



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Renal Hücreli Karsinomlarda Proliferasyon,
Apoptozis ve Anjiogenezin Prognostik Faktörlere ve
Survı Üzerine Etkisi**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.İBRAHİM H.ERDOĞDU

Danışman

Yrd.Doç.Dr.İbrahim METEOĞLU

AYDIN-2008

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, patoloji gibi zor bir dalı bana sevdiren Patoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Emel DİKİCİOĞLU ÇETİN'e, Sayın Prof. Dr. Muhan ERKUŞ'a, bu çalışmanın yapılmasında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm tez hocam ve dostum olan başarı ve öğretileriyle gurur ve minnet duyduğum kendisiyle çalışmayı büyük şans saydığım Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim METEOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Nil ÇULHACT'ya, Sayın Doç. Dr. Fıruzan KACAR DÖGER'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cante TATAROĞLU'na, tez hazırlığında desteklerini esirgemeyen dostum Sayın Doç. Dr. Nezih MEYDAN'a, araştırma görevlisi arkadaşlarımdan başta Dr. Hicran TURHAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm patoloji çalışanlarına, anlayış ve sevgilerini benden esirgemeyen çocuklarım Ulaş ve Gökçe'ye teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr.İbrahim H. ERDOĞDU

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Böbrek Embriyolojisi.....	2
Böbrek Anatomisi	3
Böbrek Histolojisi	4
Böbrek Tümörleri.....	5
• İnsidans ve Epidemiyoloji.....	5
• Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
• Patogenez	6
• Renal Epitelial Tümörlerin Histopatolojik Sınıflaması	7
• Renal Hücreli Karsinomda Dereceleme.....	11
• Renal Hücreli Karsinomda Patolojik Evreleme.....	12
• Konvansiyonel (Clear Cell) Renal hücreli Karsinom.....	13
• İyi Sarkomatoid Tip Renal Hücreli Karsinom.....	17
• Papiller (Kromofil) Tip Renal Hücreli Karsinom.....	17
• Kromofob Tip Renal Hücreli Karsinom.....	18
Böbrek Hücreli Karsinomlarda Prognostik Faktörler.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	44
ÖZET-SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri ile ilgili ilk değerlendirmeler 1826'da Konig'in gözlemlerine dayanmaktadır. Robin 1855'te solid böbrek tümörlerini incelemiş ve renal tümörlerin böbreğin tübüler epitelinden kaynaklandığı kararına varmıştır. İlk planlı nefrektomi ise 1869 yılında Simon tarafından gerçekleştirilmiştir [1].

Renal hücreli karsinom erişkinde görülen en sık böbrek tümörüdür. Renal hücreli karsinomun geniş değişiklik gösteren klinik sonuçlarının, klasik prognostik faktörlerle tespit edilmesi oldukça güçtür. Sürvi üzerine başta patolojik evre (stage) ve derece (grade) olmak üzere hücre tipi, DNA flow sitometri analizi ve nükleer morfoloji gibi prognostik faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bunlar bazı hastalarda prognozu göstermek açısından yetersiz kalabilmektedir. Çünkü gerek WHO derecelemesi gerekse Fuhrman derecelemesi oldukça subjektif kriterlere dayanmaktadır. Değişik araştırmalarda bir tümörde aynı ya da farklı araştırmacıların farklı zamanlarda yaptıkları değerlendirmelerin %20-60 arasında uyumsuzluk gösterebildiği saptanmıştır. Ayrıca aynı evredeki hastaların klinik gidişi de değişik olabilmektedir.

Bu nedenlerle renal hücreli karsinomlar birçok araştırmaya konu olmaya devam etmektedir. Konuyla ilgili bilgilerin arttırılarak, yüksek riskli hastaların belirlenmesinin ilave prognostik parametrelerin bulunmasıyla mümkün olacağı düşünülmektedir.

Bu amaçla bu çalışmada birçok tümörde prognostik önemi gösterilmiş bulunan anjiogenez, proliteratif aktivite, tümör süpresör gen (p53), apoptoz inhibisyonu ve bazı büyüme faktörlerinin renal hücreli karsinomlarda etkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Üriner sistem bir çift böbrek, bir çift üreter ile tek bir mesane ve üretradan oluşmaktadır. Bu sistem, içinde çeşitli metabolik artık ürünlerin bulunduğu idrarı üreterek homeostazisin devam etmesine yardımcı olur. Böbreklerden üretilen idrar, üreterler aracılığı ile mesaneye geçerek burada geçici olarak depolanmakta ve daha sonra üretradan dışarı atılmaktadır. Vücudun sıvı ve elektrolit dengesinin ayarlandığı böbrekler, aynı zamanda renin ve eritropoietinin üretildiği yerler olup aynı zamanda bir steroid ön hormonu olan D3 vitaminini de etkin biçimde hidroksile eder [2].

Böbrek Embriyolojisi

İntrauterin yaşam boyunca birbirinden farklı üç böbrek sistemi ardışık gelişir: Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz [3].

Pronefroz : İnsan embriyosunda pronefroz servikal bölgedeki az sayıdaki (7-10 adet) solid hücre topluluğu ve tübüler yapılar tarafından temsil edilir [3].

Mezonefroz : Pronefrik sistem gerilerken, mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri belirmeye başlar. Bu tübüllerin boyu hızla uzar, S şeklini alır ve medial uzantılarının ucunda bir yapı belirir. Tübülün bu ucundan Bowman kapsülü de gelişir.

Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirir. Tübülüs diğer uçta, mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanalla birleşir. İkinci ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital şişkinlik adı verilir. Kaudaldeki tübüller farklılaşmaya devam ettiğinden kranial tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir ve 2. ayın sonunda tümüyle yok olur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde kalabilirse de kızlarda tümüyle kaybolur [3].

Metanefroz (Kalıcı Böbrek) : 5. haftada belirir. Yaklaşık dört hafta sonra fonksiyonel hale gelir , metanefrik mezodermden gelişir [3,4].

Toplayıcı Sistem : Kalıcı böbreğin toplayıcı sistemi mezonefrik kanalın kloakaya giriş yerinde bir çıkıntı halinde bulunan üreter tomurcuğundan gelişir [4]. Üreter tomurcuğu metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyon sonrasında genişleyen üreter tomurcuğu primitif renal pelvisi oluşturur [4]. Daha sonra da kranial ve kaudal parçalara

ayrılarak gelecekteki major kaliksleri meydana getirir. Metanefrik dokuya penetre olan her kaliksten iki yeni tomurcuk gelişir. Bu tomurcuklar 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu tübüllerin distalinden de 5. ayın sonuna kadar yeni jenerasyon tübüller oluşmaya devam eder. İkinci jenerasyondaki tübüller genişleyerek 3 ve 4. jenerasyon tübüllerini absorbe eder ve renal pelvisin minör kalikslerini oluşturur [4]. Gelişimin daha sonraki evrelerinde 5. ve daha sonraki jenerasyon toplayıcı tübüller boyca uzar ve minör kaliksler içine doğru toplanarak renal piramitleri meydana getirir.

Özetle üreter tomurcuğundan, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve yaklaşık 1-3 milyon arasında toplayıcı tübül gelişir [4].

Boşaltım Sistemi : Yeni oluşan her kollektör tübülün distal ucu metanefrik bir doku ile örtülüdür. Bu metanefrik doku içindeki hücrelerden daha sonra küçük tübüller ve renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikler meydana gelir. Bu tübüller glomerüllerle birlikte nefronu veya boşaltım birimini oluşturur. Nefronun proksimal ucunda glomerül tarafından yaylandırılmış Bowman kapsülü yer alır. Tübülün distal ucu ise, toplayıcı kanalla ilişkide olacak şekilde açıktır. Glomerülden toplayıcı kanallara bu açıklık yoluyla geçiş vardır. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal tübüller, Henle halkası ve distal tübüller meydana gelir.

Özetlersek böbrek iki farklı kaynaktan (a) boşaltım birimlerinin (nefronların) oluştuğu metanefrik mezoderm, (b) toplayıcı sistemin kaynaklandığı üreter tomurcuğundan (metanefrik divertikül) oluşur [4]. Doğumda böbrekler lobule görünümündedirler. Sayıca artmasalar da nefronların büyümeye devam etmesi ile bebeklik döneminde bu lobüle görünüm kaybolur [4].

Böbrek Anatomisi

Böbrek retroperitoneal yerleşimli bir çift organ olup, T12-L3 vertebraları boyunca sağlı sollu ve psoas kası boyunca oblik konumda yer alırlar. Her bir böbrek ortalama 12x6x2.5 cm. boyutundadır. Erkeklerde böbrek ağırlığı 125-170 g, kadınlarda 115-155 g arasındadır. Sağ böbrek sola oranla, genellikle biraz daha hafif ve küçüktür [5,6]. Karaciğerin konumu, sağ böbreğin sola göre daha aşağıda yerleşmesine neden olmaktadır. Böbreğin dış yüzeyi nefronlardan zorlukla ayrılan ince fibroblastik tabaka ve onun da dışında künt diseksiyonla kolayca ayrılan daha kalın tabakadan oluşan kapsülle örtülüdür. Böbrek kapsülü Gerota fasya ile çevrilidir [7]. Tümör yayılımının ana yolu ve değerlendirmesinde sınır

taşıdır. Hilus; renal kaliksler, pelvis, böbreği besleyen ana vasküler oluşumlar ve nöral yapıları içerir. Tüm bu yapılar yoğun vaskülarizasyona sahip konnektif doku ile çevrilidir [7].

Böbrek Histolojisi

Her bir böbreğin hilus adını alan sinirlerin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı iç bükey medial bir kenarı vardır. Böbreğin dış kenarı ise dış bükeydir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan **renal pelvis**, iki ya da üç ana kalikse (major kaliks) bölünmüştür [1]. Her major kaliksten minör kaliksler dallanır. İnsanlarda renal medulla **medüller piramitler** adını alan 10-18 adet konik veya piramidal şekilli yapılardan oluşmaktadır [2]. Her bir medüller piramidin tabanında, kortekse uzanan ve birbirine paralel tubulus demetlerinden oluşan **medüller ışınlar** çıkmaktadır. Her medüller ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç **nefron** grubu ile birlikte, bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur. Her medüller piramidin çevresini saran kortikal doku **renal lob** adını alır ve her medüller ışın, konik şekilli **renal lob**'un merkezini oluşturur. Kortikal doku aynı zamanda Bertini kolonları olarak da bilinen yapıları oluşturacak şekilde, medullar piramitlerin arasında bulunmaktadır [2].

A. Nefronlar : Her böbrek 800.000 ile 1.200.000 arasında nefron içermektedir. Her nefron genişleyen bir bölümden yani böbrek cisimciği, proksimal kıvrımlı tubulus, Henle kangalının ince ve kalın uzantıları ile distal kıvrımlı tubulustan oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tubuluslar ve kanallar, nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler. Nefron ve içine boşaldığı toplayıcı kanal, böbreğin işlevsel birimi olarak kabul edilen üriner tubulusu oluşturur [2].

Her böbrek cisimciğinin çapı yaklaşık 200µm' dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmaktadır. Bu yumak, Bowman kapsülü olarak da adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır [2]. Kapsülün iç tabakası (Visseral tabaka), glomerülün kapillerini örtmektedir. Dış tabaka, böbrek cisimciğinin en dıştaki sınırını oluşturur ve Bowman kapsülünün parietal tabakası adını alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her böbrek cisimciğinde afferent arteriollerin girdiği ve efferent arteriollerin çıktığı bir damar kutubu, proksimal kıvrımlı tubulusların başladığı noktada ise bir idrar kutbu bulunur. Bowman kapsülünün parietal tabakası ince retiküler bir lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşmaktadır [2].

Parietal tabakanın epiteli genellikle değişmeden kalırken, içteki visseral tabaka embriyonik gelişim sırasında büyük ölçüde modifiye olmaktadır. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı şekillenir ve bu hücreler podositler adını alır. Glomerül kapillerindeki endotel hücreleriyle, bunların dış yüzeyini örten podositler arasında kalın bir bazal lamina bulunur [2].

Mezengial hücrelerin sitoplazmik uzantıları, kapiller lümenine ulaşacak şekilde endotel hücrelerinin arasına sokulur. Hücreler kendilerini saran ve kapiller duvarına destek olan amorf matriksi sentezlerler. Bunların işlevlerine ilişkin oldukça az bilgi vardır [2].

B. Destek dokusu: Böbrek stroması gevşek bağ dokusundan ibarettir. Kan damarları, kapillerler, sinirler ve lenfatikleri içerir. Normal böbreğin vaskülarizasyonu değişkendir. Pek çok böbrek tek bir renal arter ve venle kanlanır. Lenfatikler renal kortekste çok sayıda olup medullada yer almazlar. Renal sinüs yoluyla hiler ya da aorta ve vena kava komşuluğundaki rejonel lenf nodlarına direne olurlar. Hiler lenf nodu nadiren bulunur. Böbrekler çölyak pleksustan gelen adrenerjik sinir lifleriyle innerve olurlar. Sinirler vasküler yapıları takip eder ve renal parankim içerisine dağılır [7]. Korteks kalınlığı 0,7-1 cm arasında değişir. Medulladan konfigürasyonu, pozisyonu ve rengiyle kolayca ayrılır. Kortikal doku meduller piramidler arasına değişken şekillerde uzanır ve genellikle Bertini kolonları olarak isimlendirilir. Açık inspeksiyonla korteksten medulla içerisine radial uzanan meduller yollar gösterilir. Bu yollar toplayıcı tübüller, proksimal ve distal tübüller ve kan damarlarını içerir.

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Renal neoplazilerin çoğu epitelyal kökenli ve malign karakterlidir. Önceleri bu tümörlerin böbrek içerisindeki adrenal kalıntılardan geliştiği düşünülmüş, günümüzde de kullanılan hipernefroma terimi ile adlandırılmışlardır.

İnsidans Ve Epidemiyoloji

Renal hücreli karsinom (RCC) renal tübül epiteliinden gelişir, yetişkinlerde tüm malignitelerin %3'ünü ve böbrek malignitelerinin de %80-85'ini oluşturmaktadır. ABD'de 2007 yılında yaklaşık 51,000 vaka ve 13,000 ölüm tespit edilmiş olup, [8]. Erkeklerde 12. kadınlarda 17. sırada görülen RCC, kanser ölümlerinde altıncı sırada yer almaktadır [9]. İnsidansı 60-70 yaşları arasında artmaktadır [10,11]. Son yıllarda insidansında artış görülmektedir. Erkekler kadınlara göre daha sık (E/K : 2/1) etkilenir. RCC tüm etnik

gruplarda ve coğrafik bölgelerde görülmekle birlikte sıklığında önemli bölgesel farklılıklar bulunmaktadır. Afrika ve Asya'da düşük oranda görülürken en sık Latin Amerika ve Skandinav ülkelerinde görülmektedir [8,9]. RCC'ler nadir olarak erişkindekilere benzer görünümde çocukluk çağında da görülür [7,12]. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi noninvaziv abdominal görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla tümörün asemptomatik evrede tanı şansı artmıştır. Son yıllarda on yıllık yaşam oranı %65'ler düzeyine çıkmıştır [13].

Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

RCC etiyojisi ve histogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır [14]. Bilinen en önemli etiyojistik faktör sigaradır [9,10,11]. Pek çok epidemiyolojik çalışma nonspesifik olmakla birlikte obezite ve aile öyküsünün RCC ile ilişkili olduğunu göstermiştir [10]. Hipertansiyon, diyabet, böbrek taşları, infeksiyonları ve travma, ağır metaller, klorlu ve klorsuz solventler, petrokimyasallar, boyalar, aromatik aminler ve asbestozun RCC riskini arttırdığı bildirilmiştir [9,16]. Kahve alımı, diüretik kullanımı, obezite ve eksojen östrojen kullanımı artmış RCC insidansı ile beraberdir [9].

Hastalığın nadir familial formu da tanımlanmıştır [15]. Herediter özellik, 3. kromozomun kısa kolu ve 8. kromozomun uzun kolu arasında dengeli olarak karşılıklı translokasyon ile oluşan otozomal dominant genle taşınır [6].

Erken tanı ve modern görüntüleme yöntemlerine rağmen hastaların üçte biri ilk başvuruda metastatik hastalığa sahiptir. Daha iyi görüntüleme, erken tanı ve bazı çevresel faktörlere bağlı olarak son 10 yılda hastalığın insidansında %30' dan fazla artış gözlenmiştir [13,17].

Patogenezis

RCC kalıtsal ve sporadik tip olmak üzere başlıca iki ana grup altında incelenebilir [18]. Kalıtsal RCC, tüm böbrek kanserlerin %1-2' sini oluşturmakta olup, daha erken yaşta ortaya çıkması, sıklıkla bilateral veya multifokal tümörler şeklinde kendini göstermesiyle karakterizedir. Bu tümörler ayrıca iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan birinci grupta RCC tek başına görülmektedir (Ailesel RCC). Diğer grupta ise hastalık Von Hippel Lindau (VHL) hastalığının bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. RCC'ye ilaveten bu hastalarda retinal anjiom, merkezi sinir sistemi hemanjioblastomaları, epididimal papiller kist adenokarsinom, feokromasitom, benign ve malign pankreatik tümörler görülmektedir [19].

RCC’de görülen genetik anomaliler içerisinde en sık karşılaşılanlardan bir tanesi p53 genine ait olanlardır ve %17-60 arasında görülmektedir. Reiter ve arkadaşları tarafından geliştirilen 30’ dan fazla saf RCC hücre kültüründe yapılan araştırmalarda, bunların %48’inde p53 alellerinden birinin bulunmadığı gösterilmiştir [20].

RCC’de önemli olaylardan birisi anjiogenezisdir ve bu tümörün hipervaskülaritesinden sorumludur. Anjiogenezin stimulan faktörleri pek çok olmakla birlikte en önemlileri Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü, Angiogenin, Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü, Heparinaz, Hepatosit büyüme faktörü, IL-8, Plasental büyüme faktörü, Trombosit kökenli endotelial hücre büyüme faktörü, Epidermal büyüme faktör reseptörü, Pleotropin, Prostaglandin E1, E2 ve Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) olarak saptanmıştır [21,22].

Bu büyüme faktörleri tümör dokusundan salgılanmakta ve yeni damar oluşumunu uyarak, tümör dokusunun beslenmesinin devamını, dolayısı ile tümörün büyümesini ve hatta bu yeni vasküler yapılar nedeniyle yayılmasını sağlamaktadır [23]. İlginç olan nokta, organizmanın tümöral büyümeyi dengede tutabilmek için anjiogenezis inhibitörleri de oluşturmaktadır. Bunlar arasında da Angiostatin, Heparinaz, Trombosit faktör 4, Prolaktin, Protamine, Thrombospondin, Tissue inhibitor of metalloproteinase sayılabilir [21]. RCC’ de genetik bulgular anjiogenezis inhibitörlerinin bir bölümünün inaktive olduğunu düşündürmektedir [24].

Renal Epiteyal Tümörlerin Histopatolojik Sınıflaması

Yakın bir zamana kadar RCC’lerin tek bir antite olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte histolojik, sitogenetik ve moleküler çalışmalar RCC’lerin tek bir tümör grubu olmadığını ortaya koymuştur. Oberling ve arkadaşları ultrastrüktürel özelliklerine dayanarak bu tümörlerin renal hücrelerden geliştiğini belirtmişlerdir [18].

RCC sınıflandırmalarından başlıcaları Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Mainz (Thoenes ve arkadaşları-1986), Heidelberg ve Rochester, Minnesota (1997) ve sitogenetik sınıflamalarıdır [25,26]. Thoenes ve arkadaşları 1985 yılında RCC’nin kromofob tipini sunduktan sonra, 1986 yılında tümör hücre sitoplazmasında izlenen morfolojik, histokimyasal ve elektron mikroskopik özelliklere göre Mainz sınıflamasını ortaya koymuşlardır [27]. 1993 yılında sitogenetik temelli, 1997 yılında moleküler genetik temelli Heidelberg-Rochester sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır [28]. WHO 1998

sınıflamasında, böbreğin epitelyal tümörleri hücre tipi, yapısal özellikleri ve kökenlerine göre ayrılmaktadır. Tümörler hücre tiplerine göre; berrak, granüler, onkositik, iğsi ve karışık, yapısal özelliklerine göre; tubuler, papiller, solid, kistik, sarkomatoid, çıkış yerlerine göre ise; proksimal, distal tubulus ve toplayıcı duktus kökenli olarak sınıflandırılmıştır [29]. Bu sınıflamalar Tablo I 'de karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir.

WHO 1998 sınıflamasının sitogenetik ve elektron mikroskopik modifikasyonları ile WHO 2004 sınıflaması ortaya çıkmıştır [9]. Tablo II 'de günümüzde yaygın olarak kullanılan ve tüm renal hücreli tümörleri içeren WHO 2004 sınıflaması verilmiştir. Tablo III'de ise WHO 2004 sınıflamasında yer alan bazı renal tümörlere ait sitogenetik özellikler özetlenmiştir.

Tablo I: Böbreğin Epitelyal Tümörlerinde kullanılan Sınıflama Sistemleri [28]

WHO 1981	MAINZ 1986	SİTOGENETİK 1993
1. Adenom 2. Renal hücreli karsinom a- Berrak hücreli tip b- Granüler hücreli tip c- İğsi hücreli tip 3. Diğer Bellini' nin duktal karsinomu	1. Adenom 2. Renal hücreli karsinom a- Berrak hücreli tip b- Kromofilik tip Bazofilik Eozinofilik Duofilik c- Kromofob hücreli tip Tipik Eozinofilik d- Toplayıcı kanal tipi 3. Onkositom	1. Papiller tümörler a- Adenom b- Karsinom 2. Berrak hücreli tümörler 3. Kromofob tümörler 4. Onkositom 5. Tanımlanmamış tümör grupları
HEIDELBERG-ROCHESTER 1997	WHO 1998	WHO 2004
1. Benign a- Papiller adenom b- Onkositom c- Metanefrik adenom- adenofibrom 2. Malign (Renal hücreli karsinom) a- Berrak hücreli karsinom b- Papiller karsinom c- Kromofob karsinom d- Toplayıcı kanal karsinomu e- Sınıflandırılmayan	1. Renal hücreli adenom a- Metanefrik tip b- Papiller tip c- Onkositik tip 2. Renal hücreli karsinom a- Berrak hücreli tip b- Papiller tip c- Kromofob tip d- Toplayıcı kanal tipi e- Nöroendokrin tip f- Sınıflandırılmayan	A. Benign 1- Papiller adenom 2- Onkositom B. Malign 1- Berrak hücreli tipte renal hücreli karsinom 2- Multiloküler berrak hücreli karsinom 3- Papiller tipte renal hücreli karsinom 4- Kromofob tipte renal hücreli karsinom 5- Bellini' nin toplayıcı kanal karsinomu 6- Renal medüller karsinom 7- Xp11 translokasyon karsinomu 8- Nöroblastom ile ilişkili karsinom 9- İğsi hücreli ve müsinöz tübüler karsinom 10- Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom

Tablo II: Böbrek Tümörlerinde WHO 2004 Sınıflaması [9]

Renal Hücreli Tümörler:

Berrak hücreli RCC
Multiloküler berrak hücreli RCC
Papiller RCC
Kromofob RCC
Bellininin toplayıcı duktus karsinomu
Renal medüller karsinom
Xp11translokasyon karsinomları
Nöroblastoma eşlik eden karsinom
Müsinöz tubuler ve iğsi hücreli karsinom
Sınıflandırılmayan RCC
Papiller adenom
Onkositom

Metanefrik tümörler:

Metanefrik adenom
Metanefrik adenofibrom
Metanefrik stromal tümör

Nöroblastik tümörler:

Nefrojenik kalıntı
Nefroblastom
Kistik parsiyel diferansiye N.

Mezenkimal tümörler:

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

Mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler:

Kistik nefrom
Mikst epitelyal ve stromal tümör
Sinovial sarkom

Nöroendokrin tümörler:

Karsinoid
Nöroendokrin karsinom
Primitif nöroektodermal tümör
Nöroblastom
Feokromositoma

Hematopoietik ve lenfoid tümörler:

Lenfoma
Lösemi
Plazmasitom

Germ hücreli tümörler:

Teratom
Koryokarsinom

Metastatik tümörler:

Tablo III:WHO 2004 sınıflamasında yer alan bazı tümörlerin sitogenetik özellikleri [18]

Renal hücreli tümörler	Sitogenetik özellikler
Berrak hücreli renal karsinom	-3p VHL geni mutasyonu DNA metilasyonu -9p, -14q
Papiller	+7, +17 -Y +12, +16, +20
Kromofob	-1, -2, -6, -10, -13, -17, -21
Toplayıcı (Bellini) duktus karsinomu	LOH 1q, 6p, 8p, 13q, 21q
Papiller adenom	-Y +7, +17 +12, +16, +20
Onkositom	-Y -1 translokasyon 11q13

Renal Hücreli Karsinomlarda Dereceleme

Renal tümörlerin sınıflandırılması için nükleer, sitoplazmik ve yapısal özellikleri kullanan ancak üzerinde henüz uzlaşmamış pek çok derecelendirme sistemi vardır [30,31]. İlk RCC derecelendirmesini 1932 yılında Hands ve Broders yapmıştır [32]. 1971 yılında Skinners ve arkadaşları nükleer özellikler ve sağ kalım arasındaki ilişkiye dikkati çekmişlerdir [32].

Derecelendirme sistemleri içinde en yaygın olarak kullanılanı ve kabul gören Fuhrman ve arkadaşlarının önerdikleridir [30,31]. Fuhrman sisteminde derecelendirmede nükleer boyut, şekil ve nükleol belirginliği kullanılır ve birden dörde kadar derecelendirilir. Bu sistemde değerlendirme; oranına bakılmaksızın tümör hücrelerindeki en yüksek derecedeki nükleer değişikliğe göre yapılır ve bulunan en yüksek nükleer derece tümörün derecesi olarak kabul edilir [30,31,32]. Tablo IV’de Fuhrman dereceleme sistemi yer almaktadır.

Tablo IV: Renal hücreli karsinomlarda Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi [6]

Derece	Özellikler
Derece 1	Nükleuslar yaklaşık 10 µm çapında, yuvarlak, uniform ve nükleolları belirsiz veya nükleol yok.
Derece 2	Nükleus sınırları hafif düzensiz, çapı yaklaşık 15 µm, nükleoller x400 büyütmede seçilebiliyor.
Derece 3	Nükleus sınırları belirgin düzensiz, çapı yaklaşık 20 µm, nükleoller büyük ve x100 büyütmede görülebiliyor.
Derece 4	Derece 3 özellikleri ile birlikte nükleuslar pleomorfik ve multilobüler. Nükleoller kaba kromatinli, multipl ve garip şekillidir.

Böbrek Hücreli Karsinomlarda Patolojik Evreleme

Robson ve arkadaşları, 1969 yılında pek çok patolog ve klinisyenin onayladığı sağ kalım ile korele evreleme şeması yayınlamıştır. Sonraki yıllarda American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer (UICC)'in işbirliği yaparak yayınladıkları Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır [18].

TNM sınıflaması 1997 ve 2002 yıllarında modifiye edilmiştir. Bu sınıflamaların her biri spesifik tümör tipleri için prognostik önem taşır. Örneğin büyük çap ve ekstrakapsüler yayılım, onkositom ya da kromofob karsinomlu olgularda berrak hücreli karsinom ile aynı prognostik öneme sahip değildir. Renal onkositomların %20'sinden fazlası pT3 oldukları halde benign tümörlerdir (Tablo V). Kromofob karsinomların ortalama tümör çapı yaklaşık 8-9 cm olduğu halde tüm yayınlarda hastalıksız sağkalım %90 olarak bildirilmiştir [28].

Tablo V: RCC’ de TNM (2002) Sınıflaması [9]

T : Primer Tümör		
TX		Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.
T0		Primer tümöre ait bulgu yok.
T1		Tümör böbreğe sınırlı, çapı 7 cm yada daha küçük
	T1a	Tümör çapı 4 cm yada daha küçük
	T1b	Tümör çapı 4 cm’ den büyük
T2		Tümör böbreğe sınırlı, çapı 7 cm’ den büyük
T3		Tümör major venlere yayılmış veya sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş, gerota fasyasını aşmamıştır.
	T3a	Tümör sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş.
	T3b	Tümör renal ven veya v. kava’ yı diafragma altında gros olarak tutmuştur.
	T3c	Tümör v. kava’ yı diafragma üstünde gros olarak tutmuştur.
T4		Tümör gerota fasyasını aşmıştır.
N : Bölgesel Lenf Nodları		
NX		Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.
N0		Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.
N1		Tek bir lenf nodunda metastaz vardır.
N2		Birden fazla lenf nodunda metastaz vardır.
M : Uzak Metastaz		
MX		Uzak metastazı saptamak için veriler yeterli değildir.
M0		Uzak metastaz yok.
M1		Uzak metastaz var.

BERRAK HÜCRELİ (KONVANSİYONEL) RENAL HÜCRELİ KARSİNOM (BHRCC)

Berrak hücreli tip, en sık görülen RCC’dir. Tümörün mikroskopik özelliğine bağlı olarak berrak görülen hücrelerden oluşması nedeniyle berrak hücreli tip olarak adlandırılmıştır. ABD’ de her yıl RCC tanısı alan 30.000 yeni vakanın %60-80’ i berrak hücreli RCC’ dir [18,33].

Klinik özellikler: Berrak hücreli RCC’ ler her yaşta görülebilmekle birlikte ilk iki dekatta nadirdir. Çocuklarda görülme sıklığı %2,8-6 oranında bildirilmektedir. İnsidansı yaşla birlikte artarak 6. dekatta pik yapar [33]. Vakaların çoğu sporadiktir. Herediter ve nonherediter familial vakaların sıklığı ise %1-2 oranında bildirilmektedir. Herediter hastalıkların dışında

RCC gelişiminde sigara ve özellikle kadınlarda obezite ve çeşitli kimyasal etkenler risk faktörleri arasında yer almaktadır. Sitogenetik çalışmalar, %96 oranında saptanan 3. kromozomun kısa kolundaki genetik materyal kaybının, berrak hücreli RCC' lere özgü olduğunu ortaya koymuştur. VHL tümör supressör geninin yer aldığı bu 3. kromozom anomalisi, berrak hücreli RCC patogenezinde primer sitogenetik faktör olarak kabul edilmektedir [6]. Klinikte sıklıkla görülen hematüri, kostavertebral ağrı ve abdominal kitle bulguları hastalığın geç dönemini yansıtmaktadır. Bu üç belirtinin birlikte oluşturduğu klasik triad ise vakaların ancak %10' unda görülür [18]. RCC' ler lokal etkilerin yanısıra ateş, anemi, gastrointestinal semptomlar gibi sistemik bulgular ve polisitemi, hipertansiyon, hiperkalsemi, maskülinizasyon veya feminizasyon, jinekomasti, ektopik glukagon, prolaktin ve prostaglandin yapımı, hepatik disfonksiyon, nöromyopati, lökomoid reaksiyon ve amiloid yapımı gibi paraneoplastik, endokrin etkilere neden olabilmektedir [9,18].

Makroskobik bulgular: BHRCC'ler tipik olarak böbreğin normal konturlarını bozan renal korteksin herhangi bir yerinden gelişen lobüler kitleler şeklindedirler. Bununla birlikte nadiren diffüz infiltratif de olabilirler [9,32].

Tümörün kesit yüzü genellikle hemoraji, nekroz, kistik ve kalsifiye alanlar içeren sarı renkte yumuşak parankimden oluşur [5,12,32]. Sarı renk yoğun intrasitoplazmik lipid nedeniyledir [9]. Yüksek dereceli tümörler daha az lipid ve glikojen içerirler ve daha değişken görünümlere sahiptirler [30]. Kistler berrak, sarı renkte sıvı ile dolu ya da hemorajik olabilir. BHRCC renal venöz sisteme invaze olabilir, arasıra renal veni doldurabilir, vena kava ve sağ atriuma kadar uzanabilir. Yaklaşık %5'i sarkomatoid değişiklik gösterebilir [9]. Bu alanlar sert, solid ve beyaz renktedir [9,32].

Mikroskobik bulgular: BHRCC tipik olarak alveoler kümeler halinde karsinom hücreleri ve bu kümeler arasında küçük kan damarlarının meydana getirdiği ağdan oluşan görünüme sahiptir [18]. Olguların yaklaşık %50'si solid ve asiner gelişim paternine sahiptir [18]. Bununla birlikte baskın gelişim paterni karakteristik olarak sinüzoid benzeri damarlara sahip stroma ile birbirinden ayrılan büyük hücre adalarının oluşturduğu solid gelişim paternidir [18]. Bazı olgularda kistik, papiller/pseudopapiller, tübüler ve sarkomatoid gelişim paterni birlikte bulunabilir [18]. Düşük dereceli lezyonlar asiner gelişim gösterirken daha yüksek dereceli alanlar solid, pseudopapiller ya da sarkomatoid gelişim paternine

sahiptirler [30]. Pek çok olguda tümör hücreleri poligonal veya küboidal görünümündedir [18].

BHRCC’de sitoplazmik volüm orta büyüklükte ya da geniş olabilir. Bununla birlikte tipik olarak tümörün bir alanındaki hücrelerin sitoplazması benzer büyüklüktedir. Hücresel görünüm daha yüksek derece lezyonlarda değişkendir. Sarkomatoid alanlardaki iğsi hücreler hastalığın yüksek dereceli olduğunu gösterir. Tümörlerin büyük kısmında sitoplazma berrak ve granüler özellik gösterir. Tümör hücrelerinin berrak görünümü PAS ve Oil Red ile gösterilen anormal glikojen ve yağ depolanması nedeni ile olur [18]. Sitoplazma hyalen damlacıklar, fagosite edilmiş hemosiderin pigmenti, lizozomal granüller ve Mallory veya melanin benzeri cisimcikler içerebilir [18]. Derece 1 lezyonlar berrak sitoplazmaya sahipken yüksek dereceli lezyonlar eozinofilik ve granüler görünüm kazanırlar. Derece 3 ve 4 lezyonlardan bazılarında berrak sitoplazma görülmeyebilir. Baskın olarak granüler hücrelerden oluşan tümörler kromofob tümörden farklı şekilde kromofilik olarak isimlendirilirler [18]. Ancak bu tümörler de BHRCC olarak sınıflandırılmalıdırlar [30]. Nükleus genellikle santral yerleşimlidir.

BHRCC’lerde papiller yapı nadirdir. Psammom cisimcikleri ve köpüksü makrofajlar papiller karsinomda BHRCC’den daha fazladır [22]. Gerçek fibrovasküler kora sahip papiller yapıların oluşturduğu papiller tipte RCC ile pseudopapiller gelişim paterni gösteren tümörler karıştırılmamalıdırlar [18].

% 75’in üzerinde olguda, dejeneratif değişikliklere ek olarak fokal fibrozis veya hyalinizasyon alanı görülebilir. Bununla birlikte gerçek desmoplazi yok ya da minimaldir. Coğrafi nekroz ve fokal hemoraji sık histolojik bulgulardandır [18]. Kalsifikasyon ve osseöz metaplazi nadirdir [30]. Genellikle T lenfositlerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon değişik derecelerde bulunabilir [18].

AYIRICI TANI

Tipik BHRCC’lerin tanısı genellikle kolaydır [32]. Bazı BHRCC’ler papiller ve kromofob RCC ile karışabilirler. Berrak hücreli tipte gerçek fibrovasküler kora sahip olmayan pseudopapillalar mevcuttur. Papiller karsinom sitokeratin 7’yi eksprese ederken berrak hücreli tip negatiftir. Kromofob RCC, nadiren, BHRCC’de görülen karakteristik sitoplazmik ve nükleer özelliklere sahiptir. Hale’in kolloidal demir boyası, ultrastrüktürel, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar ayırıcı tanıda yardımcıdır [18].

Epiteloid anjiomyolipom BHRCC ile karışabilecek bir diğer tümördür. Morfolojik görünüm, immünohistokimya, elektron mikroskopi ve sitogenetik ayırıcı tanıda kullanılır. BHRCC, epitelyal membran antijeni (EMA) ile pozitif boyanırken epiteloid anjiomyolipom düz kas aktini ve HMB-45 ile pozitif boyanır [18].

Sarkomatoid değişiklikler sarkomu andırabilir ve tanıda zorluk yaratabilir. Renal sarkomların nadir görülmesi nedeniyle tanı dikkatli konulmalıdır. Çok örnekleme yapılarak tipik RCC alanı aranması tanıda yardımcı olabilir. Ultrastrüktürel çalışmalar ve immünohistokimya Hematoksilen-Eozin (H&E) kesitlerde sarkomla karışan alanlarda epitelyal özellikleri ortaya çıkarabilir [32].

Yetişkinlerde renal pelvisten gelişen ürotelyal karsinomların büyük çapa ulaşmaları ve böbreği yaygın olarak infiltre etmeleri RCC ile karışıklığa neden olmaktadır. Mikroskopik ayırım pelvik tümörün sarkomatoid değişiklikler içermesi halinde iyice zorlaşabilir. Tipik ürotelyal karsinom, in situ ürotelyal karsinom ya da RCC alanı bulabilmek için bol örnekleme yapmak gerekebilir. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) pozitivitesi tümörün ürotelyal orjinli olduğunun gösterilmesinde yardımcıdır [32].

Ksantogranümatöz pyelonefrit klinik ve patolojik olarak RCC ile karışan nadir bir inflamatuvar hastalıktır. Köpüksü makrofaj infiltrasyonu yüzünden mikroskopik olarak RCC ile karışır. Sitoplazmadaki köpüksü görünüm RCC'ye benzemez. Ayrıca RCC'deki tipik vasküler patern ksantogranümatöz pyelonefritte izlenmez [32].

Karşı adrenal beze soliter RCC metastazları, primer adrenal kortikal karsinoma benzeyebilir. Böyle vakalarda immünohistokimyasal olarak EMA ve sitokeratin yardımcı olabilir. Çünkü RCC'lerin hemen tümü daima EMA ve/veya sitokeratin ile pozitif boyanırken adrenal kortikal karsinomlar EMA negatif olup sitokeratin ile sadece zayıf boyanır [30,32].

Tiroide metastaz tiroidin berrak hücreli karsinomunu taklit edebilir. Tiroidin berrak hücreli karsinomunda tiroglobulin pozitifdir. RCC'de ise ultrastrüktürel olarak intrasitoplazmik glikojen varlığı söz konusudur [32]. Overe metastaz durumunda primer ovaryan berrak hücreli adenokarsinomla karışabilir [32].

Santral sinir sisteminin kapiller hemanjioblastomu ve RCC, H&E kesitlerde birbirleriyle karışabilirler. Her iki neoplazinin de von Hippel-Lindau hastalığı ile ilişkili olması başlıca problemdir. Ayırım EMA ile yapılabilir [32].

İĞSİ (SARKOMATOİD) TİP RCC

Yeni sınıflama sisteminde spesifik bir tip olarak yer almamasına rağmen sarkomatoid böbrek hücreli karsinom tanımı mevcut bir RCC'deki tümör diferansiyasyonunu göstermektedir. RCC'nin % 1-6 'sında bu değişiklikler gözlenir. Sarkomatoid komponentin oranı önemli bir prognostik faktör olduğundan, mevcut karsinom ortaya çıkarıldığında tümör komponentlerinin oranları belirtilmelidir.

Makroskopik bulgular: Sarkomatoid komponent fokal yada baskın olabilir. Bu alanlar soluk sarımsı-beyaz renkte ve ete benzeyen görünümde olup sınırları infiltratiftir [34].

Mikroskopik bulgular: Sarkomatoid komponent fibrosarkomu ya da malign fibröz histiositomu anımsatan gelişim gösteren iğsi hücrelerden oluşmaktadır. Bazen belirgin olarak büyümüş, pleomorfik ya da multilobule çekirdekleri olan hücrelerden oluşmuş indifferansiye iğsi hücreli sarkom görünümündedir. Sarkomatoid komponentin nükleer derecesi yüksektir [34].

PAPİLLER (KROMOFİL) TİP RCC

Kromofil ya da papiller tipte karsinomlar böbrek karsinomları içinde sıklık bakımından ikinci sırada yer alır. Papiller karsinom Mainz sınıflamasında kromofil tipte RCC olarak ayrılmaktadır. Ayrıca olguların büyük çoğunluğunda papiller ya da tubulopapiller yapıların ön planda olması nedeniyle tubulopapiller tipte RCC olarak da adlandırılmaktadır. Ancak hemen tüm olgularda, en azından fokal olmak üzere kompakt (solid) ve kistik yapılara rastlanır [27].

Papiller böbrek hücreli karsinomlar erişkin böbrek tümörlerinin %10 ile %15' ini oluşturur. Berrak hücreli RCC' lere göre multifokalite ve bilateralite oranı daha yüksektir [27].

Makroskopik bulgular: Papiller tipte RCC çoğu kez iyi sınırlı ve sıklıkla kalın bir psödokapsülü olan tümörlerdir. Kesit yüzeyi kırmızı-kahveden, açık kahve-sarıya kadar değişen renktedir. Hemoraji ve nekroz belirgin olabilir. Kesit yüzeyi nekrozun belirgin olduğu olgularda parçalanabilir [27].

Mikroskopik bulgular: Tümörlerin %90'ında papiller ve tubulopapiller gelişmeler ön plandadır ancak daha kompakt gelişme alanlarında solid ve trabeküler komponentler izlenir. Papiller yapıların fibrovasküler stromasında sıklıkla köpüksü makrofajlara rastlanır. Ayrıca bu alanlarda hyalinizasyon ve mikrokalsifikasyonlar (psammom cisimcikleri) izlenir. Kromofil tümörler hücre tipine göre bazofilik, eozinofilik ve karışık olarak üç alt gruba ayrılır [27].

KROMOFOB TİP BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM (KRCC)

Kromofob tipte RCC ilk kez Thoenes ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanmış bir antitedir. Geç tanımlanışı bir taraftan klasik berrak hücreli karsinoma, diğer taraftan onkositik adenoma benzerliği nedeniyle. Ancak günümüzde bu tümörün morfolojik, histokimyasal, ultrastrüktürel, moleküler genetik ve klinik olarak farklı olduğu; toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden çıktığı kabul edilmektedir. Erişkin böbrek parankimal tümörleri arasında yaklaşık %5 oranında görülür [35].

Makroskopik bulgular: Tümörler iyi sınırlı ancak kapsülsüz, homojen ve koyu sarı kahverengindedir. Kabaca böbrekte kortikal bir tümör makroskopik olarak koyu renkte, mikroskopik olarak da açık renkte ise kromofob hücreli karsinom düşünülmelidir. Çapları ortalama 9 cm'dir. Santral skar görülebilir. Seyrek olarak kistik değişiklik, 1/3 vakada hemoraji ve nekroz bulunabilir [18].

Mikroskopik bulgular: Kapsül içermeyen tümörde hücreler geniş diffüz tabakalanmalar, trabeküler yapılar gösterir ve arada ince fibrovasküler dar septalar vardır. Bazen tubuloalveoler dizilim de belirlenebilir. Bir kısım vakada da sarkomatoid büyüme paterni saptanabilir [18]. Nukleus çevresi daha berraktır (Perinükleer halo). Sitoplazmik organellerin periferite itilmesi hücre sınırlarının belirginleşmesi küçük büyütmelemlerde tümöre kaldırım taşı dizilimi verir. Özellikle küçük damarlar çevresinde seyrek saçılmış pleomorfik nukleus içeren hücreler bulunabilir. Mitoz seyrek, ancak binükleer ve multinükleer hücreler bulunabilir. Mukopolisakkarid içeriğini gösteren Hale kolloidal demir boyası ile diffüz kuvvetli pozitifite gösterir. Lipid negatiftir [18].

RCC’de PROGNOSTİK FAKTÖRLER

RCC’nin 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %70’tir. Bu malignite tüm kanserlerden ölümlerin yaklaşık %3’ünü oluşturmaktadır. RCC’de radikal cerrahi şimdilik bilinen en etkili tedavi yöntemidir. Tümörde prognoz ve tedavi stratejisi temelde evre ve nükleer dereceye dayanmaktadır.

Erken tanı ve modern görüntüleme yöntemlerine rağmen hastaların üçte biri ilk başvuruda metastatik hastalığa sahiptir. Lokalize olanların %50’ sinde ise radikal nefrektomi sonrası progresyon gözlenmektedir. Prognozla ilişkili birçok kliniko-patolojik parametre ortaya atılmışsa da şu an için kabul edilen en önemli etken patolojik evre ve nükleer derecedir [36,37]. 1997 yılında UICC ve AJCC’ nin ortak düzenlediği konsensüs toplantısında RCC için potansiyel prognostik faktörler tümöre, hastaya ve tedaviye bağlı faktörler başlıkları altında değerlendirilmiştir [38].

Renal hücreli karsinomlarda hasta ile ilişkili prognostik faktörler semptom olması, düşük performans durumu, sedimentasyon yüksekliği, CRP, kilo kaybı, anemi, hiperkalsemi, alkalen fosfataz yüksekliği ve serum ferritin düzeyidir. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler

histolojik tip, tümör çapı, evre, cerrahi sınırlar, nükleer derece, lenfovasküler invazyon, metastaz, proliferasyon belirleyicileri, p53 olarak özetlenebilir.

A. Tümöre Bağlı Prognostik Faktörler

Evre: En yaygın kullanılan sistem olan TNM evrelendirmesi, hastalığın anatomik yaygınlığına dayanır [39]. Böbreğe sınırlı tümörlerde prognoz daha iyidir. 5 yıllık yaşam oranları evre I, II, III ve IV için sırasıyla %91, %74, %67 ve %32’dir [40]. Tümör çapı TNM evrelemesinde önemli bir kriter olmakla birlikte sınır değeri konusunda çelişkili sonuçlar yer almaktadır. TNM 1997 evrelemesinde, tümörler 2,5 ve 7 cm olarak gruplandırılmış, bu sınırlar 2002 TNM evrelemesinde 4 ve 7 cm olarak yer almış ve 4 cm altındaki tümörlere nefron koruyucu cerrahi uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak çap konusunda literatürde farklı yorumlar vardır ve nefron koruyucu cerrahinin 4 cm’den büyük tümörlere de uygulanabileceği belirtilmektedir [41,42].

Histolojik Derece: RCC’lere has birçok derecelendirme yöntemi tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılanı Fuhrman derecelendirmesidir ve çekirdek ve nükleolus özelliklerine

dayalıdır ve hücrel veya yapısal atipiyi kullanmaz. Literatürde yer alan sistemlerin derece geçişlerindeki sınır noktaları farklıdır.

Histolojisi farklı tümörlerin beraber değerlendirilmesi, derecelendirmedeki bir başka sıkıntıdır. Doku tespiti merkezler arasında farklı olması da tespit yetersizliğinde nükleollerin kaybolması, kromatinin kabalaşması ve hiperkromazinin azalması gibi nedenlerle hatalara ve uyumsuzluklara neden olmaktadır. Bu arada, tümörün farklı bölgelerinden en kötü dereceye sahip olan yerin derecelendirilmesi konusu da açık değildir. En kötüden kasıt özel bir alanı mı ya da belli bir yüzdeyi mi içermeli gibi sorular yanıt beklemektedir. Tüm bu sıkıntılara rağmen, önerilmiş olan tüm derecelendirme sistemleri prognostik bilgi vermektedir. Derecelendirme metastaz, lokal nüks, evre ve en önemlisi yaşam süresi ile ilişkilidir. Aynı evredeki olgular değerlendirildiğinde histolojik derece, olguları prognostik gruplara ayırmaktadır [40,43].

Histolojik Tip : Histolojik tiplerin prognostik farklılığı gösterilmiştir [43]. En kötü prognoza sahip tipler, sınıflandırılmayan (indiferansiye) RCC başta olmak üzere sonra sırasıyla berrak hücreli, papiller ve kromofob RCC olarak bildirilmektedir [43,44]. Sarkomatoid tip, artık ayrı bir tip olarak kabul edilmemekle birlikte, daha yüksek dereceli bir tümör anlamına gelmekte ve kötü prognostik gidişe işaret etmektedir [44].

Tümör Çapı : Primer tümör çapı, boyut 3 cm'in altında ve 12 cm'in üzerinde ise prognozla ilişkilidir. Ancak bu iki boyut arasında kalan ve büyük paydayı oluşturan tümör grubu için böyle bir ilişki gösterilememiştir [45].

B. Biyomoleküler Belirleyiciler

Son yıllarda tümör hücresi proliferasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ümit verici teknikler geliştirilmiştir. Bunlar DNA flow-sitometri proliferasyon analizi (S fazı), nükleolar organize bölgeler (AgNOR), proliferasyon hücrelerinin nükleer antijeni (PCNA) ve immünohistokimyasal olarak saptanabilen hücre döngüsü proteinleri olarak gruplandırılabilir. Ayrıca, nükleer derece ve nükleer morfolometrik değerler arasındaki ilişki ve bunun prognostik değerinin olduğunun gözlenmesi, prognozla ilişkili olabilecek nükleer aberasyonları saptamaya yönelik tekniklere olan ilgiyi arttırmıştır.

Nükleer DNA içeriği (ploidy): DNA ploidi, tek hücre DNA sitometrisi tekniği ile ölçülen ve tümör hücrelerinin kromozom sayılarını belirleyerek, normal kromozomları “aneuploid” olan irregüler DNA içeriğinden ayırmaya yarayan bir tanımlamadır. Birçok çalışmada DNA ploidi ile derece, evre ve yaşam süresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [46]. Ancak, sadece erken evre olgular değerlendirmeye alındığında, DNA ploidi prognostik değer taşımamaktadır [47].

Proliferasyonla İlgili Biyomoleküler Belirleyiciler:

Hücresel proliferasyon RCC’nin biyolojik saldırganlığını ve prognozunu belirlemede bir ölçüt olabilmektedir [48] .

AgNOR(Gümüşleme Yöntemiyle Gösterilebilen Nükleer Organizasyon Sarmallarıdır): Nükleer organize bölgeler, ribozomal RNA’ yı kodlayan kromozomal DNA luplarıdır ve gümüş boyanması ile bu bölgeler tespit edilebilmektedir. Birçok histolojik yöntemde olduğu gibi, AgNOR yöntemi de subjektif olduğundan güvenilir değildir.

PCNA (Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni): PCNA, hücre döngüsünün geç G1 ve S fazlarında sentezlenen bir protein olup, aktif hücresel proliferasyonun bir göstergesidir. Yüksek PCNA düzeyleri, evre ve dereceden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir.

Ki-67 (MIB-1 Antikoru): Ki-67 çoğalan tüm insan hücrelerinde G1, S, G2 ve M fazlarında bulunan proliferasyonla ilişkili bir nükleer proteindir. Tümör içinde bulunan Ki-67 pozitif hücrelerin oranı, tümörün proliferatif özelliğini yansıtmaktadır. Birçok araştırmacı, Ki-67 boyanma indeksinin histolojik derece patolojik evreden bağımsız olarak sağkalımla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir [49,50]. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, bazı çalışmalarda Ki-67’ nin sağkalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur [51,52]. Tümörlerin proliferatif heterojenitesine bağlı olarak farklı tümörlerde ve hatta aynı tümör içinde bile Ki-67 pozitif boyanma oranı değişkenlik göstermektedir. Ancak Ki-67 ekspresyon oranı patolojik evrenin ötesinde sağkalım hakkında ek bilgi sağlayabilmektedir. Ayrıca lokalize hastalığı olup progresyon yönünden risk taşıyan hastalar ile yaygın hastalığa sahip olup sağkalım süreleri uzun olabilecek hasta grubunun belirlenmesinde Ki-67 indeksi faydalı olabilmektedir [50].

C. Anjiogenez

Tümör büyümesi ve metastazı için anjiogenezisin önemi ilk olarak 1971 yılında Folkman tarafından ortaya atılmıştır. Çoğu kanserde anjiyogenez, önemli bir prognostik parametredir. Ancak RCC'ler, morfolojik olarak diğer kanserlerden farklıdır. Diğer kanserlerde önemli miktarda stromal komponent varken, RCC'ler parankimden zengindir ve RCC'lerde sinüzoidal vasküler yapı hakimdir. Stromal cevap veya dezmozoplazi izlenmez. Bu nedenle, RCC'lerde anjiyogenezin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmaktadır [53,54]. Anjiyogenez değerlendirilmek için birim alana düşen damar sayısının sayılması yerine, stereolojik yöntem ile saptanan ortalama damar yoğunluğu (mean vasküler dansite) çoğu olguda herhangi bir prognostik bilgi vermemektedir.

CD34: İnsan hematopoetik kök hücreleri üzerinde bulunan, 110 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Hematopoetik kök hücre haricinde endotel, Cajal'ın interstisyel hücrelerinde, dermiste dentritik hücrelerde ve kan damarları ile sinir kılıfları çevresinde eksprese olur [55]. Normal dokuda, benign ve malign proliferasyonlarda vasküler endotelyal hücrelerde sitoplazmik membran/sitoplazmada reaksiyon gösteren bir antikordur [56]. CD34 endotelyal progenitörlerde ve hematopoetik öncüllerde pozitifdir [57]. Tümörün anjiogenezisinin derecesine değer biçmek mikrodamar yoğunluğu (MDY) ile olur. Böbrek kanserlerinde MDY ve VEGF ekspresyonunun derecesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anjiogenezin damar sayısı ile belirlenmesi dışında, RCC'lerde anjiyogenez ile ilişkili mediatörlerde araştırılmıştır. Bir çalışmada VEGF ekspresyonu tümör çapı, evre ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuş, ekspresyonun türler arasında farklılık göstermediği saptanmış ancak bağımsız prognostik bir faktör olmadığı gözlenmiştir [58].

VEGF: Angiogenik aktivite ile ilgili VEGF, Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) gibi birçok büyüme faktörü bilinmektedir. VEGF, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir [59]. Endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur. VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde ve anjiogenez için önemli ve gereklidir [60]. Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı birçok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik

inflatuar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır. Bu yüzden de son yıllarda ilgi odağı haline gelmekte ve birçok araştırmaya konu olmaktadır [60]. VEGF'nin altı üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plazenta büyüme faktörü. VEGF-A Human-VEGF olarak da isimlendirilir [60]. Endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlar ve kan damarlarının geçirgenliğini artırır. Birçok solid tümörde VEGF'in prognostik önemi ile ilgili çalışma mevcuttur. RCC'lerde yüksek VEGF salınımı artmış mikrodamar yoğunluğu, ileri evre ve kötü prognozla birliktelik göstermektedir.

D. Tümör Supressör Genleri/Onkogenler:

p53: 17p13.1 kromozomu üzerine lokalize olan ve hücre döngüsünde hücre DNA onarımı ve/veya apoptozis oluşumunu, hücrenin G1' den S1 fazına geçişini düzenleyerek kontrol eden bir proteini kodlayan bir gendir. Mutant p53 proteinleri hücre içinde birikirler, yarı ömürleri uzundur ve immunohistokimyasal yöntemlerle kolaylıkla saptanır [61]. p53 geninde ortaya çıkan nokta mutasyonları p53 proteinin ekspresyonunda artışa neden olur. Bu mutant p53 BHRCC'nin de içinde olduğu birçok malignenside gözlenebilen bir durumdur [62]. Çoğu araştırmada RCC' de p53 mutasyonlarının nadir olduğu gözlenmiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda p53 ekspresyon oranlarının %32-41 arasında değiştiği gözlenmiştir [63]. Az sayıda çalışmada p53 ekspresyonundaki artışın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş ancak diğer birçok çalışmada ise p53 ile prognoz, evre, derece, tümör çapı ve histolojik tip arasında bir korelasyon bulunmamıştır [64,65].

bcl-2: Çeşitli uyarılar ile programlanmış hücre ölümünü bloke ederek hücrenin yaşamında uzamaya yol açan bir hücre içi membran proteinidir. Bazı serilerde bcl-2 ekspresyonunun RCC' de %80' lere kadar çıktığı ve bunun tümör derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmişse de kötü prognoz ile bcl-2 ekspresyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır [66,67].

E. Büyüme Faktörleri:

EGF: Epidermal büyüme faktörü (EGF), epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) bağlanarak tirozin kinaz aktivitesinde artışa ve mitozaya neden olur. Düşük ve yüksek dereceli RCC' lerin EGFR içerikleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve EGFR ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [68]. EGFR ile tümör proliferasyonu, invazivliği ve angiogenezi arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Birçok tümörde kötü prognostik faktör olarak gösterilen EGFR'nin RCC'lerde tümör başlangıcında ve

progresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca yüksek EGFR seviyeleri yüksek dereceli tümör ve kötü prognozla birliktelik göstermektedir [68].

Trankripsion Faktör Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B): NF- κ B apoptoz ve inflamasyon gibi birçok biyolojik olayda fonksiyonu iyi bilinen transkripsiyon faktör ailesidir. NF- κ B ailesi NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), c-Rel ve RelB olarak adlandırılan beş geni içermektedir. NF- κ B dimerleri inaktive formda sitoplazmik olarak birçok hücrede gösterilmiştir [69]. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve tyrosine kinases gibi farklı sinyal yolları ile NF- κ B aktivasyonu olabilir. NF- κ B aktivasyonunda farklı moleküler mekanizmalar tanımlanmıştır. Klasik yolda NF- κ B, p50 ile birlikte RelA ya da c-REL dimerleri içerirken alternatif yolda RelB ve p100 subunitlerini içerir. Normal hücrelerde NF- κ B aktivasyonu sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. Normal hücrelerde NF- κ B uygun bir uyarı sonrası aktive olur, hedef genlerdeki transkripsiyon sonrası inaktif evreye geri döner. Tümöral hücrelerde farklı moleküler değişiklikler NF- κ B aktivasyonunun düzenlenmesini bozar. Bunun sonucu NF- κ B kontrolü altında bulunan apoptozis, hücre siklus kontrolü, adhezyon gibi olayların düzenlenmesindeki genlerde bozukluklar ortaya çıkar. Bu değişiklikler kanser gelişiminde ve progresyonunda yer alır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmayla NF- κ B'nin hematolojik ya da solid (akciğer, mide, prostat gibi) birçok tümörde rol oynadığı ortaya konmuştur [70,71]. RCC'lerde NF- κ B hakkında çok az bilgi vardır. Çeşitli NF- κ B subtiplerinin RCC gelişimde rol oynadığı ileri sürülmüştür [72].

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 1998-2007 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 40 olgu dahil edilmiştir. Olguların 26'sı berrak hücreli RCC, altısı papiller RCC, altısı sarkomatoid RCC, ikisi kromofob hücreli RCC tanısı almıştı. Tüm olgulara ait yaş, tümör boyutu, evre, derece bilgileri kaydedildi. Karsinom olgularında evre için 2002 TNM evreleme sistemi, dereceleme için Fuhrman dereceleme sistemi kullanıldı.

Her bir olgu için patolojik tanıyı en iyi gösteren doku örneği seçildi. Seçilen doku örneğine ait arşiv bloğu, Leica rotary mikrotomda dört mikron kalınlığında kesilerek Hematoksilen Eosin (HE) ile boyandı. HE boyalı preparatlar Olympus BX50 ışık mikroskopunda değerlendirildi.

İmmunhistokimyasal boyama Avidin-Biyotin kompleks sistemi (ABC) kullanılarak yapıldı. Bu yöntem için bloklardan hazırlana kesitler poly-L-lysin (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) kaplı lamlara alınarak oda ısısında bekletildi. Seçilen vakalarda p53, Ki-67, bcl-2, CD34, VEGF, EGFR ve NF-κB immunhistokimyasal boyaları uygulandı. Çalışmada kullanılan primer antikorlara ait özellikler aşağıda verilmiştir.

p53: Kullanıma hazır solusyon, MS-738; NeoMarkers, Fremont, CA, USA

Ki-67: Kullanıma hazır solusyon,AM370-5M; NeoMarkers, Biogenex, CA, USA

bcl-2: Kullanıma hazır solusyon, MS-123; NeoMarkers, Fremont, CA, USA

CD34: Kullanıma hazır solusyon,AM236-5M; NeoMarkers, Biogenex, CA, USA

VEGF: Kullanıma hazır solusyon, RB-9031; NeoMarkers, Fremont, CA, USA

EGFR: Kullanıma hazır solusyon, MS-378; NeoMarkers, Fremont, CA,USA

NF-κB : 1:50 dilüsyon, RB-1648; NeoMarkers, Fremont, CA, USA

Universal Kit: Super sensitive Link Label QP300-XAK, NeoMarkers, Fremont, CA, USA

İmmunhistokimyasal Boyama

- 1-Poly-L-lysin kaplı lama alınan kesitler bir gece 37 derecelik etüvde bekletildi.
- 2-30 dakika 56 derecelik etüvde bulunan ksilolde, 15 dakika oda sıcaklığındaki ksilolde deparafinize edildi.
- 3-Azalan oranlarda alkol serilerinde rehidrate edildi.
- 4-Kesitler önceden hazırlanmış olan pH:7.2 olan phosphate-bufferd-saline (PBS) solüsyonunda beş dakika bekletildi.
- 5-Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatılarak beş dakika bekletildi.
- 6-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
- 7-Sitrat Buffer (ph:6.0) solüsyon dolu kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 750 watt'da beş dakika, 500 watt'da 2x5 dakika süre ile inkübasyon işlemi yapıldı. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.
- 8-Kaynatmadan sonra kesitler oda ısısında soğumaya bırakıldı.
- 9-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 10-Herbir kesitin üzerine primer antikor solüsyonu dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve bir saat bekletildi.
- 11-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkanarak bağlanmış antikorlar uzaklaştırıldı.
- 12-Biyotine bağlayıcı sekonder antikor eklendi ve 10 dakika bekletildi.
- 13-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 14-Kesitlere Streptavidin Peroksidaz solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi.
- 15-Kesitler beş dakika PBS solüsyonunda yıkandı.
- 16-Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile Diaminobenzidin tetraklorid (DAB) damlatıldı ve kahverenk gözlenene kadar bekletildi.
- 17-Çeşme suyunda beş dakika yıkandı.
- 18-Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyama yapıldı.
- 19-Çeşme suyunda beş dakika yıkandı.
- 20-Dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kaplandı.

Pozitif kontrol için önceden pozitifliği bilinen dokular kullanıldı. Boyanma aşamasında sonra kesitler ışık mikroskobu altında 4, 10, 20 ve 40'luk büyütmelemlerde incelendi.

İmmunhistokimyasal Değerlendirme

Ki-67, p53, NF-κB için nükleer, bcl-2, VEGF için sitoplazmik, EGFR için mebranöz boyanma pozitif kabul edildi. Değerlendirmede 1000 hücre sayıldı ve boyanan hücrelerin yüzdesi verildi. Ki67, p53, bcl-2, VEGF, EGFR, NF-κB için daha önce bu konuda yapılmış çalışmalar incelenerek cut-off değer olarak %10 üstü pozitif kabul edildi. Pozitif kabul edilen olgularda semikantitatif olarak; %10-50 arası (+1), %50-75 arası (+2) ve %75'in üstünde boyanma (+3) olarak skorlandı.

CD34 immunhistokimyasal değerlendirilmesinde çevresindeki tümör hücreleri ve bağ dokusu elemanlarından ayrı duran, kahverengi boyanma gösteren, tek endotel hücresi veya endotel hücre kümesi, lümeni olup olmamasına bakılmaksızın birer mikrodamar olarak kabul edildi. Primer tümör içerisinde küçük büyütmede (40x ve 100x), en yoğun damarlanma gösteren alanlar (hot spot) saptandı. En yoğun gözlenen üç alanda büyük büyütmede (400x) sayım yapılarak ortalaması alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Tüm belirleyicilerin arasında ilişki olup olmadığı test edildi. Bu amaçla Pearson korrelasyon analizi, Fisher χ^2 test, Kruskal–Wallis varyans analizi, Mann–Whitney U test kullanıldı. Yapılan analizlerde, p değeri 0,05' den küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi. Araştırmanın verileri SPSS V.16.0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

RCC tanısı alan 40 olgunun ortanca izlem süresi 12,5 (1–45) aydı. İzlem süresi boyunca 33 hasta halen hayatta (%82) olmasına karşın 7 olgu hastalığa bağlı sebeplerden kaybedilmişti. Olguların genel yaş ortancası 63 (35–85), erkek kadın oranı 30/10 idi. Olguların 32’si (%80) berrak hücreli, 6’sı (%15) papiller, 2’si (%5) kromofob hücre morfolojisine sahipti. Olguların genel özellikleri Tablo VI’de gösterilmektedir.

Tablo VI: Olguların genel özellikleri.

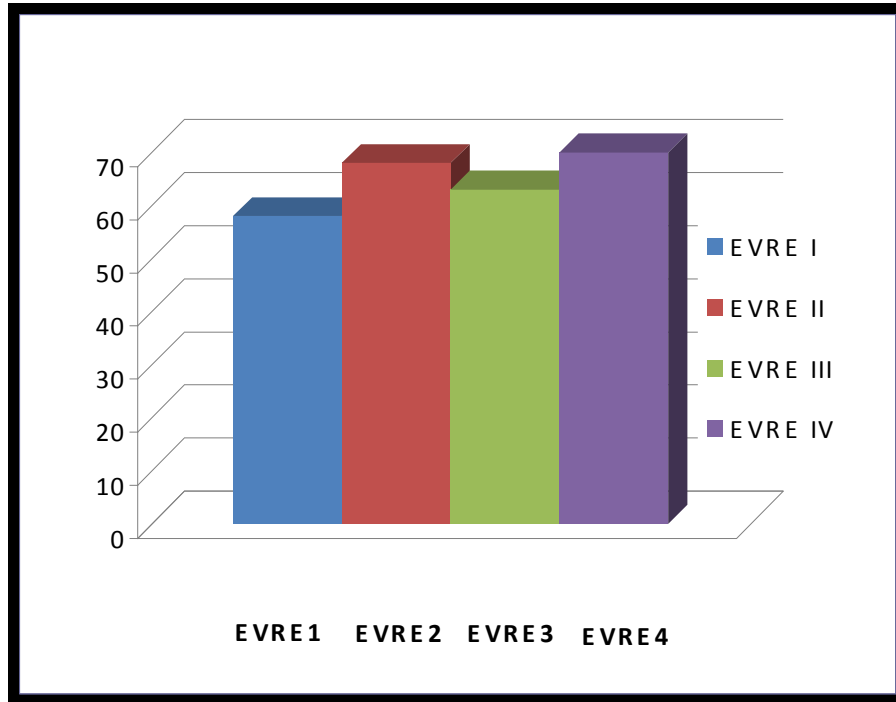
	N (%)
Yaş (Median yıl)	63 (35-85)
Cins (E/K)	30/10(%75/25)
Histolojik Tipi	
Berrak Hücreli	32 (%80)
Papiller	6 (%15)
Kromofob	2 (%5)
Fuhrman Derece	
G-1	9 (% 22)
G-2	16 (%40)
G-3	11 (%28)
G-4	4 (%10)
Evre	
I	13 (%32)
II	14 (%35)
III	11 (%28)
IV	2 (%5)

Daha önce sarkomatoid karsinom olarak tanımlanan 6 olguda berrak hücreli alanlar izlenmiş olup, son sınıflamaya uygun olarak bu olgular berrak hücreli karsinom olarak tanımlandı. Olguların histolojik alt tiplerine göre genel özellikleri Tablo VII’de gösterilmiştir.

Tablo VII: Olguların histolojik tip, yaş, cins, Fuhrman Derecesi, Evrelerine Göre Dağılımı

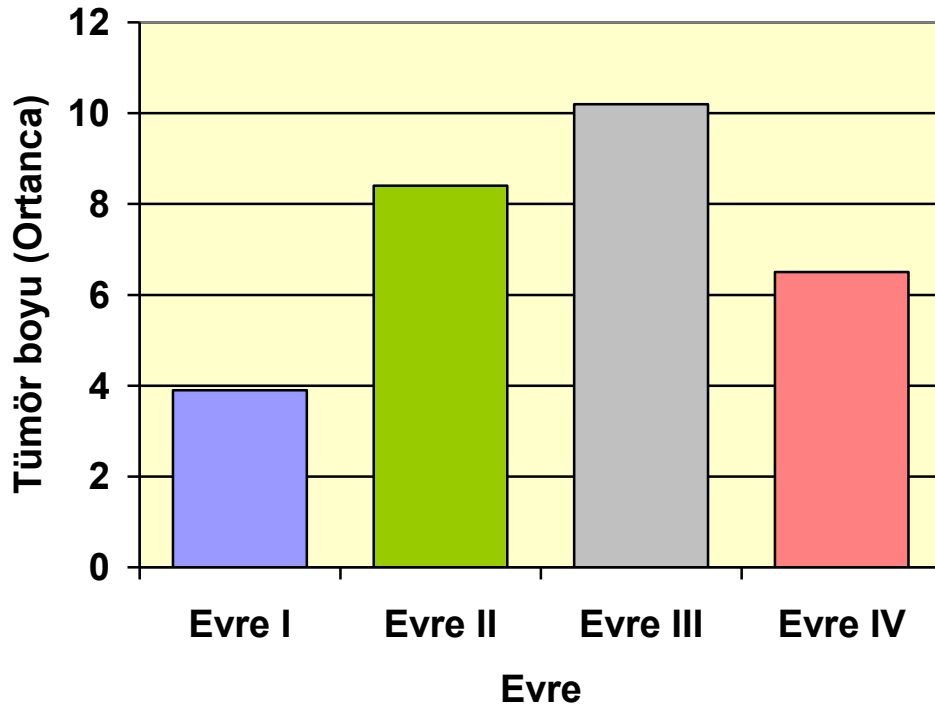
Histolojik Tipi	Yaş (Median)	Cins		Fuhrman Derecesi				TNM Evresi			
		E	K	1	2	3	4	I	II	III	IV
Berrak Hücreli	62 (35-79)	25	7	9	12	8	3	11	12	8	1
Papiller	74 (58-85)	5	1	0	4	2	0	1	2	3	0
Kromofob	64 (56-72)	0	2	0	0	1	1	1	0	0	1

Yaş: RCC'li olgularda evre ile ortalanca yaşlar karşılaştırıldığında evre I tümörlü 13 olguda ortalanca yaş 58 (35–79), evre II tümörlü 14 olguda ortalanca yaş 68 (36–78), evre III tümörlü 11 olguda ortalanca yaş 63 (45–85) ve evre IV tümörlü 2 olguda ortalanca yaş 70 (68–72) idi. Evrelere göre ortalanca yaşlar şekil 1’de gösterilmektedir. Tümör evresi ve yaş arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.234$).



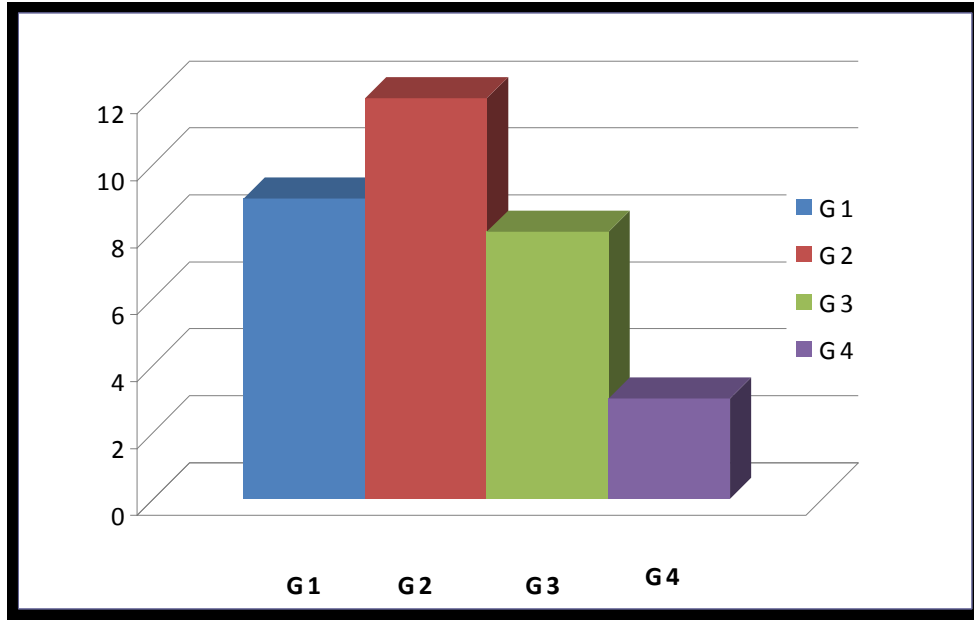
Şekil 1: Olguların evrelere göre ortalanca yaş dağılımı.

Evre: Olgularda tümör boyu ortalanca 5,8 cm (1-20cm) olarak saptandı. Evre ve tümör boyu ilişkisi; evre I hastalarda ortalanca tümör boyu 3,5 cm (1.0-5,5 cm), evre II hastalarda ortalanca tümör boyu 8,0 (2,3-20 cm) cm, evre III hastalarda ortalanca tümör boyu 10,0 cm (5,0-17 cm) iken evre IV hastalarda ortalanca tümör boyu 6,5 cm (3,0-10 cm) olarak saptandı. Evre ve tümör boyutu arasında doğrusal ve anlamlı bir ilişki saptandı. ($p<0.001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Evrelere göre tümör boyutları.

Derece : Fuhrman derece sistemine göre, 32 BHRCC olgusunun 9'u (% 22,5) G1, 12'si (%37,5) G2, 8'i (%25) G3 ve 3'ü (%19,3) G4 idi (Şekil 3).



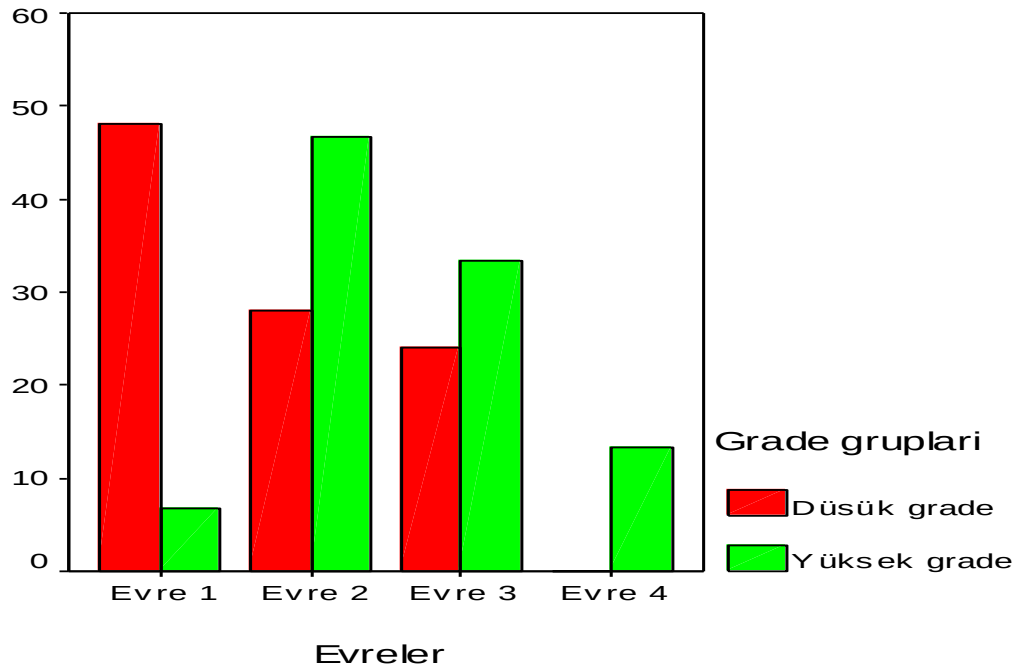
Şekil 3: Berrak Hücreli RCC Olgularının Fuhrman Derecelendirme Sistemine Göre Dağılımı

Fuhrman Derece sistemine ve tümör boyları arasındaki ilişki açısından bakıldığında G1 hastalarda ortalama tümör boyu 3,5 cm (1,0-10 cm), G2 hastalarda ortalama tümör boyu 5,5 cm (2,5-15,0 cm), G3 hastalarda ortalama tümör boyu 9,0 cm (5,0-17,0 cm) iken G4 hastalarda ortalama tümör boyu 12,2 cm (3,0-20,0 cm) olarak saptandı. Fuhrman derece ile ortalama tümör boyları arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0.009$). Tümör dereceleri 1 ve 2 olan hastalar bir grup, 3 ve 4 olanlar hastalar ise ayrı bir grup olarak birleştirildiğinde yüksek ve düşük dereceli bu 2 ayrı grup arasında yaşam analizi açısından anlamlı farklılık vardı. Düşük dereceli 25 hastanın izlem süresi boyunca yalnızca 2'si kaybedilmişken (Median yaşam: 14 ay, 1-45 ay), yüksek dereceli olarak gruplandırılan 7 hastanın 5'i tümöre bağlı sebeplerle kaybedildi. (Median yaşam: 5 ay, 1-38 ay). ($p=0.039$)

Yaşam Analizleri

Toplam 40 hastadan 7'si (%18) hastalığa bağlı sebeplerden kaybedildi. Yaşayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 14 ay(1–45 ay) iken kaybedilen hastaların ortalama yaşam süresi 12 ay (1-26ay) olarak saptandı.

Fuhrman Derece sistemine ve tümör evreleri arasındaki ilişki açısından bakıldığında; derece arttıkça hastaların daha ileri evrelere sahip olma olasılığının anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0.024$). Düşük derece'li hastalarda evre I hastalık olasılığı %48 iken, yüksek derece'li tümörlü hastalarda evre I hastalık olasılığı %7 olarak bulundu. Yüksek ve düşük derece'li hastaların evrelere göre dağılımı Şekil 4'de görülmektedir.



Şekil 4. Fuhrman Derece sistemine göre yakalanma evreleri.

İmmünohistokimyasal Göstergeler

Olgularımızın p53, bcl-2, EGFR, VEGF ve NF kapa B ile boyanma özellikleri Tablo IX’da gösterilmiştir. Ki-67 açısından yapılan değerlendirmede 26 (%65) hastada boyanma olmazken 14 (%35) hastada pozitif boyanma saptandı. CD 34 ile belirlenen MDY ortanca değer 14 (0,0 – 40,33) olarak bulundu.

Tablo IX. Çalışmada kullanılan göstergelerin boyanma yoğunlukları.

N (%)	0	+1	+2	+3
p53	20 (50)	16 (40)	4 (10)	0 - (0)
bcl-2	7 (18)	9 (22)	14 (35)	10 (25)
EGFR	2 (5)	14 (35)	16 (40)	8 (20)
VEGF	3 (8)	10 (25)	14 (35)	13 (32)
NF-κB	6 (15)	8 (20)	11 (27)	15 (38)

Ki-67 ile BHRCC’de vakaların %62’sinde boyanma izlenmezken, %38’inde boyanma izlenmiştir (Resim 1). Papiller RCC’de vakaların %83’de boyanma izlenmezken, %17 ‘sinde boyanma gözlenmiştir. Kromofob Hücreli RCC’de olguların %50’sinde boyanma izlenmezken, %50’sinde boyanma izlenmiştir. Ki-67 açısından histopatolojik paterne bakılmaksızın yapılan değerlendirmede 26 (%65) hastada boyanma olmazken, 14 (%35) hastada pozitif boyanma saptanmıştır. Sonuçlarımıza göre p53 boyanma yoğunlukları RCC alt tiplerde farklılık göstermemektedir (Resim 2). Bcl-2 ile BHRCC’de vakaların %22’sinde boyanma gözlenmezken, %28’inde zayıf derecede , %41’inde orta derecede, %9’unda da kuvvetli pozitif boyanma gözlenmiştir (Resim 3). Papiller RCC’de vakaların %17’sinde orta derecede, %83’de kuvvetli derecede boyanma izlenmiş, Kromofob hücreli RCC’de olguların hepsinde kuvvetli derecede boyanma gözlenmiştir. Alt tiplerde farklı boyanma özellikleri izlenmekle birlikte, bu fark anlamlı değildir. CD 34 ile saptanan MDY değer berrak hücreli RCC’de 15.2 , papiller RCC için 13 ve kromofob hücreli RCC için 23 olarak bulundu (Resim 4). Çalışmamızda VEGF ile BHRCC’de vakaların %9’unda boyanma izlenmezken, %31’inde zayıf derecede, %38’inde orta derecede, %22’ sinde ise kuvvetli pozitif boyanma gözlenmiştir (Resim 5). Papiller RCC’de vakaların %17’sinde orta derecede, %83’ünde kuvvetli pozitif boyanma gözlenmiştir. Kromofob hücreli RCC’de duruma bakıldığında vakaların %50’sinde orta derecede, %50’sinde de kuvvetli pozitif boyanma izlenmiştir. Farklı tiplerde farklı VEGF ekspresyonu gözlenmiş olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda EGFR ile alt tiplerinde farklı boyanma özellikleri izlenmektedir. BHRCC'de vakaların %22'sinde boyanma izlenmezken; %28'inde zayıf derecede, %41'inde orta derecede ve %16' sında ise kuvvetli pozitif boyanma gözlenmiştir (Resim 6). Papiller RCC'de vakaların %17'sinde zayıf derecede , %50'sinde orta derecede ve %33'ünde de kuvvetli pozitif boyanma gözlenmiştir. Kromofob hücreli RCC'de duruma bakıldığında vakaların %50'sinde zayıf derecede, %50'sinde kuvvetli derecede boyanma izlenmiştir. Bu boyanma farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NF-κB ile alt tiplerde farklı boyanma özellikleri izlenmektedir (Resim 7). BHRCC'de vakaların %19'unda boyanma izlenmezken, %25'inde zayıf derecede, %28'inde orta derecede ve %28'sinde ise kuvvetli pozitif boyanma izlenmiştir. Papiller RCC'de vakaların , %17'sinde orta derecede, %83'ünde kuvvetli pozitif boyanma gözlenmiştir. Kromofob hücreli RCC'de duruma bakıldığında vakaların %50'sinde orta derecede, %50'sinde kuvvetli pozitif boyanma izlenmiştir. Bu boyanma farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tümör p53 boyanma özellikleri EGFR ($r: 0.410$, $p=0.009$) ve NF-κB ($r: 0.332$, $p=0.037$) boyanma özellikleriyle doğrusal anlamlı bir ilişki gösterirken, bcl-2 boyanma özellikleri ile NF-κB ($r: 0.403$, $p=0.01$) boyanma özellikleri doğrusal anlamlı bir ilişkiye sahipti. EGFR boyanma özellikleri p53'e ek olarak NF-κB ($r:0.448$, $p=0.004$) ile doğrusal anlamlı bir ilişkiye sahipti. VEGF boyanma özellikleri NF-κB ($r: 0.516$, $p=0.001$) boyanma özellikleriyle yüksek derecede anlamlı doğrusal bir ilişki göstermekteydi (Resim 8-9). CD34 ile saptanan MDY ile hiçbir gösterge arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapılan çok değişkenli analizlerde hasta yaşamı üzerine anlamlı olarak etkili tek bağımsız faktör, tümör boyutu olarak bulundu ($r: 0.314$, $p=0.048$).

TARTIŞMA

RCC, renal tübül epitelinden gelişen ve %80-85 'lik bir görülme oranıyla erişkin böbreğinde en sık gözlenen malign tümördür [16]. RCC erkeklerde, kadınlara göre iki kat daha fazla gözlenir [11]. Erkeklerde 12, kadınlarda 17. sırada görülen RCC, kanser ölümlerinde altıncı sırada yer almaktadır [9,73]. İnsidansı 60-70 yaşları arasında artmaktadır [11,74]. Erken tanı ve modern görüntüleme yöntemlerine rağmen hastaların üçte biri ilk başvuruda metastatik hastalığa sahiptir. Daha iyi görüntüleme, erken tanı ve bazı çevresel faktörlere bağlı olarak, son 10 yılda hastalığın insidansında %30' dan fazla artış gözlenmiştir [75,76]. ABD'de 2007 yılında yaklaşık 51,000 vaka ve 13,000 ölüm tespit edilmiştir [8]. RCC tanısı alıp tedavi gören hastaların 5 yıllık sağkalım oranları bundan 10-20 yıl öncesinde daha kötüyken, günümüzde lokalize ve ileri evre hastaların sağ kalım oranlarında göreceli artış vardır. Beş yıllık sürvi normalde %50-60 olarak belirlenirken metastatik hastalarda bu oran %10'dan az olarak belirlenmiştir [77].

Son yıllarda yeni görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile insidansında artış gözlenen RCC'lerde sağkalım oranlarında da artış dikkati çekmektedir. Buna rağmen, ileri evre tümörlerde bu oran değişmemektedir. RCC'lerde yeni prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar ile kemoterapiye dirençli bu tümörlerde prognoz daha iyi öngörülebilmesi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi amaçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda, RCC'lerde bilinen prognostik faktörlerin sürvi ile ilişkisi yanında, prognozu belirleyebilecek ve yeni tedavi olanakları sağlayacak, üzerinde son yıllarda çalışmalar yapılan bazı göstergeler immunhistokimyasal yöntemle araştırılmıştır.

Günümüzde RCC'lerde tümör evre ve derecesi en önemli prognostik faktördür. Guinan ve arkadaşları, tümör boyutunun, evre ve sürviyle ilişkili olduğunu açıkladıkları bir çalışmada daha büyük tümörlerin, daha ileri evre ve buna bağlı olarak daha kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte evre II, III ve IV için tümör boyutunun hasta sürvisinde ilave prognostik bilgi vermediği belirtilmiştir [78]. Kovacs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık yaşam oranları evre I, II, III ve IV için sırasıyla %91, %74, %67 ve %32 olarak tespit edilmiştir [79]. Çalışmamızda G1-G2 için %5 ,G3-G4 için %12,5 olarak belirlenmiştir. Derece 1 ve 2 tümörler bir grup, 3 ve 4 olanlar ise ayrı bir grup olarak birleştirildiğinde yüksek ve düşük dereceli bu iki grup arasında yaşam analizi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca Fuhrman Derece sistemi ve evre

arasındaki ilişkiye bakıldığında; derece arttıkça hastaların daha ileri evrelere sahip olma olasılığının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Düşük dereceli hastalarda evre I hastalık olasılığı %48 iken, yüksek dereceli tümörlü hastalarda evre I hastalık olasılığı %7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda derece ile tümör boyutu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanırken evre ve tümör boyutu arasında da doğrusal ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bulgularımız ileri evre tümörlerin yüksek derece tümörler olduğu görüşü ile uyumludur. TNM evreleme sisteminde tümör boyutunun evrelemeye doğrudan etkisi nedeniyle, çalışmamızda bulunan tümör boyutu-evre arasındaki doğrusal ilişki doğal olarak değerlendirilmiştir. Evre ve derecenin RCC'lerde en önemli prognostik faktör olduğu bilgisi bizim bulgularımız ile uyumludur. Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm göstergeler içinde sadece tümör boyutu bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Ancak bu bulgunun istatistiksel olarak görece kısa süreli olgu izlemine dayalı olduğunu da belirtmek gereklidir.

Tümörlerin proliferasyonunu belirlemek için Ki-67'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor ilk kez 1983 yılında Gardes ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [80]. RCC'lerde Ki-67 proliferasyon oranının prognostik faktör olarak kullanılması konusunda yapılan çalışmaların sonuçları değişkendir. Rioux-leclercq ve arkadaşları yüksek oranda (%30) Ki-67 immünreaktivitesi bulunan RCC'lerin düşük oranda (%6) reaktivitesi bulunanlara göre daha kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar Ki-67'nin %20'lik sınırının önemine dikkat çekerek, bu oranın metastaz olasılığını artıran prognostik faktör olduğunu öne sürmüşlerdir [81]. Dudderinge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RCC'de Ki-67'nin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [82]. Rioux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Ki-67'nin RCC'lerde prognostik gösterge olduğu belirtilmektedir. İmmünohistokimyasal değerlendirmenin konvansiyonel prognostik faktörlere ilaveten yüksek riskli hastaların tespitinde kullanılabileceği bildirilmiştir [83]. Diğer çalışmalarda RCC'lerin genellikle düşük Ki-67 indeksine sahip olduğu, mitoz ve Ki-67 oranlarının prognostik bir öneminin olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda Ki-67 ile RCC'nin alt tiplerinde farklı boyanma özellikleri saptanmış ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Ki-67'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilemezken, Ki-67 ile diğer immünohistokimyasal göstergeler ve sürvi arasında anlamlı hiçbir ilişki kurulamamıştır. Bu sonuçlar, çalışmamızda göreceli olarak az sayıda olgu ile çalışılmasından kaynaklanmış olabileceği gibi, Ki-67 'nin prognostik gösterge olmadığını ve herhangi bir parametre ile

ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar ile de uyumludur. Bu konuda geniş olgu serilerini içeren çok sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

p53 proteininin başlıca fonksiyonları hücre siklusunu durdurmak ve DNA hasarına cevap olarak apoptozisi başlatmaktır. p53 geni insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir. p53 proteininin inaktivasyonu veya kaybı anormal gen ekspresyonuna, sonuçta da hücre gelişim bozukluğuna neden olur [84]. Mutant p53 gen proteini pozitifliğinin kısa sağ kalım ile korele olduğunu ve bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olduğu gibi aksini bildiren yayınlar da mevcuttur [85]. Zigeuner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konvansiyonel RCC'lerde p53 immünoreaktivitesinin prognostik bir gösterge olduğu, p53 pozitif tümörlü hastaların metastatik hastalık geliştirmek için istatistiksel olarak önemli risk içerdiği belirtilmiştir [86]. Rioux-Leclercq ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada yüksek oranda p53 immün boyanmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [81]. Ljunberg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek p53 immünoreaktiviteli hastaların, normal p53 ekspresyonlu hastalara göre daha kısa süriye sahip olduklarını göstermişlerdir [87]. Sandıp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, RCC'lerde p53 mutasyonunun sık olmadığı ve prognostik öneminin olmadığı vurgulanmıştır [88]. Zigeuner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada berrak hücreli RCC'li hastaların metastazdan bağımsız sürvileri için p53 ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu, RCC'nin diğer histopatolojik alt tiplerinde fark olmadığı belirtilmiştir [89]. Çalışmamızda p53'ün bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilememiştir. Çalışmamızın sonuçları p53'ün RCC'lerde prognostik önemi olmadığını gösteren çalışmalarla uyumludur. Ancak, Ki-67 sonuçlarında olduğu gibi, görece az sayıda olgu ile çalışılmış olması bu sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle RCC'lerde p53 açısından da daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda p53 pozitifliği ile EGFR ve NF- κ B boyanma özellikleriyle doğrusal anlamlı ilişki göstermiştir. Bu sonuç, EGFR ve NF- κ B gibi moleküllerin apoptotik etkilerini p53 üzerinden gösterebileceğine işaret etmesi açısından önemlidir.

Bcl-2 apoptozu inhibe edip, hücre yaşamının uzamasına neden olarak neoplaziye yol açabilme yeteneği olan bir onkogendir. Bcl-2 pek çok malign tümör gelişiminde rol oynar. Çeşitli kanserlerde daha az agresiv malign davranışla korele bulunmuştur [85]. Nguyen ve arkadaşlarının yaptığı multipl antikoru çalışmada, RCC'lerde bcl-2'nin bağımsız prognostik faktör olduğu ve uzun survi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [90]. Olumi ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada birçok araştırmamanın aksine RCC'li hastaların sürvisinde bcl-2'nin ilişkisinin, önemli olmadığı gösterilmiştir [91]. Ama bu çalışmanın küçük bir hasta grubunu içerdiği, sonuçların bu nedenle farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir. Çalışmamıza göre bcl-2'nin boyanma özellikleri ile bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilememiştir. Sonuçlarımızla, daha iyi prognozlu RCC alt tiplerinde daha yüksek oranda bcl-2 boyanma varlığı bulunmuştur. Bu bcl-2'nin iyi prognoza işaret ettiğini düşündürmüş olmakla birlikte, anlamlı fark olmaması, p53 ve Ki-67'de olduğu gibi çalışmamızda az sayıda olgu bulunmasına bağlanmıştır. Bcl-2 boyanma özellikleri ile NF-κB'nin boyanma özelliklerinin doğrusal anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuç apoptozisde farklı yolların etkili olduğunu göstermektedir. NF-κB'nin apoptozise etkisinin p53 gibi bcl-2 üzerinden de gerçekleşebileceği bu sonuçla görülebilmektedir.

Malign tümör gelişimi ve metastazı yeni kan damarı gelişimine gereksinim duyar. Bu yüzden tümör ilişkili anjiogenezis malign tümörlerin gelişiminde ve yayılımında kritik rol oynar [91]. Bugüne kadar birçok tümörde anjiogenezis çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda, anjiogenezin prognozu göstermesi yanı sıra ek tedaviye gerek duyan hastaların seçilmesinde, ayrıca anti-anjiogenik tedavi planlanmasında yararlı olabileceği ortaya konmuştur [92]. Çoğu kanserlerde, anjiyogenez önemli bir prognostik parametredir. Tümör anjiogenezisinin değerlendirmesinde mikrodamar yoğunluğu sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, RCC'ler morfolojik olarak diğer birçok kanserden farklıdır. Diğer birçok kanserde önemli miktarda stromal komponent varken, RCC parankimden zengindir ve sinüzoidal vasküler yapı belirgindir. Bu nedenle, RCC'lerde anjiyogenezin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmaktadır [53,54]. MDY ve sağ kalım arasında ilişki olduğunu ortaya koyan ya da bunun aksini iddia eden çalışmalar nedeniyle RCC'de hasta prognozunun tahmininde MDY'nin değeri tartışmalıdır [93]. Köhler ve arkadaşları RCC'lerde MDY değerlendirmiş, differansiyasyon derecesi azaldıkça MDY'nin de azaldığını saptamışlardır. Ayrıca MDY'nin evre ve nodal tutulum ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [94]. Gelb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RCC'de intratümöral MDY tümör prognozu ile uyumlu bulunmamış, bu sonucun RCC'lerin sinüzoidal bir damar ağına sahip olması ve bu yapıların intratümöral MDY gösterilmesine engel olması ile açıklanabileceği belirtilmiştir [95]. Kırkali ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da RCC'de MDY ve sağ kalım, evre ve derece arasında ilişki bulamamışlardır. Bu farklı sonuçların farklı metod kullanımına ya da RCC'nin diğer solid tümörlerden farklı mikrodamar yapısına sahip olmasına veya her iki faktöre bağlı olduğu

ileri sürülmektedir [96]. Dekel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CD34 kullanılarak RCC'de MDY araştırılmıştır. CD34 ile yüksek MDY gösteren hastaların metastaz gelişimi için yüksek risk taşıdığı gösterilmiş, bu hastaların daha sık takip ve adjuvan terapi alması gerektiği belirtilmiştir [97]. Bizim çalışmamızda CD34 ile gösterilen MDY değerleri BHRCC'de 15.2, papiller RCC'de 13 ve kromofob hücreli RCC'de 23 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda MDY'nin bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilememiş, diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. MDY'nin RCC'lerde prognostik bir faktör olarak ortaya konulması tümörün özellikleri nedeniyle oldukça zor görülmektedir. Standart değerlendirme yöntemlerinin belirlenmesi ile geniş olgu serilerinde yapılacak çalışmalar, MDY'nin RCC'lerdeki önemini göstermeye olanak verecektir.

Anjiyogenezin MDY ile belirlenmesi dışında, RCC'lerde anjiyogenez ile ilişkili mediatörler de araştırılmıştır. VEGF endotelial hücreler için güçlü mitogenik faktördür. Endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiyasyonuna sebep olur [60]. Vücutta hem fizyolojik olaylarda, hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik bir çok hastalığın etiyolojisinde yer alır. Bu yüzden 1980'lerde keşfedildiğinden günümüze kadar gittikçe artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Birçok solid tümörde VEGF'in prognostik önemi ile ilgili çalışma mevcuttur [98]. RCC'lerde yüksek VEGF salınımının artmış mikrodamar yoğunluğu, ileri evre ve kötü prognozla birliktelik gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [99,100]. Phuoc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek VEGF düzeyinin azalan sürvi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [90]. Jacobsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF'in RCC'lerin çoğunda eksprese edildiği, farklı tip RCC'ler arasında VEGF açısından fark olmadığı belirlenmiştir [101]. Ljunberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF'in tümör evre ve sürvisi ile ilişkili olduğu, fakat bağımsız prognostik faktör olmadığı, farklı tip RCC'lerin farklı VEGF ekspresyon seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur [102]. Başka bir çalışmada VEGF ekspresyonunun RCC'lerde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilirken; bir diğer çalışmada ise VEGF ekspresyonu tümör çapı, evre ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuş, ekspresyonun türler arasında farklılık göstermediği saptanmış, ancak bağımsız prognostik bir faktör olmadığı bildirilmiştir [58]. Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF ekspresyonunun kötü prognozlu hastaları tespit etmede kullanışlı bir gösterge olabileceği ve hangi hastaların adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duyacağını belirlemede yardımcı olabileceğini göstermişlerdir [103]. Genel kabul gören görüş, birçok başka tümörde olduğu gibi RCC'lerde de VEGF kötü prognozla birliktelik göstermektedir. Bizim

çalışmamızda VEGF'in prognostik bir önemi gösterilememiştir. RCC gibi yoğun damarlanma ile karakterize tümörlerde, angiogenезin prognostik faktör olarak belirlenmesinin güç olduğu görülmektedir. RCC'lerde VEGF'in öneminin belirlenmesi amacıyla MDY'de olduğu gibi geniş seriler ve standart yöntemlerin ortaya konması gerekmektedir. Sonuçlarımıza göre, VEGF boyanma özellikleri ile NF-κB boyanma özellikleri arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur.

Epidermal büyüme faktörü EGFR'ye bağlanarak tirozin kinaz aktivitesinde artışa ve mitozaya neden olur. EGFR ekspresyonu birçok tümörde proliferasyon, invazivlik ve angiogenезis ile yakından ilişkilidir ve kötü prognozla birliktelik göstermektedir. EGFR ile tümör proliferasyonu, invazivliği ve angiogenезi arasındaki ilişki bakımından birçok çalışma yapılmıştır [104]. Birçok tümörde artmış EGFR ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Kötü prognostik faktör olarak gösterilen EGFR'nin RCC'lerde tümör başlangıcında ve progresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca yüksek EGFR seviyeleri yüksek dereceli tümör ve kötü prognozla birliktelik göstermektedir [105]. Düşük ve yüksek dereceli RCC'lerin EGFR içerikleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve EGFR ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir. EGFR ekspresyonunun farklı RCC tiplerinde farklı olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, ekspresyonun sadece derece ve evre ile ilgili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [105,106]. Çalışmamızın sonuçlarına göre EGFR ileri derece ve ileri evre tümörlerde daha yüksek oranda bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sonuçlarımıza göre EGFR boyanma özellikleri p53 ve NF-κB boyanma özellikleri ile istatistiksel olarak anlamlı birliktelik göstermektedir.

NF-κB aktivasyonu inflamasyon, hücreyel sürvi, proliferasyon, invazyon ve anjiogenesis ile ilgili 400'den fazla gen ürünü ekspresyonunun düzenlenmesinde görev almaktadır [107,108]. Tümör hücreleri büyümenin kendi kendine kontrolü, büyüme inhibitörlerine duyarsızlık, apoptozisden kaçma, sınırsız çoğalma, angiogenезis, invazyon ve metastaz gibi farklı hücre fizyolojisine sahiptir. Bu olayların kontrolünde rol alan genlerin hemen tamamı NF-κB'nin transkripsiyonal kontrolü altındadır [108]. Birçok çalışmada NF-κB'nin hematolojik ve solid tümörlerdeki rolü ortaya konmuştur [109]. NF-κB subunitleri ile solid tümör gelişimi ve progresyonu açısından birçok çalışma yapılmıştır. NF-κB ile tümör ilişkisi yönünden yapılan çalışmaların çoğunluğu p65 subunitini içermektedir. Meme kanseri ve non-small cell akciğer karsinomu gelişimi ile c-REL subuniti ilişkisi yanında klasik form

NF- κ B'nin (p50-p65 subunitleri) meme karsinogenezisindeki rolü gösterilmiştir. Yine NF- κ B aktivasyonu (Bcl-3/p50 kompleks) ile nazofarenks karsinomu gelişimi arasındaki ilişki bildirilmiştir [73]. NF- κ B ile RCC ilişkisini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Oya ve arkadaşlarının yaptığı çalışma artmış NF- κ B aktivasyonunun RCC gelişiminde rol oynadığını göstermiştir [72]. Onların çalışmasına göre, RCC olgularında p50 ve p65 subunitlerinin ikisinde de yüksek aktivasyon saptanmış, NF- κ B aktivitesinin ileri evre RCC'lerde artmış olduğu ve tümör gelişiminde NF- κ B'nin geç dönemde rol aldığı bildirilmiştir [72].

Sonuçlarımıza göre NF- κ B bağımsız prognostik faktör olarak bulunmazken, evre, derece, yaş, tümör boyutu gibi prognostik faktörlerle anlamlı ilişki de saptanmamıştır. NF- κ B aktivasyonu ile tümör ilişkisini araştıran çalışmaların bir kısmında NF- κ B'nin tümör derece ve evresi gibi çeşitli prognostik göstergelerle korelasyonu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ileri evre RCC olgularında daha güçlü NF- κ B boyanması gözlenmiş ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda RCC'lerde önemli bir prognostik gösterge olduğu bilinen Fuhrman derece ile NF- κ B aktivasyonu arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçların nedeni nispeten az sayıda olgu ile çalışılması olabilir. Ancak çalışmamızda NF- κ B p50 subunitinin, p53, bcl-2, VEGF ve EGFR ile doğrusal anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. NF- κ B'nin apoptozis üzerinde dual etkisi olduğu, p65 ve c-Rel subunitlerin seviyesine bağlı olarak inhibitör ya da aktivatör etki gösterdiği bildirilmektedir. Ancak genel kabul gören görüş NF- κ B aktivasyonunun apoptozis direnci sonucunu yarattığıdır. Apoptozisin inhibisyonunda NF- κ B'nin etkili olduğu yollardan biri antiapoptotik etkili bcl-2 gen ailesidir. RCC'lerde yapılan az sayıda çalışmada artmış bcl-2 aktivitesinin ileri evre tümörlerde kemoterapiye dirençte rol oynadığı vurgulanmıştır. Morais ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada NF- κ B inhibitörü kullanılan metastatik RCC'lerde azalmış antiapoptotik bcl-2 ve bcl-x protein seviyeleri bulunurken, pro-apoptotik bax protein seviyelerinde belirgin değişiklik bulunmamışlardır. Bizim çalışmamızda artmış NF- κ B aktivitesi ile artmış bcl-2 aktivitesi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bulgularımız BHRCC olgularında NF- κ B aktivitesindeki artışın bcl-2 artışı ile birlikte apoptozisin inhibisyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir. Apoptozisin inhibisyonunda NF- κ B'nin p53 yoluyla da etkili olabileceği bildirilmektedir. Birçok tümörde olduğu gibi RCC'lerde de p53 geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda NF- κ B aktivitesinde bozukluklar meydana geldiği gösterilmiştir. NF- κ B'nin wild tip p53 bağımlı apoptozisi ortadan kaldırarak antiapoptotik etki gösterdiği yönünde çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın sonuçlarına göre

artmış p53 seviyeleri artmış NF- κ B aktivitesi ile anlamlı birliktelik göstermektedir. Bu sonuç apoptozisin önlenmesinde NF- κ B'nin farklı yollarla etkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Birçok angiogenezis ürününün düzenlenmesinde NF- κ B aktivasyonu rol oynamaktadır [110]. VEGF özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Birçok fizyolojik olayda olduğu gibi tümör büyümesinde de önemli roller üstlenmektedir. NF- κ B blokajı ile angiogenesis baskılanması arasında ilişki olduğu da çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Ancak son yıllarda önceki çalışmaların aksine özellikle endotel hücrelerdeki NF- κ B aktivite artışının angiostatik etki gösterdiği ve kemoteropötik kullanımında bu etkinin dikkate alınması gerektiği konusunda bazı yayınlar bulunmaktadır [111]. Tıpkı apoptozisdeki etkisinde olduğu gibi NF- κ B'nin angiogenezis konusunda da dual etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Literatürde RCC'lerde NF- κ B ile VEGF ilişkisini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda NF- κ B inhibisyonu sonucu VEGF seviyelerinin de düştüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda yoğun damarlanma ile karakterize bir tümör olan RCC'lerde VEGF artışı ile NF- κ B aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Birçok neoplazide önemli bir angiogenik faktör olduğu gösterilen ve kötü prognostik bir gösterge olarak kabul edilen VEGF artışının RCC'lerde NF- κ B aktivasyon artışı ile ilişkili olduğu bizim çalışmamızla da ortaya konmuştur [112,113]. RCC'lerde EGFR NF- κ B ilişkisini gösteren çok az yayın mevcuttur. EGFR inhibitörü olarak kullanılan bazı ilaçların NF- κ B aktivitesi blokajı sonrasında RCC'lerde maksimum sitotoksik etki gösterdiği yayınlanmıştır. An ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, EGFR inhibitörü ile NF- κ B blokajının proteozom inhibitörlerinin maksimal sitototoksik etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür [114]. Bizim çalışmamızda NF- κ B'nin artmış aktivitesinin artmış EGFR ekspresyonuyla birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç An ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki sonuçları desteklemektedir.

Çalışmamızla görece az sayıda olgu ve görece kısa izlem süresi ile sadece tümör boyutu bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Kullandığımız immunhistokimyasal göstergelerden hiçbirisi bağımsız prognostik faktör olarak görülmemektedir. Çalışmamızın sonuçlarıyla özellikle NF- κ B'nin RCC'lerdeki önemi ve çeşitli faktörlerle etkileşimi ortaya konmuştur. Yaptığımız çalışma sonucunda, yüksek damarlanma özelliğine sahip olan ve kemoterapötik direnci bilinen RCC'lerde yeni bir prognostik faktör belirlenememiştir. Ancak çalışmamızla NF- κ B gibi son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanılan bir molekülün RCC'lerde çeşitli fonksiyonları gösterilmiştir. RCC gibi kemoterapiye dirençli

kanserlerde yeni kemoterapi stratejilerinin geliştirilmesi ve yeni hedef moleküllerin bulunması önemlidir. Son yıllarda birçok kanserde artan oranda kullanılmaya başlanan antiangiogenik ve EGFR inhibitörleri gibi ilaçların etkisinin tahmin edilebilmesi ve etkilerinin artırılabilmesi açısından NF- κ B gibi moleküllerin etkileşimlerinin bilinmesi faydalı olacaktır. Ayrıca NF- κ B'nin kendisi de tek başına kemoterapötiklerin yeni hedefi olarak karşımıza çıkacaktır. Kaynaklarda bu konuda çok az sayıda yayın bulunması çalışmamızın önemini artırmaktadır. RCC'lerde bu konu ile ilgili geniş olgu serileri ve daha uzun izlem süreleri içeren yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda; Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı' na 1998-2007 yılları arasında Renal Hücreli Karsinom (RCC) tanısı konmuş toplam 40 olguya ait radikal nefrektomi materyalinin bloklarından hazırlanan kesitlerin immünohistokimyasal göstergelerle (Ki-67, p53, bcl-2, CD34, VEGF, EGFR, NF-κB) incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre ;

- Olguların 30'u (%75) erkek, 10'u (%25) kadındı.
- Hastaların ortalama izlem süresi 12,5 (1–45) aydı. İzlem süresi boyunca 33 hasta halen hayatta (%82) olmasına karşın 7 olgu hastalığa bağlı sebeplerden kaybedildi. Olguların genel yaş ortancası 63 (35–85) idi.
- Olguların 32'si (%80) berrak hücreli, 6'sı (%15) papiller, 2'si (%5) kromofob hücre morfolojisine sahipti.
- TNM evrelemesine göre 40 olgunun 13'ü (%32,5) pT1, 14 'ü (%35) pT2, 10'u (%25) pT3, 3'ü (%7,5) pT4 idi.
- Fuhrman derece sistemine göre, 40 hastanın 9'u (% 22,5) G1, 16'sı (%40) G2, 11'i (%27,5) G3 ve 4'ü (%10) G4 idi.
- Fuhrman Derece sistemine ve tümör boyları arasındaki ilişki açısından bakıldığında; G1 hastalarda ortalama tümör boyu 3,5 cm, G4 hastalarda ortalama tümör boyu 12,2 cm olarak saptandı. Dereceleri 1 ve 2 olanlar hastalar bir grup, 3 ve 4 olanlar hastalar ise ayrı bir grup olarak birleştirildiğinde yüksek ve düşük dereceli bu 2 ayrı grup arasında yaşam analizi açısından anlamlı farklılık vardır (p=0.024).
- Evre I'de izlenen ortalama tümör boyutu 3,9 cm , evre II'de ortalama tümör boyutu 8,4 cm , evre III'te ortalama tümör boyutu 10,2 cm , evre IV'te ortalama tümör boyutu 6,5 cm'di.
- Ki-67 açısından yapılan değerlendirmede 26 (%65) hastada boyanma olmazken 14 (%35) hastada pozitif boyanma saptandı. Ki-67'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilemezken, Ki-67 ile diğer immünohistokimyasal göstergeler ve sürvi arasında anlamlı ilişki kurulamadı.
- Çalışmamızda p53'ün bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilemezken, tümör p53 boyanma özellikleri EGFR (r: 0.410, p=0.009) ve NF-κB (r: 0.332,p=0.037) boyanma özellikleriyle doğrusal anlamlı bir ilişki gösterildi.

- CD 34 ile saptanan MDY değeri berrak hücreli RCC’de 15,2, papiller RCC için 13 ve kromofob hücreli RCC için 23 olarak bulundu. Çalışmamızda MDY ile diğer immünohistokimyasal boyalar arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.
- Bcl-2’nin boyanma özellikleri ile bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilemezken, bcl-2 boyanma özellikleri ile NF- κ B’nin (r :0.403, p =0.01) boyanma özelliklerinin doğrusal anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu bulundu.
- VEGF boyanma özellikleri NF- κ B (r :0.516, p =0.001) boyanma özellikleriyle yüksek derecede anlamlı doğrusal bir ilişki göstermekteydi.
- EGFR boyanma özellikleri NF- κ B (r : 0.448, p =0.004) ile doğrusal anlamlı bir ilişkiye sahipti.
- NF- κ B aktivitesi ile artmış p53 (r : 0.410, p =0.009) bcl-2 (r : 0.509, p =0.001) , VEGF (r =0,516, p =0,001) ve EGFR (r : 0.410, p =0.009) ekspresyonları ile birliktelik göstermekteydi.

ÖZET

Renal Hücreli Karsinom (RCC) erişkinlerde en sık görülen renal tümörlerdir. Patolojik evre ve nükleer derecenin en önemli prognostik belirleyiciler olduğu bilinmekle birlikte, RCC'lerde izlenen yaygın heterojenite nedeniyle, aynı evreye sahip hastaların sürvileri arasında bile önemli farklılıklar bildirilmektedir. Bu nedenle RCC'lerde yeni prognostik göstergelerin bilinmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda RCC'lerde proliferasyon, apoptozis ve anjiogenezis gibi çeşitli faktörlerin bilinen prognostik faktörlerle ve birbirleriyle ilişkisi araştırılmıştır.

Toplam 40 RCC olgusuna ait parafin bloklara gömülmüş doku örnekleri çalışmaya alındı. Olgulara ait, yaş, cins, histolojik tip, Fuhrman derecesi, TNM evresi, bilgileri kaydedildi. İmmunhistokimyasal yöntemle p53, Ki-67, CD34, bcl-2, EGFR, VEGF ve NF-κB boyaları uygulandı. Tüm immunhistokimyasal göstergelerin bilinen prognostik faktörler, survi ve birbirleri ile olan ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sonuçlarımıza göre; 40 olgunun 32 tanesi berrak hücreli, 6 tanesi papiller, 2 tanesi kromofob hücreli RCC idi. Hastaların ortanca izlem süresi 12,5 aydı. NF-κB (r: 0.448, p=0.004) ile p53 (r: 0.410, p=0.009) bcl-2 (r: 0.509, p=0.001), VEGF (r=0,516, p=0,001), EGFR (r: 0.410, p=0.009) arasında anlamlı ilişki saptandı. Kullanılan immunhistokimyasal göstergelerden hiçbirinin surviyi göstermede etkili olmadığı, çalışılan parametrelerden sadece tümör boyutunun bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu.

Yaptığımız çalışma sonucunda, yüksek damarlanma özelliğine sahip olan ve kemoterapötik direnci bilinen RCC'lerde surviyi gösteren yeni prognostik bir faktör belirlenememiştir. Ama çalışmamız, NF-κB gibi son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanılan bir molekülün RCC'lerdeki fonksiyonu konusunda yeni bilgiler vermiştir. RCC'lerde üzerinde az bilgi bulunan NF-κB gibi çeşitli moleküllerin bu tümörlerdeki etkilerinin belirlenmesi ve çeşitli faktörlerle ilişkilerinin gösterilmesi RCC tedavisinde yaşam süresini etkileyen prognostik bir faktör olarak yeni gelişimler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, prognoz, NF-KappaB

SUMMARY

Renal Cell Carcinomas (RCCs) are the most commonly seen renal tumors in adults. Although pathological stage and nuclear degree of the tumors are considered as the most important prognostic factors, due to the heterogeneity seen in RCCs, there might be seen different survival rates among the patients who have the same stage. For this reason, we need to find out new prognostic factors in RCCs. In our research, we've investigated different prognostic factors such as proliferation, apoptosis and angiogenesis and their interactions with each other.

All 40 RCC specimens have been worked in paraffin embedded tissues. The informations of patients such as age, sex, histological types, Fuhrman's grade, TNM stage have been recorded. p53, Ki-67, CD34, bcl-2, EGFR, VEGF, and NF-KB stains have been performed immunohistochemically. Known prognostic factors, survivals and their interactions of all immunohistochemical indicators have been evaluated statistically.

According to our findings in 40 specimens, 32 clear cell, 6 papillary cell and 2 chromophobic cell RCC were observed. Mean survival rate of the patients was 12,5 months. Significant relationship has been determined between NF- κ B with p53 (r: 0,410, p=0,009) bcl-2 (r:0,509,p=0,001), VEGF (r:0,516, p=0,001), EGFR (r:0,410, p=0,009). None of the immunohistochemical indicators has been found to be effective to show survival rates. Among the parameters worked on, only the size of the tumor has been shown to be an independent prognostic factor.

According to the results of this study, we have not been able to find out a new prognostic factor to show survival rates in RCCs which had been know with a high vascularization and and chemoterapeutic resistance. However, our results for NF- κ B which has been recently studied extensively have given some new findings in terms of its function in RCCs. Determining the effect of various molecules such as NF- κ B, with limited information in RCCs, and demonstrating its relation with different factors will provide new developments in RCC management in terms of a prognostic factor effective on survival.

Key Words : Renal Cell Carcinoma, Prognosis, NF-KappaB

KAYNAKLAR

- 1- Carson WJ, Tumors of the kidney, Histologic study. Trans Sec. Urol. AMA, 1928
- 2- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology, 10th ed. Philadelphia, Apleton & Lange, 2003: 383-400.
- 3- Moore, Keith L. and T.V.N. Persaud. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology. 6th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1993. 303-315
- 4- Sternberg S. Histology for Pathologists. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 799-845.
- 5- Jean B de Kernion, Arie B. Renal tumors, Campbell's Urology, 1998: 1053-1055.
- 6- Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. 3rd series, Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1994; 11: 1-180.
- 7- Yuan JM, Gago-Dominguez M, Ross RK, Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. J Cancer 1998; 77: 1508-1511.
- 8- Jemal A, Siegel R, Ward E. at al. Cancer statistics, CA Cancer J clin 2008; 58-71
- 9- Eble JN, Togashi K, Pisani P. Renal cell carcinoma, WHO classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs, Lyon IARC Press, 2004: 10-44.
- 10- OToole K, Brown M, Hoffman P. Pathology of Benign and Malignant Kidney Tumors, Urol Clin North Am 1993; 20:193-205.
- 11- Ordanez NG, Rosai J. Urinary tract. In Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth ed. Toronto Mosby 2004; 1:1164-1275.
- 12- La Vecchia C, Negri E, D Avanzo B, Franceschi S. Smoking and renal cell carcinoma. Cancer Res 1990; 50:5231-5233.
- 13- Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease, BJU Int 2001; 88: 818-824.
- 14- Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, Mungan U, Demirel D, Tuzel E, Kirkali Z. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. BJU Int 2002; 90: 20-25.
- 15- Elfving P, Mandahl N, Lundgren R, Limon J, Bak-Jensen E, Ferno M, Olsson H, Mitelman F. Prognostic implications of cytogenetic findings in kidney cancer, Br J Urol 1997; 80: 698-706.

- 16- Bonsib SM. Risk and prognosis in renal neoplasms, A pathologist's prospective, *Urol Clin North Am* 1999; 26: 643-660.
- 17- Weiss L, Gelb A, Medeiros J. Adult renal epithelial neoplasms, *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 624-635.
- 18-Reuter VE, Tickoo SK. Adult renal tumors, In Mills SE, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2004; 2: 1954-1991.
- 19- Glenn GM, Choyke PL, Zbar B, and Linehan WM. Von-Hippel-Lindau disease, Distinct phenotypes suggest more than one mutation allele at the VHL locus, *Hum Genet* 1991; 87: 207-210.
- 20- Reiter R, Gnarr J, Anglard P, et al. Chromosome 17p deletions and p53 mutations in renal cell carcinoma, *Cancer Res* 1993; 53: 3092-3097.
- 21- Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis *Cell* 1994; 79: 185-188.
- 22- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis *Kidney Int* 1999; 56: 794-814.
- 23- Takahashi A, Sasaki H, Kim S J, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis, *Cancer Res* 1994; 54: 4233-4237.
- 24- Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis, *N Engl J Med* 1995; 333: 757-1763.
- 25- Kovacs G, Akhtar M, Beekwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours, *J Path* 1997; 183: 131-133.
- 26- Barbaric ZL. Principles of Genitourinary Radiology, 2nd ed. New York, Thieme Med 1994; 154.
- 27- John N, Eble. Neoplasms Of The Kidney , *Urology* 1997; 86-137
- 28- Neumann HP, Schwarzkopf G, Hensk EP. Renal angiomyolipomas, cysts and cancer in tuberous sclerosis complex, *Semin Pediatr, Neurol* 1998; 5: 269-275.
- 29- Murphy WM. Urological Pathology, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1989; 423-451
- 30- Bjornsson J, Short MP, Kwiatowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis associated renal cell carcinoma, Clinical pathological and genetic features, *Am J Pathol* 1996; 149: 1201-1208.

- 31- Linehan WM, Lerman MI, Zbar B. Identification of the Von Hippel Lindau (VHL) gene, Its role in renal cancer, JAMA 1995; 273:564-570.
- 32- McLaughlin JK, Linblad P, Mellemgaard A. International renal cell cancer study I. Tobacco use, Int J Cancer 1995; 60:194-198.
- 33- Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, David O. Ureter, Urinary Bladder, And Kidney. Differential Diagnosis In Surgical Pathology, Philadelphia 2002; 233-245.
- 34- DeLong W, Grignon DJ, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma, Arch Pathol Lab Med 1993; 117: 636-640.
- 35- John N. Eble, Renal Neoplasia. Modern Surgical Pathology 2003; 1065-1094
- 36- Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol 2001; 166: 1-1623.
- 37- Delahunt B. Histopatologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Seminars in Diagnostic Pathology 1998; 15: 68-76.
- 38- Srigley JR, Hutter RV, Gelb AB, Henson DE, Kenney G, King BF, Raziuddin S, Pisansky TM. Current prognostic factors—renal cell carcinoma: Workgroup No. 4. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer 1997; 80: 994-6.
- 39- Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors, 6th Ed. UICC International Union Against Cancer, New York Wiley-Liss 2002: 193.
- 40- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion 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: 1090-1095.
- 41- Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukoyama H, Figlin RA. Belldegrun AS, TNM T3a renal cell carcinoma, Adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol 2003; 169: 899-903.
- 42- Bonsib SM, The renal sinus is the principal invasive pathway, A prospective study of 100 renal cell carcinomas, Am J Surg Pathol 2004; 28: 1594-1600.
- 43- Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms, An experience of 405 cases. Am J Surg Pathol 2002; 26: 281-291.

- 44- de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma, A study of 101 cases, *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-284.
- 45- Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 158: 45-49.
- 46- Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L, Seccareccia F, Sciarra A. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 88: 835-843.
- 47- Flint A, Grossman HB, Liebert M, Lloyd RV, Bromberg J. DNA and PCNA content of renal cell carcinoma and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 14-19.
- 48- Rini BI, Vogelzang NJ. Prognostic factors in renal carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27: 213-220.
- 49- Jochum W, Schroder S, al-Taha R, August C, Gross AJ, Berger J, Padberg BC. Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas, A clinicopathologic study of 58 patients using mitotic count, MIB-1 staining, and DNA cytophotometry. *Cancer* 1996; 77: 514-21.
- 50- Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, Guille F, Ramee MP, Lobel B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urol* 2000; 55: 501-5.
- 51- Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M. Prognostic value of ki-67 expression of renal cell carcinomas. *Eur Urol* 1997; 31: 350-355.
- 52- Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, Dammrich J, Poot M, Maurer-Schultze B, Muller-Hermelink HK, Frohmuller HG, Bassukas ID. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 296-306.
- 53- Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A. Prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997; 80: 401-404.
- 54- MacLennan GT, Bostwick DG. Microvessel density in renal cell carcinoma. Lack of prognostic significance. *Urology* 1995; 46: 27-30.
- 55- Folpe AL, Gown AM. Immunohistochemistry for analysis of soft tissue tumors, chapter 8, *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, Ed. Marc Strauss, 4th ed, Mosby 2001; 222.

- 56- Labvision catalog 2004; 77.
- 57- Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker PH and Verfaillie CM. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest* 2002 February 1; 109: 337-346.
- 58- Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU International* 2004; 93: 297-302.
- 59- Ferrara N. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis, *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1358-66.
- 60- Yusufhan Yazır. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): Its Receptors And Effects *C Ü Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29 : 128-136.
- 61- Kanamaru H, Akino H, Suzuki Y, Noriki S, Okada K. Prognostic value of nuclear area index in combination with the World Health Organization grading system for patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2001; 57: 257-61.
- 62- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene, clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
- 63- Haitel A, Wiener HG, Blaschitz U, Marberger M, Susani M. Biologic behavior of and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type, an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers. *Cancer* 1999; 85: 1593-8.
- 64- Bot FJ, Godschalk JC, Krishnadath KK, van der Kwast TH, Bosman FT. Prognostic factors in renal-cell carcinoma: immunohistochemical detection of p53 protein versus clinico-pathological parameters. *Int J Cancer* 1994; 57: 634-7.
- 65- Papadopoulos I, Rudolph P, Weichert-Jacobsen K. Value of p53 expression, cellular proliferation, and DNA content as prognostic indicators in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32: 110-7.
- 66- Uchida T, Gao JP, Wang C, Jiang SX, Muramoto M, Satoh T, Minei S, Shimura S, Irie A, Kameya T, Baba S. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology* 2002; 59: 615-20.
- 67- Paraf F, Gogusev J, Chretien Y, Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumors. *J Pathol* 1995; 177: 247-252.

- 68- Yoshida K, Tosaka A, Takeuchi S, Kobayashi N. Epidermal growth factor receptor content in human renal cell carcinomas. *Cancer* 1994; 73: 1913-8.
- 69- Godley P, Kim SW. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 280-5.
- 70- Mukhopadhyay T, Roth JA, Maxwell SA. Altered expression of the p50 subunit of the NF-kappa B transcription factor complex in nonsmall cell lung carcinoma. *Oncogene* 1995; 11: 999–1003.
- 71- Wang CY, Cusack JC, Jr Liu R, Baldwin AS Jr. Control of inducible chemoresistance, enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-κB, *Nature Med* 1999; 5: 412–417.
- 72- Visconti R, Cerutti J, Battista S. Expression of the neoplastic phenotype by human thyroid carcinoma cell lines requires NFkappaB p65 protein expression. *Oncogene* 1997; 15: 1987–1994.
- 73- Godley PA, Taylor M. Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 199-203.
- 74- Cohen HT, McGovern FJ. Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2477-90.
- 75- Glenn JF, Gitters R.F. Campbell's Urology:Renal tumors in Harrison, ed:Philadelphia WB Saunders co 1980.
- 76- Hiatt RA, Tolan K, Quesenberry CP Jr. Renal cell carcinoma and thiazide use a historical, case-controlled study(California, USA), *Cancer Causes Control* 1994; 5: 319-325.
- 77- McKiernan J, Simmons R, Katz J. and Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59:816.
- 78- Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, Chmici JS, Sylvester JL, Sener SF, Imperato JP. Renal cell carcinoma, Tumor size, stage and survival, Members of the cancer Incidence and end results committee. *J Urol* 1995; 153: 901-903.
- 79- Kovacs G, Akhtar M, Bechwith Bj, et al. The Heiderlberf classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131-133.
- 80- Gerdes J, Schwap U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 3-20.
- 81- Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, Guille F, Ramee MP, Lobel B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000; 55: 501-5.

- 82- Dudderidge TJ, Stoeber K, Loddo M, Atkinson G, Fanshawe T, Griffiths DF and Williams GH: Mcm2, Geminin, and KI67 Define Proliferative State and are Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma . Clin Cancer Res April 2005; 11: 2510-2517.
- 83- Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, Dammrich J, Poot M, Maurer-Schultze B, Muller-Hermelink HK, Frohmuller HG, Bassukas ID. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. Cancer 1995; 15: 296-306.
- 84- Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. Kurman RJ. In, Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th Ed. New York, Springer-Verlag 2002; 791-863.
- 85- Torre FJ, Garcia A, Gil-Moreno A, Planaguma J, Reventos J, Cajal SR, Xercavins J. Apoptosis in epithelial ovarian tumours prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax), Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 130: 121-128.
- 86- Zigeuner R, Ratschek M ,Rehak P ,Schips L ,Langner C. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma, A systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue, J Urol 2004; 63: 651-655.
- 87- Michael A, Relph K, Havranek E, Anderson C, Polychronis A, Corbishley C, Pandha H. Prognostic Impact Of P53, EGFR And HER2/Neu Proteins On Renal Cell Carcinoma, The Internet J Urol 2006; 4-1.
- 88- Vasavada S P, Novick AC, Williams BRG. p53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma, J Urol 1998; 51:1057-1061.
- 89- Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Yokoi S, Deguchi T, Hirose Y. Immunohistochemical analysis with multiple antibodies in search of prognostic markers for clear cell renal cell carcinoma, J Urol May 2007; 69:843-8.
- 90- Novic AC, Campbell SC. Renal Tumors in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al (Eds), Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders 2002; 4: 2672-2679.
- 91- Olumi AF, Widner N and Presti JC. p53 immunoreactivity correlates with Ki-67 and bcl-2 expression in renal cell carcinoma. Urol Oncol 2001; 6: 63-67.
- 92- Chevalier S. Neovascularization and Vascular Commentary on Prostatic Endothelial Growth Factor. J Urol 1997; 157:2040-2041.
- 93- Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB. Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma. Clin Cancer

Res 2001; 7:533-537.

94- Köhler HH, Barth PJ, Siebel A, Gerharz EW, Bittinger A. Quantitative Assessment of Vascular Surface Density in Renal Cell Carcinomas. *Br J Urol* 1996; 77:650-654.

95- Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD, Weis LM, Medeiros LJ. Appraisal of Intratumoral Microvessel Density, MIB-1 Score, DNA Content and p53 Protein Expression as Prognostic Indicators' in Patient with Locally Confined Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1768-1775.

96- Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E, Kazimoglu H, Mungan U. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001; 8:697-703.

97- 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: 129-32.

98- Glaspy JA. Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 41-46.

99- Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, White RW, Low RK. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162: 610-613.

100- Kucharczak J, Simmons MJ, Fan Y, Gelinas C. NF- κ B is the answer the role of Rel/NF- κ B in the regulation of apoptosis. *Oncogene* 2003, 22: 8961-8982.

101- J. Jacobsen , K. Grankvist, T. Rasmuson, A. Bergh, G. Landberg and B. Ljungberg. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma, *BJU Int* 2004; 93:297-302.

102- 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; 98:661-7.

103- Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Goze OF, Gultekin EY. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma, *BJU Int.* 2004 93:1087-93.

104- Pikarsky E, Ben-Neriah Y. NF- κ B inhibition, a double-edged sword in cancer? *Eur J Cancer* 2006; 42:779–784.

105- Olivier S, Robe P, Bours V. Can NF- κ B be a target for novel and efficient anti-cancer agents? *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1054–1068.

106- Yoshida K, Tosaka A, Takeuchi S, Kobayashi N. Epidermal growth factor receptor content in human renal cell carcinomas. *Cancer* 1994; 73: 1913-8.

- 107- Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB, players, pathways, perspectives. *Oncogene* 2006; 25: 6680–6684
- 108- Pacifico F, Leonardi A. NF-κB in solid tumors, *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1142-1152
- 109- Bours V, Dejardin E, Goujon-Letawe F, Merville MP, Castronovo V. The NF-κ B transcription factor and cancer, high expression of NF-κ B and I κ B-related proteins in tumor cell lines, *Biochem Pharmacol* 1994; 47:145–149.
- 110- Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Goze OF, Gultekin EY. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004; 93: 1087-1093.
- 111- Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004; 93: 297-302.
- 112- Oka D, Nishimura K, Shiba M, Nakai Y, Arai Y, Nakayama M, Takayama H, Inoue H, Okuyama A, Nonomura N. Sesquiterpene lactone parthenolide suppresses tumor growth in a xenograft model of renal cell carcinoma by inhibiting the activation of NF-kappaB. *Int J Cancer* 2007; 15: 2576-2581.
- 113- An J, Sun Y, Fisher M, Rettig MB. Maximal apoptosis of renal cell carcinoma by the proteasome inhibitor bortezomib is nuclear factor-kappaB dependent, *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 727-736.
- 114- Wang CY, Cusack JC, Jr Liu R, Baldwin AS Jr. Control of inducible chemoresistance enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-kB, *Nature Med* 1999; 5: 412–417.