



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PERİRENAL
YAĞ DOKUSU, RENAL SİNÜS VE RENAL VEN
İNVAZYONUNUN TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR İLİŞKİLİ
LİGAND (TRAIL) VE RESEPTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur Yusuf KOCABAŞ

Antalya, 2015



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PERİRENAL
YAĞ DOKUSU, RENAL SİNÜS VE RENAL VEN
İNVAZYONUNUN TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR İLİŞKİLİ
LİGAND (TRAIL) VE RESEPTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur Yusuf KOCABAŞ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. İ. Türker KÖKSAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Her zaman çalışmaktan onur ve gurur duyduğum Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi Üroloji ailesine,

Bugüne gelene kadar her zaman yanımda olan aileme,

Desteğini hiç esirgemeyen eşime ve

Hayatımıza renk katan canım oğluma

sonsuz sevgi ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Böbrek Tümörleri	6
2.3. Renal Hücreli Kanser	6
2.3.1. İnsidans	6
2.3.2. Kalıtsal böbrek hücreli kanser	6
2.3.3. Etiyoloji	9
2.3.4. Patoloji	11
2.3.5. Klinik	14
2.3.6. Evreleme	17
2.3.7. Prognoz	19
2.3.8. Kanser biyolojisi	20
2.3.9. Tedavi	22
2.4. Apoptoz	29
2.5. TRAIL	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	35
3.1. Dokuların elde edilmesi	35
3.2. İmmünohistokimyasal Protokol	35
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	36
3.4. İstatistiksel Yöntem	36
4. BULGULAR	37
5. SONUÇLAR	44
6. TARTIŞMA	45
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	51
8. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-İ	Anjiotensin Converting Enzim-Inhibitörü
AML	Anjiomyolipom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUA	American Urology Association
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA-IX	Karbonik Anhidraz 9
DcR	Decoy Receptor (Tuzak Reseptör)
DD	Death Domein
DED	Death Effector Domain
DISC	Death Inducing Signal Complex
DR	Death Receptor (Ölüm Reseptörü)
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FADD	Fas Associated Death Domain
FDA	Federal Drug Association
HIF	Hipoksi ile İndüklenen Faktör
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
MDR	Multi Drug Resistance
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NCI	National Cancer Institute
OPG	Osteoprotegrin
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
RHK	Renal Hücreli Karsinom
SWOG	Southwest Oncology Group
TNF	Tumor Nekroz Faktör
TNM	Tumör Lenf Nodu Metastaz
TRAIL	Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand
TRAIL-R	Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand Reseptörü
TF	Transkripsiyon Faktörü
VEBF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	Von Hippel Lindau

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ailesel renal hücreli kanser sendromları	7
2.2. Von Hippel Lindau sendromunun klinik belirtileri	7
2.3. Malignböbrek kanserlerin etyolojisi ve çevresel faktörler	10
2.4. RHK’de çekirdek derecesi için fuhrman sınıflama sistemi	11
2.5. RHK’in patolojik alt tipleri	12
2.6. RHK’in klinik olarak ortaya çıkış şekilleri	15
2.7. RHK ile ilişkili sendromların sıklığı	15
2.8. TNM evreleme sistemi (Yıllara göre)	18
2.9. RHK için uluslararası evreleme sistemi	19
2.10. Apoptozis başlatıcıları (Ekstresek yol)	31
2.11. Apoptozis başlatıcıları (İntrensek yol)	31
4.1. Hastaların özellikleri	38
4.2. TRAIL ve reseptörlerinin renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ doku tutulumu olanlar ile arasındaki ekspresyonu	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Böbreğin longitudinal kesiti	3
2.2. Böbreği saran yağ tabakası ve fasya	4
2.3. Böbrek (sol) venöz drenaj	5
2.4. Von Hippel Lindau (VHL) proteinin görevleri	8
2.5. Şeffaf hücreli RHK’de tedavide VHL yolağının hedeflenmesi	28
2.6. Apoptozis yolakları	30
2.7. TRAIL sinyal yolağı	33
4.1. TRAIL ve reseptörlerinin normal doku, renal ven trombüsü ve sinüs invazyonu olan tümöral dokularda ekspresyonu	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 54.000 RHK tanısı konulmakta olup bunlardan yaklaşık olarak 13.000 civarı kaybedilmektedir (1). Genel olarak yılda 100.000 kişiden 12'sine RHK tanısı konulmaktadır (2, 3). Özellikle 60-70 yaş arasında sık görülür (4). Görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığının artması ile insidansında geçmişe göre artış mevcuttur (5).

RHK vakalarının üçte birinde tanı anında metastazlar bulunmakta olup, lokalize olan RHK olgularının da %20-40 kadarında devam eden takiplerinde metastaz gelişmektedir (6,7). RHK kemoterapiye dirençli olan kanserlerin başında gelir (8). Bu direnç nedeni ile yapılan çalışmalar sonucunda VEBF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) yollarının daha iyi anlaşılması ile ileri evre hastalık için tedavi edici ajanların bulunmasına faydası olmuştur (8).

TRAIL proteini ilk defa 1995 ve 1996 yıllarında direkt olarak apoptotik sinyali başlatabilme özelliği olan protein olarak bulunmuştur (9). TRAIL 281 aminoasitten oluşan bir transmembran proteinidir ve kısa bir N terminal sitoplazmik domaine ve uzun bir C-terminal ekstraselüler reseptör bağlanan domainine sahiptir (10). TRAIL'in en önemli özelliği kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesi olup, normal hücrelerde apoptozu indükleyemez (11). TRAIL etkisini hücre yüzeyinde bulunan beş farklı reseptör aracılığı ile gerçekleştirir (11). Bu reseptörler TRAIL-R1/DR4 (Death Receptor), TRAIL-R2/DR5, TRAIL-R3/DcR1 (Decoy Receptor), TRAIL-R4/DcR2 ve osteoprotegrindir (OPG) (11). TRAIL-R1 ve TRAIL-R2'de ekstrensek apoptotik yolağın aktivasyonu için gerekli DD (death domain)'i mevcuttur (12).

Daha önce yapılan çalışmalarda renal sinüs invazyonun perinefritik yağ doku invazyonundan daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir (13).

Yine bir başka çalışmada renal sinüs invazyonu ve perinefritik yağ doku invazyonunun birlikte bulunmasının tek tek bulunmalarında göre kansere bağlı sağkalım açısından daha kötü etki gösterdikleri saptanmıştır (14).

TRAIL ve reseptörlerinin apoptozis mekanizmasındaki rolünün anlaşılmasından sonra kanser olgularında birçok çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada amaç renal sinüs, perirenal yağ dokusu ve renal ven invazyonu bulunan

hastalarda TRAIL ve reseptörlerinin dağılımını inceleyip; bunların histolojik alt tip, nükleer grade, patolojik evre, hasta yaşı gibi parametreler ile ilişkisini değerlendirerek prognoz açısından nasıl faydası olabileceğini değerlendirmektir.

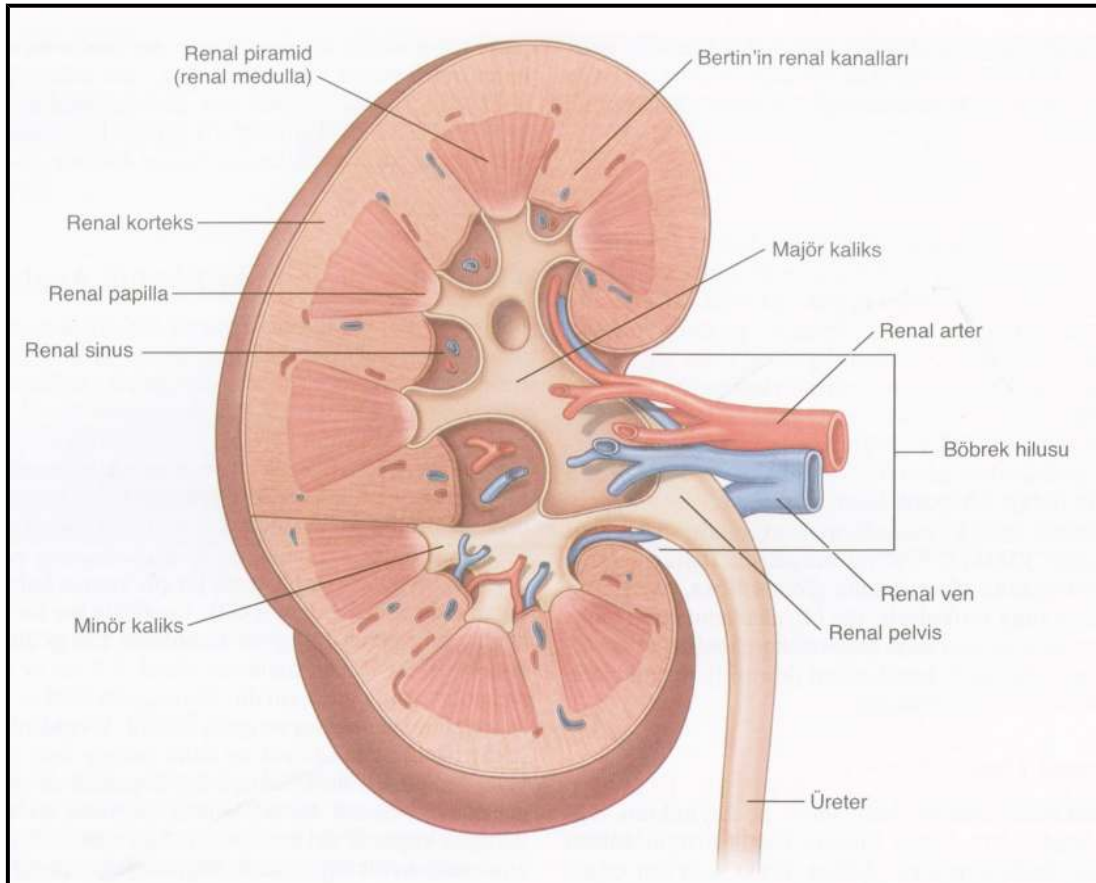


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Böbrekler dıştan – içe doğru; önde peritoneum, yanda fascia transversalis – corpus adiposum pararenale – fascia renalis – capsula adiposa (perirenal yağ tabakası) – capsula fibrosa ile sarılmıştır.

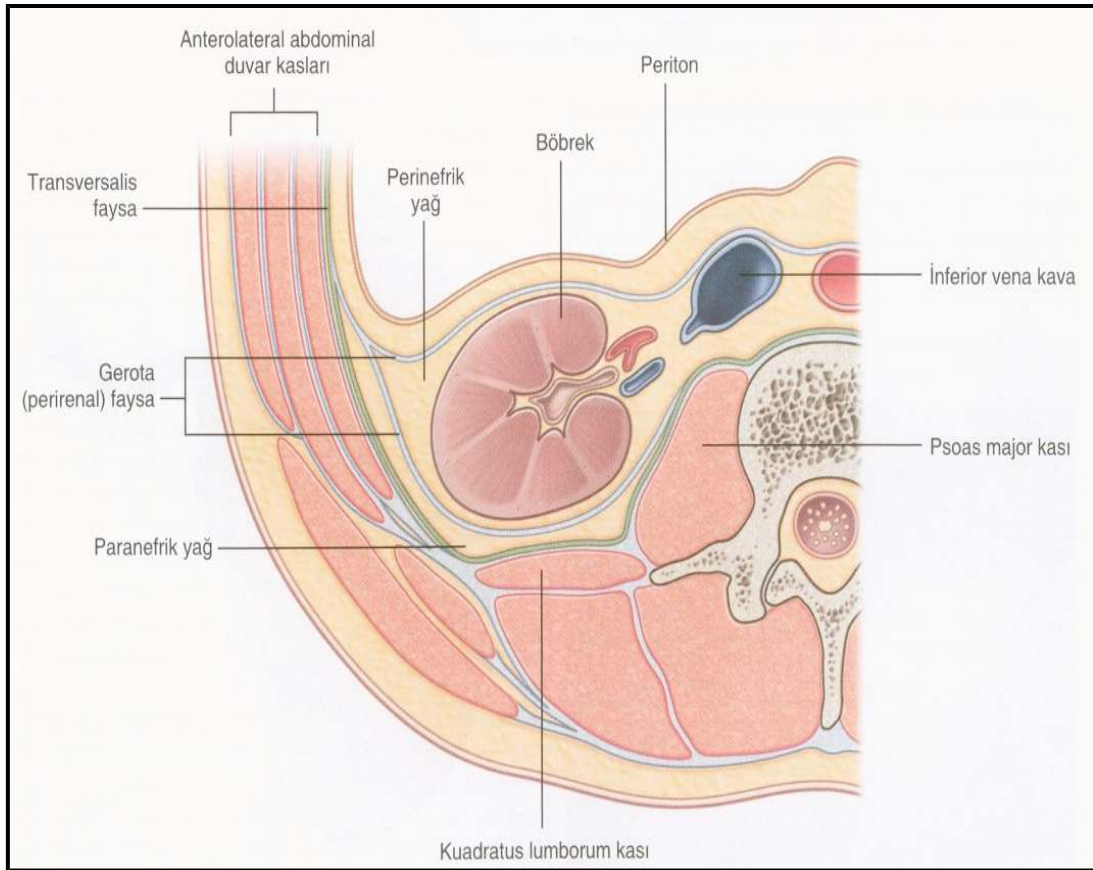
Gerota fasyası olarak da bilinen fascia renalis böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlardan biridir. Gerota fasyası böbreği superior, medial ve lateral olmak üzere üç kısımdan çevreler. Superior ve lateral kesimde gerota fasyası kapalı medialde ise ön ve arka yapraklar orta hatta birleşmek üzere uzanırlar. Gerota fasyası inferiorda kapalı değildir ve potansiyel bir boşluk bırakır. Özellikle böbreği yerinde tutması ve malignensilerin yayılımı açısından anatomik bir bariyer görevi görür.



Şekil 2.1. Böbreğin longitudinal kesiti (15).

Böbrek kesitlerine yapılan incelemede dışta korteks renalis, içte medulla renalis olmak üzere iki kısımdan oluşur. Renal medulla renal korteksin medulla bölümleri arasına giren ve Bertini kolonu olarak isimlendirilen renal korteks kısımları tarafından ayrılmış halde bulunur. Renal medulla renal piramid olarak da adlandırılmaktadır. Renal piramidin en tepe kısmına renal papilla denir ve her bir papilla minör kalikse açılır. Bir kaç minör kaliks de birleşerek major kaliksi oluşturur. Major kaliksler de bir araya gelerek pelvis renalis oluşturur.

Renal sinüs, içinde toplayıcı sistem, yağ dokusu, çok sayıda ven ve lenfatik içeren bir kompartmandır (16). Renal sinüse invazyon tümörün erken yayılımı için işarettir (16). Bu nedenle 2010 TNM evreleme sisteminde pT3a olarak sınıflandırılmıştır (16).

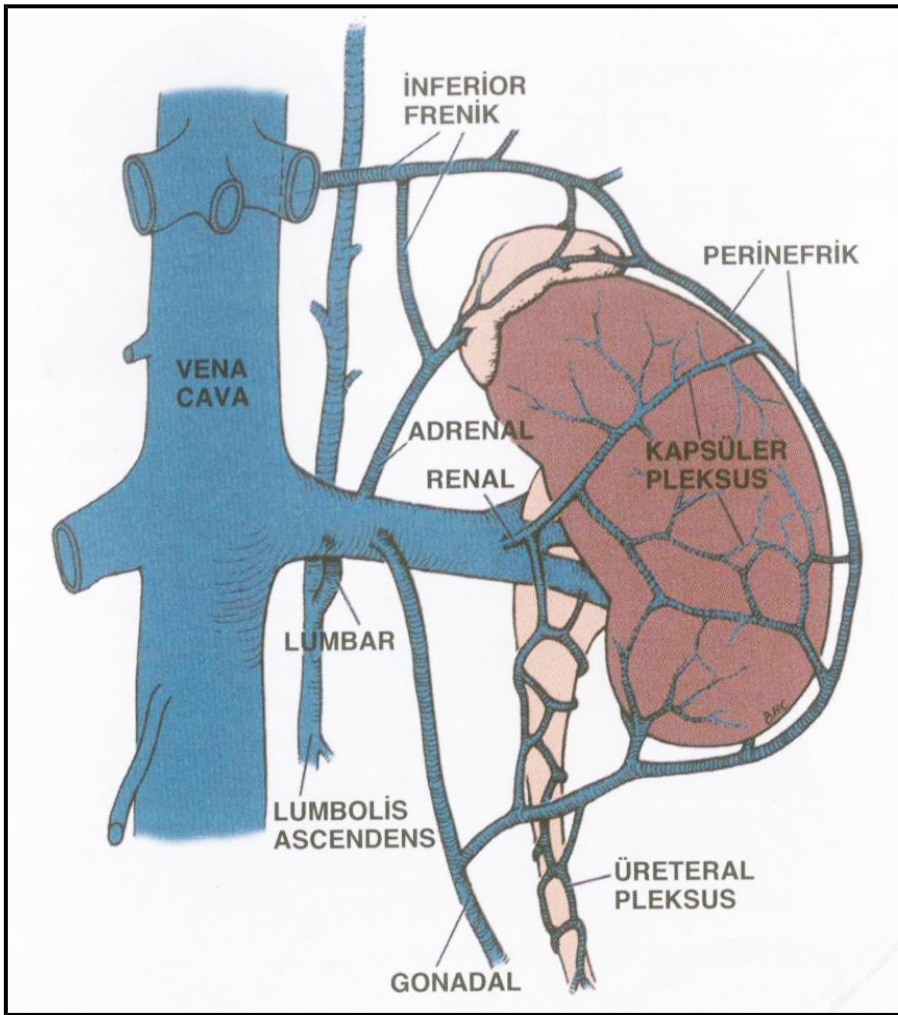


Şekil 2.2. Böbreği saran yağ tabakası ve fasya (15).

Post glomerüler kapillerler, interlobüler venlere drene olur. İnterlobüler venler de satellit venlerin subkapsüler pleksusu yolu ile perinefritik yağ doku venleri ile serbestçe anastomoz yaparlar. İnterlobuler venlerden sonra venöz drenaj arkuat, interlobar, lobar ve segmental dallar ile ilerler.

Venler arterlerin aksine birbiri ile ilişkilidir. Geniş bir kollateral ağı mevcuttur.

Renal ven, renal arterin hemen önünde lokalize olsa da bu pozisyon arter konumuna göre 1-2 cm yukarı veya aşağı oynayabilir. Sol renal ven sağa göre daha uzundur.



Şekil 2.3. Böbrek (sol) venöz drenaj (17) (Campbell-Walsh Urology).

2.2. Böbrek Tümörleri

Böbrekte görülen kitleler görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile daha sık ve erken tanı almaya başladı (18). Böbrekte görülen kitleler benign, malign ve inflamatuvar özellikte olanlar şeklinde sınıflandırılabilir (19).

Tüm dünyadaki yeni kanser vakalarının yaklaşık %2'sini böbrek kanseri oluşturmaktadır (4). Yaklaşık %85'i renal hücre kaynaklı, %12'si böbrek toplayıcı sisteminden kaynaklanmakta, kalan %2-3'ü de diğer kanserlerdir (20).

2.3. Renal Hücreli Kanser

2.3.1. İnsidans

Genel olarak her yıl 100.000'de 12 kişiye renal hücreli kanser (RHK) tanısı konulmaktadır (2, 3, 21). Erkek kadın oranı 3:2'dir (3,21). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 54.000 RHK tanısı konulmaktadır ve bunlardan 13.000'i ölmektedir (1, 22, 23). 60-70 yaşlarında ortaya çıkan ileri yaş hastalığıdır (4,21). Özellikle 1970'li yıllardan sonra görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmaya başlaması ile RHK insidansında artış olmaya başlamıştır (2, 24).

Genitoüriner sistem tümörleri içinde prostat ve mesane kanserinden sonra 3. sıklıkta görülmesine rağmen, ürolojik kanserler içinde en ölümcül seyreden kanser renal hücreli kanserdir (25, 26). Mortalite oranı renal hücreli karsinomda %30-40 iken, prostat ve mesane kanserinde %20 civarındadır (3, 4).

RHK çocukluk çağında nadir görülmekte olup, çocukluk çağı kanserlerinin %2-6'sını oluşturur (27). RHK olgularının çoğu sporadik olup, kalıtsal geçiş oranı sadece %2-3 seviyesindedir (28).

2.3.2. Kalıtsal böbrek hücreli kanser

Kalıtsal böbrek hücreli kanser sendromları kanser baskılayıcı genlerin ve onkogenlerin tanımlanması ile 1990'lı yılların başından itibaren daha iyi tanımlanmaya başlamıştır (29-32) (Tablo 2.1).

Moleküler genetiğin anlaşılması ile ileri evre RHK olgularında hedefe yönelik tedavinin faydalı etkisi olmuştur (33, 34).

Kalıtsal böbrek kanserleri sporadik olgulara göre daha erken ortaya çıkma ve multipl odaklı olma eğilimindedirler (32, 35).

Tablo 2.1. Ailesel renal hücreli kanser sendromları (17) (Campbell-Walsh Urology).

Sendrom	Genetik Bileşen	Major Klinik Belirtiler
Von-HİPPEL Lindau	VHL geni (kromozom 3p25-26)	Berrak Hücreli RHK Merkezi sinir sistemi hemanjioblastomları Retinal anjiomlar Feokromasitoma
Kalıtsal papiller RHK	c-MET protoonkogeni (kromozom 7q31)	Tip 1 papiller RHK
Ailesel leiomyomatozis ve RHK	Fumarat hidrataz (kromozom 1q42)	Tip 2 papiller RHK Kutanöz leiomyom Uterin leiomyom
Birt-Hogg-Dube	BHD geni (kromozom 17p12q11)	Kromofob RHK Onkositom Nadiren berrak hücreli RHK Akciğer kistleri Spontan pnomotoraks Kutanöz fibrofolikülomlar

Von Hippel-Lindau sendromu

RHK'un berrak hücreli tipinin kalıtsal formu Von Hippel Lindau (VHL) sendromudur (17). 36.000'de 1 görülmekte olup, otozomal dominant geçişlidir (17).

VHL'nun en belirgin klinik belirtileri RHK, feokromasitoma, retinal anjiyom, beyin sapı, serebellum ve omurilik hemanjioblastomlarıdır (36, 37).

Tablo 2.2. Von Hippel Lindau sendromunun klinik belirtileri (17) (Campbell-Walsh Urology).

Organ Sistemi	Lezyon	Görülme Sıklığı (%)
Göz	İyi huylu retinal anjiomlar	49-59
Merkezi sinir sistemi	İyi huylu hemanjioblastomlar	42-72
Böbrek	Berrak hücreli RHK Böbrek kistleri	24-70 22-59
Böbrek üstü bezi	Feokromasitoma	18
Pankreas	Kötü huylu islet hücreli kanser Pankreatik kistler	2 21-72
Epididim	Kistadenom	10-26
Kulak	Endolenfatik sak kanseri	10

VHL sendromunun diğer ortaya çıkış şekilleri böbrek veya pankreas kistleri, iç kulak kanserleri, epididimin papiller kistadenomlarıdır (38).

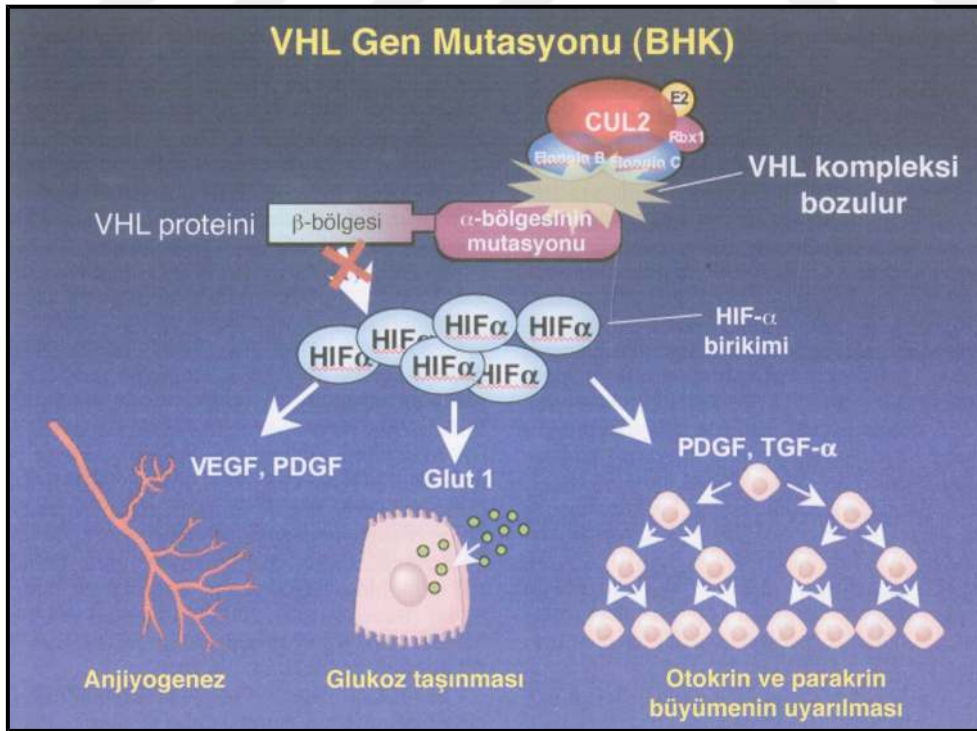
RHK diğer kalıtsal sendromlarda olduğu gibi VHL sendromunda da daha erken yaşta görülür ve bilateral ve multipl olma eğilimindedir (36).

RHK, VHL sendromu olanların %50'sinde ortaya çıkar (36, 37).

VHL sendromunda merkezi sinir sistemi komponentlerine yönelik tedavi yaklaşımlarının gelişmesiyle; RHK, VHL sendromunun en ölümcül komponenti halini almıştır (39).

VHL tanısı alan hastaların yapılan genetik incelemelerinde 3. kromozomda bulunan VHL geni tespit edilmiştir (37).

VHL geninde işlev kaybı ya da mutasyon olması durumunda hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) 1 ve 2 hücre içinde artar (40). Bunu takiben RHK'in başlıca damarsal yapısına yol açan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hücre içinde artar (34, 41). HIF'ler ek olarak kanser büyüme faktörünün, platelet kaynaklı büyüme faktörünün, glukoz taşıyıcının, berrak hücreli RHK için tipik olan kanser ile ilişkili karbonik anhidraz IX'un da ekspresyonunu artırır (34, 41).



Şekil 2.4. Von Hippel Lindau (VHL) proteinin görevleri (41).

Kalıtsal papiller renal hücreli kanser

Papiller hücreli RHK'de 7. ve 17. kromozomdaki trizomiler tipiktir, diğer kromozomlarda ve Y kromozomunda da anormallikler tespit edilmiştir (35, 42, 43). Kalıtsal papiller hücreli kanser sendromunda VHL sendromunu aksine diğer organlarda malignite saptanmaz (37). Otozomal dominant geçiş gösterir (30, 34). Bu sendrom 7. kromozomdaki c-MET protoonkogenindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (35). Bu gende oluşan mutasyon sonucu hepatosit büyüme faktörü için tirozin kinaz reseptörü aktive olup, hücresel proliferasyon ve kanser gelişimine neden olur (34).

Kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli kanser

1. kromozomdaki fumarat hidratazı kodlayan tümör süpresör gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant geçişli sendromdur (41, 44). Çoğunlukla tek odaklı ve tek taraflı olmaları ve daha agresif seyretmeleri nedeni ile diğer kalıtsal RHK sendromlarından ayrılırlar (41, 44). Cilt ve endometriumda leiomyom, papiller RHK ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur (44). Sadece %20'sinde RHK gelişir (32, 37). RHK'in diğer sendromlardakine göre daha agresif ve daha invaziv seyrettiği göz önünde bulundurularak daha hızlı şekilde cerrahi düşünülmelidir (34, 41).

Birt-Hogg-Dube sendromu

Kutanöz fibrofolikülom, akciğer kistleri, spontan pnömotoraks ve çeşitli böbrek kanserlerinden oluşan sendromdur (41, 44). RHK'ler kromofob RHK, onkositom ve bu iki kanserin de özelliğini taşıyan kanser çeşitlerini içerir (41, 44). RHK saptanma oranı %20-40 arasında değişir, genellikle çok odaklı ve bilateral olarak saptanırlar (32, 41). 17. kromozomda bulunan BHD geni sorumludur (45).

2.3.3. Etyoloji

RHK'in çoğu proximal tübülepitelyal hücrelerinden köken almakta olup, bu özellikle berrak hücreli ve papiller tip için doğrudur (17). Kromofob ve toplayıcı kanal karsinomları distal nefron kısımlarından da köken alabilir (43, 46).

RHK etyolojisinde sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon öne çıkan risk faktörleridir (17).

Kurşun bileşikleri, beslenme alışkanlıkları, radyasyon tedavisi, genetik yatkınlık, mesleki maruziyet de riski arttırdığı düşünülen diğer parametrelerdir (17).

Tablo 2.3. Kötü huylu böbrek kanserlerin etyolojisi ve çevresel faktörler (17) (Campbell-Walsh Urology).

Kanıtlanmış	Varsayılan
Tütün maruziyeti Obezite Hipertansiyon	Kurşun bileşikleri Çeşitli kimyasallar (Örn; aromatik hidrokarbonlar) Trikloretillen maruziyeti Mesleki maruziyet (Metal, kimyasal, plastik ve matbaa sektörleri) Radyasyon tedavisi Beslenme alışkanlığı (Yağ/proteinden zengin ve sebze/ meyveden fakir)

RHK ile en çok ilişkisi olan çevresel faktör sigara kullanımıdır (1). RHK tanısı almış erkeklerin tütün kullanım oranı %20-30 arasında değişmekte iken, bu oran kadınlarda %10-20 arasındadır (47).

Obezite de bilinen diğer risk faktörlerindendir, vücut kitle indeksinde bir birimlik artış RHK gelişimi için 1.07 kat göreceli risk artışına sebep olur (48). ABD’de RHK tanısı almış hastaların %40’dan fazlası obezite ile ilişkilidir (49). Obezite ve artmış RHK gelişimi arasındaki olası mekanizmalar: Obezite ile oluşan inflamasyon, oksidatif stress, arterionefrosklerozda artış, insülin direnci, östrojen yüksekliği, lipid peroksidasyonu (49, 50).

Hipertansiyon da RHK gelişimi etyolojisindeki önemli parametrelerden biridir (17). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların RHK riskini arttırdığı düşünülse de güncel veriler tedaviden ziyade hipertansiyonun direkt olarak RHK gelişme riskini arttırdığını göstermektedir (28).

Virüsler, kurşun bileşikleri, aromatik hidrokarbonlar başta olmak üzere oldukça fazla kimyasal madde hayvan çalışmalarında RHK etyolojisinde yer bulsa da; bunlardan hiç birisi insanda RHK gelişimi için etyolojide gösterilememiştir (50).

Asbest ve kadmiyum ile çalışanlarda RHK gelişimi için göreceli bir risk artışı mevcuttur (1,51).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda ve kırsalda yaşayanlarda RHK daha sık görülür (52).

Sebze ve meyveden fakir, yağ ve proteinden zengin diyet, çay ve kahvenin artmış tüketimi RHK gelişimini artıran risk faktörleridir (1, 28).

1. ve 2. derece yakınında RHK olanların kendilerinde de RHK gelişimi için artmış risk vardır (53).

2.3.4. Patoloji

RHK'lar böbrek tübüler epitalyal hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır (54,55). Özellikle berrak ve papiller hücreli tip nefronun proksimal kısmından gelişmekte, diğer histolojik varyantlar ise nefronun daha distal kısmından köken almaktadır (41, 44, 54).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulan sınıflamada RHK'in birçok alt tipi olduğu belirtilmiştir (17).

Tablo 2.4. RHK'de çekirdek derecesi için Fuhrman sınıflama sistemi (17) (Campbell-Walsh Urology).

Derece	Çekirdek boyutu	Çekirdek şekli	Çekirdekçik
1	10 mm	Yuvarlak, tek tip	Yoktur ya da fark edilemeyecek şekildedir
2	15 mm	Düzensiz	Küçük (x400'lük büyütmede görülebilir)
3	20 mm	Belirgin düzensiz	Belirgin
4	>20 mm	Belirgin düzensiz, çoğunlukla multiloküler	Belirgin, yoğun kromatin kümeleri

Fuhrman'ın derecelendirme sistemi çekirdek boyutu, çekirdek şekli ve çekirdekçik olup olmasına göre değişir (17). Fuhrman derecelendirmesi RHK için bağımsız bir prognostik faktördür (46, 55).

Berrak hücreli kanser

Tüm RHK'rın %70-80'ini oluşturur (17). Tipik olarak makroskopik görüntüsü sarı renklidir ve yüksek oranda vaskülariteye sahiptir (17). Mikroskopik olarak da berrak hücre, granüler hücre veya miks tip hücre içerebilirler (17). Berrak hücreli RHK prognozu diğer sık görülen alt tipler olan kromofob ve papiller hücreli RHK'e göre daha kötüdür (57).

%2-5 arasında sarkomatoid diferansiasyon izlenebilir, venöz yayılım diğer alt tiplere göre daha fazladır (58). Berrak hücreli kanserde VHL geninde mutasyonlar siktir, sporadik olguların çoğunda gözlenir (41, 54).

Tablo 2.5. RHK'in patolojik alt tipleri (56)

Histoloji	Ailesel Formu Ve Genetik Faktörler	Başlıca Özellikler	Mikroskopik Patolojik Özellikler	Diğer Özellikler
Berrak hücreli RHK (%70-80)	Von Hippel Lindau hastalığı VHL gen mutasyonu veya hipermetilasyonu Kromozom 3p delesyonları 8p, 9p, 14q kromozomlarının kaybı; 5g kromozomunun kazanılması	Düzensiz sınırlı, lobüle, altın sarısı kanser Nekroz ve hemoraji sık Venöz tutulum sık Kistik dejenerasyon	Hipervasküler kanser Hassas damarsal ağ içeren berrak hücreli kanser yuvaları İmmunhistokimya: Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin'ler, vimentin, CA-IX,EMA	Proksimal tübülden köken alır Agresif davranışı daha sık Hedefe yönelik tedavi ile kanser küçülmesi sık İmmunoterapiye yanıt verebilir
Papiller RHK (%10-15)	Kalıtsal papiller RHK'de c-MET onkogen mutasyonu, Kromozom 7 ve 17 trizomileri;y kromozom kaybı	Fibroz pseudokapsüle sahip tombul kanser Nekroz ve hemoraji sık	Hipovasküler kanser Fibrovasküler çekirdeklerin etrafındaki tek tabakalı papiller yapılar Tip1: Düşük dereceli çekirdekler içeren bazofilik hücreler Tip2: Yüksek dereceli çekirdekler içeren eozinofilik hücreler	Proksimal tübülden köken alır Çoğunlukla çok merkezli Tip1: İyi prognoz Tip2: Daha kötü prognoz
Kromofob RHK (%3-5)	Birt-Hogg-Dube sendromu Fumarat hidrataz gen (1q42-43) mutasyonu Birçok kromozomda kayıplar(1,2,6,10,13,17,21)	Düzensiz sınırlı, homojen Bronz ya açık kahverengi kesit yüzeyi	Soluk sitoplazmalı, belirgin hücre sınırları	Toplayıcı kanalın interkalat hücrelerinden gelişir Genellikle iyi prognoz
Toplayıcı kanal kanserleri (<%1)	Bilinmiyor	Keskin, merkezi yerleşimli infiltratif sınırları olan kanser Açık gri ile bronz beyaz arasında	Komplike, inflame stroma içerisinde yüksek düzeyde infiltratif şeritler	Toplayıcı kanaldan köken alır Kötü prognoz Kemoterapiye yanıt verebilir
Medüller kanser (nadir)	Orak hücre hastalığı ile ilişkili	İnfiltratif, gri beyaz Geniş hemoraji be nekroz	Kötü farklılaşmış dantel benzeri görünüme sahip hücreler	Toplayıcı kanaldan köken alır

Papiller hücreli kanser

RHK'ların %10-15'ni oluşturur (42, 56). İkinci en sık görülen RHK alt tipidir (42). Son dönem böbrek yetmezliği ve kazanılmış kistik böbrek hastalığı olanlarda sık görülür (59). Papiller tip RHK %40 oranında çok odaklı olma eğilimindedir (55). Mikroskopik olarak yapılan incelemelerdeki sitoplazma özelliğine göre papiller tip RHK'nın 2 tipi vardır (42, 43) (Tablo 2.5). Papiller tip RHK için sitogenetik anormallikler de tipiktir, 7 ve 17. kromozomdaki trizomiler ve Y kromozom kaybıdır (60). Papiller tip RHK VEBF'nü kontrol eden VHL mutasyonlarının neredeyse hiç saptanmaması nedeni ile daha az oranda vasküler yapıya sahiptir (61). 7. kromozom üzerindeki c-MET protoonkogenindeki mutasyonlar papiller RHK'in özellikle kalıtsal formları için oldukça yaygındır (31,44). Papiller tip RHK evre ve derecelerine göre berrak hücreli RHK ile kıyaslandığında daha iyi prognoza sahiptir (55).

Kromofob hücreli kanser

Toplayıcı sistemin kortikal kısmından köken alır (2). RHK'lerin %3-5 gibi bir kısmını oluştururlar (43, 56). Elektron mikroskopunda kromofob hücreli kanser için tanımlayıcı olan mikroveziküller mukopolisakkarid bileşenin varlığını gösterir (62). Kromofob RHK Birt-Hogg-Dube sendromunda sık görülür, ancak çoğu olgu sporadiktir (63). Kromofob RHK prognozu berrak hücreli RHK'den daha iyidir (57).

Toplayıcı kanal kanseri

RHK vakalarının %1'den azını oluşturur (42). Hastaların çoğu 3.-5. dekad arasında olan genç hastalardır (64). Çoğu hasta tanı konulduğu anda metastatik konumdadır (65). Mikroskopik olarak dilate tübül yapıları ve papiller yapıların karışımından oluşurlar (66). Güncel bilgi olarak toplayıcı kanal kanserleri ileri evre ve tedaviye dirençli olarak bilinir (65, 67).

Böbrek medüller karsinom

Gençlerde, genellikle 30 yaş civarında ortaya çıkan agresif seyirli bir tümördür (55, 68). Çoğunlukla orak hücre anemisi olanlarda görülür (66). Toplayıcı kanal kanseri ile histolojik olarak birçok yönden benzer olması nedeni ile onun alt tipi ya da yakın ilişkili kanser türü olduğu kabul edilir (68).

Xp11.2 translokasyonu ile ilişkili RHK

Çoğunlukla pediatrik vakalarda görülür (66). Xp 11.2 translokasyonu TFE3 (Transkripsiyon Faktörü E3) proteinin aşırı ekspresyonuna neden olarak papiller yapıda RHK'e neden olur (66). Tanı anında yaygın hastalık mevcuttur (66).

Sınıflandırılmayan Tip RHK

Tüm RHK'lerin %3'den az bir kısmı dikkatli histolojik incelemeden sonra dahi belirli bir grupta yer alamamıştır (69). Bu grubun çoğu agresif seyirli olup kötü prognozludur (69).

Sarkomatoid diferansiasyon

Tüm RHK'li vakalarda %1-5 arasında değişen oranlarda izlenir (42, 55, 70). RHK'in birçok alt tipinde görülse de çoğunlukla berrak hücreli ve kromofob tip ile ilişkilidir (70, 71). Zaten histopatolojik olarak RHK'in alt grubu olmaktan ziyade RHK alt gruplarının kötü diferansiasyon gösteren tiplerinde bulunduğu kabul gören görüştür (56, 72).

Gerçek olarak saf sarkomatoid özellikte böbrek tümörü oldukça nadirdir (72). Histolojik olarak iğsi hücre ile karakterizedir (73). İnfiltratif paternde büyüyen, agresif davranışlı, kötü prognoza sahiptir (56, 74). Ortalama yaşam süresi 1 yıldan kısadır (75, 76).

2.3.5. Klinik

Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmaya başlamasıyla RHK'lerin nerdeyse %50'den fazlası insidental olarak saptanır hale geldi (77). Böbrekler retroperitoneal yerleşimli organ oldukları için çoğu böbrek kitlesi palpasyon ile belirti vermez (17). Semptomlar kitlenin lokal olarak büyüyüp etraf dokulara basısına, paraneoplastik sendromlara ve metastatik hastalığa bağlı gelişir (17).

Tablo 2.6. RHK'in klinik olarak ortaya çıkış şekilleri (17) (Campbell-Walsh Urology).

İnsidental	Lokal kanser büyümesi	Metastazlar	Vena cava inferior obstrüksiyonu	Paraneoplastik sendromlar
	Hematüri Yan ağrısı Karın içi kitle Perirenal hematom	Dirençli öksürük Kemik ağrısı Servikal lenfadenopati Kilo kaybı/ateş/kırgınlık	Bilateral alt ekstremitte ödemi Redükte edilemeyen sağ varikozel	Hiperkalsemi Hipertansiyon Polisitemi Stauffer sendromu

RHK'in klasik triadı olan yan ağrısı, hematüri, palpabl kitle üçlemesi hastalarda artık nadiren görülür hale geldi ve bu bulguların bir arada bulunması genellikle ilerlemiş hastalığı işaret etmektedir (78). İlerlemiş hastalığın diğer bulguları ise kilo kaybı, ateş yüksekliği, servikal lenfadenopati, gerilemeyen varikozel ve bilateral alt ekstremitte tutulumudur (17). Özellikle metastatik hastalığı işaret eden kemik ağrısı ve dirençli öksürük gibi semptomlar da az sayıda hastada saptanır (17). Perirenal kanama da az oranda görülen önemli bir semptomdur, öyle ki kanama altta yatan kitlenin varlığını da gizleyebilir (17).

Yapılan bir çalışmada perirenal kanaması olan hastaların %50'den fazlasında altta yatan RHK veya AML (anjiomyolipom) gibi bir böbrek kitlesi olduğu ortaya konulmuş olup, doğru tanı için bir kaç ay sonra BT tekrarı önerilir (79).

Tablo 2.7. RHK ile ilişkili sendromların sıklığı (80).

Sendrom	%
Eritrosit sedimentasyon hızında artış	55.6
Hipertansiyon	37.5
Anemi	36.3
Kaşeksi,kilo kaybı	34.5
Ateş	17.2
Anormal karaciğer fonksiyonları	14.4
Hiperkalsemi	4.9
Polisitemi	3.5
Nöromyopati	3.2
Amiloidoz	2.0

Paraneoplastik sendromlar RHK'li hastaların %20'sinde görülür (17). RHK ile ilişkili paraneoplastik sendromlardan sadece hiperkalsemi medikal tedaviden fayda görür, diğer sendromlar için sistemik tedavi ve cerrahi müdahale gereklidir (17). Hiperkalsemi RHK'li olguların %13'ünde saptanır ve osteolitik kemik metastazına, paratiroid hormone ilişkili protein aşırı üretimine, prostaglandinlerin aşırı sentezine bağlı ortaya çıkar (81, 82). Hiperkalsemi belirtileri çok spesifik olmamakla beraber bulantı, iştahsızlık ve azalmış derin tendon refleksinden oluşur (81). Hiperkalseminin medikal tedavisi hidrasyon sonrası furosemid ile diürez oluşturmak, bifosfanatlar, kortikosteroid kullanımı ve kalsitoninden oluşur (80, 82).

BFT'leri (Böbrek Fonksiyon Testleri) normal olan hastalarda RHK'e bağlı gelişen hiperkalsemide en etkili tedavi yöntemi bifosfanat tedavisidir (82). RHK'e bağlı gelişen hipertansiyon, kanser tarafından üretilen renine, renal arter stenozuna veya kitle içinde oluşan arteriyovenöz fistüle bağlı ortaya çıkar (83). RHK'a bağlı polisitemi kitlenin ürettiği ya da sağlam parankimin hipoksiye yanıt olarak arttırdığı eritropoetin üretimine bağlı oluşur (84, 85).

Stauffer sendromu RHK olgularında görülen metastaz olmadan karaciğer fonksiyon bozukluğu olması ile seyreden paraneoplastik sendromdur (86). Bu sendromda hastaların tamamında serum alkalen fosfataz değeri yüksek olup, çoğunda protrombin zamanında uzama veya hipoalbuminemi, %20-30 arasında da serum bilirubin ve transaminaz seviyelerinde artış saptanır (83). Cerrahi sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğu hastaların büyük kısmında düzelir, eğer düzelmez veya tekrarlar ise aktif kanser varlığını gösterir ve kötü prognoz lehinedir (83).

Cushing sendromu, hiperglisemi, nöromyopati, serebellar ataksi diğer az görülen paraneoplastik sendromlardır (87, 88).

RHK için tarama yöntemleri hala tartışmalı olup, tarama yapmak için en önemli nedenlerden birisi erken tanı ile kür sağlanmasıdır (89). Taramanın yaygın olarak kullanılamamasının nedeni de genel popülasyonda görece olarak düşük oranda görülmesidir (12/100.000/ yıl) (21).

Üriner sistem ultrasonografi RHK tanısında en ucuz tetkik olmasına karşın Amerikan Üroloji Birliği (AUA) ve Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) altın standart olarak kabul görmektedir (90). İleri

evre hastalıkta da metastazı değerlendirmek için akciğer grafisi, abdominopelvik BT, karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir (91).

Kemik sintigrafisi serum alkalin fosfatazı yüksek, kemik ağrısı olanlarda tercih edilebilir (91).

2.3.6. Evreleme

RHK'de evreleme sistemi yıllar içinde değişim göstermektedir (Tablo 2.8). Güncel olarak AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından revize edilen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (91, 92).

2010 yılında TNM evreleme sisteminde önemli değişiklikler yapılmıştır (17).

Organa sınırlı T2 kanserler 7-10 cm arası T2a, >10 cm T2b olmak üzere 2 gruba ayrılmış olup; bu ayrılmanın prognoz açısından da doğru bir ayrılma olduğu gösterilmiştir (93).

Yapılan önemli değişikliklerden biri de renal ven trombusünün olumlu sonuçlarının gösterilmesi nedeni ile T3b'den T3a'ya düşürülmesidir (94).

RHK'da adrenal bez tutulumunun kötü prognoz lehine olduğunun gösterilmesinden sonra aynı taraflı adrenal bez tutulumunun T4, herhangi bir adrenal bez tutulumunun M1 olarak değiştirilmesi yapılan bir diğer önemli değişikliktir (92, 94).

Yine lenf nodu tutulumunun sayısına göre alt gruplara ayrılmasının yapılan çalışmalarda prognoz açısından katkısı olmadığı düşünülerek nodal tutulum olup olmamasına göre basit şekilde ayrılmıştır (95).

RHK'in radyolojik evrelemesi abdominal BT ve akciğer grafisi ile yapılmaktadır (97, 98).

MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) venöz yayılım şüphesi varlığında, kontrast madde alerjisi durumunda tercih edilmelidir (18, 97).

2 cm ve üzeri hiler ve retroperitoneal lenf nodları daha çok maligniteyi düşündürür; daha küçük lenf nodları daha çok inflamatuvar olay lehine değerlendirilir (18).

Tablo 2.8. TNM evreleme sistemi (Yıllara göre) (96).

	1987 TNM	1997 TNM	2002 TNM	2010 TNM
Tümör yaygınlığı	T1 Böbreğe sınırlı, ≤ 2,5 cm	Böbreğe sınırlı, ≤ 7 cm	—	—
	T1a —	—	Böbreğe sınırlı, ≤ 4 cm	Böbreğe sınırlı, ≤ 4 cm
	T1b —	—	Böbreğe sınırlı, 4-7 cm	Böbreğe sınırlı, 4-7 cm
	T2 Böbreğe sınırlı, > 2,5 cm	Böbreğe sınırlı, > 7 cm	Böbreğe sınırlı, > 7 cm	—
	T2a —	—	—	Böbreğe sınırlı, 7-10 cm
	T2b —	—	—	Böbreğe sınırlı, > 10 cm
	T3a Gerato fasyasına sınırlı, Adrenal invazyonu ya da perinefrik yağlı doku invazyonu	Gerato fasyasına sınırlı, Adrenal invazyonu ya da perinefrik yağlı doku invazyonu	Gerato fasyasına sınırlı, Adrenal invazyonu ya da perinefrik yağlı doku invazyonu	Gerato fasyasına sınırlı, Renal ven veya dallarında (kas içeren) tümör trombüsü veya perinefrik yağlı doku ve/veya renal sinüste yağ invazyonu.
	T3b Renal vene tümör trombüsü uzanımı	Renal vene veya VKI'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı	Renal vene veya VKI diyafram altı tümör trombüsü uzanımı	VKI'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı
	T3c VKI'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı	VKI'de diyafram üstü tümör trombüsü uzanımı	VKI'de diyafram üstü tümör trombüsü uzanımı veya VKI duvarına invazyon	VKI'de diyafram üstü, tümör trombüsü veya VKI duvarına invazyon
	T4 Gerato fasyası dışına uzanım gösteren tümör	Gerato fasyası dışına uzanım gösteren tümör	Gerato fasyası dışına uzanım gösteren tümör	Gerato fasyası dışına veya aynı taraf adrenal uzanım gösteren tümör
Lenf Nodu	T4a Diyafram üstü tümör trombüsü VKI'ye uzanım	—	—	—
	N0 Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
	N1 ≤2 cm tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Bölgesel lenf nodu/nodları tutulumu
	N2 2-5 cm tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Birden fazla lenf nodu tutulumu	Birden fazla lenf nodu tutulumu	—
Metastaz	N3 > 5 cm tek bölgesel lenf nodu tutulumu	—	—	—
	M0 Uzak organ metastazı yok	Uzak organ metastazı yok	Uzak organ metastazı yok	Uzak organ metastazı yok
	M1 Uzak organ metastazı var	Uzak organ metastazı var	Uzak organ metastazı var	Uzak organ metastazı var

T0,N0,M0: Değerlendirme sonucunda, primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın bulunmaması.
Tx,Nx,Mx: Primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın değerlendirilmemiş olması.
VKI: Vena kava inferior

MRG cerrahi düşünülen olgularda komşu organ yayılımını değerlendirmek açısından ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir (90).

Vena cava inferior'daki kanser trombozunu saptamak için MRG ilk tercih edilmesi gereken yöntem olmakla birlikte multislice BT'de de benzer sonuçlar alınabilir (98).

Tüm hastalarda metastatik değerlendirme amaçlı; akciğer grafisi, abdominopelvik BT veya MRG yapılmalı, karaciğer fonksiyon testleri de incelenmelidir (18, 98).

Tablo 2.9. RHK için uluslararası evreleme sistemi (95).

Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1 veya T2 T3	N1 Herhangi N	M0 M0
Evre IV	T4 Herhangi T	Herhangi N Herhangi N	M0 M1

2.3.7. Prognoz

RHK'e bağlı sağkalım için klinik belirtiler, patolojik evre, nükleer grade, histolojik alt tip gibi kanser ile ilişkili faktörler, laboratuvar bulgularının hepsi birlikte değerlendirilmelidir (99).

Lokalize olduğu düşünülen hastalarda kötü prognozu akla getiren bulgular; vücut ağırlığının %10'dan fazla kaybı, kötü performans skoru ve semptomların bulunmasıdır (100, 101).

Trombositoz, anemi, hiperkalsemi, alkalen fosfataz seviyesinde, laktat dehidrogenaz düzeyinde artış, sedimentasyon hızında artış olması kötü prognozu gösteren bulgular olarak değerlendirilir (102).

Patolojik evre RHK için tek başına en önemli prognostik faktördür (99, 103, 104). 2010 yılında TNM evreleme sisteminin güncellenmesi ile prognoz üzerine katkıların iyice artırılması amaçlanmıştır (104).

Organ sınırlı RHK için yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağ kalımın %70-90 arasında değişen oranlarda olduğu gösterilmiştir (100). Perinefritik yağ doku yayılımı ile bu oran yaklaşık olarak %15-20 arasından değişen oranlarda azalmaktadır (99, 100, 103).

Birçok çalışmada T3a olarak sınıflandırılan renal sinus invazyonunun metastaz açısından venöz yayılımı olan hastalara göre daha riskli olduğu gösterilmiştir (16, 94, 105, 106, 107).

Toplayıcı sistem invazyonu da organa sınırlı RHK için kötü prognozu işaret eder (108).

İpsilateral adrenal bez yayılımı sistemik hastalığa doğru ilerlemeyi gösterir. Bu yüzden T4 olarak güncellenmiştir (94, 109).

Venöz tutulum kötü prognoz lehine olmasına karşın cerrahi yaklaşım ile bu hastalar kurtarılabilir; kanserin böbreğe sınırlı olması durumunda venöz kanser

trombüsü olan vakalarda 5 yıllık sağ kalım %45-70 arasından değişmektedir (110, 111).

Damar duvarına direkt olarak invazyon tümör trombüsünden daha önemli prognostik faktördür ve trombüsün seviyesinden bağımsız olarak pT3c olarak sınıflandırılır (112).

T4 tümörlerde, lenf nodu tutulumu varlığında ve sistemik metastaz olması halinde prognozdaki en büyük düşüş beklenir (94).

Lenf nodu tutulumunda 5 yıllık sağ kalım oranı en fazla %30, 10 yıllık sağ kalım oranı ise %0-5 arasındadır, o yüzden oldukça kötü prognozu işaret eder (113).

Sistemik metastaz da oldukça kötü prognozu işaret eder öyle ki sistemik metastaz varlığında 1 yıllık sağ kalım %50'den az, 5 yıllık sağ kalım %5-30 arasında, 10 yıllık sağ kalım da %5'den azdır (114, 115).

Eş zamanlı metastazları olanlar hastalarda prognoz oldukça kötüdür (116).

Kanser boyutu da önemli bir bağımsız prognostik faktördür (100).

Daha büyük boyutlu kitleler berrak hücreli histoloji ve yüksek nükleer grade ile ilişkili olup, bu iki durum da prognoz üzerine olumsuz etki gösterir (117).

Çekirdek farklılaşma derecesine göre yapılan çalışmada Fuhrmann 1 ile 4 arası 5 yıllık sağ kalım oranı grade 1 için %64, grade 2 için %34, grade 3 için %31, grade 4 için %10 olarak saptanmıştır (118).

Histolojik alt tip de prognoz açısından önemlidir (17).

Sarkomatoid diferansiasyon olması, medüller kanser varlığı, toplayıcı kanal kanseri ve sınıflandırılmayan tip olması kötü prognoz lehinedir (75).

Berrak hücreli RHK, papiller ve kromofob hücreli RHK'a kıyasla daha kötü prognoza sahiptir (119).

2.3.8. Kanser biyolojisi

RHK kemoterapiye dirençli olan kanserlerin başında gelir (8). Bu direnç nedeni ile yapılan çalışmalar sonucunda, VEBF ve mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) yollarının daha iyi anlaşılması, ileri evre hastalık için tedavi edici ajanların bulunmasına faydası olmuştur (8). MDR (Multi Drug Resistance) proteinlerinin daha iyi tanınır hale gelmesinden itibaren RHK ve kemoterapi direnci daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (120).

RHK'in immünolojik kökeninin olduğu bir çok çalışmada ortaya konulmuştur (121). RHK hücrelerinde kanseri infiltre eden sitotoksik T hücreleri, IL ( nterl kin)-1 ve IL-2 salgılayan dendritik ve yardımcı T hücreleri saptanmıştır (122).

RHK'de kanser ile ilişkili antijenlerden en bilinenleri CA-IX (Karbonik Anhidraz)'dır (123). CA-IX RHK'in tüm alt tiplerinde olmakla birlikte en sık berrak hücreli alt tipte saptanır ve berrak hücreli alt tipin tanı ve prognozunda belirteç olarak kullanılabilir (124). CA-IX  zerine yapılan çalışmalarda periferik kanda dolaşan kanser hücrelerinin radyoaktif olarak işaretlenmesinde kullanılmakta olup bu da metastazların saptanması için umut vaat etmektedir. Ancak bu çalışmalar hala deneysel aşamadır (125).

Hücre yüzey glikoproteini olan B7 ailesi de RHK'de immünolojik tedavide etkili bir diğer faktördür (126). B7-H1 RHK hücreleri tarafından salgılanan T hücre düzenleyici bir moleküldür (126). Kanser ile ilişkili B7-H1 antijen spesifik T hücre yanıtını bozar (126). Yapılan  alışmalarda B7- H1 antijeninin bloke edilmesi ile antikanserel yanıtın uyarıldığı saptanmıştır (126). Yine berrak hücreli RHK'de B7-H1 salınımının hastalığın ilerlemesinde risk artışına neden olduğu saptanmıştır (126).

RHK'in tedavide imm nmod lat rlere yanıt vermesi kanserin biyolojisinde immün sistemin etkisini göstermektedir (114).

Uzayan hastalıkta stabilizasyon ve spontan tümör regresyonu da RHK'in immün sistem ile ilişkisini destekleyen durumlardır (17).

Spontan regresyon oranı oldukça düşük olup, en çok pulmoner metastazı olan ve sitoredüktif nefrektomi sonrasında görülür (127).

RHK'da immünoterapiye yanıt %15-20 gibi beklenenden düşük orandadır (114, 128). Bu da immün sistemi etkileyen bir takım faktörlere bağlı olarak gerçekleşir (128). Özellikle RHK'lerin %60'ında antikanser etki gösteren dendritik hücrelerde ve kansere infiltrasyon gösteren lenfositlerde bulunan nükleer factor-kappa B'de transkripsiyonda bozulmalar saptanmıştır (128). Bu sinyal iletimindeki bozulmalar da lenfosit fonksiyon bozukluğuna ve lenfositlerin apoptozisine neden olur (129).

RHK vaskülaritesi oldukça fazla olan bir kanserdir (17). Yapılan  alışmalar sonucunda antianjiojenik ajanlar ile RHK büyümesinde durma saptanması ile RHK vaskülaritesi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (130). RHK angiogenezinde en önemli faktör VEBF'd r, normalde VHL proteini tarafından baskılanmıştır (131,

132). RHK olgularında VEBF'nün serum ve idrar düzeylerinde artış olup, bu durum kanserin evre ve derecesi ile korelasyon gösterir (133). VEBF'nün etkisini göstermek için bağlandığı reseptörlerden biri olan VEBFR-1 tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin hedefi olan bir tirozin kinaz reseptörüdür (134).

VEBF reseptörü ile etkileşerek hücre çoğalmasını sağlayan yolları aktive eder (134).

mTOR yolağı da RHK biyolojisinde oldukça etkindir (135). PTEN geni mutasyonu sonucunda görülen mTOR yolağındaki aşırı aktivasyon, HIF-1 ve büyüme faktörleri ekspresyonunda aşırı artışa neden olup kanser hücrelerinde gelişime sebep olur (136).

RHK'da diğer düzenleyici etmenler; insülin benzeri büyüme faktörü, telomeraz ve BCL2'dir (137, 138, 139). RHK'de insülin benzeri büyüme faktörü reseptör ekspresyonunda artış saptanmış olup bu da yaşam süresinde azalma ile ilişkilidir (140). Telomeraz aktivitesindeki artış hücre döngüsünü etkileyerek hücre yaşlanmaya neden olur (141). Programlı hücre ölümüne karşı koruyucu olan BCL2'nin artmış ekspresyonu kanser canlılığına neden olarak tedaviye yanıtızlığa yol açabilir (139).

2.3.9. Tedavi

Lokalize RHK tedavi

Görüntüleme sistemlerinin kullanılmaya başlaması ile klinik evre T1 ve T2 tümörlerin görülme sıklığında artış mevcuttur (28). Klinik evre T1 tümörlerde eskiden direkt radikal nefrektomi düşünülmekteydi ancak şu anda parsiyel nefrektomi, termal ablasyon ve aktif izlem gibi tedavi seçenekleri de göz önünde bulundurulmaktadır (142).

Kanser biyolojisi ve genetiği üzerindeki gelişmelerin artması ile tedavi yaklaşımları da gelişmekte, ancak cerrahi tedavi hala küratif tedavide en etkili basamaktır (142, 143).

Radikal nefrektomi; Özellikle klinik T2 kanserler için en etkili tedavi yöntemidir (144). Özellikle kronik böbrek hastalığı üzerine yapılan çalışmaların artması ve RHK biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile küçük böbrek kitlelerinde

radikal nefrektomi gerekliliği azalmış olup hala da azalmaya devam etmektedir (143).

Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalığının şiddetine göre hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gibi ek morbidite sorunlarını da beraberinde getirdiği saptanmıştır (145). O yüzden özellikle klinik evre T1 tümörlerde gereksiz yere yapılabilecek radikal nefrektomilerden kaçınmak gerektiği ve uygun hastalarda nefron koruyucu cerrahinin daha göz önünde bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır (146).

Radikal nefrektominin standart prosedürü renal arter ve venin erken bağlanması, gerota fasyası ve ipsilateral adrenal bez ile birlikte böbreğin çıkarılmasını ve diafragma seviyesinden aort bifurkasyonuna kadar olan bölgede lenfadenektomiye kapsamaktadır (147).

Adrenektomi zerine hala tartışmalar devam etmektedir; böbreğin st polne yakın olmayan kitlelerde, radyolojik olarak adrenal beze invazyon yapmayan kitlelerde adrenektomi yapmanın çok gerekli olmadığı görüşü hakimdir (148).

Lenfadenektomi konusunda hala net bir fikir birliği sağlanamamıştır (149). Yapılan bir çalışmada lenfadenektomi yapılanlar ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanamamıştır (150).

Lokalize RHK için radikal nefrektomi sonrası nüks görülme oranı hastalığın evresi ile orantılıdır (151).

Parsiyel nefrektomi: Özellikle klinik T1 tümörler için parsiyel nefrektomi standart tedavi haline gelmiştir (143, 152). Parsiyel nefrektomi sonrası sağ kalım sürelerinin uzun saptanması, kronik böbrek hastalığının hastalar üzerinde oluşturduğu olumsuz sonuçlar, böbrek cerrahisi ve iskemik hasar üzerine daha fazla deneyim kazanılmaya başlanması nedeniyle parsiyel nefrektomi de önem kazanmaya başlamıştır (152, 153).

Özellikle soliter böbrekte RHK bulunan ve bilateral eş zamanlı RHK mevcut olan hastalarda parsiyel nefrektomi düşünülmelidir (148, 153).

Yapılan bazı çalışmalarda klinik T1a tümörlerde parsiyel nefrektomi sonrası bölgesel nüks oranı %1-2, kansersiz sağ kalım >%90 olarak saptanmıştır (153).

Yine yapılan bir çalışmada parsiyel nefrektomi yapılan hastaların yaşam kalitesi ve psikolojik durumlarının radikal nefrektomi yapılan hastalara kıyasla daha

iyi olduğu saptanmıştır (154). Sağkalım ve böbrek fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar sonrasında nefron koruyucu cerrahinin lokalize RHK’de etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (144). Nefron koruyucu cerrahi yapılan hastalarda az miktarda böbrek dokusu bırakıldığı zaman hiperfiltrasyona bağlı olarak uzun dönemde böbrek hasarı ortaya çıkmaktadır (155).

Soliter böbreği olup parsiyel nefrektomi yapılan 14 hastanın 17 yıllık takipleri sonrasında böbrek kitlesi %50’den fazla azalan hastalarda böbrek yetmezliği ve fokal segmental glomeruloskleroz açısından artmış riske sahip oldukları saptanmıştır (152). Hiperfiltrasyon hasarının engellenmesi için de beslenme alışkanlığına ve kullanılan farmakolojik ajanlara bağlıdır (148, 155).

Parsiyel nefrektomi sonrası ACE-I (Anjiotensin Converting Enzim-Inhibitörü) verilen ve proteinden kısıtlı diyet ile beslenen hastalarda uzun dönem böbrek fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (156).

Termal ablatif tedaviler; Kriyocerrahisi ve radyofrekans ablasyon, tedavide parsiyel nefrektomiye alternatif olarak kullanılabilir (157). Her iki yöntemin de perkütan veya laparoskopik olarak uygulanabiliyor olması işleme bağlı morbiditeyi azaltmaktadır (158).

Uzun dönem sonuçları ile ilgili henüz kesin veriler elimizde olmasa da her iki teknikte de cerrahi prosedürlere kıyasla daha yüksek oranda nüks olduğu tahmin edilmektedir (142). Termal ablatif tedaviler için uygun olduğu düşünülen hasta grubu ileri yaşı veya komorbid hastalığı çok olan, nefron koruyucu cerrahi sonrası nüks gelişen hastalar ve çok odaklı kitleleri olup birden çok parsiyel nefrektomi yapılması zor olan hastalardan oluşmaktadır (142).

Aktif izlem; Yüksek risk nedeni ile cerrahi yapılamayan hastalarda, şikayeti olmayan yaşlılarda, cerrahi istemeyen hastalarda renal kitlelerin büyüme hızının takip edilmesinin gündeme gelmesi ile aktif izlem değerlendirilmeye başlanmıştır (159). Küçük böbrek kitlelerinin çoğunlukla oldukça yavaş büyüdüğü bir çok merkez tarafından tespit edilmiş olup, cerrahi veya ablasyon için uygun olmayan hastalarda aktif izlem göz önünde bulundurulması gereken bir seçenektir (160).

Lokal ileri evre RHK tedavi

Venöz sistem içine doğru büyüme RHK'e özgü ve %4-10 arasında görülen bir durumdur (161). RHK ve vena cava inferior trombüsü olan hastalarda yapılacak agresif cerrahi tedavi ile %45-70 arasında değişen oranlarda küratif sonuçlar alınabilmektedir (162). Vena cava trombüsü düşünülen hastalarda ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi MRG'dir (163).

Lokal ileri RHK hastaları karın arka duvarının, sinir köklerinin ve paraspinöz kasların tutulumu nedeni ile ağrı ile başvurabilirler (164). Bu hastalarda cerrahi ile birlikte tutulan organların en-blok rezeksiyonu gerekmektedir (164). Ancak agresif cerrahi sonrası dahi bu hastalar oldukça mortal seyretmektedir (165).

Radikal nefrektomi sonrası lokal nüks oranı %2-4 arasında değişmektedir (166). Lenf nodu bulunması ve histopatolojik olarak kötü özelliklerin olması nüks için risk faktörleridir (167). Lokal nüksü olan hastaların çoğunda metastaz da araştırılması yapılmalı, çünkü lokal nükslerin sadece %40'ı izole olup, çoğunlukla sistemik metastaz da mevcuttur (168). İzole lokal nüks varlığında cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir ki, izole lokal nüksü olan hastaların %30-40 gibi oranında uzun dönem kansersiz sağkalım mevcuttur (166).

Parsiyel nefrektomi sonrası izole lokal nüks oranı %1,5-10 arasında değişmekte olup, en önemli risk faktörü T evresinin ileri olmasıdır (169).

Lokal nükslerin çok büyük bir kısmı kanserin eksize edildiği alandan uzakta olmaktadır, bu durum da nükslerin ya çok odaklı kanserden kaynaklandığını ya da yeni kanser oluşumuna bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini akla getirir (170).

İleri evre RHK tedavi

RHK vakalarının üçte birinde tanı anında metastazlar bulunmakta, lokalize olan RHK olgularının da %20-40 kadarında devam eden takiplerinde metastaz gelişmektedir (7). Metastatik olan RHK olgularında da 10 yıllık sağkalım %5'den azdır (114, 171). Yapılan bir çalışmada metastatik hastalığı olan hastaların olumsuz prognostik faktörleri sınıflandırılmış olup; Karnofsky performans skorunun <%80, artmış laktat dehidrogenaz seviyesi (normal >1,5 katı), düşük hemoglobin seviyeleri (alt sınırın altında olması), artmış düzeltilerek hesaplanmış kalsiyum seviyesi (>10 mg/dl), daha önceden nefrektomi yapılmış olması olarak belirtilebilir (172).

Cerrahi tedavi

Büyük tümörlerin immün sistemin kansere karşı olan mücadelesine olumsuz etkilerinin gösterilmesinden ve büyük tümörleri çıkarılan hastalarda klinik fayda olduğunun gösterilmesinden dolayı metastatik RHK olgularına cerrahi müdahaleyi destekleyen çalışmalar mevcuttur (173). National Cancer Institute (NCI)'nin yaptığı çalışmalar sonucunda sitokin ve cerrahi tedavinin kombine olarak uygulanmasının olumlu sonuçları gösterilmiştir (174).

SWOG (Southwest Oncology Group) ve EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) tarafından yapılan çalışmalarda nefrektomi sonrası IFN (Interferon) alan hastalarda sadece IFN tedavisi alan hastalara oranla sağkalımda anlamlı artış saptanmıştır (175).

Metastazektomi ile ilgili prospektif hiç bir çalışma olmamasına rağmen yapılan retrospektif çalışmalarda özellikle izole pulmoner metastazı olan hastalarda komplet rezeksiyon sonrası olumlu sonuçlar alınmıştır (176).

Dirençli ağrı, hematüri ve hiperkalsemi, trombositoz ve hipertansiyon gibi paraneoplastik sendromların varlığında palyatif amaçlı olarak cerrahi uygulanabilir (17).

İmmünolojik yaklaşımlar

Özellikle tümör hücrelerinde sitotoksik T hücrelerinin ve bu T hücrelerine yönelik HLA (Human Leukocyte Antigen) gibi antiijenlerin tanımlanması ile immün tabanlı tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır (177). Özellikle RHK için geliştirilen immünoterapi yöntemlerinin çoğu berrak hücreli alt tip için olup, diğer alt tipler için immünoterapi konusunda belirgin bir yaklaşım henüz yoktur (17).

İnterferonlar

IFN- α , RHK için tedavi amaçlı olarak tanımlanan ilk sitokinlerdendir (178). Yapılan çalışmalarda IFN- α 'ya cevap oranı %10-15 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (179). IFN- α 'ya diğer sitokinlerin veya kemoterapötik ajanların eklenmesi ile tek başına kullanıma göre tedavide başarı açısından her hangi bir değişiklik olmamıştır (180). VEBF yolağının inhibitörleri çıkana kadar IFN- α metastatik RHK tedavisinde ilk sırada tercih edilen ajandı (17).

IL-2

Yüksek doz IL-2 tedavisi FDA (Federal Drug Association) tarafından 1992 yılında metastatik RHK tedavisi için onay almıştır. Yapılan çalışmalarda %15-20 arasında cevap alınmış ve özellikle %10'a yakın oranda metastaz regresyonu ve bu hastaların %60 gibi oranında da uzun dönem rekürrense rastlanmaması gibi sonuçlar alınması üzerine bu onayı almıştır (181). IL-2 ve IFN kombine edilerek yapılan çalışmada kombinasyon tedavisinde daha yüksek yanıt oranı ve 1 yıllık sağkalım bildirilse de genel sağkalım açısından gruplar arasında fark saptanmamış olup, kombinasyon tedavisi ile IL-2'nin tek başına kullanımına oranla daha toksik sonuçlar alınmıştır (182). Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek doz IL-2 tedavisinin en etkin olduğu hasta grubu berrak hücreli grup ve CA-IX ekspresyonunun yüksek olduğu grup olarak belirtilmiştir (171).

Hedefe yönelik tedavi

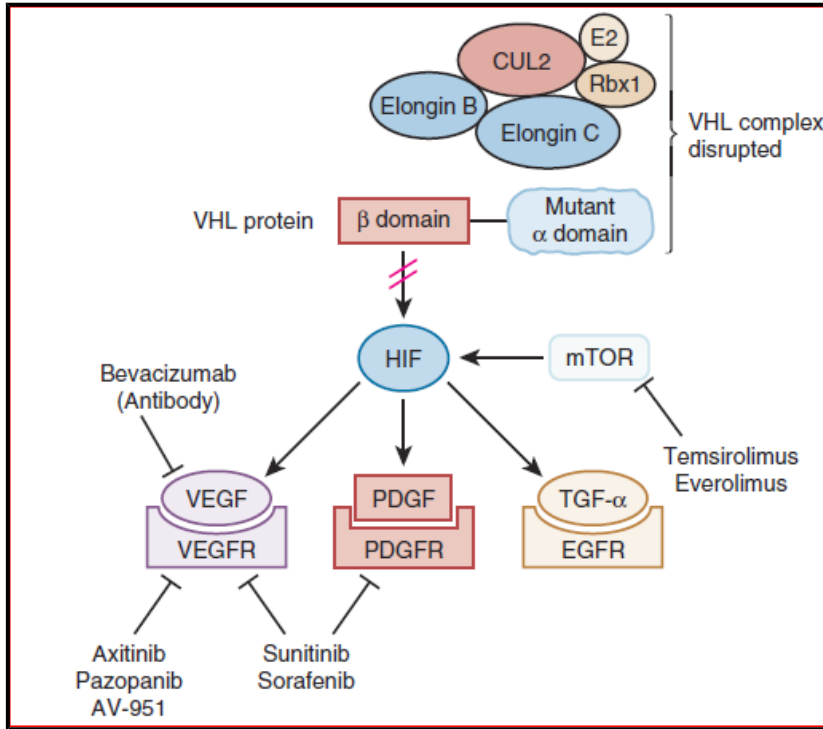
Hedefe yönelik tedavilerin temelinde VHL hastalığı ve bu hastalıkta görülen VHL gen delesyon ve mutasyonlarının araştırılması yatmaktadır (183). VHL geninin en önemli fonksiyonlarından birisi ubiquitin sistemine protein iletimi ve yıkımı için gerekli olan kompleksin oluşumunda elongin B, C ve CUL2 ile olan ilişkisidir (184). Ubiquitin kaynaklı protein yıkımı için HIF olarak bilinen proteinler hedef alınır (185). VHL proteini de ortam oksijen seviyelerine göre HIF seviyelerini kontrol eder (186). VHL geninde mutasyon olması durumunda normooksik durumda bile hücre içinde HIF birikimi olup, bu da HIF ve elongin/CUL 2 birleşiminde problem yaratmaktadır (186). HIF birikimi ile ayrıca VEBF, PDGF (Platelet Derived Growth Factor), transforme edici büyüme faktörü, Glut-1 gibi büyüme faktörlerinin sayısında artış olur; bu faktörler de özellikle berrak hücreli RHK gelişiminde önemli rol alır (186,187).

VHL yolağına ait ajanların etki mekanizması Şekil 2.5'de gösterilmiştir

VEBF'nün yolak inhibitörleri

Bevacizumab

Monoklonal insan VEBF antagonisti olup klinik çalışmalarda ilk kullanılan ilaçtır (188). Yapılan çalışmalarda tek başına IFN- α verilen metastatik RHK vakaları ile IFN- α ve bevacizumab kombine olarak verilen hastalar kıyaslanmış olup, kombinasyon grubunda daha yüksek cevap oranı saptanmış, ancak sağ kalım üzerine olumlu bir etki gösterilememiştir (189).



Şekil 2.5. Şeffaf hücreli RHK’de tedavide VHL yolağının hedeflenmesi (190).

Sorafenib

Oral kinaz inhibitörü olup, VEBF reseptörü, PDGF reseptörü üzerine etki etmektedir (191). Sorafenib üzerine yapılan çalışmalarda progresyonsuz sağkalım plasebo grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (192). Ancak plasebo grubunda olup progresyon gösteren hastaların sorafenib grubuna geçmesine izin verilmiş ve bu şekilde kıyaslama yapılırken plasebo ve sorafenib grubu arasından genel sağkalım açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (193). Güncel veriler altında sorafenib metastatik RHK olgularında ilk basamak olarak kullanılmamaktadır (194).

Sunitinib

Metastatik RHK olgularında en sık kullanılan VEBF reseptör kinaz inhibitörüdür (194). VEBF ve PDGF yolakları birlikte inhibe olur ve vasküler endotelial gelişim bloke olup, perisit fonksiyonları bozulur (194). Yapılan çalışmalar sonucunda sitokine refrakter olan metastatik RHK olgularında sunitinib verilmesini takiben yüksek cevap oranları elde edilmiş ve anlamlı oranda progresyonsuz sağkalım saptanmıştır (195). Sunitinib ve IFN arasında yapılan çalışmalar sonucunda sunitinib grubunda progresyonsuz sağkalım ve cevap oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup, bu nedenlerden dolayı ABD’de metastatik RHK olgularında başlangıç aşamasında sunitinib yaygın kullanıma girmiştir (196).

mTOR yolağı da birçok büyüme faktörünün sinyal kaskadında önemli rol oynar (197). mTOR inhibitörleri olarak bilinen everolimus ve temsirolimus ile HIF-1 oluşumunda blokaj sağlanır (197).

Temsirolimus ve IFN kullanan metastatik RHK hastaları üzerine yapılan çalışmada sadece temsirolimus kullananlarda genel sağ kalım sadece IFN alanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak kombine tedavide ise genel sağ kalım belirgin etkilenmemiştir (198). ABD’de özellikle kötü risk grubunda bulunan metastatik RHK hastalarında temsirolimus ilk tedavi seçeneği olarak yerini almıştır (198).

Everolimus da VEBF antagonisti kullanımı sonrası progresyon gelişen hastalar için kullanılabilen bir diğer mTORyolak inhibitörüdür (199).

2.4. Apoptoz

Hücre ölümü nekroz ve apoptoz olmak üzere iki farklı yol ile gerçekleşir (200). Nekroz geri dönüşümsüz olan ve pasif bir olaydır (200). Apoptozis ise aktif ve enerji bağımlı bir süreçtir (200). Nekroz patolojik bir olaydır; apoptozis ise fizyolojik veya patolojik uyaranlar ile de gerçekleşebilen bir süreçtir (201).

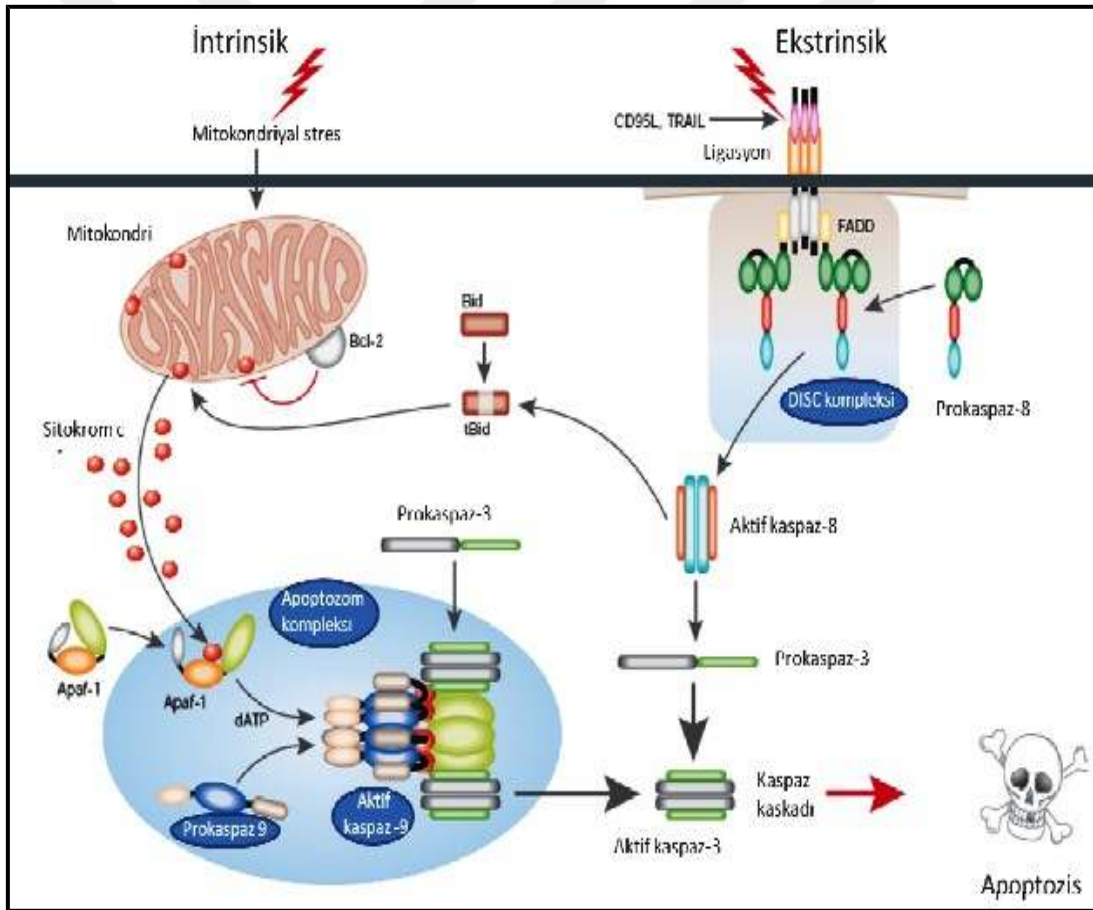
Apoptotik süreç hem eksternal hem de internal uyaranlar tarafından başlatılabilir (202). İnternal faktörler çoğunlukla reseptör aracılı olarak etki etmekte olup; FAS reseptörü, TNF (Tümör Nekroz Faktör) ailesi ve purinerjik reseptör olarak sayılabilir (202). Büyüme faktörleri ve hormon düzeylerindeki değişiklikler de apoptozu başlatabilen etmenlerdir (202). Apoptozu uyaran eksternal faktörler;

oksijen eksikliği, besin eksikliği, radyasyon, kemoterapötikler, ısı hasarı olarak sayılabilir (202).

Apoptozis, bağışıklık sisteminde hücresel homeostazis sağlanması gibi durumlarda fazla üretilen veya istenmeyen hücrelerin yok edilmesi için gerekli bir durumdur (203). DNA hasarına maruz kalmış hücrelerin yok edilememesi kanser oluşumuna neden olabilir (204).

Ekstresek yol TNF, Fas veya TRAIL (Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand) reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir (206).

İntrensek yol ise mitokondri bağımlı olan Bcl-2 protein ailesi tarafından kontrol edilen yoldur (206).



Şekil 2.6. Apoptozis yolları (205).

Tablo 2.10 ve Tablo 2.11’de apoptozis için gerekli intrinsek ve ekstrinsek yolak reseptörleri ve uyaranları belirtilmiştir.

Tablo 2.10. Apoptozis başlatıcıları (Ekstrinsek yol).

Ölüm reseptörleri	Ligandı
TNF ailesi: TNF-R1 Fas DR3 TRAIL-R1 (DR4) TRAIL-R2 (DR5) DR6 TAJ THANK-R	TNF FasL Tweak TRAIL TRAIL DR6L TAJL THANK
Diğer: Mannoz 6-Fosfataz (İnsülin benzeri büyüme faktörü II reseptörü; ILGF-II)	Granzim B
Tuzak reseptörleri TNF ailesi (ölüm reseptörlerini antagonize edenler): Solubl Fas TRAIL-R3 TRAIL-R4 Tuzak reseptör 3 Osteoprotegerin	FasL TRAIL TRAIL FasL TRAIL

Tablo 2.11. Apoptozisin başlatıcıları (İntrinsik yol).

Lokalizasyon	Apoptojenik Proteinler
Mitokondrilerde	Sitokrom C Kaspaz-9 Kaspaz-2 Smac/DIABLO Kaspaz-3 AIF Kaspaz-8 SIM-20
Post mitokondrial (Apoptozomlar)	Apaf-1 Kaspaz-9 dATP Sitokrom C
Endoplazmik retikulum	Kaspaz-12 Bap31
Golgi kompleksi	Kaspaz-2
Nukleus	TR3

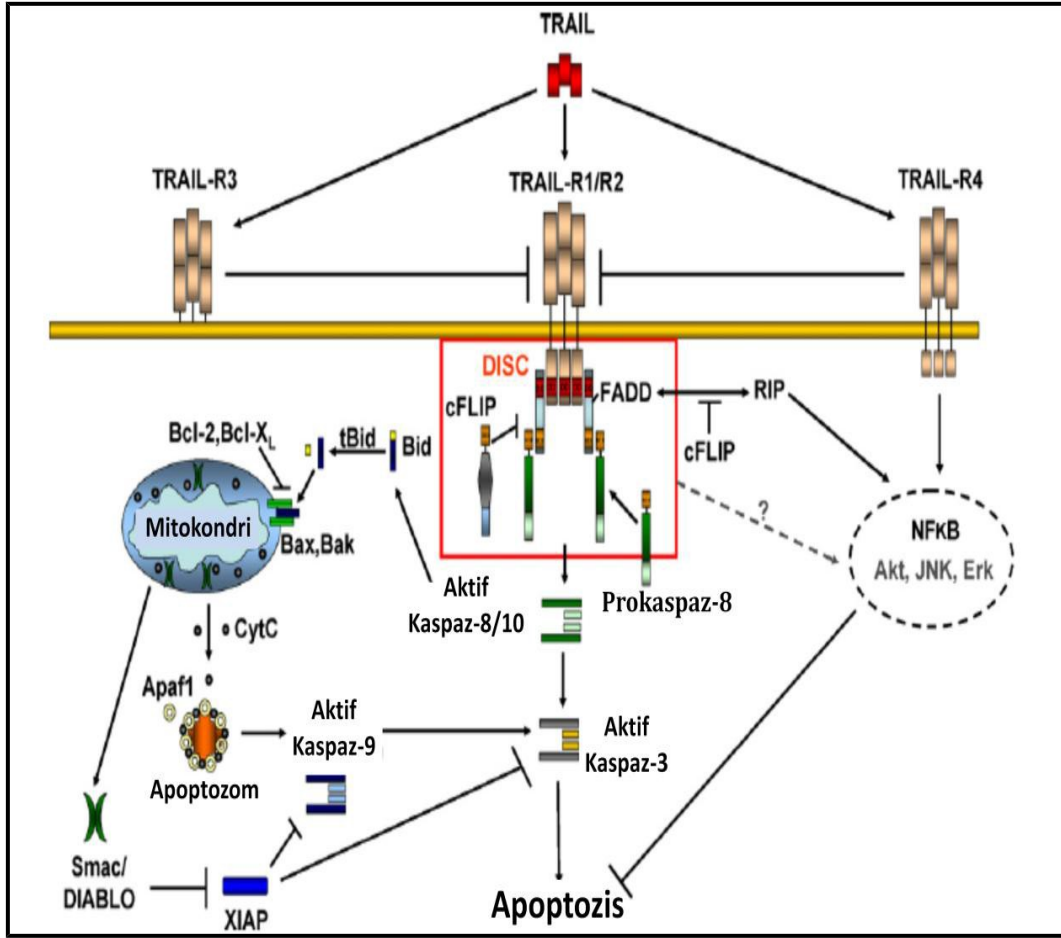
İntrensek yolak radyasyon, DNA'ya hasar veren ilaçlar, hormon gibi stress sinyalleri tarafından tetiklenir (207). İntrensek yolak mitokondriden sitokrom-c salınması ile başlar (208) Sitokrom c de kaspaz-9'u aktive etmek için Apaf-1 ile etkileşmekte ve bu üçlü apoptozom olarak adlandırılır (208). Apoptozom da efektör kaspazları aktive edip, efektör kaspazlar (kaspaz-3, 7) hücre membran değişikliklerine ve protein katlanmasında bozukluklara neden olur (208).

Ekstresek yolakta görev alan ölüm reseptörleri TNF ailesinin üyesidirler (9). Bu reseptörlerin hem hücre içinde, hem de hücre dışında uzantıları mevcuttur (9). Ekstresek yolakta ligand bağlandığı anda reseptör aktive olarak kaspaz 8 aktif hale geçip, direkt olarak kaspaz 3'ü aktifler ve apoptozis süreci başlar (9). Ayrıca yine ekstresek yolakta kaspaz 8 aktive olması ile Bid üzerinden de intrensek yolak da aktive edilebilir (9).

2.5. TRAIL

TRAIL proteini ilk defa 1995 ve 1996 yıllarında direkt olarak apoptotik sinyali başlatabilme özelliği olan protein olarak bulunmuştur (9). TRAIL 281 aminoasitten oluşan bir transmembran proteinidir ve kısa bir N terminal sitoplazmik domaine ve uzun bir C-terminal ekstraselüler reseptör bağlanma domainine sahiptir (10). TRAIL etkisini hücre yüzeyinde bulunan beş farklı reseptör aracılığı ile gerçekleştirir (9). Bu reseptörler TRAIL-R1/DR4 (Death Receptor), TRAIL-R2/DR5, TRAIL-R3/DcR1 (Decoy Receptor), TRAIL-R4/DcR2 ve osteoprotegrindir (OPG) (9). TRAIL-R1 ve TRAIL-R2'nin iki adet ekstraselüler ligand bağlanma domaini ve TRAIL bağlandıktan sonra ekstresek apoptotik yolağın aktivasyonu için gerekli DD (ölüm domein)'i mevcuttur (12).

TRAIL-R3, TRAIL-R4 ve OPG'in DD'e sahip olmamaları nedeni ile sinyali aktaramazlar ve apoptozda görevleri yoktur. TRAIL bu reseptörlere bağlansa dahi apoptozisi indükleyemez (209). TRAIL-R3'ün sitoplazma içine uzantısı dahi yoktur (12). OPG soluble halde bulunan bir TRAIL reseptörüdür (12).



Şekil 2.7. TRAIL sinyal yolağı (12).

Ekstresek yolak TRAIL'in DR4 veya DR5 reseptörlerinden birine bağlanması sonucunda başlar (210). DD'nin trimerizasyonu sonucunda FADD (Fas associated death domain) olarak adlandırılan proteinin çağrılmasına yol açar ve böylece DISC (Death Inducing Signal Complex) oluşur (210).

FADD DD ve DED (Death Effector Domain) olmak üzere 2 adet domainden oluşur (210). DD ile reseptöre bağlanır, DED ile de prokaspaz 8 ve 10'u aktive ederek apoptotik ölümü sağlayan efektör kaspazlar olan kaspaz 3, 6 ve 7'yi aktive eder (210). TRAIL uyarımı sonrası intrinsek yolak ise aktive olan kaspazların Bcl-2 ailesi üyesi olan Bid'i aktive etmeleri ile meydana gelir (210). Aktive olan Bid, Bax ve Bak (Bcl-2 ailesinin üyeleri) ile etkileşime geçer ve mitokondriden sitokrom-c ve Smac/Diablo gibi proapoptotik faktörlerin salınımı gerçekleşir (210). Sitokrom-c Apaf-1'e bağlanarak apoptozom kompleksini oluşturur ve kaspaz 9 aktivasyonunu

sağlar, kaspaz 9'da diğer efektör kaspazlar olan kaspaz 3, 6, 7'nin aktivasyonuna neden olur (210). Efektör kaspazların aktivasyonu da hücrenin geri dönüşümsüz olarak apoptoz sürecine girdiğini gösterir (210). Smac/Diablo ise apoptoz inhibe eden protein moleküllerine bağlanarak bu proteinlerin kaspaz 3'e bağlanmasını engelleyerek kaspaz 3 devamlı aktif halde kalmasını sağlar (210).

TRAIL'in en önemli özelliği kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesi olup, normal hücrelerde apoptozu indükleyemez (11). TRAIL'in hem membrana bağlı formu, hem de serbest formu vardır ve bu her iki form da apoptozu indükleyebilir (11). TRAIL mRNA'sının lenfosit, dalak, prostat, over, kolon gibi doku ve hücrelerde sentezlendiği gösterilmiştir (9). Normal hücrelerde TRAIL aracılı apoptozisten koruyucu fizyolojik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (9). Normal hücrelerde TRAIL'e dirençlilik mekanizması için öne atılan hipotezlerden biri; DcR1 ve DcR2 reseptörleri TRAIL-R1 ve TRAIL-R2'ye bağlanabilecek TRAIL ligantlarının sayısını düşürerek TRAIL'e dirençlilik kazanır (211). Bir diğer hipotez de DcR1 ve DcR2'nin hücre içi antiapoptotik yol olan NF-kB yolunu aktive etmeleri ve ayrıca TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 reseptörlerinin de NF-kB yolunda stimülasyona neden olduğu saptanmıştır (212). TRAIL'in normal fizyolojik şartlarda fonksiyonu tam belli değildir (213). Sitotoksik T lenfositleri, NK hücreleri ve makrofajlar tarafından tümör hücrelerinin öldürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (210).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra 30/03/2005 ve 29/09/2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü tanısıyla opere edilen ve patoloji dökümanlarında TRAIL ve reseptörleriyle ilgili veri bulunan 136 hastanın kayıtları retrospektif incelenerek ve 10 hastanın da patoloji preparatları TRAIL ve reseptörleri ile boyanarak patolojik değerlendirmelerinde renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ dokusu tutulumu olanlar, yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, Fuhrmann nükleer grade, tümör çapı, uzak metastaz, hiler lenfadenopati gibi parametreler açısından değerlendirilmiş olup, bu parametrelerin TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

3.1. Dokuların Elde Edilmesi

TRAIL ve reseptörlerinin normal doku ve tümöral dokularda dağılımını ve aktivitesini değerlendirmek amacı ile parafin bloklardan hem normal doku hem de tümöral dokuyu içeren kesitler alınarak işleme konulmuştur.

3.2. İmmünohistokimyasal Protokol

Elde edilen kesitler deparafinizasyon için etüvde 55 C'de yaklaşık 1 saat bekletildikten sonra boyama işlemi gerçekleştirildi. Boyama için kontrol yapıldıktan sonra antijenik uzaklaştırma ve boyama işlemleri Ventana marka Benchmark XT model kapalı sistem immünohistokimya cihazında gerçekleştirilmiştir. Boyama için anti TRAIL antikoru (ab41121), 1/250 dilüsyonda; anti TRAIL-R1 antikoru (ab8415), 1/250 dilüsyonda; anti TRAIL-R2 antikoru (ab 8416), 1/500 dilüsyonda; anti TRAIL-R3 antikoru (ab 2087), 1/100 dilüsyonda ve anti TRAIL-antikoru (ab2019) da 1/500 dilüsyonda hazırlanarak kullanılmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

TRAIL ve reseptörlerinin normal ve tümöral dokudaki dağılımı hastaların klinik olarak hiçbir özelliğini bilmeyen tek bir patolog tarafından değerlendirildi. TRAIL ve reseptörlerinin dağılımı için skorlama sistemi 2009 yılında Stephen Macher-Goeppinger, Sebastian Aulmann, Katrin E. Tagscherer ve ark'nın yaptıkları Clinical Cancer Research çalışması göz önünde bulunularak yapılmıştır. Skorlama için boyanma yoğunluğu ve dağılımı değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu için; boyanma olmaması 0, düşük yoğunlukta olması 1, orta yoğunlukta olması 2, yüksek yoğunlukta olması da 3 olarak puanlanmıştır. Dağılım açısından skorlama ise hiç ekspresyon olmaması 0; <%1 olması 1; %1-9 arası olması 2; %10-50 arası olması 3; ve >%50 olması da 4 olarak puanlanmıştır. Toplam skor da yoğunluk ve dağılım puanlarının çarpılması sonucu elde edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar için istatistik programı (Graphpad Prism 5.0, Lojolla CA, USA) kullanıldı. Analizler için Pearson testi, t test ve ANOVA testleri kullanıldı. Grup içi analizler Tukey çoklu karşılaştırma testi ve Bonferroni düzeltmeli t test kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 146 hastanın 48'i kadın (%32,9), 98'i (%67,1) erkek olup, erkek/ kadın oranı 2,04 olarak bulunmuştur. Ortalama yaş 59,94 ($\pm 11,36$) olup, tümör boyutu ise ortalama 6,7 (± 3.9 cm)'dir.

Fuhrmann nükleer grade (G) açısından yapılan patolojik inceleme sonucunda 76 hasta G2 (%52,1), 55 hasta G3 (%37,6), 15 hasta G4 (%10,3) olarak tespit edilmiştir.

Histolojik alt tip açısından yapılan değerlendirme sonucunda da; 93 hasta berrak hücreli (%63,7), 29 hasta papiller (%19,9), 17 hasta kromofob (%11,6), 4 hasta sınıflanamayan tip (%2,7) 2 hasta kistik renal hücreli kanser (%1,4) 1 hastada toplayıcı kanal karsinomu (%0,7) olarak değerlendirilmiştir.

146 hastanın dosyaları incelenmiş olup, bu hastalar yaş, cinsiyet, tümör çapı, renal sinüs invazyonu, renal ven invazyonu, perirenal yağ dokusu, hiler lenfadenopati, uzak metastaz açısından TRAIL ve reseptörleri ile bu parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların özellikleri

Özellikler	Hasta (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	48	32.9
Erkek	98	67.1
Fuhrmann Nükleer Grade		
G1	0	0
G2	76	52.1
G3	55	37.6
G4	15	10.3
Histolojik Alt Tip		
Berrak	93	63,7
Papiller	29	19.9
Kromofob	17	11.6
Sınıflanamayan	4	2.7
Kistik RHK	2	1.4
Toplayıcı sistem	1	0.7
Renal Sinüs Tutulumu		
Var	64	43.9
Yok	82	56.1
Perirenal Yağ Doku Tutulumu		
Var	16	10.9
Yok	130	89.1
Renal Ven Tutulumu		
Var	27	18.4
Yok	119	81.6

146 hastanın TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonları ile ilgili veri bulunmaktadır. TRAIL-R4, tümörlü dokuda sadece 6 hastada boyanma gösterdiği için istatistiksel açıdan anlamlı olmayacağı düşünülerek çalışmaya alınmamıştır.

Yaş ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonları arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Tümör çapı ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonları arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Yaş ve tümör çapının TRAIL ve reseptör ekspresyonları ile korelasyonu.

		TRAIL	R1	R2	R3
Yaş	p	0,5050	0,5077	0,3795	0,3914
	r	0,003092	0,003053	0,005368	0,005107
Tümör çapı	p	0,3422	0,1302	0,2132	0,3654
	r	0,006266	0,01583	0,01074	0,005692

Kırksekiz hasta (%32,9) kadın, 98 hasta (%67,1) erkek saptanmış olup yapılan analizde cinsiyet ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Cinsiyetin TRAIL ve reseptör ekspresyonu üzerine etkisi

	Kadın (n:48)	Erkek (n:98)	p
TRAIL	4.292 ± 0.5506	5.214 ± 0.3808	0,1686
R1	1.646 ± 0.3130	1.378 ± 0.1809	0,4295
R2	2.667 ± 0.4786	3.061 ± 0.3413	0,5059
R3	2.813 ± 0.4423	2.449 ± 0.2869	0,4802

Fuhrman nükleer grade (G) açısından yapılan patolojik inceleme sonucunda 76 hasta G2 (%52,1), 55 hasta G3 (%37,6), 15 hasta G4 (%10,3) olarak tespit edilmiştir. Fuhrman nükleer grade sistemi ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu açısından yapılan istatistiksel analiz sonucunda Fuhrman nükleer grade sistemi ile TRAIL-R1

ve TRAIL-R3 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. TRAIL ve TRAIL-R2 ekspresyonu açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. TRAIL-R1 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 4 olan hastalarda Fuhrman nükleer grade 2 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TRAIL-R3 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 3 tümörlerde Fuhrman nükleer grade 2 tümörlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Fuhrman derecesinin TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi

	Derece 2 (n:76)	Derece 3 (n:55)	Derece 4 (n:15)	P
TRAIL	5,118 ± 0,4393	4,982 ± 0,5108	3,600 ± 0,9401	0,3641
R1	1,171 ± 0,2081	1,947 ± 0,2889	2,467 ± 0,4768	0,0285*
R2	3,000 ± 0,3770	3,200 ± 0,4851	1,600 ± 0,6532	0,2542
R3	1,855 ± 0,2851	3,418 ± 0,4363	3,067 ± 0,7462	0,0071**

* Post-Hoc analiz; Derece 2 - Derece 4 (p<0.016)

** Post-Hoc analiz; Derece 2 - Derece 3 (p<0.05)

Histolojik alt tip açısından yapılan değerlendirme sonucunda da; 93 hasta berrak hücreli (%63,7), 29 hasta papiller (%19,9), 17 hasta kromofob (%11,6), 4 hasta sınıflanamayan tip (%2,7) 2 hasta kistik renal hücreli kanser (%1,4) 1 hastada toplayıcı kanal karsinomu (%0,7) olarak değerlendirilmiştir. Sınıflanmayan alt tip, kistik renal hücreli kanser ve toplayıcı kanal kanseri sayı olarak az olduğu için bunların TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmamıştır.

Histolojik alt tip sınıflaması istatistiksel olarak sadece berrak hücreli, papiller ve kromofob alt tipler olarak yapılmıştır. Histolojik alt tip ile TRAIL ve TRAIL-R2 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. TRAIL ekspresyonu berrak hücreli olanlarda hem papiller hem de kromofob alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TRAIL-R2 ekspresyonu hem berrak hem de papiller alt tiplerde kromofob hücreli alt tipe göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptanmıştır. Histolojik alt tipler ile TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Histolojik tipin TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi

	Berrak hücreli (n:93)	Papiller (n:29)	Kromofob (n:17)	P
TRAIL	5.978±0.3726	3,724 ± 0,654	2,176 ± 0,7186	<0.0001*
R1	1,344 ± 0,1985	2,138 ± 0,360	1,118 ± 0,4362	0,1071
R2	3,022 ± 0,363	3,793 ± 0,571	0,7647 ± 0,4333	0,0098**
R3	2,645 ± 0,3068	2,862 ± 0,6032	2,118 ± 0,5208	0,7054

* Post-Hoc analiz; Berrak hücreli - Papiller, Berrak hücreli - Kromofob (p<0.05)

** Post-Hoc analiz; Berrak hücreli – Kromofob, Papiller - Kromofob (p<0.05)

Altmışdört hastada (%43,9) renal sinüs tutulumu izlenmiş olup, 82 (%56,1) hastada renal sinüs tutulumu saptanmamıştır. Renal sinüs tutulumu ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Renal sinüs invazyonunun TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi

	Renal sinüs invazyonu (-) (n:82)	Renal sinüs invazyonu (+) (n:64)	p
TRAIL	5.085 ± 0.4209	4.688 ± 0.4745	0,5316
R1	1.524 ± 0.2237	1.391 ± 0.2234	0,6776
R2	3.402 ± 0.3821	2.328 ± 0.3915	0,0544
R3	2.707 ± 0.3537	2.391 ± 0.3123	0,5160

Onaltı (%10,9) hastada renal ven tutulumu izlenmiş olup; 130 (%89,1) hastada saptanmamıştır. Renal ven invazyonu ile TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Renal ven invazyonu olanlarda TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Renal ven invazyonu ile TRAIL ve TRAIL-R2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Renal ven invazyonunun TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi

	Renal ven invazyonu (-) (n:130)	Renal ven invazyonu (+) (n:16)	p
TRAIL	4.969 ± 0.3276	4.438 ± 1.092	0,5988
R1	1.300 ± 0.1651	2.813 ± 0.4303	0,0027
R2	2.854 ± 0.2871	3.563 ± 0.9999	0,4268
R3	2.338 ± 0.2470	4.438 ± 0.7690	0,0061

Perirenal yağ doku tutulumu 27 (%18,4) hastada izlemiş olup; 119 (%81,6) hastada izlenmemiştir. Perirenal yağ doku tutulumu ile TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Perirenal yağ doku invazyonu olanlarda TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Perirenal yağ dokusu invazyonu olanlarda TRAIL-R2 ekspresyonu düşük saptanmıştır. Perirenal yağ doku tutulumu ile TRAIL ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Perirenal yağ doku invazyonunun TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi.

	Perirenal yağ invazyonu (-) (n: 119)	Perirenal yağ invazyonu (+) (n:27)	P
TRAIL	5.151 ± 0.3485	3.852 ± 0.7035	0,1086
R1	1.303 ± 0.1740	2.185 ± 0.3622	0,0305
R2	3.218 ± 0.3176	1.667 ± 0.4774	0,0294
R3	2.261 ± 0.2467	3.926 ± 0.6665	0,0068

Yüzkırkaltı hastanın 9 tanesinde (%6,16) uzak organ metastazı saptanmış olup 137 hastada (%93.84) uzak organ metastazı saptanmamıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda uzak organ metastazı ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.9).

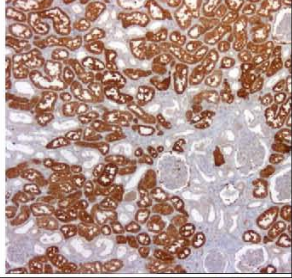
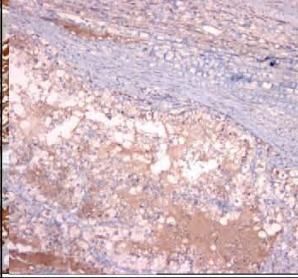
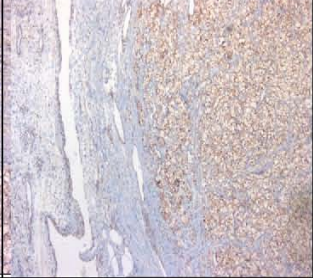
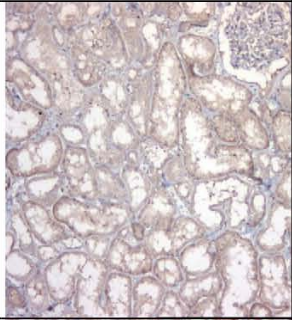
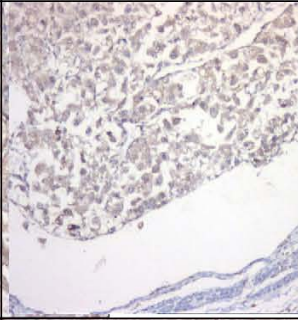
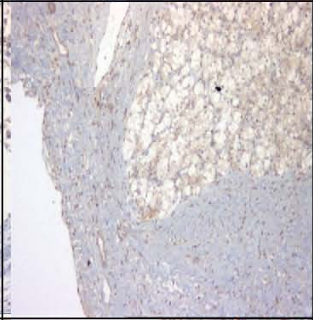
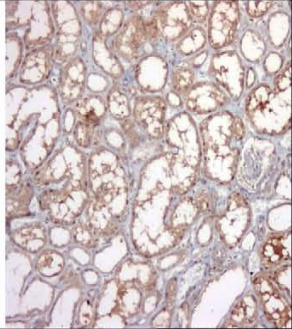
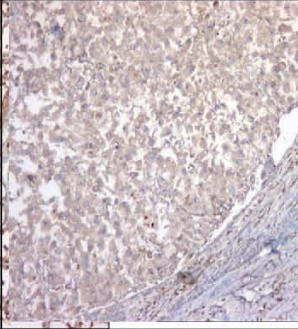
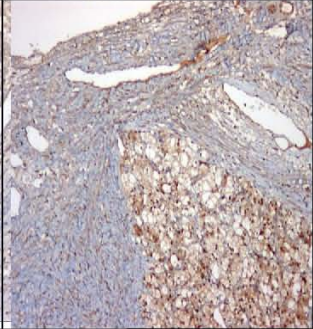
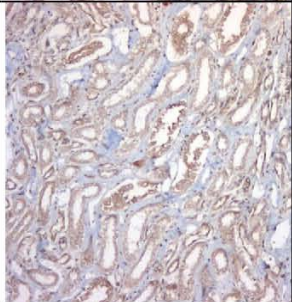
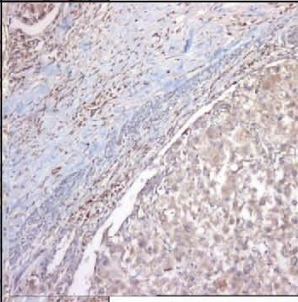
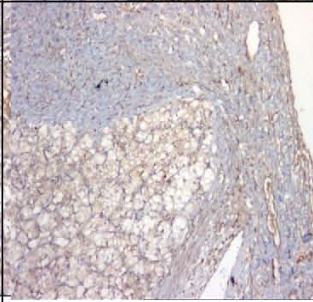
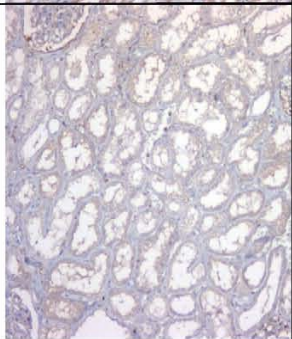
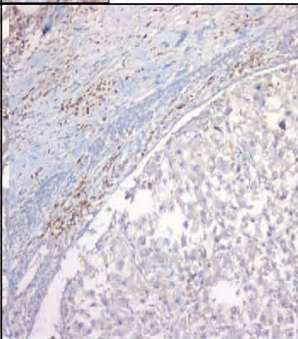
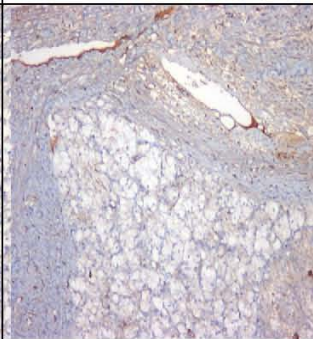
Tablo 4.9. Uzak organ metastazının TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi

	Uzak organ metastazı (-) (n:137)	Uzak organ metastazı (+) (n:9)	p
TRAIL	4.898 ± 0.3285	5.111 ± 1.047	0,8710
R1	1.423 ± 0.1634	2.111 ± 0.6759	0,2994
R2	2.956 ± 0.2869	2.556 ± 1.144	0,7296
R3	2.584 ± 0.2486	2.333 ± 1.027	0,8034

Oniki hastada (%8.21) hiler lenfadenopati izlenmiş olup, 134 (%91.79) hastada hiler lenfadenopati saptanmamıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda hiler lenfadenopati ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Hiler lenfadenopatinin TRAIL ve reseptör ekspresyonları üzerine etkisi

	Hiler Lenfadenopati (-) (n:134)	Hiler Lenfadenopati (+) (n:12)	p
TRAIL	4,955± 0,3318	4.417 ± 0.9728	0,6394
R1	1.403 ± 0.1652	2.167 ± 0.5618	0,1877
R2	3.060 ± 0.2931	1.500 ± 0.7334	0,1229
R3	2.515 ± 0.2495	3.167 ± 0.9280	0,4592

	NORMAL DOKU	RENAL VEN TROMBÜSÜ	RENAL SİNÜS İNVAZYONU
TRAIL			
TRAIL-R1			
TRAIL-R2			
TRAIL-R3			
TRAIL-R4			

Şekil 4.1. TRAIL ve reseptörlerinin normal doku, renal ven trombüsü ve sinüs invazyonu olan tümöral dokularda ekspresyonu(100x büyütme)

Renal sinüs invazyonu 64 hastada saptanmış olup, 82 hastada renal sinüs invazyonu saptanmamıştır. TRAIL ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal sinüs invazyonu olanlarda ekspresyon 4.688 ± 0.4745 ; renal sinüs invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 5.085 ± 0.4209 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.5316$). TRAIL-R1 ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal sinüs invazyonu olanlarda ekspresyon 1.391 ± 0.2234 ; renal sinüs invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 1.524 ± 0.2237 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.6776$). TRAIL-R2 ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal sinüs invazyonu olanlarda ekspresyon 2.328 ± 0.3915 ; renal sinüs invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 3.402 ± 0.3821 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.0544$). TRAIL-R3 ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal sinüs invazyonu olanlarda ekspresyon 2.391 ± 0.3123 ; renal sinüs invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 2.707 ± 0.3537 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.5160$).

Perirenal yağ dokusu invazyonu 27 hastada saptanmış olup, 119 hastada perirenal yağ doku invazyonu saptanmamıştır. TRAIL ekspresyonu açısından bakacak olursak; perirenal yağ doku invazyonu olanlarda ekspresyon 3.852 ± 0.7035 ; perirenal yağ doku invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 5.085 ± 0.4209 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.1086$). TRAIL-R1 ekspresyonu açısından bakacak olursak; perirenal yağ doku invazyonu olanlarda ekspresyon 2.185 ± 0.3622 ; perirenal yağ doku invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 1.303 ± 0.1740 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0305$). Perirenal yağ doku invazyonu olanlarda TRAIL-R1 ekspresyonu perirenal yağ doku invazyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. TRAIL-R2 ekspresyonu açısından bakacak olursak; perirenal yağ doku invazyonu olanlarda ekspresyon 1.667 ± 0.4774 ; perirenal yağ doku invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 3.218 ± 0.3176 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0294$). Perirenal yağ doku invazyonu olmayanlarda TRAIL-R2 ekspresyonu perirenal yağ doku invazyonu

olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. TRAIL-R3 ekspresyonu açısından bakacak olursak; perirenal yağ doku invazyonu olanlarda ekspresyon 3.926 ± 0.6665 ; perirenal yağ doku invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 2.261 ± 0.2467 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0068$). Perirenal yağ doku invazyonu olanlarda TRAIL-R3 ekspresyonu perirenal yağ doku invazyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Renal ven invazyonu 16 hastada saptanmış olup, 130 hastada renal ven invazyonu saptanmamıştır. TRAIL ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal ven invazyonu olanlarda ekspresyon 4.438 ± 1.092 ; renal ven invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 4.969 ± 0.3276 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,5988$). TRAIL-R1 ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal ven invazyonu olanlarda ekspresyon 2.813 ± 0.4303 ; renal ven invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 1.300 ± 0.1651 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0027$). Renal ven invazyonu olanlarda TRAIL-R1 ekspresyonu renal ven invazyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. TRAIL-R2 ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal ven invazyonu olanlarda ekspresyon 3.563 ± 0.9999 ; renal ven invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 2.854 ± 0.2871 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,4268$). TRAIL-R3 ekspresyonu açısından bakacak olursak; renal ven invazyonu olanlarda ekspresyon 4.438 ± 0.7690 ; renal ven invazyonu olmayanlarda ise ekspresyon 2.338 ± 0.2470 olarak saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0061$). Renal ven invazyonu olanlarda TRAIL-R3 ekspresyonu renal ven invazyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Fuhrman nükleer grade (G) açısından yapılan istatistiksel analiz sonucunda TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu ile fuhrman nükleer grade sistemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Fuhrman nükleer grade sistemi ile TRAIL ve TRAIL-R2 ekspresyonu açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. TRAIL-R1 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 4 olan hastalarda $2,467 \pm 0,4768$ saptanmış olup; Fuhrman nükleer grade 2 olan hastalarda ise $1,171 \pm 0,2081$

saptanmıştır. Yapılan grup içi analizler sonucunda TRAIL-R1 ekspresyonu Fuhrman grade 4 olan hastalarda Fuhrman grade 2 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($p=0.0285$). TRAIL-R3 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 3 olan hastalarda $3,418 \pm 0,4363$ saptanmış olup; Fuhrman nükleer grade 2 olan hastalarda ise $1,855 \pm 0,2851$ saptanmıştır. Yapılan grup içi analizler sonucunda TRAIL-R3 ekspresyonu Fuhrmann grade 3 olan hastalarda Fuhrman grade 2 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($p=0.0071$).

Histolojik alt tip ile TRAIL ve TRAIL-R2 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. TRAIL ekspresyonu berrak hücreli olanlarda 5.978 ± 0.3726 , papiller olanlarda $3,724 \pm 0,654$, kromofob olanlarda $2,176 \pm 0,7186$ olarak saptanmıştır. Yapılan grup içi analizler sonucunda TRAIL ekspresyonu berrak hücreli olanlarda hem papiller hem de kromofob alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.0001$). TRAIL-R2 ekspresyonu berrak hücreli olanlarda $3,022 \pm 0,363$, papiller olanlarda $3,793 \pm 0,571$, kromofob olanlarda $2,176 \pm 0,7186$ olarak saptanmıştır. Yapılan grup içi analizler sonucunda TRAIL-R2 ekspresyonu hem berrak hücreli olanlarda hem de papiller olanlarda kromofob alt tipine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.0098$). Histolojik alt tipler ile TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. SONUÇLAR

- Yaş ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır.
- Tümör çapı ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır.
- Cinsiyet ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır
- Fuhrman nükleer grade sistemi ile TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir.
 - TRAIL-R1 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 4 olan hastalarda Fuhrman nükleer grade 2 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
 - TRAIL-R3 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 3 tümörlerde Fuhrman nükleer grade 2 tümörlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Histolojik alt tip ile TRAIL ve TRAIL-R2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
 - TRAIL ekspresyonu berrak hücreli olanlarda hem papiller hem de kromofob alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

- TRAIL-R2 ekspresyonu açısından hem berrak hem de papiller alt tiplerde kromofob hücreli alt tipe göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptanmıştır
- Renal sinus tutulumu ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Renal ven invazyonu ile TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
 - Renal ven invazyonu olanlarda TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Perirenal yağ doku tutulumu ile TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
 - Perirenal yağ doku invazyonu olanlarda, perirenal yağ doku invazyonu olmayanlara göre TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu yüksek bulunmuştur.
 - Perirenal yağ dokusu invazyonu olmayanlarda, perirenal yağ doku invazyonu olanlara göre TRAIL-R2 ekspresyonu yüksek saptanmıştır.
- Uzak organ metastazı ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Hiler lenfadenopati ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

6. TARTIŞMA

Tüm dünyadaki yeni kanser vakalarının yaklaşık %2'sini böbrek kanseri oluşturmaktadır (4). Yaklaşık %85'i renal hücre kaynaklı, %12'si böbrek toplayıcı sisteminden kaynaklanmakta, kalan %2-3'ü de diğer kanserlerdir (20). Genel olarak yıllık RHK insidansı 12/100.000'dir (2,3). Özellikle 60-70 yaş arasında sık görülür (4).

RHK vakalarının üçte birinde tanı anında metastazlar bulunmakta olup, lokalize olan RHK olgularının da %20-40 kadarında devam eden takiplerinde metastaz saptanmaktadır (7). RHK kemoterapiye dirençli olan kanserlerin başında gelir (8). Bu direnç nedeni ile yapılan çalışmalar sonucunda VEBF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) yollarının daha iyi anlaşılması ile ileri evre hastalık için tedavi edici ajanların bulunmasına faydası olmuştur (8).

Genel olarak patolojik evre, tümör çapı, nükleer grade, histolojik alt tip prognoz açısından önemli parametrelerdir (17).

TRAIL proteini ilk defa 1995 ve 1996 yıllarında direkt olarak apoptotik sinyali başlatabilme özelliği olan protein olarak bulunmuştur (9). TRAIL'in bulunuşu özellikle kanser gen tedavilerinde oldukça fazla önem teşkil etmektedir (214). Çünkü TRAIL'in en önemli özelliği kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesi olup, normal hücrelerde apoptozu indükleyemez (11). TRAIL etkisini hücre yüzeyinde bulunan beş farklı reseptör aracılığı ile gerçekleştirir (11). Bu reseptörler TRAIL-R1/DR4 (Death Receptor), TRAIL-R2/DR5, TRAIL-R3/DcR1 (Decoy Receptor), TRAIL-R4/DcR2 ve osteoprotegrindir (OPG) (11). TRAIL-R1 ve TRAIL-R2'de ekstresek apoptotik yolağın aktivasyonu için gerekli DD (ölüm domein)'i mevcuttur (12).

TRAIL'in birçok transforme hücrede apoptozisi indüklemesine rağmen normal dokularda apoptotik etki göstermemesi sistemik tedavi edici ajan olarak kullanımını gündeme getirmiştir (215).

Kanser hastalarından alınan tümör hücrelerinde aktive olmuş halde bulunan makrofajların TRAIL sentezini arttırdıkları ve yine TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 reseptörlerini de indükledikleri saptanmıştır (216).

Yapılan hayvan çalışmasında TRAIL'in karaciğer natural killer hücreleri yolu ile tümör metastazında önemli bir role sahip olduğu gözlenmiştir (217).

Şimdiye kadar TRAIL ve reseptörleri ile yapılmış geniş hasta sayılı çalışmalardan biri Macher – Goeppinger ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada TRAIL-R2 artmış ekspresyonu ile high grade RHK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine bu çalışmada yüksek TRAIL-R4 ekspresyonu ile küçük tümör çapı ve uzak metastaz olmaması ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek TRAIL, yüksek TRAIL-R2 veya düşük TRAIL-R4 seviyeleri ile ilişkili RHK'lerin kötü prognostik hasta grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (218).

Yine bir başka çalışmada meme kanserli hastalarda TRAIL-R2 ekspresyona seviyelerinin yüksek olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (219).

Renal sinüste bulunan bol vasküler ve lenfatik ağdan dolayı renal sinüste mevcut olan tümöral oluşumlar yayılmak için oldukça uygundur (16). Böbreğin geri kalan alanı kapsül ile çevrili olduğu için bu alan yayılım için olası yerdir (16). Renal sinüse invazyon erken yayılım için tehlike arz ettiğinden 2010 AJCC TNM sisteminde pT3a'da kendine yer bulmuştur (16).

Daha önce yapılan çalışmalarda renal sinüs invazyonun perinefritik yağ doku invazyonundan daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir (13).

Yine bir başka çalışmada renal sinüs invazyonu ve perinefritik yağ doku invazyonunun birlikte bulunmasının tek tek bulunmalarına göre kansere bağlı sağkalım açısından daha kötü prognostik etki gösterdikleri saptanmıştır (14).

Bir çalışmada renal ven invazyonu ve perinefritik yağ doku invazyonu birlikte olanlarda tek tek olmasına göre daha mortal seyrettiği belirtilmiştir (220).

Biz bu çalışmada TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu renal sinüs, renal ven, perirenal yağ doku tutulumu olan tümörlerde inceledik. Literatürde renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ doku tutulumu olan RHK olgularının TRAIL ve reseptörleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu tümörler çoğunlukla cerrahi olarak tedavi edilse de cerrahi sonrası lokalize RHK'da nüks oranının %20-40 arasında olduğunu unutmamak gerekir. Yüksek hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar ile renal ven, renal sinüs ve perirenal yağ doku tutulumu olan tümörlerde prognoz açısından TRAIL ve reseptör ekspresyonu incelenmelidir. Özellikle son yıllarda üzerinde durulan renal sinüs invazyonun prognoz ile ilişkisi incelenerek TNM evreleme sistemine katkıda bulunulmaya çalışılmalıdır.

Özellikle metastatik ve nüks RHK'de mevcut tedavi yöntemleri hastaların yaşam sürelerini uzatmada belirgin derecede yeterli olamamaktadır. TRAIL ölüm ligandı RHK tedavisi için ümit verici bir moleküldür. Ancak TRAIL'e karşı özellikle prostat kanser hücrelerinde direnç olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (221).

Yine TRAIL'e direnç RHK olgularında gösterilmiş olup, dirençli RHK hücrelerinde NF-kB'nin sürekli aktive olduğu gösterilmiştir (222). Direnç mekanizmasında NF-kB molekülünün esas rol oynadığı düşünülmektedir. Bu molekül üzerine yapılacak çalışmalar kanser hücrelerinde TRAIL direnç gelişimi üzerine daha aydınlatıcı olacak ve efektif tedavi için yol gösterici olacaktır.

Kanser hücrelerinde TRAIL dirençliliğini engellemek için iyonize radyasyon ve kemoterapötik ajanlar gibi yöntemler kullanılmaya çalışılmıştır. Multipl myeloma hastalarına TRAIL uygulamadan önce doksorubusin verilerek TRAIL-R2 sentezini arttırıp, TRAIL duyarlılığını da daha hassas hale getirmek amaçlanmıştır (223).

Yalancı reseptör olan TRAIL-R3'ün hücreleri apoptozisten korumada etkili olduğu gösterilmiştir (224).

Çalışmamızda renal sinüs invazyonu ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Renal sinüs invazyonu son yıllarda üzerinde durulan ve RHK'in erken invazyonu için önemli olduğu düşünülen bir parametredir. Bu yüzden renal sinüs invazyonu ile ilgili daha homojen gruplar yaratarak araştırma yapılmalı, TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu daha fazla hasta sayılı serilerde değerlendirilmelidir. TRAIL'in sadece kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesinden faydalanılarak renal sinüs invazyonunun da olası erken invazyon işareti olması göz önünde bulundurularak yeni tedavi edici stratejiler geliştirilebilir.

Çalışmamızda renal ven tutulumu olan hastalarda, renal ven tutulumu olmayanlara göre TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. TRAIL-R3 sitoplazmik uzantısı olmadığı için tuzak reseptör olarak işlev görür. TRAIL-R3 ortamda yüksek olduğu zaman mevcut TRAIL proteinini bağlar. Ortamda kalan TRAIL'in büyük kısmı veya tamamı TRAIL-R3'e bağlandığı için ölüm reseptörleri olan TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 için bağlanacak az sayıda TRAIL proteinin kalması veya hiç kalmaması nedeni ile hücre apoptoza giremez ve tümör agresif seyredebilir. Ortamda TRAIL-R3 fazla olup TRAIL proteinini bağladığı zaman az miktarda kalan TRAIL, ölüm reseptörü olan TRAIL-R1 veya TRAIL-R2'ye bağlanabilir. Ancak bu durumda da apoptoz gerçekleşmeyebilir. Bu durum bize TRAIL-R1 ve TRAIL-R2'nin hücre içi sinyal yollarında sorun olabileceğini gösterir.

Yine çalışmamızda perirenal yağ doku tutulumu olanlarda, perirenal yağ doku tutulumu olmayanlara göre TRAIL-R1 ve TRAIL-R3'ün ekspresyon seviyesi yüksek saptanmıştır. Bu da TRAIL-R3'ün seviyesinin yüksek olmasının ortamda bulunan TRAIL'in tamamını veya büyük kısmını bağladığı bu yüzden de yüksek seviyede de olsa TRAIL-R1'in (DR4) apoptozu başlatacak aktivite için ortamda bağlanabileceği

yeterli sayıda TRAIL proteini kalmamasından dolayı tümör hücresi apoptoza girememekte ve agresif seyretmesine neden olabilir.

Yine çalışmamızda perirenal yağ doku invazyonu olmayanlarda, perirenal yağ doku invazyonu olanlara göre TRAIL-R2 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tümör hücrelerinde TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 düşüklüğü istenilen bir durum değildir. Yağ doku invazyonu olmasının yağ doku invazyonu olmamasına göre daha agresif seyrettiği bilinmektedir. O yüzden perirenal yağ doku invazyonu olanlarda aslında istenilen durum TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 ekspresyonlarının yüksek olmasıdır. Burada yağ doku invazyonu olmayanlarda TRAIL-R2 ekspresyonu daha yüksek saptanmıştır. Bu da TRAIL' in hücre içi iletim yollarında sorun olabileceğini akla getirmektedir.

Fuhrman derecelendirmesi RHK için bağımsız bir prognostik faktördür (46, 55). Fuhrman nükleer grade sistemi arttıkça prognoz daha kötü seyretmektedir. (46, 55). Fuhrman grade 4 tümörlerde TRAIL-R1 ekspresyonu Fuhrman grade 2 tümörlere göre daha yüksek saptanmıştır. Fuhrman grade 4 tümörler Fuhrman grade 2 tümörlere göre daha agresiftir (46, 55). Agresif olduğu bilinen kriterleri taşıyan tümörlerde TRAIL-R1 ekspresyonunun yüksek olması istenilen bir sonuçtur. Bu sayede kanser hücresi apoptoza girmekte ve agresif tümör için daha etkili yanıt alınmaktadır.

Yine bu çalışmada elde edilen bir diğer anlamlı sonuç da Fuhrman grade 3 tümörlerde TRAIL-R3 ekspresyonunun Fuhrman grade 2 tümörlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır. Daha agresif olan Fuhrman grade 3 tümörlerde TRAIL-R3 ekspresyonunun yüksek olması ortamda bulunan tüm TRAIL proteinin tuzak reseptör olan TRAIL-R3'e bağlandığını ve ölüm reseptörleri olan TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 için ortamda bağlanacak yeterli seviyede TRAIL proteini olmamasını bu yüzden de tümörün daha agresif seyretmesine neden olmaktadır.

Berrak hücreli RHK prognozu diğer sık görülen alt tipler olan kromofob ve papiller hücreli RHK'e göre daha kötüdür (57). Papiller tip RHK evre ve

derecelerine göre berrak hücreli RHK ile kıyaslandığında daha iyi prognoza sahiptir (55). Kromofob RHK prognozu berrak hücreli RHK'den daha iyidir (57). TRAIL ekspresyonu berrak hücreli olanlarda hem papiller hem de kromofob alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer alt tiplere göre daha agresif olduğu bilinen berrak hücreli RHK'de TRAIL ekspresyonunun yüksek olması istenilen bir sonuçtur. TRAIL-R1 ve TRAIL-R2 üzerine yapılacak çalışmalar ile bu reseptörlerin TRAIL proteinine bağlanması ve bu sayede kanser hücrelerinin apoptoza girmesi sağlanılabilir. Aynı şekilde yine çalışmamızda berrak hücreli RHK'de kromofob tipe göre daha yüksek TRAIL-R2 ekspresyonu saptanması göz önünde bulundurularak yapılacak çalışmalar ve geliştirilebilecek hedefe yönelik tedavi stratejileri ile kanser hücrelerinde apoptoz hızlandırılabilir.

Çalışmamızda TRAIL-R4 ile tümör hücrelerinde yeterli sayıda boyanma olmadığı için TRAIL-R4 istatistiksel olarak analiz edilmemiştir. Daha fazla hasta sayısı olan gruplar ile çalışma yapıp TRAIL-R4'ün hücre içi sinyal iletiminde sorun olup olmadığı gözden geçirilmelidir.

Mevcut tedavi yöntemlerini tamamlayıcı gen tedavi yöntemleri araştırılmalıdır. Nüks veya metastatik RHK olgularında TRAIL'in tedavi edici etkisini genişletmek için gen tedavileri etkili olacaktır.

Kanser hücrelerinde etyopatogeneizde hücrel proliferasyon yanında apoptozis inhibisyonu da önemli yer tutmaktadır. Kemoterapiye direnç gösteren vakaların oluşumunda apoptozis inhibisyonu ve antiapoptotik proteinler yer almaktadır. TNF- α kanser tedavisinde kullanılmış olup, oldukça belirgin proinflamatuvar etkisi nedeni ile sistemik kullanımı kısıtlanmıştır. TRAIL normal hücrelere zarar vermediği için apoptozis için tedavide değerlendirilmelidir.

RHK'de erken tanı ile küratif tedavi mümkündür. Metastatik ve nüks olgular tedavi açısından oldukça dirençli bir gruptur. Kemoterapiye dirençli bir kanser olmasından dolayı metastatik ve nüks RHK üzerinde oldukça fazla araştırma

yapılmaktadır. RHK büyük kısmı insidental olarak saptanır. Semptomlar ortaya çıktığında genellikle ileri evre olarak karşımıza çıkar.

Hasta takibi açısından yeterli veri olmadığı için yaşam süresi ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonunun de bu parametreler ile ilişkisini saptamak için RHK olgularında TRAIL ve reseptörleri ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.



7. ÖZET

Renal Hücreli Karsinomda Perirenal Yağ Dokusu, Renal Sinüs ve Renal Ven İnvazyonunun Tümör Nekroz Faktör İlişkili Ligand (TRAIL) ve Reseptörleri İle İlişkisi

Renal hücreli karsinom (RHK) böbrek tümörlerinin içinde en yaygın olanıdır. Mortalitesi yüksek ürolojik malignitelerdendir. Hedefe yönelik tedavide yeni çıkan ajanlara rağmen nüks veya metastatik RHK kemoterapiye oldukça dirençlidir. TRAIL'in en önemli özelliği kanser hücrelerinde apoptozu indüklemesidir. Normal hücrelerde apoptozu indükleyemez. Bu amaçla anti kanser tedavi amaçlı kullanımı deneysel çalışmalarda devam etmektedir.

Renal sinüs, içinde bulundurduğu lenfatik ve vasküler ağlardan dolayı RHK'in böbrek dışına yayılımında önemli olduğu düşünülmekte ve son zamanlarda üzerinde fazla durulmaktadır.

Bu çalışmada RHK hastalarında TRAIL ve reseptörlerinin renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ doku tutulumu olan hastalar arasında ekspresyonu inceledik. Ayrıca yaş, cinsiyet, nükleer grade, histolojik alt tip, uzak metastaz ve hiler lenfadenopati gibi parametrelerin de TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu ile ilişkisini değerlendirdik.

RHK tanısı alan 146 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Renal sinus tutulumu ile TRAIL ve reseptörlerinin ekspresyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Renal ven invazyonu olanlarda renal ven invazyonu olmayanlara göre TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.0027$; $p=0.0061$). Perirenal yağ doku invazyonu olanlarda, perirenal yağ doku invazyonu olmayanlara göre TRAIL-R1 ve TRAIL-R3 ekspresyonu yüksek bulunmuştur ($p=0.0305$; $p=0.0068$). Perirenal yağ dokusu invazyonu olmayanlarda, perirenal yağ doku invazyonu olanlara göre TRAIL-R2 ekspresyonu yüksek saptanmıştır ($p=0.0294$). TRAIL-R1 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 4 olan hastalarda Fuhrman nükleer grade 2 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.0285$). TRAIL-R3 ekspresyonu Fuhrman nükleer grade 3 tümörlerde Fuhrman nükleer grade 2 tümörlere göre anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur($p=0,0071$). TRAIL ekspresyonu berrak hücreli olanlarda hem papiller hem de kromofob alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=<0.0001$). TRAIL-R2 ekspresyonu açısından hem berrak hem de papiller alt tiplerde kromofob hücreli alt tipe göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,0098$).

TRAIL ve reseptörlerinin renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ doku tutulumu olanlarda ekspresyonun daha geniş ve daha homojen serilerde değerlendirmelidir.

Anahtar kelimeler: RHK, TRAIL, renal sinüs, perirenal yağ doku, renal ven.



8. ABSTRACT

Relationship Between the Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL) and TRAIL Receptors with Perirenal Fat, Renal Sinus and Renal Vein Invasion of Renal Cell Carcinoma

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common tumor of the kidney. Among the urologic malignancies mortality rate of RHC is the highest one. Despite the new agent targeted therapies, recurrent or metastatic RCC are highly resistant to chemotherapy. The most important feature of TRAIL is induction of apoptosis in cancer cells. It did not induce apoptosis in normal cells. For this purpose, TRAIL is used for anti-cancer therapeutic agent in experimental studies.

Renal sinus, contain within the lymphatic and vascular plexus, investigators thinks that renal sinus is the important area for the spread out of the kidney cell carcinoma and focuses on much lately.

In this study, we investigated that TRAIL and its receptors expression among renal sinus, renal vein and perirenal fat involvement patients with RCC. In addition we evaluated the relationship between the renal vein, renal sinus, perirenal fat involvement and parameters such as, age, gender, tumor size, nuclear grade, histological subtype.

We examined the data of 146 patients who had RCC diagnosis. Between the renal sinus involvement and the expression of TRAIL and its receptors did not determined significant correlation statistically. TRAIL-R1 and TRAIL-R3 expression statistically is higher in the renal vein invasion than non renal vein invasion ($p=0.0027$; $p=0.0061$). TRAIL-R1 and TRAIL-R3 expression is significantly higher in the perirenal fat invasion than non perirenal fat invasion ($p=0,0305$; $p=0,0068$). TRAIL-R2 expression is higher in the non perirenal fat invasion than perirenal fat invasion ($p=0,0294$). TRAIL-R1 expression is higher in the Fuhrman nuclear grade 4 pathology than Fuhrman nuclear grade 2 ($p=0,0285$). TRAIL-R3 expression is

higher in the Fuhrman nuclear grade 3 tumours than Fuhrman nuclear grade 2 ($p=0,0071$). TRAIL expression is statistically higher in the clear cell carcinomas than papillary and chromophobe carcinomas ($p<0.0001$). TRAIL-R2 expression is higher both clear cell and papillary carcinomas than chromophobe carcinomas ($p=0,0098$).

Between the relationship; TRAIL and its receptors with renal sinus, renal vein and perirenal fat involvement must be investigated in larger and homogen series.

Key words: RCC, TRAIL, renal sinus, perirenal fat, renal vein.



9. KAYNAKLAR

1. Carrizosa DR, Godley PA. Epidemiology and screening of renal cell carcinoma. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 15–24.
2. DeCastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 581-92.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics: 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8–31.
4. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611–23.
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JR. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628–31.
6. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 206–12.
7. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997; 80: 1198–220.
8. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–32.
9. Wiley S.R. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3(6): 673-82.
10. Falschlehner C. TRAIL signaling: decisions between life and death. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(7-8): 1462-75.
11. Kruyt FAE. TRAIL and cancer therapy. *J Can Let* 2008; 263: 14-25.
12. Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumor-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(6): 420-30.
13. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005; 174: 12-8.
14. Kresowik TP, Johnson MT, Joudi FN. Combined Renal Sinus Fat and Perinephric Fat Renal Cell Carcinoma Invasion Has a Worse Prognosis Than Either Alone.
15. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's anatomy for students. Philadelphia: Elsevier 2005; 323.
16. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 451.
17. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumors. In: Kavoussu LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders 2012; 1413.

18. Herts BR. Imaging techniques in renal cell carcinoma. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 51–69.
19. Barbaric ZL. Principles of genitourinary radiology. 2nd ed. New York: Thieme Medical 1994; 154.
20. SEER Program Public Use Data TAPES 1973-2002, November 2004 Submission. Bethesda: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Science, Surveillance Program, Cancer Statistics Branch 2005.
21. Wallen EM, Pruthi RS, Joyce GF. Kidney cancer. J Urol 2007; 177: 2006–19.
22. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225–49.
23. Russo P, Jang TL, Pettus JA. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. Cancer 2008; 113(1): 84–96.
24. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JR. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281: 1628–31.
25. Campbell SC, Novick A, Bukowski R. Renal Tumors. Campbell's Urology. Saunders Elsevier 2007; 1567- 637.
26. Jacqmin D, Van Poppel H, Kirkali Z, Mickisch G. Renal cancer. Eur Urol 2001; 39: 361-70.
27. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT. Renal adenocarcinoma in children: incidence, therapy and prognosis. J Urol 1974; 111: 534–7.
28. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176: 2353–8.
29. Linehan WM, Lerman MI, Zbar B. Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene: its role in renal cancer. JAMA 1995; 273: 564–70.
30. Zbar B, Glenn G, Lubensky I. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. J Urol 1995; 153: 907–12.
31. Schmidt L, Duh FM, Kishida T. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinom. Nathanson KL, Stephenson AJ. Diagnosis and management of inherited renal cancer. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 25–40. Nat Genet 1997; 16: 68–73.
32. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM. Hereditary renal cancers. Radiology 2003; 226: 33–46.
33. Linehan WM. Editorial: kidney cancer a unique opportunity for the development of disease specific therapy. J Urol 2002; 168: 2411–2.
34. Vira MA, Novakovic KR, Pinto PA. Genetic basis of kidney cancer: a model for developing molecular-targeted therapies. BJU Int 2007; 99: 1223–9.
35. Pavlovich CP, Schmidt LS, Phillips JL. The genetic basis of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2003; 30: 437–54.

36. Go RC, Lamiell JM, Hsia YE. Segregation and linkage analysis of von Hippel-Lindau disease among 220 descendants from one kindred. *Hum Genet* 1984; 36: 131–42.
37. Nathanson KL, Stephenson AJ. Diagnosis and management of inherited renal cancer. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 25–40.
38. Neumann HP, Zbar B. Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1997; 51: 16–26.
39. Maher ER, Yates JR, Harries R. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990; 77(283): 1099–100.
40. Yu F, White SB, Zhao Q. Dynamic, site-specific interaction of hypoxia-inducible factor-1 α with the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Cancer Res* 2001; 61: 4136–42.
41. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 170: 2163–72.
42. Störkel S, Ebie JN, Adlakha K. Classification of renal cell carcinoma: workgroup no.1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987–9.
43. Oyasu R. Renal cancer: histologic classification update. *Int J Clin Oncol* 1998; 3: 125–33.
44. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma. *Nature Reviews* 2004; 4: 381–93.
45. Khoo SK, Bradley M, Wong FK. Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001; 20(37): 5239–42.
46. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun A. Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. *Semin Urol Oncol* 2001; 19: 72–9.
47. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 115–23.
48. Chow WH, Gridley G, Frumeni JF. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000; 343(18): 1305–11.
49. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8): 579–91.
50. Huang Z, Willett WC, Manson JE. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128(2): 81–8.
51. Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med* 2002; 52(3): 157–64.
52. Yuan JM, Gago-Dominguez M, Ross RK, Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1508–13.

53. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(9): 1001–4.
54. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246–58.
55. Zhou M. Pathology of renal cell carcinomas. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 1–14.
56. Eble JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon (France) IARC Press 2004.
57. Beck SD, Patel MI, Snyder ME. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(1): 71–7.
58. Rabbani F, Hakimian P, Reuter V. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J Urol* 2004; 171(3): 1057–61.
59. Ishikawa I, Kovacs G. Incidence of papillary renal cell tumors in patients with chronic haemodialysis. *Histopathology* 1993; 22: 135–9.
60. Kovacs G, Brusa P, De Riese W. Tissue specific expression of a constitutional 3;6 translocation: development of multiple bilateral renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 1989; 43: 422–7.
61. Herts BR, Coll DM, Novick AC. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 367–72.
62. Theones W, Störkel ST, Rumpelt HJ. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants: report on 32 cases. *J Pathol* 1988; 155: 277–87.
63. Pavlovich CP, McClellan MW, Eyler RA. Renal tumors in the Birt- Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(12): 1542–52.
64. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DA. Collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *J Urol* 1992; 147: 1096–8.
65. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006; 176: 40–3.
66. Kılıçaslan I. Böbrek tümörlerinde patoloji. *Türkiye Klinikleri J Urology Special Topics* 2011; 4(1): 18-25.
67. Kobayashi N, Matsuzaki O, Shirai S. Collecting duct carcinoma of the kidney: an immunohistochemical evaluation of the use of antibodies for differential diagnosis. *Hum Pathol* 2008; 39: 1350–9.
68. Swartz MA, Karth J, Schneider DT. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* 2002; 60(6): 1083–9.

69. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 2002; 168: 950–5.
70. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(4): 435–41.
71. dePeralta-Venturina M, Moch H, Amin M. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(3): 275–84.
72. Delahunt B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology* 1999; 31: 185–90.
73. DeLong W, Grignon DJ, Eberwein P. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 18 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 636–40.
74. Cangiano T, Liao J, Naitoh J. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 523–8.
75. Escudier B, Droz JP, Rolland F. Doxorubicin and ifosfamide in patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: a phase II study of the genitourinary group of the French federation of cancer centers. *J Urol* 2002; 168: 959–61.
76. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167: 65–70.
77. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK. Incidental renal tumors. *Urology* 2000; 56: 190–6.
78. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994; 51: 203–5.
79. Zhang J, Fielding JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol* 2002; 167: 1593–6.
80. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 216–22.
81. Pepper K, Jaowattana U, Starsiak MD. Renal cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1042–6.
82. Schwarzberg AB, Michaelson MD. Supportive care in metastatic renal cell carcinoma. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 273–9.
83. Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989; 7: 158–71.
84. Gross AJ, Wolff M, Fandrey J. Prevalence of paraneoplastic erythropoietin production by renal cell carcinoma. *Clin Invest* 1994; 72: 337–40.

85. Wiesener MS, Munchenhagen P, Glaser M. Erythropoietin gene expression in renal carcinoma is considered more frequent than paraneoplastic polycythemia. *Int J Cancer* 2007; 121(11): 2434–42.
86. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology* 1961; 40: 694.
87. Kamra D, Boselli J, Sloane BB. Renal cell carcinoma induced Coombs negative autoimmune haemolytic anaemia and severe thrombocytopenia responsive to nephrectomy. *J Urol* 2002; 167: 1395.
88. Hagel C, Stavrou D, Hansen HC. Paraneoplastic frontal lobe disorder and ataxia in renal cell carcinoma. *Neuropathol Appl Neurol* 2005; 31: 97–9.
89. Cohn EB, Campbell SC. Screening for renal cell carcinoma. In: Bukowski RM, Novick AC, editors. *Renal cell carcinoma: molecular biology, immunology, and clinical management*. Totowa (NJ): Humana Press 2000.
90. Bassignani MJ. Understanding and interpreting MRI of the genitourinary tract. *Urol Clin North Am* 2006; 33: 301–17.
91. Yazıcı S, Kızılöz H, Özen H. Böbrek kanserlerinde tanı yöntemleri, evrelendirme ve prognostik faktörler. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2011; 4(1): 32–47.
92. Nguyen C, Campbell SC. Staging of renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 5(3): 190–7.
93. Klatte T, Patard JJ, Goel RH. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007; 178(1): 35–40, discussion 40.
94. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005; 104: 53–60.
95. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer 2010; 479–89.
96. Özkan TA, Yıldız K, Dillioğlu Ö. 2010 TNM classification system and validation in Turkey.
97. Zhang J, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of kidney cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 119–47.
98. Ng CS, Wood CG, Silverman PM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging and surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1220–32.
99. Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 613–25.
100. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 467–80.
101. Patard JJ, Dorey FJ, Cindolo L. Symptoms as well as tumor size provide prognostic information on patients with localized renal tumors. *J Urol* 2004; 172: 2167–71.

102. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1316–22.
103. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174: 1759– 63, discussion 1763.
104. Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E. Preoperative prognostic nomogram (probability table) for renal cell carcinoma based on TNM classification. *J Urol* 2009; 181: 480–5.
105. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002; 167: 2392–6.
106. Margulis V, Tamboli P, Matin SF. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178: 1878–82.
107. Bertini R, Roscigno M, Freschi M. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 2009; 181: 2027–32.
108. Klatte T, Chung J, Leppert JT. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99: 821–4.
109. Siemer S, Lehmann J, Loch A. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173: 33–7.
110. Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J Urol* 2000; 163: 1671–5.
111. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up. *J Urol* 2007; 177: 1703–8.
112. Zini L, Destrieux-Garnier L, Leroy X. Renal vein ostium wall invasion of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus; prediction by renal and vena caval vein diameters and prognostic significance. *J Urol* 2008; 179: 450–4.
113. Phillips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004; 22: 214–24.
114. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408–17.
115. Leibovici D, Sella A, Siegel IY. New algorithms for the staging of kidney cancer. *Kidney Cancer* 2003; 3: 53–68.
116. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832–41.

117. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol* 2009; 181(5): 2033–6.
118. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–63.
119. Rothman J, Egleston B, Wong YN. Histopathological characteristics of localized renal cell carcinoma correlate with tumor size: a SEER analysis. *J Urol* 2009; 181: 29–33, discussion 33–4.
120. Chapman AE, Goldstein LJ. Multiple drug resistance: biologic basis and clinical significance in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 1995; 22: 17–28.
121. Elsasser-Beile U, Russenmeyer T, Gierschner D. Semiquantitative analysis of th1 and th2 cytokine expression in CD3+, CD4+, and CD8+ renal cell carcinoma infiltrating lymphocytes. *Cancer Immunology Immunother* 1999; 48: 204–8.
122. Gaudin C, Dietrich PV, Robache S. In vivo local expansion of clonal T cell subpopulations in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1995; 55: 685–90.
123. Shuch B, Li Z, Belldgrun AS. Carbonic anhydrase IX and renal cell carcinoma: prognosis, response to systemic therapy, and future vaccine strategies. *BJU Int* 2008; 101(4): 25–30.
124. Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4757–64.
125. Brouwers AH, Buijs WC, Oosterwijk E. Targeting of metastatic renal cell carcinoma with the chimeric monoclonal antibody G250 labeled with (131)I or (111) In: an inpatient comparison. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (10 Pt. 2): 3953–60.
126. Thompson RH, Dong H, Kwon ED. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13(2 pt 2): 709–15.
127. Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992; 1448: 1247–8.
128. Ng CS, Novick AC, Tannenbaum CS. Mechanisms of immune evasion by renal cell carcinoma: tumor-induced T-lymphocyte apoptosis and NFκB suppression. *Urology* 2002; 59: 9–14.
129. Kallfelz M, Jung D, Hilmes C. Induction of immunogenicity of a human renal cell carcinoma cell line by TAPI-gene transfer. *Int J Cancer* 1999; 81: 125–33.
130. Dreys J, Hofmann I, Hugenschmidt H. Effects of PTK787/ZK 222584, a specific inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, on primary tumor, metastasis, vessel density, and blood flow in a murine renal cell carcinoma model. *Cancer Res* 2000; 60: 4819–24.

131. Igarashi H, Esumi M, Ishida H. Vascular endothelial growth factor over expression is correlated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95(1): 47–53.
132. Lane BR, Rini BI, Novick AC. Targeted molecular therapy for renal cell carcinoma. *Urology* 2007; 69: 3–10.
133. Horstmann M, Merseburger AX, Kuczyk MA. Serum levels of angiogenin and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict metastatic disease in renal cell cancer patients. *J Urol* 2005; 173: 99.
134. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. Hicklin and Ellis 2005.
135. Robb VA, Karbowiczek M, Klein-Szanto AJ. Activation of the mTOR signaling pathway in renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177(1): 346–52.
136. Klatte T, Pantuck AJ. Molecular biology of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 573–80.
137. Takahashi M, Gray SG, Yang XJ. Altered expression of members of the insulin-like growth factor axis in clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173: 98.
138. Yoshida K, Sakamoto S, Sumi S. Telomerase activity in renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 760–6.
139. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162: 610–3.
140. Parker AS, Cheville JC, Lohse C. Expression of insulin-like growth factor I receptor and survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 170: 420–4.
141. Orlando C, Gelmini S, Selli C. Telomerase in urological malignancy. *J Urol* 2001; 166: 666–73.
142. Kunkle DA, Eggleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma meta-analysis and review. *J Urol* 2008; 179: 1227–33, discussion 1233–4.
143. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182: 1971–9.
144. Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumor. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 645–55.
145. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296.
146. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared to partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179(2): 468–71.
147. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009; 181: 2009–17.

148. Lane BR, Poggio ED, Herts BR. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol* 2009; 182: 435–43, discussion 443–4.
149. Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 673–8.
150. O'Malley RL, Godoy G, Taneja SS. Radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 115–29.
151. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007; 51: 1490–501.
152. Novick AC. Management of small renal masses: partial nephrectomy. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 95–101.
153. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001; 166(1): 6–18.
154. Clark PE, Schover LR, Uzzo RG. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma. *Urology* 2001; 57(2): 252–6.
155. Modlin CS, Novick AC. Hyperfiltration renal injury: urologic implications. *Am Urol Assoc* 2001; 20: 42–7.
156. Meyer TW, Anderson S, Rennke GH, Brenner BM. Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79: 31.
157. Ost MC, Kavoussi LR. Image guided percutaneous treatment of renal masses: cryoablation and radiofrequency ablation. *AUA Update Series* 2007; 26: 126–35 [lesson 13].
158. Johnson DB, Solomon SB, Su LM. Defining the complications of cryoablation and radiofrequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J Urol* 2004; 172: 874–7.
159. Chen DYT, Wong YN, Uzzo RG. Management of small renal masses: active surveillance of sporadic renal masses. In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009; 70–80.
160. Jewett MAS, Zuniga A. Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 627–34.
161. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 657–71; viii.
162. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff HV. Surgical management, complications and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology* 2008; 72: 148–52.

163. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 507–22.
164. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007; 109: 2025–30.
165. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int* 2009; 103: 160–4.
166. Master VA, Gottschalk AR, Kane C. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol* 2005; 174: 473–7, discussion 477.
167. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CPN. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159: 1163–7.
168. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 873–8, discussion 878.
169. Lane BR, Gill IS. 5-Year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2007; 177: 70–4.
170. Campbell SC, Novick AC. Management of local recurrence following radical nephrectomy or partial nephrectomy. *Urol Clinic North Am* 1994; 21(4): 593–9.
171. Negrier S, Escudier B, Gomez F. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d’Immunotherapie. *Ann Oncol* 2002; 13: 1460–8.
172. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–40.
173. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150: 463–6.
174. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 1691–5.
175. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA. Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–59.
176. Murthy SC, Kim K, Rice TW. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 996–1003.
177. Ada G. The coming of age of tumor immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 1999; 77: 180–5.

178. deKernion JB, Sarna G, Figlin R. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J Urol* 1983; 130: 1063–6.
179. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–96.
180. Negrier S, Caty A, Lesimple T. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alpha with or without fluorouracil. Groupe Français d'Immunothérapie, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4009–15.
181. Dutcher JP, Atkins M, Fisher R. Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: the Cytokine Working Group experience, 1989- 1997. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 (Suppl. 1): 73–8.
182. Negrier S, Escudier B, Lasset C. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–8.
183. Latif F, Tory K, Gnarra J. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317–20.
184. Linehan WM. Molecular targeting of VHL gene pathway in clear cell kidney cancer. *J Urol* 2003; 170: 593–4.
185. Ohh M, Park CW, Ivan M. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 423–7.
186. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10595–9.
187. Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 671–9.
188. Yang JC, Haworth L, Sherry RM. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–34.
189. Rini B, Halabi S, Rosenberg JE. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137–43.
190. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med* 2010; 61: 329–43.
191. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505–12.

192. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
193. Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312–8.
194. Srinivasan R, Linehan WM. Treatment of advanced renal cell carcinoma. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology Tenth ed.* Philadelphia, Saunders 2012; 1475-91.
195. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
196. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584–90.
197. Thomas GV, Tran C, Mellinger IK. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006; 12: 122–7.
198. Hudes G, Carducci M, Tomczak P. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.
199. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.
200. Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(3): 178-94.
201. Vercammen D, Brouckaert G, Denecker G, Craen MV, Declercq W, Vandenabeele P. Dual signaling of the fas receptor: Initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways. *J Exp Med* 1998; 188: 919-30.
202. Blatt NB, Glick GD. Signaling pathways and effectors mechanisms pre-programmed cell death. *Bioorg Med Chem* 2001; 9(6): 1371-84.
203. Kiechle FL, Zhang X. Apoptosis: biochemical aspects and clinical implications. *Clin Chim Acta* 2002; 326(1-2): 27-45.
204. Rudin CM and Thompson CB. Apoptosis and disease: regulation and clinical relevance of programmed cell death. *Annu Rev Med* 1997; 48: 267-81.
205. MacFarlane M. TRAIL-induced signaling and apoptosis. *Toxicol Lett* 2003; 139 (2-3): 89-97.
206. Gren DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
207. Yin XM. Signal transduction mediated by Bid, a pro-death Bcl-2 family proteins, connects the death receptor and mitochondria apoptosis pathways. *Cell Res* 2000; 10(3): 161-7.

208. Donovan M, Cotter TG. Control of mitochondrial integrity by Bcl-2 family members and caspase-independent cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644(2-3): 133-47.
209. Meng RD. The TRAIL decoy receptor TRUNDD (DcR2, TRAIL-R4) is induced by adenovirus-p53 over expression and can delay TRAIL-, p53-, 60 and KILLER/DR5-dependent colon cancer apoptosis. *Mol Ther* 2000; 1(2): 130-44.
210. Kelley SK, Ashkenazi A. Targeting death receptors in cancer with Apo2L/TRAIL. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(4): 333-9.
211. Pan G, Ni J, Cavenee WK. The potential of TRAIL for cancer chemotherapy. *Apoptosis* 2001; 6(3): 191-7.
212. Schneider P, Thome M, Burns K, Bodmer JL, Hofmann K, Kataoka T, Holler N, Tschopp J. TRAIL receptors 1(DR4) and 2 (DR5) signal FADD- dependent apoptosis and activate NF-kappa B. *Immunity* 1997; 7(6): 831-6.
213. Kimberley FC, Screaton GR. Following a TRAIL: update on a ligand and its five receptors. *Cell Res* 2004; 14(5): 359-72.
214. Nagane M, Huang HJ, Cavenee WK. The potential of TRAIL for cancer chemotherapy. *Apoptosis* 2001; 6(3): 191-7.
215. Griffith TS, Lynch DH. TRAIL: a molecule with multiple receptors and control mechanisms. *Curr Opin Immunol* 1998; 10(5): 559-63.
216. Herbeuval JP. Macrophages from cancer patients: analysis of TRAIL, TRAIL receptors, and colon tumor cell apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(8): 611-21.
217. Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ. Involvement of tumor necrosis factor-related-apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat Med* 2001; 7: 94-100.
218. Macher-Goeppinger S, Aulmann S, Tagschere KE. Prognostic value of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TRAIL receptors in renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 650-9.
219. McCarthy MM, Sznol M, DiVito KA, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM. Evaluating the expression and prognostic value of TRAIL-R1 and TRAIL-R2 in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5188-94.
220. Margulis V, Tamboli P, Matin SF. Redefining pT3 renal cell carcinoma in the modern era: a proposal for a revision of the current TNM primary tumor classification system. *Cancer* 2007; 109: 2439. *J Urol* 2010; 184: 48.
221. Gasparian AV. The role of IKK in constitutive activation of NFkappaB transcription factor in prostate carcinoma cells. *J Cell Sci* 2002; 115(Pt 1): 141-51.
222. Oya M. Constitutive activation of nuclear factor-kappaB prevents TRAIL-induced apoptosis in renal cancer cells. *Oncogene* 2001; 20(29): 3888-96.

223. Mitsiades CS. TRAIL/Apo2L ligand selectively induces apoptosis and overcomes drug resistance in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2001; 98(3): 795-804.
224. Sheridan JP. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors. *Science* 1997; 277(5327): 818-21.

