-J, Manunta A, et al. Vakue of immunohistokemical KI67 and P53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. Urology 55. 2000; 501- 505.
4. Morgan G, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chemoprevention of colorectal and nonaspirin eosophageal cancers. Gut. 1996; 646- 648.
5. Funkhouser EM, Sharp GB. Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma. Cancer 1995; 76, 1116- 1119.
6. Rosai J. Urinary tract. In: Ordonez NG, Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition. China. Mosby, 2004; p: 1251- 1263.
7. Miliaras D, Karasavvidou F, Papanikolaou A. KIT expression in fetal, normal adult, and neoplastic renal tissues. J Clin Pathol 2004;57 463- 466.
8. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K. Preferential localization of C-KIT product in tissue mast cells, basal cells of the skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma, and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Virchows Arch 1994; 424: 135–41.
9. Mietinnen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal Tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001; 438: 1- 12.
10. Mils SE(editor).Kidney. In: Clapp WL, Croker BP. Histology for pathologists. 3rd Edition. Virginia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 839- 894.
11. Gürsoy E, Koptager E. Embriyoloji atlası. İstanbul. 1997; 140- 141.
12. Aytekin Y. Üriner sistem. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji; 7. baskı. İstanbul. Barış Kitabevi.1993; 19: 437- 458
13. Arıncı Kaplan, Elhan Alaittin. Anatomi. 2.baskı. Ankara. Güneş Kitabevi 1997. Vol.1; 392- 400

14. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In: Rosai J, Sobin L Heditor. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP; 1994; 1- 11
15. Sadler TW. Ürogenital Sistem. Medikal Embriyoloji. 6. baskı. Palme Yayıncılık; 1990; 246- 254.
16. Rini IB, Campbell CS, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. Current Opinion in Oncology. 2006; 18: 289- 296.
17. Alpers CE, Fogo AB, The kidney and its collecting system. İn: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Editor. 8th Edi. Robin Basic of Pathology. Saunders 2008; 14: 573- 579.
18. Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. Journal of Nephrology; 1997; 10: 93- 106.
19. Pantuck AJ, Zeng G, Beldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis and targeted therapy for renal cell carcinoma: Exploiting the hypoxia-induced pathway. Clin Cancer Res. 2003; 9: 4641- 4652.
20. Negri E, Foschi R, Talamani R, Montella M, Ramazotti V, et al. Family history of cancer and the risk of renal cell cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 15(12). 2006.
21. Hemminki K, Jiang Y, Ma X, Yang K, Egevad L, Lindblad P. Molecular Epidemiology of VHL gene mutations in renal cell carcinoma patients: relation to dietary and other factors. Carcinogenesis. 2002; Vol. 23no.5pp.809- 815.
22. Dijk BV, Schouten LJ, Oosterwijk E, Hulsbergen-Van de Ka, Kiiemeney L, Goldbohm RA, Schalken JA, Cigarette smoking, Von Hippel –Lindou gene mutations and sporadic renal cell carcinoma. British Journal of Cancer. 2006; 95, 374- 377.
23. Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and Epidemiology. Current Opinion in Urology. 2004; 14: 229- 233.
24. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobuch K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) İnt J. Cancer. 2006; 118, 728- 38.
25. 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. İnt. J. Cancer. 2005; 114,101- 108.
26. Parker A, Lohse C, Cheville J, Leibovich B, Igel T, Blue M. Evaluation of the association of Current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. International Journal of Urology, 2008; 15, 304- 308.

27. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oeischlagel B, Schill W, MURC study group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany, *International Journal of Epidemiology*, 2000; 29: 1014- 1024.
28. Cohen AJ, Li FP, Berg S. Hereditary renal cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N. Engl J Med.*1999; 301: 592- 595.
29. Stewart JH, Hobbs JB, McCredie MRE. Morphologic evidence that analgesic- induced kidney pathology contributes to the progression of Tumors of the renal pelvis. *Cancer*1999; 86: 1576- 1582.
30. Banks RE, Tirukonda P, Taylor C, Hornigold N, Astuti D, Cohen D,et al. Genetic and epigenetic analysis of Von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66 (4): 2000- 11.
31. Senguptu 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: 511- 20.
32. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002; 7: 135.
33. Fletcher MS, Packham DA, Pryor JP, Yates-Bell AJ. Hepatic dysfunction in renal carcinoma. *Br J Urol.*1981, 53: 533- 536.
34. Maesaka JK, Mittal SK, Fischbane S. Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin Oncol.*1997, 24: 373- 381.
35. Ramos CV, Taylor HB. Hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *Cancer*,1972, 29: 1287- 1292.
36. Vanatta PR, Silva FG, Taylor WE, Costa JC. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis. Demonstration of AA protein and review of the literature. *Hum Pathol.* 1983, 14: 195- 201.
37. Dönmez T, Kale M, Özyürek Y, Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1992; 21 (suppl):51.
38. Cherukuri SV, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology*, 1977; 10: 93.
39. Steffens J, Bock R, Braedell HU, Renin producing renal cell carcinomas –clinical and experimental investigations on a special form of renal hypertension. *Urol Res.*1992; 20: 111.
40. Chisholm GD, Roy RR. The systemic effects of malignant renal tumours. *Br J Urol.* 1971; 43: 687.

41. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HF. Histopathology and classification of renal cell tumours (adenomas, oncocytomas and carcinomas). *Pathol Res Pract*;1989;181: 125- 143.
42. Kovacs G, Akhtar M, Bechwith BJ. The Heiderlberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*.1997; 183: 131- 133.
43. Mostofi FK, Davis CJ. Histologic typing of kidney tumours. International classification of tumours. World Health Organisation,1998.
44. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the renal tumor of the adults. *European Urology* 49. 2006; 798- 805.
45. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt H J, Cytomorphological typing of renal cell carcinoma –a new approach. *Eur urol*.1990; 18(suppl.2)6- 9.
46. Yörükoğlu K, Tuna B. Ürolojik tümörlerin patolojik değerlendirme standartları ve kılavuzları. Üroonkoloji derneği üropatoloji çalışma grubu.2008. PathologyOutline.com.
47. Eble JN. Recommendation for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults. *Semin Diagn Pathol*. 1988; 158: 77- 82.
48. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC pres, 2004.
49. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1998; 15(1): 68- 76.
50. Reuter VE, Tickoo SK. Adult Renal Tumors. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman H A, Reuter V E, Stoler MH, editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology* 4th ed. LWW; 2004: 1955- 2000
51. Christiane Rakozy MD. Pathology Outline com, Kidney Tumor, Last Revised 14.Aug 2008. www.PathologyOutlines.com.
52. Rabson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*.1969; 101: 297- 301.
53. Getmann MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma, Significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001; 91: 354- 61.
54. Dall'oglio M, Srougi M, Mangini M, Ribeiro E, Ferraz M, Sanuda A, Leite K, Nesrallah L. Assessment of stage T1(TNM 1997) for renal cell carcinoma: is recommended the subdivision in T1a and T1b? *Int Braz J Urol*.2003; 29: 106- 12.
55. Ficarra V, Guille F, Schips L, Taille A, Galetti TP, Tostain J, Cindolo L, Novara G, et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2116- 23.

56. Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large single institution cohort. *J Urol*. 2005; 173:1889.
57. Störkel S, Eble JN. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer*.1997; 80: 987- 989
58. 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: 1165- 1177
59. Lang H, Lindner V, Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman Grading System for renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 625- 9
60. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, Pea M, Artibani W. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. *Cancer* 2005; 103: 68- 75
61. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007; 109: 868- 74
62. Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Renal Neoplasms. In: Grignon DJ, Eble JN. *Heptinstall's Pathology of the Kidney, Sixth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 29: 1502- 1518
63. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127: 593- 596.
64. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Cancer* 1997; 80: 977- 80.
65. Kopper L, Timar J. Genomics of renal cell cancer-Does it provide breakthrough. *Pathology Oncology Research*. 2006; Vol 12: 1; 5- 11
66. Furge KA, Dykema K, Petillo D, Westphall M, Zhang Z, Kort EJ, Teh BT. Combining differential expression, chromosomal and pathway analyses for the molecular characterization of renal cell carcinoma. *CUAJ*. 2007; Vol 1, Issue 2 (Suppl) 521- 527
67. Prasad SR, Humprey PA, Catena JR, Nara VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC, Chintapalli KN. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: Imaging spectrum with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2006; 26: 1795- 1810
68. Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung H-F. Cytogenetics of papillary renal cell Tumors. *Genes Chromosome Cancer* 1991; 3: 249

69. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt H-J. Human chromophobe cell renal cell carcinoma. *Virchows Archiv B-cell Pathol Incl Mol Pathol*: 1985; 48- 207
70. Kovacs A, Kovacs G. Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas. *Genes Chromosome Cancer* 1992; 4: 267
71. Füzesi L, Cober M, Mittermayer C. Collecting duct carcinoma: Cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992; 21: 155
72. Davis CJ JR, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19, 1.
73. Rakozy C, Schmahl GE, Bogner S, Störkel S. Low-grade tubular –mucinous renal neoplasms: Morphologic immunohistochemical and genetic features. *Mod Pathol* 2002; 15: 1162.
74. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, Novick A. TNM staging of renal cell carcinoma. Workgroup No.3. Received. 27, 1997; accepted,1997.
75. Kosaka T, Mikami S, Miyajima A, Kikuchi E, Nakagawa K, Ohigashi T, Nakashima J, Oya M. Papillary renal cell carcinoma: Clinicopathological characteristics in 40 patients. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 195- 199.
76. Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, Vieillefond A, Zerbib M, Flam TA, Debre B. Chromophobe renal cell carcinoma. Analysis of 61 cases. *Cancer* 2004; 100: 1406- 10.
77. Cho KS, Choi YD, Kim SJ, Kim CII, Chung BH, Seong H, Lee DH, Cho JS, Cho IR, Hong SJ. A comprehensive prognostic stratification for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Yonsei Med J*. 2008; 49 (3): 451- 458.
78. Algaba F, Arce Y, Trias I, Santaularia JM, Rosales A. Clinical application of the current renal cancer classifications. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (4): 372- 385.
79. Steinner T, Knels R, Schubert J. Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *European Urology* 46, 2004; 327- 330.
80. Budia AA, Gomez PL, Bango V. Prognostic factors for disease progression in patients with renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp* 2007;31(8): 831- 844.
81. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol*. 1993; 170:471- 7.

82. Abou-Rebyeh H, Borgmann V, Nagel R. DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer*. 2001; 92: 2280- 5
83. Di Silverio F, Casale P, Colella D. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer*. 2000; 15 (88): 835- 43.
84. Bhattacharyya NK, Chatterjee U, Sarkar S, Kundu AK. A study of proliferative activity, angiogenesis and nuclear Grading in renal cell carcinoma. *Indian Journal of pathology and microbiology*. 2008. 51(1).
85. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13- 18
86. Pepe S, Ruggiero A, D'Acquisto M, Laurentiss MD, Placido SD, Sandomenico C, et al. Nuclear DNA content-derived parameters correlated with heterogeneous expression of p53 and bcl- 2 protein in clear cell renal carcinomas. *Cancer* 2000; 89: 1065- 75.
87. Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, Niehans G. Correlation of CD44S expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. *Cancer* 1999; 86: 2320- 2326
88. Lucin K, Matusan K, Dordevic G, Stipic D. Prognostic Significance of CD44 Molecule in renal cell carcinoma. *Croat Med J* 2004; 45: 703- 708.
89. Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB. Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma. *Clinical cancer research*. 2001; vol, 533- 537.
90. Leroy X, Zerimech F, Zini L. MUC1 expression is correlated with nuclear grade and tumor progression in pT1 renal clear cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 47- 51.
91. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Expression of MUC1 (EMA) and Ecadherin in renal cell carcinoma: a systemic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Modern Pathology* 2004; 17, 180- 188.
92. Parker AS, Chevillat JC, Janney CA. High expression levels of insulin –like growth factor- 1 receptor predict poor survival among women with clear cell renal cell carcinomas. *Hum Pathol* 2002, 33: 801- 805.
93. Schips L, Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, Rüschoff J, Langner C. Analysis of insulin – like growth factors and insulin-like growth factor 1 receptor expression in renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 931- 937.

94. Daniel L, Bouvier C, Chetaille B. Neural cell adhesion molecular expression in renal cell carcinoma: relation to metastatic behaviour. *Hum pathol* 2003; 34: 528- 532.
95. Gerdes J, Dallenbach F, Lennert K, Lemke H, Stein H. Growth fractions in malignant non-Hodgkin's Lymphomas (NHL) in determined in situ with the monoclonal antibody KI67. *Hemato. Oncol.* 1984. 2: 365- 371.
96. Vizio DD, Demichelis F, Simonetti S, Pettinato G, Terracciano L, Tornillo L, Freeman MR. Skp2 expression is associated with high risk and elevated KI67 expression in gastrointestinal stromal tumours. *BMC Cancer* 2008; 8: 134.
97. Vieira FLD, Vieira BJ, Guimaraes MAM, Aarestrup FM. Cellular profile of the peritumoral inflammatory infiltrate in squamous cells carcinoma of oral mucosa: Correlation with the expression of KI67 and histologic Grading. *BMC Oral Health* 2008; 8: 25.
98. Nakopoulou L, Vourlakou C, Zervas A, Tzonou A, Gakiopoulou H, Dimopoulos M-A. The prevalence of bcl- 2, p53 and KI67 immunoreactivity in transitional cell bladder Carcinomas and their clinicopathologic correlates. *Hum Pathol* 1998; 29: 146- 154.
99. Grignon DJ, Staerkel. Surgical diseases of the kidney. In: Silverberg's SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR, Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Fourth Edition. China. Elsevier. 2006; 32, 1661- 1705.
100. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Yokoi S, Deguci T, Hirose Y. Immunohistochemical analysis with multiple antibodies in search of prognostic markers for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007; 69: 843- 848.
101. Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology*. 1999; 117: 140- 148.
102. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumor: definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol.* 2003; 54: 3- 24.
103. Kemer K, Corless CL, Fletcher JA, et al. KIT mutations are common in testicular seminomas. *Am J Pathol.* 2004; 164: 305- 313.
104. Scotlandi K, Manara MC, Strammiello R, et al. C-KIT receptor expression in Ewing sarcoma: lack of prognostic value but therapeutic targeting opportunities in appropriate conditions. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1952- 1960.
105. Barisella M, Andreola S, Rosai J. CD117 in soft tissue sarcomas. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118: 470- 471.

106. Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, et al. KIT protein expression and analysis of CD117 gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol.* 1999; 12: 956- 960.
107. Huo L, Sugimura J, Trtiakova MS, Patton KT, Gupta R, Popov B, Laskin WB, Yeldandi A, Teh BT, Yang XJ. CD117 expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Human Pathol.* 2005; 36, 262- 268.
108. Lin Z-L, Han EM, Lee ES, Kim CW, Kim HK, Kim I, Kim Y-S. A distinct expression pattern and point mutation of CD117 in papillary renal cell carcinomas. *Modern Pathology.* 2004;17, 611- 616.
109. Baker C, Pino MS, Fidler IJ. Phosphorylated Epidermal growth factor receptor on tumor-associated endothelial cells in human renal cell carcinoma is a primary target for therapy by tyrosine kinase inhibitors. *Neoplasia.* 2006; 8, 470- 476.
110. Moulder SL, Yakes FM, Muthuswamy SK, Bianco R, Simpson JF, Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor (Iressa) inhibits HER2/neu (erbB2)- overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer RES.* 2001; 61, 8887- 8895.
111. Sozen S, Gurocak S, Erdem O, Acar C, Kordan Y, Akyol G, Alkibay T. Cyclooxygenase- 2 expression: Does it have a probable role in tumorigenesis mechanisms of renal cell carcinoma? *Int Urol Nephrol.* 2008; 40: 295- 301.
112. Denkert C, Winzer KJ, Müller BM, Weichert W, Pest S, Kobel M, et al. Elevated expression of cyclooxygenase- 2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2003; 97: 2978- 787.
113. Chen YJ, Wang LS, Wang PH, Lai CR, Yen MS, Ng HT, et al. High cyclooxygenase- 2 expression in cervical adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 2003; 88: 379- 85.
114. Yoshimura R, Sano H, Masuda C, Kawamura M, Tsubouchi Y, Chargui J, et al. Expression of cyclooxygenase- 2' in prostate carcinoma. *Cancer.* 2000; 89: 589- 96.
115. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman S, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzakos JM, et al. Suppression of intestinal polyposis in APC knockout mice by inhibition of cyclooxygenase- 2 (COX-2). *Cell.*1996; 87: 803- 809.
116. Rini BI, Weinberg V, Dunlap S, Elchinoff A, Yu N, Bok R, Simko J, Small EJ. Maximal COX-2 immunostaining and clinical response to celecoxib and interferon alpha therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 566- 75.
117. Kang C-H, Chiang P-H, Huang S-C. Correlation of COX- 2 expression in stromal cells with high stage, high grade, and poor prognosis in urothelial carcinoma of upper urinary tracts. *Urology* 2008;(72):153- 157.

118. Cho DS, Joo HJ, Oh DK, Kang JH, Kim YS, Lee KB, Kim SJ. Cyclooxygenase- 2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. *Yonsei Med J.* 2005; Vol. 46, No.1, 133- 140.
119. İnal ME, Atik U, Aksoy N. Mark's temel biyokimyası. 2007. İkinci baskı, 654- 666.
120. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of Chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: An optimal and practical panel for differential diagnosis. *Archives of pathology and laboratory medicine:* 2007; Vol 131(8): 1290- 1297.
121. Murphy AM, Gilbert SM, Katz AE, Goluboff ET, Sawczuk IS, Olsson CA, Benson MC, Mckiernan JM. Re-evaluation of the Tumour –node –metastasis staging of locally advanced renal cortical tumours: absolute size (T2) is more significant than renal capsular invasion (T3a). *BJU International* 2005; 95: 27- 30.
122. Chen Q, Shinohara N, Abe T, Watanabe T, Nonomura K, Koyanagi T. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma cell lines. *Int J. Cancer.* 2004; 108, 825- 832.
123. Grösch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase- 2 (COX-2)-Independent Anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *JNCI.* 2006; 98.(11): 736- 747.
124. Kim NK, Park JK, Lee KJ, Yang WI, Yun SH, Sung JS, Min JS. P53, BCL-2 and KI67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8: 418- 424.
125. Dziegiel P, Zabel M. Role of immunohistochemical expression of KI67 in adenocarcinoma of large intestine. Hayat MA. *Immunohistochemistry and in situ Hybridization of human carcinomas.* Hand book of vol: 4. Elsevier inc. China. 2006; 5: 27- 134.
126. Visapaa H, Bui M, Huang Y, Seligson D, Tsai H, Pantuck A, Figlin R, Rao JY, et al. Correlation of KI67 and gelsolin expression to clinical outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2003; (61): 845- 850.
127. Miyata Y, Koga S, Kanda S, Nishikido M, Hayashi T, Kanetake H. Expression of cyclooxygenase -2 in renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2003; (9) 1741- 1749.
128. Besmer P, Murphy JE, George PC, et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene CD117 with the protein kinase Family. *Nature,* 1986; 320: 415- 421.

129. Memeo L, Jhang J, Assaad AM, Mckiernan JM, Murty VVVS, Hibshoosh H, Tong G-X, Mansukhani MM. Immunohistochemical analysis for cytokeratin 7, K_{IT}, and PAX2. *AM J Clin Pathol* 2007; 127: 225- 229.
130. Cheng H, Wang S, Jo Y-I, Hao C-M, Zhang M, Fan X, Kennedy C, Et al. Overexpression of cyclooxygenase -2 Predisposes to podocyte injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18. 551- 559.
131. Dirim A, Haberal AN, Goren MR, Tekin Mİ, Peskircioğlu L, Demirhan B, Özkardeş H. VEGF, COX-2, and PCNA expression in renal cell carcinoma subtypes and their prognostic value. *İnt Urol Nephrol.* 2007; 11255- 008- 9362- 7.
132. Tawfik OW, Kramer B, Shideler B, Danley M, Kimler B, Holzbeierlein J. Prognostic significance of CD44, Platelet –Derived growth factor receptor α , and cyclooxygenase 2 expression in renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 261- 267.
133. Tuna B, Yorukoğlu K, Gurel D, Mungan U, Kırkali Z. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 64: 1116- 1120.
134. Langner C, Raschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Are heterogenous results of EGFR immunoreactivity in renal cell carcinoma related to non-standardized criteria for staining Evaluation? *J Clin Pathol.* 2004; 57: 773- 775.
135. Lin F, Yang W, Betten M, Teh BT, Yang XJ, The French Kidney Cancer Study Group. Expression of S-100 protein in renal cell neoplasms. *Human Pathology.* 2006; 37, 462- 470.
136. Martignoni G, Pea M, Brunelli M, Chilosi M, Zamo A, Bertaso M, Cossu-Rocca P, et al. CD10 is expressed in a subset of chromophobe renal cell carcinomas. *Modern Pathology.* 2004; 17, 1455- 1463.
137. Pan C-C, Chen PC-H, Chiang H. Overexpression of KIT (CD117) in Chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121, 878- 883.
138. Munkarah AR, Ali-Fehmi R. Role of immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in ovarian serous carcinoma. Hayat MA. *Handbook of immunohistochemistry and insitu Hybridization of human carcinomas. Molecular Genetics, Gastrointestinal carcinoma and ovarian carcinoma. Elsevier Inc.* 2006. China. Vol: 4; (9) 381- 385.