

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

142304

**BÖBREĞİN RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA Ki-67
PROLİFERASYON İNDEKSİ, p53 EXPRESYONU, AgNOR SAYISI VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN, HİSTOPATOLOJİK TİP VE
DERCELENDİRME İLE İLİŞKİSİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. HAYREDDİN YEKELER

Dr. ÖZGEN ARSLAN SOLMAZ

UZMANLIK TEZİ

ELAZIĞ – 2004

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge Ardiçoğlu

DEKAN



Bu tez Uzmanlık standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. M. Reşat Özercan

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hayreddin Yekeler

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

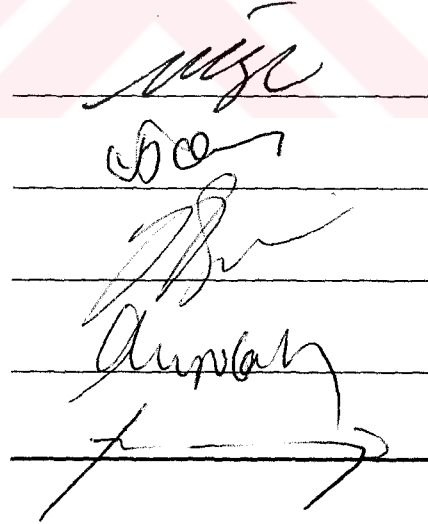
Prof. Dr. M. Reşat Özercan

Doç. Dr. Yavuz İlhan

Doç. Dr. İbrahim H. Özercan

Yrd. Doç. Dr. Nusret Arıpolat

Yrd. Doç. Dr. Berrin Gökbençli



ANNEME VE BABAMA.....



TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimime büyük katkıları olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. M. Reşat Özercan ve diğer hocalarıma, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan sayın Prof. Dr. Hayreddin Yekeler'e, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Bilal Üstündağ'a, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ve büro çalışanlarına, her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

1. Özet	xi-xii
2. Abstract	xii-xiv
3. Giriş	1
3.1. Böbreğin normal yapısı ve gelişimi	1
3.1.1. Embriyoloji	1
3.1.2. Anatomi	2
3.1.3. Histoloji	4
3.1.4. Fizyoloji	6
3.2. Böbreğin konjenital anomalileri	7
3.2.1. Rotasyon anomalileri	7
3.2.2. Renal ektopi	8
3.2.3. At nalı böbrek	8
3.2.4. Renal hipoplazi	8
3.2.5. Renal agenezis	8
3.2.6. Renal displazi	9
3.2.7. Konjenital hidronefroz	9
3.2.8. Konjenital nefromegali	9
3.3. Böbreğin kistik hastalıkları	9
3.3.1. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	9
3.3.2. Otozomal dominant polikistik hastalık	9
3.4. Renal parankimin epitelyal tümörleri	10
3.4.1. Benign- Adenom	11
3.4.1.1. Papiller/ tübülopapiller adenom	11
3.4.1.2. Onkositik adenom	11
3.4.1.3. Metanefrik adenom	11
3.4.2. Malign- Karsinom	12
3.4.2.1. Renal hücreli karsinom	12
3.4.2.1.1. Şeffaf hücreli karsinom	12
3.4.2.1.2. Granüler hücreli karsinom	12
3.4.2.1.3. Kromofob hücreli karsinom	13
3.4.2.1.4. İğsi hücreli karsinom	13
3.4.2.1.5. Kistik renal hücreli karsinom	13
3.4.2.1.6. Papiller renal hücreli karsinom	14

3.4.2.1.7. Renal hücreli karsinomlarda histolojik derecelendirme	14
3.4.2.1.8. Renal hücreli karsinomlarda evreleme	15
3.4.2.1.9. Renal hücreli karsinomlarda prognostik faktörler	17
3.4.2.2. Toplayıcı kanal karsinomları	19
3.5. Renal pelvisin epitelyal tümörleri	19
3.5.1. Benign- Papillom	19
3.5.1.1. Transizyonel hücreli papillom	19
3.5.1.2. İnverted papillom	19
3.5.2. Malign	19
3.5.2.1. Transizyonel hücreli karsinom	19
3.5.2.2. Skuamöz hücreli karsinom	19
3.5.2.3. Renal pelvisin adenokarsinomu	19
3.5.2.4. Renal medüller karsinom	19
3.5.2.5. Renal pelvisin indifferansiye karsinomu	20
3.5.2.6. Karsinosarkom	20
3.6. Nefroblastik lezyonlar	20
3.6.1. Nefroblastom (Wilms tümörü)	20
3.6.2. Nefrojenik kalıntılar	21
3.6.3. Mezoblastik nefroma	21
3.6.4. Kistik nefroma	22
3.6.4.1. Benign kistik nefroma	22
3.6.4.2. Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma	22
3.6.4.3. Malign kistik nefroma	22
3.7. Diğer çocukluk çağı tümörleri	22
3.7.1. Şeffaf hücreli sarkom	22
3.7.2. Rabdoid tümör	22
3.7.3. Nöroblastom	22
3.8. Nonepitelyal tümörler	22
3.8.1. Benign	22
3.8.1.1. Anjiyomiyolipom	22
3.8.1.2. Leiomyom	23
3.8.1.3. Lipom	23

3.8.1.4. Hemanjiyom	23
3.8.1.5. Lenfanjiyom	23
3.8.1.6. Jukstaglomerüler hücre tümörü	23
3.8.1.7. Malign yumuşak doku tümörü	23
3.9. Çeşitli tümörler	23
3.9.1. Karsinoid tümör	23
3.9.2. Küçük hücreli karsinom	23
3.9.3. Primitif nöroektodermal tümörler	23
3.9.4. Ossifiye renal tümör	24
3.9.5. Renal hamartom	24
3.9.5.1. Renal kortikal hamartom	24
3.9.5.2. Renal pelvik hamartom	24
3.9.6. Nefrojenik adenofibrom	24
3.9.7. İntrarenal teratom	24
3.9.8. Malign lenfoma	24
3.9.9. Malign melanom	24
3.10. Sekonder tümörler	24
3.11. Tümör benzeri lezyonlar	25
3.11.1. Renal disgenezis	25
3.11.2. Vasküler malformasyon	25
3.11.3. Kist	25
3.11.4. Renal tübüler hiperplazi	25
3.11.5. Ksantogranüloamatöz pyelonefrit	25
3.11.6. Malakoplaki	25
3.12. İmmünohistokimyasal belirleyiciler	25
3.12.1. P53 proteini	25
3.12.2. Ki-67 antikor	26
3.12.3. AgNOR	27
4. Gereç ve yöntem	29
5. Bulgular	32
6. Tartışma	50
7. Kaynaklar	56
8. Özgeçmiş	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Renal parankimin epitelyal tümörlerinin histolojik sınıflaması	10
Tablo 2: Renal hücreli karsinomlarda Furhman derecelendirme sistemi	15
Tablo 3: Böbrek tümörlerinde TNM sınıflaması	16
Tablo 4: TNM sınıflamasına göre evreleme	17
Tablo 5: RCC olgularının histopatolojik tipine göre istatistiksel gruplar	30
Tablo 6: RCC olgularının nükleer derecesine göre istatistiksel gruplar	30
Tablo 7: Histopatolojik tiplere göre P53 pozitifliği	35
Tablo 8: Nükleer derecelerine göre P53 pozitifliği	36
Tablo 9: Histopatolojik tiplerine göre Ki-67 PI (%)	37
Tablo 10: Nükleer derecelerine göre Ki-67 PI (%)	39
Tablo 11: Histopatolojik tiplerine göre ortalama AgNOR sayısı	40
Tablo 12: Nükleer derecelerine göre AgNOR sayısı	41
Tablo 13: Histopatolojik tipler ile prognostik faktörler arasındaki ilişki	43
Tablo 14: Nükleer dereceler ile prognostik faktörler arasındaki ilişki	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Şeffaf hücreli karsinomun histolojik görüntüsü	32
Şekil 2: Granüler hücreli karsinomun histolojik görüntüsü	33
Şekil 3: Kromofob hücreli karsinomun histolojik görüntüsü	33
Şekil 4: İğsi hücreli karsinomun histolojik görüntüsü	34
Şekil 5: Kistik RCC'nin histolojik görüntüsü	34
Şekil 6: İğsi hücreli RCC'de P53 pozitifliği	36
Şekil 7: Derece 4 tümörlerde P53 pozitifliği	37
Şekil 8: Şeffaf hücreli karsinomlarda Ki-67 pozitifliği	38
Şekil 9: İğsi hücreli RCC'de Ki-67 pozitifliği	38
Şekil 10: Derece 1 tümörlerde Ki-67 pozitifliği	39
Şekil 11: İğsi hücreli RCC'de AgNOR benekçikleri	41
Şekil 12: Derece 4 tümörlerde AgNOR benekçikleri	42
Şekil 13: Şeffaf hücreli karsinomlarda Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	45
Şekil 14: Granüler hücreli karsinomlarda Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	45
Şekil 15: Kistik renal hücreli karsinomlarda Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	46
Şekil 16: Derece I tümörlerde Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	46
Şekil 17: Derece II tümörlerde Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	47
Şekil 18: Derece III tümörlerde Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	47
Şekil 19: Kistik renal hücreli karsinomlarda Ki-67-AgNOR arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	48
Şekil 20: Derece I tümörlerde Ki-67-AgNOR arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	48
Şekil 21: Derece III tümörlerde Ki-67-AgNOR arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	49

KISALTMALAR

RCC: Renal hücreli karsinom

WHO: Dünya sağlık örgütü

PI: Proliferasyon indeksi

HE: Hematoksilen-Eozin



1. ÖZET

En sık görülen malign böbrek tümörü olan renal hücreli karsinomlar, ürolojik tümörler içerisinde 3. sıradadır. Renal hücreli karsinomu olan hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir. Bu nedenle tümörün prognostik faktörleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Tümörün alt tipleri ve nükleer derecesi ile bazı immünohistokimyasal ve histokimyasal belirleyiciler arasındaki ilişki araştırılarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1994-2002 yılları arasında Renal hücreli karsinom tanısı alan nefrektomi materyalleri çalışmaya alındı. Olgular histopatolojik tiplerine ve nükleer derecelerine göre gruplandı. Toplam 54 renal hücreli karsinom (RCC) olgusuna immünohistokimyasal yöntemlerle Ki-67 ve P53, histokimyasal yöntemler ile de AgNOR boyaması uygulandı. Bu belirleyiciler ile tümör tipi ve nükleer derecesi arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca kimyasal belirleyicilerin kendi aralarındaki ilişkiler gözden geçirildi. Tüm RCC tiplerinde tümör çapı, kapsül, damar, lenfatik, üreter ve sürrenal invazyonu değerlendirildi.

P53 ve Ki-67 ile nükleer boyanan 1000 hücre sayılarak ortalamaları alındı. AgNOR boyamada ise 100 hücrenin nükleuslarındaki AgNOR benekçikleri sayılarak ortalamaları alındı.

Histopatolojik tiplerine göre ayrılan tümör gruplarında iğsi hücreli karsinomda P53 ($P<0.01$), Ki-67 ($P<0.001$) pozitifliği ve ortalama AgNOR sayısında ($p<0.001$) diğer tümör tiplerine göre anlamlı bir artış gözlemlendi. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık elde edilemedi.

Nükleer derecesine göre ayrılan gruplarda Ki-67 proliferasyon indeksi (PI) ($P<0.01$) ve ortalama AgNOR sayısında ($P<0.05$) derece 4 tümörlerde artış izlenirken diğer derecelerde elde edilen fark anlamsızdı. Nükleer derecesine göre ayrılan gruplarda p53 pozitifliği gruplar arasında anlamsızdı.

Nükleer derecesine ve histopatolojik tipine göre ayrılan tümör gruplarında tümör çapı dışında hiçbir prognostik parametrede anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Tümör çapı, derece 4 ve iğsi hücreli karsinomda istatistiksel olarak önemli oranda artış gösterdi ($P<0.01$).

Şeffaf hücreli karsinom, granüler hücreli karsinom, kistik RCC, derece 1, derece 2 ve derece 3 tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksi (PI) ile P53 pozitifliği arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü. Kistik RCC, derece 1 ve derece 3 tümörlerde Ki-67 ile AgNOR sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin

olduğu belirlendi. Ancak hiçbir grupta p53 pozitifliği ile AgNOR sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak, RCC’larda Ki-67 PI ve ortalama AgNOR sayısının hem nükleer derece ile hem de RCC’un işsi hücreli tipi ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak P53 pozitifliğinin nükleer derece ile korele olmadığı, yalnızca işsi hücreli karsinomda anlamlı olduğu görüldü. Diğer prognostik faktörlerden ise sadece tümör çapı ile nükleer derece ve işsi hücreli karsinom arasında bir ilişki saptandı. Böylece Ki-67 PI ve ortalama AgNOR sayısının güvenli bir prognostik parametre olabileceği, diğerlerinin ise yeniden gözden geçirilmesi gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: RCC, Ki-67, P53, AgNOR, Prognostik faktörler



2. ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is the most frequent malignant kidney tumor and the third most frequent urologic tumor. Patients with RCC generally have a poor prognosis. Therefore, prognostic factors of tumor has studied. It has demonstrated in RCC that there is a relationship between subtype, nuclear grade of tumor and immunohistochemical, histochemical markers.

In Firat University Medical Faculty Pathology Department, Fifty-four patients with RCC undergoing nephrectomy between 1994-2002 were included in this retrospective study. This cases have separated as to histopathologic type and nuclear grade. Immunohistochemical methods as Ki-67, P53 and histochemical method as AgNOR applied to 54 cases. We try to research the relationship between these markers and histopathological type and nuclear grade and also in the histopathological type search the relationship between markers. Tumor size, invasion of blood vessel, surrenal gland, capsule, ureter, lymphatic vessels have evaluated in all of the cases.

We calculated the rations of all tumor cell and the 1000 cells that show nuclear staining by P53 and Ki-67. And then, We counted to mean numbers of AgNOR in 100 cells.

All of the cases have classified according to histopathologic type. We found that there is increas to values of P53 ($P < 0.01$) and Ki-67 ($P < 0.001$) and numbers of AgNOR ($P < 0.001$) in spindle cell carcinoma. But in other subtypes of RCC, there weren't statistically difference.

We found increased values of Ki-67 PI ($P < 0.01$) and mean numbers of AgNOR ($P < 0.05$) in nuclear grade IV tumor according to nuclear grade. But there were not any statistically significant difference in other groups. P53 staining was not statistically significant in all of group.

In tumor groups that separated as to nuclear grade and subtype, we found significant relation in the size of tumor but other prognostic factors were not significant. Size of tumor was statistically increased in grade IV RCC and spindle cell carcinoma ($P < 0.001$).

Relation between P53 positivity and Ki-67 PI were significant in clear cell carcinoma, granular cell carcinoma, cystic RCC and grade I,II,III tumors. We found statistically significant relations between Ki-67 PI and mean numbers of AgNOR in

cystic RCC and grade I,III tumors. But there were not relation between P53 positivity and mean numbers of AgNOR in all of groups were not found in our study.

In conclusion, there is a positive correlation between Ki-67 PI and mean numbers of AgNOR with both nuclear grade and spindle cell RCC, but there isn't any correlation between P53 positivity and nuclear grade. P53 positivity was significant only in spindle cell carcinoma. It was determined that there was correlation between tumor size, nuclear grade and spindle cell carcinoma. In our study we found that Ki-67 PI and mean numbers of AgNOR can be reliable prognostic parameters but new studies are needed for searching the prognostic value at P53 and other factors in RCC.

Key Words: RCC, Ki-67, P53, AgNOR, prognostic factors.



3.GİRİŞ

En sık görülen malign böbrek tümörü olan renal hücreli karsinomlar, ürolojik tümörler içerisinde 3. sıradadır (1). Yetişkinlerde görülen tüm malign tümörlerin %2'sini, tüm böbrek tümörlerinin ise %80'ini oluştururlar (2). Genellikle 55-60 yaşlar arasında ve kadınlarda erkeklerin iki katı sıklıkla görülürler (3).

Renal hücreli karsinomu olan hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir. Beş yıllık yaşam süresi %50, 10 yıllık yaşam süresi ise %33'dür (2,4). Hastaların %40'ında rekürrens görülmektedir (4). Olguların %50'sinde erken tanı konmasına rağmen, metastaz tesbit edilmiştir (2).

Tümörün histolojik tipi, pseudokapsül kalınlığı, sitoplazmik granülasyon varlığı, mitoz sayısı, nükleer pleomorfizm derecesi gibi parametrelerin yanı sıra, tümör derecesi ve evresi renal hücreli karsinom için temel prognostik kriterler olarak kabul edilirler (5).

Bu faktörlere ek olarak, bir tümör supresör gen olan P53'ün, proliferasyon belirleyicilerinden Ki-67 ve AgNOR'un da renal hücreli karsinomlarda prognoz ile ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir (1,2,4,5). Tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesi ve mutant P53 gen protein miktarının derece, evre ve klinik gidiş üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (1,2,4,5).

Bu çalışmamızda, renal hücreli karsinomlu olgulara ait nefrektomi materyallerinden hazırlanan örneklerde, immünohistokimyasal olarak P53 ve Ki-67, histokimyasal olarak AgNOR'un boyanma özelliklerini karşılaştırarak, bunların prognostik kriterler olarak yararının değerlendirilmesi amaçlandı.

3.1. BÖBREĞİN NORMAL YAPISI VE GELİŞİMİ

3.1.1. EMBRİYOLOJİ:

İnsanlarda intrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi peşpeşe ve kısmen de üstüste binecek şekilde oluşur: **pronefroz, mezonefroz ve metanefroz** (6).

İnsan embriyosunda, pronefroz servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir. Daha kaudaldeki oluşmadan önce, ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan, 4. haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapıların izleri kaybolmuş olur (6).

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar, üst torasikle üst lumbal (L3) segmentlerin intermediate mezoderminden gelişirler. Gelişimin 4. haftasının başlarında, yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında, mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri

belirmeye başlar. Bu tübüllerin boyu hızla uzar, S şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerüle ulaşırlar. Burada tübüller Bowman kapsülünü oluştururlar. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. Tübülüs lateralden, mezonefrik veya wolffian kanal olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer (6).

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 kabarıklık adı verilir. Kaudaldeki tübüller farklılaşmaya devam ettiğinden, kranial tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir ve 2. ayın sonunda büyük bir çoğunluğu tümüyle yok olur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer alırken kızlarda tümüyle kaybolur (6).

Üçüncü üriner organ olan metanefroz veya kalıcı böbrek 5. haftada belirir. Mezonefrik sistemde olduğu gibi, bu sistemin boşaltım birimi de metanefrik mezoderminden gelişir. Ancak, kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır (6).

Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan gelişir. Bu tomurcuk, metanefrik doku içine penetre olur. Penetrasyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır (6).

Kalikslerin her biri, metanefrik dokuya penetre olurken, iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada, periferde de 5. ayın sonuna kadar bir miktar tübül daha oluşur. Her iki jenerasyondaki tübüller genişleyerek, üç ve dördüncü jenerasyona ait tübülleri absorbe ederek renal pelvisin minör kalikslerini oluştururlar. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, 5. ve takip eden jenerasyonun toplayıcı tübülleri belirgin şekilde boyca uzarlar ve minör kaliksler içine doğru toplanarak renal piramidleri meydana getirirler (6).

3.1.2. ANATOMİ:

Böbrekler karın arka duvarında, retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir. Dikey eksenleri aşağı dışa doğru, yatay eksenleri yana arkaya doğrudur. Yakalaşık 11x 6x 3 cm ebatlarındadır. Üst ucu 12. torakal vertebra, alt uçları 2. lumbal vertebra seviyesine kadar uzanır. Karaciğer nedeniyle sağ böbrek biraz aşağıdadır (7).

Karın arka duvar kasları ile yakın ilişkidedirler. Psoas kasının aşağıya doğru eğik seyrine bağlı olarak iki böbreğin üst uçları birbirine yakın, alt uçları daha uzaktır (7).

Aort sol böbrekten 2.5 cm uzakta vertebral kolona paralel olarak ilerler. Vena kava inferior aortun sağında ve hafifçe önündedir. Kolumna vertebralis'in karın içine doğru yaptığı sütun şeklindeki çıkıntı nedeniyle böbreğin iç kenarı daha önde, dış kenarı daha arkadadır (7).

Sürrrenal bezler ve damarları böbreklerin üst iç kutbuna komşudur. Bu bezlerin kendi ayrı fasiası destekleri olduğu için böbrekler ile birlikte hareket etmezler ve böbrekten kolaylıkla ayrılırlar (7).

Böbrekler karın arka duvarına korpus pararenalis adı verilen yağ dokusu aracılığı ile oturmuşlardır ve böbrekleri her yönden perinefrik yağ dokusu sarar, en dışta ise fibroareolar bir zar olan fascia renalis tarafından çevrelenmişlerdir (7).

Böbreğin iç tarafında arter, ven ve pelvis renalisin bulunduğu hilum renale yer alır (7).

Böbrek içte medülla, dışta korteksten oluşur. Medülla, 8-18 tane renal piramiddan meydana gelmiştir. Her bir kalices renales'e 1-3 papilla açılır. Her bir piramid kendini saran korteks bölümü ile birlikte bir böbrek lobunu oluşturur. Korteks, piramidler arasına kolumna renalis'ler gönderir. İki kolumna renalis'i birleştiren korteks bölümüne, kapsülü ile birlikte lobuli kortikales denir (7).

Böbreğin kanlanması renal arter tarafından sağlanır. Renal arter, 2. lumbar vertebra düzeyinde aorta abdominalis'ten çıkar. Sağ renal arter daha uzun ve aşağı doğru daha eğiktir. Arterler hilum renale'ye girmeden önce arteria suprarenalis inferior ve rami ureterici dallarını verirler. Hilus'un hemen başlangıcında renal arter 5 segmental dala ayrılır. Arteria renalis segmentalislerin her biri bir vasküler böbrek segmentine giderler. Her bir segmental arter, böbrek dokusuna girmeden önce 2-3 arteria interlobarise ayrılır ve kortikomedüller birleşme köşesinde medüller piramidin tabanı boyunca seyreden arteria arcuata dallarına, korteksde ise bu arterler arteria interlobularis'lere ayrılırlar. Arteria interlobularislerden renal glomeruluslara arteriola afferentisler çıkar ve glomerul yumağını yaparlar. Bu yumaktan sonunda bir arteriola efferentis çıkarak kapsüle renalise doğru dikey olarak seyreder ve uçları kapsülün altında arteria sitellares olarak sonlanır (7).

Venler arterlerle birlikte ilerlerler ve aynı ismi alırlar. Kapsül altında venae sitellaresden başlarlar. Son olarak vena renalis olarak böbrekten ayrılır ve vena cava inferior ile birleşirler (7).

Böbreklerin sempatikleri torakal 10-12. ve lomber 1. segmentlerden, parasempatikler ise nervus vagus ve nervus erigentes' lerden gelirler (7).

3.1.3. HİSTOLOJİ:

Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir. Her nefron renal corpuscle, proksimal kıvrımlı tubulus, Henle kangalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tubulustan oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tubuluslar ve kanallar, nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler. Nefron ve toplayıcı kanal böbreğin işlevsel birimi olarak kabul edilen ürinifer tubulusu oluşturur (8).

Her böbrek cisimciğinin çapı yaklaşık 200 mikrometredir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsül ile sarılmış durumdadır. Kapsülün iç tabakası (viseral tabaka) glomerülün kapillerini örter. Dış tabaka renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturur ve Bowman kapsülünün parietal tabakası adını alır. Parietal tabaka ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur (8,9).

Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her renal cisimcikte, afferent arteriollerin girdiği ve efferent arterollerin çıktığı bir damar kutbu, proksimal tubulusların başladığı noktada ise bir idrar kutbu bulunur. Afferent arteriol renal cisimciğe girdikten sonra genellikle her biri kapillerlere dönüşen ve renal glomerülü oluşturan 2 ile 5 primer dala ayrılır (8,9).

Parietal tabakanın epiteli nispeten değişmeksizin kalırken içteki viseral tabaka embriyonik gelişim sırasında büyük ölçüde modifiye olur. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç primer uzantı şekillenir ve bu hücreler podositler adını alır. Her bir primer uzantı "pedisel" denen çok sayıda sekonder uzantı oluşturur. Pediseller glomerülün kapillerine sarılmış durumdadır. Sekonder uzantılar, 25 nm'lik düzenli bir mesafede, kapiller endotel hücrelerinin ve podositlerin ortak olarak oluşturdıkları bazal lamina ile doğrudan temas halindedirler. Ancak podositlerin hücre gövdeleri ve primer uzantıları bazal laminaya değmez. Tek bir podositten uzanan pediseller birden fazla kapillere kenetlenmiş durumdadır; tek bir kapiller üzerinde bazal laminaya tutunan 2 farklı podosite ait pedisellerin durumu birbirlerine göre değişiklik gösterir. Pediseller çok az yada hiç organel

içermemelerine karşın burada, çok sayıda mikrofilaman ve mikrotübül bulunmaktadır (8,9).

Podositlerin ikincil uzantıları birbirleriyle aralarında 25 nm'lik mesafe olacak şekilde kenetlenirler. Bu aralıklar süzülme aralıklarını oluşturur. Çatallanan komşu uzantılar 6 nm kalınlığında bir zar oluşturur. Bu zar pencereli endotel hücrelerinin oluşturduğu zarla aynı kalınlıktadır. Podositlerin sitoplazmasında çok sayıda serbest ribozom, az sayıda granüllü endoplazmik retikulum sisternası, seyrek mitokondriler ve belirgin bir Golgi kompleksinin yanı sıra veziküler mikrofilamanlar bulunur (8).

Glomerül kapillerlerindeki endotel hücreleriyle, bunların dış yüzeyini örten podositler arasında kalın (0,1 mikrometre) bir bazal lamina bulunur. Bu tabakanın kapillerlerdeki kanla idrar boşluğunu birbirinden ayıran bir filtrasyon engeli oluşturduğu düşünülmektedir (8,9).

Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu, sitoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır. Bu hücrelerin pencereleri (fenestrae) daha büyüktür (70-90 nm çapında) ve pencereli kapillerlerin bulunduğu diğer organlardaki endotel hücrelerinden sayıca daha fazladır. Bu hücrelerde, diğer pencereli kapillerlerde gözlenen kapiller açıklıklarını birbirine bağlayan ince zar yapısı bulunmaz (8,9).

Glomerül kapillerlerinde, endotel hücreleri ve podositlerin yanı sıra 2 yada daha fazla sayıdaki kapillerin ortak olarak yaslandığı bazal lamina yaprağının bulunduğu bölgelerde kapiller duvarına tutunan mezangial hücreler yer alır. Mezangial hücrelerin sitoplazmik uzantıları kapiller lümenine ulaşacak şekilde endotel hücrelerinin arasına sokulur. Hücreler kendilerini saran ve kapiller duvarına destek olan amorf matriksi sentezlerler (8).

Böbrek cisimciğinin idrar kutbunda, Bowman kapsülünün periatel yaprağını örten tek katlı yassı epitel, proksimal kıvrımlı tubuluslarda silindirik epitel şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tubuluslardan daha uzundur ve bu yüzden kortikal labirent içindeki renal cisimciklerin yanında daha sık görülürler (8).

Proksimal kıvrımlı tubuluslar tek katlı kübik yada tek katlı silindirik epitelle örtülüdür. Bu epiteldeki hücreler, içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondri nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrenin tepesinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1 mikrometre uzunluğunda, çok sayıda mikrovillus bulunur. Hücrelerin büyük olması nedeniyle her transvers kesitte, hücrelerin merkezinde yer alan 3 ile 5 adet küre biçiminde çekirdek görülür (8).

Henle kangalı, proksimal kıvrımlı tubuluslarla yapıcı çok benzeyen bir kalın inen kol, ince bir inen kısım, çıkan bir ince kısım ve yapıcı distal kıvrımlı tubuluslarla aynı olan kalın bir çıkan koldan oluşan U şeklindeki yapıdır. Medullanın dış kısmında, dış çapı 60 mikrometre olan kalın inen kol birdenbire 12 mikrometre'ye dek daralarak inen kolun ince bölümü olarak devam eder (8).

Henle kangalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur ancak kıvrımlı hale geçerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tubulusları oluşturur. Bu tubulus tek katlı kübik epitelle döşelidir (8,9).

Distal kıvrımlı tubuluslar kortekste izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait böbrek cisimciğinin damar kutbuna değerkler. Bu değme noktasında afferent arteriol ve distal tubulus modifiye olur. Distal kıvrımlı tubulus hücreleri bu jukstaglomerüler bölgede silindirik hale dönüşürken çekirdekleri de bir araya toplanır. Çoğu hücrenin bazal bölümünde Golgi kompleksi bulunur. Mikroskopik preparatlarda nükleusların yakın yerleşimi yüzünden daha koyu renkli görünen bu distal tubulus segmenti makula densa olarak adlandırılır (8,9).

Distal kıvrımlı tubulüslerden geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tubulüslere boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler (8).

Medüllada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (8).

3.1.4. FİZYOLOJİ:

Böbrek, filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlemlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığı ile iç ortamın kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon işlemi glomerülde gerçekleşir. Nefronun tubulus kısımları, özellikle de proksimal kıvrımlı tubuluslar, bu filtrat içindeki vücut metabolizmasına yararlı olan maddeleri emer. Bu şekilde iç ortamdaki homeostazın devamını sağlar. Tubuluslar, aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tubulus lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar, belli koşullarda kan plazmasından daha hipertonic olan idrarın derişimine göre suya geçirgen hale geçer. Bu yolla organizma suyunu, intersellüler sıvısını ve osmotik dengesini kontrol eder (9).

İki böbrek dakikada 125 ml. filtrat üretir. Bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1 ml'si idrar olarak kalikslere salınır. Her 24 saatte ortalama 1500 ml idrar oluşmaktadır (9).

Kanın hidrostatik basıncına yanıt olarak glomerüler filtrat oluşur. Bu basınç, kolloidlerin oluşturduğu onkotik basınç (20 mmHg) ve Bowman kapsülü içindeki sıvıların hidrostatik basıncı (10 mmHg) ile dengelenmektedir. Glomerül kapillerlerinin afferent ucundaki net süzülme basıncı 15 mmHg'dır (9).

Böbrek cisimciğinde oluşan glomerüler filtrat, absorpsiyon ve ekskresyonun başladığı yer olan proksimal kıvrımlı tubuluslara geçer. Farklı maddelerin emildiği bölgeleri tam olarak ayırdetmek mümkündür. Proksimal kıvrımlı tubuluslar filtrattaki glukoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum kloridin %85'ini emer. Glukoz, aminoasitler ve sodyum, proksimal tubulus hücrelerinin bazolateral membranları üzerinde bulunan $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ etkinliğine bağlı olarak emilirler. Su ise ozmotik gradyanı izleyerek pasif olarak emilir. Filtrattaki glikoz miktarı proksimal tubulusun emme kapasitesini aştığında, idrar yoğunlaşır ve glukoz içerir (9).

Henle kangalı su tutma işleminde rol oynar. Henle kangalı, toplayıcı kanallardan geçen idrarların derişimini etkileyen medüller interstisyumdaki hipertonic gradyanı oluşturur (9).

Kangalın inen ince kısmının suya geçirgen olmasına karşın çıkan bölümün tümü suya geçirgen değildir. Çıkan kalın kolda klor, aktif olarak tubulustan dışarı atılır; sodyum ise pasif olarak kloru izler. Bu şekilde idrarın konsantre hale gelmesi için gereken gradyan sağlanmış olur. Piramidlerin uçlarındaki interstisyumun osmolaritesi kandan 4 kat daha yüksektir (9).

Toplayıcı kanalların epiteli arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormona duyarlıdır. Su alımı azaldığında, antidiüretik hormon salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli suya geçirgen hale gelir. Ortamda antidiüretik hormon bulunduğunda lümen membranındaki membran içi partiküller suyun emildiği kanalları oluşturacak biçimde çökme gösterebilir (9).

3.2. BÖBREĞİN KONJENİTAL ANOMALİLERİ:

3.2.1. Rotasyon anomalileri:

Böbreğin lumbar lokalizasyonuna yükselişi sırasında, renal pelvis anteriordan medial pozisyonuna 90 derece rotasyon ile gelir. Pelvisin medial rotasyonundaki eksiklik yada fazlalık, rotasyon anomalisi olarak bilinir. Malrotasyonun çeşitli dereceleri 1:400 - 1:600 sıklıkla görülür. En sık görülen rotasyon anomalisi, nonrotasyon yada inkomplet medial rotasyondur (10-13).

3.2.2.Renal ektopi:

Böbreğin renal fossadaki yeri dışında bulunmasıdır. Yaygın bir anomalidir ve lokalizasyonuna göre isimlendirilir ve 1:660 - 1:12000 sıklıkla görülür. Olguların %10'unda bilateraldir (10).

Renal ektopinin en sık görülen formu inferior lokalizasyondaki böbreklerdir. Karşı böbrek aplazik, displazik yada normal olabilir. Sefalonal, torakal ve mediastinal lokalizasyonda bulunur. %90 olguda karşı böbrek ile füzyon görülür. Böbrek fonksiyonları genellikle normaldir. %20-25 sıklıkla diğer organ anomalileri ile birlikte (10,12,13).

3.2.3. At nalı böbrek:

At nalı böbrek, renal füzyonun en yaygın formudur. Her iki böbreğin orta hatta füzyonu ile oluşur. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülür. Tipik olarak füzyon alt lobda gerçekleşir. Üreter ve pelvis her zaman anteriordadır. Olguların %30'unda diğer üriner organ, santral sinir sistemi, kalp, gastrointestinal sistem ve iskelet sistemi anomalileri ile birlikte (10-13).

3.2.4.Renal hipoplazi:

Hipoplastik böbrekler, gelişimin metanefrik blastemi ile üreterik tomurcuklanma dönemi arasında kalmıştır. Lob veya nefron sayısında ve renal parankimde eksiklik vardır. Böbrek normal böbreğin yarısı kadardır (11,13).

Nadiren familyaldirler. En sık parankim eksikliği görülse de glomerül sayısı eksik olan tipler de görülür. İki tip hipoplazi bulunmaktadır (10,11):

Basit hipoplazi, nadirdir ve sıklıkla bilateraldir. Böbreğin küçüklüğü genellikle renal lob ve glomerül sayısının eksikliği ile karakterizedir. Hipertrofik nefronlar ve displastik elemanlar bulunmaz (3,10).

Oligomeganefron, renal hipoplazinin en sık formudur. Bilateral görülür ve nonherediterdir. Böbrek, lob ve nefron sayısındaki azalma nedeniyle küçüktür (3,10).

3.2.5.Renal agenezis:

Unilateral agenezis, tek böbreğin olmamasıdır. Karşı taraf böbrek hipertroftiktir. Renal fonksiyonlar normal yada asemptomatiktir. Olguların %70'inde mezonefrik duktus ve müllerien duktus anomalileri bulunur (3,10-13).

Bilateral renal agenezis, Potter Sendromu olarak bilinen fatal bir hastalıktır. Oligohidramniosis ve bilateral akciğer hipoplazisi ile birlikte (3,10-13).

3.2.6. Renal displazi:

Anormal metanefrik elemanlar içeren gelişimsel bir anomalidir. Metaplastik kartilaj ve fibrovasküler yapı ile çevrelenmiş, indiferansiye epitel ile döşenmiş primitif kanallar içerirler. Medüller piramitlerin inkomplet gelişimi sonucunda, vasa rekta ve henle kulpunda kaçaklar oluşur ve sıklıkla diğer üriner sistem anomalileri ile birlikte dirler (3,10,11,13).

Displastik böbrekler genellikle multikistikdir ve bu böbreklerde indiferansiye hücre kitlelerinin oluşturduğu alanlar bulunur. Nodüler blastem olarak bilinen bu yapılar malignite potansiyeli taşırlar (3,10,11,13).

Üreteral atrezi, pyelokaliksiel tıkanma ve üreterin parsiyel eksikliği ile birlikte olan bu böbrekler nonfonksiyoneldir (3,10,11,13).

3.2.7.Konjenital hidronefroz:

Normal parankim içeren, ureteropelvik bileşkede obstrüksiyon ile oluşan konjenital bir anomalidir. Gebeliğin her döneminde görülmekle birlikte, son aylarda gelişen hidronefroz daha şiddetli başlar. Kistik kapsüller bir yüzeye sahiptir ve dış korteks displazi gösterir. Medullada hidronefrotik değişiklikler oluşur (3,10,11,13).

3.2.8.Konjenital nefromegali:

Bir böbrekteki fonksiyon bozukluğunu kompanse etmek için diğer böbrekte meydana gelen değişikliklerdir. Genellikle renal parankimdeki artış nedeniyle büyüme ve hipertrofi görülür (3,10,13).

3.3. BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI:

3.3.1.Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı :

Otozomal resesif geçiş gösteren, yeni doğanlarda nonfonksiyone, genişlemiş, diffüz kistik yapılar içeren böbrek yanı sıra bilier proliferasyon gösteren karaciğer ile karakterli konjenital bir hastalıktır. Yetişkinlerde kistik genişlemelerin şiddeti daha azdır (3,10,11,13).

Kistler toplayıcı kanal ve tubullerde lokalizedir. Küboidal epitelle döşeli uzamış görünümdeki bu kistler baskın olarak medulla dış yüzdedir. Kortikal kistler sıklıkla yuvarlak görünümündedir ve lokalize obtrüksiyonu düşündürür. Korteks ödemlidir ve nefron sayısı azalmıştır (3,10,11,13).

3.3.2. Otozomal dominant polikistik hastalık:

Yetişkin polikistik böbrek hastalığı olarak da bilinen otozomal dominant böbrek hastalığı, böbreğin en yaygın (1: 500-1: 1000) kistik hastalığıdır. Yaklaşık %25

hastada ailesel bir hikaye vardır ve 16. kromozomda mutasyon bulunmaktadır (10,13).

Kist çapının 3 cm'den büyük olması ve böbrek ağırlığının artması nedeniyle en sık yan ağrısı görülür. Hematüri ve hipertansiyon hikayesi sıktır (10,13).

Hastalığın erken evrelerinde böbrek normale yakın görünümündedir. Kistlerin büyüklük ve sayısına bağlı olarak büyür. Kistler, basıklaşmış tek katlı küboidal epitel ile döşelidir. Epitelde yer yer hiperplastik alanlar ve polipoid formasyonlar görülür ve renal neoplazmlar bu bölgelerden gelişir. Kistlerin arasındaki parankimde, intersitisyel fibrozis, lenfoid infiltrasyon, tubuler atrofi, glomerüloskleroz ve vasküler skleroz görülür (10,13).

3.4. RENAL PARANKİMİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ

Böbrek tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütünün 1998 yılında yayınlamış olduğu bir düzenleme ile belirlenmiştir. Bu düzenlemede hücre morfolojisi ve histolojik patern esas alınmıştır. Dünya sağlık örgütü tarafından yayınlanan bu histolojik sınıflamada renal parankimin epitelyal tümörleri sınıflanmış ve tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Renal parankimin epitelyal tümörlerinin histolojik sınıflaması (WHO 1998) (10).

Renal parankimin epitelyal tümörleri:

1-Benign- adenom

1.1- Papiller/ tubulopapiller adenom

1.2- Onkositik adenom

1.3- Metanefrik adenom

2- Malign- karsinom

2.1-Renal hücreli karsinom

2.1.1- Clear hücreli karsinom

2.1.2- Granüler hücreli karsinom

2.1.3- Kromofob hücreli karsinom

2.1.4-İğsi hücreli karsinom

2.1.5- Kistik renal hücreli karsinom

2.1.6- Papiller renal hücreli karsinom

2.2- Toplayıcı kanal karsinomu

3.4.1. Benign- adenoma:

3.4.1.1. Papiller / tubulopapiller adenoma:

Tubuler ve/veya papiller patern gösteren, kompakt yada kistik görünümde olan adenomlar, dar sitoplazmalı, küçük, uniform, hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşur. Mitoz nadirdir ve arada köpüksü histiositlerin oluşturduğu kümeler bulunur.

Tümör sıklıkla küçük, asemptomatiktir. Genellikle otopsilerde rastlanır. Çapları 1-2 cm'den büyük adenomlarda renal hücreli karsinom gelişme riski artar (3,10,12,13).

3.4.1.2. Onkositik adenoma:

Mitokondrilerin oluşturduğu ince granüller bulunan eozinofilik stoplazmalı onkositik adenomların hücreleri küçük, uniform ve nükleol belirginliği bulunan veziküler nükleuslara sahiptir. Bazı alanlarda büyük, bizar, hiperkromatik nükleuslar bulunur. Hücreler, kümeler, ovoid agregatlar, tubuller yada mikrokistler oluşturur (3,10,12,13).

Bir çok olguda hücre agregatları, periferde küçük kümeler halinde dizilirler. Bunlar, merkeze doğru artarak ilerlerler ve ödemli, hücre içermeyen bir stroma ile ayrılırlar. Yapılan çalışmalarda, santralde bir skar alanı tespit edilmiştir. Vimentin ile negatif boyanma, onkositik adenomu, granüler hücreli karsinomdan ayıran bir özelliktir (3,10,12,13).

Büyük tümör kitleleri sıklıkla periferik yağ dokusunu kenara iter. Tümör sınırları keskindir ancak kapsül, nadir olarak bulunur (3,10,12,13).

3.4.1.3. Metanefrik adenoma:

Adenom, hücresiz bir stroma içinde, çok küçük eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Nükleuslar büyük ve düzensiz sınırlıdır. Nükleol belirginliği yoktur, varlığı da önemsizdir (10,12,13).

Küçük asinüsler şeklindeki hücre formları, hücre içermeyen stroma ile bölünür ve asinüslerin etrafı bazal membran ile çevrelenmiştir. Asinüsler, bir iki hücreden oluşur. Solid alanlar yada tubuler yapılar bulunur fakat buradaki hücreler de asiner hücrelere benzer. Papiller yapılar görülebilir. Mitoz nadirdir, arada psammom cisimcikleri bulunur (10,12,13).

Stroma, ödemli doku, düz hiyalinize matriks yada her ikisinden oluşur. Arada çok az hücresel alanlar bulunabilir. Bu tümörlerin hiç biri agresif davranış göstermez (10,12,13).

3.4.2. Malign- karsinom:

3.4.2.1. Renal hücreli karsinom:

Değişik morfolojik tipler gösteren, renal parankimin malign epitelyal tümörüdür. Bütün böbrek tümörlerinin %2 sini oluşturur. Klinik olarak böbreğin en yaygın malign tümörüdür. 6-7inci dekadlarda pik yapar. Nükleer boyut, nükleer membranların düzensizliği ve nükleol belirginliğine dayanan Furhman derecelendirme sistemine göre derecelendirilir. Hücre boyutu tubul hücrelerine kıyaslanarak değerlendirilir. Birden fazla hücre tipine rastlanabilir. Ancak baskın komponente göre değerlendirilir (3,10-13).

Renal hücreli karsinomların %30'unda major risk faktörü sigaradır. Kadınların %25'inde şişmanlık etkindir ayrıca kronik fenasetin, asetaminofen kullanımı, kadmiyum, petrol ürünleri ve kimyasallar diğer risk faktörleridir (3,10,11,12,13).

3.4.2.1.1. Şeffaf hücreli karsinom:

Renal hücreli karsinomların en sık görülen tipidir. Olguların çoğu unilateral ve uniformdur. %3.2 olguda bilateral görülebilir. Erkek kadın oranı 2/1 dir. Görülme sıklığı 60 yaşında pik yapar (3,10,11,13).

Ortalama 8 cm çapında olan tümörün %12'sinde kistik dejeneratif değişiklikler, %30'unda renal ven invazyonu ve %50'sinde uzak organ metastazı görülür (3,10,11,13).

Tümörün kistik, papiller/pseudopapiller ve tubuler paterni vardır. Bütün paternlerde vasküler yapılar belirgindir. Düşük dereceli lezyonlar asiner büyüme paterni, yüksek dereceli lezyonlar daha çok pseudopapiller büyüme paterni gösterir. Pseudopapiller patern, gerçek fibröz kor olmaması ile papiller paternden ayrılır (3,10,11,13).

Olguların %75'inden çoğunda fokal fibröz veya hyalen dejeneratif değişiklikler görülür fakat gerçek desmoplastik değişiklikler yok veya minimaldir. Nekroz, hemoraji ve lenfositik infiltrasyon görülebilir (3).

Bu tümörler geniş, küboidal, kolumnar yada poligonal hücrelerden oluşur. Hücre sınırları belirgin ve sitoplazmaları şeffaftır. Nükleuslar küçük, büyük veya bizar olabilir. Mitoz nadirdir. Sitoplazma geniş glikojen alanları içerir ancak münasip yoktur (Şekil 1) (3).

3.4.2.1.2. Granüler hücreli karsinom:

Eozinofilik ve granüler sitoplazmalı renal hücreli tümördür. Glikojen miktarı şeffaf hücreli tipden daha azdır. Nükleuslar, nükleer derecelerine göre değişik

görünümündedir. Hemoraji ve nekroz alanları yaygındır. Hücreler, trabeküler bir patern ve paketler halindedir (10).

İyi diferansiye granüler hücreli karsinom ile onkositomayı ayıran, küçük, yoğun granüler yapılardır. Granüler hücreli karsinomda hücreler daha kohezivdir (Şekil 2) (10).

3.4.2.1.3. Kromofob hücreli karsinom:

Renal epitelyal tümörlerin %6-11'ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 59 olup sıklıkla unilateraldir. Olguların %58'i asemptomatik, %20'si palpable kitle ve %19'u hematüri şikayeti ile başvurur (3,12,13).

Tümör, karakteristik olarak kapsülsüz, homojen, sarı-bronz renktedir. %15 olguda santral skar bulunur. Ortalama 9 cm çapındadır. Bütün epitelyal tümörlerin en genişidir. Genellikle lobüllü görünümündedir. Hemoraji ve nekroz alanları ile nadiren kistik alanlar görülür. Renal korteksin merkezindedir ve nadiren multifokaldir (3,12,13).

Tümörler hemen daima kapsülsüzdür. Genellikle solid bir büyüme paterni gösterir. Ancak fokal olarak tubuler, trabeküler ve kistik patern de bulunabilir. Küçük alanlarda sarkomatoid odaklar izlenebilir (3,12,13).

Tipik olarak genişlemiş, yuvarlak, poligonal hücreler ve belirgin hücre sınırları ile yer yer eozinofilik sitoplazmalar görülür. Sitoplazma tamamen şeffaf değildir, bazı alanlarda ince retikülerdir. Perinükleer halo tipiktir. Perinükleer halo kolloidal demir boyası ile boyanır. Nükleer membran düzensizdir. Hiperkromazi ve binükleasyon görülebilir. Mitotik aktivite sarkomatoid alanlarda bulunabilir (Şekil 3) (3,12,13).

3.4.2.1.4. İğsi hücreli karsinom:

Yetişkin renal tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tümör helezonik bantlar yapan iğsi hücrelerden oluşur. Genellikle granüler yada şeffaf hücreler ile birlikte görülür. Bazen aralarında ayırıcı bir bölge bulunur (Şekil 4) (10).

Vimentin ile pozitif boyanma gösterirken EMA ile boyanmazlar. Bazen her iki hücre tipinde de sitokeratin ile boyanma olur. Şeffaf ve granüler hücrelere ek olarak toplayıcı kanal karsinomlarında da iğsi hücre komponenti görülebilir (10).

3.4.2.1.5. Kistik renal hücreli karsinom:

Bu tümörler iki kategoride incelenir:

Kistten kaynaklanan renal hücreli karsinom, bir kistin duvarını döşeyen malign şeffaf hücrelerden oluşur (10).

Kistik renal hücreli karsinom, şeffaf hücreli karsinom'un bir varyantıdır ve yaklaşık %3.5-6'sını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 51'dir (10).

İyi sınırlı multikistik kitle, fibröz kapsül ile çevre renal parankimden ayrılır. Kistler ince fibröz septumlarla ayrılırlar (10).

Mikroskopik olarak ince fibröz septa, bir veya birden fazla neoplazik hücre tabakası ile döşelidir. Pek çok alanda döşeyici epitel yoktur. Köpüksü makrofajlar kist duvarını döşeyebilir. Nadiren kist lümeninde papiller çıkıntılar görülebilir. Tümör hücreleri şeffaf sitoplazmalı ve Fuhrman derece 1 ve 2 nükleer yapıya sahiptir. Tümör hücrelerinin küçük grupları fibröz septa içinde veya pseudokapsül kenarında bulunabilir (Şekil 5) (10).

3.4.2.1.6. Papiller renal hücreli karsinom

Küboidal yada kolumnar hücreler ile döşeli, fibrovasküler kor içeren papiller yapılardan oluşur. Hücre sitoplazmaları genellikle eozinofiliktir. Ancak nadiren şeffaf da olabilir. Nükleuslar düşük dereceli tümörlerde sıklıkla küçük, uniformdur. Ancak tümör derecesi arttıkça nükleuslar büyür ve nükleoller belirginleşir. Papiller yapıların stromasında köpüksü makrofajlar bulunur. Tümör hücreleri hemosiderin içerirler. Psammom cisimcikleri bulunur. Eğer tümörün %50'sini papiller yapılar oluşturuyorsa papiller RCC tanısı alır.

3.4.2.1.7 . Renal hücreli karsinomlarda histolojik derecelendirme (Grade):

Renal hücreli karsinomların derecelendirilmesinde kullanılan farklı derecelendirme sistemleri vardır. Ancak literatürde genellikle iki sistem kullanılmaktadır. Bunlar “OMS” ve “Fuhrman derecelendirme sistemi”dir (14). Fuhrman derecelendirme sisteminde tümörler, 1 ile 4 arasında değişen değerler verilerek derecelendirilir. Nükleusların çapı ve morfolojik özellikleri esas alınır (Tablo 2) (13).

Tablo 2: Renal hücreli karsinomlarda Fuhrman derecelendirme sistemi (13).

Derece	Özellikler
I	Yaklaşık 10 mikrometre çapında yuvarlak, uniform nükleuslar, nükleol seçilebilir yada yok
II	Hafif düzensiz nükleer kontür, nükleol çapı 15 mikrometre
III	Belirgin düzensiz nükleer kontür, nükleer çap 20 mikrometreden büyük, büyük nükleol
IV	Derece III'e ek olarak multilobuler, multiple yada bizar nükleol, kaba kromatin

3.4.2.1.8. Renal hücreli karsinomlarda evreleme:

Böbrek tümörlerinde evreleme, tedavinin düzenlenmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır (11). Renal hücreli karsinomlar TNM yada Rabson sistemine göre evrelendirilir (Tablo 3) (14).

Tablo 3: Böbrek tümörlerinde TNM sınıflaması (10)

Evre	Özellikler
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör görülemedi
T1	Tümör 7 cm yada daha küçük ve böbreğe sınırlı
T2	Tümör 7 cm'den büyük ve böbreğe sınırlı
T3	Tümör major ven, adrenal gland yada periferik sinirlere invaze Ancak Gerota fasiası içinde
T3a	Tümör adrenal gland yada periferik sinirlere invaze fakat Gerato fasiasını aşmamış
T3b	Tümör renal ven yada Vena Kava'ya invaze ancak diafragma altında
T3c	Tümör Vena Cava'ya invaze ve diafragmanın üzerinde
T4	Tümör Gerato fasiasını aşmış
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz var
N2	Birden fazla bölgesel lenf noduna metastaz var
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Bu bilgiler ışığında evreleme grupları aşağıdaki gibidir. (Tablo 4)

Tablo 4: TNM sınıflamasına göre evreleme grupları (10)

Evre	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Evre IV	T4	N0, N1	M0
	T0	N2	M0
	T0	N0	M1

3.4.2.1.9. Renal hücreli karsinomlarda prognostik faktörler:

Renal hücreli karsinomların prognostik faktörleri Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından, 1997 yılında “tümörle ilişkili, hasta ile ilişkili ve tedavi ile ilişkili” olmak üzere üç gruba ayrıldı (14-17). Bunlar:

A. Tümörle ilişkili faktörler:

1. Patolojik bulgular

- a. Evre:** En eski ve en önemli prognostik faktörlerden biridir. Rabson ve TNM sistemine göre klasifiye edilmiştir. Evre 1’de 5 yıllık survi %90-100, evre 2’de %75-95, evre 3’de %60-70, evre 4’de ise %15-30’dur.
- b. Derece:** OMS ve Fuhrman’a göre derecelendirilir. Fuhrman derecelendirmesinde derece 1’de 5 yıllık survi %65-75, derece 2’de %30-70, derece 3’de %20-50 ve derece 4’de %10-35’dir.
- c. Histolojik tip:** En sık görülen histolojik tip şeffaf hücreli RCC’dir ve bu tipde 5 yıllık survi %55-60 kadardır. Granüler hücreli tip yaygın değildir. En agresif tiptir. Papiller tipin prognozu şeffaf hücreli tipten daha iyidir. Kromofob tip RCC prognozu en iyi olan tiptir. 5 yıllık survi %100’dür.

Sarkomatoid RCC yüksek dereceli bir tümördür. Prognozu çok kötüdür. Hastaların çoğu 1 yıl içinde ölürlür.

- d. Mikrovasküler invazyon:** Nefrektomi materyallerinde yapılan çalışmada mikrovasküler invazyon bulunan hastalarda survi %89'dan %59'a kadar düşer.

2. Biyomoleküler belirleyiciler:

- a. Nükleer DNA içeriği**
- b. AgNOR:** Tümör proliferasyonunu gösterir.
- c. PCNA (Proliferating cell nuclear antigene):** Aktif hücre proliferasyon belirleyicisidir. Yüksek seviyeleri kötü prognozu gösterir.
- d. P105**
- e. Mitotik index:** Mitoz, sadece sarkomatoid RCC gibi yüksek dereceli tümörlerde artmıştır.
- f. Ki-67 (MIB-1):** Proliferasyon ile ilişkilidir.
- g. Anjiyogenez:** Tümörün büyümesi için damar gelişimi gereklidir. Yüksek dereceli tümörlerde anjiyogenez artmıştır.
- h. Nükleer morfometri:** Nükleuslar ne kadar büyük ise anormal DNA içeriği o kadar fazladır.
- i. P53:** Kromozomun 17p kolunda yerleşmiş, DNA onarım sisteminde görevli bir tümör süpressör gendir.
- j. Bcl-2:** Membran proteinidir. Proliferasyon ile ilişkilidir.
- k. Büyüme faktörleri**
- l. Adezyon molekülleri:**

B. Hasta ile ilişkili faktörler:

- a. Semptomlar**
- b. Serum markırları:** RCC, sedimantasyon, CRP, haptoglobulin, ferritin, α - antitripsin survi ile ilişkilidir.
- c. Genetik hastalıklar**
- d. Hemodiyaliz**

C. Tedavi ile ilişkili faktörler : Yeterli cerrahi ve kemoterapi surviyi artırır.

3.4.2.2. Toplayıcı kanal karsinomu:

Tümör hücre sitoplazması şeffaf ve granülerdir. Hücre sınırları belirgin değildir. Tubuler yada duktus benzeri yapılar oluştururlar. Renal pelvis içine sıralanma artışı gösteren papiller çıkıntılar bulunur. Bu tümörler sitokeratin ile pozitif boyanırlar (10).

3.5. RENAL PELVİSİN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ:

3.5.1. Benign- Papilloma:

3.5.1.1. Transizyonel hücreli papillom:

Normal transizyonel hücreli epitelden ayrılamayan bir epitel ile döşeli, ince fibrovasküler stroma içeren ve nadir görülen benign papiller tümördür. Epitel sıralanması 6 tabakadan daha azdır. Mitoz bulunmaz eğer varsa da bazal tabakaya sınırlıdır. Nükleuslar, uniform ve ince kromatinlidir (10).

3.5.1.2. İnverted papillom:

Benign transizyonel hücreli tümördür. Endofitik büyüme gösterirler. Üriner sistemin diğer inverted papillomları ile aynı özelliğe sahiptir (10).

3.5.2. Malign:

3.5.2.1. Transizyonel hücreli karsinom:

Hücre sayısında artış, polarite kaybı, hücresel düzensizlik, nükleusun şekil ve kromatinindeki bozukluk, anormal mitotik figürler ve dev hücreler gibi anaplazi kriterleri gösteren transizyonel hücreli karsinomlarda invazyon sıktır (10).

Renal pelvisin transizyonel hücreli karsinomunun büyüme paterni papiller, papiller ve infiltratif, infiltratif, nonpapiller- noninfiltratif olarak sınıflanır. Arada, skuamöz ve glandüler elemanların oluşturduğu odaklar da bulunur (10).

3.5.2.2. Skuamöz hücreli karsinom:

Bu tip tümör transizyonel hücrelerden yoksundur (10).

3.5.2.3. Renal pelvisin adenokarsinomu:

Kolonik adenokarsinoma benzer. Pyelitis glandülarisden ayrımı yapılmalıdır. Her ikisi de nadir görülürler (3,10,11,13).

3.5.2.4. Renal medüller karsinom:

Retiküler büyüme paterni gösteren ve belirgin desmoplazisi olan bu tümörler, nükleol belirginliği bulunan, bazofilik sitoplazmalı, veziküle nükleuslu hücrelerden oluşur. Arada intersellüler köprüleri bulunan skuamöz hücreler de görülebilir. Keratinizasyon yoktur. Bazen müsin gölcükleri görülebilir. Hücreler rabdoid

görünümündedir. Tümörler, medülla yada sıklıkla renal korteks ve peripelvik doku içerisinde bulunurlar (10).

Stromal desmoplazi göze çarpar özelliktedir ve tümör hacminin önemli bir kısmını oluşturur. Stroma sıklıkla miksoid, muköz veya ödematöz yapıdadır ve hipersellüler görünümündedir. Yer yer yoğun kollajen içerir. Adenoid, kistik, mikrokistik, tübüler, trabeküler, glandüler ve solid büyüme paterni gösterirler (10).

Tümör, hemorajik ve nekrotik alanlar içerir. Nekroz genellikle iskemik, coğrafik, komedo veya süpüratif özelliktedir. Tümör içinde polimorfonükleer lökositler ve çevrede lenfosit infiltrasyonu görülür. Renal ven, periferik doku ve sürrenal invazyonu görülür (10).

Hastalar genellikle genç yaşıdadırlar ve tümör, erkeklerde kadınların iki katı sıklıkla görülür. Ortalama yaşam süresi tanı sonrası 12-15 haftadır (10).

3.5.2.5. Renal pelvisin indifferansiye karsinomu:

Yüksek nükleer dereceye sahiptir. Böbrek parankiminde indifferansiye pelvik tümör bulunduğu zaman, parankimin primer tümörü ile sekonder tümör ayrımı yapılamaz (10).

3.5.2.6. Karsinosarkom:

Malign epitelyal ve stromal elemanlar içerir. Tümör genellikle renal pelvisden kaynaklanır. Epitelyal komponent sıklıkla transizyonel ve skuamöz karsinomdur. Sarkomatöz komponent kondrosarkom, osteosarkom ve rabdomyosarkomdur (10,13).

3.6. NEFROBLASTİK LEZYONLAR

3.6.1. Nefroblastoma (Wilms tümörü):

Hayatın ilk üç ayında ortaya çıkan tümörün sıklığı 2-5 yaşında pik yapar. %90 hasta 6 yaşında tanı alır. Yetişkinlerde görülebilirse de çok nadirdir ve prognozu kötüdür (3,10,11,13).

Renal parankim içinde ortaya çıkan bu tümör, multifokal ve bilateral olabilir. Kesit yüzeyi soluk gri renktedir. Hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon alanları içerir (3,10,11,13).

Tümör genellikle az miktarda blastemal, epitelyal ve mezenkimal elemanlardan oluşur. Ancak bazen sadece blastemal yada epitelyal komponentlerden oluşan monofazik tümörler de görülebilir (3,10,11,13).

Blastemal patern, küçük, nükleus/sitoplazma oranı artmış, hücre sınırları belirgin olmayan hücrelerden oluşur. Nükleuslar yuvarlak veya oval, dağınık kromatinli, küçük nükleollüdür. Blastemal hücreler paterne göre sınıflanır:

1. **Diffüz blastemal patern**, invaziv ve nonkoheziv hücrelerin monomorfik görünümü ile karakterizedir. Metastaz alanlarında çocuklarda görülen küçük mavi hücreli tümörler ile karışabilir (3,10,11,13).
2. **Organoid blastemal patern**, mikroid mezenkimal bir stroma ve blastemal hücre kümelerinden oluşur. Diferansiasyona göre kohezyon kaybı görülür. Birkaç organoid paterni vardır:
 - a) **Serpentine Blastema**: mikroid yada fibromikroid bir stromada dalgalı görünümde blastemal hücre kordonları görülür.
 - b) **Nodüler Blastema**: Blastemal kümeler yuvarlak görünümündedir.
 - c) **Basaloid Blastema**: Blastemal hücreler, küboidal veya kolumnar hücreler ile sınırlanır (3,10,11,13).

Epitelyal patern, Tübüler diferansiasyon en sık görülen paternidir. Matür böbreğin nefrojenik elemanı olan iyi diferansiye tubuluslara benzer. Pek çok örnekte gerçek tübüler lümenler bulunur. Hızlı büyürler ve çok büyük tümörler böbrek içinde kapsüllüdür (3).

Mezenkimal patern, işsi mezenkimal ve immatür mikroid hücrelerden oluşur. En sık görülen heterolog hücre tipi iskelet kasıdır ve genellikle diferansiasyonu yüksek olanlarda görülür. İskelet kaslarının bulunması, rabdoid tümörler ile karışmasına neden olur (3).

3.6.2. Nefrojenik Kalıntılar:

Persistan nodüler blastema olarak da bilinen bu tümör, her zaman nodüler değildir ve blastemal hücreler bulunmaz. Renal lobülün periferinde veya derininde olmasına göre perilober ve intralober olarak klasifiye edilir. Perilober tip tipik olarak multiple yada diffüz olabilir ve belirgin sınırları vardır. İntralober tip tekdir ve düzensiz görünümündedir (10).

3.6.3. Mezoblastik nefroma:

Klasik tip mezoblastik nefroma birbirine kenetlenmiş işsi hücrelerden oluşan fasiküller ile karakterizedir. Hücreler uniformdur ve pleomorfizm göstermez. Kan

damarları ince duvarlıdır ve genellikle sinüzoidaldir. Hemoraji ve nekroz alanları ile kistik oluşumlar yaygındır. Tümör sınırları düzensizdir, ışınsal uzantılar oluşturur. Hyalen kıkırdak nodülleri sıktır ve infantlarda hematopoez yaygındır (10).

Sellüler varyant, klasik tipden daha yaygındır. Hafif pleomorfizm gösteren geniş veziküler nükleuslu mermi şeklinde hücrelerden oluşur (10).

3.6.4. Kistik nefroma:

3.6.4.1. Benign kistik nefroma:

Eozinofilik, küboidal hücreler ile döşeli kistik yapılar bulunur. Arada fonksiyonel olmayan kollajenöz veya miksoid stroma vardır. Yaşlı hastalarda stroma, over stromasına benzer. Orta yaşlı hastalarda stroma matür fibroblastlardan oluşur (10).

3.6.4.2. Kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma:

Benign kistik nefromanın özelliklerine ek olarak, blastemal ve/veya epitelyal elemanlar ile birlikte (10).

3.6.4.3. Malign kistik nefroma:

Bu nadir lezyon yetişkinlerde ve özellikle erkeklerde görülür. Kist epiteli benigndir ancak stromal komponent anaplastiktir (10).

3.7. DİĞER ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ:

3.7.1. Şeffaf hücreli sarkom:

Hücreler, poligonal ve monomorfiktir. Hücre sınırları belirgindir. Nükleus ince granüler kromatinlidir ve nükleol belirginliği vardır. Sitoplazma eozinofilik ve şeffaf vakuollüdür. Şeffaf hücreli sarkom *epiteloid*, *iğsi hücreli*, *sklerozan*, *miksoid*, *kistik*, *perisitomatöz*, *palizat diziliimli* ve *pleomorfik* paternler gösterir (10).

3.7.2. Rabdoid tümör:

Bu tümör, yıldız şeklinde, kohezyon kaybı gösteren, eozinofilik granüler sitoplazmalı ve belirgin sınırları olan hücrelerden oluşur. Stroma kollajenöz veya kondroid olabilir. *Epiteloid*, *iğsi hücreli*, *sklerozan* ve *lenfoid patern*'e sahiptir (10).

3.7.3. Nöroblastom:

Nörojenik bir tümördür. Yıldız şeklinde küçük hücrelerden oluşur. Fibrovasküler bir stroması vardır. Rozet formasyonu gösterir (10).

3.8. NONEPİTELYAL TÜMÖRLER:

3.8.1. Benign:

3.8.1.1. Anjiomiyolipom:

Angiomyolipom değişik miktarda düz kas ile matür adipoz doku ve kalın duvarlı kan damarlarından oluşan benign böbrek tümörüdür. %50 olguda Tuberoz skleroz ve

serebral belirtiler ile birliktedir. Gros ve mikroskopik olarak düz kas, yağ ve damarlardan oluşur (3,11,13).

3.8.1.2. Leiomyoma:

Renal leiomyom, sıklıkla kapsülerdir fakat kortikal de olabilir. Genellikle tesadüfen bulunur (3,11,13).

3.8.1.3. Lipom:

Gerçek intrarenal lipom nadirdir. Sıklıkla ayrı oluşmasına rağmen renal kapsüle bağlı olarak da gelişebilir (3,11,13).

3.8.1.4. Hemanjiyom:

Genellikle renal pelvis duvarında görülür. Böbrek rezeksiyonlarında kollabe olması nedeniyle bulunamaz (3,11,13).

3.8.1.5. Lenfanjiyom:

Tümör, basıklaşmış endotel ile döşeli boşluklar içerir ve bu boşluklar, düz kas hücreleri içeren fibröz septumlar ile ayrılır. Sıklıkla genç erişkinlerde görülür (3,11,13).

3.8.1.6. Jukstaglomerüler hücre tümörü:

Bu tümör, granüler asidofilik sitoplazmalı, yuvarlak veya oval, polihedral hücrelerin uniform populasyonlarından oluşur. Hücreler, organoid veya trabeküler patern içinde yerleşmişlerdir. Sitoplazmik granüller PAS ile pozitif reaksiyon verir. Mitoz nadirdir. Sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Bütün hastalar hipertansiftir. Tümör küçük ve unilateraldir (3,11,13).

3.8.1.7. Malign yumuşak doku tümörü:

Böbreklerde görülen en sık malign yumuşak doku tümörü leiomyosarkomdur. Hemanjioperistom, anjiosarkom, rabdomyosarkom, fibrosarkom ve malign fibröz histiositom nadir tümörlerdir 10.

3.9. ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER:

3.9.1. Karsinoid tümör:

Hücrelerin çoğu arjirofiliktir. Olguların 1/3'ünde metastaz oluşur. Metastaz, özellikle kötü diferansiye tümörlerde görülür (10).

3.9.2. Küçük hücreli karsinomlar:

Küçük hücreli karsinomlar, akciğerde görülen tipe benzer (10).

3.9.3. Primitif nöroektodermal tümörler:

Bu tümörler, nöroendokrin kökenlidir. Yıldızsı, kohezyon kaybı bulunan neoplastik hücreler ve onları birbirinden ayıran fibröz bantlardan oluşur. Nöron

spesifik enolaz pozitif olarak boyanır. Sinaptofizin ve kromogranin fokal boyanmalar gösterir. Sıklıkla genç erişkinlerde görülür (10).

3.9.4. Ossifiye renal tümörler:

Genellikle bir yaşından küçük bebeklerde görülür. Pelvis içinde kalsifiye kitleler bulunur (10).

3.9.5. Renal hamartom:

3.9.5.1. Renal kortikal hamartom:

Epitelyal ve mezenkimal elemanlar birliktedir. Mezenkimal elemanlar genellikle düz kas hücrelerinden oluşur. Benign tümörlerdir ve yetişkin kadınlarda görülür (10).

3.9.5.2. Renal pelvik hamartom:

Bu tip tümörler, kortikal adenoma benzerler. Küboidal ve kolumnar epitel ile döşeli mikrokistler içerirler. Stromada, düz kas hücre demetleri ve sayıca artmış damar yapıları bulunur. Pelvik kavite içine uzanan papiller yapılar izlenir. Benign tümörlerdir ve genç kadınlarda görülür (10).

3.9.6. Nefrojenik adenofibrom:

Kapsülsüz olan bu tümörler, sellüler ve kollajenöz bir stroma içinde epitelyal elemanlardan oluşur. Bazı olgularda, ek olarak, pelvik kavite içine uzanan papiller yapılar bulunur (10).

3.9.7. İntrarenal teratom:

Nadir lezyonlardır ve böbrek dokusu içinde, gastrointestinal sistem, adrenal yapılar, beyin dokusu gibi nonrenal elemanlar bulunur (10).

3.9.8. Malign lenfoma:

Hemen daima sistemik bir lenfomanın metastazı olarak görülür. Primer böbrek lenfoması nadirdir. Genellikle hiler bölgeye lokalizedir. Parankim içinde nodüller şeklinde görülür. En sık, diffüz büyük B hücreli lenfoma tipindedir (10).

3.9.9. Malign melanom:

Primer tümör, vücudun başka bölgelerindedir. Böbrekte tümör metastazı görülür (10).

3.10. SEKONDER TÜMÖRLER:

Metastatik tümörlerdir. Öncelikle akciğer ve meme tümörleri ile melanom, gastrointestinal sistem tümörleri, over, testis ve diğer böbrekden metastaz olur (10).

3.11. TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR:

3.11.1. Renal disgenezis:

Yetişkinlerde, stroma içinde matür karakterde kıkırdak dokusu bulunur (3,10).

3.11.2. Vasküler malformasyon:

Vasküler malformasyonlar ve anastomozlar, gerçek damar yapıları değildir (3,10).

3.11.3. Kist:

Kistler, tek katlı basıklaşmış düşük küboidal epitel ile döşelidir (10).

3.11.4. Renal tübüler hiperplazi:

Fokal tübüler hiperplazi, pyelonefrit odaklarında görülür. Küçük adenomlar ile ayrımı yapılmalıdır (10).

3.11.5. Ksantogranlomatz pyelonefrit:

Merkezde multinükleer dev hücreler ve histiositler, çevresinde lenfosit ve plazma hücrelerinin bulunduğu bir bölge görülür. Arada abse oluşumları bulunabilir. Korteksde bol miktarda skar dokusu izlenir (3,10,11,13).

3.11.6. Malakoplaki:

Primer olarak pelvisde bulunur. Michaelis-Guttman cisimcikleri izlenir (3,10,11,13).

3.12. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BELİRLEYİCİLER

3.12.1. P53 proteini

17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş, 393 aminoasit içeren nükleer bir proteinden oluşan ve bir tümör supresör gen olan P53, her hangi bir nedenle meydana gelen DNA hasarlanmasında bir dizi mekanizmanın başlamasına neden olur. Bu mekanizma WAF1/p21/Cip1 gibi siklin/CDK kompleksi ve PCNA'ya bağlanarak hücre siklusunu durduran genleri, p53 ile ilişkili transkripsiyonu inhibe eden ve p53 aktivitesinin otokontroln sağlayan mdm-2 genini, DNA onarımını sağlayan ve PCNA'ya bağlanarak siklusu durduran GADD45 genini ve programlı hücre ölümü için apoptozu sağlayan bax ve bcl-2 genlerini içerir (1,18-20). Bu mekanizmalarla hasarlı hücrenin G1 fazında durup, S fazına geçememesi nedeniyle, DNA hasarı olan hücrede ya onarım sağlanır yada hücre apoptoza gider (1,18-21). P53 proteininin kısa ömürlü olmasđ nedeniyle, normal hücrelerde konsantrasyonu düşüktür (1). Normal p53 proteini, mdm-2 tarafından bağlanarak inaktive edilir (21,22).

DNA replikasyonu, p53 geninin mutasyona uğradığı veya normal p53 geninin sellüler onkogen mdm-2 yada viral onkoproteinlerle inaktive olduğu durumlarda devam eder (21,22). Mutant p53 proteini, yarılanma ömrü birkaç saate ulaşan stabil bir protein haline dönüşerek, süpresör fonksiyonunu kaybeder. Yarılanma ömrünün uzun olması, immünohistokimyasal olarak p53 proteininin belirlenmesini kolaylaştırır (1,18,19,21,23,24,29-32). Genetik değişikliklerin en sık olanı, bir alleldeki missense mutasyondur. Mutant p53 proteini, DNA bölgesindeki mutasyonlar p53 fonksiyonunu etkilediğinden, DNA'ya bağlanamaz (1,24,25). Ayrıca mutant p53 geni, mdm-2 gen aktivasyonunu sağlayamadığı için p53 birikir (25). Hücreler DNA'yı replike etmeye çalışırken, mutasyonlara ve kontrolsüz gelişmeye açıktır (1,21-26,31,32).

Malign neoplazmlar, kanserlerin %50-55'inde bulunan somatik hücrelerdeki p53 gen değişiklikleri ile yakından ilişkilidir. Normal p53 alleli yönünden heterozigot olan insanlarda, kanser gelişimi görülmektedir (1,18,24-27). P53 mutasyonu, insanlarda kolon, over ve mesane kanserleri başta olmak üzere çeşitli organ tümörlerinde %50'nin üzerinde saptanmıştır. Histopatolojik olarak, benign hücrelerdeki p53 mutasyonu malign tümör gelişiminin habercisidir (1,18-21,25-29,31,32).

P53 mutasyonu olan tümörler, DNA hasarı yaparak p53 bağımlı apoptoz yolu ile etki gösterdikleri için, kemoterapi ve radyoterapiye daha dirençlidir (1,28,32).

3.12.2. Ki-67 antikor

Tümörlerde proliferasyon oranı genellikle mitoz sayısı ile belirlenir. Ancak 1978 yılında yapılan çalışmalarda, sistemik lupus eritematozuslu hastaların serumlarında, özellikle proliferen hücrelerde bulunan nükleer bir antijen ile reaksiyon veren bir otoantikor saptanmıştır. Ayrıca buna benzer bir antikor lösemili hastaların serumlarında da gösterilmiştir. 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları proliferen olan hücrelerde nükleer bir antijeni tanıyan fare monoklonal antikorunu üreterek bunu Ki-67 olarak adlandırmıştır (33). İlk geliştirildiği şekliyle immünofloresan yöntemle sadece frozen kesitlere uygulanabilen Ki-67 antikorunun, G0 fazı dışındaki hücre siklusunun G1,S,G2 ve mitoz fazlarının tümündeki proliferen olan hücreleri belirlediği gösterilmiştir (33-37).

Ki-67 antijeni, 10. kromozomda yer alan bir genin kodladığı, 345-395 kD molekül ağırlığında nonhiston bir proteindir. Hücre proliferasyonu sırasında, siklusun tüm basamaklarında bulunur ancak, G2M fazında en yüksek seviyededir.

Siklusun tüm fazlarında bulunması, tümör dokusundaki gelişme fraksiyonunun ölçülebilmesini sağlamaktadır (35,38,39).

Ki-67 ile belirlenen büyüme fraksiyonunun ortalama değeri ile malignitenin histopatolojik derecelendirmesi arasında önemli ilişki tesbit edilmiş olup, özellikle histopatolojik derece ile Ki-67 değerlerindeki değişiklikler önemli bulunmuştur. Ki-67 ile tesbit edilen büyüme fraksiyonu prognozun tesbiti ve tedavi protokolünün seçiminde yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Ki-67 ile tesbit edilen büyüme fraksiyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (34,35,38).

3.12.3. AgNOR

AgNOR boyama yöntemi, tümörlerin proliferatif aktivitesini ölçtüğü kabul edilen bir gümüşleme yöntemidir (40,41).

Nükleolar organize bölgeler (NOR) insanda 13,14,15,22 numaralı akrosentrik kromozomların kısa kollarında yer alan ve r-RNA'yı kodlayan rDNA segmentleridir. rDNA segmentleri ve bunların transkripsiyonunu sağlayan sistemler, hücrenin fonksiyonel ve proliferatif aktivitesini kontrol ederler (40,42-47).

AgNOR yöntemi ile boyanan, NOR'ların kendisi değil beraberlerinde bulunan RNA polimeraz 1, C23, B23 gibi nükleoler fosfoproteinlerdir. RNA polimeraz 1, rDNA ile transkripsiyon kompleksi oluşturur. C23 ve B23 ise bu kompleksin işlevini düzenlerler (39-41,47).

Kromozomlarda bulunan NOR'ların yoğunluğu ve morfolojisi hücrenin içinde bulunduğu siklus fazına göre değişir (44). Bunların rRNA'larının transkripsiyonel aktivitesinin göstergesi olduğu bilindiğinden sayı ve şekillerinin tümör patolojisinde önemi vardır. NOR'ların sayısı, hücrenin nükleolus sayısını bildirir. Nükleolus sayısı ise hücrenin proliferatif aktivitesine göre ve bulunduğu sıklusa göre değişiklik gösterir (44,45). Ancak nükleolus sayısı hiçbir zaman toplam NOR sayısına ulaşamaz. NOR'ların bir bölümü inaktiftir. Bu nedenle etrafında nükleol bulunmaz. Bir kısım NOR'lar birleşerek büyük nükleoller oluşturur. Yapılan AgNOR boya yöntemiyle benign ve malign tümörlerin ayrımının yapılabileceği ve bu tümörlerde NOR sayısında önemli farklar olduğu ileri sürülmüştür (44-46). Aktif rRNA gen segmentlerinde bulunan nonhiston yapıdaki nükleoler asidik fosfoproteinlerin karboksil grupları, gümüş iyonları ile reaksiyona girerek boyanmaktadırlar (5,41,43,44). NOR'lar bu boya ile siyah benekler halinde görülür ve sayılabilir hale gelir (5,40,41-47).

AgNOR yönteminde gümüş ile boyamayı sağlayan ve rDNA ile birlikte bulunan proteinlere “ Nükleolar Organizer Region Associated Proteins”, kısaca “NOR APs” veya “AgNOR proteinleri” denir.

AgNOR proteinlerinin genel olarak nonhiston yapısında asidik fosfoproteinler olduğu bilinmektedir (45,46,47).

Başlıca AgNOR proteinleri şunlardır:

1. 190 kilodaltonluk bir protein olan RNA polimeraz I
2. 110 kilodaltonluk, en önemli AgNOR proteini olan Nükleolin (C23)
3. 35 kilodaltonluk nükleolar fosfoprotein olan B23
4. 100 kilodaltonluk nükleolar fosfoprotein
5. 80 kilodaltonluk nükleolar fosfoprotein
6. 135 kilodaltonluk nükleolar fosfoprotein
7. 105 ve 116 kilodaltonluk nükleolar fosfoproteinler

Yapılan çalışmalara göre AgNOR proteinleri, rDNA gen bölgesinin veya daha geniş anlamıyla NOR’ların yapısal elemanlarındanır. Bu proteinlerin rDNA veya NOR’lar ile ne gibi bir bütünlük içinde olduğu araştırılmaktadır (48).

4-GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1994-2002 yılları arasında Renal hücreli karsinom tanısı alan nefrektomi materyalleri çalışmaya alındı. Toplam 54 olguya yeniden yapılan kesitler incelendi ve tanıları doğrulandı. Prognostik faktörler yeniden değerlendirildi.

Tüm olgular WHO'nun histopatolojik tiplendirmesine göre tiplendirildi. Furhman grade'leme sistemine göre derecelendirildi.

Ayrıca hazırlanan kesitlere avidin-biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal olarak Ki-67 ve P53 uygulandı. Bu uygulamalar için elde edilen 3 mikrometre kalınlığındaki kesitler deparafinize ve rehidrate edildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için 5 dakika %3 hidrojen peroksitte tutuldu. Daha sonra distile su ile yıkandı. pH 6'da 650 mw (mikrodalga)'da Sitrat buffer'da Ki-67 için üç defa 5 dakika, P53 için dört defa 5 dakika bekletildi. Kesitler 20 dakika %10 normal serum ile inkübe edildikten sonra oda ısısında p53 (Dako Corporation Carpinteria, CA 930/3 USA Code No: N1581) ve Ki-67 (Dako Corporation Carpinteria, CA 930/3 USA Code No: 1574) antikoları uygulandı. Ardından 0,01 M ve pH 7,4 olan PBS ile yıkanarak avidin-biotin peroksidaz ile inkübe edildi. AEC kromojen ile boyandı. Bütün kesitler Mayer Hematoksileni ile zıt boyanıp dehidrate edilerek Ultra Mount Medium ile kapatıldı.

Ki-67 için tonsil, P53 için ise kolon karsinomu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

AgNOR boyama için hazırlanan kesitler ise deparafinize ve rehidrate edildikten sonra kurutuldu. AgNOR çalışma çözeltisi aşağıdaki tarife göre hazırlandı.

- A) AgNO_3 10 gr
Bidistile su.....20 ml
B) Jelatin.....0.2 gr
Bidistile su.....10 ml
Derişik formik asit.....0.1 ml

AgNO_3 çözeltisi süzüldü. Jelatin çözeltisinin hazırlanmasında jelatinin homojen olarak çözülmesini sağlamak için solüsyon ısıtıldı. Çalışma çözeltisi hazırlanırken A çözeltisinden 2 ölçü, B çözeltisinden 1 ölçü alınarak karıştırıldı.

Boyamaya hazır olan kesitlerin yüzeyini tamamen örtecek şekilde AgNOR çalışma çözeltisi damlatılarak uygulandı. Boyama karanlık ortamda ve 25-30 C° arası bir ısıda gerçekleştirildi. Boyama süresi genel olarak 30 dakika idi. Boyama işlemi sonrası preparatlar deiyonize distile su ile yıkandı. %5 sodyum thiosülfattan

geçirilerek artefaktların giderilmesine çalışıldı. Artan yoğunlukta alkol serilerinden geçirilen preparatlar ksilolde temizlenip sentetik kapatma maddeleri ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyama uygulanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Doku kesitlerinden rastgele seçilen 5 büyük büyütme alanında toplam 1000 hücre sayılarak, Ki-67 ve p53 ile intranükleer boyama gösteren hücrelerinin yüzdesi belirlendi. %1-5 arasındaki boyanma grade I, %5-50 arasındaki boyanma grade II, %50'den fazla boyanma ise grade III olarak derecelendirildi.

AgNOR boyamada değerlendirme x1000 büyütme ile ışık mikroskopunda 100 hücre nükleusunda AgNOR benekcikleri sayılarak yapıldı. Nükleus başına düşen AgNOR sayısı, toplam sayının 100'e bölünmesi ile bulundu.

Çalışmamızdaki 54 olgu histopatolojik tiplerine göre ve Furhman nükleer derecesine göre gruplara ayrıldı (Tablo 5,6).

Tablo 5: Renal hücreli karsinom olgularının histopatolojik tipine göre istatistiksel grupları

İstatistiksel gruplar	Olgu sayısı
Şeffaf hücreli RCC	27
Granüler hücreli RCC	6
Kromofob hücreli RCC	6
İğsi hücreli RCC	9
Kistik RCC	6
Toplam	54

Tablo 6: Renal hücreli karsinom olgularının nükleer derecesine göre istatistiksel grupları

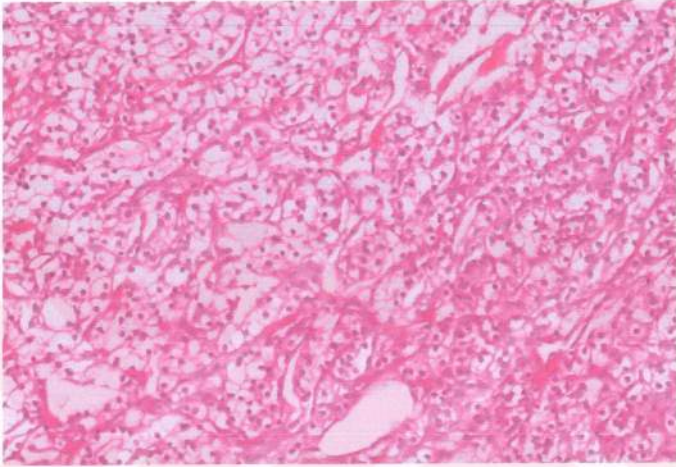
Tümör derecesi	Olgu sayısı
Derece I tümörler	6
Derece II tümörler	21
Derece III tümörler	17
Derece IV tümörler	10
Toplam	54

İstatistiksel değerlendirme bilgisayarda SPSS paket programı 10. kullanılarak yapıldı. Histopatolojik tipler kendi aralarında, tümör dereceleri ise kendi aralarında ayrı ayrı değerlendirildi. Her belirleyicinin, histopatolojik tipler ve nükleer dereceler arasındaki farkları tek yönlü varyans analizi ve post ANOVA testleri olan Tukey B ve Scheffe testleri ile değerlendirildi. Belirleyicilerin kendi aralarındaki ilişkiler ise Pearson-Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

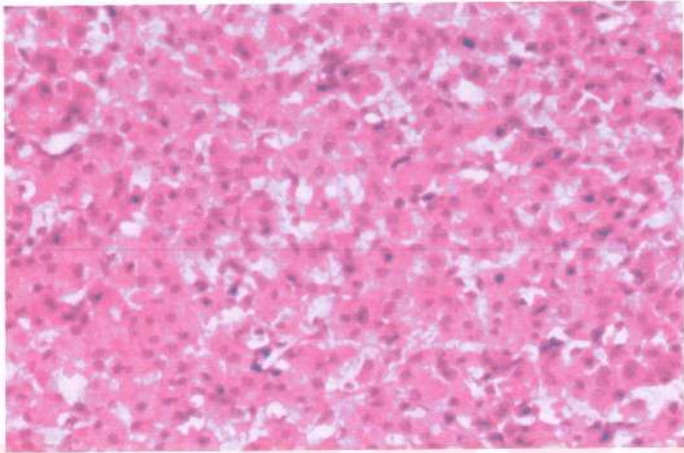


5- BULGULAR

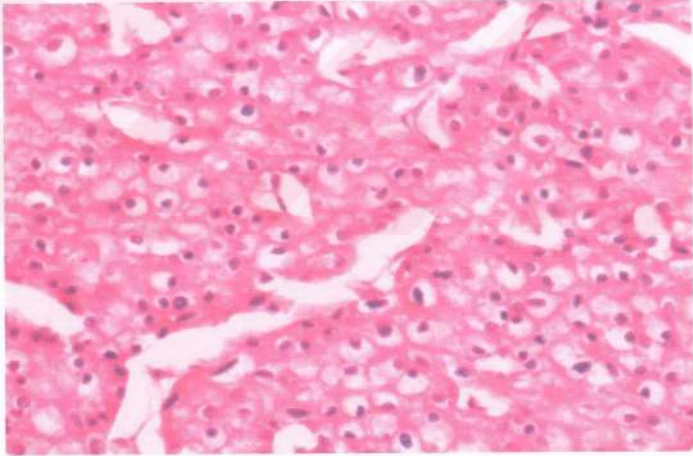
Histopatolojik olarak değerlendirilen RCC olgularından 27 tanesi şeffaf hücreli karsinom (şekil 1), 6 tanesi granüler hücreli RCC (şekil 2), 6 tanesi kromofob hücreli RCC (şekil 3), 9 tanesi iğsi hücreli RCC (şekil 4) ve 6 tanesi ise kistik RCC (şekil 5) olarak sınıflandı.



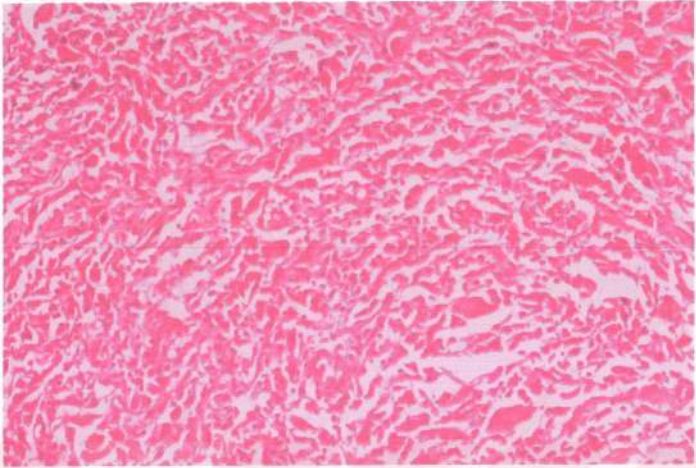
şekil 1: şeffaf hücreli karsinomun histolojik görüntüsü (HE x100)



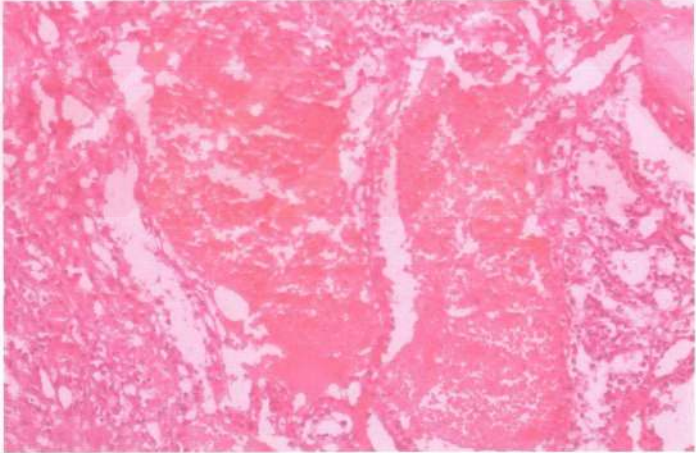
Şekil 2: Granüler hücreli karsinomun histolojik görüntüsü (HEx200)



Şekil 3: Kromofob hücreli karsinomun histolojik görüntüsü (HEx200)



Şekil 4: İgşi hücreli karsinomun histolojik görüntüsü (HEx100)



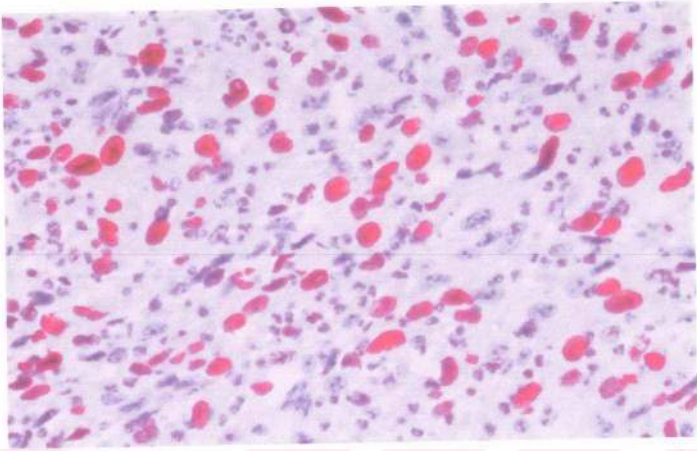
Şekil 5: Kistik renal hücreli karsinomun histolojik görüntüsü (HEx100)

İmmünohistokimyasal yöntemle anti P53 antikoruna ile boyanma tümör hücrelerinin nükleuslarında görülmüş olup değerlendirmede boyanma yoğunluğu ve bazı hücrelerde görülen sitoplazmik boyanmalar dikkate alınmadı. Histopatolojik tiplerde P53 pozitiflik oranları, Grup1 tümörlerde %2.5, Grup 2 tümörlerde %1.66, Grup 3 tümörlerde %2.8, Grup 4 tümörlerde %24 (Şekil 6), Grup 5 tümörlerde %3 olup tümörün histolojik tipleri arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7: Histopatolojik tiplere göre p53 pozitifliği

Histopatolojik tipler	P53 pozitifliği (%)
Şeffaf hücreli karsinom (Grup 1)	2.5 ± 1.5
Granüler hücreli karsinom (Grup 2)	1.66 ± 0.9
Kromofob hücreli karsinom (Grup 3)	2.8 ± 1.4
İğsi hücreli karsinom (Grup 4)	24 ± 9.8
Kistik renal hücreli karsinom (Grup 5)	3 ± 3.2
Gruplar arası istatistiksel anlamlılık	Grup1-4 P<0.001 Grup2-4 P<0.01 Grup 3-4 P<0.01 Grup4-5 P<0.01

Grup 1 ile grup 4 (p<0.001), grup 2 ile grup 4 (P<0.01), grup 3 ile grup 4 (P<0.01) ve grup 4 ile grup 5 (P<0.01) arasında p53 pozitifliği arasında anlamlı bir fark gözlenirken, diğer histopatolojik tipler arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi.



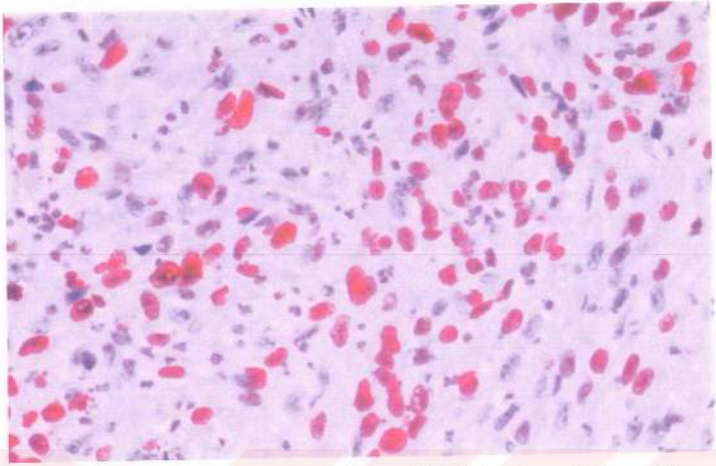
Şekil 6: İğsi hücreli RCC'de P53 pozitifliği (immünperoksidazx 200)

Tümörün nükleer derecesine göre ayrılan istatistiksel gruplarda ise p53 pozitiflik oranları, Grup 6 tümörlerde %8.5, Grup 7 tümörlerde %2, Grup 8 tümörlerde %10, Grup 9 tümörlerde %9.4 (Şekil 7) olarak belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8:Nükleer derecelerine göre p53 pozitifliği

Nükleer derece	P53 pozitifliği (%)
Derece I tümörler (Grup 6)	8.5 $\pm$ 3.6
Derece II tümörler (Grup 7)	2 $\pm$ 1.5
Derece III tümörler (Grup 8)	10 $\pm$ 7
Derece IV tümörler (Grup 9)	9.4 $\pm$ 4.1
P	NS

Ancak nükleer derecelerine göre tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.



Şekil 7: Derece 4 tümörlerde P53 pozitifliği (immünperoksidazx200)

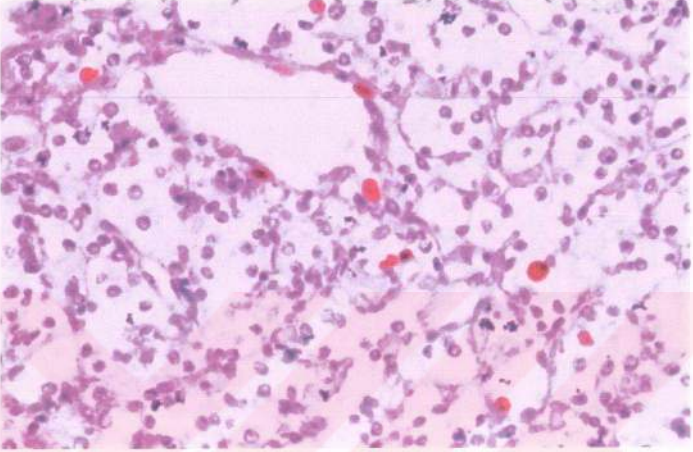
Ki-67 immünboyanma, tümör hücrelerinin nükleuslarına sınırlı olup hücreler arasında boyanma farklılıkları görüldü. Bazı nükleuslarda homojen ve kuvvetli boyanma görülürken bazılarında da zayıf ve granüler boyanma gözlemlendi. Her iki boyanma şekli de pozitif olarak kabul edildi.

Ki-67 proliferasyon indeksi (PI) Grup 1 tümörlerde %4.55 (Şekil 8), Grup 2 tümörlerde %3.33, Grup 3 tümörlerde %3.66, Grup 4 tümörlerde %28.7 (Şekil 9), Grup 5 tümörlerde %0.3 olarak belirlendi ve Ki-67 PI'nin renal hücreli karsinomlarda histopatolojik tiplere göre değişiklikler gösterdiği dikkati çekti (Tablo 9).

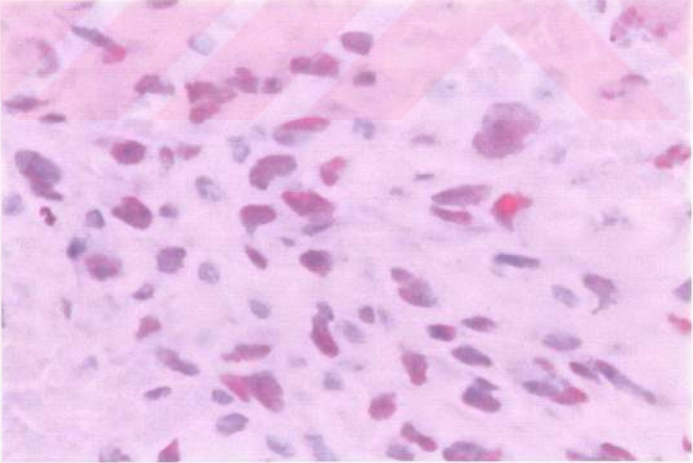
Tablo 9: Histopatolojik tiplerine göre Ki-67 PI (%)

Histopatolojik tipler	Ki-67 PI (%)
Şeffaf hücreli karsinom	4.55 ± 2.3
Granüler hücreli karsinom	3.33 ± 1.1
Kromofob hücreli karsinom	3.66 ± 1.9
İğsi hücreli karsinom	28.7 ± 8.1
Kistik renal hücreli karsinom	0.3 ± 0.1
P	Grup 1-4 P<0.001 Grup 2-4 P<0.01 Grup 3-4 P<0.01 Grup 4-5 P<0.01

Grup 1 ile grup 4 ($P<0.001$), grup 2 ile grup 4 ($P<0.01$), grup3 ile grup 4 ($P<0.001$) ve grup 4 ile grup 5 ($P<0.001$) arasında Ki-67 PI açısından anlamlı bir farklılık bulundu. Diğer gruplar arasında bulgular benzerdi.



Şekil 8: Şeffaf hücreli karsinomda Ki-67 pozitifliği (immünperoksidazx200)



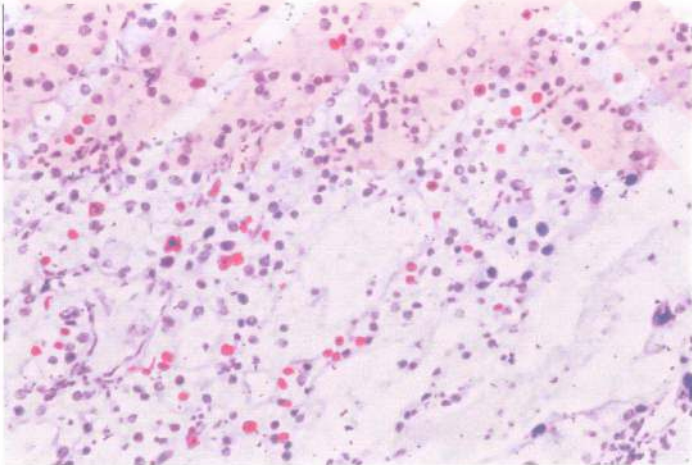
Şekil 9: İğsi hücreli RCC'de Ki-67 pozitifliği (immünperoksidazx400)

Nükleer derecesine göre ayrılan gruplarda Ki-67 PI Grup 6 tümörlerde %5.33 (Şekil 10), Grup 7 tümörlerde %4.8, Grup 8 tümörlerde %4, Grup 9 tümörlerde ise %20.7 olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Nükleer derecelerine göre Ki-67 PI (%)

Nükleer derece	Ki-67 PI (%)
Derece I tümörler	5.33 $\pm$ 2.6
Derece II tümörler	4.8 $\pm$ 2.2
Derece III tümörler	4 $\pm$ 3.9
Derece IV tümörler	20.7 $\pm$ 11.5
P	Grup 6-9 P<0.05 Grup 7-9 P<0.001 Grup 8-9 P<0.01

Grup 6 ile grup 9 (P<0.05), grup 7 ile grup 9 (P<0.001), grup 8 ile grup 9 (P<0.01) arasında Ki-67 PI anlamlı farklılık göstermekteydi. Ancak diğer gruplar arasındaki fark anlamsızdı.



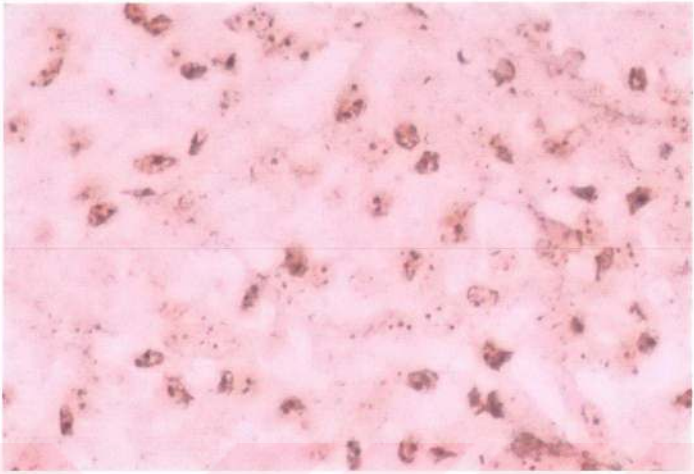
Şekil 10: Derece 1 tümörlerde Ki-67 pozitifliği (immünoperoksidaz x 100)

Nükleuslarında AgNOR benekçikleri bulunan 100 hücre sayılarak ortalamaları alındı. Histopatolojik tiplere göre incelendiğinde Grup 1 tümörlerde AgNOR sayısı 5.18, Grup 2 tümörlerde 3.47, Grup 3 tümörlerde 6.63, Grup 4 tümörlerde 16.86 (Şekil 11) ve Grup 5 tümörlerde 5.68 olarak belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11: Histopatolojik tiplerine göre ortalama AgNOR sayısı.

Histopatolojik tipler	Ortalama AgNOR sayısı
Şeffaf hücreli karsinom	5.18 ± 1.77
Granüler hücreli karsinom	3.47 ± 2.35
Kromofob hücreli karsinom	6.63 ± 1.87
İğsi hücreli karsinom	16.86 ± 2.28
Kistik renal hücreli karsinom	5.68 ± 2.74
P	Grup 1-4 P<0.001 Grup 2-3 P<0.05 Grup 2-4 P<0.001 Grup 3-4 P<0.001 Grup 4-5 P<0.001

Tümör tiplerine göre farklılık gösteren AgNOR sayıları, istatistiksel olarak gruplar arasında benzer olarak bulundu. Grup 1 ile Grup 4 (P<0.001), Grup 2 ile Grup 3 (P<0.05), Grup 2 ile Grup 4 (P<0.001) ve Grup 3 ile Grup 4 (P<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken, Grup 4 ile Grup 5 (P<0.001) arasında anlamlı bir azalma belirlendi.



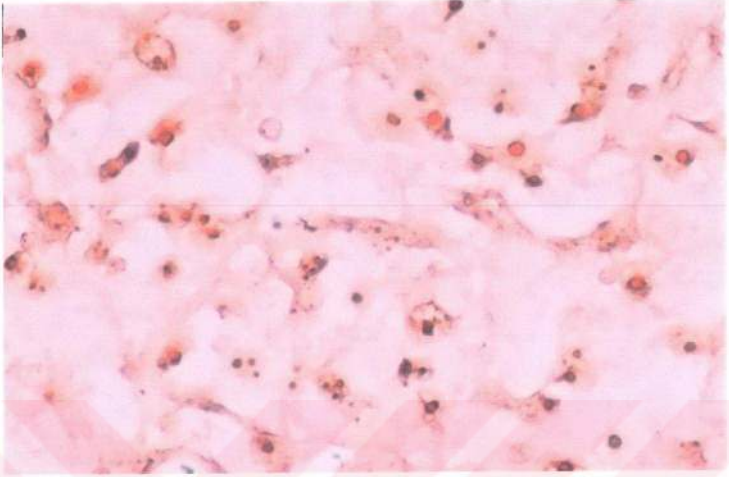
Şekil 11: İğsi hücreli RCC’de AgNOR benekçikleri (AgNORx1000)

Nükleer derecelerine göre incelendiğinde ortalama AgNOR sayısı Grup 6 tümörlerde 5.52, Grup 7 tümörlerde 4.87, Grup 8 tümörlerde 7.68, Grup 9 tümörlerde 12.14 (Şekil 12) olarak bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: Nükleer derecesine göre ortalama AgNOR sayısı

Nükleer derece	Ortalama AgNOR sayısı
Derece I tümörler	5.52 ± 0.5
Derece II tümörler	4.87 ± 1.8
Derece III tümörler	7.68 ± 4.5
Derece IV tümörler	12.14 ± 5.68
P	Grup 6-9 P<0.05 Grup 7-8 P<0.05 Grup 7-9 P<0.001

Ortalama AgNOR sayısının, nükleer derece arttıkça artış gösterdiği belirlendi. Grup 6 ile grup 9 (P<0.05), grup 7 ile grup 8 (P<0.05) ve grup 7 ile grup 9 (P<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü.



Şekil 12: Derece 4 tümörlerde AgNOR benekçikleri (AgNORx1000)

Histopatolojik tipler ile prognostik faktörler arasındaki ilişkiye bakıldığında (tablo 13), grup 1 ile grup 3 ($P<0.05$) ve grup 1 ile grup 4 ($P<0.01$) arasında tümör çapında anlamlı bir artış gözlenirken, diğer gruplar arasında tüm prognostik parametrelerde bulgular anlamlı değildi.

Tablo 13: Histopatolojik tipler ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.

Prognostik faktörler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Toplam	P
Tümör çapı	6.7 $\pm$ 2.38 *	7.8 $\pm$ 2. 6	9.83 $\pm$ 3. 7	10.1 $\pm$ 3.6 **	8.3 $\pm$ 4.8	42.7 $\pm$ 1 7	* Grup1-3 P<0.05 ** Grup1-4 P<0.01
Kapsül invazyonu	0.4 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0. 5	0.5 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 2.5	NS
Damar invazyonu	0.07 $\pm$ 0.2 6	0.2 $\pm$ 0. 4	0.3 $\pm$ 0.5	0.1 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.4	0.87 $\pm$ 1. 96	NS
Sürrenal invazyonu	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0.2 $\pm$ 0.4	0.1 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 1.2	NS
Üreter invazyonu	0.07 $\pm$ 0.3	0 $\pm$ 0	0.2 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.4	0.77 $\pm$ 1. 6	NS
Lenfatik invazyonu	0.04 $\pm$ 0.2	0 $\pm$ 0	0.2 $\pm$ 0.4	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0.24 $\pm$ 0. 6	NS

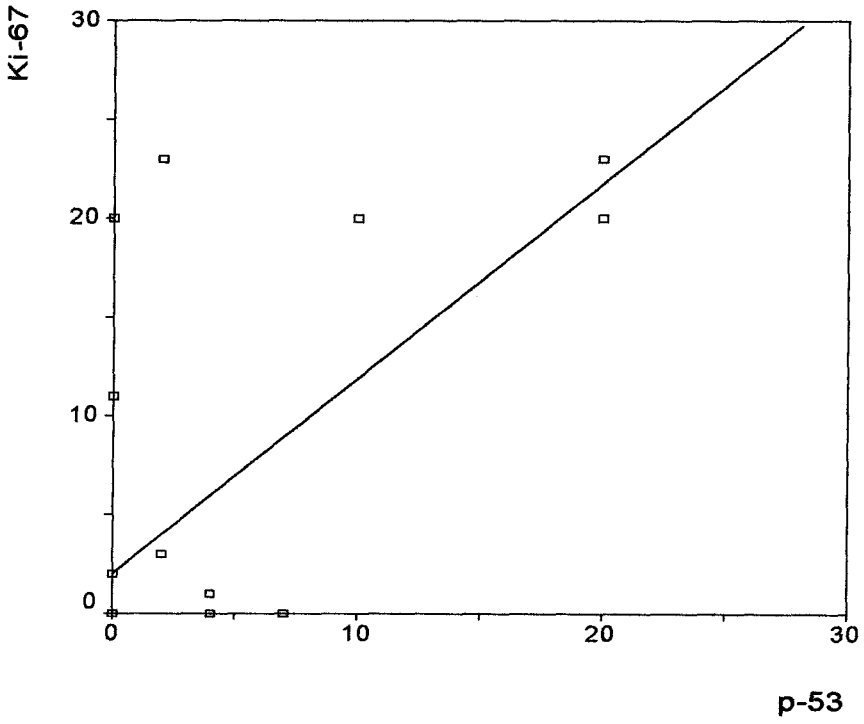
Nükleer derecelerine göre ayrılan gruplarda, prognostik faktörlerin istatistiksel ilişkisine bakıldığında (Tablo 14), grup 6 ile grup 7 (P<0.01), grup 7 ile grup 8 (P<0.05) ve grup 7 ile grup 9 (p<0.01) arasında tümör çapında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.

Tablo 14: Nükleer dereceler ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.

Prognostik faktörler	Grup 6	Grup 7	Grup 8	Grup 9	Toplam	P
Tümör çapı	9 ± 1.9	6.4 ± 2	8.4 ± 3.5	10.3 ± 4	34.1 ± 11.4	* Grup 6-7 P<0.05 ** Grup 7-8 P<0.01
Kapsül invazyonu	1 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.6 ± 0.5	2.5 ± 1.9	NS
Damar invazyonu	0 ± 0	0.04 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.34 ± 0.9	NS
Sürrrenal invazyonu	0 ± 0	0 ± 0	0.05 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.25 ± 0.6	NS
Üreter invazyonu	0 ± 0	0.04 ± 0.2	0.1 ± 0.3	0.4 ± 0.5	0.54 ± 1	NS
Lenfatik invazyonu	0.16 ± 0.4	0 ± 0	0 ± 0	0.1 ± 0.3	0.26 ± 0.7	

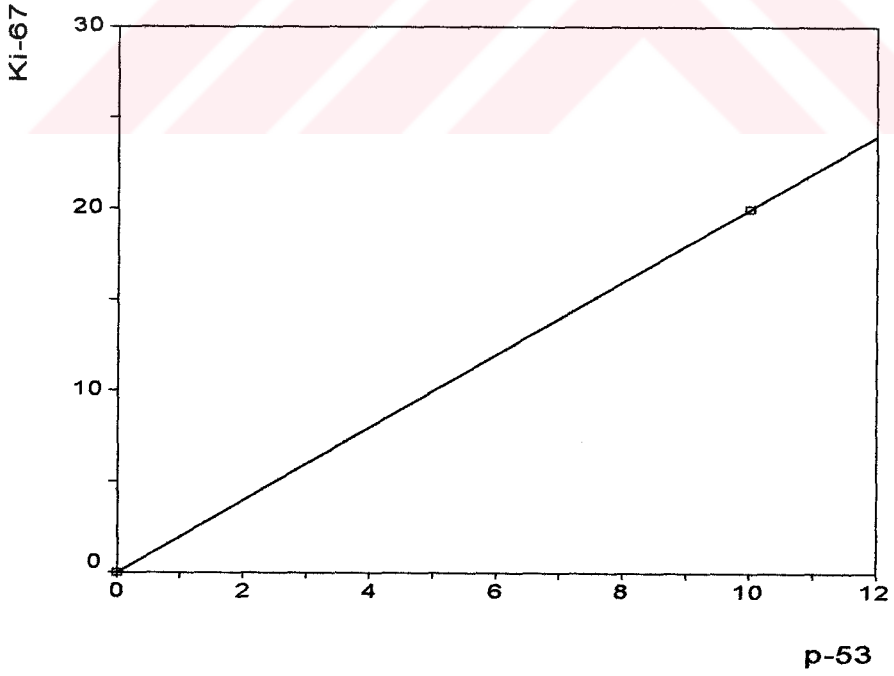
Grup 1 (r=0.657), grup 2 (r=1), grup 5 (r=0.707), grup 6 (r=0.991), grup 7 (r=0.744) ve grup 8 (r=0.866) tümörlerde Ki-67 PI ile p53 pozitifliği arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü (Şekil 13-18).

Grup 5 (r=0.591), grup 6 (r=0.541) ve grup 8 (r=0.660) tümörlerde Ki-67 ile AgNOR sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlendi (Şekil 19-21). Ancak hiçbir grupta p53 pozitifliği ile AgNOR sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.



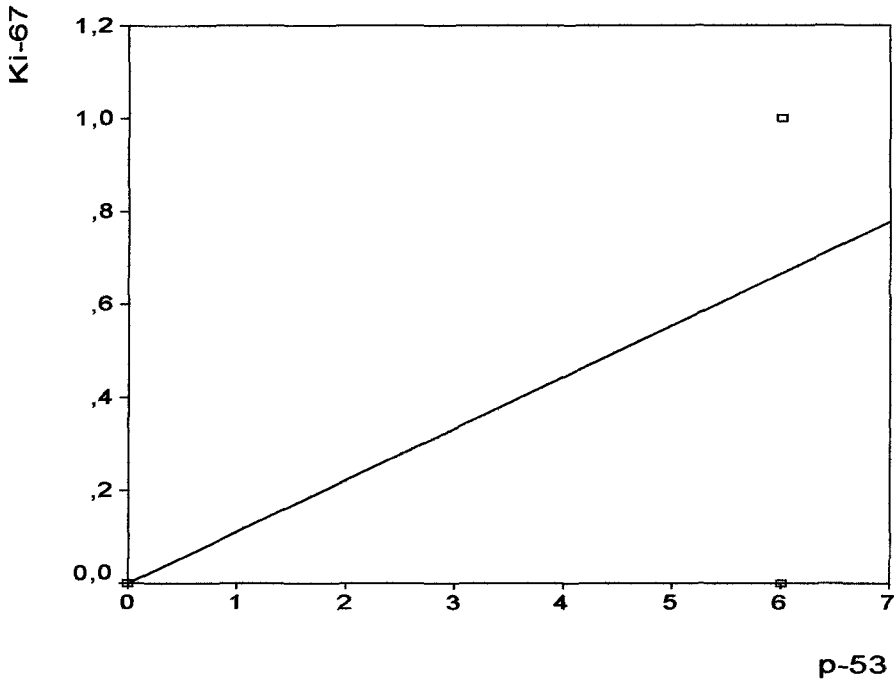
Grup1 Ki-67-p53 $r:0.657$ $p<0.001$

Şekil 13: Şeffaf hücreli karsinomlarda Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.57$)



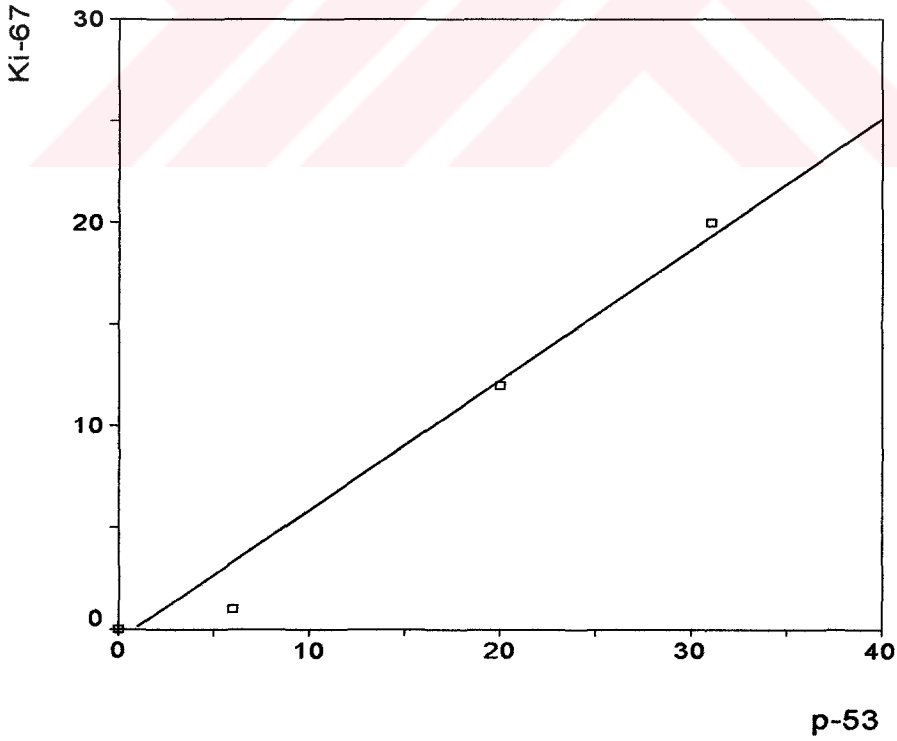
Grup 2 Ki-67-p53 $r:1$ $p<0.001$

Şekil 14: Granüler hücreli karsinomlarda Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=1$)



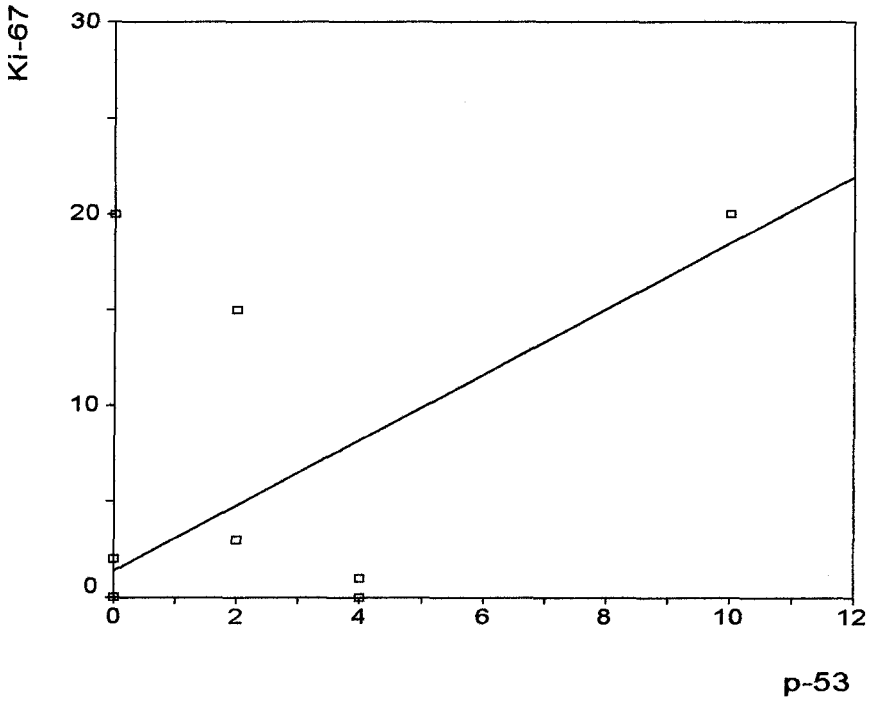
Grup 5 Ki-67-p53 $r:0,707$ $p<0.01$

Şekil 15: Kistik renal hücreli karsinomlarda Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.707$)



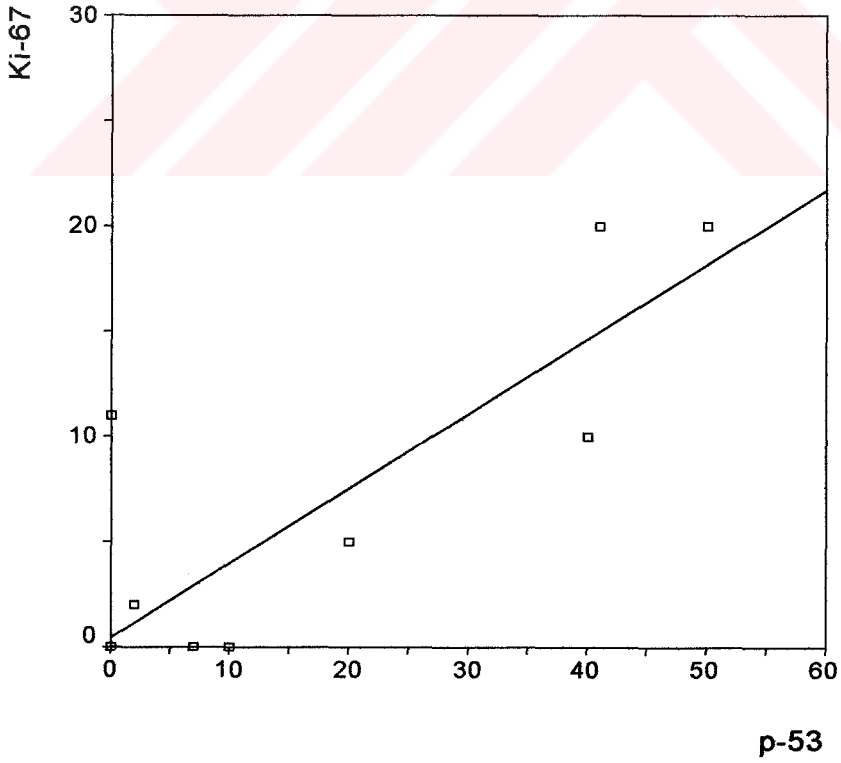
Grup 6 Ki-67-p53 $r:0,991$ $p<0.001$

Şekil 16: Derece I tümörlerde Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.991$)



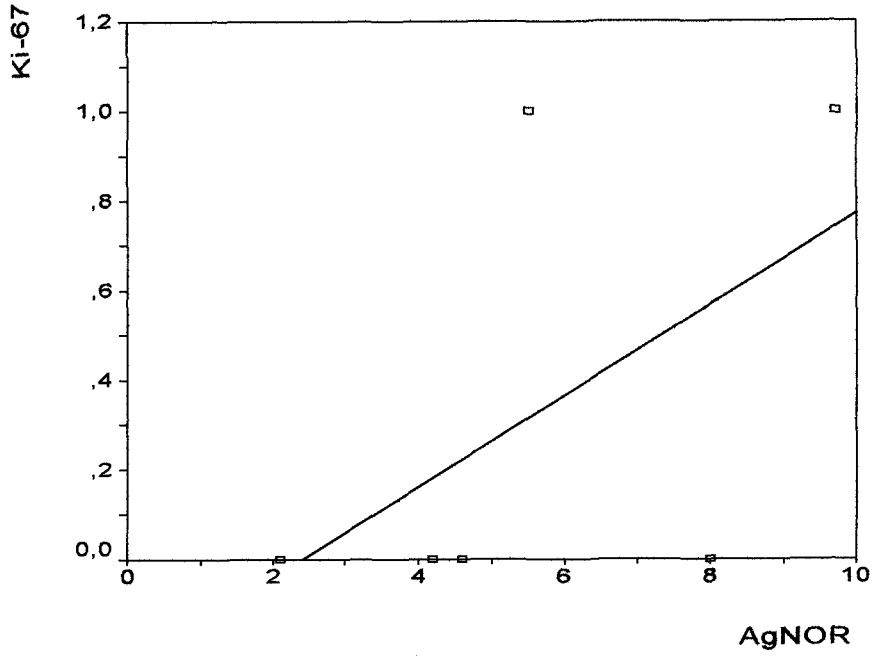
Grup 7 Ki-67-p53 $r:0,744$ $p<0.001$

Şekil 17: Derece II tümörlerde Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.744$)



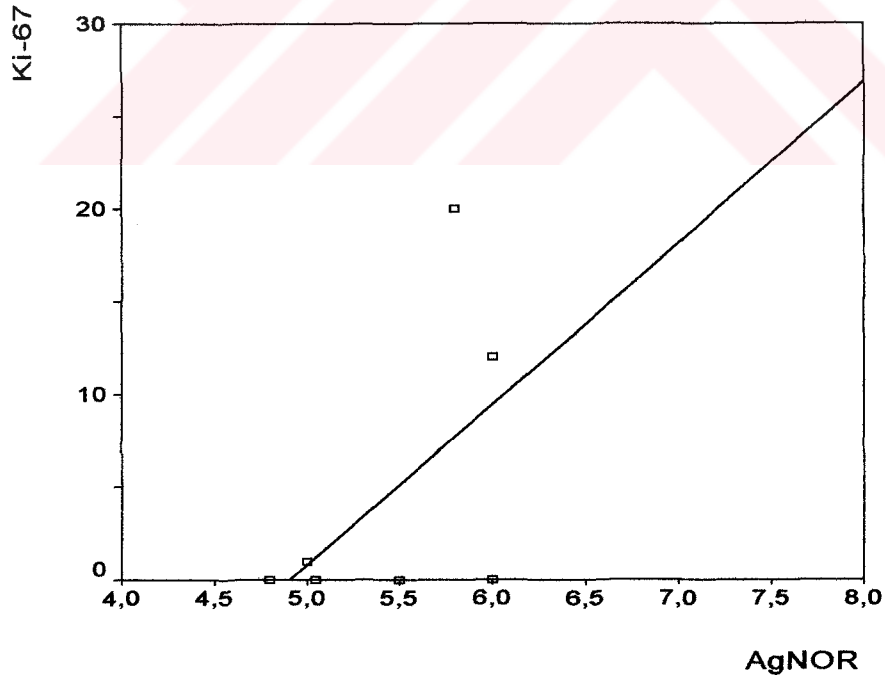
Grup 8 Ki-67-p53 $r:0,866$ $p<0.001$

Şekil 18: Derece III tümörlerde Ki-67-P53 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.866$)



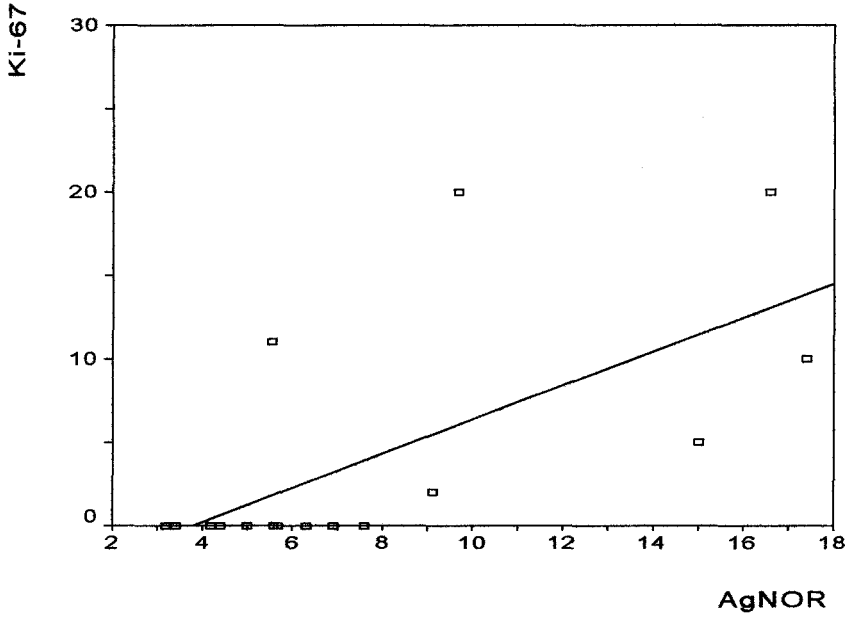
Grup 5 Ki-67- AgNOR $r:0,591$ $p<0,05$

Şekil 19: Kistik renal hücreli karsinomlarda Ki-67-AgNOR arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.591$)



Grup 6 Ki-67- AgNOR $r:0,541$ $p<0,05$

Şekil 20: Derece I tümörlerde Ki-67-AgNOR arasındaki ilişkiyi gösteren grafik ($r=0.541$)



Grup 8 Ki-67- AgNOR $r:0,660$ $p<0.01$

Şekil 21: Derece III tümörlerde Ki-67-AgNOR arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

6. TARTIŞMA

Yetişkinlerde görülen malign tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturan Renal hücreli karsinomlar (RCC), malign böbrek tümörleri içerisinde ilk sırayı alır (1,2). Genellikle 55-60 yaşlar arasında ve kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür (3).

RCC'u olan hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir. 5 yıllık yaşam süresi %50, 10 yıllık yaşam süresi ise %33'dür (2,4). Hastaların %40'ında rekürrens görülmektedir (4). Olguların %50'sinde erken tanı konmasına rağmen, metastaz saptanmıştır (2). Amerika'da tümörden ölüm nedenleri arasında 14'üncü sıradadır. 2003 yılında 32 bin yeni olgu saptanmış ve bunların 12 bini aynı yıl içinde ölmüştür (39).

RCC'ların prognostik faktörleri Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından, 1997 yılında "tümörle ilişkili, hasta ile ilişkili ve tedavi ile ilişkili" olmak üzere üç gruba ayrıldı (14,15,16,17).

Tümör ile ilişkili faktörler evre, nükleer derece, histolojik tip, mikrovasküler invazyon gibi patolojik bulgular ile DNA içeriği, AgNOR, PCNA, P105, mitotik indeks, Ki-67, anjiyogenez, nükleer morfolometri, P53, Bcl-2 gibi biyomoleküler belirleyicilerden ibarettir (14-17).

Histolojik özellikler önemli prognostik parametrelerdir. Sitoplazmik özellikler, tümör paterni, hemoraji, tümör ile ilişkili inflamasyon, kalsifikasyon derecesi ve fibrozis, RCC alt tiplerinde histolojik derecenin ve prognozun belirlenmesinde önemlidir (49).

Yapılan moleküler analizlerde, histolojik tipler arasında genetik farklılıklar olduğu ve bu nedenle de prognozlarının da farklılık gösterdiği ileri sürülmüştür (50). Tümör alt tipleri farklı yerlere metastaz yaparlar (49).

Kromofob hücreli karsinomlar genetik olarak onkositomaya benzer. Prognozu en iyi olan RCC tipidir. 5 yıllık survi %100'dür (14). Moch ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmada, kromofob hücreli karsinomun diğer tüm RCC tiplerinden daha iyi bir prognoza sahip olduğunu belirlediler.

İğsi hücreli karsinom ise yüksek dereceli bir tümördür. Prognozu çok kötüdür ve hastalar genellikle bir yıl içinde ölürlər (14). Bostwick ve arkadaşları (51), iğsi hücreli karsinomun aslında diğer tip RCC'lerden transforme olduğunu ayrıca RCC tiplerinin dediferansiyasyonu sonucu oluştuklarını ileri sürdüler. Moch ve arkadaşları

(49), sarkomatoid değişikliklerin yüksek dereceli tüm RCC tiplerinde görüldüğünü ve bu tümörlerin prognozunun düşük dereceli tiplerinden daha kötü olduğunu buldular.

Nükleer derece, RCC'li hastalarda temel prognostik belirleyicilerden biridir. Girgin ve arkadaşları (28), yaptıkları çalışmada, derece 1-2 ile derece 3-4 tümörlerin prognozları arasında önemli farklar olduğunu belirlediler. Bu çalışmaya göre, derece 1-2 tümörlerde ortalama yaşam süresi 76.62 ay iken derece 3-4 tümörlerde 51.58 aydır. Goldstein (55) de çalışmasında değişik derecedeki tümörlerin yaşam sürelerinin farklı olduğunu saptadı. Gelb ve arkadaşları (22), yüksek dereceli tümörlerde yaşam süresinin önemli derecede kısaldığını bildirdiler.

Tümörlerin gelişimi, proliferasyon ve hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır (1,2,4,16-28). Proliferasyonun artması yada hücre ölümünün azalması, tümörün büyümesi ve prognozu açısından önemlidir (16-28,49-54).

Ki-67 antijeni, 10. kromozomda yer alan bir genin kodladığı, 345-395 kD molekül ağırlığında nonhiston bir proteindir. Hücre proliferasyonu sırasında, siklusun tüm basamaklarında bulunur ancak, G2M fazında en yüksek seviyededir. Siklusun tüm fazlarında bulunması, tümör dokusundaki gelişme fraksiyonunun ölçülebilmesini sağlamaktadır (2,4,22,27,35,38,39,45).

Ki-67 ile tesbit edilen büyüme fraksiyonunun ortalama değeri ile malignitenin histopatolojik derecelendirmesi arasında önemli ilişki saptanmış olup, özellikle histopatolojik derece ile Ki-67 değerlerindeki değişiklikler önemli bulunmuştur. Ki-67 ile belirlenen büyüme fraksiyonu prognozın saptanması ve tedavi protokolünün seçiminde yardımcı olmaktadır. Ayrıca RCC'nin alt tipleri arasında da proliferasyonun, dolayısı ile de Ki-67 proliferasyon indeksinin (PI) farklılık gösterdiği dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalarda, Ki-67 ile belirlenen büyüme fraksiyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (34,35,38,45,52-57).

Geniş serilerde yapılan çalışmalarda Ki-67 PI'nin tümör derecesi ile belirgin bir korelasyon gösterdiği ve tümör derecesi arttıkça Ki-67 PI'nin de artış gösterdiği belirlenmiştir (4,25,27,45).

1993 yılında Reise ve arkadaşları (58) 58 tane lenf düğümü metastazı olmayan RCC olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada, Ki-67 PI ile tümör derecesi arasında doğru bir korelasyon bulduklarını bildirdiler. Tannapfel ve arkadaşları (57), 87 RCC

olgusu ile yaptıkları çalışmada tümör derecesi arttıkça ki-67 PI'nin artış gösterdiğini saptadılar.

Biz de çalışmamızda, nükleer derecesine göre ayrılan gruplarda Ki-67 PI'ni, derece 1 tümörlerde %5.33, derece 2 tümörlerde %4.8, derece 3 tümörlerde %4, derece 4 tümörlerde ise %20.7 olarak bulduk. Derece 1 ile derece 4 ($P<0.05$), derece 2 ile derece 4 ($P<0.001$), derece 3 ile derece 4 ($P<0.01$) arasında Ki-67 PI anlamlı farklılık göstermekteydi. Ancak diğer gruplar arasındaki fark anlamsızdı. Derece 4 tümörlerin PI'si diğer tüm derecelerden daha yüksekti.

Ki-67 PI, RCC'nin histolojik alt tipleri arasında da farklılık gösterir. Delahunt ve arkadaşlarına (45) göre şeffaf RCC ile papiller RCC'un Ki-67 PI farklıdır ve papiller RCC'da PI daha yüksektir. İğsi hücreli karsinomun Ki-67 PI'nin yüksek olduğunu bildiren yayınlar da vardır (17,22, 39,52-54).

Çalışmamızda Ki-67 PI şeffaf RCC'de %4.55, granüler RCC'de %3.33, kromofob RCC'de %3.66, iğsi hücreli karsinomda %28.7, kistik RCC'de %0.3 olarak belirlendi ve Ki-67 PI'nin renal hücreli karsinomlarda histopatolojik tiplere göre değişiklikler gösterdiği saptandı. İğsi RCC'nin PI'si ile diğer tip RCC'lerin PI'leri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktaydı ($P<0.001$). Diğer gruplar arasında bulgular benzerdi.

AgNOR boyama yöntemi, tümörlerin proliferatif aktivitesini ölçtüğü kabul edilen bir gümüşleme yöntemidir (40,41). Tümör patolojisinde ilk olarak 1986 yılında Ploton ve arkadaşlarının basit AgNOR boyama yöntemini geliştirmesi ile kullanılmaya başlandı (47).

Delahunt ve arkadaşları (59) 1989 ve 1993 yıllarında yaptıkları çalışmada ortalama AgNOR sayısı ile tümör derecesi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu belirlediler. Yapılan bir çok çalışmada da benzer sonuçlara varıldı (5,15,46,53,54,56,57).

Nükleer derecelerine göre incelendiğinde çalışmamızdaki olguların ortalama AgNOR sayısı derece 1 tümörlerde 5.52, derece 2 tümörlerde 4.87, derece 3 tümörlerde 7.68, derece 4 tümörlerde 12.14 olarak bulundu. Ortalama AgNOR sayısının, nükleer derece arttıkça artış gösterdiği, derece 1 ile derece 4 tümörler ($P<0.05$), derece 2 ile derece 3 tümörler ($P<0.05$) ve derece 2 ile derece 4 tümörler ($P<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi.

Literatürdeki az sayıda çalışmada, AgNOR sayısı ile RCC tiplerinden papiller RCC ve iğsi hücreli karsinom arasında bir ilişki olduğu, ortalama AgNOR sayısının bu tümörlerde daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (5,17,46).

Üzerinde çalıştığımız olgularda AgNOR sayısı şeffaf RCC'de 5.18, granüler RCC'de 3.47, kromofob RCC'de 6.63, iğsi hücreli karsinomda 16.86 ve kistik RCC'de 5.68 olarak bulundu. Tümör tiplerine göre farklılık gösteren AgNOR sayıları iğsi hücreli karsinomda belirgin olarak artış göstermekteydi ($p<0.001$).

P53 tümör süpressör geni hücre siklus kontrolünde, DNA onarımında ve apoptozda önemli rol oynar. RCC'da da p53 mutasyonu bulunmaktadır. Literatürde RCC vakalarında P53 pozitifliği %16-85 arasında bildirilmiştir (1, 15,18,21,23,24,29-32). RCC'larda Girgin ve arkadaşları %20 (28), Papadopoulos (1) ve arkadaşları %33 oranında p53 pozitifliği tespit etmişlerdir.

Mutant p53 pozitifliği ile tümörün nükleer derecesinin ilişkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (1,15,18,21,23,24,29-32). Uhlman ve arkadaşlarının (61) yaptıkları çalışmada, derece 1 ile derece 2 tümörlerde P53'e rastlanmazken, derece 3 tümörlerde %31, derece 4 tümörlerde %50 P53 pozitifliğine rastlanmıştır. Ancak bu iki parametre arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır (19).

Çalışmamızda derece 1 tümörlerde %8.5, derece 2 tümörlerde %2, derece 3 tümörlerde %10, derece 4 tümörlerde %9.4 oranında P53 pozitifliği belirlendi ancak nükleer derecelerine göre tümörler arasında istatistiksel bir fark izlenmedi.

RCC tipleri arasında da P53 pozitifliğinde farklılıklar vardır. Papiller RCC'de %43 oranında pozitiflik bulunmuş ancak nonpapiller tümör ile arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (22,24).

Gelb ve arkadaşlarının (22) 1997 yılında yaptıkları çalışmada, granüler hücreli karsinom ve kromofob hücreli karsinomlarda P53 pozitifliğinin şeffaf hücreli karsinomdan daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda P53 pozitifliği, şeffaf hücreli karsinomda %2.5, granüler hücreli karsinomda %1.66, kromofob hücreli karsinomda %2.8, iğsi hücreli karsinomda %24, kistik RCC'da ise %3 olup tümörün histolojik tipleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.01$). İğsi hücreli karsinomda diğer tiplere göre P53 pozitifliği belirgin olarak yüksek bulundu.

Literatürde hasta yaşı, tümör çapı, kapsül invazyonu, kan ve lenf damarı invazyonu, üreter invazyonu gibi parametreler ile tümör derece ve tipinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3,14,16,17,52). Ancak, yaptığımız

çalışmada tümör tipi ve derecesi ile bu parametrelerden sadece tümör çapının anlamlı bir ilişki gösterdiği belirlendi. Tümör çapı nükleer derece ve iğsi hücreli karsinom ile pozitif bir korelasyon göstermekteydi.

RCC'larda Ki-67 PI, ortalama AgNOR sayısı ve mutant P53 genini bir arada çalışan ve aralarındaki korelasyonu belirleyen literatürler de vardır (48,60).

Olumi ve arkadaşları (32), 43 RCC olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada P53 ve Ki-67 immünreaktivitesi arasında belirgin bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.

Bazı çalışmalarda RCC'larda AgNOR sayısı ve Ki-67 PI'si arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (47,54).

Çalışmamızda şeffaf hücreli karsinom ($r=0.657$), granüler hücreli karsinom ($r=1$), kistik RCC ($r=0.707$), derece 1 ($r=0.991$), derece 2 ($r=0.744$) ve derece 3 ($r=0.866$) tümörlerde Ki-67 PI ile P53 pozitifliği arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü. Kistik RCC ($r=0.591$), derece 1 ($r=0.541$) ve derece 3 ($r=0.660$) tümörlerde Ki-67 ile AgNOR sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlendi. Ancak hiçbir grupta P53 pozitifliği ile AgNOR sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda elde edilen veriler genel olarak değerlendirildiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Histopatolojik tiplerine göre ayrılan tümör gruplarında iğsi hücreli karsinomda P53, Ki-67 pozitifliği ve ortalama AgNOR sayısında diğer tümör tiplerine göre anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.
2. Nükleer derecesine göre ayrılan gruplarda Ki-67 pozitifliği ve ortalama AgNOR sayısında derece 4 tümörlerde artış izlenirken diğer derecelerde elde edilen fark anlamsızdır.
3. Nükleer derecesine göre ayrılan gruplarda P53 pozitifliği gruplar arasında anlamsızdır.
4. Nükleer derecesine ve histopatolojik tipine göre ayrılan tümör gruplarında tümör çapı dışında hiçbir prognostik parametrede anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Tümör çapı, derece 4 ve iğsi hücreli karsinomda istatistiksel olarak önemli oranda artış göstermiştir.
5. RCC'da prognostik faktörler olarak bilinen nükleer derece ve histopatolojik tipler ile Ki-67 pozitifliği ve ortalama AgNOR sayısı arasındaki ilişkinin

anlamalı bulunması, bu parametrelerin prognostik faktörler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

6. P53 pozitifliğinin, histopatolojik tipler arasında anlamalı, nükleer dereceler arasında anlamsız olması ve literatürlerde sonuçların farklılıklar göstermesi nedeniyle, bu parametrenin daha fazla çalışılması gerekmektedir. Ki-67 ve AgNOR'un ise bir çok klinik veri ile ilişkili çalışmalarla desteklendiği için daha güvenilir olarak prognozu belirlemede kullanılabilecekleri sonucuna varılmıştır.
7. Prognostik faktör olarak belirtilen parametrelerin, çalışmalar arasında farklılıklar göstermesi nedeniyle prognozu belirlemede güvenilirliklerinin yeterli olmadığına karar verilmiştir.



KAYNAKLAR:

1. 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;32:110-117.
2. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Sprenger E, Wacker H.H. DNA Content and the Proliferation Marker Ki-67 as Prognostic Indicators in Renal Cell Carcinoma. Urol Int 1994;53:181-185.
3. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. Rosai J (editör). Ackerman's Surgical Pathology. Eighth Edition, St. Louis: Missouri: Mosby Year Book Inc, 1996: 1059-1184.
4. Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, Eskelinen M, Syrjänen K. Prognostic Value of Ki-67 Expression in Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 1997;31:350-355.
5. Shimazui T, Tomobe M, Hattori K, Uchida K, Akaza H, Koiso K. A Prognostic Significance Of Nucleolar Organizer Region (AgNOR) In Renal Cell Carcinoma. The Journal Of Urology 1995;154:1522-1526.
6. Sadler TW. Neoplasm of Embriyoloji; Başaklar C (çeviri editörü). Langman's Medikal Embriyoloji. 7. Baskı, Ankara: Palme yayıncılık, 1996.
7. Fahri Dere. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5. baskı, Adana. Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 957-971.
8. Reuter VE: Kidney. Sternberg SS (editör) Histology for Patologists. Second Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:829-834.
9. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. Aytekin Y (çeviri editörü). A Lange Medical Book. 7. baskı, İstanbul: Barış Kitapevi, 1993: 437-458.

10. Mostofi FK, Davis CJ (editors). Histological Typing of Kidney Tumours. Second Edition, New York. Springer- Verlag 1998.
11. Router V, Gaudin PB. Adult Renal Tumors. Sternberg SS (editör). Diagnostic Surgical Pathology, Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins. 1999: 1645-1700.
12. Cotran RS, Kumar V, Collins T (editors). Pathologic Basis of Disease. Sixth Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999: 1011-1081.
13. Bonsib SM. Non- Neoplastic Disease of The Kidney. Bostwick DG, Eble JN (editörler). Urologic Surgical Pathology. 1. Baskı, Canada: Mosby, 1997: 4-81.
14. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. EAU Update series. 2003; 1: 215-219.
15. De la Taille A, Buttyan R, Katz AE, McKiernan J, Burchardt M, Burchardt T, Chopin DK, Sawczuk IS. Biomarkers of renal cell carcinoma past and future considerations. Urologic Oncology. 2000; 5: 139-148.
16. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. Journal of surgical oncology. 1998; 68: 11-18.
17. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Seminars in diagnostic pathology. 1998;15: 68-76.
18. Tomita Y, Bilim V, Kawasaki T, Takahashi K, Okan İ, Magnusson KP, Wiman K. Frequent Expression of Bcl-2 in Renal Cell Carcinomas Carrying Wild-Type p53. Int. J. Cancer 1996;66: 322-325.

19. Sejima T, Miyagawa I. Expression of Bcl-2, p53 Oncoprotein and Proliferating Cell Nuclear Antigen in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 1999;35: 242-248.
20. 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. *Cancer* 1999; 85:1593-1598.
21. Vasavada PS, Novick AC, Williams B. P53, bcl-2 and Bax Expression in Renal Cell Carcinoma. *Urology* 1998; 1057-1061.
22. Gelb AB, Sudilovsky D, Wu DC, Weiss LM, Medeiros LJ. Appraisal of Intratumoral Microvessel Density, MIB-1 Score, DNA Content and p53 Protein Expression as Prognostic Indicators in Patients with Locally Confined Renal Cell Carcinoma. *American Cancer Society* 1997; 1768-1775.
23. Contractor H, Zariwala M, Bugert P, Zeisler J, Kovacs G. Mutation of the p53 Tumour Suppressor Gene Occurs Preferentially in the Chromophobe Type of Renal Cell Tumour. *Journal of Pathology* 1997; 181: 136-139.
24. Bot FJ, Godschalk JC, Krishnadth KK, Van Der Kwast T, Bosman FT. Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma: Immunohistochemical Detection of p53 Protein Versus Clinicopathological Parameters. *Int. J. Cancer* 1994; 57: 634-637.
25. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, Fietkau RJ, Kuhn R, Wittekind R. Incidence of Apoptosis, Cell Proliferation and p53 Expression in Renal Cell Carcinomas. *Anticancer Research* 1997; 17: 1155-1162.
26. Lejunberg B, Bozoky B, Kovacs G, Stattin P, Farrelly E, Nylander K, Landberg G. P53 Expression in Correlation to Clinical Outcome in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 15-20.

27. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard JY, Patard JJ, Manunta A, Moulinoux JP, Guille F, Ramee MP, Lobel B. Value of Immunohistochemical Ki-67 and p53 Determination as Predictive Factors of Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Urology* 2000; 55: 501-505.
28. Girgin C, Tahran H, Hekimgil M, Sezer A, Gürel G. P53 Mutations and Other Prognostic Factors of Renal Cell Carcinoma. *Urol Int* 2001; 66: 78-83.
29. Kinoshita Y, Shiratsuchi H, Tamiya S, Oshiro Y, Hachitanda Y, Oda Y, Suita S, Tsuneyoshi M. Mutation of the p53 Gene in Malignant Rhabdoid Tumors of Soft Tissue and the Kidney: Immunohistochemical and DNA Direct Sequencing Analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 351-358.
30. Attardi LD, Jacks T. The Role of p53 in Tumour Suppression: Lesson From Mouse Models. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999; 55: 48-63.
31. Freedman DA, Wu L, Levine AJ. Functions of the MDM2 Oncoprotein. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999; 55: 96-107.
32. Olumi AF, Weidner N, Presti JC. P53 Immunoreactivity Correlates With Ki-67 and bcl-2 Expression in Renal Cell Carcinoma. *Urologic Oncology* 2001; 6: 63-67.
33. Gerdes J, Schwab U, Lembe H, Stein H. Production of Mouse monoklonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20.
34. Key G, Becker MHG, Baron B, Duchrow M, Schluter C, Flad HD, Gerdes J. New Ki-67 equivalent murine monoklonal antibodies (MIB 1-3) generated against bacterially expressed parts of the Ki-67 cDNA containing three 62 base pair repetitive elements encoding for the Ki-67 epitope. *Lab Invest* 1993; 68: 629-636.

35. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, Brandt E, Flat HD. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol* 1991; 138: 867-873.
36. Gerdes J. An immunohistological method for estimating cell growth fractions in rapid histopathological diagnosis during surgery. *Int J Cancer* 1985; 35: 169-171.
37. Munakata S, Hendricks JB. Effect of fixation time and microwave oven heating time on retrieval of the Ki-67 antigen from paraffin-embedded tissue. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 1241-1246.
38. Tsuji M, Kojima K, Murakami Y, Kanayama H, Kagawa S. Prognostic value of Ki-67 antigen and p53 protein in urinary bladder cancer: Immunohistochemical analysis of radical cystectomy specimens. *Br J Urol* 1997; 79: 367-372.
39. Visapaa H, Bui M, Huang Y, Seligson D, Tsai H, Pantuck A, Robert F, Rao JY, Belldegrun A, Horvath S, Palotie A. Correlation of Ki-67 and gelsolin expression to clinical outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2003; 61: 845-850.
40. Di Stefano D, Mingazzini PL, Scuchi L, Donetti M, Marinozzi V. A Comparative study of histopathology, hormone receptors, peanut lectin binding, Ki-67 immunostaining and nucleolar organizer region associated proteins in human breast cancers. *Cancer* 1991; 67: 463-471.
41. Leek RD, Alison MR, Sarraf CE. Variation in the occurrence of silver staining nucleolar organizer regions (AgNOR) in non proliferating tissues. *J Pathol* 1991; 165:43-51.
42. Ofner D, Schmid KW. Standardized AgNOR analysis: Its usefulness in surgical oncology. *Histochem Cell Biol* 1996; 106: 193-196.

43. Canet V, Montmasson MP, Usson Y, Giroud F, Brugal G. Correlation between silver stained nucleolar organizer region area and cell cycle time. *Cytometry* 2001; 43: 110-116.
44. Dong H, Bertler C, Schneider E, Ritter MA. Assessment of cell proliferation by AgNOR scores and Ki-67 labeling indices and a comparison with potential doubling times. *Cytometry* 1997; 28: 280-288.
45. Delahunt B, Bethwaite P, Thornton A, Ribas JL. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling: Correlation with outcome. *Cancer* 1995; 75: 2714-2719.
46. Pich A, Valente G, Azzoni L, Stramignoni A. Argyrophilic nucleolar organizer region counts and Ki-67 score in human renal cell carcinoma. *Path. Res. Pract.* 1991; 187: 482-486.
47. Pich A, Chiusa L, Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. *Micron* 2000; 31: 133-141.
48. Williams MA, Kleinschmit JA, Krohne G. Argyrophilic nucleolar and nucleolar protein of *Xenopus laevis* oocytes identified by gel electrophoresis. *Exp Cell Res* 1982; 137: 341-351.
49. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 604-14.
50. Bugert P, Kovacs G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol* 1996; 149: 2081-8.
51. Bostwick D, Eble J, Denis L, Murphy G, Von Eschenbach A. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80: 973-1001.

52. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Leclercq NR, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European Urology*. 2003; 44: 226-232.
53. Gelb AB. Renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997; 80: 981-6.
54. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: Retrospective analysis of 675 cases. *European Urology*. 2002; 41: 190-198.
55. Goldstein NS. Grading of renal cell carcinoma. *Urol Clin Nort Am*. 1999; 26: 637-642.
56. François C et al. Improving accuracy in the grading of renal cell carcinoma by combining the quantitative description of chromatin pattern with the quantitative determination of cell kinetic parameters. *Cytometry*. 2000; 42: 18-26.
57. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, et al. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 164-71.
58. Reise WTW, Craptree WN, Allhoff EP, Werner M, Liedke S, Lenis G, et al. Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in non-metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1804-8.
59. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JL. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver- staining nucleolar organizer region numbers. *Journal of pathology*. 1993; 170: 471-477.
60. Yang AH, Wang TY, Liu HC. Comparative study of the prognostic value of nuclear grade and silver- binding nucleolar organizer region in renal cell carcinomas. *Journal of pathology*. 1992; 166: 157-161.

61. Ullman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppili D, Resnick JM, Fraley EE, Zhang G, Niehans GA. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1470-1475.



8. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra, 1990 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 1996 yılında mezun oldum. 2 yıl Kahramanmaraş'ın Elbistan ilçesinde, 3 yıl da Elazığ Devlet Hastanesinde pratisyen hekimlik yaptıktan sonra Tıpta Uzmanlık sınavını kazanarak 2001 yılı Ağustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında başladığım eğitime halen devam etmekteyim.

