

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA
ANJİYOGENETİK VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ebru TAŞTEKİN

EDİRNE-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimdeki destek ve katkılarından dolayı Sayın Hocalarım Prof. Dr. A. Kemal Kutlu ve Prof. Dr. Filiz Özyılmaz'a, tez çalışmamda derin bir özveri ile beni yönlendiren Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Fulya Öz Puyan'a, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalımızın diğer öğretim üyelerine, istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Burcu Tokuç'a, hastalara ait klinik bilgilere ulaşmamızda yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kaplan ve Yrd. Doç. Dr. Vuslat Yürüt Çaloğlu'na, immunohistokimyasal boyamalarda yardımcı olan Biyolog Muzaffer Tudan'a ve tüm çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
BÖBREK ANATOMİSİ	3
EMBRİYOLOJİ	5
HİSTOLOJİ.....	8
FİZYOLOJİ.....	12
BÖBREK TÜMÖRLERİNE GENEL BAKIŞ.....	14
RENAL HÜCRELİ KARSİNOM.....	14
RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TİPLERİ	18
AİLESEL FORMLAR.....	22
RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARIN DERECELENDİRİLMESİ	24
RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARIN EVRELEMESİ	25
PROGNOSTİK FAKTÖRLER	26
ÇALIŞMAMIZDA KULLANACAĞIMIZ VE PROGNOZLA İLİŞKİLİ	
İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER.....	29
RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TEDAVİ.....	30
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
BULGULAR	38
TARTIŞMA.....	88
SONUÇLAR.....	100

ÖZET	104
SUMMARY	106
KAYNAKLAR	108
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AMACR	: Alfa metil Acyl CoA Racemase
CK	: Cytokeratin - (Sitokeratin)
EMA	: Epithelial Membran Antigen - (Epitelyal Membran Antijeni)
FND	: Fuhman Nükleer Derece
GFR	: Glomerular Filtration Rate - (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
HE	: Hematoksilen Eozin
HIF	: Hypoxia Inducible Factor - (Hipoksi ile İndüklenen Faktör)
LMWK	: Low Molecular Weight Keratin - (Düşük Molekül Ağırlıklı Keratin)
MLK-RHK	: Multi Loküle Kistik-Renal Hücreli Karsinom
MUC -1	: Mucin-1 - (Müsin-1)
MVD	: Micro Vessel Dansity - (Mikro Damar Yoğunluğu)
pT	: Primer Tümör evresi
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
RCC-Ma	: Renal Cell Carcinoma Marker - (Renal Hücreli Karsinom Belirleyici)
VHL	: Von Hippel Lindau
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor - (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
WHO	: World Health Organization - (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Renal Hücreli Karsinom (RHK) böbrek tubul epitelinden kaynaklanan bir grup tümördür. Her iki cinsiyette de erişkin böbrek tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturur (1). Erkek/Kadın oranı 2/1 dir. Bu tümörler %1 oranında bilateral olabilir (2). Özellikle erkeklerde izlenen RHK'lerin yaklaşık %30'unda etiyolojide sigara mevcuttur. Diğer sorumlu tutulan faktörler arsenik, asbestoz, kadmiyum, organik çözücüler, pestisidler ve fungal toksinlerdir (1).

Renal Hücreli Karsinom bazı ailesel kanser sendromlarının parçası olabilir. Bunların çoğunda onkojen/tümör supresör genleri sorumludur ve germline mutasyonlar belirlenebilir. Bu vakalarda bilateralite ve multifokalite sıktır. Von Hippel-Lindau Sendromu (VHL), Tuberoz Skleroz, Birt-Hogg-Dubé Sendromu, Ailesel Leiomyomatozis-Renal Hücreli Karsinom, Herediter Papiller Renal Hücreli Karsinom bunlardan bazılarıdır (1).

Hematüri, ağrı ve bel bölgesi yan tarafında kitle klasik üç klinik bulgusudur. Ancak hastaların %40'ında bu bulgular olmaksızın sistemik bulgularla kendini gösterebilir (kilo kaybı, karın ağrısı, anoreksi, ateş vb) (1).

Renal Hücreli Karsinomların prognozu ile ilgili olarak planlanan çeşitli çalışmalarda birçok immunohistokimyasal belirleyici çalışılmış; bunların hayatta kalım, metastaz ve birbirleriyle ilişkileri değerlendirilmiştir. Hypoxia Inducible Factor (HIF), p53, Ki-67 ve CD34 bu immunohistokimyasal belirleyicilerden bazılarıdır.

Hypoxia inducible factor: HIF-1 α ve HIF-2 α oksijenin kısıtlı olduğu durumlarda, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde, anjiyogenez ve eritropoezde anahtar rol oynar.

Tümör içi hipoksi ya da genetik bir mutasyon, VHL proteininde bir fonksiyon bozukluğu oluşturur ve bu da HIF aktivasyonuna neden olur (3).

p53 geni iyi bilinen bir apoptoz düzenleyicisidir. Bu gende görülen mutasyonlar kanser gelişiminde oldukça önemlidir. Son dönemde yapılan çalışmalarda *p53* mutasyonlarının RHK’de prognostik bir gösterge olduğu yönündedir. *p53* gen pozitif hastalarda sağkalım, negatif olanlara göre daha azdır. Bu genin ürünü *p53* proteininin artmış ekspresyonu metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir (4).

Ki-67, hücre siklusunda proliferasyon fazındaki hücrelerde pozitif reaksiyon veren bir antijendir. Bazı RHK çalışmalarında yüksek dereceli boyanması sağkalımın azalması ile ilişkilidir (5).

CD34, damar endotel hücreleri tarafından eksprese edilen bir proteindir. Tümör içindeki damarların değerlendirilmesinde ve Mikro Damar Yoğunluğu “MVD (*microvessel density*)” belirlenmesinde kullanılır (5).

Bu çalışmada HIF-1 α , HIF-2 α , *p53*, Ki-67 ve CD34 immun belirleyicilerini kullanarak tümörlerin bu belirleyicilerle olan boyanma özellikleri ile tümör derecesi ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal aralıkta, vertebral kolonun iki yanında, 12. torakal ve 3. lomber vertebral seviye arasında yer alırlar. Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle sağ böbrek, sol böbreğe göre daha aşağıdadır. Erişkin böbreklerin ortalama uzunluğu 10 cm, genişliği 5 cm, kalınlığı 2,5 cm'dir (6,7). Ağırlıkları yaklaşık olarak erkeklerde 125-170 gr, kadınlarda 115-155 gr'dır. Böbrekler üst polleri hafif öne doğru eğimli olarak yerleşirler. Arka yüz önden daha düzdür ve medial yüz konkavdır. Medialde 3 cm'lik alanda yarık şeklinde hilus izlenir. Hilusta ana renal arter, renal ven, üreter ve sinirler yağlı dokuyla sarılmıştır (8).

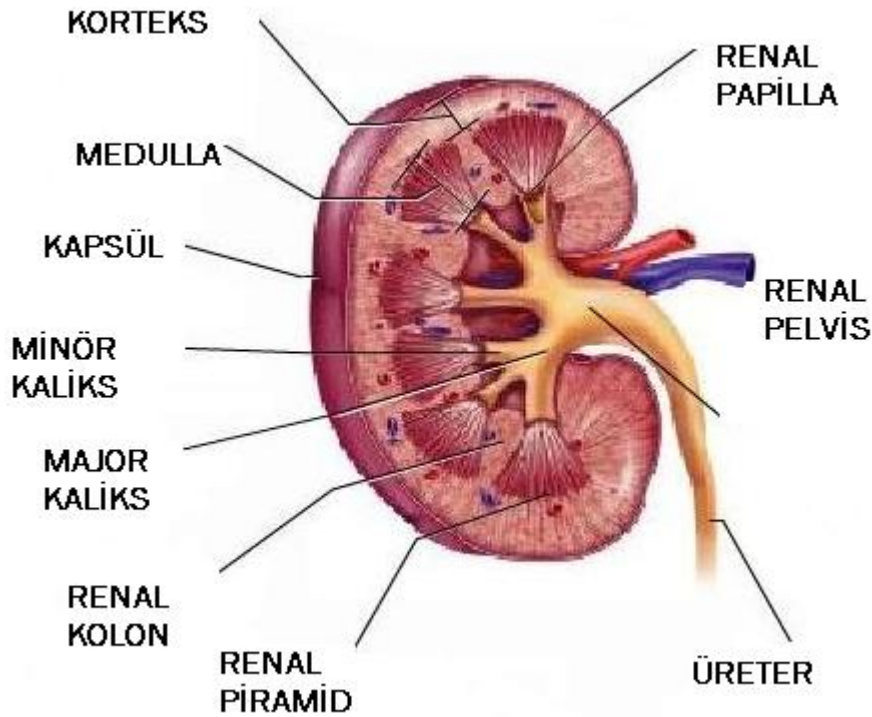
Böbreklerin Yapısı

Böbreğin kesit yüzünde içte koyu renkli medulla ve dışta daha soluk renkli korteks ayırt edilebilir. Tek bir papilla ve onu saran korteks bir lobül olarak adlandırılır. İnsan böbreği ortalama 14 lobül içerir (9).

Medulla: İdrarı ileten toplayıcı kanallardan oluşur. Böbrek medullası, sayıları 8-10 arasında değişen, renal piramitler (Malpighi piramitleri) denilen koni şeklindeki yapılardan oluşur (6,7). Minör kaliksler majör kaliksleri, majör kaliksler de üreteri oluşturur. Majör kalikslerin tepesi papilla olarak adlandırılır. Piramidler hilus etrafında radial olarak dizilmiştir ve papillaların geniş tabanları kortekse bakar (10). Papilla, minör kaliksler içine uzanır.

Papillanın ucuna (*area cribrosa*) 20-70 tane papiller toplayıcı duktus (Bellini duktusları) açılır (Şekil 1) (11).

Korteks: Yandan bakıldığında medullaya göre yüksek oranda granüler yapıya sahiptir (10). En dışta böbrek kapsülü ile sarıdır. Fonksiyonel olarak idrar yapan oluşumları içerir: *Pars Radiata*; Medullar ışınlar (*stria medullaris*) daha koyu renkli olup meduller cevherin kortikal cevher içine gönderdiği uzantılardır. Radial uzanan ve korteksi lobullere ayıran tubul topluluklarıdır. *Pars convoluta* ise, iki *pars radiata* arasında kalan daha açık renkli sahalardır. Burada kandan idrarı süzen renal korpusküller ve tubuller bulunur. “*Arteriola glomerularis afferens*” ve “*arteriola glomerularis efferens*”in oluşturduğu damar yumağına glomerül denir (6,7). Bunu saran yapıya Bowman kapsülü adı verilir. Glomerül ve Bowman kapsülü birarada renal korpuskül olarak adlandırılır. Her bir renal korpuskül ve buna ait tubuller nefronu oluşturur (11).



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı (12)

Sinus renalis: Böbreğin medial kenarındaki renal hilus denilen açıklıktan renal sinus denilen boşluğa girilir. Renal sinusta pelvis renalis, kaliks renalisler, böbrek damarları ve sinirler yer alır. Bu yapılar arasında yağ dokusu bulunur (6,7). Böbrek, kan damarlarının

dağılımına göre beş segmente ayrılır: *Segmentum superius* üst uça, *segmentum inferius* alt uça, *segmentum anterius-superius* ve *segmentum anterius-inferius* ön yüzün orta kısmında, *segmentum posterius* arka yüzün orta kısmında bulunur.

Renal arter, lomber 1. ve 2. omurlar seviyesinde abdominal aortadan doğar (6,7). Renal arter önce 2 ana dala ayrılır: Anterior ve posterior. Böbrek hilusunda anterior daldan 4 segmental dal ayrılır ve bu 4 dal renal pelvisin önünden uzanır. Posterior dal ise renal pelvisin arkasından geçer (11).

Segmental arterler, renal sinüste tekrar dallara ayrılır. İnterlobar arterler denilen bu dallar minor kallikslerin çevresinde, kortikomedullar birleşim yerine kadar ilerler ve yan tarafa kıvrılarak arkuat arteri yaparlar. Arkuat arterler birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Arkuat arterlerden dik olarak kortikal cevher içine ayrılan dallara interlobuler arterler denir. İnterlobuler arterlerden çıkan dalcıklar afferent glomeruler arteriol adını alır. Bunlar Bowman kapsülünün damar kutbundan girerek “*rete kapillare glomerulare*” denilen kapiller yumağını oluştururlar. Bu kapiller yumak tekrar birleşerek efferent glomeruler arteriolü oluşturur. İlk önce interlobuler venler oluşur; sonra sırasıyla arkuat ven, interlobar ven, segmental ven ve sonuçta renal ven olarak *vena cava inferiora* açılırlar.

Böbrekler, sempatik liflerini *nervus splanchnicus minor* ve *nervus splanchnicus minimus*’tan, parasempatiklerini *nervus vagus*’tan alırlar (6,7).

Böbrekleri saran kılıflar:

- 1- Fibröz kapsül: Böbreği saran ince fakat sağlam fibröz kapsüldür.
- 2- Adipoz kapsül: Perirenal yağ tabakası olarak da adlandırılır: Fibröz kapsülü saran kapsüldür.
- 3- Gerota fasyası (Fascia renalis): Böbrekleri, üzerindeki fibröz kapsül, adipoz kapsül ve adrenal bez ile birlikte en dıştan sarar (6,7).

EMBRİYOLOJİ

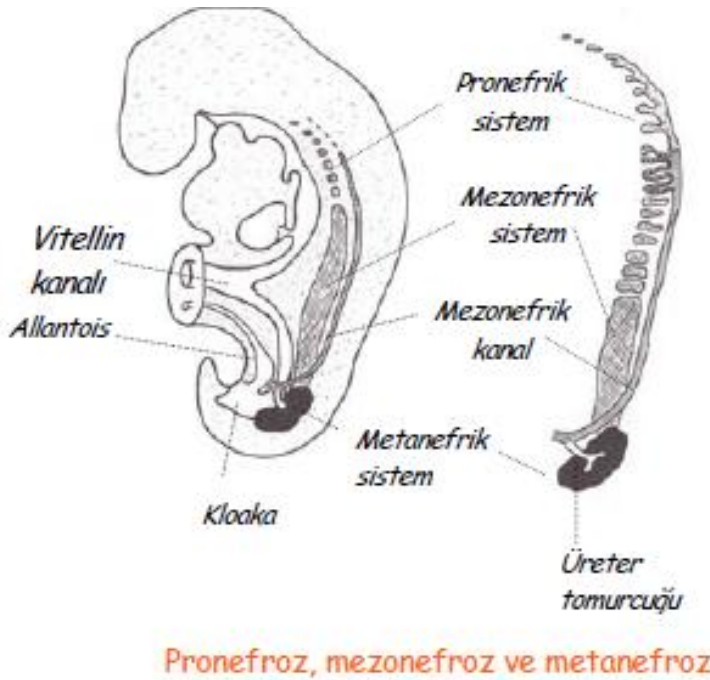
Organogenez insan embriyogenezinin üçüncü haftasında ilk olarak santral sinir sistemi ve kardiovasküler sistemin oluşumu ile başlar. Ürogenital sistem en son gelişen sistemlerden biridir (9). Böbrekler doğumda immatürdür; önemli yapısal değişiklikler infant ve çocukluk döneminde gerçekleşir.

Üriner ve genital sistem, aort lateralinde yer alan intermediate mezodermden köken alır. Nefrojenik kord olarak bilinen yedinci somitin kaudal parçasından üç nefrojenik yapı gelişir: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz (Şekil 2). Her üç sistem intermediate mezodermde lokalizedir ve embriyoda servikokaudal uzanım gösterir. Mezonefroz, pronefroz gerilemeden önce oluşur ve metanefroz da mezonefroz kaybolmadan hemen önce gelişir (9). Pronefroz ve mezonefroz geçici evreler olmakla birlikte ürogenital sistemin gelişiminde çok önemlidir (8).

Pronefroz

Nefrojenik kordun ilk embriyolojik ürünü pronefrozdur ve sadece balıkların en ilkel formlarında fonksiyoneldir. Gestasyonun üçüncü haftasında mezonefrik kordun kranial parçasından köken alır. Pronefroz glomus (glomerül benzeri yapılar), tubuller ve bir duktustan oluşur. Glomus anatomik olarak tubullerle bağlı değildir. Çölemik kavite içinde yer alır ve kanı süzer.

İnsanda pronefroz rudimenter bir organdır ve fonksiyon görmez. Pronefrik duktus kaudal olarak uzanır, glomus ve tubuller regrese olur. Pronefrik duktus ise kalır ve buradan mezonefrik duktus oluşur (Şekil 2) (9).



Şekil 2. Böbreğin embriyolojik yapısı (13)

Mezonefroz

İnsan embriyosunda mezonefroz 4. haftanın ortalarında torasik organlarla birlikte başlar (9). Mezonefroz ileri derecede diferansiye yapıdadır ve gelişmiş balık ve amfibianların fonksiyonel böbreği konumundadır. Mezonefrik böbrek küçük embriyolarda kolaylıkla ayırt edilebilir (1-3 cm).

İnsanda mezonefroz 20-40 nefron içerir. Glomerüller direkt olarak proksimal ve distal tubullerle ilişkilidir. Bazıları ise direkt olarak mezonefrik duktus ile (Wolffian duktus) bağlıdır. Distal mezonefrik duktus kloaka ile birleşir ve mesanenin öncüsüdür (9). Kranial nefronlar gerilerken kaudal nefronların 7-15 tanesi fonksiyonel olarak kalır. Glomerüller plazmayı süzer. Tubuller fırçamsı kenarları ile madde Emilimi, konsantrasyon ve idrar dilüsyonu görevlerini yapar. Mezonefrik böbrek gestasyonun 4. ayının sonuna kadar fonksiyoneldir.

Metanefroz

Gestasyonun 5. haftasında metanefrik gelişimin ilk adımları başlar (8). Metanefrik mezenkimden üreter tomurcuğunu uyaran faktörler salınır, kaudal mezonefrik duktus mezankime ulaşana kadar dorsalde genişler. Üreter tomurcuğu renal pelviste dallanmaya uğrar, kaliksler ve toplayıcı kanallara kadar dallanır. Üreter tomurcuğu ile indüklenen metanefrik mezenkimden glomerüller, proksimal ve distal tubuller, Henle kulbu gelişir. Metanefrik böbreğin hücreleri iki farklı seriden orijin alır: toplayıcı duktuslar ve nefronlar. Üreter tomurcuğu ile metanefrik mezenkim arasındaki ilişki ve etkileşim metanefrogenezin temelini oluşturur (9). Toplayıcı sistem ve renal piramidler oluşurken aynı anda binlerce nefron, nörovasküler ve lenfatik komponentler ayrılır ve korteks ve medullada dikkatle organize yapılar oluşturulur.

Üreter tomurcuğunun metanefrik blastem ile bağlantısından sonra hızla gelişen ardışık dallanmalar ve füzyonlar ile 14. haftada renal toplayıcı sistem son halini alır (8).

Toplayıcı sistem oluşurken bir yandan da nefron gelişimi başlar. 13-14. haftalarda kaliksler ve renal piramidler şekillenmiştir ve lobar yapı seçilebilir. Bu dönemde korteks değişik evrelerde nefronlar içerir. 20-22. haftalarda böbrek yetişkin böbreğinin minyatürü halini almıştır (9).

Nefron Diferansiyasyonu

Nefron gelişimi gestasyonun 7. haftasının erken döneminde, alt düzeyde renal fonksiyon ise 9. haftasında başlar. İmmatür böbreğin subkapsüler nefrotik zonunda değişik evrelerde nefron farklılaşması görülebilir.

Nefronlar, üreter tomurcuğu ile metanefrik blastem agregatlarının birleştiği boş bir vezikül olduğu dönemde gelişmeye başlar. Hücreler kese içinde çoğalır, 3 segmente ayrılır. Üst ve orta segmentler proksimal ve distal tubullere dönüşür. Daha sonra birbirleriyle ve toplayıcı duktuslarla birleşirler. Kapiller büyüme başlar. Kapillerler genişler, ayrışır ve Bowman kapsülü içine yerleşir. Üst tabaka hücreleri çoğalmaya devam eder, Henle kulbu aşağıya doğru uzanır. Nefrogenesis gestasyonun 32-36. haftalarında tamamlanır. Maturasyon bu periyotta başlayıp yetişkin dönemine kadar devam eder (8).

HİSTOLOJİ

Böbrek histolojik olarak dışta korteks, içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılır. Nefron ise böbreğin fonksiyonel birimidir (14). Bu yapılar ve histolojik görünimleri sırasıyla incelenecektir.

Korteks

Erişkin böbreğinin kortikal kalınlığı yaklaşık 1 cm'dir. Korteks iki yapısal bölümde incelenir: Kortikal labirent ve meduller ışınlar (*stria medullaris*). Kortikal labirent glomerülleri, proksimal ve distal kıvrımlı tubuller, birleştirici tubuller (*connecting tubul*) ve toplayıcı kanalların (*collecting duct*) ilk kısmı yanı sıra interlobuler arter-venler, arterioller, venüller, kapillerler ve lenfatikleri içerir. Meduller ışınlar renal korteks kesitlerde makroskobik olarak da seçilebilen tubul uzantıları olup yüzeyel ve midkortikal nefronların düz proksimal ve distal tubullerini, Henle kulbunun kalın çıkan kollarını ve paralel uzanan toplayıcı kanalları içerir (11).

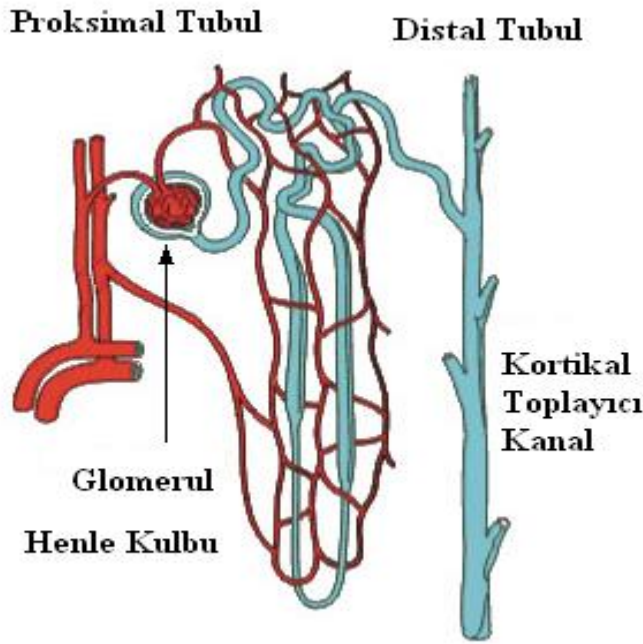
Medulla

Dış medulla: Dış ve iç parça olarak ikiye ayrılır. Dış parça en ince tabaka olup düz proksimal tubulleri, toplayıcı kanalları ve Henle kulbunun kalın çıkan kolunu içerir. Tubuller vasküler demetlerle sarılmıştır. İç parça Henle kulbunun ince inen kolunu, kalın çıkan kolunu ve toplayıcı kanalları içerir. Arada iyi gelişmiş vasküler demetler seçilebilir (9).

İç medulla (Papilla): Henle kulbunun inen ve çıkan ince kollarını ve Bellini duktusunu içerir. Vasküler demetler diğer tabakalara göre daha küçüktür ve kolay ayırt edilemez (11).

Nefron

Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tubul, Henle kulbunun ince ve kalın kolları, distal kıvrımlı tubuller, toplayıcı tubul ve kanallardan oluşmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Nefronun yapısı (15)

Renal cisimcik: Glomerül ve Bowman kapsülünden oluşur. Glomerüler kapiller damar yumağı Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmıştır (14). Glomerül iki epitel katıyla çevrelenmiş anastomozlaşan kapiller ağından meydana gelir. Visseral epitel bir araya gelerek kapiller duvarının esas yapısını oluşturur. Paryetal epitel plazma filtratının ilk olarak toplandığı boşluk olan Bowman aralığını sınırlar. Glomerül kapiller duvarı süzücü bir yapıdır ve aşağıdaki yapıları içerir (16).

- 1- İnce bir katman halinde pencereli endotel hücreleri: Işık mikroskopunda hafif eozinofilik sitoplazmalı, oval nükleuslu hücrelerdir. Nükleusları kapiller lümenin iç kısmındadır (9).

- 2- Glomerül Bazal Membranı (GBM): Kalın, elektron geçirmeyen merkezi kısım (*lamina densa*) ve elektron geçiren periferik katmanlardan (*lamina rara interne ve lamina rara eksterna*) oluşur. Tip IV kollajen, laminin, polianyonik proteoglikanlar, fibronektin ve diğer birçok glikoproteinleri içerir (16). Bazal membran glomerüler kapiller duvarda endotel ile podositler arasında yer alır. GBM ışık mikroskopunda PAS (Periodik asid-Schiff) ve daha spesifik olan metenamine silver boyalarıyla gösterilebilir (9).
- 3- Visseral epitel hücreleri (Podositler): Bazal membranın *lamina rara eksternası* içinde ve yakınına gömülmüş anastomozlaşan uzantılara sahip yapısal olarak karmaşık hücrelerdir (16). Her bir primer uzantı ayakçık denilen ve glomerülün kapillerleri saran çok sayıda ikincil uzantı şeklinde dallanır. Podositlerin hücre gövdeleri ve birincil uzantıları bazal membrana değmez. Podositlerin sekonder uzantıları birbirleriyle aralarında 25 nm'lik aralık bırakarak kenetlenirler; bu aralıklar filtrasyon yarıklarını oluşturur (14). Işık mikroskobundan glomerül kapiller duvarın dışında yerleşmiş, sıklıkla üriner boşluğa kabarıklık oluşturan, nükleusu belirgin, geniş hafif eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir.
- 4- Mezengiyal hücreler: Glomerül yumağında kapillerler arasında yer alan destek hücrelerdir. Mezengiyal ara madde içinde yaygın bir ağ oluştururlar. Mezenkimal orijinli bu hücreler kasılabilir, fagositoz yapabilir, proliferasyon yeteneğine sahiptir ve biyolojik yönden aktif mediyatörler salgırlar. Aynı zamanda değişen sayıda monositler içerirler (16). Bu alan PAS boyası ile gösterilebilir. Işık mikroskobunda mezengiyal hücreler bu lokalizasyonda koyu boyanan nükleuslarıyla ayırt edilebilir. Endotel ile GBM arasında yerleşmiş, düzensiz sınırlı, içsi hücrelerdir. Mezengiyal hücreler yapısında aktin ve miyozin içeren mikroflamentler taşırlar. Düz kas kontraktıl yapılarıyla mezengial hücreler glomerüler filtrasyonun düzenlenmesinde görev alır (9).

Proksimal kıvrımlı tubuller: Glomerüllerin idrar kutbunda Bowman kapsülünün paryetal yaprağının tek sıralı yassı epitel proksimal kıvrımlı tubullerin kübik ya da alçak prizmatik epitel ile devam eder (14). Proksimal tubul epitel hücreleri, eozinofilik yer yer granüler sitoplazmalı, yuvarlak, ortada veya bazale yakın yerleşimli nükleuslu hücrelerdir (9). Hücrelerin tepesinde fırçamsı kenar oluşturan yaklaşık 1 µm uzunluğunda çok sayıda mikrovillus bulunur. Hücrelerin uç kısım sitoplazmalarında mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalcık bulunur. Bu kanalcıklar proksimal tubul hücrelerinin makro

molekülleri emme yeteneğinde etkin rol oynar. Uç zarların içe doğru yaptığı girintiler pinositik vezikülleri oluşturur ve bu veziküller içinde glomerül süzgecinden geçen makromoleküller bulunur (14).

Henle kulbu: Henle kulbu kalın inen kol, ince inen kol, kalın çıkan kol ve ince çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır (14). Henle kulbunun ince kolu basık tek sıralı epitelle döşelidir. Nukleuslar lümene doğru hafif balonlaşma oluşturur. İki tip epitel tanımlanabilir. Tip 1 epitel kısa luplu nefronların inen ince kolunda lokalizedir ve ince basık birkaç parmaklı uzantı içerir. Tip 2 epitel dış medulladaki uzun luplu nefronlardaki Henle kulbunun inen ince kolunun ilk kısmında lokalizedir. Bu epitel daha yüksek mikrovililer içeren, organelleri belirgin yapıdadır (9). Kalın çıkan kol distal kıvrımlı tubule çok benzerdir (14). Henle kulbunun kalın inen kolu kübik şekilli, eozinofilik sitoplazmalı, apikal yuvarlak nükleuslu hücrelerle döşelidir. Apikaldeki nükleuslar nedeniyle lümene doğru çıkıntılar mevcuttur. Ayrıca yanlarda da parmaklı çıkıntılar ve membranda invajinasyon vardır. Mitokondrilere bağlı olarak sitoplazmik bazal çizgilenme oluşur. Proksimal tubul hücrelerinden farklı olarak bu hücreler daha basık, daha az eozinofiliktir ve fırçamsı kenar içermez (9).

Distal kıvrımlı tubuller: Henle kulbunun çıkan kolu kortekse girer; belli bir yolu kat ettikten sonra, bükülür ve distal kıvrımlı tubulleri oluşturur (14). Distal kıvrımlı tubuller kortekste makula densadan başlar ve distal tubullerin son parçasında yer alır. Hücreleri Henle kulbunun kalın çıkan kolundakilere benzer tek katlı kübik epitel ile döşelidir ve çok sayıda mitokondri içerir. Distal kıvrımlı tubulleri döşeyen hücrelerin nükleusu lümene yakın hücrelerdir ve yanlarda parmaklı çıkıntılar içermezler. Proksimal tubul hücreleriyle kıyaslandığında daha alçak ve daha az eozinofiliktirler, apikal endositik aparat daha az belirgindir ve fırçamsı kenar izlenmez. Nükleus daha belirgindir ve lümen açıktır (9). Bununla birlikte jukstaglomerüler bölgede epitel nispeten daha yüksek prizmatik hal alır, nükleuslar bir araya toplanır. Nükleusların bu yakın yerleşimi nedeniyle daha koyu renkli görülen bu distal tubul segmenti “*Makula Densa*” olarak adlandırılır. *Makula densa* hücreleri tubul içi sıvıdaki klor miktarına, iyon içeriğine ve su hacmine duyarlıdır. Renin salgısını başlatan sinyalleri üretir. Sonuçta jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanır (14).

Kollektör tubuller: Distal kıvrıntılı tubullerden geçen idrar, daha büyük, düz toplayıcı duktusları oluşturan toplayıcı tubullere boşalır. Kollektör tubuller toplayıcı kanallar ile distal kıvrımlı tubuller arasında birleştirici bir kısımdır. Bu nedenle değişik hücre tipleri içerebilmekle birlikte bazal membrandaki derin gerçek girintiler önemli bir özelliğidir (9).

FİZYOLOJİ

Böbreklerin iki ana fonksiyonu vardır:

- 1- Organizmanın ve hücrelerin fonksiyonlarını tam olarak yerine getirebilmesi için hücre dışı ortamın sabit şekilde devamlılığını sağlar. Bu olay bir yandan üre, kreatinin ve ürik asit gibi kullanılmayan son ürünlerin vücuttan atılımı ile gerçekleştirirken, diğer yandan diyetle alınan su ve elektrolitlerin hassas dengesini içermektedir.
- 2- Tüm vücutta ve böbreklerde mevcut olan hemodinaminin korunmasını sağlamak üzere “Renin-anjiyotensin II ve prostaglandinler”, eritrosit yapımı için gerekli olan “eritropoetin” ve mineral metabolizması için gerekli olan D vitamininin aktif şekli olan kalsitriol gibi çeşitli hormonların yapımını sağlamaktır (17).

Böbreğin Temel İşlevleri

Böbreğin fonksiyonel birimi nefrondur. Nefron bölümlerinin ayrı ayrı işlevlerini değerlendirmeden önce glomerüler filtrasyon, salgılanma (sekresyon) ve geri emilim kavramlarından söz etmek uygun olacaktır.

Glomerüler filtrasyon: Birim zaman da filtre edilen hacim glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olarak bilinir. GFR normal genç erişkinde 180 lt/gündür (125 ml/dk). Bu miktar hücre dışı sıvının 10 katı, plazmanın ise 60 katına karşılık gelir. Bu filtratın %99’dan fazlası tubullerden emilir. Geri kalanı idrarı oluşturur (18). Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde GFR’nin hesaplanması büyük önem taşımaktadır. GFR’nin azalması hastalığın ilerlemesi, artması ise iyileşme yönünde değerlendirilir (17)

$$\text{GFR} = \text{Filtrasyon Basıncı} \times \text{Filtrasyon Katsayısı}$$

(Filtrasyon Katsayısı; 1 mmHg filtrasyon basıncı ile iki böbrekten 1 dakikada süzülen miktar) (18).

İdrar oluşumu glomerüler filtrasyon ile başlar. Sıvı glomerüler kılcal damarlardan Bowman kapsülüne doğru geçer. Glomerüler filtrat (Bowman kapsülündeki sıvı) kan

plazmasına çok benzer. Ancak toplam proteini çok azdır. Albumin gibi büyük plazma proteinleri ve globulinler filtrasyon bariyerinden geçemezler. Peptit hormonlar gibi küçük proteinler geçerler ancak toplam miktarı kandaki büyük plazma proteinlerine göre çok azdır. Filtrat inorganik iyonların çoğunu ve düşük molekül ağırlıklı organik solütleri plazma ile aynı konsantrasyonda içerir. Filtratta bulunan ve plazma ile aynı konsantrasyonda olan maddeler “serbestçe filtre edilen” olarak adlandırılır. Kandaki birçok düşük molekül ağırlıklı molekül serbestçe filtre edilir. Bunlar arasında su, sodyum, potasyum, klor ve bikarbonat gibi iyonlar, glukoz, üre, nötral organikler, aminoasitler, insülin ve antidiüretik hormon (ADH) gibi peptitler vardır (10).

Tubuler sekresyon ve geri emilim: Böbrek pelvisine giren son idrarın hacmi ve solit içeriği glomerüler filtrattan oldukça farklıdır. Filtre edilen hacmin tamamına yakını geri emilmelidir, aksi takdirde 180 lt/gün filtrasyon hızıyla çok çabuk dehidratasyon gelişir. Filtrat, Bowman kapsülünden tubulun değişik kısımlarına doğru ilerlerken tubuler geri emilim veya salınım ile içeriği değişir. Tubulusun her kısmında peritubuler kılcal damarlar vardır; plazma ve tubuler lümen arasındaki madde transferine izin verir (10,18).

Nefron Bölümlerinin İşlevleri

Glomerül: Filtrasyon yeridir. Atılan maddelerin büyük bir kesiminin nefrona girdiği yerdir. Proksimal tubulus kıvrımlı ve düz kısımları filtre edilen suyun 2/3’ ünü, sodyumu ve klorürü geri emer. Proksimal kıvrımlı tubulus vücut için gerekli olan organik molekülleri (glukoz, aminoasitler vb) geri emer. Ayrıca, birçok önemli iyonun (potasyum, fosfat, kalsiyum ve bikarbonat) önemli bir bölümünü geri emer. Metabolik artık ürün (ürat, kreatinin), ilaçlar (penisilin) ve birçok organik maddenin atılım yeridir (17).

Henle kulbu: Değişik işlevlerin gerçekleştiği değişik bölümler içerir, ama kilit işlevler kalın çıkan kolda gerçekleşir. Henle kulbunun tümü filtre edilen sodyumun %20’sini ve suyun %20’sini geri emer. Tuz geri emilimi, su geri emiliminden daha fazladır, luminal sıvı plazmaya ve çevreleyen interstisyuma göre dilüe hale gelir. İdrarın dilüe edilmesinde Henle kulbunun rolü çok önemlidir. Henle kulbunun sonu *Makula Densa* hücrelerini içerir. Bu hücreler lümendeki sodyum ve klor içeriğini algılar, böbreğin diğer bölgelerini, özellikle Renin-Anjiyotensin sistemini etkileyen sinyalleri üretir.

Distal tubul ve Toplayıcı tubul: Her biri su ve tuz geri emilimine katkıda bulunur (Her biri yaklaşık %5). Birçok bağlayıcı (konnektör) tubul birleşerek kortikal bağlayıcı tubulu oluşturur. Kortikal toplayıcı tubuldeki hücreler, ADH ve aldosteron tarafından ayarlanır ve bu hormonlara karşı duyarlıdır. Büyük miktarda ADH olduğunda lümendeki kalan su geri emilecektir, idrar konsantre olacak, hacmi azalacaktır. Az ADH olduğunda ise suyun büyük bir kısmı idrarla atılacaktır, idrar dilüe olacak ve hacmi artacaktır. Meduller toplayıcı tubuller, su ve tuz geri emiliminde kortikal toplayıcı tubuluslerin işlevine devam ederler. Buna ek olarak üre geri emilimi ve asit-baz dengesinde önemli rol oynarlar (10).

BÖBREK TÜMÖRLERİNE GENEL BAKIŞ

Renal tümörler ilk olarak 200 yıl önce tanımlanmıştır. Sonrasında böbrekte çok değişik tümör tiplerinin ve alt tiplerin belirlenmesi nedeniyle farklı sınıflama sistemleri ve isimlendirmeler kullanılmıştır. En son oluşturulan Dünya Sağlık Örgütü ("World Health Organization", WHO) sınıflamasında renal tümörlerde 50 farklı antite tanımlanmaktadır (1).

Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğu epitelyal kaynaklı olup çoğunlukla maligndir. Epitelyal tümörlerin yaklaşık %90'ını renal hücreli karsinomlar oluşturur (Tablo 1) (1).

RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Renal hücreli karsinom (RHK) böbrek tubul epitelinden kaynaklanan bir tümördür (1). Her iki cinsiyette de erişkin böbrek tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturur (1). Yılda 8,7/100000 insidans oranıyla üriner sistemin 3. en sık tümördür. Yılda ortalama Amerika'da 34.000, Avrupada 20.000 yeni vakaya tanı konmaktadır. RHK tüm erişkin kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Altıncı ve 7. dekatlarda en yüksek oranlara çıkan RHK her yaşta görülebilir. Hastaların 1/3'ü metastatik seyir göstermektedir ve bu grupta ortalama yaşam süreleri 7-11 ay ve 5 yıllık sağkalım %10 olarak bildirilmiştir. Her yıl yaklaşık 13.000 RHK hastası hayatını kaybetmektedir (19). İnsidansındaki artış ile birlikte bu artışın ileri tanımlama ve görüntüleme yöntemleri ile ilişkisini ortaya koyan bir veri mevcut değildir.

Endüstrileşmiş ülkelerde en sık karşılaşılan tümörler sıralamasında gelişmemiş ülkelerdekinden daha ön sıralarda yer almaktadır. Son verilere göre 1980'lerden bugüne takip edilen tüm bölgelerde genel insidans her iki cinsiyette de artış göstermektedir. Erkek/Kadın oranı 2/1 dir (2). İnsidans 40 yaşından sonra artış göstermekte ve 75 yaşından sonra düşmektedir (19). RHK'ler %1 oranında bilateral olabilir (2).

Tablo 1. Böbrek tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi (1)

Renal hücreli tümörler

Berrak hücreli RHK
Multiloküler berrak hücreli RHK
Papiller RHK
Kromofob RHK
Bellini toplayıcı duktus karsinomu
Renal medüller karsinom
Xp11 translokasyon karsinomları
Nöroblastoma eşlik eden karsinom
Müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom
Sınıflandırılmayan RHK
Papiller adenom
Onkositom

Metanefrik tümörler

Metanefrik adenom
Metanefrik adenofibrom
Metanefrik stromal tümör

Nöroblastik tümörler

Nefrojenik kalıntı
Nefroblastom
Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom

Mezenkimal tümörler

Çocukluk çağı
Berrak hücreli sarkom
Rabdoid tümör
Konjenital mezoblastik nefrom
İnfanların ossifiye renal tümörü
Erişkin çağı
Leiomyosarkom
Anjiosarkom
Malign fibröz histiositom
Hemanjioperisitom
Osteosarkom
Anjiomyolipom
Epiteloid anjiomyolipom
Leiomyom
Hemanjiom
Lenfanjiom
Jukstaglomerüler hücreli tümör
Renomedüller interstisyel hücreli tümör
Schwannom
Soliter fibröz tümör

Tablo 1 (devamı). Böbrek tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi (1)

Mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler

- Kistik nefrom
- Mikst epitelyal ve stromal tümör
- Sinovial sarkom

Nöroendokrin tümörler

- Karsinoid
- Nöroendokrin karsinom
- Primitif nöroektodermal tümör
- Nöroblastom
- Feokromositoma

Hematopoetik ve lenfoid tümörler

- Lenfoma
- Lösemi
- Plazmasitom

Germ hücreli tümörler

- Teratom
- Koryokarsinom

Metastatik tümörler

RHK: Renal hücreli karsinom.

Etiyoloji

Özellikle erkeklerde izlenen RHK'lerin yaklaşık %30'unda etyolojide sigara önemli bir faktördür (20). Diğer sorumlu tutulan faktörler arsenik, asbestoz, kadmiyum, organik çözücüler, pestisidler ve fungal toksinlerdir (1). Endüstriyel süreçler ya da içme suyu ile maruz kalınan karsinojenik asbest, kadmiyum, petrol ürünleri RHK riskini arttırmaktadır (21-24). Obezitenin özellikle kadınlarda RHK ile ilişkisi gösterilmiştir (25). Karsinogenezde rol oynayan serbest insülin like growth faktörün biyoyararlanımının artması da obezite ilişkisi vurgulamaktadır (26). RHK için diğer risk faktörlerini sıralayacak olursak; aile öyküsü, düşük doğum ağırlığı, meyve ve sebzenin az tüketilmesi ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretiklerin dışındaki antihipertansif ilaçların kullanılmasıdır (21,26-29). Hemodializ uygulanan hastalar ve böbreğin kazanılmış kistik hastalıklarında da böbrek kanseri gelişme riski arttığı vurgulanmıştır (30-33). Renal transplant yapılan hasta gruplarında da değişik risk oranları bildirilmiş olup, bu hastaların ultrasonografi ile takiplerinin rutin uygulanması önerilmektedir (34). Genetik yönden hastalığın ilişkisi son yıllarda yoğun şekilde araştırılmaktadır (35-39).

Klinik Özellikler

Böbreklerin retroperitoneal organlar olması nedeniyle, böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğu ilerlemiş evrelerde bile asemptomatik seyreder (40). Bu nedenle bu hastaların bir kısmının tanısı rastlantısal olarak konulmaktadır (41). Tümörün boyutu belli bir seviyeye geldiğinde lokal semptomlar ortaya çıkmaya başlar ve paraneoplastik sendromlara neden olabilir ve diğer organlara invazyon yapabilirler (42). Hematüri, yan ağrısı ve kitle RHK'nin klasik triadıdır. RHK daha sık olarak diğer sorunlarla ilişkili olarak yapılan tanısal çalışmalar sırasında rastlantısal olarak saptanır. İlk başvuru belirtisi sıklıkla hematüridir. RHK hastalarının %50'sinden fazlasında görülür. Ancak toplayıcı sistem tutulmuş ise bu bulgu vardır, mikroskobik hematüri ise hastaların %63'ünde saptanabilmektedir. Pıhtı gelişen hastalar kolik tarzı ağrı ile başvurabilirler. Alt bölgede yerleşmiş tümörlerin palpasyonu daha kolaydır. Kitle kenarları düzgündür ve palpasyonla hassasiyet göstermez. Nefes alıp vermekle birlikte hareket eder. Hastalar halsizlik, kilo kaybı, mide bulantısı, ateş veya gece terlemesi gibi özgün olmayan belirtilerle de başvurabilirler. Hastalığın metataz ile ilgili belirtilerinden olan kemik ağrısı veya devamlı olan öksürük az sayıdaki hastada görülür. Varikosel ve alt ekstremitte ödemi venöz invazyon işareti olabilir (40,42,43).

Paraneoplastik sendromlar, tümörden salgılanan maddelere bağlı olarak gelişebileceği gibi, vücudun tümöre yanıtı olarak ortaya çıkan semptomlar topluluğudur. Paratiroid benzeri hormon, gonadotropinler, glukagon, HCG (Human Chorionic Gonadotropin), insulin, renin, eritropoetin ve adrenokortikotropin benzeri maddelerin salınımı RHK olgularında görülmektedir (40,44,45).

Laboratuvar

Yaklaşık olarak %50 olguda eritrosit sedimentasyon hızında artış ile karşılaşmıştır. Hematüri ile ilişkilendirilemeyen normositik anemi görülebilmektedir. Hepatosplenomegali, serum alkalin fosfataz, transaminaz ve alfa 2 globulin konsantrasyonu artışı karaciğer metastazı olmadığı durumlarda da görülebilir ve tümör çıkarıldığı zaman gerileme ihtimali mevcuttur (46). AA tipi sistemik amiloidoz hastaların %3 kadarında görülebilir (47). Hiperkalsemi, kemik metastazı olmaksızın hastaların %10 kadarında ortaya çıkabilir (48). Yaklaşık %33 hastada tümörlü böbreğin, veninde artmış renin konsantrasyonu ve hipertansiyon ile karşılaşmıştır (49). Jinekomasti bu hastalarda görülen bir belirti olup, gonadotropin veya prolaktin üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmeye çalışılmıştır (50,51).

Görüntüleme

Görüntüleme tekniklerinde yaşanan hızlı gelişim ile renal kitlelerin saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi, tümör küçük olsa bile mümkündür. İntravenöz pyelografi, bilgisayarlı tomografi, arteriografi, venografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme tanıda ve kitlenin büyüklüğü ve fonksiyonlara etkisi yönünden yardımcı olan görüntüleme yöntemleridir (52-58).

RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TİPLERİ

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Tüm RHK vakalarının %60-70'i berrak hücreli RHK'dir. Proksimal tubul epitelinden kaynaklanır. Vakaların %90'ı VHL gen mutasyonu ile ilişkilidir. Makroskopik olarak çapı birkaç milimetreden çok büyük boyutlara kadar ulaşabilir (Ortalama 7 cm). Genellikle tek taraflı, tek odak halindedir. Bilateral tutulum ve multifokalite herediter RHK'lerin özelliğidir (8). Kesit yüzü karakteristik olarak sitoplazmik lipit içeriği nedeniyle parlak sarı renkli, arada gri beyaz fibrozis ve kanama alanları içerir. İtici büyüme paterni gösterir ve genellikle komşu normal böbrek dokusundan iyi sınırlı, ince fibröz bir yalancı kapsül ile ayrılır. Kistik değişiklikler, kalsifikasyon, kanama ve nekroz sıklıkla görülür (2).

Mikroskopik olarak değişik yapısal paternler oluşturabilir. Tümör hücreleri genellikle tabakalar, kompakt adalar şeklinde, alveoler, asiner, mikrokistik veya makrokistik yapılar oluşturur. Arada çok sayıda ince duvarlı damarlarla ayrılmıştır. Tümör içinde kanama alanları ve eozinofilik sıvı birikimi görülür. Tümöral hücreler rutin histolojik işlemler sırasında sitoplazmik lipit ve glikojenin kaybı nedeniyle geniş berrak sitoplazmalı görülür. Sitoplazmik sınırları belirgindir. Nükleus boyutları, şekilleri ve nükleol belirginliği farklılık gösterir ki bu özelliklere göre nükleer derecelendirme yapılır (8). Vakaların %5'inde sarkomatoid diferansiyasyon izlenebilmektedir ki bu bulgu kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

İmmunohistoimyasal olarak bu tümörler Vimentin, Epitelyal Membran Antijeni (EMA), renal hücreli karsinom belirleyici (RCC-Ma) ve CD 10 ile pozitif reaksiyon verir. Ayrıca düşük molekül ağırlıklı keratinler (LMWK); 8, 9 ve 18, keratinler; AE1/AE3 ve CAM 5,2 ile değişken boyanma gösterebilir. Berrak hücreli RHK'lerde sitokeratin 7 (CK7) sitokeratin 20 (CK20), müsin 1 (MUC-1), parvalbumin, alfa metil acyl CoA racemase (AMACR), E-cadherin ve CD117 negatiftir (8) (Tablo 2).

Multiloküler Kistik Renal Hücreli Karsinom

Tümör tamamıyla çok sayıda kistten ve derece 1 berrak hücreli karsinomun berrak hücrelerine benzeyen hücre gruplarının oluşturduğu septalardan meydana gelir. Makroskopik olarak normal böbrekten ince bir fibröz kapsülle ayrılan küçük büyüklü çok sayıda kistten oluşan, seröz ya da kanamalı sıvı içeren iyi sınırlı kitlelerdir (1). Kitle boyutu 0,5 ile 13 cm arasında değişebilir. Nekroz içermez ve septalar arasında gözle görülebilir belirgin tümör nodülleri yoktur ki bu da kistik konvansiyonel berrak hücreli RHK'den ayrılcı bir özelliktir (8).

Mikroskopik olarak kistler genellikle tek sıralı epitelle döşelidir ya da yer yer epitel seçilemeyebilir. Epitel hücreleri basık veya hafif şişkin olabilir. Sitoplazmalar berrak, hafif soluk, nükleuslar her zaman küçük ovaldir. Septalar fibröz doku ve dens kollajen içerir. Septalarda sıklıkla yanlış olarak lenfosit benzetilen küçük koyu nükleuslu, berrak sitoplazmalı epitelyal hücreler izlenebilir. Arada artmış küçük ince duvarlı ve sinüzoidal nitelikte vasküler yapılar mevcuttur. Bu tanımlanan hücreler keratin ve EMA ile pozitif reaksiyon verir (1).

Papiller Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinomların ikinci en sık tipidir. Tüm böbrek epitelyal tümörlerin %7-14'ünü oluşturur (59). Belirtileri berrak hücreli RHK'ye benzemekle birlikte karakteristik sitogenetik, makroskopik ve histolojik özellikleri ile diğer tiplerden ayrılabilir (1,8). Çoğu sporadik olmakla birlikte Herediter Papiller RHK de tanımlanmıştır. Bu tipte *MET 7q31* onkojen mutasyonu mevcuttur ve bilateral çok sayıda papiller RHK izlenir. Papiller RHK patogeneğinde *p53* mutasyonu rol oynamaz (8). Makroskopik olarak genellikle böbrek dokusu içinde lokalize, iyi sınırlı, yalancı kapsül içeren, çapı 1-18 cm arasında değişebilen kitlelerdir. Kesit yüzü bronz-sarı ile sarı-kahverenginde olabilir. Bazen nekroz izlenebilir. Mikroskopik olarak klasik papiller patern neoplastik epitelyal hücrelerle çevrili, ortasında fibrovasküler bir kor içeren küçük büyütmeye kolaylıkla ayırt edilen papiller yapılardan oluşur. Bu klasik paterne bazen trabeküller ve solid alanlar eşlik edebilir. Korlar içinde çok sayıda histiosit ve hemosiderin pigmenti bulunabilir (60). Papiller RHK'nin morfolojik olarak iki alt tipi tanımlanmıştır: Tip1: Tümör tek ya da çift sıralı, küçük oval yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı, nükleer derecesi düşük hücrelerden oluşan epitelle döşeli papillalardan

oluşmaktadır. Tip 2: Tümör; nükleer derecesi yüksek, eozinofilik sitoplazmalı pseudostratifye hücreler içeren papillalardan oluşmaktadır.

Her iki tipte de %5 oranında sarkomatoid diferansiyasyon görülebilir (1). Tip 1 papiller karsinomlarda sağkalım Tip 2'ye göre daha iyidir. Tip 2 tümörlerde AGNOR skoru (silver-staining nucleolar organizier region) ve Ki-67 indeksi daha yüksektir (8).

İmmunohistokimyasal olarak tümöral hücreler her zaman pankeratin, AMACR ile pozitif reaksiyon verir. Vakaların büyük bir kısmı CD10, vimentin ve RCC-Ma eksprese eder. Tip 1 daha çok CK7 ve MUC-1 eksprese ederken, Tip 2 tümörler CK20 ve E-kadherini daha çok eksprese ederler (8,59) (Tablo 2).

Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Kromofob RHK'ler böbreğin tüm epitelyal tümörlerinin %5'ini oluşturur. Kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit oranda ve 23-86 yaşlar arasında görülebilir. Mortalite oranı %10'dan azdır. Makroskobik olarak çapı 1,5 ile 25 cm arasında değişebilen, iyi sınırlı kitlelerdir. Kesit yüzü genellikle solid, homojen, hafif lobule, açık kahverengi-bej, bazen sarı-beyaz renklidir. Çok nadir olarak nekroz, kanama izlenebilir (8).

Mikroskobik olarak genellikle solid, bazen glandüler, tubulokistik patern izlenebilir. Fokal kalsifikasyon ve fibröz septalar görülebilir. Berrak hücreli RHK'lerin aksine bu tümör grubunda kalın duvarlı, hyalinize orta boy damarlar tümöre eşlik eder. Bundan farklı olarak berrak hücreli karsinomlarda daha küçük, ince duvarlı sinüzoidal nitelikte damarlar vardır.

Kromofob RHK'de iki tip hücre izlenebilir: hafif soluk sitoplazmalı, hücre membranları belirgin, büyük poligonal hücreler ve arada daha küçük, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler. Eozinofilik varyant kromofob RHK tamamen hücre membranları belirgin eozinofilik hücrelerden oluşur. Her iki hücre tipinde de nükleuslar hiperkromatik, irregüler sınırlıdır ve binükleasyon görülebilir (1,8). Mitotik aktivite düşüktür. Nadiren sarkomatoid diferansiyasyon görüldüğü durumlarda mitotik aktivite yüksektir (59).

Önemli bir tanısal bulgu, bu tümörden HALE'in kollaidal demir boyası ile pozitif sitoplazmik boyanma izlenmesidir. İmmunohistokimyasal olarak Pankeratin, CK7, EMA, Lectin, Parvalbumin ile pozitif reaksiyon izlenirken, RCC-Ma ile pozitif/negatif reaksiyon izlenebilir. Vimentin, CD10, AMACR ve CK20 ile boyanma görülmez (1,8,59) (Tablo2).

Tablo 2. Kromofob, papiller ve berrak hücreli renal hücreli karsinomların boyanma özellikleri

	CK7	RCC-Ma	CD10	Vimentin	CD117	Parvalbumin	E-cadherin
B- RHK	-	+	+	+	-	-	-
P-RHK	+ (tip 1)	+	+	+	-	-	+ (tip 2)
K-RHK	+	-/ +	-	-	+	+	+

B-RHK: Berrak hücreli Renal Hücreli Karsinom; **P-RHK:** Papiller Renal Hücreli Karsinom; **K-RHK:** Kromofob RHK; **CK 7:** Sitokeratin 7; **RCC-Ma:** Renal hücreli karsinom belirleyicisi.

Onkositom

Onkositom rezeke edilen ürotelyal olmayan böbrek tümörlerinin %5-7'sini oluşturan benign bir böbrek tümörüdür. Toplayıcı tubullerin interkale hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır (8). Genellikle asemptomatik olup rastlantısal olarak tanı koyulur. Erkeklerde 2 kat daha sıktır. Makroskobik olarak çapı 0,3- 26 cm arasında değişebilen, solid, maun rengi, daha az sıklıkla soluk sarı renkli, iyi sınırlı kitlelerdir. Ortasında fibröz skar vakaların %33'ünde izlenebilir (sıklıkla büyük çaplı tümörlerde). Kanama alanları ve nadiren kistik dejenerasyon görülebilir (1). Mikroskobik olarak değişik paternler bir arada olabilir. Solid kompakt adalar, asiniler, tubuller ya da mikrokistik alanlar hiposelüler hyalinize bir stroma içinde izlenebilir. Geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı, uniform yuvarlak nükleuslu, merkezinde nükleol içeren, kromatini dağınık poligonal hücrelerden oluşur. Bazen hiperkromatik pleomorfik nükleus grupları izlenebilir. Mitotik aktivite çok düşüktür, atipik mitoz ve nekroz görülmez (59). İmmunohistokimyasal olarak pan-keratin, EMA, CK 20, CD15 ve RCC-Ma ile pozitif (zayıf sitoplazmik) reaksiyon verirken, vimentin ve CD10 ile boyanma izlenmez. CK7 ile değişken boyanma görülebilir (8) (Tablo 3).

Tablo 3. Onkositom ve kromofob renal hücreli karsinom boyanma özellikleri

	CK7	Parvalbumin	PAX2	CK20	CD15
Onkositom	- /fokal +	+ / -	+	+	+
Kromofob RHK	+	+	-	-	-

PAX 2: Paired box gene 2; **RHK:** Renal hücreli karsinom

Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom

Tüm renal epitelyal tümörlerin %4-5'ini oluşturur (1). Bu gruba diğer herhangi bir sınıflamaya sokulamayan tümörler alınmaktadır. Bu tümörlerin değişik histolojik ve genetik yapıları tam sınırlandırılmamıştır. Bununla birlikte bu gruptaki tümörler bilinen tiplerin karışık görünümünü içerebilir. Belirgin epitelyal komponent içermeyen sarkomatoid diferansiasyon, müsin üretimi, epitelyal-stromal elementlerin birlikteliği ve tanımlanamayan hücre tipleri görülebilir. Sarkomatoid diferansiasyon gösteren RHK'lerden farklı olarak bu tümörlerde esas epitelyal komponent belirlenemez.

Diğer Renal Hücreli Tümörler

- a.** Bellini Toplayıcı Duktus Karsinomu: Tüm renal malignansilerin <%1'ini oluşturur (1).
- b.** Renal Meduller Karsinom: Son 5 yıllık seride 15 vaka tanımlanmıştır (1,60).
- c.** Xp11 Translokasyon Karsinomu: Çocukluk çağı renal neoplazilerin %5'ini oluşturur (8).
- d.** Neuroblastom ile ilişkili Karsinom: Literatürde toplam 21 vaka tanımlanmıştır (61-63).
- e.** Müsinöz Tubuler ve İğsi Hücreli Karsinom: Düşük dereceli epitelyal tümörlerdir (64).
- f.** Papiller Adenom: Böbrek tubul epitelinden kaynaklanan düşük dereceli, asemptomatik, küçük tümörlerdir (1,65).

AİLESEL FORMLAR

Renal hücreli karsinomların moleküler biyolojisini anlamada önemli gelişmeler olmaktadır (37). RHK genellikle sporadik olmakla birlikte küçük bir yüzdesi ailevi olabilir (59). RHK bazı ailesel kanser sendromlarının parçası olabilir. Bunların çoğunda onkojen/tümör supresör genleri sorumludur ve germline mutasyonlar belirlenebilir. Bu vakalarda iki taraflı tutulum ve multifokalite sıklıktır (1). Genellikle genç yaşta hasta

populasyonunu etkilemekle beraber tekrarlayıcı özellikleri vardır. Üç farklı histolojik tipte görülebilirler (66)

Berrak Hücreli Histoloji

Von Hippel-Lindau hastalığı: VHL gen defekti içeren tümörler RHK'nin berrak hücreli formunun bilindik bir çeşididir. Sporadik berrak hücreli RHK'de ortalama yaş 61 iken, germline Von Hippel-Lindau mutasyonu taşıyıcılarında bu yaş 37'ye düşmektedir. Otozomal dominant olarak geçişlidir ve 1/40,000 canlı doğumda bir görülür. 3. kromozom kısa kolunda (3p25-26) defekt vardır ve VHL geni tamamıyla deşifre edilmiştir (67). VHL retinal hemanjiomlar, berrak hücreli RHK ve multipl renal kistler, serebellar ve spinal hemanjioblastomlar, feokromasitoma, endokrin pankreatik tümörler ve epididimal kistadenomlarla karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Bu hastalar genellikle metastatik hastalık nedeniyle kaybedilirler. Berrak hücreli RHK'lerin %90'ından fazlası kromozom 3'ün kısa kolunda (3p) kayıp ve VHL geninde mutasyon ile karakterize sitogenetik anomali gösterir (68-70). VHL geni kromozom 3p25'de lokalizedir ve tümör supresör gen olarak görev yapar. Ailesel berrak hücreli RHK de VHL geninde mutasyon ve allelik delesyon; daha az olarak da hipermetilasyon nedeniyle inaktivasyon mevcuttur. VHL protein kaybı HIF-1 α düzeylerini artırır, epidermal büyüme faktörlerinin (EGF) overekspresyonuna ve hipervaskülariteye neden olarak tümör gelişimini mümkün kılar (71,72).

Papiller Histoloji

Hereditör papiller renal hücreli karsinom: Tüm RHK'lerin %10-15'ini oluşturur. İkinci en sık görülen formudur. Genetik çalışmalar 7. kromozomun uzun kolu üzerindeki germline mutasyonunu tespit etmiştir. Hastalık otozomal dominant olarak kısmi geçiş gösterir. Bu aileler bilateral ve multifokal papiller renal hücreli tümörler oluşturma riski taşırlar ve ortalama 45 yaşında görülür (73,74).

Hereditör leiomyoma ve renal hücreli karsinom: HLRHK'li ailelerde ağırlı leiomyomlar, uterin fibroidler ve RHK görülür. Renal tümörlerin doğal seyri HP-RHK'den farklı olarak daha agresif seyrlidir. Hastalık otozomal dominant geçiş gösterir ve genetik çalışmalar 1. kromozom üzerindeki fumarat hidrataz enziminin bir kopyasının germline defektini veya kaybını göstermektedir (75).

Onkositik/ Kromofob Histoloji

Multiple ve bilateral onkositik tümörlerle kendini gösteren genetik bir hastalıktır (76). Bu tümörler yavaş büyüyen asemptomatik tümörler olmakla birlikte erkek/kadın oranı 4/1'dir. Genetik hata bu hastalığa özgüdür ve hala bilinmemektedir.

Birt-Hogg-Dube Sendromu: Bu sendrom ailesel kromofob RHK ile ilişkilidir. Dermatolojik hastalıklarla örn. saç foliküllerinin benign fibrofolikulomaları ve trikodinomaları ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Kolon polipleri, tiroid meduller karsinomu ve multifokal pulmoner kistler hastalığının diğer belirtileridir. Renal tümörler çoğunlukla kromofob histolojilidir (77,78).

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARIN DERECELENDİRİLMESİ

Renal hücreli karsinomların derecelendirilmesi için yıllar boyu pek çok sistem önerilmiştir. Bunlardan Fuhrman ve ark. (79)'nın önerisi en çok kabul göreni olmuştur. Bu sistem nükleer boyut, nükleer membranın düzensizliği ve nükleol belirginliği temeline dayanır. Klinik gidişle Fuhrman nükleer derecesi (FND) arasında berrak hücreli RHK'larda sıkı ilişkisi vardır, papiller ve kromofob RHK'de FND ve ya diğer derecelendirme sistemlerinin kullanımı ise tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda papiller RHK'de nükleer derece ve sağkalım süreleri arasındaki ilişkiyle ilgili olarak çelişen sonuçlar yayınlanmaktadır. Benzer olarak kromofob RHK'de sıklıkla nükleer düzensizlikler göstermesine karşın genel yaşam beklentisi çok iyidir. Sistemin özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Fuhrman derecelendirme sistemi (79)

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

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARIN EVRELEMESİ

Robson ve ark. (80) 1969 yılında oluşturduğu evreleme sistemi pek çok klinisyen ve patolog tarafından kullanılmış ve sağkalımla eşgüdüm sağlamıştır. Geçen yıllarda Uluslararası Kanseri Savaş Örgütü (UICC: Union Internationale Contre le Cancer) ve Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) işbirliği ile TNM evreleme sistemi oluşturulmuş ve bu sistemde böbrekte sınırlı tümörler evre 1 ve evre 2 olarak yer almışlardır. TNM evreleme sistemi 1993 ve 2002 yıllarındaki düzenlemelerle bugünkü şeklini almıştır (81,82) (Tablo 5). Bu evreleme sistemlerinin tümü ancak belirli tümör tiplerinde değerli prognostik bilgiler verir. Örneğin; tümör boyutu ve kapsül dışı yayılım kromofob hücreli RHK’de berrak hücreli RHK’de olduğu kadar fazla prognostik öneme sahip değildir. Kromofob hücreli RHK’lar ortalama 8-9 cm çaplarla renal kortikal neoplazilerin en büyükleri olmalarına karşın hastalıklı yaşam oranları yaklaşık %90’dır, toplayıcı duktus karsinomlarında ise prognoz kötüdür (83). Renal hücreli kanserde evreleme sistemi tümörün böbrekten öteye yayılım derecesine dayanır. Kan damarlarının tutulumu eğer tümör böbreğe sınırlı ise kötü bir prognostik faktör olmayabilir.

Tablo 5. Renal epitelyal tümörlerde evreleme, (TNM 2002) (82,84)

Primer tümör (T) Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor. T0: Primer tümöre ait delil yok. T1: Tümörün en büyük boyutu 7 cm ya da daha az, böbrekle sınırlı. -T1a: Tümör 4 cm veya daha küçük -T1b: Tümör 4 cm’den büyük, 7cm’den küçük T2: Tümörün en büyük boyutu 7cm ya da daha fazla, böbrekle sınırlı. T3: Tümör majör venlere yayılmış ya da adrenal bez, perinefrik dokulara invaze olmuş, ancak Gerota fasyasını aşmamış. -T3a: Tümör adrenal beze ya da perinefrik dokuya invaze olmuş fakat Gerota fasyasını aşmamış. -T3b: Tümör renal vene ya da diyafragma altındaki vena kavaya kadar ilerlemiş. -T3c: Tümör diyafragma üstündeki vena kavaya yayılmış. T4: Tümör Gerota fasyasının ötesine yayılmış.	
Bölgesel lenf nodları (N) Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi. N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok. N1: Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz. N2: Birden fazla bölgesel lenf noduna metastaz. Not: tek taraflı olması N sınıflamasını etkilemez.	
Uzak metastazlar (M) Mx: Uzak metastaz değerlendirilemedi. M0: Uzak metastaz yok. M1: Uzak metastaz.	
Evre I	T1, No, Mo
Evre II	T2, No, Mo
Evre III	T1, N1, Mo --- T2, N1, Mo --- T3a, No, Mo --- T3a, N1, Mo T3b, No, Mo --- T3b, N1, Mo --- T3c, No, Mo --- T3c, N1, Mo
Evre IV	T4, No, Mo --- T4, N1, Mo Herhangi T, N2, Mo Herhangi T, Herhangi N, M1

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Renal hücreli karsinomlardaki prognostik belirteçler patolojik faktörleri, tümör değişkenlerini ve moleküler belirteçleri kapsamaktadır. Bu faktörler hastalığın seyri, tedavi stratejisi, sonuçları ve nüks potansiyeline ilişkin ipuçları verebilir. Prognostik faktörler hasta ile ilişkili, tümör ile ilişkili faktörler ve diğer faktörler şeklinde sınıflanabilir.

Hasta İle İlişkili Faktörler

Genel durum, kilo kaybı, hastalıklı geçen süre, metastazların sayısı ve tipi, vasküler invazyon ve pek çok laboratuvar değeri; örneğin hemoglobin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı ve alkalin fosfataz düzeyleri sağkalımla ilişki açısından araştırılmaktadır (85,86). Lokalize hastalıkta tümörlü böbrek renal veninde periferik oranla artmış ferritin düzeyleri saptanmaktadır. Metastaz durumunda ferritin düzeyleri periferik kanda da yükselmektedir ve artmış düzeyleri prognoza etki etmektedir (87).

Metallothionein yüksek dereceli ve daha agresif davranan RHK'lerde daha yüksek oranda eksprese edilmektedir (88). Üzerinde çalışılan diğer moleküllere örnek, ısı şok proteini-27 ve COX-2'dir. RHK'de tümörü infiltre eden mast hücre yoğunluğu da prognoza etkisi olabilecek bir diğer faktördür (89-91).

Tümör İle İlişkili Faktörler

- Tümör evresini belirleyen parametreler (tümör boyutu, lokal tümör yayılımı, adrenal bez tutulumu, büyük damar tutulumu, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz)
- Histolojik subtip
- Nükleer derece
- Sarkomatoid diferansiyasyon
- Histolojik tümör nekrozu

Yukarıda tanımlanan tümör ile ilişkili faktörler detaylı olarak incelenecektir.

Evre: Evre, çoğu çalışmada sağkalıma ilişkin en sabit bağımsız prognostik faktördür (92,93). Evre ile sağkalım süresi arasında belirgin zıt ilişki vardır.

Tümör boyutu, primer tümör evresi (pT) 1 ile 2 olan tümörlerde ayırıcı kriterdir. pT1a tümörlerde üst sınır 4 cm'den küçük olarak belirlenmiştir. pT1b'de 4-7 cm arasındaki tümörler yer alır ve 5 yıllık sağkalım oranı pT1a'da %97, pT1b'de %87'dir. Bazı yazarlar pT1'de üst limitin 5-5,5 cm olması gerektiğini savunmaktadır (94,95).

Primer tümör evresi 2 olan grupta (pT2) boyutu 7 cm'den büyük tümörler yer alır. Bazı yazarlar da bu grupta 10 cm üzeri ve 13 cm üzeri tümörlerin farklı alt gruplara alınması gerektiğini savunmaktadır (96). Tümör boyutu TNM evrelemesi ve nükleer derece yanında bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (97). 5 yıllık sağkalım oranı % 71-74' tür (98).

Primer tümör evresi 3, tümörün komşu dokulara yayılımını esas alır. Böbreğe sınırlı RHK hastalarında sağkalım süresi metastatik olgulardan daha uzun olmaktadır (99). Renal ven, vena kava, renal pelvis, perinefrik yağ dokusu ve lenf nodu tutulumu prognoza ilişkin pek çok çalışmanın konusu olmuştur (85). Çoğu çalışma, renal ven invazyonunu sağkalım süresini değiştiren bir etken olarak göstermemektedir (93,100,101). Renal pelvise tümör invazyonu, biyolojik tümör davranışından çok tümör evresine etki eden bir durum olarak kabul edilir ve bu nedenle bağımsız prognostik faktör değildir (99). Vena kava inferior invazyonu konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Pek çok geniş serili çalışmada tümör trombüsü tamamen çıkarılabildiği için vena kava invazyonunun sağkalım süresini çok az etkilediği bildirilmektedir (102,103). Böbrek kapsülü ve perinefrik yağ dokusunu invaze eden tümörlerde sağkalım süresi böbreğe sınırlı olanlardan daha kısadır (104).

Lenf düğümü metastazının varlığı, sağkalım süresini kısaltan şanssız bir durumdur. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %11-35'tir (105). Bununla birlikte yapılan geriye dönük çalışmalarda lenf düğümü tutulumu olan hastaların lenf düğümü diseksiyonundan fayda görüp görmediği konusu ise tartışmalıdır (106). Ekstranodal yayılım ve birlikte sistemik bulguların varlığı da prognozu kötü yönde etkiler (107).

Metastatik hastalığı olan hastaların prognozları RHK tip ne olursa olsun kötüdür. Berrak hücreli, kromofob veya papiller tip tümörde bu süre 15 ay veya daha azdır (108). Metastatik hastalığı olanlarda adjuvan tedavilerle prognoz düzeltilmeye çalışılmasına karşın genel sağkalım süresinde bir iyileşme sağlanamamaktadır. Metastatik hastalık durumunda sağkalım, akciğer metastazlarında daha iyi bir seyir gösterse de metastaz yerine değil, daha çok tümörün biyolojik saldırgan davranışına bağlı görünmektedir. Bunun yanı sıra metastazın kemiğe olduğu durumlarda hastalığın seyri daha kötü olmaktadır (109,110). Bazı seçilmiş vakalarda soliter metastatik lezyonların eksizyonu sağkalım süresini uzatabilmektedir (93). Retrospektif analizlerde metastatik hastalığı olan olgularda radikal nefrektominin hastalığın seyrine etkisi olmadığı bildirilmiştir (101).

Derece

Tümörle ilişkili en önemli prognostik faktör iyi bilinmekte olan patolojik evredir, ancak düşük ya da orta evre RHK'lerde hastalığın gidişi farklılıklar göstermektedir ve bu durum tümörün nükleer derecesi ile de ilişkilidir. Beş ve on yıllık sağkalım oranları derece 1 tümörlerde %86-89 iken, derece 4 tümörlerde %28-19'dur (97,98,111). Pek çok çalışma, uzun dönem sağkalım için nükleer derecenin bağımsız prognostik değerini göstermektedir (79,93). Tümör derecesi bağımsız bir prognostik faktör olmasına karşın derecelendirme sistemlerindeki üniformitenin olmaması ve göreceliliği nedeniyle evreden daha değerli değildir.

Tümör Tipi

Renal Hücreli Karsinomlarda prognoz histolojik alt tür ile yakından ilişkilidir. RHK'nin en sık karşılaşılan türü berrak hücreli RHK'dir ve 5 yıllık sağkalım bu alt türde %55-60 olarak bildirilmektedir (112-114). Kromofob ve papiller RHK birlikte RHK'lerin %15-20'sini oluştururlar (115). Bu histolojik alt türlerin her ikisinin de 5 yıllık sağkalım oranları birbirine yakın olup %90 kadardır (116). Berrak hücreli karsinomların prognozu bu iki tipe göre daha kötüdür. Toplayıcı duktus karsinomu (Bellini duktus karsinomu) tüm RHK'ler içinde %1'den az yer tutar, sıklıkla kortikal lenfatik tutulum ve tanı anında hastaların %45 kadarında metastaz vardır; neredeyse tümü yüksek derecelidir ve bu hastalarda 5 yıl yaşam bildirilmemiştir (117).

Toplayıcı duktus karsinomu ile birlikte medüller bölge kaynaklı bir diğer RHK histolojik alt türü de medüller RHK'dir (118). Genellikle genç yaşta ortaya çıkan bu hastalıkta başvuru anında hem böbrek içi hem böbrek dışı metastaz vardır ve bildirilen tüm hastalar cerrahi ve agresif kemoterapiye rağmen haftalar ya da aylar içinde ölmektedirler. Multilokülekistik RHK ise nükleer derecesi düşük, böbrek dışına yayılım yapmayan, çok iyi seyirli bir tümör tipidir (119).

Sarkomatoid Histoloji

Bir hücre fenotipidir ve özel tip bir neoplazm değildir. Derece 4 kanser anlamına gelir ve RHK'lerin çoğu tipinde gözlenebilir. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörler diğer tümörlere göre önemli derecede daha kötü seyirlidir, hastaların çoğu 1 yıl içinde ölür (120).

Nekroz

Tümör nekrozu agresivite ile birliktedir. Bazı araştırmacılar tarafından nekroz berrak hücreli RHK de kötü gidiş ve sağkalım için bağımsız bir faktördür. Ancak bu kromofob RHK ve papiller RHK için geçerli değildir (97,121).

ÇALIŞMAMIZDA KULLANACAĞIMIZ VE PROGNOZLA İLİŞKİLİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

Genel olarak RHK’de hastanın sağkalımını öngörmede kullanılan değişkenler yukarıda tanımlanan evre, derece gibi değişkenlerden oluşmakta iken, son zamanlarda potansiyel prognostik değeri olan proteinler araştırılmaktadır. Ki-67 ve p53 hücresel proliferasyonla ilişkilidir. RHK’de Ki-67 sağkalımda bağımsız belirleyicidir ve mutant p53’ün de bazı çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (122).

Ki-67

Hücre siklusunda proliferasyon fazındaki hücrelerde pozitif reaksiyon veren bir antijendir. Böbrek tümörleri ile yapılan birçok çalışmada yüksek dereceli boyanması hayatta kalımın azalması ile ilişkilidir (122).

p53 Proteini

p53, transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alan DNA’ya bağlanan bir moleküldür. p53’ün hücre büyümesi ve proliferasyonunda hücre siklusunu DNA hasarı ortaya çıktığında durduran ve apoptozu indükleyen önemli bir kontrol noktası proteini olduğu düşünülmektedir. Pek çok tümörde p53 proteininin DNA’ya bağlanan kısmında değişiklikler yaratan mutasyonlar bildirilmiştir. Bu değişiklikler uygun bağlanmayı ve hücre siklus regülasyonunu önler ve kontrol edilemeyen hücre büyümesiyle proliferasyon ve maligniteye ilerlemeye yol açar. Son çalışmalar p53 mutasyonlarının artmış tümör anjiogenezi ile ilişkili olduğunu da göstermektedir. Sonuçlar p53 mutasyonlarının RHK’de prognostik bir gösterge olduğu yönündedir (123).

CD34

Damar endotel hücreleri tarafından eksprese edilen bir proteindir. Tümör içindeki damar yoğunluğunun (MVD-microvessel density) değerlendirilmesinde kullanılacaktır.

Mikrodamar invazyonu ve immunhistokimya ile belirlenen mikrodamar yoğunluğu, artmış metastaz riski ile ilişkilidir ve bu durum nüks olasılığını arttırmakta, sağkalım süresini azaltmaktadır. Mikrodamar invazyonu gösteren veya yüksek derecede anjiogenez gösteren RHK hastalarının metastaz için yüksek risk altında olduğunu bildiren çalışmalar vardır (124). RHK hastalarında anjiogenez artışı dolaşımdaki artmış endostatinler ile ilişkilidir (125).

HIF-1 α ve HIF-2 α

İlk defa 1993 yılında Semenza G. ve arkadaşları hipoksiye bağlı olarak Eritropoetin genindeki yeniden düzenlenme ile ortaya çıkan değişiklikleri tanımlamışlardır. Hipoksiye bağlı gen ekspresyonunu düzenleyen DNA'ya bağlanan heterodimerik bir protein kompleksini ayırtmış ve bu kompleksi HIF olarak tanımlamışlardır (126). HIF proteini, sabit β alt ünit ve oksijene bağımlı olarak düzenlenen değişken α alt ünitinden oluşmaktadır. Her iki alt ünit basic helix-loop-helix (bHLH)-PAS protein ailesine aittir. HIF α alt üniti 3 farklı izoforma sahiptir: HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α . HIF-1 α ve HIF-2 α yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir (127,128). Normal oksijen konsantrasyonunda HIF α alt üniti prolinhidroksilasyonu sonucunda, HIF α alt üniti Von Hippel Lindau proteini ile kompleks oluşturarak yıkılır. Hipoksida ise prolinhidroksilasyonu ve HIF α yıkımı gerçekleşmez. HIF α , HIF β ile bağlanarak çok sayıda gen ekspresyonunu aktive eder (129). Bu yolak ile HIF, anjiogenezin düzenlenmesinde, glukoz metabolizmasında, pH kontrolünde, epitelial proliferasyon ve apoptozda önemli rol oynamaktadır (130).

RHK anjiyogenezinde yer alan sinyalleşme yolları hakkındaki artmış bilgiler altta yatan biyolojinin yeterince anlaşılmasını ve hedeflenmiş tedavilerin gelişimini sağlamıştır. RHK'lerde görülen VHL tümör süpresör geninin defektif fonksiyonu nedeniyle HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın proteolitik yıkımı gerçekleşmez (131). HIF aktivasyonuna neden olur. Çeşitli tümör tiplerinde HIF geninin regülasyonu araştırılmakta, tümör davranışı ve prognoz ile ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır.

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TEDAVİ

Renal hücreli karsinomların tedavisinde esas olan radikal nefrektomidir, ancak tümör cerrahi olarak tam çıkarılsa da hematogen metastaz sıktır ve hastalığın erken evrelerinde bile olabilir. Tanı anında hastaların %30 kadarında metastaz vardır ve lokalize tümörü olup radikal nefrektomi uygulanan hastaların diğer bir %30'luk kısmında da tedavi sonrası metastaz ortaya

ıkmaktadır (2). RHK'ler bilinen çoğu antikanser ilaca dirençlidir, bu nedenle metastatik hastalığı olan olgularda tedavi seçenekleri sınırlıdır (4).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 01.01.2000-30.06.2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş ve tümör tanısı almış radikal nefrektomi materyalleri RHK'lerin belirlenmesi amacıyla tarandı. Bu kriterlerimize uygun toplam 97 nefrektomi materyali belirlendi. Bunların tiplere göre dağılımı şu şekilde idi: 55 berrak hücreli RHK, 13 papiller RHK, 7 granüler tip RHK, 3 kromofob RHK, 3 MLK-RHK, 9 böbrek pelvis tümörü, 1 malign indifferansiye tümör, 1 müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom, 1 toplayıcı duktus karsinomu, 3 onkositom ve 1 anjiyomiyolipom. Müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom ve malign indifferansiye tümör tanılı olgular sadece birer tane olmaları nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir. Onkositomlar benign seyirli olmaları nedeniyle, böbrek pelvis tümörleri ve anjiyomiyolipomlar bir RHK alt grubu olmamaları nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

İlk değerlendirme sonrası ayrılan toplam 82 olgu Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanan, 4 mikron kalınlıktaki arşiv kesitleri yeniden incelenerek WHO 2004 böbrek tümörleri sınıflamasına, Fuhrman Nükleer derecelemesine ve AJCC 2002 evreleme sistemine göre tekrar değerlendirildi. Olgularımızın bazılarında tanı, bazılarında ise FND değişikliği belirlendi. Çalışmamıza alınan vakaların önceki ve son değerlendirme sonuçlarına göre dağılımları Tablo 7'de görülmektedir.

Ayrıca olgular yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, perinefrik yağlı doku invazyonu, Gerota fasyası invazyonu, renal ven invazyonu, sarkomatoid diferansiasyon açısından patoloji raporları ve HE kesitleri yeniden incelenerek değerlendirildi.

Hastalara ait prognoz ve klinik bilgilerin bir kısmına Üroloji ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalları ve Avicenna Hasta Bilgi Yönetim Sistemi kayıtları taranarak ulaşıldı. Klinik takipleri eksik olan vakalara telefon ile ulaşıp kontrole gelmeleri sağlandı. Çalışmamızda olguların ölüm sebepleri de öğrenildi, sadece RHK nedeniyle ölen olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız 2008/64 protokol numarası ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığının 15.05.2008 tarih ve 18 sayılı oturumunda görüşülmüş ve onaylanmış olup buna ilişkin yazı ekte sunulmuştur (EK-1).

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmunohistokimya, immunolojik ilkelere dayanarak varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikorlar aracılığıyla dokudaki antijeni göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Her olgudan tümörü en iyi gösterdiğine inanılan bir kesit immunohistokimyasal çalışma için kullanıldı. Seçilen kesitlerin mümkün olduğunca normal böbrek dokusu içermesine dikkat edildi. Tüm olgularda immunohistokimyasal olarak Avidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi kullanılarak HIF-1 α , HIF-2 α , p53, CD34 ve Ki-67 reaksiyonları araştırıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmamızda kullanılan antikorlar ve özellikleri

Antikor	Cinsi	Kaynak /Kod	Uygulama süresi
HIF-1 α Ab-4 (Clone H1alpha67)	MKL- fare	Thermo-Scientific / MS-1164-P1	1 gece
HIF-2 α	MKL-tavşan	Novus Biologicals / NB 100-122SS	30 dakika
p53 (Clone DO-7)	MKL- fare	Scytek / A00021	30 dakika
CD34 (Clone QBEND-10)	MKL- fare	Scytek / A00070	30 dakika
Ki-67	PKL-tavşan	Scytek / A00095	30 dakika

MKL: monoklonal; **PKL:** poliklonal.

Yöntemin Uygulanışı

1. Renal hücreli karsinomları en iyi örnekleyen kesite ait parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler yapıldı. Kesitler 1/10'luk Poly-L-Lysine solüsyonu ile muamele edilmiş camlara alındı.
2. Kesitler 1 gece 37 °C bekletilerek deparafinize edildi.
3. Boyama öncesi deparafinizasyona ksilen ile devam edildi. Bu işlem 60 °C etüvde 3 kez 10'ar dakika bekletme ve her 10 dakikanın ardından 5'er dakika dışarıda soğumaya bırakma şeklinde uygulandı.
4. Ksilenin giderilmesi için %96'lık alkol muamelesine geçildi. Kesitler 60°C etüvde 4 defa 10'ar dakika tutuldu.
5. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
6. HIF-1 α , HIF-2 α , Ki-67 ve p53 için antijen geri kazanımı işlemi yapıldı. "EDTA buffer pH 6,0 antijen anmaster" (10X, heat- induced epitope) solüsyonu kullanıldı. 90 ml distile suya 10 ml sitrat buffer solüsyonundan eklenerek dilüe edildi.
 - a) Mikrodalga fırında maksimum watt'ta 20 dakika, 600 watt'ta 10 dakika kaynatıldı.
 - b) Dışarıda oda sıcaklığına gelene kadar 20 dakika bekletildi.
 - c) Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
7. Dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 10 dakika 37⁰C etüvde metanolde hazırlanmış %3'lük H₂O₂ uygulaması yapıldı.
8. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
9. Lamlar pH 7,4 olarak hazırlanmış PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
10. Reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için lamlardaki kesitlerin etrafı Pap-pen ile çizildi.
11. Herbir lama Large Volume Ultra V Blok (Kod No: TA-125-UB, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve 7 dakika bekletildi. Sonra solüsyon lamlar üzerinden uzaklaştırıldı.
12. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara HIF-2 α , CD34 Ki-67 ve p53 için oda sıcaklığında, ancak nemli ortamda 30 dakika; HIF-1 α için +4 ⁰C'de bir gece inkübasyon yapıldı.
13. Lamlar üzerindeki antikorlar distile su ile uzaklaştırılıp PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi.

14. UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP kitinin (Kod No. TA 125-HL, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) 1 nolu Biotinylated Goat Anti-Polyvalent (Kod No. TP-125-BN, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) solüsyonu damlatıldı. HIF-1 α için 1 saat, diğer antikorlar için 15 dakika bekletildi.
15. PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, 2 nolu biotine bağlanacak olan işaretleyici 'Streptavidin Peroxidase' (Kod No. TS-125-HR, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve HIF-1 α için 1 saat, diğer antikorlar için 15 dakika daha bekletildi.
16. Distile su ile yıkanan lamalar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
17. UltraVision Detection System Large Volume AEC Substrate System (RTU) (Kod No. TA-125-HA, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) kitinden karıştırılarak hazırlanan renklendirici solüsyon kesitler üzerine damlatılarak HIF-1 α ve HIF-2 α için 30 dakika, diğer antikorlar için 10 dakika bekletildi.
18. Distile su ile yıkanan lamalar Mayer Hematoksilen solüsyonunda 1 dakika tutularak zıt boyama yapıldı.
19. Lamalar musluk suyunda yıkandı.
20. Lamalar %5'lik amonyak solüsyonuna bir kez batırılarak morartma işlemine tabi tutuldu.
21. Lamalar musluk suyunda yıkandı.
22. Gliserol jel kullanılarak lamel ile kapatıldı.

İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya alınan vakalar boyanmadan önce antikorların çalışıp çalışmadığını kontrol etmek amacıyla her antikor için katalogda belirtilen kontrol dokuları arşivden temin edilerek boyama yapıldı. Bu amaçla HIF-1 α için serviks skuamöz hücreli karsinom, HIF-2 α için düzenli ince barsak dokusu Ki-67 ve p53 için mesane ürotelyal karsinom, CD34 içinse normal böbrek dokusu blokları kullanıldı. Boyamalar sonucunda antikorların çalıştığı görüldü. Bu antikorlardan Ki-67, p53 ve HIF-1 α nükleer, CD34 sitoplazmik, HIF-2 α ise nükleer ve sitoplazmik boyanma göstermektedir. Bazı araştırmacılar HIF-1 α için sitoplazmik boyanmayı da anlamlı kabul etmektedir (132). Ancak biz çalışmamızda HIF-1 α 'nın moleküler özelliklerini de göz önüne alarak sadece nükleer boyanmayı pozitif kabul ettik.

HIF-1 α ve HIF-2 α immunreaktivitesi yaygınlık ve yoğunluk için ayrı ayrı değerlendirilmiş, bulunan değerlerin toplanmasıyla elde edilen skoru 2'den büyük olanlar pozitif, 2 veya küçük olanlar ise negatif olgular olarak kabul edilmiştir (133,134).

HIF-1 α ve HIF-2 α boyanma yaygınlığına göre;

- % 0-25(1+)
- % 26-50(2+)
- % 51-75(3+)
- % 76-100(4+) olarak değerlendirildi.

HIF-1 α ve HIF-2 α boyanma yoğunluğuna göre;

- Zayıf boyanma.....(1+)
- Orta şiddetli boyanma.....(2+)
- Kuvvetli boyanma.....(3+) olarak değerlendirildi.

YAYGINLIK+YOĞUNLUK > 2 ise.....POZİTİF

Olgularımızda p53 pozitifliği değerlendirilirken önce toplam 1000 hücre sayılarak pozitif nükleer boyanma gösteren hücrelerin yüzdesi belirlendi ve %10'dan az boyanan olgular düşük dereceli boyanma, %10'dan fazla boyananlar yüksek dereceli boyanma olarak değerlendirildi. Ancak grup içi olgu sayılarının çok az olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılabilmesi için boyanma görülen olguların tümü pozitif ve boyanmayanlar negatif olarak kabul edildi ve iki grup oluşturuldu.

Olgularımızda Ki-67 oranının saptanması için toplam 1000 hücrede pozitif nükleer reaksiyon verenler sayıldı ve ortalama değer belirlendi.

CD34 antikorları ile mikrovasküler yoğunluğun değerlendirilmesinde; kesitler 40X ve 100X büyütme ile taranarak, en yoğun vasküler yapının olduğu 5 alanda 200X büyütme ile sayım yapıldı. Sayım yapılırken lümen varlığı şartı olmaksızın, pozitif boyanma gösteren hücreler ve hücre kümeleri mikrovasküler yapı olarak değerlendirildi. Eritrosit varlığı damar sayımı için kriter olarak alınmadı. Preparatta 5 alandan elde edilen mikrodamar sayısının ortalaması alınarak MVD elde edildi (135).

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler bilgisayarda Statistica 7.0 (Lisans kodu: 31N6YUCV38) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk analizleri Tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Karşılaştırmalı analizlerde kategorik değişkenler için Pearson Ki Kare Analizi, sürekli değişkenler için Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır.

Korelasyon analizlerinde sürekli değişkenler için Pearson Korelasyon analizi, Fuhrman Grade ve Patolojik Evreleme gibi sıralı değişkenler için Spearman Sıra Korelasyonu Analizi kullanılmıştır.

Sağkalım analizleri ise Kaplan-Meier Sağkalım Analizi ile yapılmıştır.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Renal hücreli karsinomlarda anjiyogenez ve prognozu etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla 01.01.2000-30.06.2008 tarih aralığında Anabilim Dalı'mıza gönderilmiş ve tümör tanısı almış 97 nefrektomi materyali arasından seçilen, renal hücreli karsinom tanılı toplam 78 olgu geriye dönük olarak incelemeye alınmıştır.

Renal hücreli karsinom tanılı olgular, 2004 WHO böbrek tümörleri sınıflama sistemine göre yeniden değerlendirilmiş, düzeltilmiş tanılarına göre çalışmamıza dahil edilmiştir. Olgularımızın bazılarında tanı, bazılarında ise FND'de değişikliği belirlendi. Değerlendirme sonrası olguların 20'sinde tanı değişikliğine gidildi. Daha önce berrak hücreli RHK tanısı almış 55 olgunun 2'si MLK-RHK, 5'i sınıflandırılmayan RHK ve 1'i onkositom olarak değerlendirildi. Daha önce papiller RHK tanısı almış 13 olgunun 3'ünün tanısı sınıflandırılmayan tip RHK olarak değiştirildi. Önceki tanısı granüler tip RHK olan 7 olgunun 3'ü kromofob RHK, 2'si onkositom, 1'i berrak hücreli RHK ve 1'i sınıflandırılmayan tip RHK olarak değerlendirildi. Kromofob RHK tanılı 3 olgunun 1'i onkositom olarak değiştirilirken, MLK-RHK tanılı olgularda bir değişiklik yapılmadı. İlk değerlendirmesinde topkayıcı duktus karsinomu olarak tanı alan olgu ise sınıflandırılmayan tip RHK olarak yorumlandı.

Başlangıçta seçilen 82 RHK olgusunun tekrar değerlendirilmesi sonucu 4 olgunun yeni tanısının onkositom olarak düzeltilmesi ve çalışma dışı bırakılması nedeniyle çalışma olgularımızın sayısı 78 olarak belirlendi. Ayrıca 16 olguda FND değişikliği de yapıldı. Buna göre; 4 olgu FND-1'den FND-2'ye, iki olgu FND-1'den FND-3'e, 6 olgu FND-2'den FND-

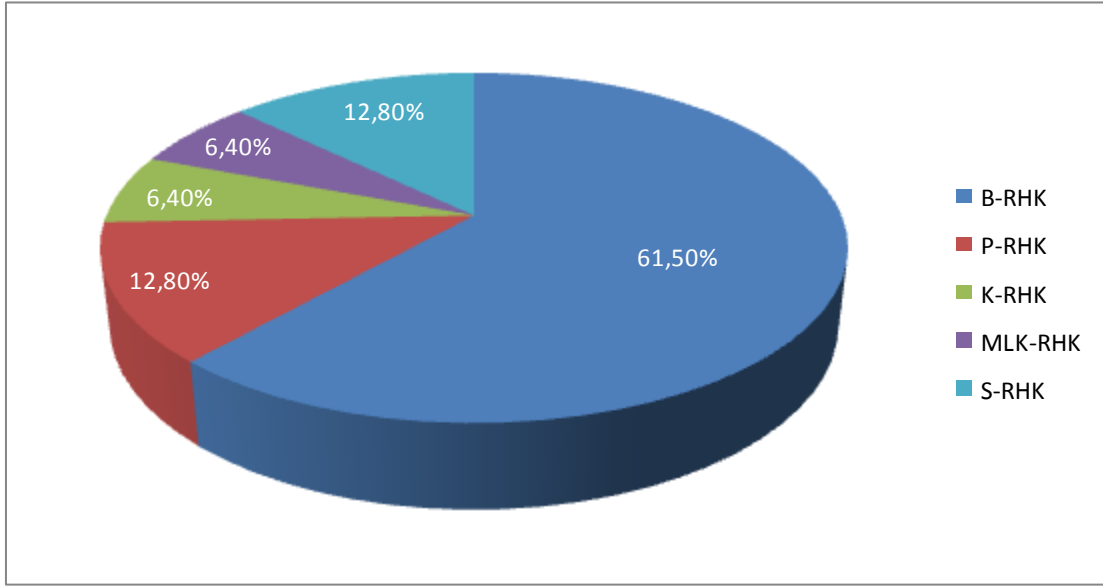
3'e, birer olgu ise FND-2'den FND-1'e, FND-3'ten FND-2'ye, FND-2'den FND-4'e ve FND-3'ten FND-4'e taşınmıştır. Çalışmamıza alınan vakaların önceki ve son değerlendirme sonuçlarına göre dağılımları Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Renal hücreli karsinom olgularının ilk ve yeniden değerlendirme sonrası tanıları

İLK TANI	DÜZELTİLMİŞ TANI
BERRAK HÜCRELİ RHK: 55 olgu FND-1: 8 olgu FND-2: 23 olgu FND-3: 14 olgu FND-4: 10 olgu	BERRAK HÜCRELİ RHK: 47 olgu FND-1: 7 olgu FND-2: 21 olgu FND-3: 11 olgu FND-4: 8 olgu
	MULTİLOKÜLE KİSTİK RHK:2 FND-1: 1 olgu FND-2: 1 olgu
	SINIFLANDIRILAMAYAN TİP RHK: 5 olgu FND-2: 1 olgu FND-3: 3 olgu FND-4: 1 olgu
	ONKOSİTOM:1 olgu
PAPİLLER RHK: 13 olgu FND-1: 3 olgu FND-2: 5 olgu FND-3: 5 olgu FND-4: 0 olgu	PAPİLLER RHK: 10 olgu FND-1: 2 olgu FND-2: 5 olgu FND-3: 3 olgu FND-4: 0
	SINIFLANDIRILAMAYAN TİP RHK: 3 olgu FND-3: 3 olgu
GRANÜLER HÜCRELİ RHK: 7 olgu FND-1: 2 olgu FND-2: 3 olgu FND-3: 2 olgu FND-4: 0 olgu	BERRAK HÜCRELİ RHK : 1 olgu FND-4: 1 olgu
	KROMOFOB OLGU: 3 olgu FND-1: 1 olgu FND-2: 2 olgu
	SINIFLANDIRILAMAYAN TİP RHK: 1 olgu FND-2: 1 olgu
	ONKOSİTOM: 2 olgu
KROMOFOB RHK: 3 olgu FND-1: 2 olgu FND-2: 1 olgu	KROMOFOB RHK: 2 olgu FND-2: 2 olgu
	ONKOSİTOM: 1 olgu
MULTİLOKÜLE KİSTİK RHK: 3 olgu FND-1: 3 olgu	MULTİLOKÜLE KİSTİK RHK: 3 olgu FND-1: 3 olgu
TOPLAYICI DUKTUS KARSİNOMU: 1 olgu FND-4:1 olgu	SINIFLANDIRILAMAYAN TİP RHK: 1 olgu FND-4:1 olgu

RHK: Renal hücreli karsinom; **FND:** Fuhrman nükleer derece.

2000-2008 yılları arasında bölümümüzde tanı almış olan RHK'li vakaların son değerlendirmelerine göre 48'i (%61,5) berrak hücreli RHK'dir. Diğer olguların yoğunluk sırasına göre tanıları şöyle sıralanmıştır; 10 (%12,8) papiller RHK, 10 (%12,8), sınıflandırılmayan RHK, 5 (%6,4) kromofob RHK ve 5 (%6,4) MLK-RHK (Şekil 4).

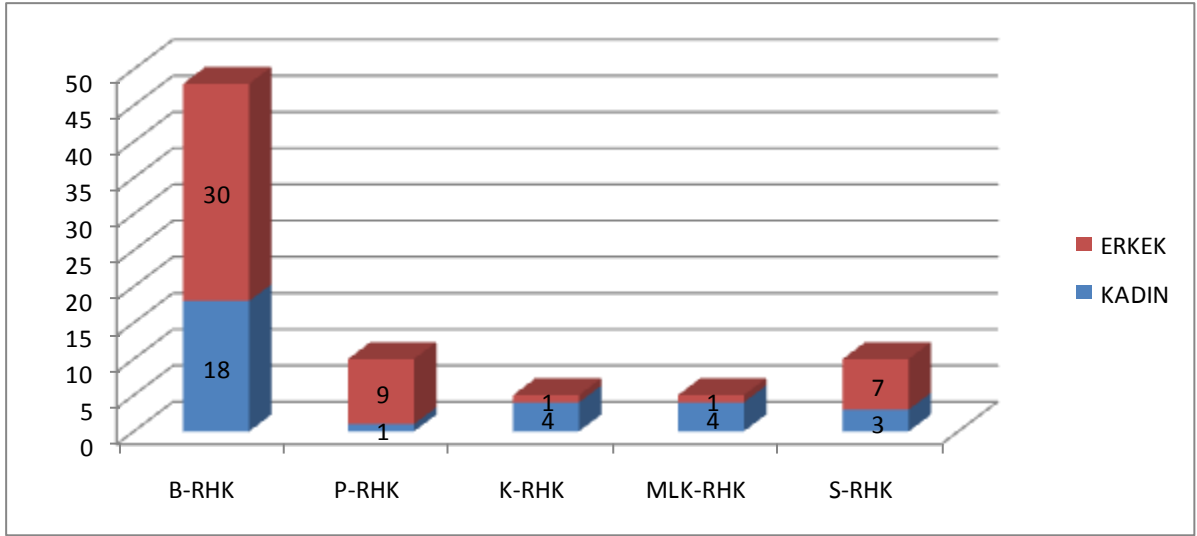


B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom; **K-RHK:** Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom; **S-RHK:** Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom.

Şekil 4. Renal Hücreli Karsinom olgularında alt tip dağılımı histolojik

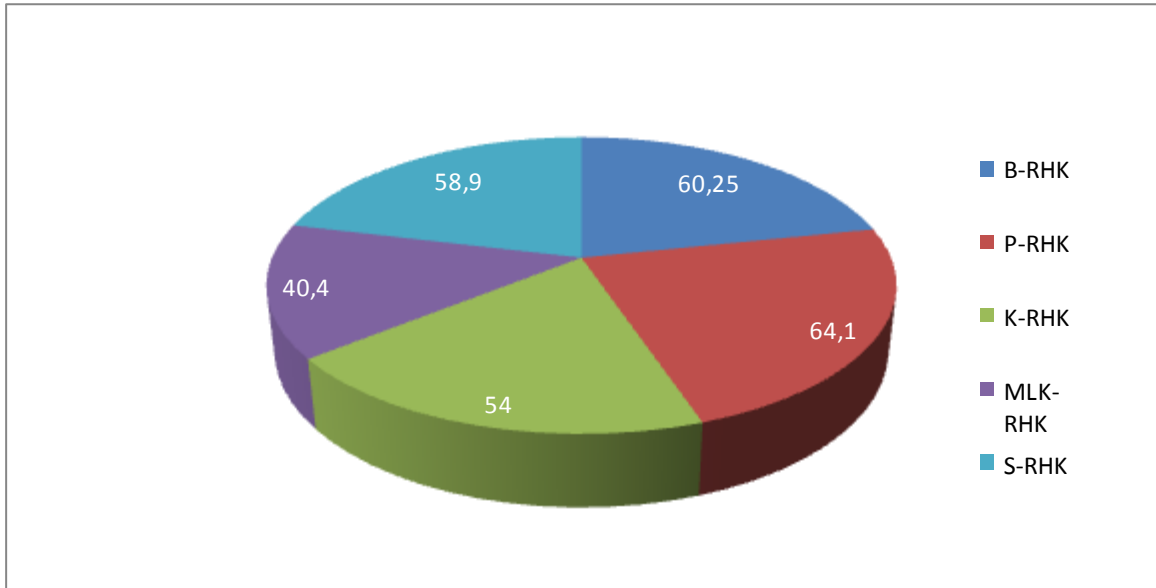
Çalışma grubumuzdaki olgular 50 (%64,1) erkek, 28 (%35,9) kadından oluşmaktadır. Berrak hücreli RHK'lerin 30'u (%62,5) erkek, 18'i (%37,5) kadın, papiller RHK'lerin 9'u (%90) erkek, 1'i (%10) kadın; kromofob RHK'lerin 1'i (%20) erkek, 4'ü (%80) kadın; MLK-RHK'lerin 1'i (%20) erkek, 4'ü (%80) kadın ve sınıflandırılmayan RHK'lerin 7'si (%70) erkek, 3'ü (%30) kadındır (Şekil 5).

Yaş aralığı 26-80 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması berrak hücreli RHK'lerde $60,25 \pm 10,2$; papiller RHK'lerde $64,10 \pm 10,00$; kromofob RHK'lerde $54,00 \pm 17,00$; MLK-RHK'lerde $40,40 \pm 14,20$; sınıflandırılmayan tip RHK'lerde $58,9 \pm 13,70$ dir (Şekil 6).



B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom; **K-RHK:** Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom; **S-RHK:** Sınıflandırılmaya renal hücreli karsinom.

Şekil 5. Renal Hücreli Karsinom olgularında histolojik alt tipler arasında cinsiyet dağılımı



B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom; **K-RHK:** Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom; **S-RHK:** Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom.

Şekil 6. Renal Hücreli Karsinom olgularında histolojik alt tipler arasında yaş ortalaması dağılımı

Tümör olguların 40'ında (%51,3) sağ, 38'inde (%48,7) sol böbrekte lokalizedir.

Çalışmamızda yer alan her bir RHK tipi grubun evre, FND, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon özellikleri yönünden dağılımları Tablo 8’de sunulmaktadır. Olgularımızın histolojik tip alt grupları; 48 berrak hücreli-RHK (%61,5), 10 papiller RHK (%12,8), 5 kromofob RHK (%6,4), 5 MLK-RHK (%6,4), 10 sınıflandırılmayan RHK (%12,8)’den oluşmaktadır. Histolojik tip ile FND, evre, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon arasında, bazı gruplarda çok az sayıda olgu olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak histolojik tip gruplarının FND dağılımlarına bakıldığında berrak hücreli RHK tanılı 48 olgudan 7’si (%14,6) FND-1, 21’i (%43,8) FND-2; 11’i (%23) FND-3 ve 9’u (%18,8) FND-4 idi. Papiller RHK tanılı 10 olgudan 2’si (%20) FND-1, 5’i (%50) FND-2, 3’ü (%30) FND-3 iken FND-4 tümör izlenmedi. Kromofob RHK tanılı 5 olgunun 1’i (%20) FND-1, 4’ü (%80) FND-2 iken, FND-3 ve FND-4 tümör izlenmedi. MLK-RHK tanılı 5 olgunun 4’ü (%80) FND-1, 1’i (%20) FND-2 iken, FND-3 ve FND-4 tümör izlenmedi. Sınıflandırılmayan RHK tanılı 10 olgunun 1’i (%10) FND-2, 6’sı (%60) FND-3 ve 3’ü (%30) FND-4 iken, FND-1 tümör izlenmedi. Berrak hücreli-RHK ile papiller-RHK’de FND gruplarından herhangi birinde yoğunlaşma izlenmez iken kromofob RHK ve MLK-RHK olgularının tümünün FND-2 ve FND-3 oldukları görüldü. Sınıflandırılmayan RHK’lerin ise %90’ı FND-4 idi (Tablo 8).

Histolojik gruplarının evre dağılımları incelendiğinde berrak hücreli RHK’lerin 19’u evre 1 (%39,6), 9’u evre 2 (%18,8), 16’sı evre 3 (%33,3), 4’ü evre 4 (%8,3) idi. Papiller RHK’lerin 4’ü evre 1 (%40), 3’ü evre 2 (%30), 3’ü evre 3 (%30) iken, bu grup içinde evre 4 tümör izlenmedi. Kromofob RHK’lerin 2’si evre 1 (%40), 2’si evre 2 (%40), 1’i evre 3 (%20) iken, bu grup içinde evre 4 tümör izlenmedi. MLK-RHK’lerin 4’ü evre 1 (%80), 1’i evre 2 (%20) iken, bu grupta evre 3 ve evre 4 tümör izlenmedi. Sınıflandırılmayan RHK’lerin 2’si (%20) evre 1, 2’si (%20) evre 2, 6’sı (%60) evre 3 iken, bu grupta evre 4 tümör izlenmedi. Tanı gruplarının çoğunda olgu sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak kromofob RHK’ler ve MLK-RHK’lerin çoğu evre 1 ve 2 iken, sınıflandırılmayan RHK’lerin çoğunun evresi yüksek idi (Tablo 8).

Olguların tümör boyutları değerlendirildiğinde, berrak hücreli RHK’lerin 10’u (%20,8), papiller RKH’ların 2’si (%20), MLK-RHK’lerin 1’i (%20), sınıflandırılmayan RHK’lerin 2’si (%20) 4 cm’den küçüktü. Kromofob RHK’lerde 4 cm’den küçük tümör izlenmedi. Berrak hücreli RHK’lerin 18’i (%37,5), papiller RHK’lerin 3’ü (%30), kromofob RHK’lerin 2’si (%40), MLK-RHK’lerin 3’ü (%60) ≥ 4 cm ve 7 cm’den küçüktü (Tablo 8).

Tablo 8. Renal Hücreli Karsinom olgularında histolojik alt tiplerin Fuhrman Nükleer Derece, evre, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon özelliklerinin karşılaştırılması

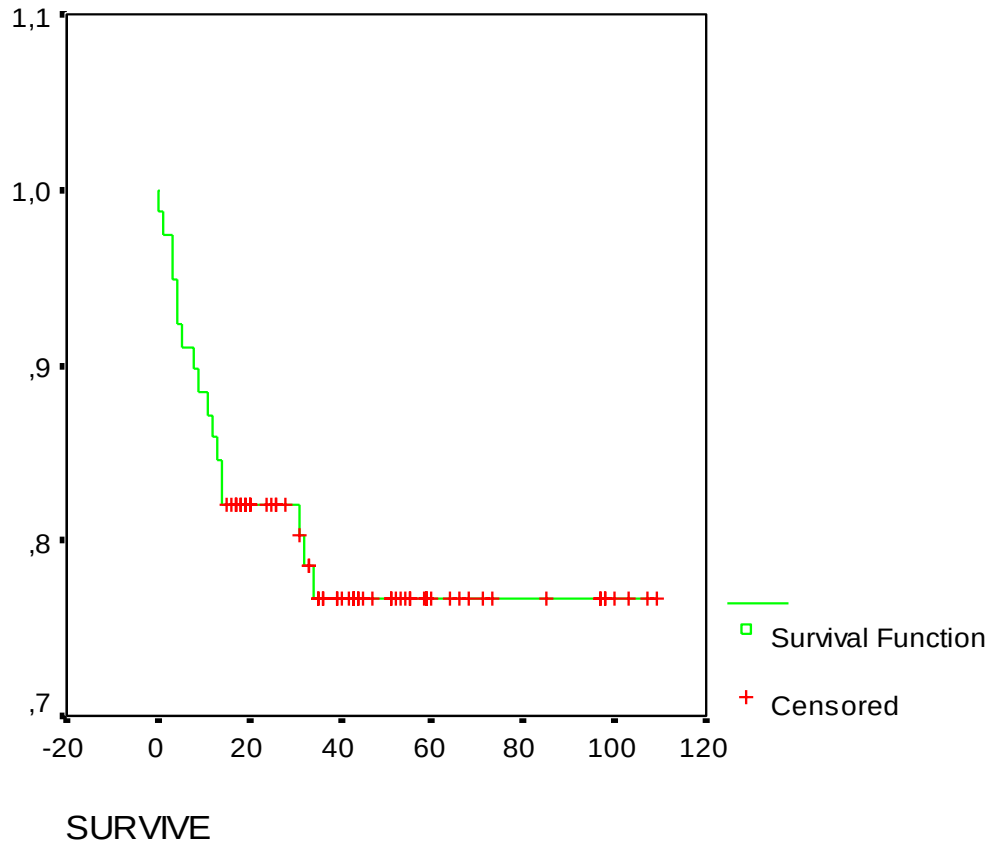
	FND n, %				Evre n, %				Boyut n, %			Sarkomatoid Dif. n, %	
	1	2	3	4	1	2	3	4	<4 cm	≥4-7cm	>7cm	Yok	Var
Berrak RHK (n=48)	7 %14,6	21 %43,8	11 %23	9 %18,8	19 %39,6	9 %18,8	16 %33,3	4 %8,3	10 %20,8	18 %37,5	20 %41,7	40 %83,3	8 %16,7
Papiller RHK (n=10)	2 %20	5 %50	3 %30	0 %0	4 %40	3 %30	3 %30	0 %0	2 %20	3 %30	5 %50	10 %100	0 %0
Kromofob RHK (n=5)	1 %20	4 %80	0 %0	0 %0	2 %40	2 %40	1 %20	0 %0	0 %0	2 %40	3 %60	5 %100	0 %0
MLK-RHK (n=10)	4 %80	1 %20	0 %0	0 %0	4 %80	1 %20	0 %0	0 %0	1 %20	3 %60	1 %20	5 %100	0 %0
Sınıflandırılmayan (n=10)	0 %0	1 %10	6 %60	3 %30	2 %20	2 %20	6 %60	0 %0	2 %20	3 %30	5 %50	7 %70	3 %30
Toplam (n=78)	14 %18	32 %41	20 %26	12 %15	31 %40	17 %22	26 %33	4 %5	15 %19	29 %37	34 %44	67 %86	11 %14

FND: Fuhrman Nükleer Derece **B-RHK:** Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom; **K-RHK:** Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom; **S-RHK:** Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom; **Dif.:** Diferansiyasyon.

Berrak hücreli RHK'lerin 20'si (% 41,7), papiller RHK'lerin 5'i (%50), kromofob RHK'lerin 1'i (% 20), MLK-RHK'lerin 1'i (%20) ve sınıflandırılmayan RHK'lerin 5'i (%50) 7 cm'den büyüktü (Tablo 8). Tanı gruplarının çoğunda olgu sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Histolojik tip ile tümör boyutları kıyaslandığında herhangi bir grupta yoğunlaşma izlenmedi.

Berrak hücreli RHK'lerin 8'i (%16,7), sınıflandırılmayan RHK'lerin 3'ü (%30) sarkomatoid diferansiyasyon göstermekte iken, papiller RHK, kromofob RHK ve MLK-RHK'lerin hiçbirinde bu bulgu görülmedi (Tablo 8).

Olgularımızın 61'inin halen hayatta olduğu belirlendi. Tüm RHK'ler için sağkalım oranları değerlendirildiğinde genel sağkalım oranı %78,21, ortalama sağkalım süresi 86,6 ay idi ($86,59 \pm 4,8$) (%95 GA 77,18 – 96,01) (Şekil 7).

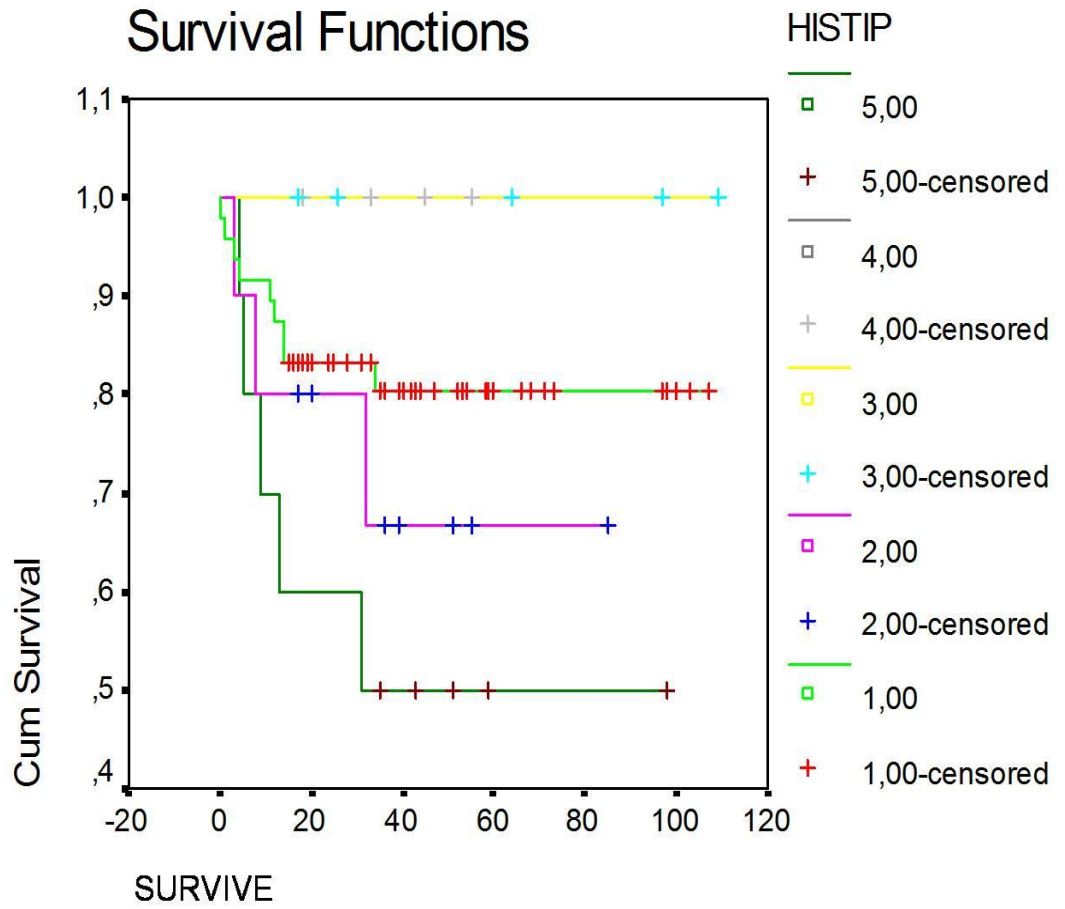


Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay).

Şekil 7. Renal hücreli karsinom olgularımızda sağkalım olasılıkları

Olgularımızdaki histolojik tip gruplarının sağkalım oranları değerlendirildiğinde berrak hücreli RHK'lerde sağkalım oranı % 81,25, ortalama sağkalım süresi ise 88,14 aydı.

Papiller RHK'lerde sağkalım oranı %70, ortalama sağkalım süresi ise 62,03 ay idi. Kromofob RHK ve MLK-RHK olgularımızın tümü hayatta idi. Sınıflandırılmayan RHK'lerde sağkalım oranı %50, ortalama sağkalım süresi ise 55,2 aydı. Kromofob RHK ve MLK-RHK olguları dışlandığında en uzun sağkalım süresi ve en yüksek sağkalım oranı berrak hücreli RHK'lerde idi (Şekil 8). Sınıflandırılmayan RHK'lerde ise hem sağkalım oranı hem de ortalama sağkalım süresi kısa idi. Ancak istatistiksel olarak histolojik tiplere göre sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p=0,109$) (Tablo 9).



HIS TIP: Histolojik tip; **1:** Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **2:** Papiller renal hücreli karsinom; **3:** Kromofob RHK; **4:** MLK-RHK; **5:** Sınıflandırılmayan RHK; **Cum Survival:** Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay).

Şekil 8. Renal hücreli karsinom olgularında histolojik tiplerin sağkalım olasılıkları

Tablo 9. Renal hücreli karsinom olgularında histolojik alt tiplerin sağkalım oran ve süreleri

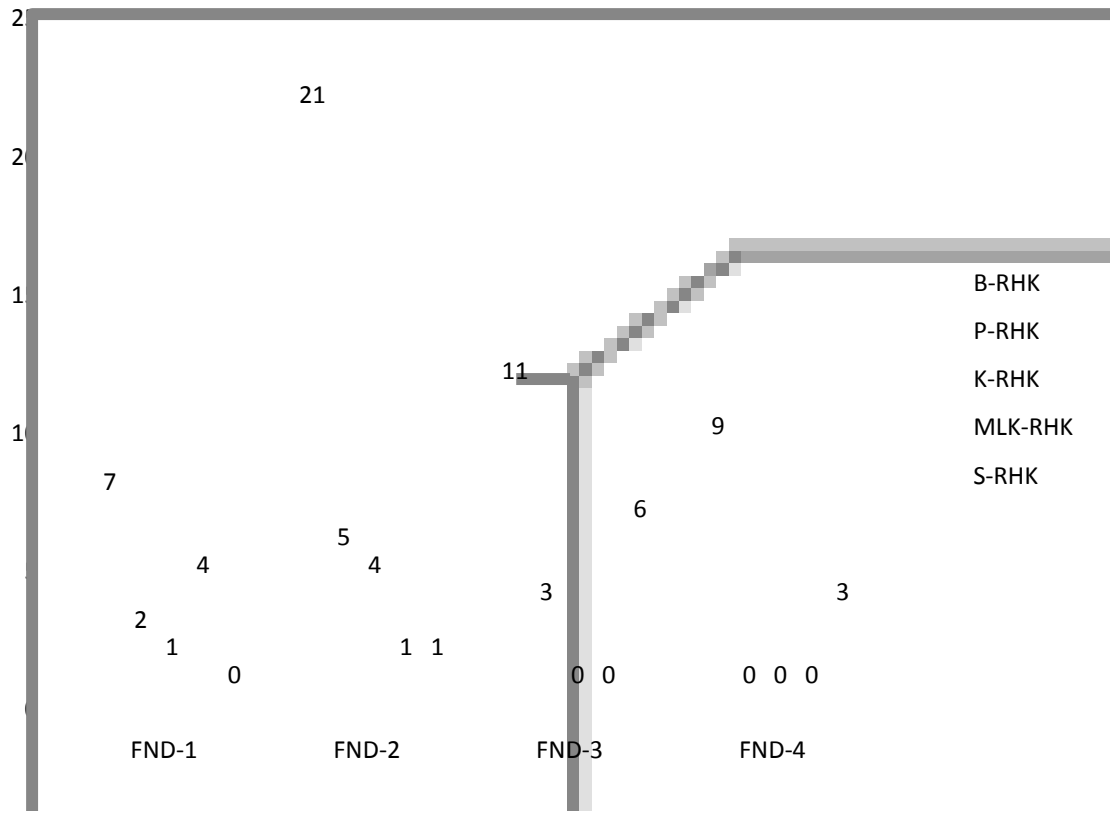
	Sağkalım oranı	Ortalama sağkalım süresi
B-RHK	%81,25	88,14 ay
P-RHK	%70,0	62,03 ay
K-RHK*	%100	62,8 ay (Tümü hayatta)
MLK-RHK*	%100	35,4 ay (Tümü hayatta)
S-RHK	%50,0	55,2 ay

B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom; **K-RHK:** Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom; **S-RHK:** Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom.

*K-RHK ve MLK-RHK gruplarındaki tüm olgular hayatta olduğundan analiz yapılmadı.

Kaplan-Meier Sağkalım Analizi, p =0,109.

Çalışmamızdaki 78 olgunun 14'ü (%18) FND-1; 32'si (%41,0) FND-2; 20'si (%26) FND-3; 12'si (%15) FND-4 idi. FND-1 tümörlerin 7'si (%50) berrak hücreli RHK, 2'si (%14,3) papiller RHK, 1'i (%7,1) kromofob RHK, 4'ü (%28,6) MLK-RHK iken bu derece grubunda sınıflandırılmayan tip RHK izlenmedi. FND-2 tümörlerin 21'i (%65,6) berrak hücreli RHK, 5'i (%15,6) papiller RHK, 4'ü (%12,5) kromofob RHK, 1'i (%3,1) MLK-RHK ve 1'i (%3,1) sınıflandırılmayan RHK idi. FND-3 tümörlerin 11'i (%55) berrak hücreli RHK, 3'ü (%15) papiller RHK, 6'sı (%30) sınıflandırılmayan tip RHK iken bu grupta kromofob RHK ve MLK-RHK izlenmedi. FND-4 tümörlerin 9'u (%75) berrak hücreli RHK, 3'ü (%25) sınıflandırılmayan RHK iken, bu grupta papiller RHK, kromofob RHK ve MLK-RHK izlenmedi (Şekil 9).



B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom;
K-RHK: Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom;
S-RHK: Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom; **FND:** Fuhrman nükleer derece.

Şekil 9. Renal hücreli karsinom olgularında Fuhrman nükleer derece grupları içinde histolojik alt tiplerin dağılımı

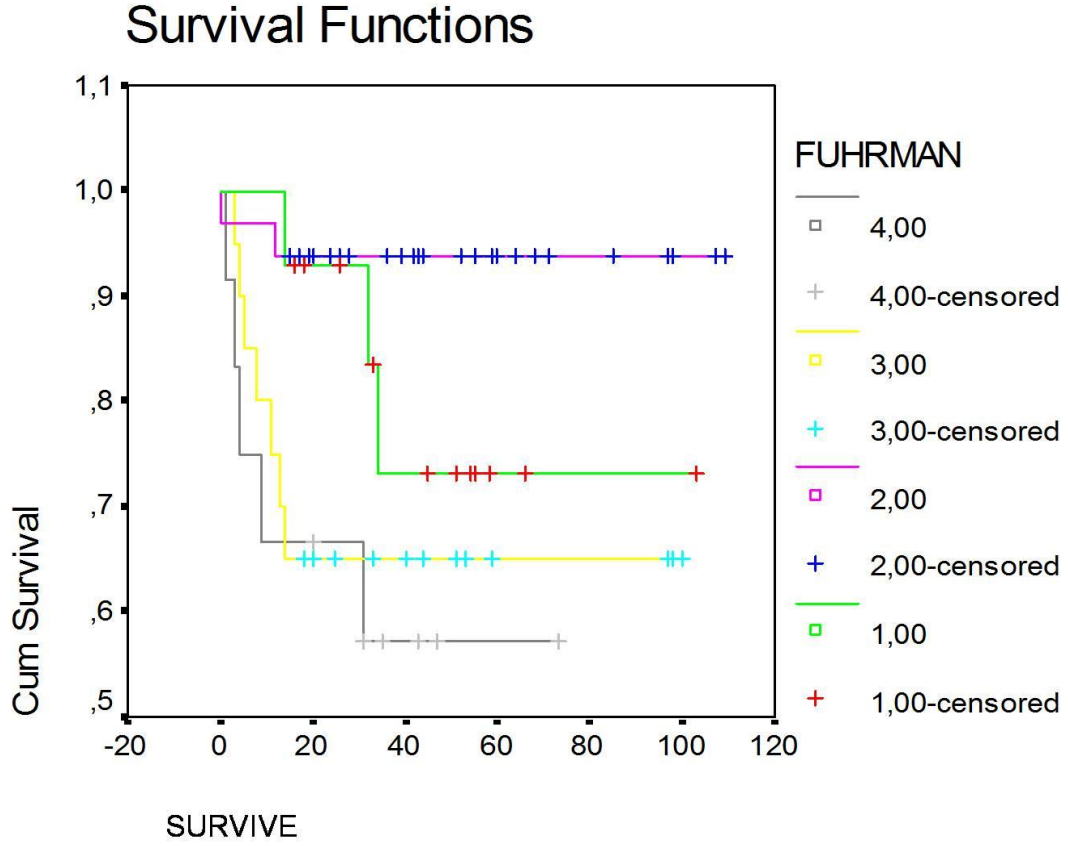
Fuhrman Nükleer Derece ile histolojik tip, evre, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon arasında bazı gruplarda çok az sayıda olgu olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak özellikle FND'si yüksek tümörlerde evre de yüksekti. Örneğin FND- 1 tümörlerin %50' si evre 1 iken, FND-4 tümörlerin %58'i evre 3, %17 si evre 4 idi. FND-4 tümörlerin %92'sinin çapının 7 cm'den büyük olması dikkat çekiciydi. Diğer FND gruplarında boyut olarak belirgin bir fark izlenmedi. Dikkat çekici şekilde sarkomatoid diferansiyasyon düşük FND'li tümörlerde görülmedi. Sarkomatoid diferansiyasyon FND-1 tümörlerin hiçbirinde izlenmezken, FND-2 olan 32 tümörün sadece 1'inde mevcuttu. FND-4 tümörlerin %58,3'ünde sarkomatoid diferansiyasyon mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10. Renal hücreli harsinom olgularında Fuhrman Nükleer Derece ile evre, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon karşılaştırılması

	EVRE				BOYUT			SARKOMATOİD DİF.	
	n,%				n,%			n,%	
	1	2	3	4	1	2	3	Yok	Var
FND-1 (%18)	7 %50	4 %29	2 %14	1 %7	3 %21	6 %43	5 %36	14 %100	0 %0
FND-2 (%41)	19 %59	6 %19	6 %19	1 %3	9 %28	14 %44	9 %28	31 %97	1 %3
FND-3 (%26)	5 %25	4 %20	11 %55	0 %0	3 %15	8 %40	9 %45	17 %85	3 %15
FND-4 (%15)	0 %0	3 %25	7 %58	2 %17	0 %0	1 %8	11 %92	5 %42	7 %58
TOPLAM	31 %40	17 %22	26 %33	4 %5	15 %19	29 %37	34 %44	67 %86	11 %14

FND: Fuhrman Nükleer Derece; **DİF.:** diferansiyasyon.

FND'ler ile sağkalım oranları kıyaslandığında FND derecesi arttıkça sağkalım oranı ve sağkalım süreleri de azalmakta idi. FND'e göre sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,021$);(Şekil 10, Tablo 11).



Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay).

1: FND-1; 2: FND-2; 3: FND-3; 4: FND-4.

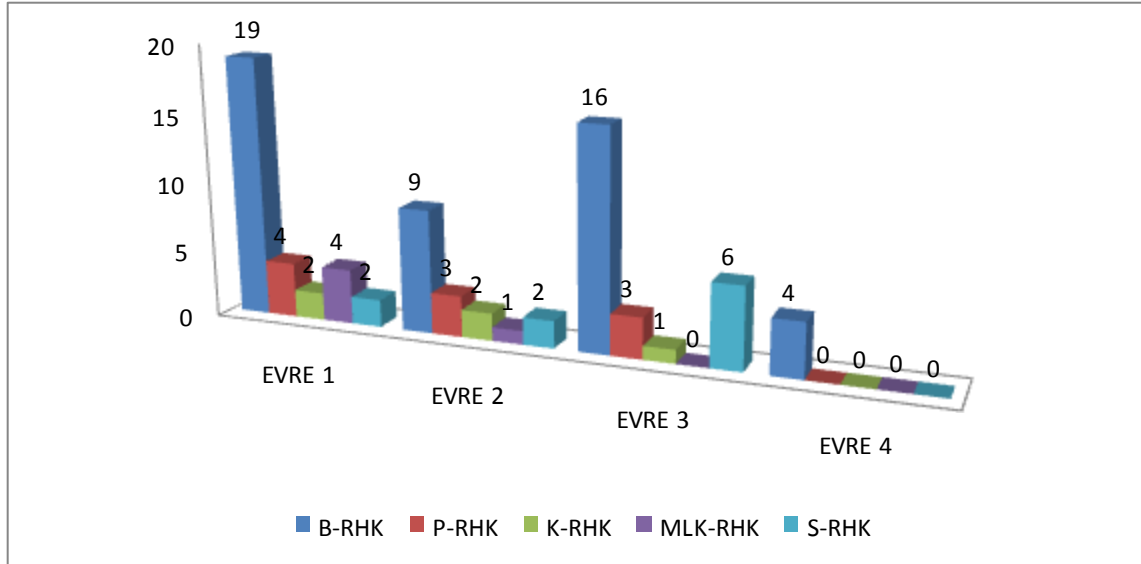
Şekil 10. Renal hücreli karsinom olgularında Fuhrman Nükleer Derece gruplarının sağkalım olasılıkları

Tablo 11. Renal hücreli karsinom olgularında Fuhrman Nükleer Derece gruplarında sağkalım oran ve süreleri

FND	Sağkalım oranı	Ortalama sağkalım süresi
1	%78,57	82,84 ay
2	%93,75	102,56 ay
3	%65,00	67,90 ay
4	%58,33	46,08 ay

FND: Fuhrman Nükleer Derece; Kaplan-Meier Sağkalım Analizi, $p=0,021$.

Çalışmamızdaki 78 adet olgunun 13'ü Evre 1a (%16,68); 18'i Evre 1b (23,07), 17'si Evre 2 (%21,9), 15'i Evre 3a (%19,23); 11'i Evre 3b (%14,10); 4'ü Evre 4 (%5,12) idi. Ancak istatistiksel olarak karşılaştırma yapılabilmesi için evre grupları kendi içinde birleştirilerek evre 1, 2, 3 ve 4 olarak yeniden sınıflandırıldı (Şekil 11).



B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom;
K-RHK: Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom;
S-RHK: Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom.

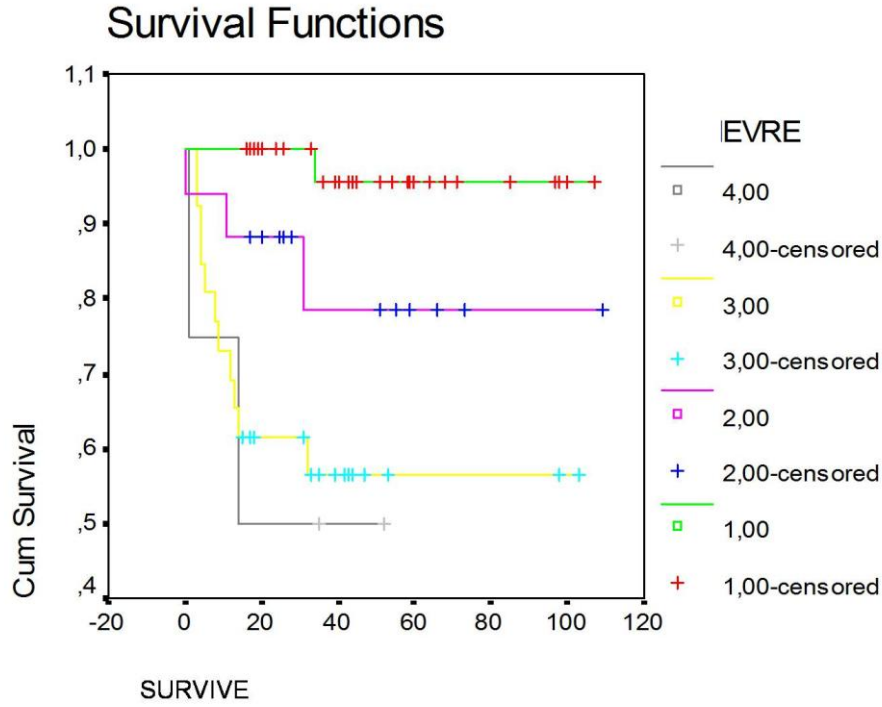
Şekil 11. Renal hücreli karsinom olgularında evre gruplarında histolojik tiplerin dağılımı

Evre ile histolojik tip, FND, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon arasında bazı gruplarda olgu sayısı çok az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Ancak tümör evreleriyle FND'ler kıyaslandığında, ileri evre tümörlerin FND'lerinin de yüksek olduğu görüldü. Evre 1 tümörlerinin çoğunun FND'si düşük (%22,6 FND-1, % 61,3 FND-2) iken, evre 4 tümörlerin FND'si yüksekti (%50 FND-4). Tümör evreleriyle tümör boyutları kıyaslandığında evre arttıkça boyutta da artış görüldü. Evre 1 vakaların %41,9'unda tümör boyutu 4 cm'den küçük, % 58,1'inde ≥ 4 cm ve 7 cm'den küçük iken, 7 cm'den büyük tümör izlenmedi. Evre 2'den itibaren tümör boyutları da artış göstermekte idi. Evre 4 tümörlerin ise tümü 4 cm'den büyük olup bunların %50'si 7 cm'den büyüktü. Tümör evreleriyle sarkomatoid diferansiyasyon varlığı kıyaslandığında ileri evre tümörlerde bu bulgunun daha fazla görüldüğü tespit edildi. Evre 1 tümörlerin hiçbirisi sarkomatoid diferansiyasyon göstermez iken, Evre 4 tümörlerin % 50'sinde bu bulgu mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Renal hücreli karsinom olgularında evre gruplarında Fuhrman Nükleer Derece, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon özelliklerinin dağılımı

	FUHRMAN NÜKLEER DERECE				BOYUT			SARKOMATOİD DİFERANSİYASYON	
	n,%				n,%			n,%	
	1	2	3	4	<4 cm	≥4-7 cm	>7 cm	VAR	YOK
EVRE 1 (%40)	7 %22,6	19 %61,3	5 %16,2	0 %0	13 %41,9	18 %58,1	0 %0	0 %0	31 %100
EVRE 2 (%22)	4 %23,5	6 %35,4	4 %23,5	3 %17,6	1 %5,9	0 %0	16 %94,1	2 %11,8	15 %88,2
EVRE 3 (%33)	2 %7,7	6 %23,1	11 %42,3	7 %26,9	1 %3,8	9 %34,8	16 %61,5	7 %26,9	19 %73,1
EVRE 4 (%5)	1 %25	1 %25	0 %0	2 %50	0 %0	2 %50	2 %50	2 %50	2 %50
TOPLAM	14 %17,9	32 %41,1	20 %25,6	12 %15,4	15 %19,2	29 %37,2	34 43,6	11 %14,1	67 %85,9

Evre grupları ile sağkalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri kıyaslandığında evre arttıkça bu değerlerin azaldığı görüldü. Patolojik evrelerin sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.001$) (Şekil 12, Tablo 13).



Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay),
1: Evre 1, 2: Evre 2, 3: Evre 3, 4: Evre 4.

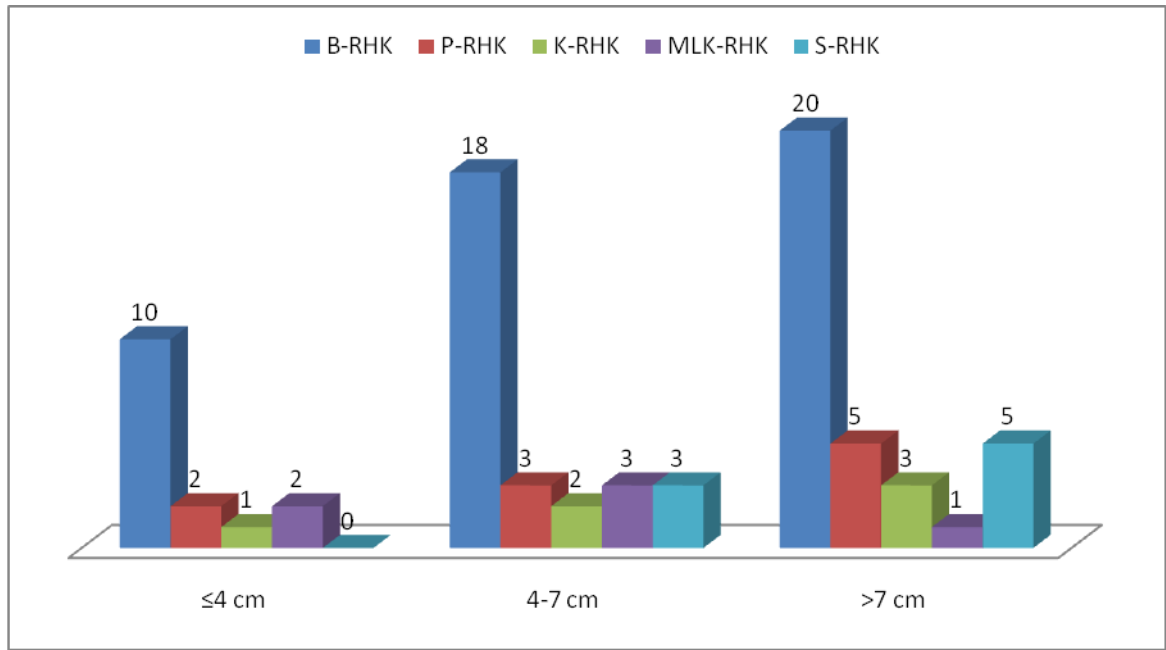
Şekil 12. Renal hücreli karsinom olguları evre gruplarında sağkalım olasılıkları

Tablo 13. Renal hücreli karsinom olguları evre gruplarında sağkalım oran ve süreleri

Evre	Sağkalım oranı (%)	Ortalama sağkalım süresi (ay)
1	96,77	103,68
2	82,35	89,18
3	57,69	62,63
4	29,75	29,75

Kaplan-Meier Sağkalım Analizi, $p=0,001$.

Olgularımız tümör boyutu yönünden değerlendirilirken çalışma grubumuzdaki 15 olgunun 0-4 cm arası (%19,2), 29 olgunun ≥ 4 cm ve 7 cm'den küçük (%37,2), 34 olgunun ise 7 cm ve üzeri bir boyutta (%43,6) olduğu tespit edildi. Histolojik tipler arası tümör boyutu dağılımına bakıldığında berrak hücreli RHK'lerin 10'u (%20,8), papiller RHK'lerin 2'si (%20), MLK-RHK'lerin 1'i (%20), sınıflandırılmayan RHK'lerin 2'si (%20) 4cm'den küçüktü. Kromofob RHK'lerde 4 cm'den küçük tümör izlenmedi. Berrak hücreli RHK'lerin 18'i (%18), papiller RHK'lerin 3'ü (%30), kromofob RHK'lerin 2'si (%40), MLK-RHK'lerin 3'ü (%60), sınıflandırılmayan RHK'lerin 3'ü (%30) 4-7 cm aralığında idi. Berrak hücreli RHK'lerin 20'si (%41,7), papiller RHK'lerin 5'i (%50), kromofob RHK'lerin 3'ü (%60), MLK-RHK'lerin 1'i (%20), sınıflandırılmayan RHK'lerin 5'i (%50) 7 cm'den büyüktü (Şekil 13,Tablo 8).



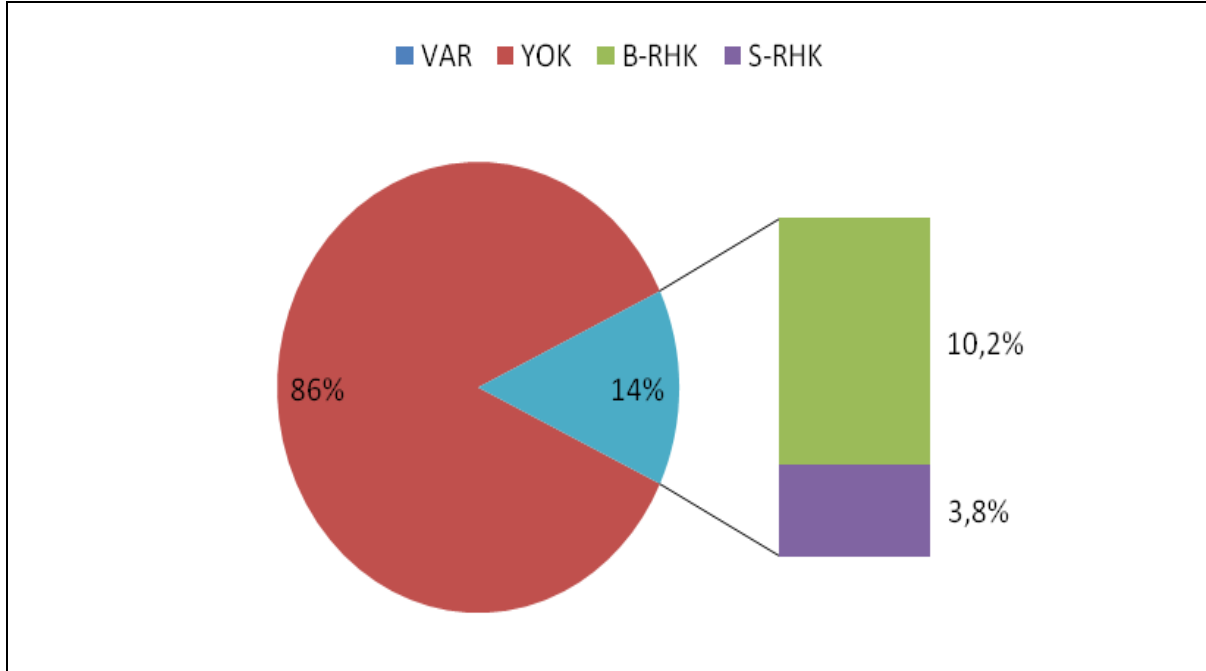
B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **P-RHK:** Papiller renal hücreli karsinom;
K-RHK: Kromofob renal hücreli karsinom; **MLK-RHK:** Multiloküle kistik renal hücreli karsinom;
S-RHK: Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom.

Şekil 13. Renal hücreli karsinom olguları histolojik alt tip gruplarında tümör boyutu dağılımı

Tümör boyutu ile histolojik tip, FND, evre ve sarkomatoid diferansiyasyon bazı gruplarda olgu sayısı çok az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Tümör boyutu ile histolojik tip, evre ve derece arasındaki ilişkiye ait bulgular yukarıda sunulmuştur.

Sarkomatoid diferansiyasyon büyük boyutlu tümörlerde daha sık görüldü. Bu bulgu 4 cm'den küçük tümörlerin hiçbirinde görülmezken, 7 cm'den büyük tümörlerde %26,5 oranında izlendi. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörlerin %81,8'i 7 cm'den büyüktü.

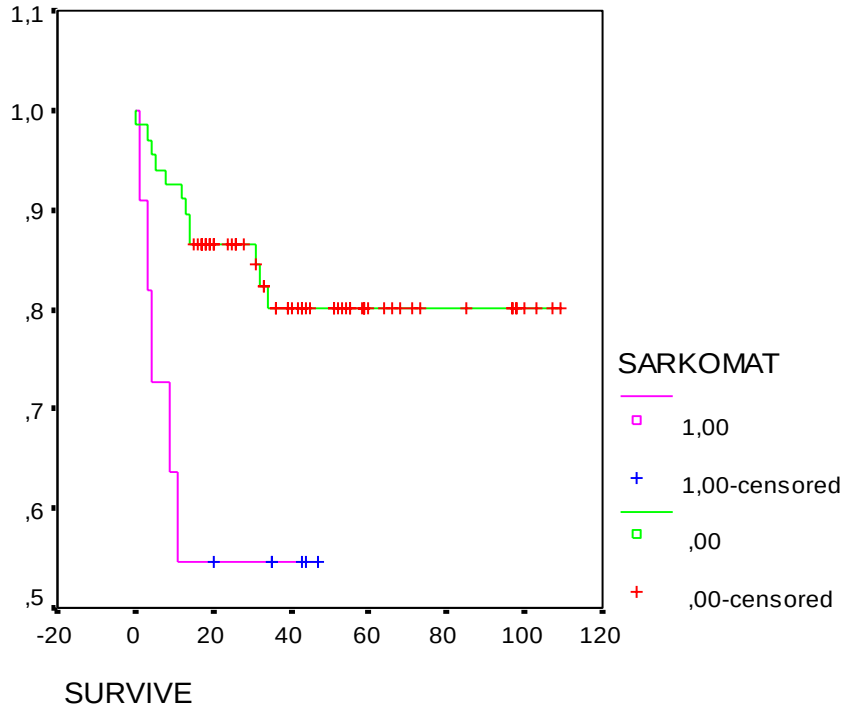
Sarkomatoid diferansiyasyon 78 RHK olgusundan 11'inde (%14) görülmüş olup bunlardan 8'i (%72,7) berrak hücreli RHK, 3'ü (%27,3) sınıflandırılmayan tip RHK dir (Şekil 14). Diğer tümör tiplerinde sarkomatoid diferansiyasyon izlenmedi.



B-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; **S-RHK:** Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom.

Şekil 14. Renal hücreli karsinom olgularında sarkomatoid diferansiyasyonun histolojik alt tiplerde dağılımı

Sarkomatoid diferansiyasyonun histolojik tip, evre, FND ve tümör boyutu ile ilişkisine ait bulgular daha önce belirtilmiştir. Bu bulgunun sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olgularda sağkalım oranları %54,55 ve sağkalım süreleri 28,18 ay iken diğer olgularda sağkalım oranları %82,09 ve sağkalım süreleri 90,5 aydır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p= 0,018**) (Şekil 15, Tablo 14).



Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay)
SARKOMAT: sarkomatoid diferansiyasyon, **0:**YOK, **1:** VAR.

Şekil 15. Renal hücreli karsinom olgularında sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olguların sağkalım olasılıkları

Tablo 14. Renal hücreli karsinom olgularında sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olguların sağkalım oran ve süreleri

Sarkomatoid dif.	Sağkalım oranı (%)	Ortalama sağkalım süresi (ay)
YOK	82,09	90,50
VAR	54,55	28,18

Kaplan-Meier Sağkalım Analizi, **p =0,018.**

Olgular ayrıca perinefrik yağlı doku invazyonu, Gerota fasya invazyonu, renal ven invazyonu, sarkomatoid diferansiyasyon açısından da değerlendirildi. Perinefrik yağlı doku invazyonu 78 RHK olgusundan 24'ünde (%30,8) görülmüş olup bunlardan 16'sı (%20,51) berrak hücreli RHK, 2'si (%2,6) papiller RHK, 1'i (%1,28) kromofob RHK, 5'i (%6,41)

sınıflandırılmayan RHK idi. MLK-RHK tanılı olguların hiçbirinde perinefrik yağlı doku invazyonu izlenmedi. Gerota fasyası invazyonu toplam 5 olguda (%6,4) görülmüş olup bunların tümü berrak hücreli RHK idi. Bu oran tüm vakaların %6,4'ü, berrak hücreli RHK'lerin ise %10,4 idi. Renal ven invazyonu toplam 12 olguda (%15,4) görülmüş olup bunlardan 8'i berrak hücreli RHK, 1'i papiller RHK, 3'ü sınıflandırılmayan tip RHK idi. Kromofob RHK ve MLK-RHK'lerde renal ven invazyonu izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Renal hücreli karsinom olguları histolojik alt tiplerinde perinefrik yağlı doku, renal ven ve Gerota fasya invazyon dağılımları

HİSTOLOJİK TİP	Perinefrik Yağlı Doku İnvazyonu		Gerato Fasyası Tutulumu		Renal Ven İnvazyonu	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Berrak	16	32	5	43	8	40
Papiller	2	8	0	10	1	9
Kromofob	1	4	0	5	0	5
Multi loküle kistik	0	5	0	5	0	5
Sınıflandırılmayan	5	5	0	10	3	7
TOPLAM	24	54	5	73	12	66

İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Çalışmamıza aldığımız 78 olgunun 14'ü (%17,9) HIF-1 α antikoruna pozitif nükleer reaksiyon verdi. Bunların yedisinde (%8,9) hem sitoplazmik hem de nükleer boyanma mevcuttu. Ondokuz olguda (%24,3) ise sadece sitoplazmik boyanma izlendi. HIF-1 α antikoruna nükleer reaksiyon veren bir immunohistokimyasal belirleyici olduğundan çalışmamızda sadece nükleer reaksiyon veren olgular pozitif olarak kabul edildi. HIF-1 α ile nükleer pozitiflik gösteren 14 olgunun 8'i berrak hücreli RHK (%57,2), 4'ü papiller RHK (%28,6), 1'i kromofob RHK (%7,1) ve 1'i MLK-RHK (%7,1) idi. Sınıflandırılmayan RHK'lerden hiçbirinde HIF-1 α pozitifliği izlenmedi. Berrak hücreli RHK'lerde %16,7 (8/48), papiller RHK'lerde %40 (4/10), kromofob RHK'lerde %20 (1/5), MLK-RHK'lerde %20 (1/5) oranında HIF-1 α pozitifliği saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Renal hücreli karsinom olguları histolojik alt tiplerinde HIF-1 α , HIF-2 α ve p53 boyanma oranları

HİSTOLOJİK TİP	HIF-1 α (+) (n, %)	HIF-2 α (+) (n, %)	p53 (+) (n, %)
Berrak hücreli	8 (%57,2)	10 (%43,5)	4 (%50)
Papiller	4 (%28,6)	4 (%17,5)	2 (%25)
Kromofob	1 (%7,1)	3 (%13)	1 (%12,5)
Multi loküle kistik	1 (%7,1)	1 (%4,3)	0 (%0)
Sınıflandırılmayan	0 (%0)	5 (%22)	1 (%12,5)
TOPLAM	14 (%17,9)	23 (%29,5)	8 (%10,3)

HIF-1 α boyanan olguların 7'sinde FND-1 (%50), 7'sinde ise FND-2 (%50) iken FND-3 ve FND-4 olgularda HIF-1 α pozitifliği izlenmedi (Tablo 17). HIF-1 α pozitif olgular evre olarak değerlendirildiğinde bu olguların 5'i evre 1 (%40), 4'ü evre 2 (26,7), 5'i evre 3 (%33,3) iken, evre 4 tümörlerin hiçbirinde pozitif reaksiyon izlenmedi (Tablo 18). Boyut olarak 1'i (%7,1), 4 cm'den küçük 6'sı (%42,9) $\geq$ 4 cm ve 7 cm'den küçük, 7'si (%50) 7 cm'den büyüktür. HIF-1 α pozitif olguların hiçbirinde sarkomatoid diferansiyasyon izlenmedi.

Tablo 17. HIF-1 α , HIF-2 α ve p53 pozitif renal hücreli karsinom olgularında Fuhrman Nükleer Derece dağılımı

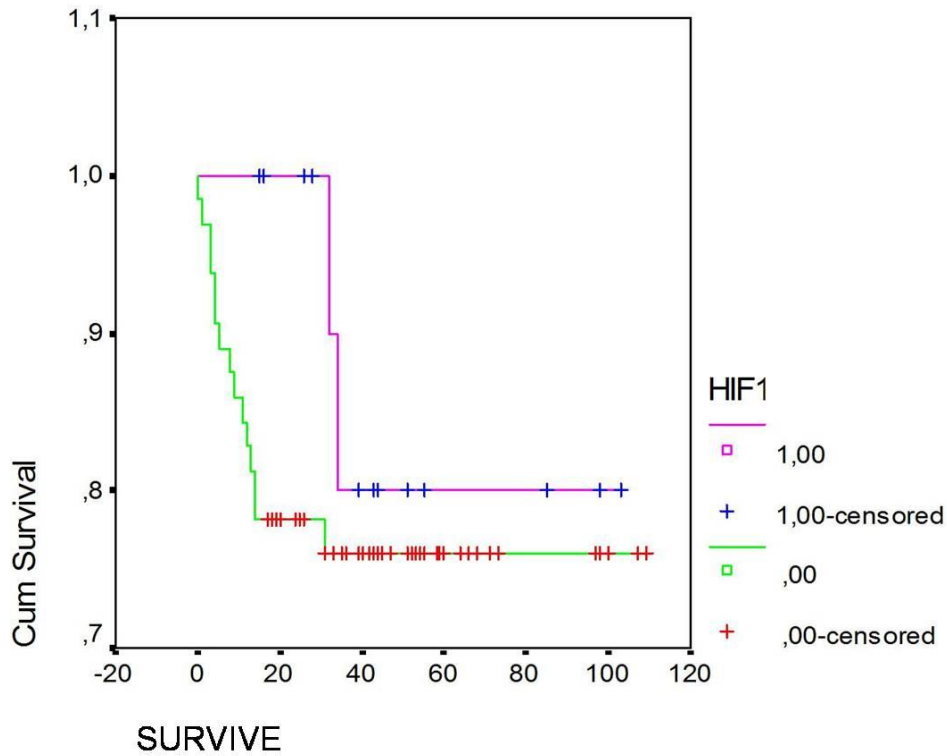
	FND-1 (n, %)	FND-2 (n, %)	FND-3 (n, %)	FND-4 (n, %)	TOPLAM
HIF-1 α (+)	7 (%50)	7 (%50)	0	0	14
HIF-2 α (+)	4 (%17,5)	12 (%52,2)	4 (%17,5)	3 (%13)	23
p53 (+)	0	4 (%50)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	8

FND: Fuhrman Nükleer derece.

Tablo 18. HIF-1 α , HIF-2 α ve p53 pozitif Renal Hücreli Karsinom olgularında evre dağılımı

	EVRE 1 (n, %)	EVRE 2 (n, %)	EVRE-3 (n, %)	EVRE-4 (n, %)	TOPLAM
HIF-1 α (+)	5 (%40)	4 (%26,7)	5 (%33,3)	0 (%0)	14
HIF-2 α (+)	11 (%47,8)	7 (%30,4)	5 (%21,7)	0 (%0)	23
p53 (+)	4 (%50)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	0 (%0)	8

HIF-1 α pozitifliği ile histolojik tip, FND ve evre arasında grupların çoğunda olgu sayısı düşük olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak çalışmamızda HIF-1 α pozitif olgular daha çok berrak hücreli RHK ve papiller RHK'lerdi. Diğer 3 tanı grubunda bu oran daha düşüktü. FND açısından değerlendirildiğinde FND'si düşük olgularda HIF-1 α pozitifliğinin daha fazla olduğu görüldü. Özellikle FND-1 ve FND-2 gruplarda HIF-1 α yoğunluğunun fazla olması dikkat çekici idi. FND-4 tümörlerin hiçbirinde HIF-1 α pozitifliği izlenmedi. Evre grupları ile HIF-1 α pozitif olgular kıyaslandığında evreler arasında belirgin bir fark görülmemekle birlikte evre 4 tümörlerin hiçbirinde HIF-1 α pozitifliği izlenmedi. HIF-1 α pozitifliği gösteren olguların hiçbirinde sarkomatoid diferansiyasyon görülmedi ($p=0,079$). Tümör boyutu arttıkça HIF-1 α pozitifliği artmakta idi ama bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,610$). HIF-1 α pozitif olgularda sağkalım oranı %85,71 ve ortalama sağkalım süresi 89 ay iken negatif olgularda sağkalım oranı %76,56 ve ortalama sağkalım süresi 85,09 ay idi (Şekil 16). HIF-1 α pozitif olguların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri daha uzundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,397$).



Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay),
1: HIF-1 α pozitif, **0:** HIF-1 α negatif.

Şekil 16. Renal hücreli karsinom olgularında HIF-1 α pozitif olguların sağkalım olasılıkları

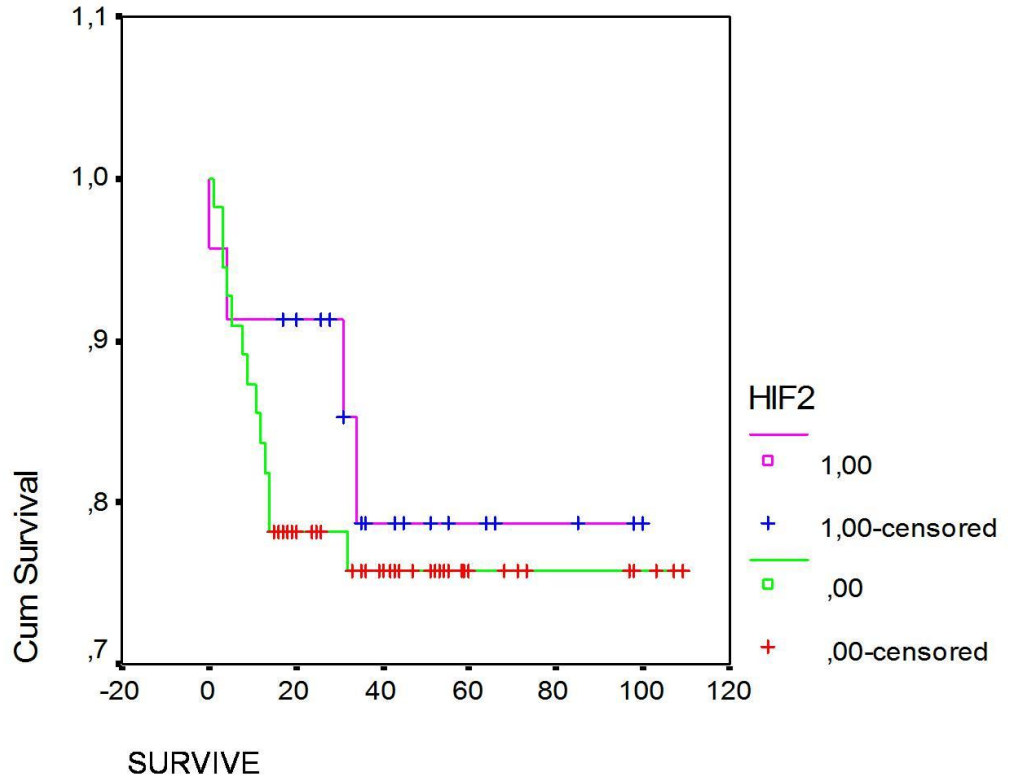
Olgularımızın toplam 23'ünde (%29,4) HIF-2 α antikoru ile pozitif nükleer ve sitoplazmik boyanma görüldü. Bu olguların 10'u (%43,5) berrak hücreli RHK, 4'ü (%17,4) papiller RHK, 3'ü (%13) kromofob RHK, 1'i (%4,3) MLK-RHK ve 5'i (%21,7) sınıflandırılmayan tip RHK idi. Berrak hücreli RHK'lerde 10/48 (%20,8), papiller RHK'lerde 4/10 (%40), kromofob RHK'lerde 3/5 (%60), MLK-RHK'lerde 1/5 (%25) ve sınıflandırılmayan tip RHK'lerde 5/10 (%50) oranında pozitif boyanma mevcuttu (Tablo 16).

HIF-2 α pozitif olguların 4'ünde FND-1(%17,4), 12 sinde ise FND-2 (%52,2) , 4'ünde FND-3 (%17,4) ,3'ünde FND-4 (%13) idi (Tablo 17). Bu olguların 11'i evre 1 (%47,8), 7'si evre 2 (%30,4), 5'i evre 3 (%21,7) iken, evre 4 tümörlerin hiçbirinde pozitif reaksiyon izlenmedi (Tablo 18). Boyut olarak 4'ü 4 cm'den küçük (%17,4), 8'i (%34,8), ≥ 4 cm ve 7 cm'den küçük, 11'i 7 cm'den büyüktü (%47,8). HIF-2 α pozitif olguların 3'ünde (%13) sarkomatoid diferansiyasyon izlenirken, 20'sinde (%87) izlenmedi.

Bazı gruplarda çok az sayıda olgu olduğundan HIF-2 α pozitifliği ile histolojik tip, FND ve evre arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak HIF-2 α pozitif olguların histolojik tipler arasındaki dağılımına bakıldığında çoğunluğu berrak hücreli RHK oluşturur iken, diğer 4 tanı grubunda pozitiflik oranları düşük ve birbirine yakındı. Berrak hücreli RHK lerin %20,8'i (10/48), papiller RHK'lerin %40 (4/10), kromofob RHK'lerde %60 (3/5), MLK-RHK'lerin %20 (1/5) ve sınıflandırılmayan tip RHK'lerde %50 (5/10) oranında HIF-2 α pozitifliği mevcuttu. HIF-2 α pozitif olgular FND ile kıyaslandığında gruplardan herhangi birinde yoğunlaşma izlenmedi.

Evreler açısından bakıldığında HIF-2 α boyanan olguların evrelerinin düşük olduğu görüldü. Evre 1 ve evre 2'de bir yoğunlaşma olduğu dikkat çekici idi. Tümör boyutları arttıkça HIF-2 α boyanma oranları artış göstermekteydi, ama bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olgularda HIF-2 α pozitifliği düşük oranda saptandı (p=0,863).

HIF-2 α pozitif olgularda sağkalım oranı (%82,61) ve ortalama sağkalım süresi 82,95 ay iken negatif olgularda sağkalım oranı (%76,36) ve ortalama sağkalım süresi 85,10 ay idi (Şekil 17). HIF-2 α pozitif olguların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri daha uzundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,552).



Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay),
1: HIF-2 α pozitif, **0:** HIF-2 α negatif.

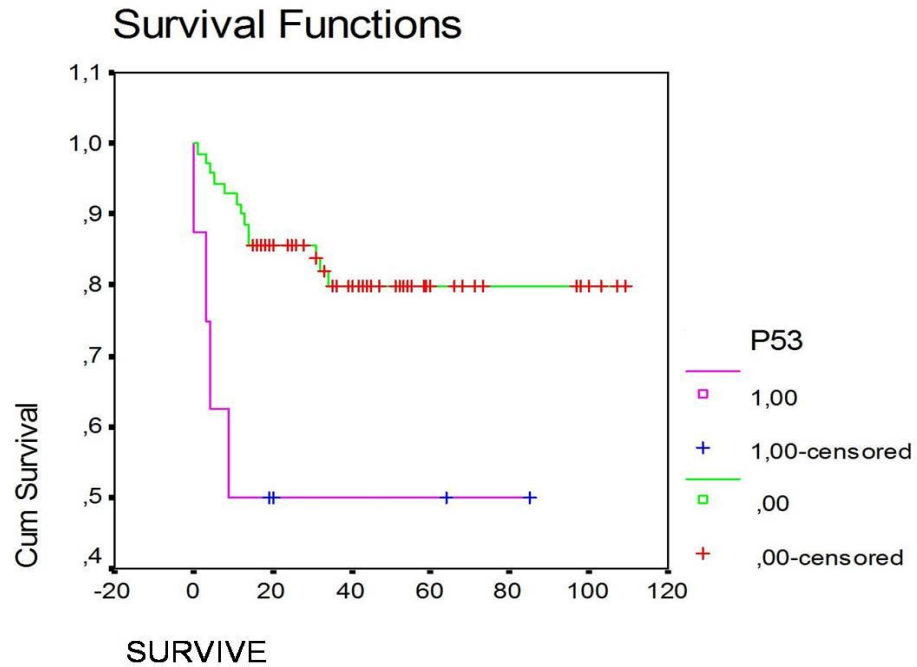
Şekil 17. Renal hücreli karsinom olgularında HIF-2 α pozitif olanlarda sağkalım olasılıkları

Olgularımızın toplam 8'inde (%10,3) p53 antikoru ile pozitif nükleer boyanma görüldü. Bu olguların 4'ü (%50) berrak hücreli RHK, 2'si (%25) papiller RHK, 1'i (%12,5) kromofob RHK, 1'i (%12,5) sınıflandırılmayan RHK idi. p53 pozitifliği oranı berrak hücreli RHK'lerde %8,3 (4/48), papiller RHK'lerde %20 (2/10), kromofob RHK'lerde %20 (1/5) ve sınıflandırılmayan RHK'lerde %10 (1/10) idi. MLK-RHK tanılı vakalarda p53 pozitifliği izlenmedi (Tablo 16).

p53 pozitif olguların 4'ü (%50) FND-2, 1'i (%12,5) FND-3, 3'ü (%37,5) FND-4 olarak tespit edildi. FND-1 tümörlerde p53 pozitifliği izlenmedi (Tablo 17). Bu olguların 4'ü evre 1 (%50), 1'i evre 2 (%12,5), 3'ü evre 3 (%37,5) iken, evre 4 tümörlerin hiçbirinde pozitif reaksiyon görülmedi (Tablo 18). Boyut olarak 1'i (%12,5), 4 cm'den küçük, 3'ü (%37,5), ≥ 4

cm ve 7 cm'den küçük, 4'ü (%50) 7 cm'den büyüktür. p53 pozitif olguların 2'sinde (%25) sarkomatoid diferansiyasyon izlenirken, 6'sında (%75) izlenmedi.

Olgu gruplarının çoğunda sayı az olduğundan p53 pozitifliği ile histolojik tip, FND, evre ve boyut arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak histolojik tipler değerlendirildiğinde p53 pozitif olgular daha çok berrak hücreli RHK idi (%50). Diğer 3 tanı grubunda pozitiflik oranları birbirine yakındı. p53 reaksiyonları FND grupları arasında değerlendirildiğinde p53 boyanmasının FND'si yüksek olgularda daha fazla olduğu görüldü. 14 FND-1 tümörün hiçbirinde pozitif reaksiyon izlenmemiş olması ve pozitif reaksiyon veren olguların %37,5'inin FND-4 olması ilgi çekici idi. Evre ve boyut açısından değerlendirildiğinde p53 pozitifliği gruplar arasında farklılık görülmedi. p53 pozitif olguların 2'sinde (%25) sarkomatoid diferansiyasyon izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,314$). Sağkalım oranları incelendiğinde p53 pozitif olgularda sağkalım oranı %50 ve ortalama sağkalım süresi 44,5 ay iken, negatif olgularda sağkalım oranı %81,43 ve ortalama sağkalım süresi 90,12 ay idi (Şekil 18). p53 pozitif olguların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri daha kısa idi ve p53 pozitif olgularla negatif olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,007$).



Cum Survival: Toplam Sağkalım; **Survive:** Yaşam süresi (ay), **1:** p53 pozitif, **0:** p53 negatif.

Şekil 18. Renal hücreli karsinom olgularında p53 pozitif olanlarda sağkalım olasılıkları

Çalışmamıza alınan olgular histolojik tipler için ayrı ayrı değerlendirildiğinde CD34 boyanan damar sayıları ortalaması yani mikrodamar yoğunluğu (MVD) berrak hücreli RHK’lerde $109,60 \pm 114,40$; papiller RHK’lerde $32,90 \pm 20,9$; kromofob RHK’de $47,44 \pm 28,1$; MLK-RHK’de $134,2 \pm 124,24$, sınıflandırılmayan RHK’de $39,6 \pm 16,76$ olarak belirlendi. Özellikle berrak hücreli RHK ve MLK-RHK tiplerinde CD34 boyanan damar sayısı yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,009$) (Tablo 19).

CD34 ile boyanan damar sayısı ile FND, evre ve boyut arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak FND arttıkça MVD’de azalma boyanan damar sayısında azalma mevcuttu ($r:-0,128$ (korelasyon katsayısı); $p=0,265$); evre arttıkça CD34 ile boyanan damar sayısı azalıyordu ($r:-0,109$; $p=0,343$). Tümör boyutuyla MVD karşılaştırıldığında büyük boyutlu tümörlerde damar sayısı daha az izlendi ($r:-0,210$; $p=0,064$). Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren vakalarda MVD ($57,32 \pm 20,94$) göstermeyenlerden az idi ($93,49 \pm 106,3$) ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,281$). MVD ile boyanan damar sayısı ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=0,090$; $p=0,455$).

Olgularımızın histolojik alt tiplerinde Ki-67 boyanan hücre sayıları her bir grup için değerlendirildiğinde berrak hücreli RHK’lerde $88,16 \pm 70,9$; papiller RHK’lerde $83,20 \pm 83,6$; kromofob RHK’lerde $23,8 \pm 13,4$; MLK-RHK’lerde $33,0 \pm 16,3$ ve sınıflandırılmayan tip RHK’lerde $144,2 \pm 186,2$ idi (Tablo 19). Ki-67 boyanma oranı kromofob ve MLK-RHKlerde düşük iken sınıflandırılmayan RHK’lerde yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$).

Tablo 19. Renal hücreli karsinom olgularında histolojik alt tiplerinde CD34 ve Ki-67 ile boyanan hücre sayıları

Histolojik Tip	CD34* (MVD)	Ki-67 [∞]
Berrak hücreli	$109,60 \pm 114,40$	$88,16 \pm 70,90$
Papiller	$32,90 \pm 20,9$	$83,20 \pm 83,60$
Kromofob	$47,44 \pm 28,1$	$23,80 \pm 13,40$
Multi loküle kistik	$134,2 \pm 124,24$	$33,00 \pm 16,30$
Sınıflandırılmayan	$39,6 \pm 16,76$	$144,20 \pm 186,20$

MVD: Mikro Damar Yoğunluğu.

***p=0,009; [∞]p=0,031.**

Fuhrman Nükleer Derece arttıkça Ki-67 ile boyanan nükleus sayısında da artış izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**r:0,577; p=0,000**). Değişik evre grupları karşılaştırıldığında evre arttıkça Ki-67 boyanan nükleus sayısının da arttığı görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**r:0,245; p=0,031**). Tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde boyut arttıkça Ki-67 boyanan nükleuslarda artış izlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (r:0,216; p=0,057). Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörlerde Ki-67 pozitifliği diferansiyasyon göstermeyenlere göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0,012**). Ki-67 ile boyanan nukleus sayısı arttıkça sağkalım süresi kısalmakta idi ve bu fark istatistiksel yönden anlamlı idi (**r=0,301, p=0,007**).

Olgularımızda CD34 ve Ki-67 pozitifliğinin histolojik tip, FND, evre, boyut, sarkomatoid diferansiyasyon ve sağkalım ile ilişkilerine ait istatistiksel verilerimiz Tablo 20’de özetlenmiştir.

Tablo 20. Renal hücreli karsinomlarda MVD ve Ki-67 pozitifliğinin histopatolojik ve klinik parametrelerle ilişkisine ait istatistiksel değerler

	MVD	Ki-67
HİSTOLOJİK TİP	p=0,009*	p=0,031*
FND	p=0,265	p=0,000*
EVRE	p=0,343	p=0,031*
BOYUT	p=0,064	p=0,057
SARKOMATOİD DİF.	p=0,281	p=0,012*
SAĞKALIM	p=0,455	p=0,007*

*İstatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz sonuçlar.

Çalışmamızda kullandığımız immunohistokimyasal belirleyicilerin boyanma sonuçları birbiri ile karşılaştırıldığında HIF-1 α ile pozitif reaksiyon veren 14 olgunun 6’sının HIF-2 α ile de pozitif reaksiyon verdiği izlendi (Tablo 21). Bu olguların 4’ü berrak RHK iken 1’i papiller RHK, 1’i kromofob RHK idi. FND’si 1 olan bir berrak RHK hariç tümünün FND’si 2 idi. Olguların hiçbirinde sarkomatoid diferansiyasyon izlenmedi. İki berrak RHK’nin boyutu 7 cm’den büyüktü. Diğer olgularda tümör boyutu ≥ 4 cm ve 7 cm’den küçük idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamakla birlikte düşük FND’li ve evreli olgularda HIF-1 α ve

HIF-2 α pozitifliğinin yüksek olması dikkat çekiciydi ve bu iki antikorla pozitif reaksiyon veren olgularda sağkalım süresi de uzundu.

Tablo 21. Renal hücreli karsinom olgularında HIF-1 α ve HIF-2 α pozitifliğinin birlikteliği

	HIF-2α (-) n=55	HIF-2α (+) n=23	Toplam n=78
HIF-1α (-)	47	17	64
HIF-1α (+)	8	6	14

HIF-1 α pozitifliği izlenen olgularda MVD 103,22 $\pm$ 175,78 iken negatif olgularda bu sayı 84,86 $\pm$ 74,80 idi. İstatistiksel olarak farklılık izlenmedi (p=0,228) (Tablo 22). HIF-1 α pozitifliği izlenen olgularda Ki-67 ile boyanan nükleus sayısı 53,9 $\pm$ 48,9 iken, negatif olgularda bu sayı 94,90 $\pm$ 100,60 idi. Bu fark anlamlı değildi (p=0,069). HIF-1 α pozitif olgularımızın sadece 1'inde p53 ile de pozitif reaksiyon mevcuttu. 13 olguda ise p53 pozitifliği izlenmedi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,612).

HIF-2 α pozitifliği izlenen olgularda MVD 72,99 $\pm$ 79,81 iken, negatif olgularda bu sayı 94,83 $\pm$ 108,50 idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,169). HIF-2 α pozitifliği izlenen olgularda Ki-67 ile boyanan nükleus sayısı 92,82 $\pm$ 73,60 iken, negatif olgularda bu sayı 84,63 $\pm$ 101,80 idi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (p=0,176) (Tablo 22).

HIF-2 α pozitif olguların 4'ünde aynı zamanda p53 pozitifliği de vardı. Bu olgular, FND-2 olan 1 berrak RHK, 1 papiller RHK, 1 kromofob RHK ve FND'si 3 olan 1 papiller RHK idi. Gruplar arasında anlamlı bir fark yok idi (p=0,324).

p53 pozitifliği izlenen olgularda MVD 79,37 $\pm$ 96,24 iken, negatif olgularda 89,42 $\pm$ 102,02 idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,537). p53 pozitifliği izlenen olgularda Ki-67 ile boyanan nükleus sayısı 92,62 $\pm$ 65,20 iken negatif olgularda bu sayı 86,41 $\pm$ 97,10 idi. Ancak istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (p=0,464) (Tablo 22).

Tablo 22. HIF-1 α , HIF-2 α ve p53 pozitif renal hücreli karsinom olgularında MVD ve Ki-67 boyanan hücre sayıları

	MVD*	Ki-67**
HIF-1α (-)	84,86 $\pm$ 74,80	94,90 $\pm$ 100,60
HIF-1α (+)	103,22 $\pm$ 175,78	53,90 $\pm$ 48,90
HIF-2α (-)	94,83 $\pm$ 108,50	84,63 $\pm$ 101,80
HIF-2α (+)	72,99 $\pm$ 79,81	92,82 $\pm$ 73,60
p53 (-)	89,42 $\pm$ 102,02	86,41 $\pm$ 97,10
p53 (+)	79,37 $\pm$ 96,24	92,62 $\pm$ 65,20

MVD: Mikro Damar Yoğunluğu.

*p>0,005; **p>0,005.

Olgularımızın bazılarına ait makroskopik ve mikroskopik görünümüler Şekil 19-32’de, FND örnekleri Şekil 33-34’te, HIF-1 α ile boyanma özellikleri Şekil 35-40’ta, HIF-2 α ile boyanma özellikleri Şekil 41-44’te, p53 ile boyanma özellikleri Şekil 45 te, CD 34 ile boyanma özellikleri Şekil 46’da ve Ki-67 ile boyanma özellikleri Şekil 47-48’de sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan olguların demografik özellikleri, histomorfolojik ve immunohistokimyasal boyanma sonuçları Tablo 23’te özetlenmiştir.

Tablo 23. Renal hücreli karsinom tanılı olguların listesi

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Sağlık Durumu	Yaş	Taraf	BY	PN	Rİ	GF	Evre	Histolojik Tanı	FND	SD	HIF-1a	HIF-2a	CD34	P53	Ki-67
1	6259.00	NS	41090	20.10.2000	sağ	58	sağ	1	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	56	-	10
2	4944.00	NT	20307	21.08.2000	sağ	26	sol	3	-	-	-	2	K-RHK	2	-	-	-	75	-	37
3	3091.00	ZK	66247	18.05.2000	01.07.01	80	sol	2	-	+	-	3	S-RHK	3	-	-	+	46	-	27
4	5900.01	NE	20734	20.08.2001	sağ	75	sol	1	-	-	-	1	B-RHK	3	-	-	-	180	-	40
5	5029.01	NY	8006	09.07.2001	sağ	55	sol	2	-	-	-	1	B-RHK	3	-	+	+	34	-	145
6	3328.01	MA	56408	01.05.2001	sağ	62	sol	2	-	-	-	1	B-RHK	3	-	-	+	18	-	188
7	5933.01	AS	31233	22.08.2001	sağ	55	sağ	2	-	-	-	1	K-RHK	2	-	-	-	36	-	12
8	9879.05	MD	215856	30.12.2005	sağ	62	sol	1	-	-	-	1	B-RHK	2	-	+	-	680	-	22
9	1230.01	SY	26034	12.02.2001	12.02.02	37	sol	3	+	-	-	3	B-RHK	2	-	-	-	76	-	70
10	1426.01	AB	115728	19.02.2001	sağ	54	sol	2	+	-	-	3	B-RHK	1	-	+	-	22	-	65
11	6050.02	MŞ	76333	29.08.2002	sağ	62	sol	2	-	-	-	1	P-RHK	2	-	+	+	6	+	36
12	1175.05	KÇ	72599	18.02.2005	sağ	53	sağ	3	-	-	-	2	MLK-RHK	1	-	+	-	41	-	16
13	4578.05	İP	199984	02.06.2005	sağ	72	sol	3	-	-	-	2	P-RHK	1	-	+	-	10	-	10
14	2963.05	HD	196044	13.04.2005	01.07.06	63	sağ	3	-	+	-	3	B-RHK	3	-	-	-	90	-	72
15	3179.05	SM	195646	19.04.2005	sağ	53	sağ	2	+	-	-	3	B-RHK	3	-	-	-	80	-	57
16	3915.05	HY	88396	11.05.2005	sağ	64	sağ	2	-	-	+	4	B-RHK	2	-	-	-	130	-	41
17	4846.06	MY	246273	20.06.2006	sağ	45	sol	1	-	-	-	1	P-RHK	2	-	-	-	28	-	56
18	7868.06	AP	251113	03.11.2006	29.07.09	63	sol	3	+	-	-	3	P-RHK	1	-	+	-	5	-	10
19	4755.06	BD	282094	16.06.2006	sağ	55	sol	3	+	-	-	3	B-RHK	2	-	+	-	45	-	4
20	7920.06	ŞG	263930	16.10.2006	sağ	59	sol	3	+	-	+	4	B-RHK	4	+	+	-	190	-	120

Tablo 23. (devamı) Renal hücreli karsinom tanılı olguların listesi

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Sağlık Durumu	Yaş	Taraf	BY	PN	Rİ	GF	Evre	Histolojik Tanı	FND	SD	HIF-1 α	HIF-2 α	CD34	p53	Ki-67
21	1709.06	AS	137962	09.03.2006	13.11.06	74	sol	3	+	-	-	3	P-RHK	3	-	+	-	56	-	105
22	8968.06	HR	268890	27.11.2006	sağ	80	sol	2	-	-	-	1	B-RHK	2	-	+	+	180	-	60
23	3864.06	AT	246966	16.05.2006	01.07.06	56	sağ	3	+	+	+	4	B-RHK	4	+	-	-	70	-	320
24	6785.06	VK	12436	04.09.2006	sağ	49	sağ	2	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	64	-	71
25	6910.03	HA	72863	07.10.2003	sağ	67	sol	2	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	190	-	37
26	5959.03	FN	129716	27.08.2003	sağ	58	sol	3	-	-	-	2	B-RHK	4	-	-	-	24	-	117
27	813.03	BN	104411	09.07.2001	sağ	57	sağ	3	+	-	-	3	S-RHK	3	-	-		28	-	36
28	3214.04	FB	61548	04.05.2004	sağ	56	sağ	2	-	-	-	1	K-RHK	2	-	-	+	80	+	32
29	7787.04	VÜ	24680	27.10.2004	sağ	60	sol	1	-	-	-	2	B-RHK	5	-	-	-	24	-	27
30	90.04	AK	136799	06.01.2004	sağ	60	sol	1	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	31	-	98
31	6661.04	MG	171668	15.09.2004	sağ	41	sol	1	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	56	-	23
32	1626.04	İK	148728	08.03.2004	sağ	55	sağ	3	-	-	-	2	B-RHK	1	-	-	+	220	-	59
33	7032.04	AK	174537	30.09.2004	sağ	74	sağ	3	-	-	-	2	B-RHK	3	-	-	-	32	-	62
34	8459.04	MK	179129	25.11.2004	sağ	49	sağ	1	-	-	-	1	B-RHK	1	-	-	-	96	-	4
35	9814.05	İB	226387	28.12.2005	sağ	51	sol	1	-	-	-	1	MLK-RHK	1	-	-	+	280	-	49
36	8657.05	HM	219384	01.10.2005	11.05.05	58	sağ	3	+	-	-	3	B-RHK	4	-	-	-	120	+	140
37	1846.05	AU	370789	11.03.2005	sağ	65	sol	1	-	-	-	1	B-RHK	1	-	-	-	170	-	28
38	7539.05	HB	218647	04.10.2005	sağ	77	sağ	3	+	-	-	3	B-RHK	4	+	-	-	56	-	160
39	5031.05	MB	203791	20.06.2005	sağ	36	sağ	2	-	-	-	1	S-RHK	3	-	-	+	16	-	64
40	1223.05	CK	189030	21.02.2005	01.07.05	63	sol	3	+	-	-	3	S-RHK D.	3	+	-	+	42	-	25

Tablo 23. (devamı) Renal hücreli karsinom tanılı olguların listesi

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Sağlık Durumu	Yaş	Taraf	BY	PN	Rİ	GF	Evre	Histolojik Tanı	FND	SD	HIF-1a	HIF-2a	CD34	P53	Ki-67
41	2855.05	HT	196588	22.11.2007	01.07.06	57	sol	3	-	-	-	2	S-RHK	4	-	-	+	56	-	270
42	1571.05	İT	191120	03.03.2005	20.08.05	74	sol	2	+	+	-	3	S-RHK	3	-	-	-	52	-	620
43	941.05	AE	267584	09.02.2005	sağ	66	sol	3	-	-	-	2	P-RHK	2	-	-	+	26	-	162
44	7436.06	YÇ	252982	26.09.2006	sağ	53	sol	2	-	-	-	1	P-RHK	2	-	-	+	60	-	63
45	808.06	VK	234441	09.02.2006	sağ	38	sağ	1	-	-	-	1	S-RHK	3	-	+	+	36	-	82
46	1318.06	EŞ	235722	20.02.2006	sağ	71	sağ	1	+	+	-	3	B-RHK	2	-	-	+	54	-	48
47	9242.06	RK	245297	04.12.2006	sağ	61	sağ	3	+	-	-	3	B-RHK	3	-	-	-	32	-	72
48	5493.07	AK	295194	07.09.2007	sağ	48	sağ	1	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	56	-	62
49	9320.06	GY	11195	04.12.2006	sağ	48	sağ	2	-	-	-	1	MLK-RHK	1	-	-	-	50	-	18
50	1232.06	KÖ	321092	24.02.2006	sağ	66	sağ	2	+	+	+	3	B-RHK	4	+	-	-	10	-	39
51	7938.06	NG	364137	16.10.2006	sağ	64	sağ	3	+	-	-	3	S-RHK	4	+	-	+	70	-	64
52	5955.06	HH	253641	31.07.2006	01.07.07	49	sol	3	-	-	-	2	B-RHK	3	+	-	-	28	-	60
53	7287.06	HY	255055	20.09.2006	01.07.07	60	sol	3	+	+	-	3	S-RHK	4	+	-	-	26	+	207
54	3584.07	SK	287789	28.05.2007	17.09.07	78	sağ	2	-	+	-	3	P-RHK	3	-	-	-	40	-	280
55	1318.07	İB	70152	09.02.2007	sağ	55	sağ	3	+	-	-	3	B-RHK	4	-	-	+	38	-	264
56	3599.07	HM	272342	28.05.2007	sağ	43	sağ	3	-	-	-	2	B-RHK	3	-	+	+	58	-	23
57	1429.06	FD	371333	02.03.2006	sağ	52	sol	2	+	+	-	3	B-RHK	2	-	-	-	86	-	56
58	3452.06	AÇ	224133	03.05.2006	sağ	74	sağ	2	-	-	-	1	B-RHK	3	-	-	-	160	-	37
59	0028.06	MY	17.Kas	02.01.2006	sağ	68	sağ	2	+	-	-	3	B-RHK	3	+	-	-	90	-	145
60	2547.08	FB	265639	08.04.2008	sağ	61	sağ	3	+	-	-	3	K-RHK	2	-	-	+	22	-	7

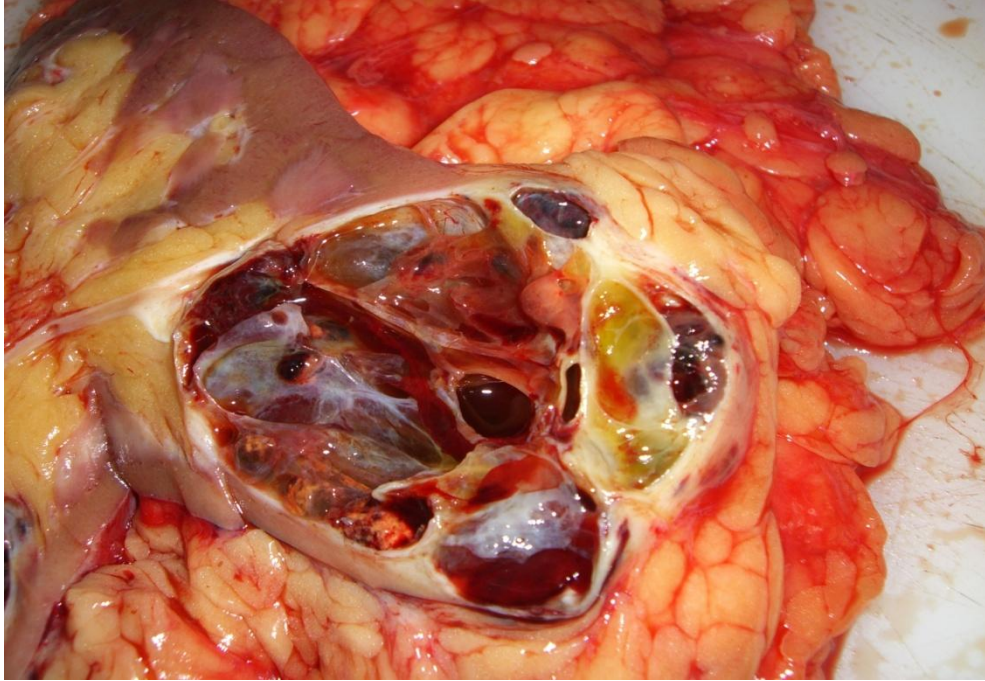
Tablo 23. (devamı) Renal hücreli karsinom tanımlı olguların listesi

Sıra	Biyopsi No	Ad	Protokol No	Operasyon tarihi	Sağlık Durumu	Yaş	Taraf	BY	PN	Rİ	GF	Evre	Histolojik Tanı	FND	SD	HIF-1a	HIF-2a	CD34	P53	Ki-67
61	611.08	NÇ	321707	28.01.2008	sağ	53	sağ	3	-	-	-	2	B-RHK	4	-	-	-	70	-	270
62	3995.08	FŞ	332985	30.05.2008	sağ	71	sol	2	-	+	-	3	B-RHK	2	-	+	-	76	-	158
63	3314.08	YT	337344	07.05.2008	sağ	58	sağ	2	-	-	-	1	B-RHK	1	-	+	+	280	-	42
64	2309.08	NS	331360	31.03.2008	sağ	69	sol	3	-	-	-	2	P-RHK	2	-	-	-	52	-	25
65	2252.08	ŞB	226991	28.03.2008	sağ	76	sol	3	-	+	-	3	B-RHK	3	+	-	-	130	-	118
66	1735.08	FK	322092	11.03.2008	sağ	26	sol	2	-	-	-	1	MLK-RHK	1	-	-	-	260	-	32
67	1155.08	SK	148678	18.02.2008	sağ	47	sağ	1	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	250	-	138
68	2600.08	HK	324549	10.04.2008	sağ	63	sağ	2	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	+	260	-	180
69	893.08	RÇ	316553	04.01.2008	sağ	59	sağ	1	-	-	-	1	P-RHK	3	-	-	+	46	+	85
70	7623.08	HH	318319	25.12.2007	10.04.08	50	sol	3	+	+	-	3	B-RHK	4	+	-	-	27	+	140
71	5139.07	SP	298165	17.08.2007	sağ	58	sol	3	-	-	-	2	B-RHK	3	-	-	-	200	-	116
72	4768.07	GD	27772	27.07.2007	sağ	24	sağ	2	-	-	-	1	MLK-RHK	2	-	-	-	40	-	50
73	4636.07	AE	297571	20.07.2007	sağ	72	sağ	3	-	-	-	2	K-RHK	2	-	+	+	24	-	31
74	6390.07	KC	306491	23.10.2007	18.11.07	75	sağ	3	-	-	-	2	B-RHK	3	-	-	+	30	+	80
75	178.08	ŞÖ	320220	09.01.2008	sağ	61	sağ	3	-	-	-	2	B-RHK	2	-	-	+	22	-	98
76	2972.07	SK	286629	25.04.2007	01.07.08	79	sol	2	+	-	+	4	B-RHK	1	-	-	-	100	-	21
77	745.08	HA	55395	31.01.2008	sağ	65	sol	2	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	300	+	21
78	7529.04	LÇ	28765	15.10.2004	sağ	63	sol	2	-	-	-	1	B-RHK	2	-	-	-	20	-	110

Tablo 23'te kullanılan kısaltmalar ve tanımlamalar: **Yaş:** Hastanın yaşı, **Taraf:** Tümör tutulum tarafı, **BY:** Boyut (1=<4 cm, 2=≥4cm - <7cm, 3=>7 cm), **PN:** Perinefrik yağ dokusu invazyonu (+var, -yok), **Rİ:** Renal Ven İnvazyonu (+var, -yok), **GF:** Gerato Fasya İnvazyonu (+var, -yok), **Evre:** TNM Evreleme (1,2,3,4), **Histolojik Tanı:** B-RHK: Berrak hücreli RHK, P-RHK: Papiller RHK, K-RHK: Kromofob RHK, MLK-RHK: Multi loküle kistik RHK, S-RHK: Sınıflandırılmayan RHK, **FND:** Fuhrman Nükleer Derecelendirmesi (1,2,3,4), **SD:** Sarkomatoid Diferansiyasyon (+var, -yok), **HIF-1a:** HIF-1a boyanma (+var, -yok), **HIF-2a:** HIF-2a boyanma (+var, -yok), **CD34:** CD34 boyanma (boyanan damar sayısı), **p53:** p53 boyanma (+var, -yok), **Ki-67:** Ki-67 boyanma (boyanan hücre sayısı).



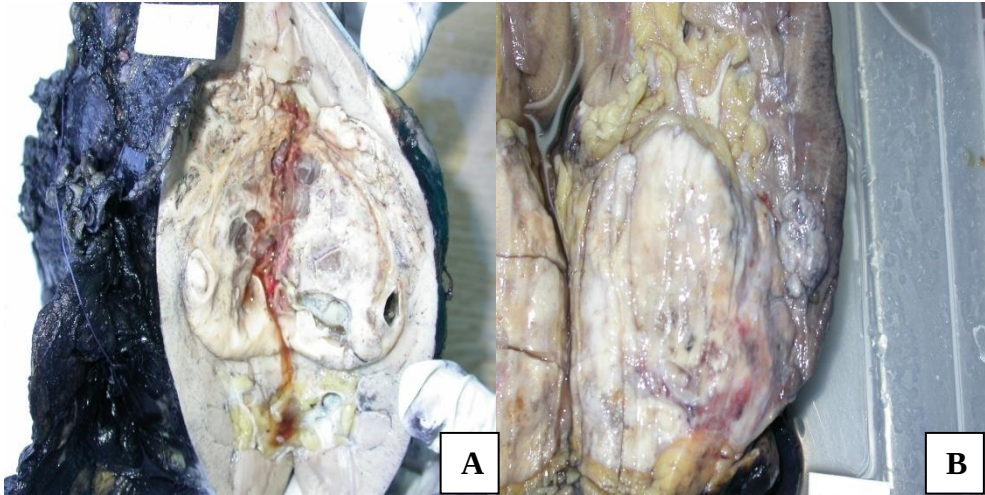
Şekil 19. Olgu 23'ün (Berrak hücreli Karsinom) makroskopik görünümü



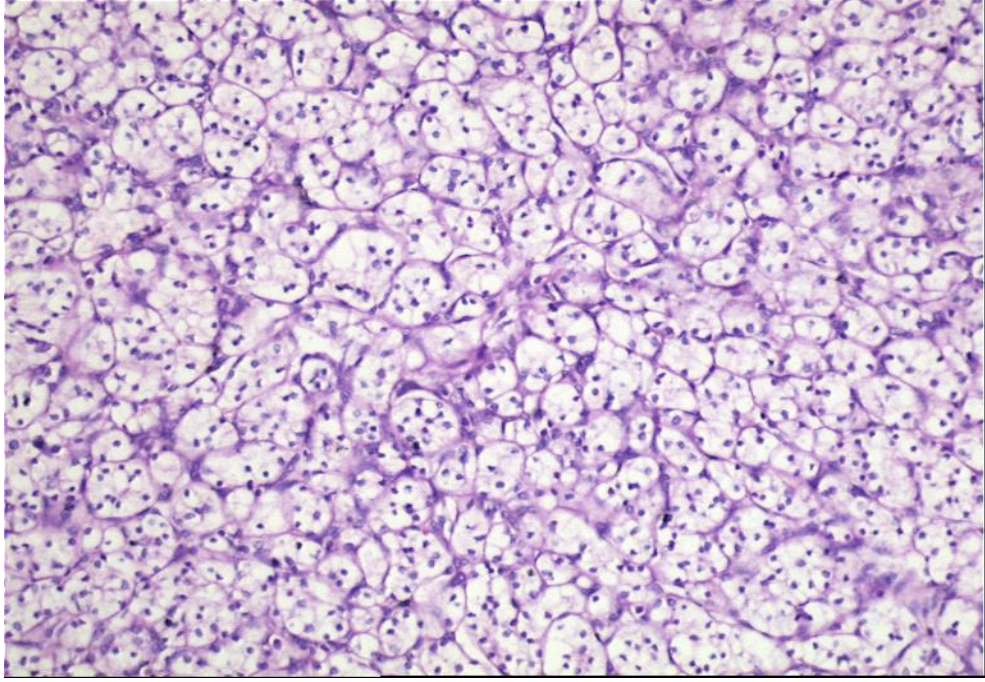
Şekil 20. Olgu 66'nın (Multiloküle Kistik Renal Hücrel Karsinom) makroskopik görünümü



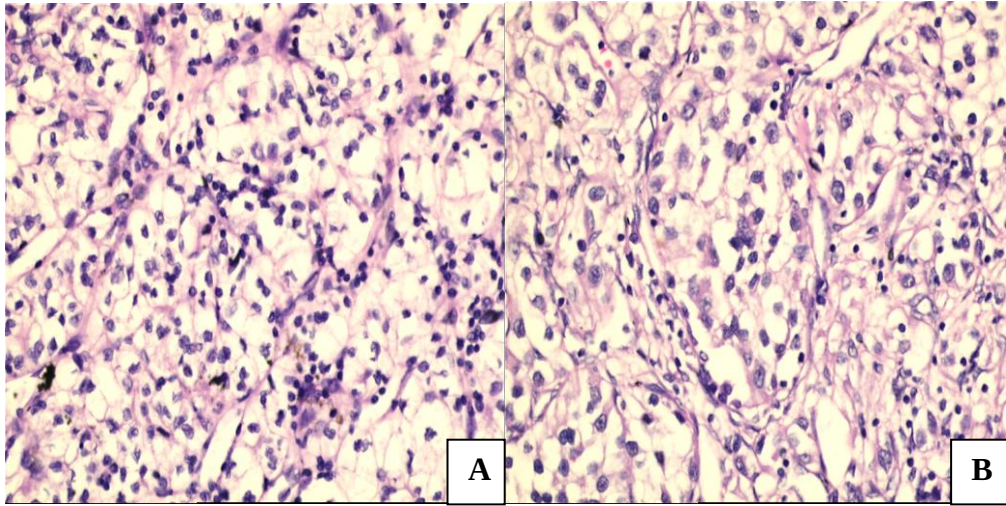
Şekil 21. Olgu 60'ın (Kromofob Renal Hücreli Karsinom) makroskopik görünümü



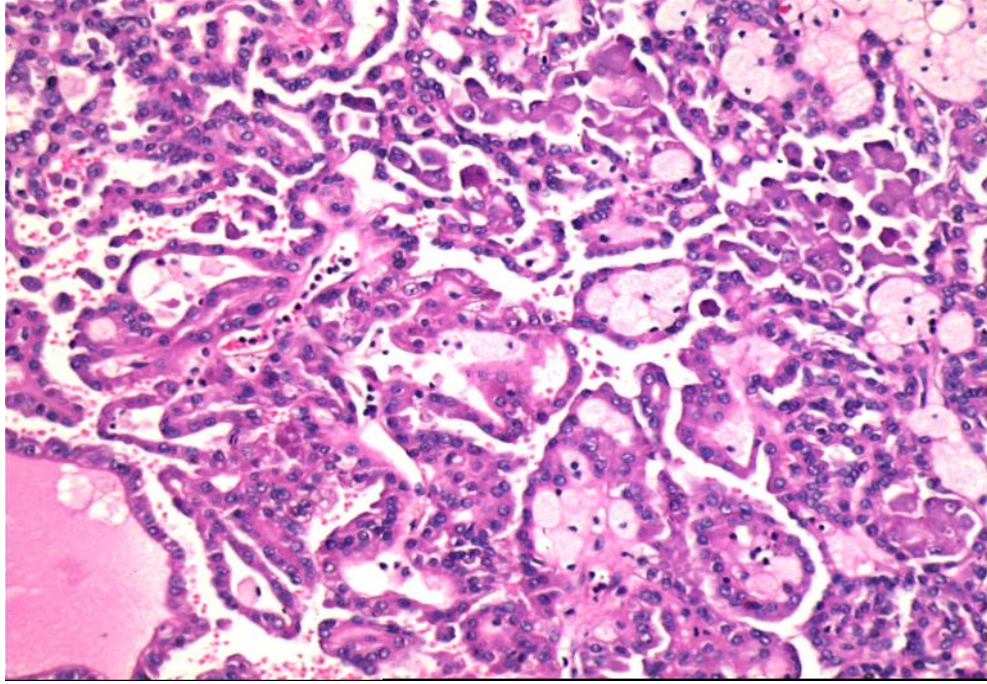
Şekil 22. A: Olgu 51'in (Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren berrak hücreli Renal Hücreli Karsinom), B: Olgu 64'ün (Papiller Renal Hücreli Karsinom) makroskopik görünümü



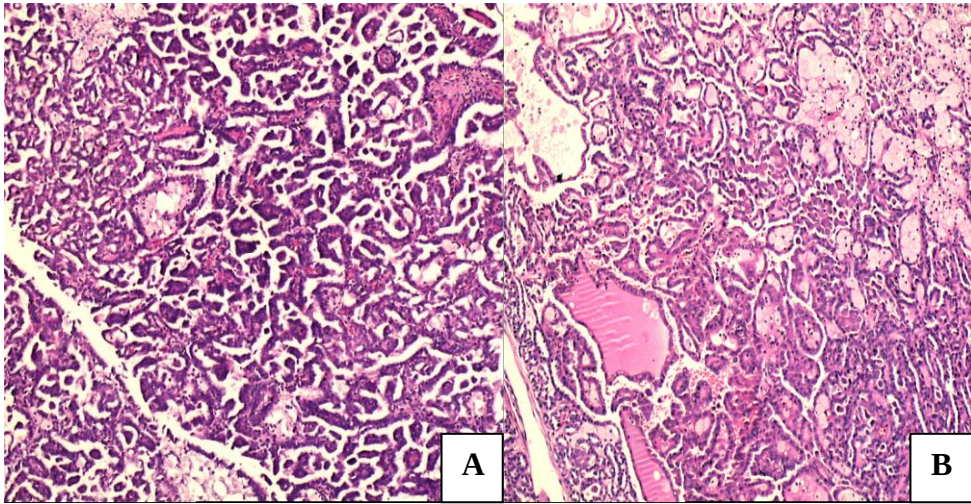
Şekil 23. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom, Olgü 63 (HEX10)



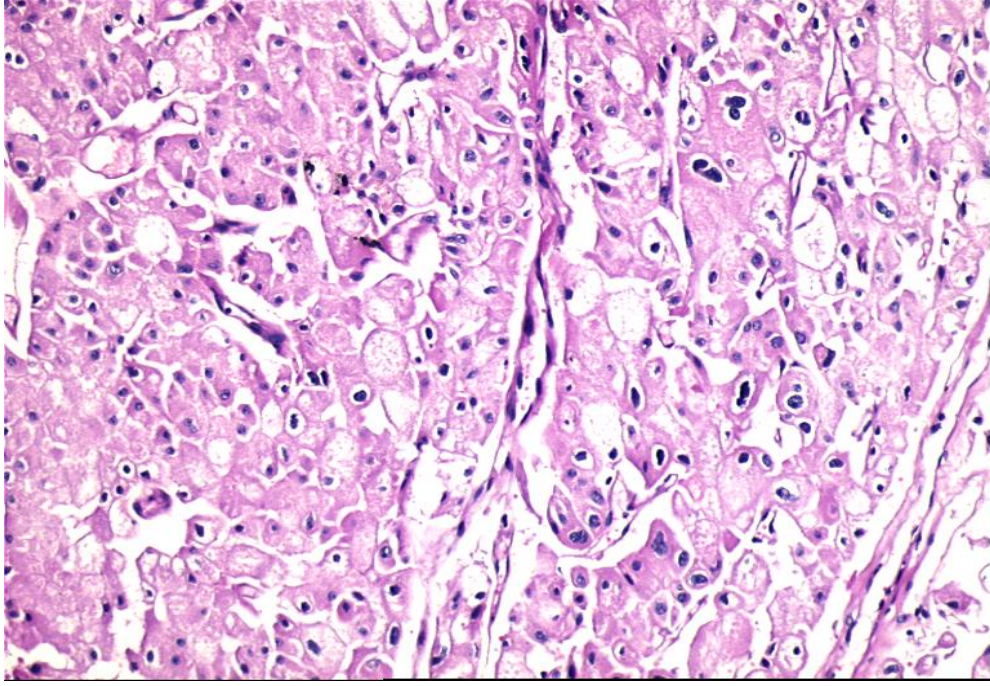
**Şekil 24. Berrak hücreli Renal Hücreli Karsinom,
A:Olgü 62 (HEX20), B:Olgü 65 (HEX20)**



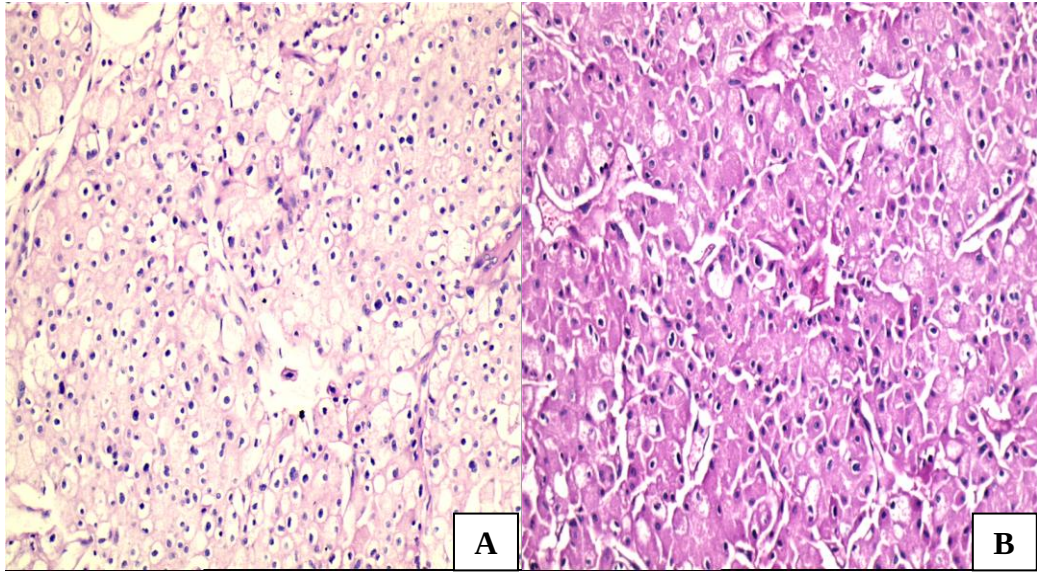
Şekil 25. Papiller Renal Hücreli Karsinom, Olgu 69 (HEX10)



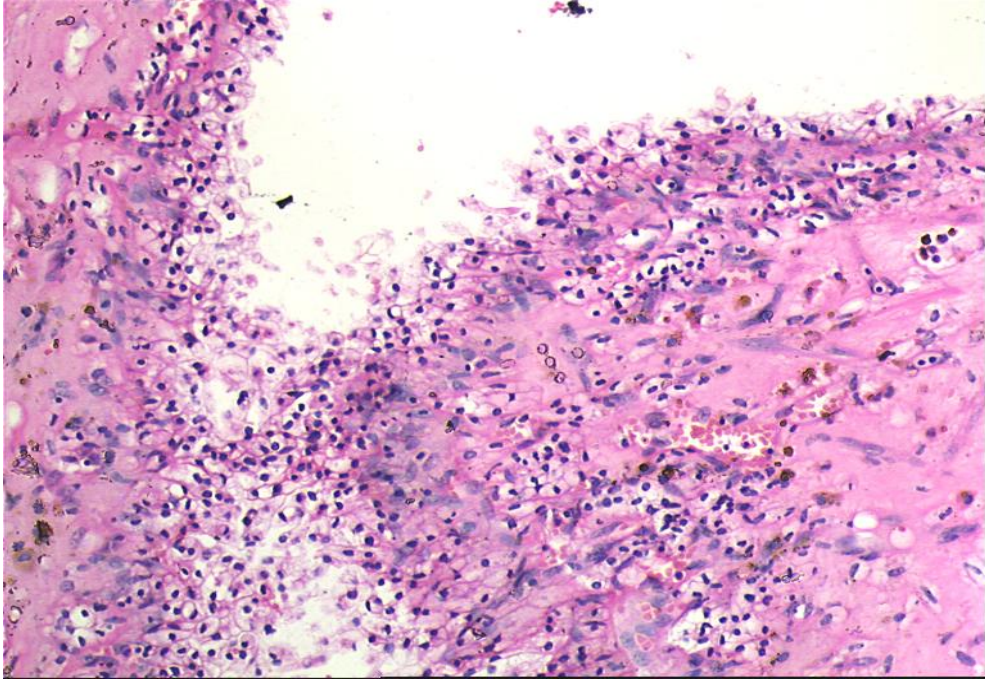
**Şekil 26. Papiller Renal Hücreli Karsinom,
A: Olgu 44 (HEX5), B: Olgu 69 (HEX10)**



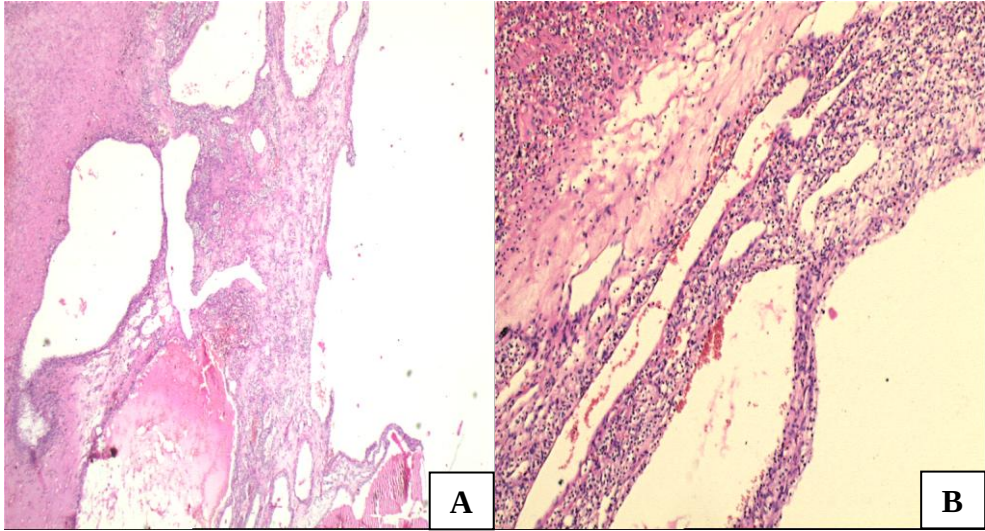
Şekil 27. Kromofob Renal hücreli karsinom, Olgu 73 (HEX10)



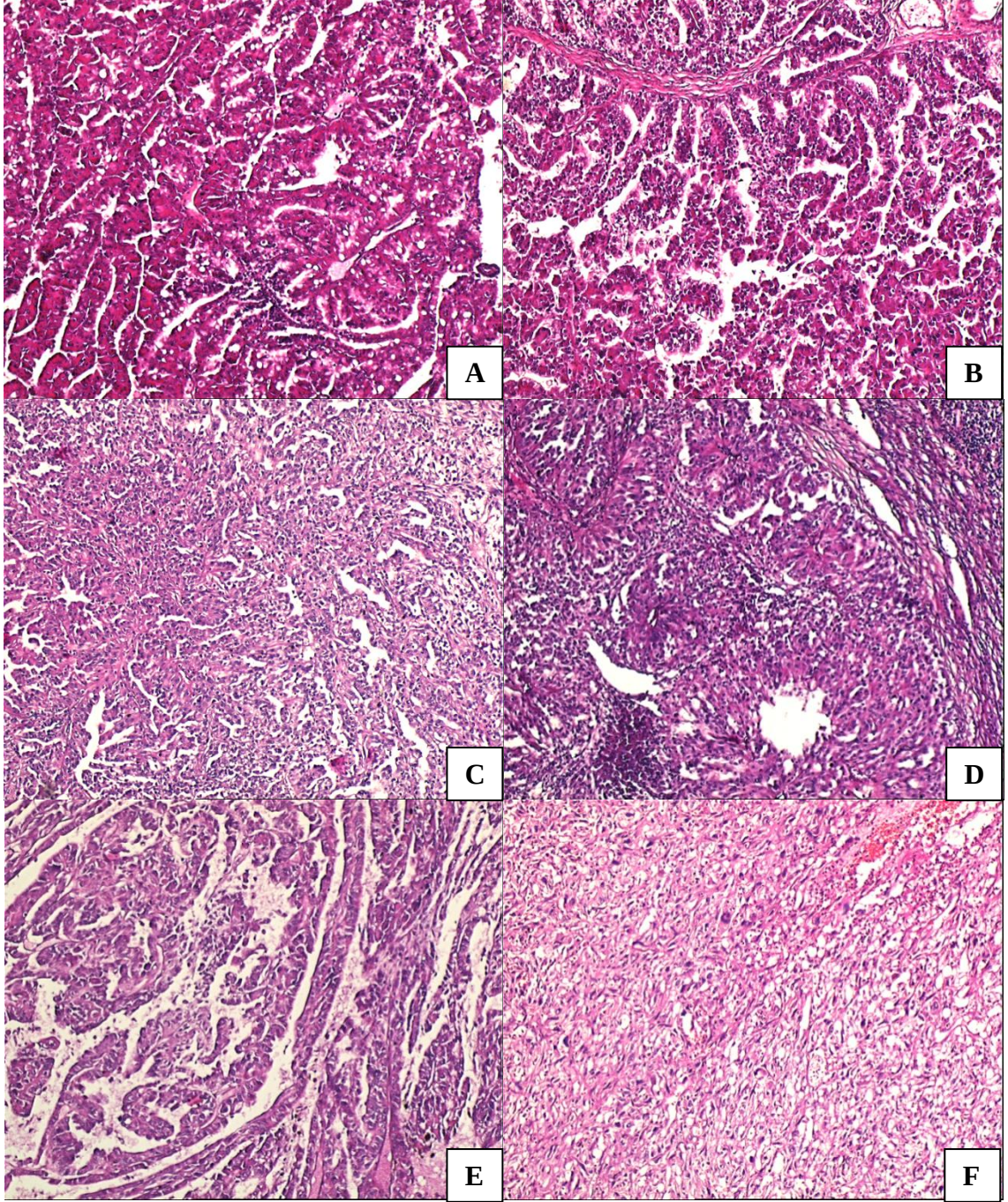
**Şekil 28. Kromofob Renal Hücreli Karsinom,
A:Olgu 60 (HEX10), B: Olgu 73 (HEX10)**



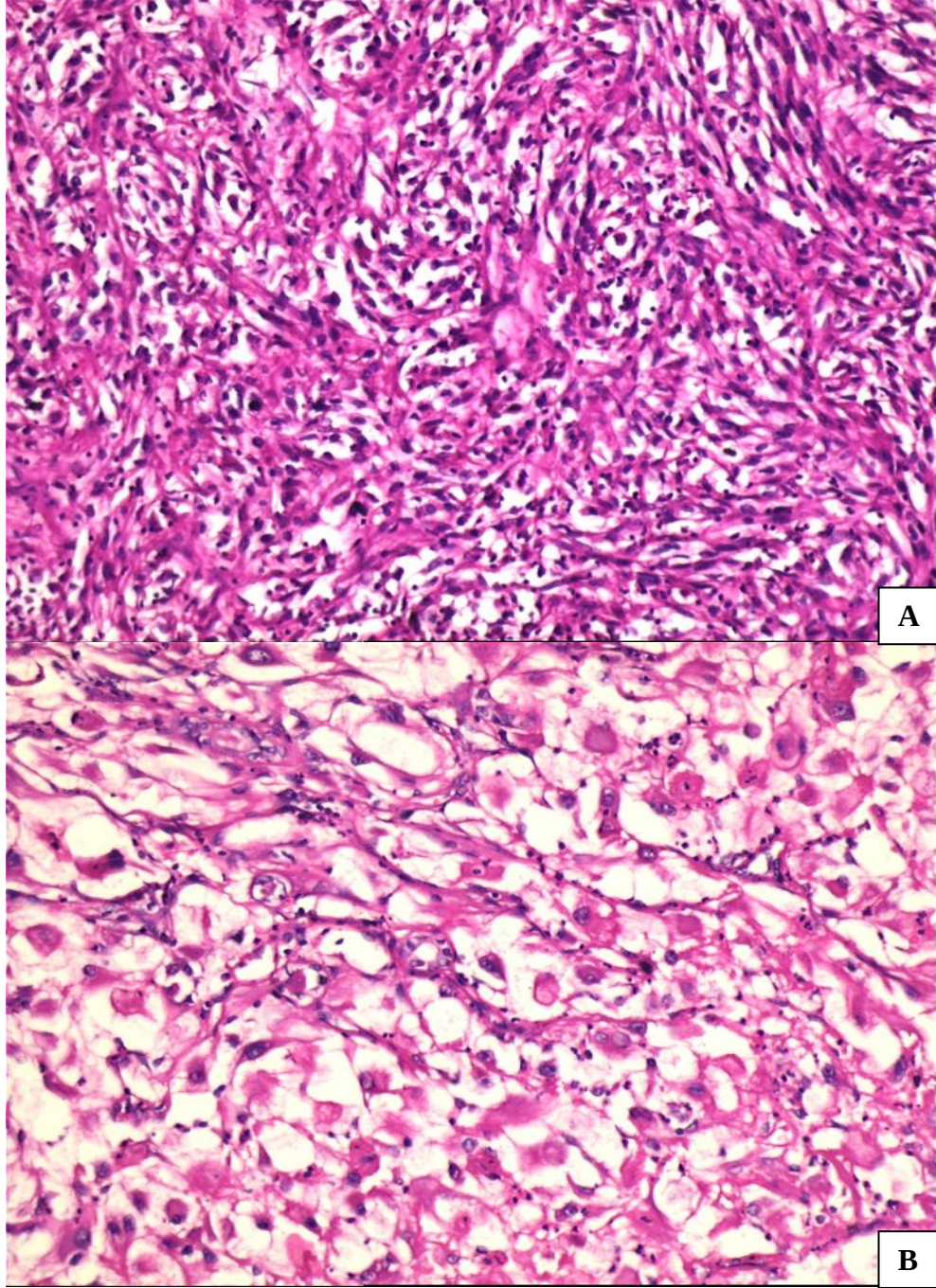
Şekil 29. Multiloküle Kistik Renal Hücreli Karsinom, Olgu 49 (HEX10)



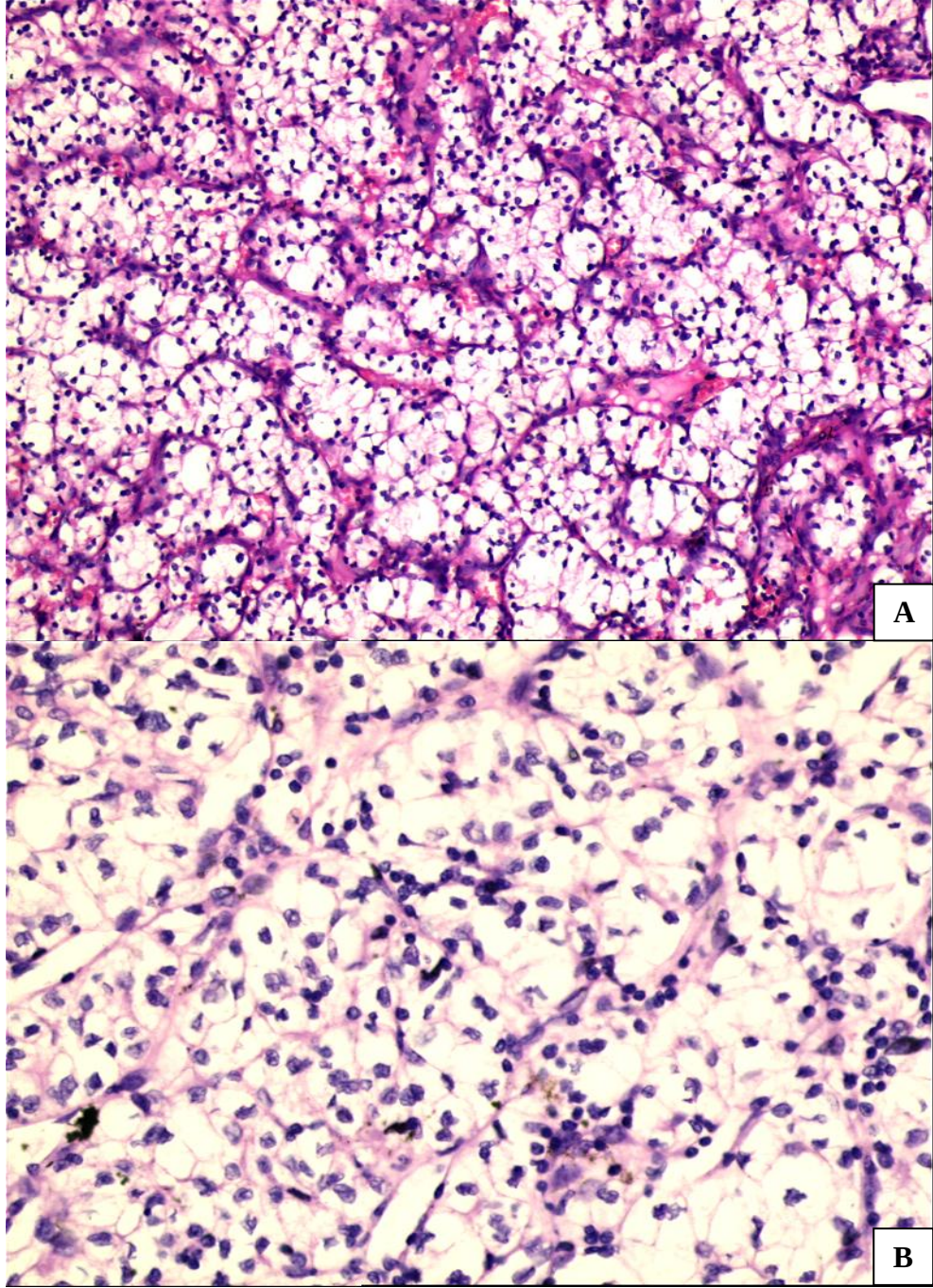
Şekil 30.A-B: Multiloküle Kistik Renal Hücreli Karsinom, Olgu 66 (HEX1,25)



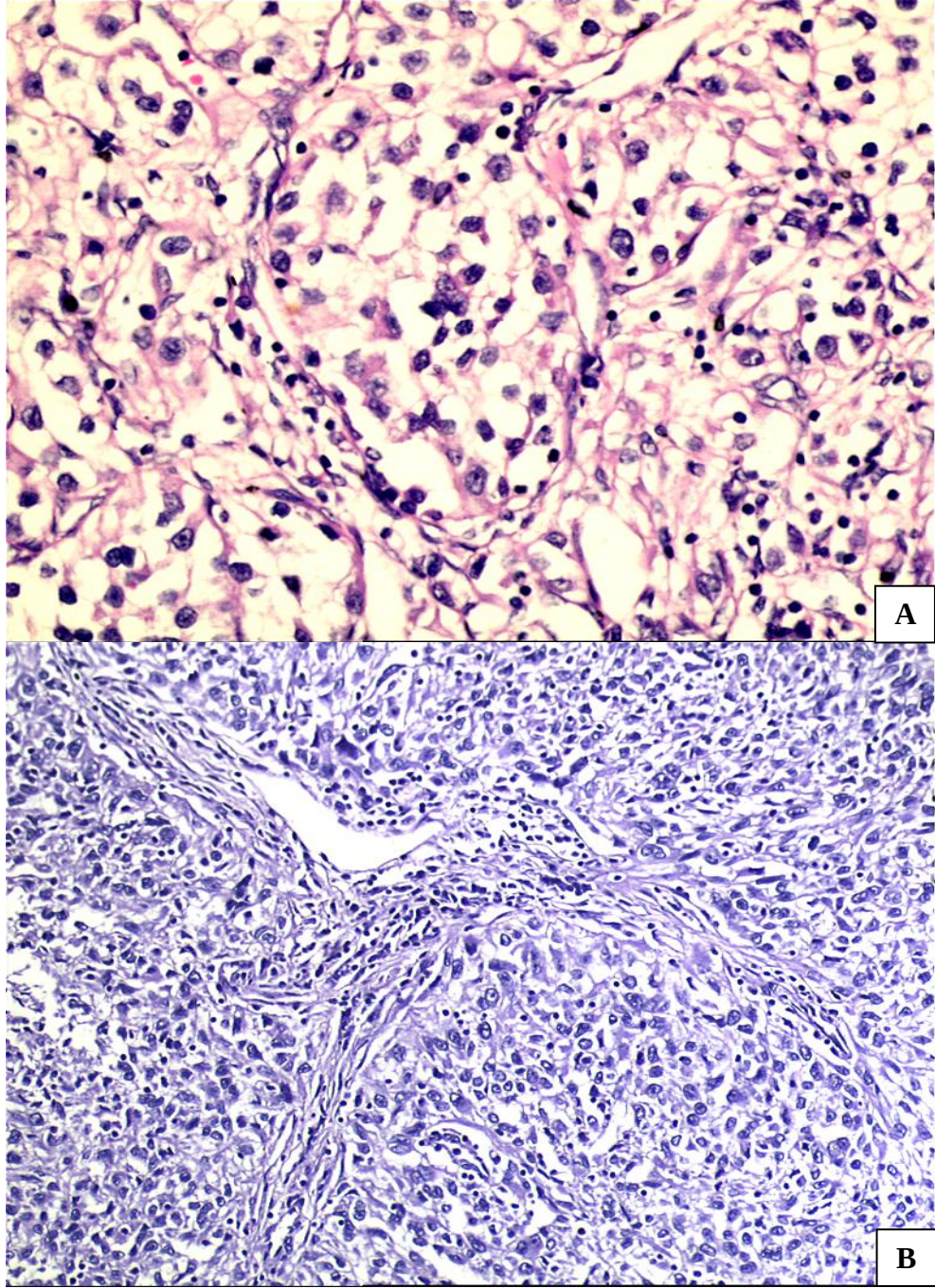
**Şekil 31. Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom, A-B: Olgu 40 (HEX5),
C-D: Olgu 42 (HEX5), E: Olgu 39 (HEX5), F: Olgu 51 (HEX5)**



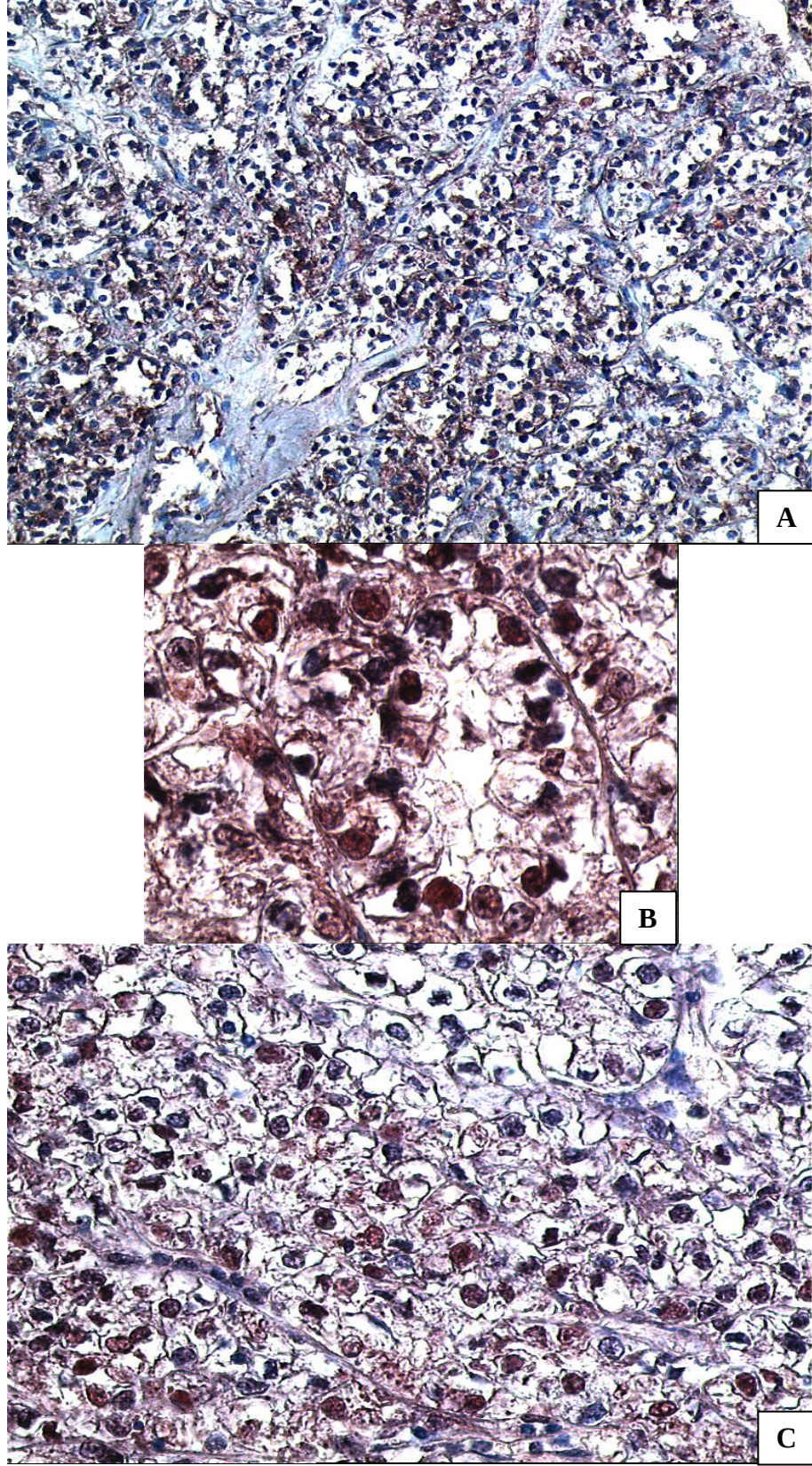
**Şekil 32. Renal Hücreli Karsinomlarda Sarkomatoid diferansiyasyon,
A: Olgu 20 (HEX10), B: Olgu 50 (HEX10)**



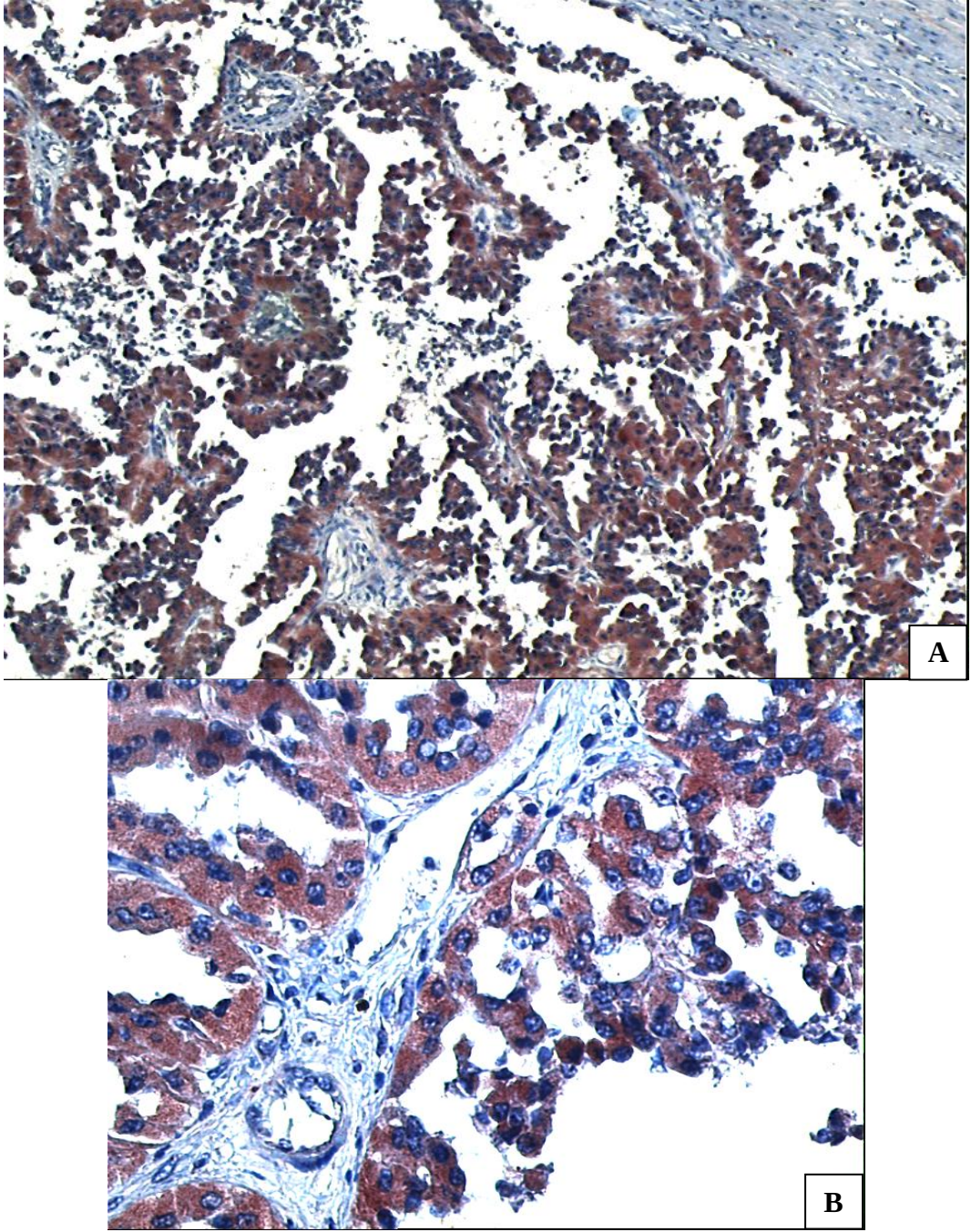
Şekil 33. Farklı Fuhrman Nükleer Dereceye sahip Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom örnekleri, A: Olgu102, FND-1 (HEX5), B: Olgu101, FND-2 (HEX10)



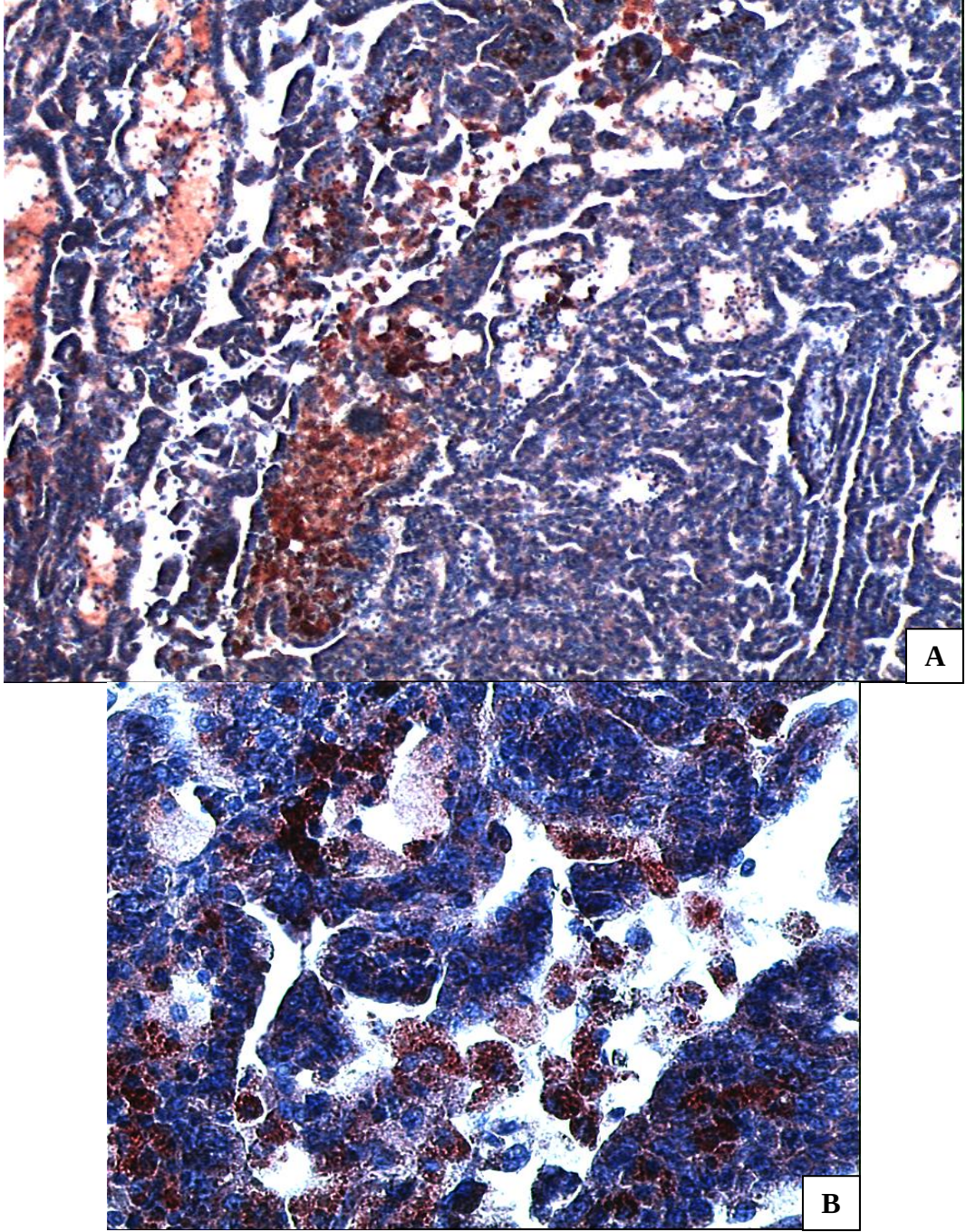
Şekil 34. Farklı Fuhrman Nükleer Dereceye sahip Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom örnekleri, A:Olgu 99, FND-3 (HEX20), B:Olgu70, FND-4 (HEX20)



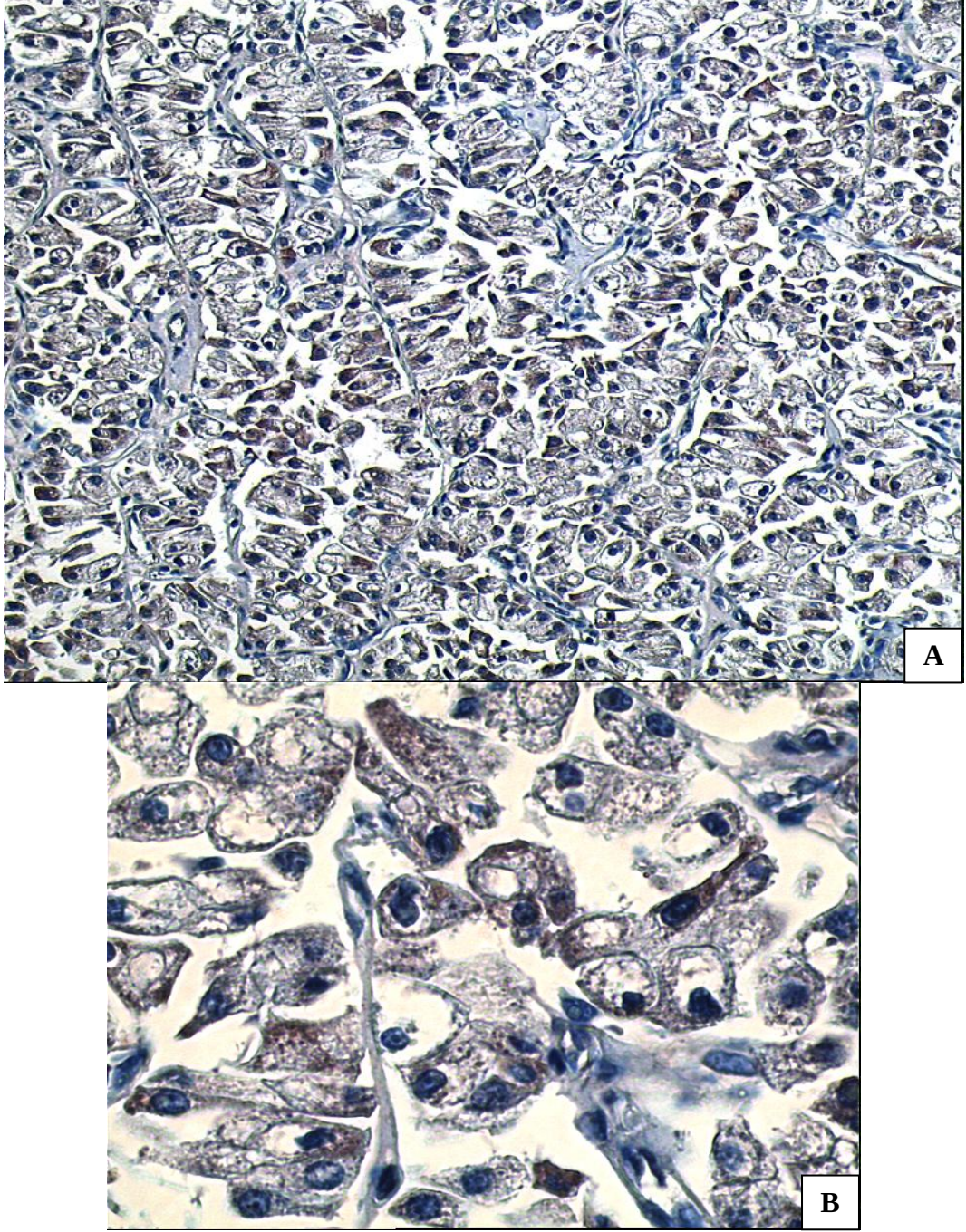
Şekil 35. Berrak hücreli Renal Hücreli Karsinomlarda diffüz kuvvetli nükleer HIF-1 α pozitifliği, Olgu 56, A:X10, B:X40, C:X20



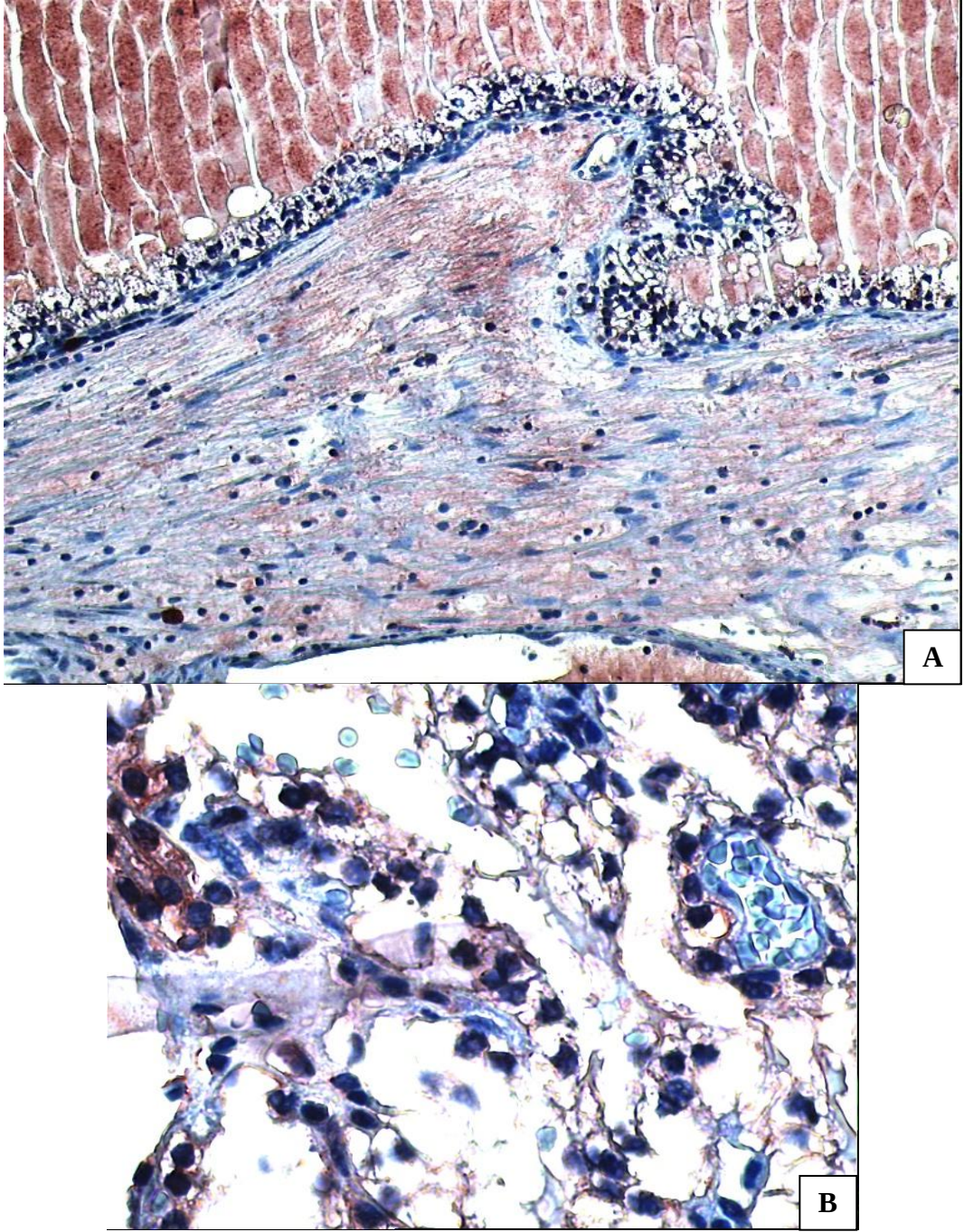
Şekil 36. Papiller Renal Hücreli Karsinom'da diffüz sitoplazmik HIF-1 α pozitifliği, Olgu 43 (A:X5, B:X20)



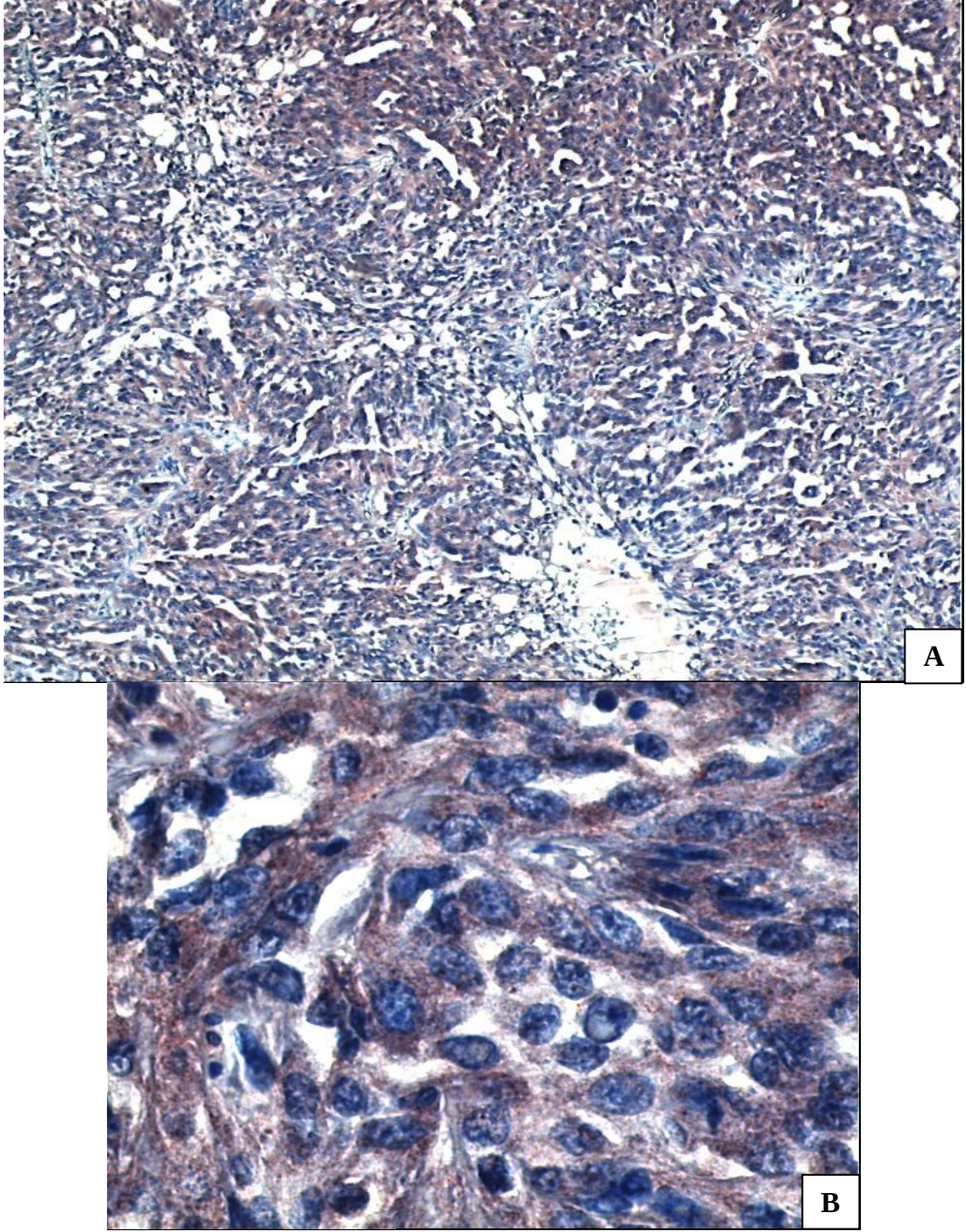
Şekil 37. Papiller Renal Hücreli Karsinomlarda zayıf sitoplazmik ve tümöre eşlik eden histiyositlerde kuvvetli sitoplazmik HIF-1 α pozitifliği, Olgu 64 (A:X5, B:X20)



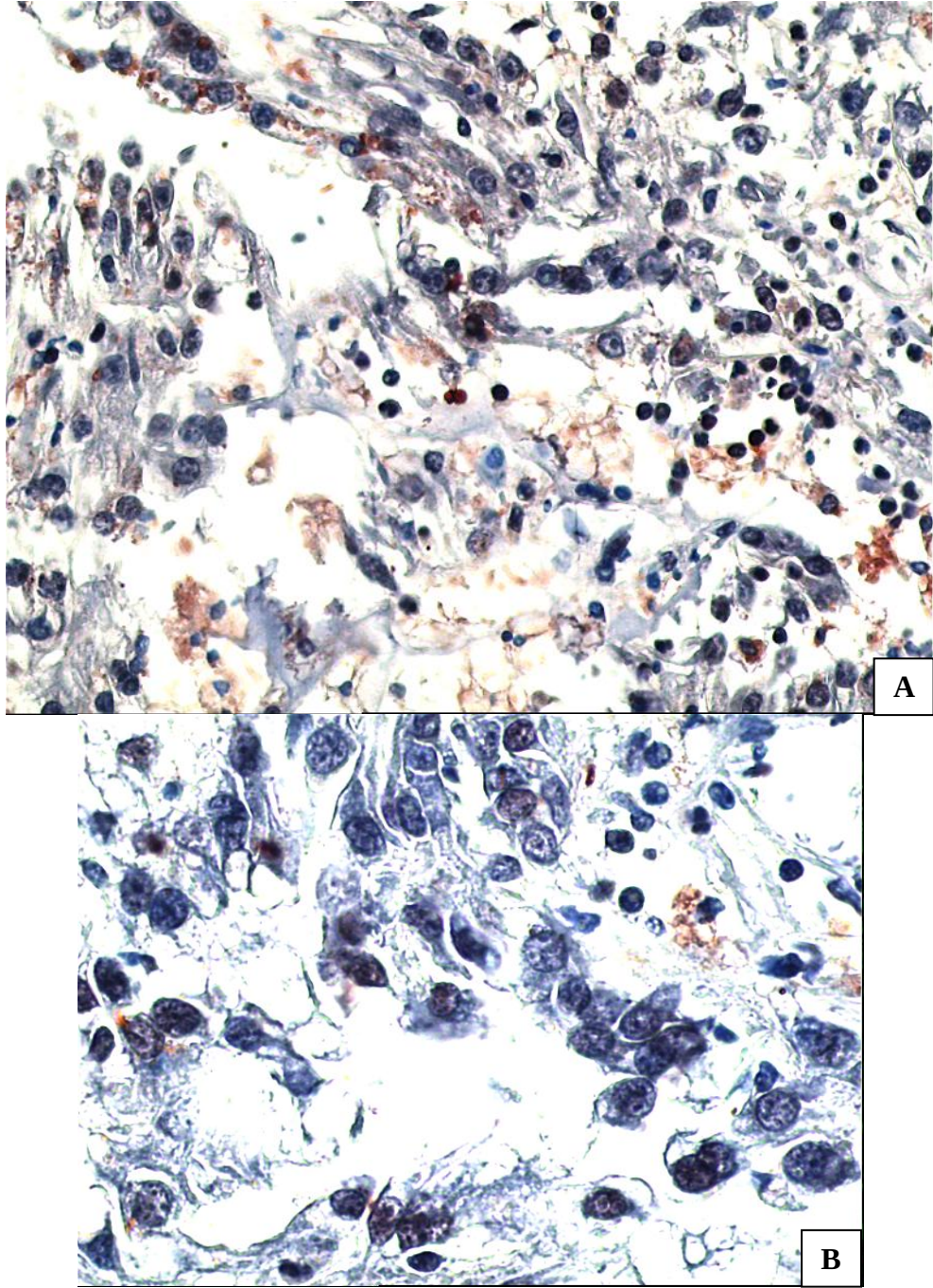
Şekil 38. Kromofob Renal Hücreli Karsinomda diffüz, orta dereceli sitoplazmik HIF-1 α pozitifliği, Olgu 28, A: X20, B:X40



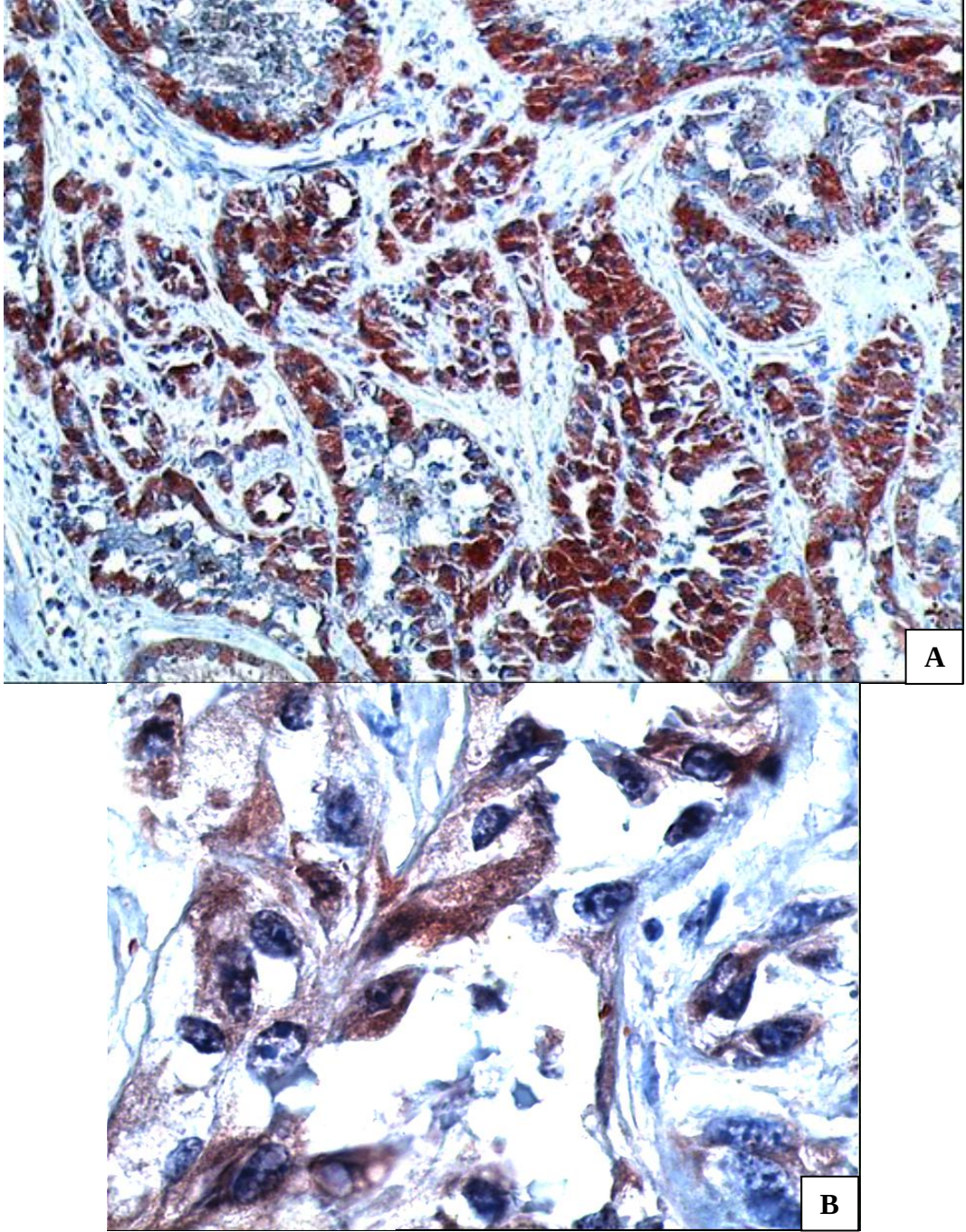
**Şekil 39. Multi loküle kistik Renal Hücreli Karsinom nükleer HIF-1 α pozitifliği,
(A: X10, B:X40)**



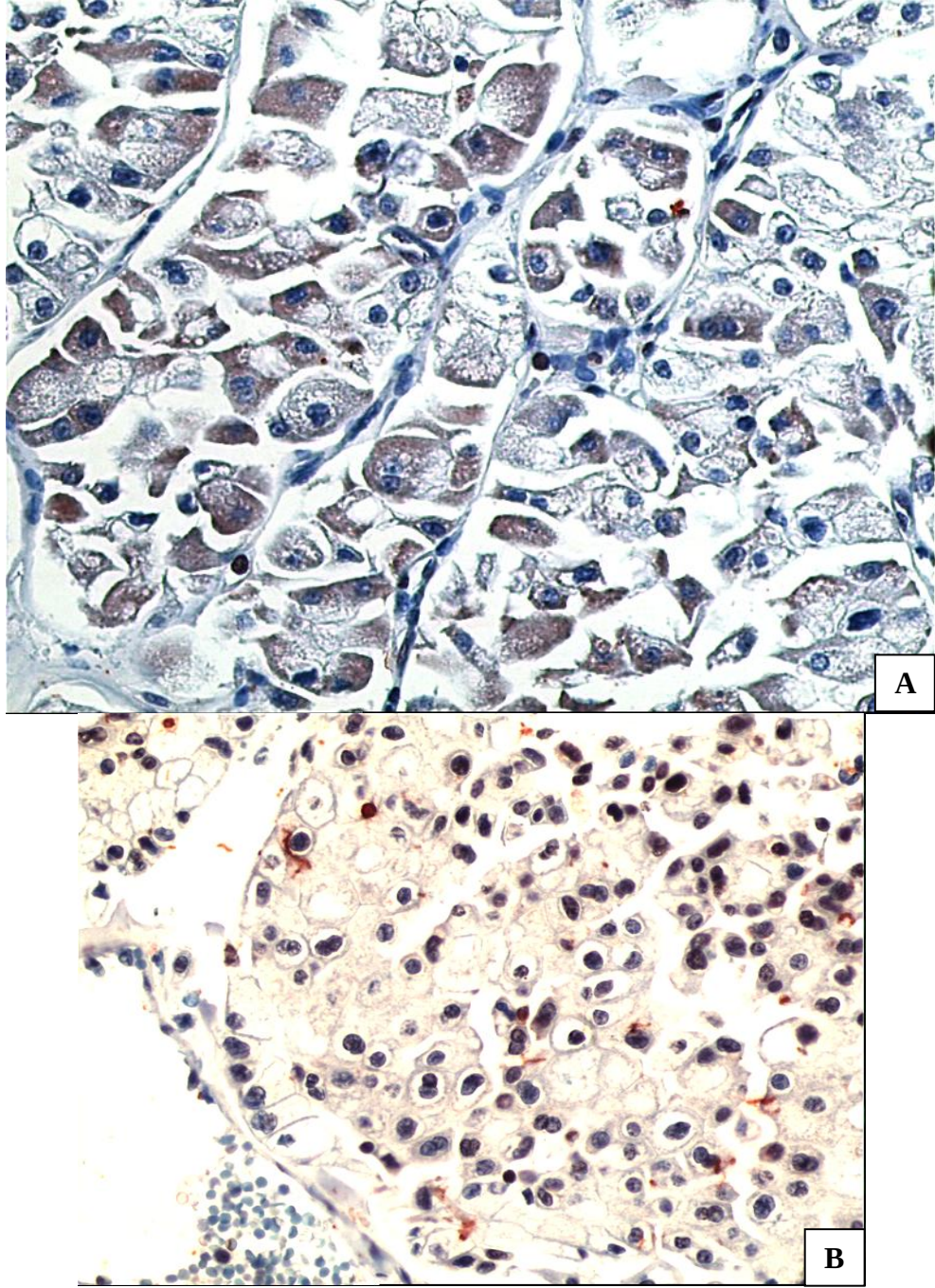
Şekil 40. Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinomlarda sitoplazmik HIF-1 α Pozitifliği, Olgu 42(A: X5, B:X40)



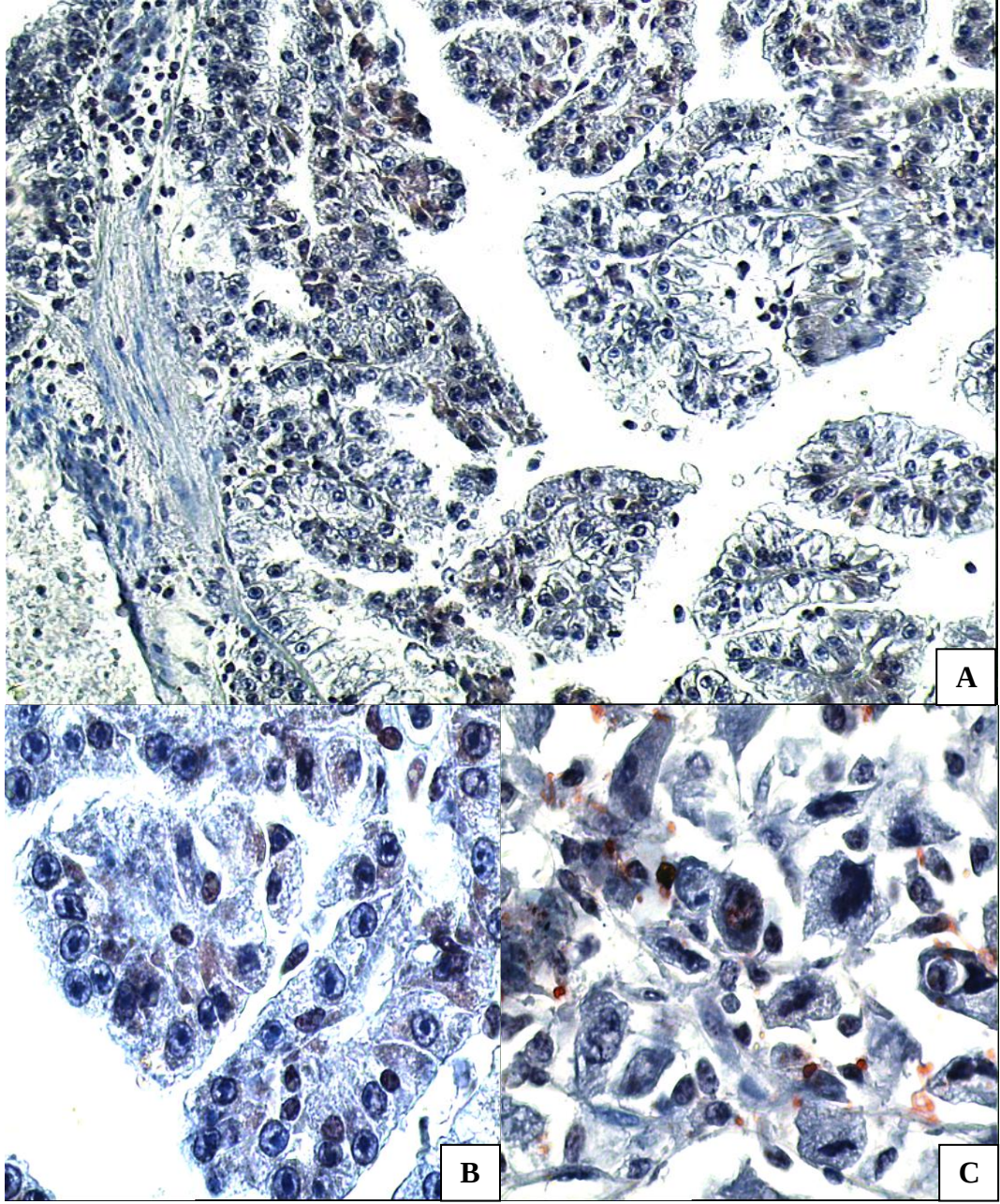
Şekil 41. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomda Nükleer HIF-2 α pozitifliği, Olgu 33 (A: X20, B: X40)



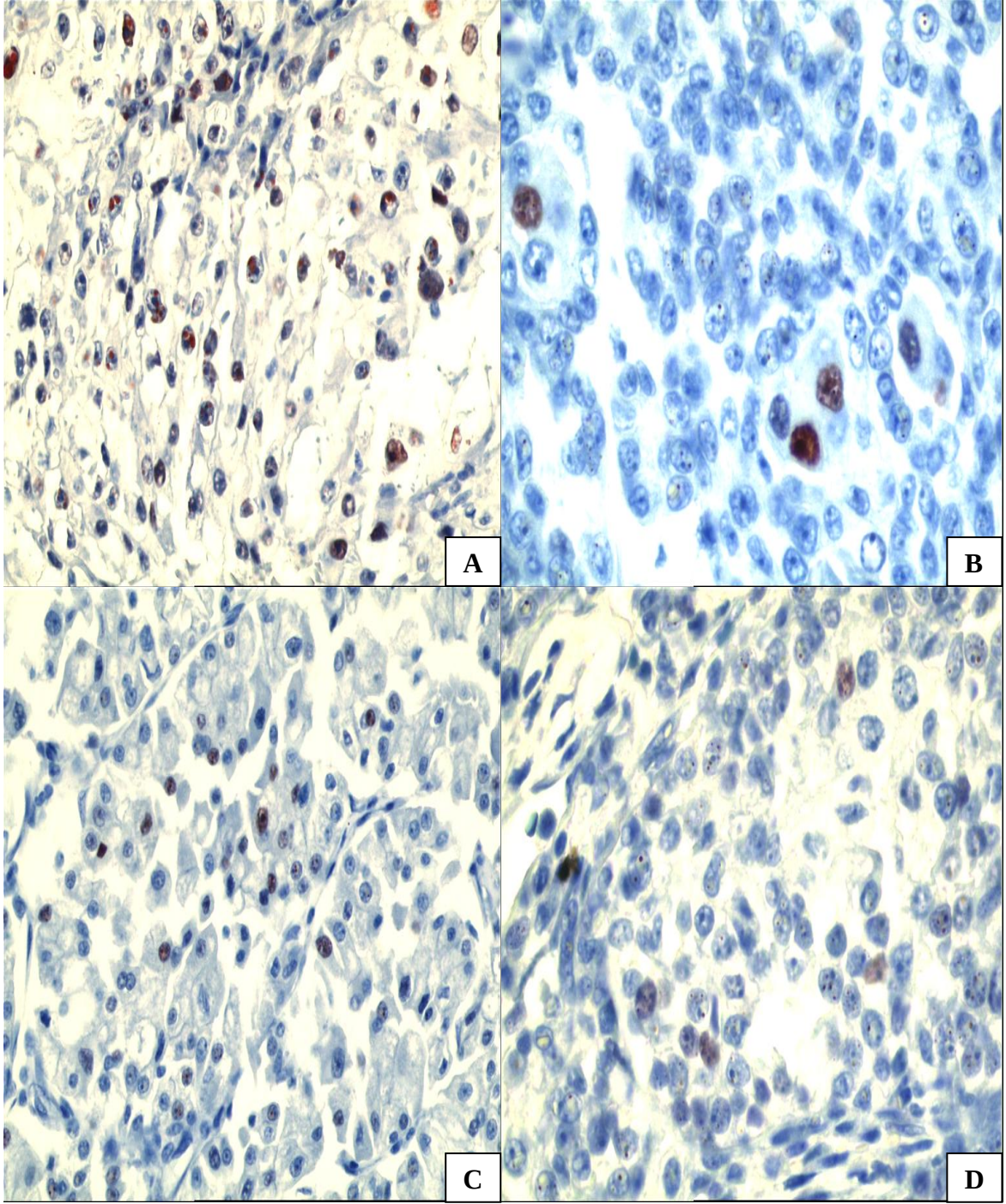
Şekil 42. Papiller Renal Hücreli Karsinomda kuvvetli sitoplazmik ve zayıf nükleer HIF-2 α pozitifliği, Olgu 20 (A:X10, B:X40)



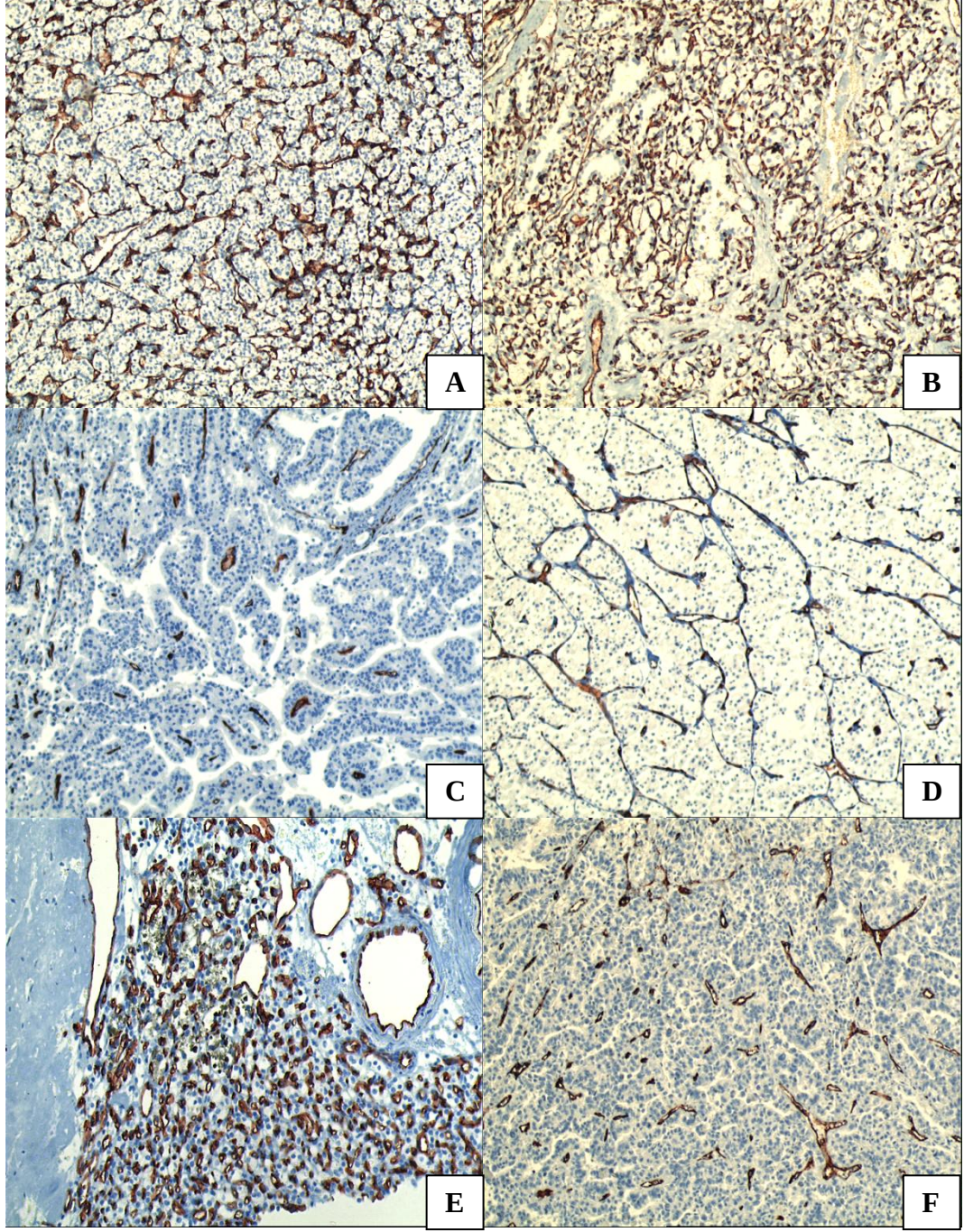
Şekil 43. Kromofob Renal Hücreli Karsinomlarda HIF-2 α pozitifliği, A:Olgu 28, sitoplazmik boyanma (X20), B:Olgu 60, nükleer boyanma (X20)



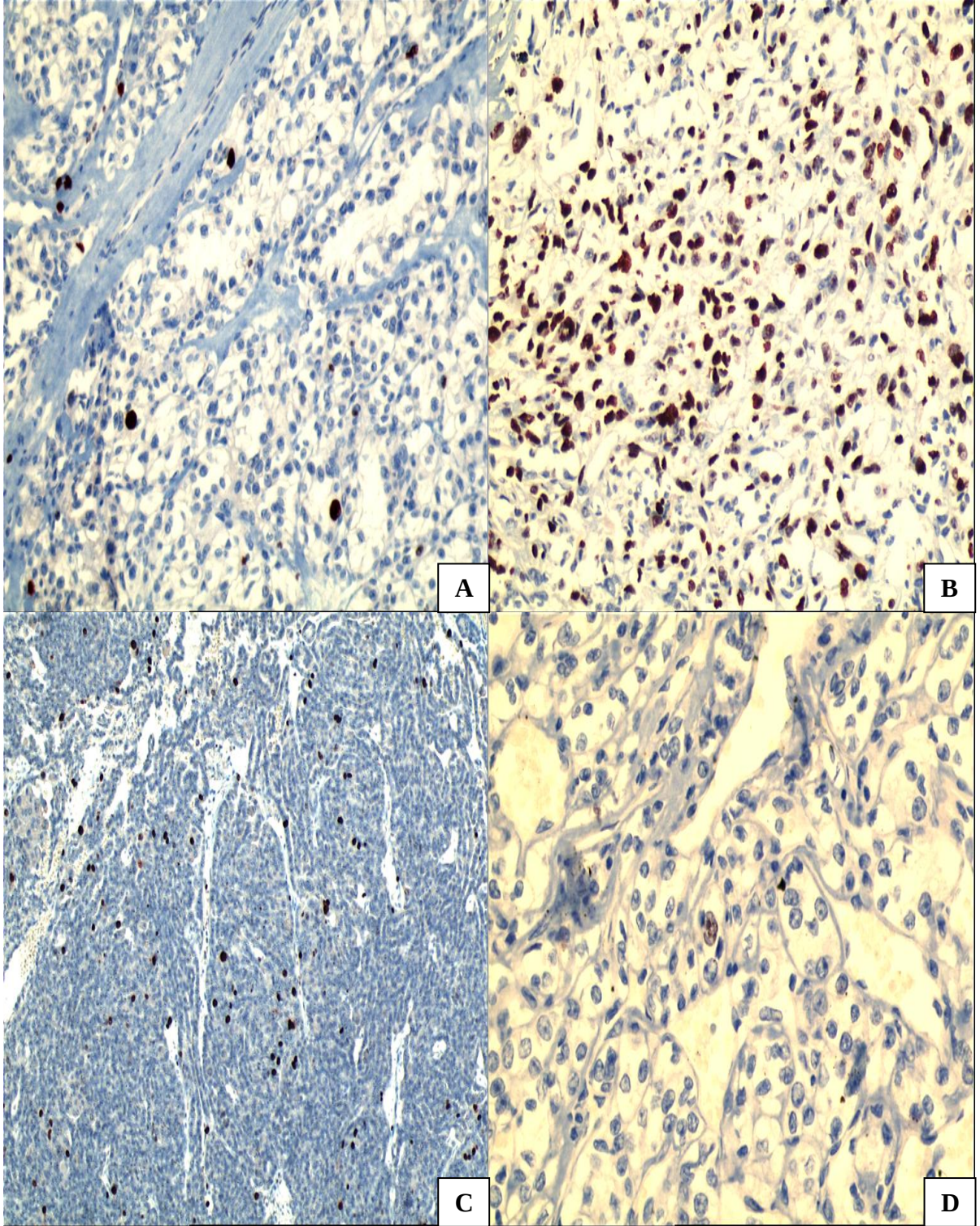
Şekil 44. Sınıflandırılmayan Renal Hücreli karsinomlarda hafif dereceli sitoplazmik ve nükleer HIF-2 α pozitifliği, A:Olgu 40 (X10), B: Olgu 40 (X40), C:Olgu 51 (X40)



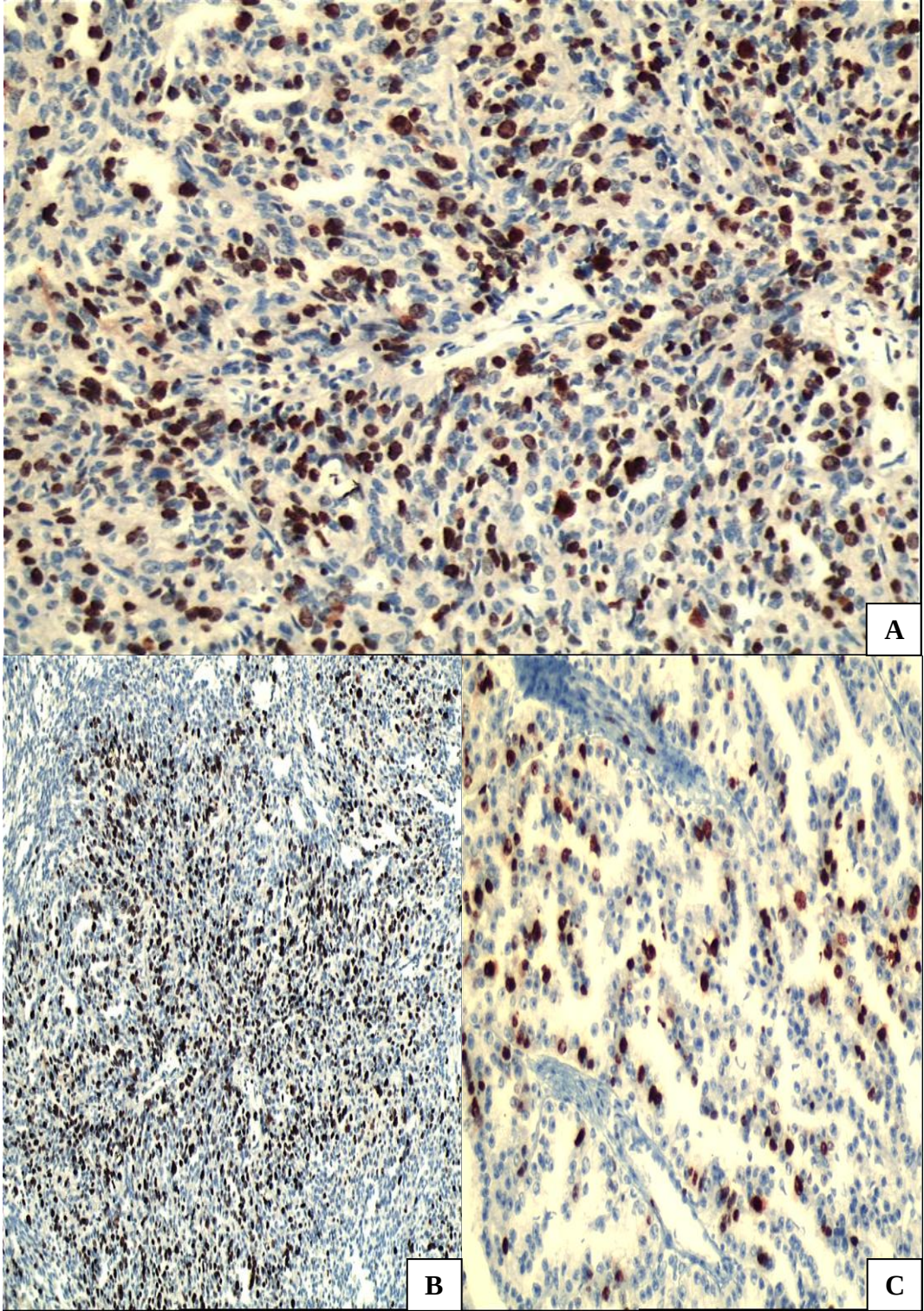
Şekil 45. Renal Hücreli Karsinomlarda değişik histolojik alt tiplerde p53 pozitifliği, A: Olgu 36, Berrak hücreli tip, FND-4 (X20), B: Olgu 69, Papiller tip, FND-3 (X40), C: Olgu 28, Kromofob tip, FND-2 (X20), D: Olgu 41, Sınıflandırılmayan tip, FND-4 (X40)



Şekil 46. Renal Hücreli Karsinomlarda değişik histolojik alt tiplerde CD 34 boyanması, A: Olgu 32, Berrak hücreli tip (X5), B: Olgu 8, Berrak hücreli tip (X5), C: Olgu 40, Papiller tip (X5), D: Olgu 28, Kromofob tip (X5), E: Olgu 35, Multiloküle kistik tip (X5), F: Olgu 41, Sınıflandırılmayan tip (X5)



Şekil 47. Renal Hücreli Karsinomlarda değişik histolojik alt tiplerde Ki-67 pozitifliği, A: Olgu 8, Berrak hücreli tip, FND-2 (X10), B: Olgu 23 berrak hücreli tip, FND-4 (X10), C:Olgu 69, Papiller tip, FND-3 (X5), D: Olgu 2, Kromofob tip, FND-2 (X20).



Şekil 48. Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinomlarda Ki-67 pozitifliği, A-B: Olgu 42, FND-3 (X10-X5), C: Olgu 40, FND-3 (X10)

TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom tüm erişkin kanserlerinin yaklaşık %3'ünü, tüm primer böbrek tümörlerinin %85'ini oluşturmaktadır (136). Berrak hücreli RHK tüm vakaların %60-70'ini oluşturmaktadır. Bunu papiller RHK, kromofob RHK, MLK-RHK ve sınıflandırılmayan tip RHK takip etmektedir. RHK'lerin daha seyrek görülen çok sayıda alt tipi bulunmaktadır (8). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2000-30.06.2008 tarihleri arasında RHK tanısı almış olgulardan 78'i çalışmamıza dahil edilmiştir. Bunların 48'i (%61,5) berrak hücreli RHK'dir. Diğer olguların yoğunluk sırasına göre tanıları şöyle sıralanmıştır; 10 (%12,8) papiller RHK, 10 (%12,8) sınıflandırılmayan RHK, 5 (%6,4) kromofob RHK ve 5 (%6,4) MLK-RHK'dir. Bu oranlar literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir (8,59).

Renal hücreli karsinom tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte 6.-7. dekatlarda en yüksek oranlara ulaşır (19). Olgularımızın yaş aralığı 26-80 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması berrak hücreli RHK'lerde $60,25 \pm 10,2$, papiller RHK'lerde $64,10 \pm 10,00$, kromofob RHK'lerde $54,00 \pm 17,00$, MLK-RHK'lerde $40,40 \pm 14,20$ ve sınıflandırılmayan tip RHK'lerde $58,8 \pm 13,70$ olup literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir.

Renal hücreli karsinomlar cinsiyet yönünden incelendiğinde erkek/kadın oranı 2/1 dir (2). Çalışma olgularımız 50 (%64,1) erkek, 28 (%35,9) kadından oluşmaktadır ve bu bulgu literatür ile uyumludur. Berrak hücreli RHK'lerin 30'u (%62,5) erkek, 18'i (%37,5) kadın, papiller RHK'lerin 9'u (%90) erkek, 1'i (%10) kadın; kromofob RHK'lerin 1'i (%20) erkek, 4'ü (%80) kadın; MLK-RHK'lerin 1'i (%20) erkek, 4'ü (%80) kadın ve sınıflandırılmayan

RHK'lerin 7'si (%70) erkek, 3'ü (%30) kadındır. Bizim olgularımızda kromofob RHK ve MLK-RHK'lerde kadınlarda daha fazla görülmekle birlikte her iki tanı grubunda da toplam olgu sayımız sadece 5 olduğundan bu bulgu rastlantısal olarak kabul edilebilir.

Renal hücreli karsinomlarda tümör boyutu TNM evreleme sisteminde de belirleyici olarak kullanılan önemli bir özelliktir. Bu tümörlerin boyutları birkaç mm ile 15-20 cm arasında değişebilmektedir (2,59). Olgularımızda da en küçük tümör boyutu 2,5 cm, en büyük tümör boyutu ise 17 cm idi ve bu bulgu literatür ile uyumluydu. Bazı çalışmalarda tümör boyutunun prognoz ile ilişkili olduğu, boyut arttıkça prognozun daha kötü olduğu savunulmaktadır (97). Ancak her tümör tipinde boyut ile davranış ilişkisi farklılık gösterebilir. Örneğin çok büyük boyutlara ulaşabilen kromofob RHK prognozu iyi bir tümördür. Oysa genellikle küçük boyutlu olan toplayıcı duktus karsinomları oldukça kötü prognozludur (83). Bizim olgularımızda da iyi prognozlu olarak bilinen kromofob RHK'lerin %40'ı MLK-RHK'lerin %60'ı boyut olarak 4-7 cm aralığında; kromofob RHK'lerin %60'ı, MLK-RHK'lerin %20'si ise 7 cm'den büyüktür. Bu bulgular eşliğinde istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamış olmakla birlikte biz de tek başına tümör boyutunun prognoz ile ilişkilendirilmesinin doğru olmayacağı kanaatindeyiz. Dolayısıyla prognostik faktörler tartışılırken, seçilen öngörü modelinin tüm RHK tipleri için mi yoksa sadece belli bir tip için mi geliştirildiğine dikkat edilmelidir (137).

Renal hücreli karsinomlu hastalar için genel 5 yıllık sağkalım oranı %30-60 olarak belirtilmektedir. Olgularımızda en uzun takip süresi 10 yıl, en kısa takip süresi ise 1 yıl olup genel sağkalım oranı %78,21, ortalama sağkalım süresi ise 86,6 aydır. Ancak literatürde histolojik tipler arasında önemli farklılıklar mevcut olduğu bildirilmektedir (138). Çalışmamızda olguların histolojik tipe göre sağkalım oranları değerlendirildiğinde berrak hücreli RHK'lerde sağkalım oranı % 81,25 ve ortalama sağkalım süresi ise 88,14 aydı. Papiller RHK'lerde sağkalım oranı % 70, ortalama sağkalım süresi ise 62,03 ay idi. Kromofob RHK ve MLK-RHK olgularımızın tümü hayatta idi. Sınıflandırılmayan RHK'lerde sağkalım oranı %50, ortalama sağkalım süresi ise 55,2 aydı. Chevile ve ark.(139)'ları ile Patard ve ark. (137)'ları çalışmalarında prognozun kromofob tipte en iyi, berrak hücreli tipte ise en kötü seyrettiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kromofob RHK'de prognoz MLK-RHK ile birlikte en iyi olarak bulundu. Ancak bu çalışmalardan farklı olarak kromofob RHK ve MLK-RHK'den sonra en uzun sağkalım süresi ve en yüksek sağkalım oranı berrak hücreli RHK'lerde idi. En kısa sağkalım süresi ve en az sağkalım oranı ise sınıflandırılmayan

tip RHK'lerde belirlendi. Bununla birlikte değerlendirilen olguların büyük bir kısmının berrak hücreli RHK olması ve diğer tanı gruplarında olgu sayısının az olması nedeniyle, histolojik alt tip ile sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilmemiştir (Kaplan-Meier Sağkalım Analizi, $p=0,109$).

Renal hücreli karsinomlu hastalarda prognozun en önemli belirleyicisi hastalığın patolojik evresi kabul edilmektedir (80). Günümüzde bu amaçla en sık AJCC 2002 TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde evre 1 ve evre 2 tümörler arasında ana ayırıcı kriter tümör boyutudur. T1 için 4 cm sınır değer kabul edilerek, 4 cm'den küçük tümörler T1a, ≤ 4 cm ancak 7 cm'den küçük tümörler (T1b), 7 cm'den büyük çaplı tümörler T2 olmak üzere sınıflandırılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; evre 1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %90-100, evre 2'de %75-90, evre 3'te, %60-70 ve evre 4'te %15-30 olarak bildirilmiştir (140). Çalışmamızda genel sağkalım oranları evre 1'de %96,7, evre 2'de %82,35, evre 3'te %57,69 ve evre 4'te %29,75 idi ve bu bulgular literatür ile uyumluydu.

Değişik çalışmalarda evre sağkalıma ilişkin en sabit bağımsız prognostik faktördür. Evre arttıkça sağkalım oranları azalmaktadır (92,93). Çalışmamızda da benzer şekilde evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Kaplan-Meier Sağkalım Analizi, $p=0,001$). Birçok çalışmada TNM evrelendirme sistemlerinin hastalığın seyrinin belirlenmesinde yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Örneğin bir çalışmada Klatte ve ark. (141) klinik olarak evre T1 tümörlerden patolojik evreleri T1 ve T3a olan hastalar arasında prognozun benzer olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar diğer iki çalışmalarında da T3a hastaların tümör boyutlarına göre farklı prognozlarının olduğu hatta T2 hastalıkta hastalıksız sağkalımın T3a'dan daha kötü olduğunu bildirilmişlerdir (142,143). Bizim çalışmamızda bu yönde bir bulgu elde edilmemiştir.

Tümörlerde derecelendirmede kullanılan kriterler de subjektiftir ve değerlendirme uyumsuzluğu tüm derecelendirme sistemleri için geçerlidir. Ancak bu değerlendirme uyumsuzluğuna rağmen derece hemen hemen tüm malign tümörler için önemli bir prognostik parametredir. Diğer tümörlerde genelde derecelendirmede diferansiyasyon (morfolojik ve/veya fonksiyonel) ve anaplazi kullanılırken, farklı mikroskopik özellikleri nedeni ile RHK'da sadece nukleus ve nukleolus özellikleri değerlendirilmektedir (144). FND sistemi son yıllarda RHK'lerde en yaygın olarak kullanılan değerlendirme yöntemidir (145). Bu sistemde nukleus kontürleri, boyutu ve nukleol belirginliği değerlendirilerek 4 derece grubu oluşturulmuştur. Toplam 78 olgumuzun 14'ü (%17,9) FND-1; 32'si (%41,0) FND-2; 20'si

(%25,6) FND-3; 12'si (%4,1) FND-4 idi. Delahunt ve ark.(144)'na göre hem kriterlerin subjektif olması hem de dokunun tespitindeki farklılıklar FND sisteminde yorum farklılıklarına sebep olabilmektedir. İyi tespit edilmeyen dokularda nükleoller görülmez ve tümörler daha düşük dereceli olarak değerlendirilirler. Ayrıca aynı araştırmacılar FND sisteminin berrak RHK dışında diğer türlerde anlamsız olduğu sonucuna varmışlar; papiller ve kromofob RHK'de uygulanmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Kromofob RHK'de verilen FND dağılımının dengesiz olduğunu ve bunun da gözlemciler arasındaki derecelendirme uyumsuzluğunu gösterdiğini iddia etmektedirler. Yazarlar, hastalığa bağlı ölen 8 kromofob RHK olgusunun da FND-2 olmasının ve nükleus ana ekseninin farklı derecelerde çok az değişkenlik göstermesinin bu görüşü desteklediğini vurgulamaktadırlar (144,146). Bizim gözlemlerimize göre de doku tespiti değerlendirmeyi güçleştiren, yanıltıcı bir etkidir ve bazen kromofob RHK'lerdeki nükleus yapısı FND'nin yüksek olarak değerlendirilmesine neden olabilmektedir. Ancak olgu grubumuzdaki kromofob RHK'lerin tümü FND-1 ve 2 olup, ölen olgumuz yoktur.

Kuş ve ark. (147) FND sistemi ile evre arasında ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında evre 2 tümörlerde FND arttıkça sağkalım oranının azaldığını saptamışlardır. Gelb ve ark.(148) evre 1 olan 82 RHK'li hastada yaptıkları çalışmada nükleer derecelendirme ve tümör boyutunun sağkalım için bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde FND arttıkça sağkalım oranı ve sağkalım süreleri de anlamlı olarak azalmakta idi (Kaplan Meier sağkalım analizi, $p=0,021$). Olgularımızın sağkalım oranları FND-1 olgularında %78,57, FND-2'lerde %93,75 iken, FND-3'te %65'e, FND-4'te ise %58,33'e düşmektedir. Goldstein ve ark. (149) çalışmalarına göre Fuhrman derece 1 ve 2 benzer prognostik değer taşıırken, Fuhrman derece 3 ve 4 de benzerlik göstermektedir. Olgularımızın sağkalımları da bu bulgu ile uyumludur. Ayrıca bazı olgu gruplarında sayı az olduğundan istatistiksel analiz yapılamamakla birlikte FND arttıkça evrenin de artmış olması ve FND-4 tümörlerin %91,7 sinin çapının 7 cm'den büyük olması dikkat çekicidir.

Sarkomatoid diferansiyasyon birçok tümöre eşlik edebilen önemli bir bulgudur. RHK'lerde de birçok tipte görülebilir (120). FND derece 4 RHK anlamına gelir. de Peralta-Venturina ve ark.(150) çalışmalarında 101 sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olguyu incelemiş berrak hücreli RHK'lerde %8, kromofob RHK'lerde %9, sınıflandırılmayan RHK'lerde %11 oranında bu bulgunun izlendiğini bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda berrak hücreli RHK'lerin %16,7'si, sınıflandırılmayan RHK'lerin %30'u sarkomatoid

diferansiyasyon göstermekte idi. Kromofob RHK'lerde ise bu bulguya rastlanmadı. Sonuçlar arasındaki bu fark kromofob ve sınıflandırılmayan RHK olgu sayımızın azlığına bağlı olabilir. de Peralta-Venturina ve ark. (150)'nin çalışmasında sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olguların %63'ü evre 3, %25'i ise evre 4 iken ortalama sağkalım süresi 19 aydır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da olguların %50'si evre 3, %50'si evre 4 olup, ortalama sağkalım süresi 28,8 aydır. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 11 olgumuzun 5'i hayatta değildir. Bu bulgunun varlığı, sağkalım oranını ve süresini azaltmakta olup bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$). Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörler diğer tümörlere göre önemli derecede daha kötü seyirlidir, hastaların çoğu 1 yıl içinde ölür (120). Bu nedenle, sarkomatoid diferansiyasyonun patoloji raporlarında belirtilmesi çok önemlidir.

Renal hücreli karsinomlarda prognozun önceden belirlenebilmesi konusunda bazı sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlar, böbrek kanserinin doğal seyrinin oldukça karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesi, tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarında da etkileşim göstermesi olarak sayılabilir. Tüm malign tümörler gibi RHK'lerde de hastalığın seyri ile ilgili belirteçler kullanarak tedavi sonrası sağkalımlarını belirlemek önemlidir (137,151,152).

Günümüzde hastalıkların prognozunun öngörüsünde, değişik yöntemler kullanılabilmektedir. RHK prognozunu belirlemede yukarıda tartıştığımız histolojik tip, FND, patolojik evre ve tümör boyutu yanı sıra son yıllarda immunohistokimyasal değerlendirmeler önemli yer tutmaktadır (153).

Renal hücreli karsinomlarda hastalığa özgü sağkalım öngörüsünde kullanılabilecek genetik ve moleküler prognostik faktörlerin ortaya konulması, bu konuda yapılan güncel çalışmaların en önemli hedefi haline gelmiştir. RHK prognozu için çok sayıda moleküler belirteç önerilmiştir. Son yıllarda bu belirteçlerin mevcut öngörü modellerine yerleştirilmeleri gündeme gelmiştir. Biyomarker değerlendirmesindeki artışla birlikte çeşitli tümör tiplerinde hastaların son durumu hakkında yorumlar yapmaya yönelik çalışmalar düzenlenmeye başlanmıştır. Gelişen immunohistokimyasal belirteçlerin prognozdaki yerini gösteren çalışmalar son yıllarda ivme kazanmıştır (122-126).

Renal hücreli karsinomlarda histopatolojik değerlendirme yapıldığında yaygın anjiyogenez ve anormal kan damarı gelişimi RHK'deki prognostik belirteçler içinde önemli yer tutmaktadır. Bu faktörler hastalığın seyri, tedavi stratejisi, sonuçları ve nüks potansiyeline ilişkin ipuçları verebilir. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve HIF-1 α 'nın prognoza

etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (154,155). HIF geni transkripsiyonel heterodimerik yapıda faktör salan β - altgrup ve oksijen düzenleyici α alt gruptan oluşur. Kansere durumunda artmış HIF- α aktivitesi genin upregulasyonuna, kanser progresyonu ile ilgili metabolik adaptasyon, apoptoz direnci ve özellikle de anjiyogenezi içeren birçok duruma neden olur (129). Daha önceki çalışmalar bize HIF-1 α 'nın upregulasyonunun berrak hücreli RHK'de prognoza olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerle, çalışmamızda HIF-1 α ve HIF-2 α immunohistokimyasal belirleyicilerini kullanarak bu antikorların RHK'lerde histolojik tip, FND, evre, tümör boyutu, sarkomatoid diferansiyasyon gibi tümörün histolojik özellikleri ve prognozla ilişkilerini araştırmayı amaçladık. RHK prognozunda önemli belirleyicilerden olan anjiyogenezin değerlendirilmesinde CD34 antikorunu kullanılarak MVD ölçümü yapılırken, olguların ayrıca p53 ve Ki-67 pozitiflikleri değerlendirildi ve bu antikorların HIF boyanması ile ilişkisi araştırıldı.

Hipoksi birçok organ kanserinin seyri ve tedavisinde önemli bir yer almaktadır. İnsan hücrelerinin çoğunda HIF proteinleri tarafından düzenlenen bir oksijenizasyon mekanizması mevcuttur. Bu proteinlerin işleyiş yolağını bilmek önemlidir. HIF proteininin oksijene duyarlı kısmı olan α tipi benzer yapısal özelliklerine sahip iki alt üniteden oluşmaktadır (HIF-1 α ve HIF-2 α). Normal oksijen konsantrasyonlarında HIF α alt üniti prolil hidroksilasyona uğrar ve VHL-proteini ile kompleks oluşturarak yıkılır. Hipoksida ise bu yıkım basamakları gerçekleşemez ve HIF- α , HIF- β ile birleşerek birikir (129).

HIF- α anjiyogenezin düzenlenmesinde, glukoz metabolizmasında, pH kontrolünde, epitelial proliferasyon ve apoptozda ilgili genleri aktive ettiğinden birçok kanser türünde progresyon ile ilişkilidir. HIF- α 'nın tümörlerde salınımı 2 farklı mekanizmaya bağlanmaktadır. Fizyolojik mekanizmada bu protein birçok solid tümörde bulunan belirgin hipoksik alanlarda birikir. Glioblastoma multiforme buna iyi bir örnektir. Bu mekanizma yanında kanlanması fazla olan bazı tümör tiplerinde ise HIF-1 α pozitifliği genetik mekanizmaya bağlanmaktadır. Hemanjiyoblastom, bazı kolon adenokarsinomları ve RHK buna en iyi örneklerdir (156). RHK'lerde bulunan VHL tümör supresör gen kaybı nedeniyle bu tümörlerde HIF- α birikimi görülmektedir (157).

HIF-1 α ve HIF-2 α benzer mekanizmalarla etki göstermekle birlikte hala birbirleri ile etkileşimleri açık değildir. RHK'lerde VHL fonksiyon kaybı sonucu HIF-1 α ve HIF-2 α birlikte salınır. Carroll ve ark. (158) çalışmalarında RHK'de HIF-1 α 'nın daha çok hipoksiye yanıt olarak salınan VEGF ve IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) aktivasyonunu

düzenlediğini, HIF-2 α 'nın ise VEGF, GLUT-1, uPAR ve PAI-1 gen salınımı ile ilişkili olduğunu savunmaktadır. RHK'de HIF-1 α 'ın inhibe edildiği durumlarda HIF-2 α 'ye bağlı VEGF artışı olacağını, oysa meme kansinomlarında ise HIF-2 α kaybı olduğunda HIF-1 α 'e bağlı VEGF artışı olduğunu göstermiş ve terapötik hedefler belirlenirken heriki HIF formunun da inhibe edilmesi gerektiğini savunmuşlardır.

Böbrekte, HIF-1 α bol miktarda olmak üzere, birçok hücreden, HIF-2 α intersitisyel fibroblast ve endotelyal hücrelerinden salınmaktadır (159). Haase (160) böbrekte normal tubuler epitelyal hücrelerde HIF'a bağımlı gen ekspresyonunun daha çok HIF-1 α tarafından kontrol edildiğini bildirmiştir. Bu çalışmaya göre VHL mutasyonu bulunan epitelyal orijinli berrak hücreli RHK olgularında HIF-2 α salınımı fazla iken HIF-1 α salınımı yoktur. Progresyon ve onkojenik transformasyonun bir yansıması olan bu durumun moleküler mekanizması henüz bilinmemektedir. Hatta kanser gelişiminin HIF-1 α ile HIF-2 α oranları arasındaki bu değişime bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Sowter ve ark. (159) HIF proteinlerinin rolünü araştırdıkları bir çalışmanın sonucunda RHK'de HIF-2 α yolağının kanser gelişiminin birçok aşamasında temel rol oynadığını göstermiştir. Raval ve ark. (131) ise VHL-ilişkili RHK'de HIF alt gruplarının etkisini araştırdıkları çalışmalarında HIF-2 α 'nın tümör büyümesini ilerletici, HIF-1 α 'nın durdurucu etkisini vurgulamışlardır.

Lindgren ve ark. (132) berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK'ler ile yaptığı çalışmada histolojik tipler arasında bir boyanma farkı olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada berrak hücreli RHK'lerde kuvvetli HIF-1 α boyanması ile TNM evresi, derecelendirme ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulmuş, HIF-1 α salınımını kötü prognozla ilişkilendiren birçok çalışmaya karşı berrak hücreli RHK'lerde HIF-1 α salınımının iyi prognozla kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermiştir. Papiller RHK'lerde ise sadece derece ile HIF-1 α boyanması arasında anlamlı ilişki bulmuştur. Kromofob RHK'lerde ise istatistiksel çalışma sayı azlığı nedeniyle yapılamamıştır. Çalışmamızda 78 olgunun 14'ü (%17,9) HIF-1 α antikoru ile pozitif reaksiyon vermiş olup bu olguların 8'i berrak hücreli RHK (%57,2), 4'ü papiller RHK (%28,6), 1'i kromofob RHK (%7,1) ve 1'i MLK-RHK (%7,1) idi. Sınıflandırılmayan RHK'lerden hiçbirinde HIF-1 α pozitifliği izlenmedi. Diğer bir bakış açısıyla berrak hücreli RHK'lerde %16,7 (8/48), papiller RHK'lerde %40 (4/10), kromofob RHK'lerde %20 (1/5), MLK-RHK'lerde %20 (1/5) oranında HIF-1 α pozitifliği saptandı. Olgu sayısı azlığı nedeniyle istatistik yapılamamakla birlikte olgularımızda da Lindgren'in sonuçlarına benzer şekilde tanı

grupları arasında HIF-1 α pozitifliği yönünden bir fark izlenmedi. HIF-1 α pozitifliği FND-1 ve FND-2 olgularda yoğunlaşırken FND-4 olguların hiçbirinde boyanma izlenmedi. Ayrıca pozitif olguların yarısından fazlası evre 1 ve evre 2’de toplanmış, evre 4 tümörlerden hiçbirinde boyanma izlenmemiştir. HIF-1 α pozitif hiçbir olguda sarkomatoid diferansiyasyon görülmemiştir. HIF-1 α pozitif olgularda sağkalım oranı %85,71 ve ortalama sağkalım süresi 89 ay iken negatif olgularda sağkalım oranı %76,56 ve ortalama sağkalım süresi 85,09 ay idi. HIF-1 α pozitif olguların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri daha uzundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,397). Bu bulgular eşliğinde Lindgren ve ark. (132)’nin bulgularına benzer olarak bizim olgularımızda da HIF-1 α pozitifliği düşük dereceli, düşük evreli ve sağkalım oranları yüksek olgularda izlenmiş olup iyi prognozun göstergesi olarak kabul edilebilir. Klatte ve ark. (161) çalışmalarında daha çok berrak hücreli RHK’lerde HIF-1 α pozitifliği izlemiş, evre ve FND ile HIF-1 α boyanması arasında anlamlı ilişki bulamamıştır. Bu bulgular sonuçlarımız ile uyumluluk göstermektedir.

Olgularımızın 23’ü (%29,4) HIF-2 α antikoru ile pozitif reaksiyon vermiştir. Bu olguların 10’u (%43,5) berrak hücreli RHK, 4’ü (%17,4) papiller RHK, 3’ü (%13) kromofob RHK, 1’i (%4,3) MLK-RHK ve 5’i (%21,7) sınıflandırılmayan tip RHK idi. Berrak hücreli RHK’lerde 10/48 (%20,8), papiller RHK’lerde 4/10 (%40), kromofob RHK’lerde 3/5 (%60), MLK-RHK’lerde 1/5 (%25) ve sınıflandırılmayan tip RHK’lerde 5/10 (%50) oranında pozitif boyanma mevcuttu. FND grupları arasında fark izlenmezken HIF-1 α ’e benzer şekilde evre 1 ve evre 2’de boyanma yoğunluğu fazladır. Sarkomatoid diferansiyasyon ise sadece %3 oranında idi. HIF-2 α pozitif olgularda sağkalım oranı (%82,61) ve ortalama sağkalım süresi 82,95 ay iken negatif olgularda sağkalım oranı (%76,36) ve ortalama sağkalım süresi 85,10 ay idi. HIF-2 α pozitif olguların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri daha uzundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda RHK’lerde sadece HIF-2 α pozitifliği olup HIF-1 α pozitifliği bulunmadığını savunan Haase’nin (160) bulgularına ters olarak tümörlerimizin bir kısmı HIF-1 α , bir kısmı HIF-2 α ile reaksiyon vermiş, 6 olguda ise her iki antikor ile de reaksiyon izlenmiştir. HIF-2 α pozitif olgular da daha çok düşük evreli ve sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen olgulardır ve sağkalım oranları negatif olgulara göre uzundur.

Olgularımızda HIF-1 α ve HIF-2 α boyanması tanı grupları arasında anlamlı bir fark göstermemekle birlikte daha çok iyi prognoz göstergeleri olan olgularda pozitif reaksiyon izlenmiştir.

HIF-1 α 'nın değerlendirildiği bir başka çalışmada tümör boyutu ve HIF-1 α salınımı arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir. Lidgren ve ark. (132) berrak RHK'de tümör boyutu ile HIF-1 α pozitif boyanma arasında ters bir ilişki tespit etmişlerdir. Oysa bizim olgularımızda HIF-1 α pozitif olguların 1'i (%7,1) 4 cm'den küçük, 6'sı (%42,9) $\geq$ 4 cm ve 7 cm'den küçük, 7'si (%50) 7 cm'den büyüktür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tümör boyutu büyük olgularda HIF-1 α pozitifliği daha fazladır. Bu bulgumuz Lindgren ve ark. ile uyumlu değildir.

HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın değişik tümör tiplerindeki ekspresyonu ve bunun prognoza etkileri konusunda yapılan birçok çalışma sonuçları arasında farklılıklar görülmektedir.

Yoshimura ve ark. (134) kolorektal kanserlerde yaptıkları çalışmada HIF-2 α 'nın anjiyogenez üzerine önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir. alışmalarında tek başına HIF-2 α salınımı ile HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın birlikte salınımının sağkalım üzerine etkisi araştırılmış, ilerlemiş evrelerde HIF-2 α salınımının artışına, erken dönem kanserlerde ise HIF-1 α 'nın daha fazla olduğuna dikkat çekilmiştir. Birner ve ark. (162) buna benzer bir şekilde over kanserleri üzerinde yaptıkları çalışmada iyi diferansiye over kanserinde kuvvetli HIF-1 α salınımını göstermiştir. Birçok kanser tipi üzerinde yapılan çalışmalarda (beyin, mesane, meme, kolon, over) HIF-1 α salınımı belirlenmiş ve özellikle meme, over, özofagus ve orofarengeal kanserde kötü prognoz ve agresivite ile ilişkilendirilmiştir (163).

şimdiye kadar yapılan çalışma sonuçları değişik organ tümörlerinde HIF-1 α salınımının prognoz üzerine farklı etkileri olabileceğini göstermektedir. Biz alışmamızda RHK lerde HIF1 α ve HIF-2 α pozitifliğinin iyi prognoz ile ilişkilendirilebileceği yönünde bulgular elde ettik.

Bu noktada tartışılması gereken bir diğer konu ise HIF-1 α 'nın boyanma özelliğidir. Moleküler zellikleri gözönüne alındığında HIF-1 α sadece nükleusta aktive olan ve translokasyona uğrayan bir proteindir (164). Bazı çalışmalarda hem sitoplazmik hem de nükleer boyanma pozitif kabul edilmektedir (165). Vakalarımızın %17,9'u nükleer, % 24,3' sitoplazmik, %10,8'i hem sitoplazmik hem de nükleer boyanma göstermektedir. Çalışmamızda, Klatte ve ark. (161) gibi sadece nükleer HIF-1 α pozitifliği değerlendirilmeye alınmıştır. Bu konudaki literatürdeki yorum farklılıkları boyanma paterninin tartışmaya hala açık olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Çalışma sonuçları arasındaki zıtlıklar da metodolojik farklılıklara bağlanabilir.

Renal hücreli karsinomlarda p53 ekspresyonu tartışmalıdır. p53 ekspresyonu kötü prognoz ve sarkomatoid diferansiyasyon ile ilişkilendirilmektedir (1). Papiller ve kromofob RHK'de de p53'ün prognoz üzerine etkileri açık değildir (8). Kullandığımız diğer belirleyicilerden biri olan p53 apoptoz indikatörüdür. Olgularımızda oldukça düşük oranda, sadece 8 olguda (%10,3) p53 antikoru ile pozitif nükleer boyanma görüldü. Bu olguların 4'ü (%50) berrak hücreli RHK, 2'si (%25) papiller RHK, 1'i (%12,5) kromofob RHK, 1'i (%12,5) sınıflandırılmayan RHK idi. p53 pozitiflik oranı berrak hücreli RHK'lerde %8,3 (4/48), papiller RHK'lerde %20 (2/10), kromofob RHK'lerde %20 (1/5) ve sınıflandırılmayan RHK'lerde %10 (1/10) idi. MLK-RHK tanılı vakalarda p53 pozitifliği izlenmedi. Histolojik tip, FND, evre ve boyut ile p53 boyanması arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da RHK'lerde kötü prognozun bir göstergesi olan sarkomatoid diferansiyasyon ile p53 pozitifliği birlikteliği yüksek oranda idi. Sağkalım oranları incelendiğinde p53 pozitif olgularda sağkalım oranı %50 ve ortalama sağkalım süresi 44,5 ay iken, negatif olgularda sağkalım oranı %81,43 ve ortalama sağkalım süresi 90,12 ay idi. p53 pozitif olguların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri daha kısa idi ve p53 pozitif olgularla negatif olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Phouc ve ark. (166) p53 geninin RHK'lerde yüksek dereceli boyanmasının sağkalımla ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Olumi ve ark. (167) düşük vaka sayılı bir çalışma grubunda yaptıkları araştırmalarında, RHK'lerde p53 geni ile sağkalım arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bizim p53 boyanma ile ilgili verilerimiz değerlendirildiğinde Phouc ve ark. (166)'nın verilerine paralel bir şekilde p53 ile boyanma ile sağkalım arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir. Son çalışmalarda HIF-1 α ile p53 arasındaki ilişki araştırılmıştır. Klatte ve ark. (161) HIF-1 α nın apoptoz ve hücre siklusu düzenlemesini, p53 üzerinden kontrol etmekte olduğunu ve hipokside p53'ün stabilitesini arttırarak apoptozu indüklediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda HIF-1 α pozitifliği ile diğer immunohistokimyasal belirleyiciler arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Birner ve ark. (163) ovarian tümörlerde HIF-1 α aşırı salınımının tek başına prognoza etkisi olmadığını, p53 ile birlikte salınımdaki artışın prognozu kötüleştirdiği vurgulanmıştır. Bizim olgu grubumuzda her iki antikor ile pozitif reaksiyon veren sadece 1 olgu olduğundan bu konuda yorum yapmak doğru olmayacaktır.

CD34 molekülü abluminal endotelial mikropreses ile ilgili bir moleküldür. Tümörün stromasında anjiyogenez aşamasında vasküler filizlenmeye neden olur. Mikrodamar yoğunluğu ölçmede kullanılır CD34 antikorunun prognozu belirlemede diğer mikrodamar

hesaplamada kullanılan antikorlardan daha iyi sonuçlar verdiği ve bu sayede prognoz hakkında bize bilgi verdiği belirtilmiştir (168). MVD değerlendirmenin daha uzun sağkalım süresi konusunda bilgi verdiğini gösteren çalışmalar olsa da bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmemiştir. Yıldız ve ark. (169) çalışmalarında, yüksek MVD'nin non-metastatik durum, küçük tümör ve düşük evre için bir belirleyici olduğu belirtilmektedir. Üç sık görülen RHK arasında berrak hücreli RHK, papiller ve kromofob RHK'ye göre daha vaskülarizedir. Bu vaskülarizasyon VHL tümör supressor geni ile ilişkilendirilmektedir (170). Bizim olgularımızda en yüksek MVD berrak hücreli karsinomlarda izlenirken ($109,6 \pm 114,40$) bunu MLK-RHK izledi ($134,2 \pm 124,24$). Diğer tümör tiplerinde damar sayısı düşük ve birbirine yakın değerlerde idi. Bu bulgu literatür ile uyumluluk göstermektedir. Olgularımızda FND ve evre arttıkça MVD sayısı azalıyordu. Tümör boyutuyla MVD sayısı karşılaştırıldığında büyük boyutlu tümörlerde MVD sayısı daha az izlendi. Bu bulgular literatür ile uyumluydu. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren vakalarda MVD sayısı $57,32 \pm 20,94$ iken göstermeyenlerde $93,49 \pm 106,30$ idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. MVD ile sağkalım süresi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Anjiyogenez tümörün seyri ve metastatik yayılımı için önemlidir. HIF-1 α , anjiogenetik faktörlerin çoğunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. HIF-1 α seviyeleri agresif tümörlerde, lokalize tümörlerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük bulunmuş ve yüksek HIF-1 α düzeyinin olumlu bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır. RHK'nın farklı türleri arasında anjiogenesisin düzenlenmesinde farklılıklar mevcuttur ve bunun için daha kapsamlı çalışmaların ele alınmasına gerek vardır (171).

Aktif hücre proliferasyonunun bir göstergesi olan Ki-67'nin RHK'li hastalarda prognoz üzerine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bakır ve Özekinci (172) RHK'de Ki-67'nin prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında Ki-67 pozitif ileri patolojik evre ve derece tümörlerde de prognozun kötü seyrettiğini bildirmişlerdir. de Reise ve ark. (173) Ki-67 ile belirlenen %9'dan fazla proliferasyonun olmasının bağımsız bir kötü porgnoz göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Phouc ve ark. (166) Ki-67'nin yüksek dereceli boyanmasının sağkalımla ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. İtoi ve ark. (174) RHK'de Ki-67'nin bağımsız prognostik faktör olduğunu ve p53'ün prognostik gösterge için yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Kim ve ark. (175) ise metastatik berrak RHK'de p53'ün bağımsız prognostik faktör olarak desteklemelerine rağmen Ki-67'i yeterli tespit edememişlerdir. Bizim

bulgularımızda Ki-67 ile boyanan nukleus sayısı arttıkça sağkalım süresi kısalırmaktaydı. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatür ile uyumlu idi.

Renal hücreli karsinomlar ile ilgili literatürdeki bilgileri değerlendirecek olursak, yapılan çalışmalardaki sonuçların anjiyogenetik ve prognostik faktörlerin birbirleri ve immunohistokimyasal belirleyiciler ile arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymada yetersiz olduğu sonucunu çıkartabiliriz. Bunun yanı sıra çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörler olan bazı gruptaki olgu sayısının azlığı ve bu nedenle istatistiksel değerlendirmenin yapılamaması çalışmada bu konu ile ilgili sağlıklı bir veri ortaya koymamıza engel olmuştur. Bu tür çalışmalarda değişik genetik yapıları ve klinik davranışları nedeniyle RHK'lerin histolojik alt grupları kendi içlerinde değerlendirilmelidir. İmmunohistokimyasal değerlendirme kriterleri standardize edilmeli (nükleer/sitoplazmik) ve moleküler çalışmalarla desteklenmelidir.

SONUÇLAR

Renal hücreli karsinomlarda anjiogenetik ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi konusunda son on yıldır yoğunlaşan çalışmalar mevcuttur. Özellikle 2004 Dünya Sağlık Örgütü böbrek tümörleri sınıflandırmasının yeniden düzenlenmesi ile cerrahi materyalin değerlendirilmesi, histolojik tiplendirme, evre, nükleer derecelendirme, prognozu etkileyebilecek histolojik bulgular ve bunların immun belirleyicilerle olan ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Artan sayıda çalışma bu faktörler arasındaki ilişkiyi ortaya konulmaya çalışmaktadır.

Çalışmamızda Anabilim Dalımızda daha önce RHK tanısı almış olgular yeniden değerlendirilerek immunohistokimyasal belirleyiciler eşliğinde anjiogenetik ve prognostik faktörleri incelemeyi amaçladık. Bu çalışmadan elde ettiğimiz temel sonuçlar şunlardır;

1. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2000-30.06.2008 tarihleri arasında tümör tanısı almış toplam 97 nefrektomi materyali mevcuttur. Bunların tiplere göre dağılımı şu şekildedir: 55 berrak hücreli RHK, 13 papiller RHK, 7 granüler tip RHK, 3 kromofob RHK, 3 MLK-RHK, 9 böbrek pelvis tümörü, 1 malign indifferansiye tümör, 1 müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom, 2 onkositom ve 1 anjiyomiyolipom.
2. Çalışmamızda bu olgular 2004 Dünya Sağlık Örgütü böbrek tümörleri sınıflamasına göre tekrar değerlendirilmiş, bir kısmında tanı, bir kısmında FND değişikliği yapılarak, seçilen 78 RHK olgusu incelemeye alınmıştır. Bu olgular 48 berrak hücreli-RHK (%61,5), 10 papiller RHK (%12,8), 5 kromofob RHK (%6,4), 5 MLK-RHK (%6,4), 10 sınıflandırılmayan RHK (%12,8)'den oluşmaktadır.

Olgularımızın histolojik tip, FND, evre, boyut, sarkomatoid diferansiyasyon ve sağkalım oranları hem birbirleri ile hem de HIF-1 α , HIF-2 α , p53, CD34 ve Ki-67 immunohistokimyasal belirleyicilerle karşılaştırılmış, bu belirleyicilerin birbirleri ile ilişkileri incelenmiştir.

3. Olgularımızın yaş ortalamaları berrak hücreli RHK'lerde 60,25 $\pm$ 10,2; papiller RHK'lerde 64,10 $\pm$ 10,00; kromofob RHK'lerde 54,00 $\pm$ 17,00; MLK-RHK'lerde 40,40 $\pm$ 14,20; sınıflandırılmayan tip RHK'lerde 58,8 $\pm$ 13,70'tir.
4. Olgular 50 (%64,1) erkek, 28 (%35,9) kadından oluşmaktadır.
5. Tümör lokalizasyonu olguların 40'ında (%51,3) sağ böbrek, 38'inde (%48,7) sol böbrektedir.
6. Çalışmamızda histolojik tip ile FND, evre, boyut ve sarkomatoid diferansiyasyon varlığı arasında, bazı gruplarda çok az sayıda olgu olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
7. Olgularımızda renal hücreli karsinom histolojik alt tipler arasında sağkalım oranları ve süreleri arasında fark yoktur (Kaplan-Meier sağkalım analizi, **p= 0,109**).
8. Çalışmamızda renal hücreli karsinomlarda FND grupları ile sağkalım oranları kıyaslandığında FND derecesi arttıkça sağkalım oranları ve sağkalım süreleri anlamlı düzeyde azalmaktadır (Kaplan-Meier sağkalım analizi, **p= 0,021**).
9. Çalışmamızda renal hücreli karsinom evre grupları ile sağkalım oranları ve ortalama sağkalım süreleri kıyaslandığında evre arttıkça bu değerlerin azaldığı görülmüştür. Evre gruplarının sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kaplan-Meier sağkalım analizi, **p= 0,001**).
10. Olgularımızdan sarkomatoid diferansiyasyon gösterenlerde sağkalım oranları ve sağkalım süreleri anlamlı olarak daha kısadır (Kaplan-Meier sağkalım analizi, **p= 0,018**).
11. Olgularımızın HIF-1 α , HIF-2 α ve p53 boyanma özellikleri ile histolojik tip, FND ve evre arasında olgu gruplarının bazılarında çok az sayıda olgu bulunduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Ancak düşük FND'li ve evreli olgularda HIF-1 α ve HIF-2 α pozitifliğinin yüksek olması dikkat çekiciydi ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bu iki antikorla pozitif reaksiyon veren olgularda sağkalım süresi de uzundu.

12. Olgularımızın HIF-1 α , HIF-2 α ve p53 boyanma özellikleri ile sarkomatoid diferansiyasyon özellikleri ve bu üç immun belirleyicinin pozitifliği ile sağkalım oranları arasında anlamlı ilişki izlenmedi.
13. Olgularımızdan p53 pozitif olanların sağkalım oranları ve ortalama yaşam süreleri anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur (Kaplan-Meier sağkalım analizi, **p=0,007**).
14. Olgularımızda MVD değerlendirmesi yapıldığında CD34 ile boyanan damar sayısı ile FND, evre, boyut, sarkomatoid diferansiyasyon ve sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak kötü prognostik parametreler olan yüksek FND, ileri evre, boyut artışı ve sarkomatoid diferansiyasyon varlığında mikrodamar yoğunluğunun düşük olması dikkat çekiciydi.
15. Çalışmamızda, histolojik tipler açısından bakıldığında berrak hücreli RHK ve MLK-RHK tiplerinde MVD diğer tiplere oranla yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Kruskal-Wallis varyant analizi, **p=0,009**).
16. Çalışmamızda RHK'lerde Ki-67 boyanma oranı açısından tanı grupları arasında anlamlı fark mevcuttu. Berrak hücreli, papiller ve sınıflandırılmayan RHK grubunda Ki-67 ile boyanan hücre sayısı yüksekti (Kruskal-Wallis varyant analizi, **p=0,031**).
17. Olgularımızda RHK'lerde FND arttıkça Ki-67 ile boyanan nükleus sayısında da anlamlı olarak artış izlenmiştir (Spearman sıra korelasyon testi **r:0,577; p=0,000**).
18. Olgularımızda RHK evre grupları karşılaştırıldığında evre arttıkça Ki-67 boyanan nükleus sayısının da anlamlı olarak arttığı görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Spearman sıra korelasyon testi **r:0,245; p=0,031**).
19. Çalışmamızda sarkomatoid diferansiyasyon gösteren RHK'lerde Ki-67 pozitifliği diferansiyasyon göstermeyenlere göre daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Man-Whitney U testi, **p=0,012**).
20. Olgularımızda Ki-67 ile boyanan nükleus sayısı arttıkça sağkalım süresi anlamlı olarak kısalıyordu (Pearson korelasyon analizi **r=0,301; p=0,007**).
21. Çalışmamızda kullanılan immunohistokimyasal belirleyicilerin boyanma özellikleri açısından birbirleri ile arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı.

HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın MVD değerleri, Ki-67 ve p53 pozitifliği arasında dikkat çekici bir sonuç elde edilmedi.

ÖZET

Renal hücreli karsinom, böbrek tubul epitelinden kaynaklanan malign bir tümördür. Çalışmamızda tümör histolojik özellikleri, boyutu, evrelendirme, nükleer derecelendirme ve sarkomatoid diferansiyasyon parametrelerle HIF-1 α , HIF-2 α , p53, Ki-67 ve CD34 antikoru kullanılarak tümör prognozu ve anjiyogenezi etkileyen faktörler araştırıldı.

2000-2008 yılları arasında renal hücreli karsinom tanısı almış 78 nefrektomi olgusu 2004 WHO sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Beş histolojik alt tipte sınıflandırılan olguların Fuhrman Nükleer Dereceleri, evreleri, boyutları, sarkomatoid diferansiyasyon varlığı ve sağkalım oranları kaydedildi. Tüm parametrelerin birbirleriyle ilişkileri istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Çalışmamızda yüksek nükleer derece, ileri evre, sarkomatoid diferansiyasyon ve p53 pozitifliği gösteren olgularda sağkalım süreleri kısaydı ($p<0,05$). HIF-1 α ve HIF-2 α ile histolojik tip, nükleer derece, evre, boyut arasında istatistiksel analiz yapılamadı. Bu antikorlarla sarkomatoid diferansiyasyon ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak düşük nükleer dereceli ve evreli, uzun sağkalıma sahip olgularda HIF-1 α ve HIF-2 α pozitifliğinin yüksek olması dikkat çekiciydi. Mikrodamar yoğunluğunun nükleer derece, evre, boyut, sarkomatoid diferansiyasyon ve sağkalımla anlamlı ilişkisi yoktu. Ancak agresif seyirli tümörlerde mikrodamar yoğunluğunun azalması dikkat çekiciydi. Nükleer derecesi yüksek, evresi ileri, sarkomatoid diferansiyasyon gösteren olgularda Ki-67 pozitifliği yüksekti ($p<0,05$). Bu olgularda sağkalım süresi de kısaydı ($p<0,05$).

Sonuç olarak, renal hücreli karsinomlarda prognostik değeri olan histopatolojik parametreler ile sağkalım arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişki saptandı. İmmunohistokimyasal belirleyicilerden HIF-1 α , HIF-2 α , Ki-67, p53 ve mikrodamar yoğunluğunun birbirleri arasında anlamlı ilişki görülmedi. Ki-67, p53'ün sağkalımla arasında ters ilişkinin varlığı; HIF-1 α , HIF-2 α pozitifliğinin erken evre böbrek tümörlerinde literatür çalışmaları ile paralel seyredecek şekilde daha fazla görülmesi önemli bir bulguydu. Çalışmamızda böbrekte HIF-1 α , HIF-2 α pozitifliğinin diğer organ tümörleri gibi kötü prognoz ve agresif seyir ile ilişkili olmadığını gösteren bulgular saptanmakla beraber gelecekte istatistiksel analizlerin desteklediği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli karsinom, Prognoz, Anjiyogenez

THE COMPARISON OF ANGIOGENETIC AND PROGNOSTIC FACTORS IN RENAL CELL CARCINOMAS

SUMMARY

Renal cell carcinoma derived from tubular epithelium is one of the malign tumors of the kidney. We have investigated histological types, tumor size, pathological stage, nuclear grade and sarcomatoid differentiation of tumors with HIF-1 α , HIF-2 α , p53, Ki-67 and CD34 immunostaining in order to assay the effects of factors on tumor prognosis and angiogenesis.

Seventy-eight nephrectomy specimen diagnosed as renal cell carcinoma between 2000 and 2008 were reevaluated according to the 2004 WHO classification of kidney tumors. In five subtypes, reclassified cases were scored for Fuhrmann nuclear grading, stage, size, sarcomatoid differentiation and survival rate. All histopathological and immunohistochemical prognostic parameters were statistically analyzed.

On our study, cases with high nuclear grade, advanced stage, sarcomatoid differentiation and p53 positivity revealed pure survival rates ($p < 0,05$). Statistical analysis could not be performed among HIF-1 α , HIF-2 α and histological types, nuclear grade, stage, and size. There was no statistical difference between these antibodies, sarcomatoid differentiation and survival rate. Ever then, cases with low nuclear grade, early stage and long survival rate had striking high HIF-1 α , HIF-2 α positivity. Microvessel density did not show any statistical difference among nuclear grade, stage, size, sarcomatoid differentiation and survival rate. Nevertheless lower microvessel density was remarkable on aggressive renal

tumors. High Ki-67 immunoreactivity was observed on tumors with high nuclear grade, advanced stage, sarcomatoid differentiation ($p < 0,05$). Also survival duration period was low on these cases ($p < 0,05$).

In conclusion, the difference consistent with literature findings was statistically significant among prognostic histopathological parameters and survival rates. There was no significant statistical result in between the immunohistochemical markers. The presence of inverse relation between Ki-67, p53 and survival rate, as well as high HIF-1 α , HIF-2 α immunopositivity in early stage kidney tumors which is consistent with literature findings was an important result on our study. More detailed studies are needed in the future on prognostic and angiogenetic parameters of kidney tumors in spite of our results indicating that there was no relationship between HIF-1 α , HIF-2 α immunopositivity, poor prognosis and aggressive behavior.

Keywords: Renal cell carcinoma, Prognosis, Angiogenesis

KAYNAKLAR

1. Eble JN, Togashi K, Pisani P. Renal cell carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.) Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health organization classification of tumors. Lyon: IARC Press; 2004.p.12-4.
2. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. Kidney, renal pelvis and ureter. In: Rosai J (Ed.) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Vol:2, Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004.p.1163-316.
3. Shinojima T, Oya M, Takayanagi A, Mizuno R, Shimizu N, Murai M. Renal cancer cells lacking hypoxia inducible factor (HIF)-1a expression maintain vascular endothelial growth factor expression through HIF-2 α . Carcinogenesis 2007;28(3):529-36.
4. Cho DS, Joo HJ, Oh DK, Kang JH, Kim YS, Lee KB et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicator in conventional renal cell carcinoma. Yonsei Med Journal 2005;46(1):133-40.
5. Bostwick DG, Ma J, Qian J, Josefson D, Liu L. Immunohistology of the prostate, bladder, testis and kidney. In: Dabbs D. (Ed.) Diagnostic Immunohistochemistry. 2nd ed. Philadelphia: Curchill Livingstone&Elsevier; 2006.p.519-25.
6. Gökmen GF. Üriner sistem. Sistemik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi; 2003;531-6.
7. Williams LP. Abdominal urinary organs. Gray's anatomy. 38th edition. London: 1995;1815-27.
8. MacLennan GT, Cheng L. Neoplasm of the Kidney. In: Bostwick DG, Cheng L (Eds.) Urologic Surgical Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.p.77-172.
9. Clapp WL, Croker BP. Kidney. In: Mills ES (ed.) Histology For Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007.p.839-908.

10. Eaton DC, Pooler JP. Böbrek İşlevleri, Anatomisi ve Temel İşlevler (Çeviri: Yıldız S.) Süleymanlar G, Sifil A (Editörler). Vander'in Böbrek Fizyolojisi'nde. Ankara: Palme Yayıncılık;2005.s.1-24.
11. Bonsib SM. Renal Anatomy and Histology. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz, MM, Silva FG (Eds.). Hepinstall's Pathology of the Kidney, Vol.1, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.1-71.
12. Tank PW, Gest TR. In: Lippincott Williams & Wilkins Atlas of Anatomy, 1st ed. 2009.
13. Sadler TW. Langman's Medical Embriyology, Urogenital System. International Edition,6th ed. USA: Williams-Wilkins;1990.p.261.
14. The Urinary System. In: Junqueira LC and Carneiro J.(Eds.). Basic histology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003.p.382-402.
15. <http://www.ratical.org/radiation/vzajic/8thchapter.html>.
16. Cotran RS, Rennke H, Kumar V. Böbrek ve Toplayıcı Sistem. (Çeviri: Tuncer İ, Gönlüşen G), Çevikbaş U (Ed.). Temel Patoloji'den. 7.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2003.s.509-42.
17. Rennke HG, Denker BM. (Çeviri: Türkmen K), Ecder T (çeviri editörü). Böbrek Fizyopatolojisi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2008.s.1-30.
18. Guyton AC, Hall JE. Böbrekler ve vücut sıvıları. (Çeviri: AteşN) Çavuşoğlu H, Yeğen Çağlayan B, Aydın Z, Alican N (Çeviri editörleri). Tıbbi Fizyoloji'de 11. Baskı. İstanbul: Yüce Yayınevi; 2007.s.91-414.
19. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999;281:1628-31.
20. 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. Int J Cancer 2005;114:101-8.
21. Dhote R, Pellicercoeuret N, Thiounn B, Vidaltrecan D G. Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention. BJU Int 2000; 86(1):20-7.
22. Dobrowolski Z, Drewniak T, Kwiatek W, Jakubik P. Trace elements distribution in renal cell carcinoma depending on stage of disease. Eur Urol 2002 Nov;42(5):475-80.
23. Calvo FB, Santos Junior D, Rodrigues CJ, Krug FJ, Marumo JT, Schor N et al. Variation in the distribution of trace elements in renal cell carcinoma. Biol Trace Elem Res 2009 Aug;130(2):107-13.
24. Pischon T, Lahman PH, Boeing H. Bpdy size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EpIC). Int J Cancer 2006;118:728-38.

25. Muscat JE. The epidemiology of renal cell cancer. In: Brukowski RM, Novick AC (Eds.). Renal cell Carcinoma. Totowa (NJ): Humana press: 2000. p. 3-14.
26. Hu J, Mao Y, White K. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003;14:705-14.
27. Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Ross RK, Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998 May;77(9):1508-13.
28. Gago-Dominque M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer* 2001;10:1001-4.
29. Bergstrom A, Lindbland P, Wolk A. Birt weight and risk of renal cancer. *Kidney Int* 2001;59:1110-3.
30. Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y, Suzuki Y, Ishigooka M, Terasawa Y. Renal cell carcinoma in dialysis patients. *Urol Int* 1994;53(2):79-81.
31. Sasagawa I, Terasawa Y, Imaj K, Sekino H, Takahashi H. Acquired cystic disease of the kidney and renal cell carcinoma in hemodialysis patients: ultrasonographic evaluation. *Br J Urol* 1992;70:236-9.
32. Bucciante G, Maisonneuve P, Ravasi B, Cresseri D, Locatelli F, Boyle P. Cancer among patients on renal replacement therapy: a population-based survey in Lombardy, Italy. *Int J Cancer* 1996;66(5):591-3.
33. Levine E. Renal cell carcinoma in uremic acquired renal cystic disease: incidence, detection, and management. *Urol Radiol* 1992;13(4):203-10.
34. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
35. Yan BC, Mackinnon AC, Al-Ahmadie HA. Recent developments in the pathology of renal tumors: morphology and molecular characteristics of select entities. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Jul;133(7):1026-32.
36. Bugert P, Kovacs G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol* 1996 Dec;149(6):2081-8.
37. Kovacs G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv Cancer Res* 1993;62:89-124.
38. Gunawan B, Huber W, Holtrup M, von Heydebreck A, Efferth T, Poustka A et al. Prognostic impacts of cytogenetic findings in clear cell renal cell carcinoma: gain of 5q31-qter predicts a distinct clinical phenotype with favorable prognosis. *Cancer Res* Nov 1 2001;61(21):7731-8.

39. Hoglund M, Gisselsson D, Soller M, Hansen GB, Elfving P, Mitelman F. Dissecting karyotypic patterns in renal cell carcinoma: an analysis of the accumulated cytogenetic data. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;153(1):1-9.
40. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* Nov 2003;170(5):1742-6.
41. Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, Bratti E, Maffei N, Dal Bianco M et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):663-9.
42. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipiously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994;51:203-5.
43. Ritchie AWS, Chisholm GD. The natural history of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1983;10:390-400.
44. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2004;4(4):163-70.
45. Surfin G, Chason S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158-171.
46. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypernephroma. *Semin Nephrol* 1987;7:123-30.
47. 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.
48. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;145:248-50.
49. Steffens J, Girardot P, Bock R, Braedel HU, Alloussi S, Ziegler M. Carcinoma of the kidney with production of renin. A special form of hypertension. *Urol* 1992;26:5-9.
50. Mohammed Ilyas MI, Turner GD, Cranston D. Human chorionic gonadotropin-secreting clear cell renal cell carcinoma with paraneoplastic gynecomastia. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(6):555-7.
51. Stanisic TH, Donovan J. Prolactin secreting renal cell carcinoma. *J Urol* 1986;136:85-6.
52. Kabakci N, Igci E, Secil M, Yorukoglu K, Mungan U, Celebi I et al. Echo contrast-enhanced power Doppler ultrasonography for assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005;24:747-53.
53. Weinerth JL, Johnsrude IS, Anderson EE, Hendrix PC. Surgical validation of angiographic studies of renal lesions. *J Urol* 1976;116:550-2.

54. Weyman PJ, McClennan BL, Stanley RJ, Levitt RG, Sagel SS. Comparison of computed tomography and angiography in the evaluation of renal cell carcinoma. *Radiology* 1980;137:147-24.
55. Karstaedt N, McCullough DL, Wolfman NT, Dyer RB. Magnetic resonance imaging of the renal mass. *J Urol* 1986;136:566-70.
56. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii SC, Raghavendra BN. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology*. Mar 1989;170(3 Pt 1):699-703.
57. Heidenreich A, Ravary V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* Nov 2004;22(5):307-15.
58. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology* Aug 2007;244(2):494-504.
59. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempso RL. Theuterin corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler Mh, Oberman HA (Eds.). *Steinberg's diagnostic surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; Vol.2,2004.p.1955-71.
60. Khan A, Thomas N, Costello B, Jobling L, de Kretser D, Broadfield E et al. Renal medullary carcinoma: sonographic, computed tomography, magnetic resonance and angiographic findings. *Eur J Radiol* 2007;35:1-7.
61. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1117-32.
62. Koyle MA, Hatch DA, Furness PD 3rd, Lovell MA, Odom LF, Kurzrock EA. Long-term urological complications in survivors younger than 15 months of advanced stage abdominal neuroblastoma. *J Urol* 2001;166:1455-8.
63. Fleitz JM, Wootton-Gorges SL, Wyatt-Ashmead J, McGavran L, Koyle M, West DC et al. Renal cell carcinoma in long-term survivors of advanced stage neuroblastoma in early childhood. *Pediatr Radiol* 2003;33:540-5.
64. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology* 1997;50:679-84.
65. Hughson MD, Buchwald D, Fox M. Renal Neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arc. Pathol. Lab. Med* 1986;110:592-601.
66. Zbar B, Troy K, Merino M, Schmint L, Glenn G, Choyke P et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:561-6.
67. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20.

68. Maranchie JK, Linehan M. Genetic disorders and renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:133-41.
69. Chauveau D, Duvic C, Chretien Y, Paraf F, Droz D, Melki P et al. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1996;50(3):944-51.
70. Whaley JM, Naglich J, Gelbert L, Hsia YE, Lamiell JM, Green JS et al. Germ-line mutations in the von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene are similar to somatic von Hippel-Lindau aberrations in sporadic renal cell carcinoma. *Am J Hum Genet* 1994;55:1092-102.
71. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Genet* 1994;7:85-90.
72. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9700-4.
73. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995;153:907-12.
74. Zbar B, Troy K, Merino M, Schmint L, Glenn G, Choyke P. et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:561-6.
75. Tomlinson IP, Alam NA, Roman AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D et al. Multiple leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002;30(4):406-10.
76. Weirich G, Glenn G, Junker K, Merino M, Storkel S, Lubensky I et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 1998;160:335-40.
77. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker for kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999;135:1195-2002.
78. Cohen PR, Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith Wiedeman syndrome, Birt-Hogg-Dube syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, hereditary tylosis, incontinentia pigmenti and supernumerary nipples. *Dermatol Clin* 1995;13:211-29.
79. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.
80. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.
81. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ. Handbook for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott. 1993.

82. Gren F, Page D, Fleming L. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
83. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromofobe cell renal carcinoma: Clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995;154:964-7.
84. Fleming D, Cooper JS, Hensen DE. AJCC Cancer Staging Manual 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1977.p.231-4.
85. Citterio G, Bertuzzi A, Tresoldi M, Galli L, Di Lucca G, Scaglietti U et al. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients. Eur Urol 1997;31:286-91.
86. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. J Urol 1997;158:45-9.
87. Kirkali K, Guzelsoy M, Mungan MU, Kirkali G, Yorukoglu K. Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma: Influence of tumor size and volume. Urol Int 1999;62:21-5.
88. Tüzel E, Kirkali Z, Yörükoglu K, Mungan MU, Sade M. Metallothionein expression in renal cell carcinoma: subcellular localization and prognostic significance. J Urol 2001;165:1710-3.
89. Erkizan O, Kirkali Z, Yorukoglu K, Kirkali Z. Significance of heat shock protein-27 expression in patients with renal cell carcinoma. Urology 2004;64:474-8.
90. Tuna B, Yorukoglu K, Gurel D, Mungan U, Kirkali Z. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma. Urology 2004; 64:1116-20.
91. Tuna B, Yorukoglu K, Unlu M, Mungan MU, Kirkali Z. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. Eur Urol 2006;50:530-4.
92. Giulliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long term results and prognostic factors. J Urol 1990;143:468-74.
93. 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;28:1165-77.
94. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. J Urol 2001;166:453-6.
95. Ficarra V, Guillè F, Schips L, de la Taille A, Prayer Galetti T, Tostain J et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. Cancer 2005;104:2116-23.

96. Lam JS, Patard JJ, Goel RH. Can pT2 classification for renal cell carcinoma be improved? An international multicenter experience. *J Urol* 2006;175:240-1.
97. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395-400.
98. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, de Kernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5.
99. McNichols DW, Segura JW, Deweerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 1981;126:17-23.
100. Ljungberg B, Forsslund G, Stenling R, Zetterberg A. Prognostic significance of the DNA content in renal cell carcinoma. *J Urol* 1986;135:422-6.
101. Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, Paulson DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;52:899-903.
102. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991;145:20-3.
103. O'Donohue MK, Flanagan F, Fitzpatrick JM, Smith JM. Surgical approach to inferior vena caval extension of renal carcinoma. *Br J Urol* 1987;60:492-6.
104. Heney NM, Nocks BN. The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J Urol* 1982;128:18-20.
105. Shuch BM, Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33:563-75.
106. Van Brussel JP, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *BJU Int* 1999;83:902-9.
107. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Cheville JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:1978-82.
108. Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2005;25:433-64.
109. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biologic response modifiers. *J Urol* 1995;154:35-40.

110. Kankuri M, Pelliniemi TT, Pyrhönen S, Nikkanen V, Helenius H, Salminen E. Feasibility of prolonged use of interferon-alfa in metastatic kidney carcinoma: a phase II study. *Cancer* 2001;92:761-7.
111. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Piloni S, Rubilotta E et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001;67:130-4.
112. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diag Pathol* 198;15:68
113. Gel AB. Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. *Cancer* 1997;80:981-6.
114. Lanigan D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1995;75:565-71.
115. Stephan MB. Risk and prognosis in renal neoplasms. *Uropathology* 1999;26:643-60.
116. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillar (chromofil) renal cell carcinoma: histomorphologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surgical Pathol* 1997;21:621-35.
117. Baer SC, Ro JY, Ordonez NG, Maiese RL, Loose JH, Grignon DG et al. Sarcomatoid collecting duct carcinoma: A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Hum Patol* 1993;24:1017-22.
118. Avery RA, Harris JE, Davis CR Jr, Borgaonkor DS, Byrd JC, Weiss RB. Renal medullary carcinoma: Clinical and therapeutic aspects of a newly described tumor. *Cancer* 1996;78:128-32.
119. Storkel S, Thoenes W, Jacobi GH, Lippold R. Prognostic parameters in renal cell carcinoma: a new approach. *Eur Urol* 1989;16:416-22.
120. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarkomatoid renal cell carcinoma: Clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer* 1978;59:516-26.
121. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604-14.
122. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000;55:501-5.
123. Zhang L, Yu D, Hu M, Xiong S, Lang A, Ellis LM et al. Wild-type p53 suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res* 2000;60:3655-61.
124. Dekel Y, Koren R, Kugel V, Livne PM, Gal R. Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2002;8:130-2.

125. Feldman AL, Alexander HR Jr, Yang JC, Linehan WM, Eyler RA, Miller MS et al. Prospective analysis of circulating endostatin levels in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2002;95:1637-43.
126. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4304-8.
127. Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev* 1997;11:72-8
128. Ema M, Taya S, Yokotani N, Sogawa K, Matsuda Y, Fujii-Kuriyama Y. A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1 α regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4273-8.
129. Charlesworth PJ, Harris AL. Mechanisms of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nat Clin Pract Urol* 2006 Mar;3(3):157-69.
130. Ljungberg B. Prognostic markers in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2007;17(5):303-8.
131. Raval RR, Lau KW, Tran MG, Sowter HM, Mandriota SJ, Li JL et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol*. 2005 Jul;25(13):5675-86.
132. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Ljungberg B. Hypoxia-Inducible Factor 1 α Expression in Renal Cell Carcinoma Analyzed by Tissue Microarray *Eur Urol* 2006 Dec;50(6):1272-7.
133. Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, Ohno S, Shibakita M, Kinugasa S et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:4064-8.
134. Yoshimura H, Dhar DK, Kohno H, Kubota H, Fujii T, Ueda S et al. Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin Cancer Res* 2004 Dec 15;10(24):8554-60.
135. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(1):1-8.
136. DeKernion JB, Belldegrun A: Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (Eds.). *Campbell's Urology*. 6th ed. Philadelphia;Saunders: 1992.p.1053-93.
137. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23(12):2763-71.

138. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: An experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:281-91.
139. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27(5):612-24.
140. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003;1:215-9.
141. Klatte T, Wunderlich H, Patard JJ, Kleid MD, Lam JS, Junker K. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):21-5.
142. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Guillè F, Lobel B et al. Prognostic relevance of tumour size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):155-62.
143. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, Kleid MD, Guille F, Lobel B et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007 Jul;178(1):35-40.
144. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007 Jun;31(6):957-60.
145. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:467–80.
146. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, William Jordan T, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006 Sep;30(9):1091-6.
147. Kuş E, Yıldız K, Dillioğlogil Ö. Böbrek hücreli karsinomda Fuhrman çekirdek derecesi ve evrenin sağkalımla ilişkisi. *Turk J Path* 2009;25(3):71-7.
148. Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma. A clinicopathologic study of 82 cases. *Am J Surg Pathol* 1993 Mar;17(3):275-86.
149. Goldstein NS. Grading of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999 Aug;26(3):637-42.
150. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001 Mar;25(3):275-84.
151. Foria V, Surendra T, Poller DN. Prognostic relevance of extensive necrosis in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58:39-43.

152. Rioux-Leclercq NR, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;109:868-994.
153. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, Epstein JL, Marshall FF, Kavoussi LR. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinical based model. *Urology* 2001;58:141-5.
154. Birner P, Schindl M, Obermair A, Plank C, Breitenecker G, Oberhuber G. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer. *Cancer Res* 2000 Sep 1;60(17):4693-6.
155. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000 Jan;163(1):343-7.
156. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999 Nov 15;59(22):5830-5.
157. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999 May 20;399(6733):271-5.
158. Carroll VA, Ashcroft M. Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha versus HIF-2alpha in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway. *Cancer Res* 2006 Jun 15;66(12):6264-70.
159. Sowter HM, Raval RR, Moore JW, Ratcliffe PJ, Harris AL. Predominant role of hypoxia-inducible transcription factor (Hif)-1alpha versus Hif-2alpha in regulation of the transcriptional response to hypoxia. *Cancer Res* 2003 Oct 1;63(19):6130-4.
160. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 Aug;291(2):271-81.
161. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7388-93.
162. Birner P, Schindl M, Obermair A, Breitenecker G, Oberhuber G. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in epithelial ovarian tumors: its impact on prognosis and on response to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2001 Jun;7(6):1661-8.
163. Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, Tsujie M, Yamamoto H, Miyata H et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2006;9(1):44-9.

164. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol* 2009;55(4):851-63.
165. Talks KL, Turley H, Gatter KC, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. *Am J Pathol* 2000;157(2):411-21.
166. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Yokoi S, Deguchi T et al. Immunohistochemical analysis with multiple antibodies in search of prognostic markers for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007;69(5):843-8.
167. Olumi AF, Weidner N, Presti JC. p53 immunoreactivity correlates with Ki-67 and bcl-2 expression in renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2001;6(2):63-7.
168. Toge H, Inagaki T, Kojimoto Y, Shinka T, Hara I. Angiogenesis in renal cell carcinoma: the role of tumor-associated macrophages. *Int J Urol* 2009;16(10):801-7.
169. Yıldız E, Ayan S, Goze F, Gokce G, Gultekin EY. Relation of microvessel density with microvascular invasion, metastasis and prognosis in renal cell carcinoma *BJU Int* 2008;101(6):758-64.
170. Ljungberg BJ, Jacobsen J, Rudolfsson SH, Lindh G, Grankvist K, Rasmuson T. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006 Sep;98(3):661-7.
171. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11:293-9.
172. Bakır Ş, Özekinci S. Böbrek Hücreli Karsinomalarda Ki-67 ve CD-44 ekspresyonunun prognostik önemi. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32(3):123-30.
173. de Riese WT, Crabtree WN, Allhoff EP, Werner M, Liedke S, Lenis G et al. Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1804-8.
174. Itoi T, Yamana K, Bilim V, Takahashi K, Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004 Jan 12;90(1):200-5.
175. Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 May;173(5):1496-501.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 64
	PROTOKOL ADI	Renal hücreli karsinomlarda anjiogenetik ve prognostik faktörlerin karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI	Yrd. Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslar arası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.05.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	08.05.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10 /18	Tarih: 15. 05. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Ebru TAŞTEKİN'in tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	İzinli
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	İzinli
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	

* Araştırma ile ilişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan