



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA CD47
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ö. Faruk DİZİBÜYÜK
PATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin KARAKÖK**

**TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Dr. Öğr. Üyesi Zehra BOZDAĞ**

TEMMUZ-2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA CD47
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ö. Faruk DİZİBÜYÜK
PATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin KARAKÖK**

**TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Dr. Öğr. Üyesi Zehra BOZDAĞ**

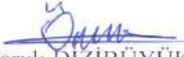
**Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF.UT. 19.37 proje numarası ile desteklenmiştir**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Renal Hücreli Karsinomlarda CD47 Ekspresyonunun Prognostik Parametreler ile İlişkisinin

Değerlendirilmesi


Dr. Ömer Faruk DİZİBÜYÜK
31.07.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı 4.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Metin KARAKÖK
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


Prof. Dr. Metin KARAKÖK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Metin KARAKÖK
2. Dr. Öğr. Üyesi Zehra BOZDAĞ
3. Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SÖKÜCÜ



I. ÖNSÖZ

Tezimi hazırlama sürecimde ve uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan, bu zorlu eğitim sürecinin her aşamasında bize yol gösteren, bilgi ve birikimlerinin bizimle paylaşan, değerli tez hocam Prof. Dr. Metin KARAKÖK'E, patoloji ihtisasına başladığımız ilk günden itibaren sürekli elimizden tutan, bize her zaman yol gösteren, bilgi, deneyim ve tecrübelerini bizimle paylaşıp her daim önderlik eden, yeri gelip derdimizle dertlenen, yeri gelip üzüntümüz ile kederlenen, kendisinden çok şey öğrendiğimiz, birlikte çalışmaktan ve tanıyor olmaktan büyük mutluluk duyduğumuz değerli hocamız Dr. Öğrt. Üyesi Zehra BOZDAĞ'a, kendisini tanımakla mutlu olduğum, ancak erken ayrılacak olmanın hüznünü yaşadığım, kısa zamanda kendisinden çok şey öğrendiğimiz, güler yüzü ve pozitif enerjisi ile bize her zaman destek olan kıymetli hocamız Dr. Öğrt. Üyesi Ömer ERONAT'a, güler yüzü ve çalışkanlığı ile bize her zaman örnek olan, kendisinden çok şey öğrendiğimiz değerli hocamız, Dr. Öğrt. Üyesi Sibel CANGİ'ye, eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan değerli hocalarımdan, Prof. Dr.Suna ERKİLİÇ'a, Prof.Dr. Kemal BAKIR'a, istatistik analizlerimi yapan Biyoistatistik Uzmanı Tanyeli GÜNEYLİGİL'e, tez aşamasında emeği geçen Patoloji Anabilimdalı arşiv teknisyeni Hüseyin KIZILIRMAK'a, kesitlerin hazırlanmasında büyük emeği olan patoloji teknisyenimiz Abdürrezzak ÖZASLAN'a, immünohistokimyasal boyama aşamasında büyük bir özveri ile çalışan immünohistokimya teknisyenimiz Mehmet Ali BULDUK'a, tez aşamasında bize destek olan Uzm. Dr. Esra ÖZ'e; asistanlık süresince desteklerini hissettiğim tüm patoloji personeline, buralara gelmemizde en büyük pay sahibi olan değerli annem, babam, ve aileme, duaları ile bize destek olan büyüğümüz Yusuf amcaya ve isimlerini burada zikredemediğim, desteklerini esirgemeyen herkese sonsuzteşekkürler...

Dr. Ö. Faruk DİZİBÜYÜK

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM VE NORMAL YAPI	3
2.1.1. Pronefroz	3
2.1.2. Mezonefroz	3
2.1,3. Metanefroz	4
2.2. NEFRON DİFERANSİYASYONU	8
2.3. GROSS ANATOMİ	9
2.4. KAN AKIMI	12
2.5. LENFATİK AKIM	14
2.6. RENAL İNNERVASYON	15
2.7. TOPLAYICI SİSTEM	15
2.8. BÖBREK HİSTOLOJİSİ	16
2.8.1. Böbrek Korteksi	16
2.8.2. Böbrek Cisimcikleri	17
2.8.3. Böbrek Filtrasyon Bariyeri	18
2.8.4. Proksimal ve Distal Tübüller	19
2.8.5. Jukstaglomerüler Kompleks	19
2.8.6. Henle Kulpları	20
2.8.7 Toplayıcı Kanallar	21
2.9. BÖBREK FİZYOLOJİSİ	22

2.10. BÖBREK TÜMÖRLERİNİN TARİHÇESİ.....	23
2.11. BÖBREK TÜMÖRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI.....	24
2.12. BÖBREK TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	24
2.13. BÖBREK TÜMÖRLERİ ETYOLOJİSİ.....	27
2.14. BÖBREK TÜMÖRLERİ KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLARI.....	27
2.15. BÖBREK TÜMÖRLERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	28
2.16. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARIN HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİ.....	29
2.16.1. BERRAK HÜCRELİ BHK	29
2.16.1.1. Klinik Özellikler	29
2.16.1.2. Makroskopik Özellikler	29
2.16.1.3. Mikroskopik Özellikler	29
2.16.1.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	30
2.16.1.5. Tanısal Diğer Yöntemler	30
2.16.1.6. Ayırıcı Tanı	31
2.16.1.7. İp uçları	31
2.16.2. DÜŞÜK MALİGNİTE POTANSİYELLİ MULTİLOKÜLER KİSTİK BÖBREK NEOPLAZMI	32
2.16.2.1. Klinik Özellikler	32
2.16.2.2. Makroskopik Özellikler	32
2.16.2.3. Mikroskopik Özellikler	32
2.16.2.4.İmmünohistokimyasal Tetkikler	32
2.16.2.5. Tanısal Diğer Yöntemler	33
2.16.2.6. Ayırıcı Tanı	33
2.16.3. PAPİLLER TİP BHK	33
2.16.3.1. Klinik Özellikler	33
2.16.3.2. Makroskopik Özellikler	33
2.16.3.3. Mikroskopik Özellikler	34
2.16.3.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	34
2.16.3.5. Tanısal Diğer Yöntemler	35
2.16.3.6. Ayırıcı Tanı	35
2.16.3.7. İp uçları	36

2.16.4. HEREDİTER LEİOMYOMATOZİS VE BHK- İLİŞKİLİ BHK	36
2.16.4.1. Klinik Özellikler	36
2.16.4.2. Makroskopik Özellikler	37
2.16.4.3. Mikroskopik özellikler	37
2.16.4.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	37
2.16.4.5. Tanısal Diğer Yöntemler	38
2.16.4.6. İp Uçları	38
2.16.5. KROMOFOB TİP BHK	38
2.16.5.1. Klinik Özellikler	38
2.16.5.2. Makroskopik Özellikler	38
2.16.5.3. Mikroskopik Özellikler	39
2.16.5.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	39
2.16.5.5. Tanısal Diğer Yöntemler	39
2.16.5.6. Ayırıcı Tanı	40
2.16.5.7. İp Uçları	40
2.16.6. TOPLAYICI DUKTUS KARSİNOMU (BELLİNİ‘ NİN TOPLAYICIDUKTUS KARSİNOMU)	41
2.16.6.1. Klinik Özellikler	41
2.16.6.2. Makroskopik Özellikler	41
2.16.6.3. Mikroskopik Özellikler	41
2.16.6.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	41
2.16.6.5. Tanısal Diğer Yöntemler	42
2.16.6.6. Ayırıcı Tanı	42
2.16.6.7. İp Uçları	43
2.16.7. RENAL MEDÜLLER KARSİNOM	43
2.16.7.1. Klinik Özellikler	43
2.16.7.2. Makroskopik Özellikler	43
2.16.7.3. Mikroskopik Özellikler	43
2.16.7.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	44
2.16.7.5. Tanısal Diğer Yöntemler	44
2.16.7.6. Ayırıcı Tanı	44
2.16.7.7. İp Uçları	45

2.16.8. MİT AİLESİ TRANSLOKASYON BHK.....	45
2.16.8.1. Klinik Özellikler	45
2.16.8.2. Makroskopik Özellikler	45
2.16.8.3. Mikroskopik Özellikler	45
2.16.8.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	46
2.16.8.5. Ayırıcı Tanı	46
2.16.9. SÜKSİNAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ İLİŞKİLİ BHK	46
2.16.9.1. Klinik Özellikler	46
2.16.9.2. Makroskopik Özellikler	47
2.16.9.3. Mikroskopik Özellikler	47
2.16.9.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	47
2.16.9.5. Tanısal Diğer Yöntemler	48
2.16.9.6. Ayırıcı Tanı	48
2.16.10. MÜSİNÖZ TÜBÜLER VE İĞSİ HÜCRELİ KARSİNOM	48
2.16.10.1. Klinik Özellikler	48
2.16.10.2. Makroskopik Özellikler	48
2.16.10.3. Mikroskopik Özellikler	49
2.16.10.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	49
2.16.10.5. Tanısal Diğer Yöntemler	49
2.16.10.6. Ayırıcı Tanı	49
2.16.10.7. İp Uçları	50
2.16.11. TUBULOKİSTİK BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM	50
2.16.11.1. Klinik Özellikler	50
2.16.11.2. Makroskopik Özellikler	50
2.16.11.3. Mikroskopik Özellikler	50
2.16.11.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	51
2.16.11.5. Tanısal Diğer Yöntemler	51
2.16.11.6. Ayırıcı Tanı	51
2.16.11.7. İp Uçları	51
2.16.12. EDİNİLMİŞ KİSTİK HASTALIK İLE İLİŞKİLİ BHK	52
2.16.12.1. Klinik Özellikler	52
2.16.12.2. Makroskopik Özellikler	52

2.16.12.3. Mikroskopik Özellikler	52
2.16.12.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	53
2.16.12.5. Tanısal Diğer Yöntemler	53
2.16.12.6. Ayırıcı Tanı	53
2.16.13. BERRAK HÜCRELİ PAPİLLER BHK	53
2.16.13.1. Klinik Özellikler	53
2.16.13.2. Makroskopik Özellikler	54
2.16.13.3. Mikroskopik Özellikler	54
2.16.13.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	54
2.16.13.5. Tanısal Diğer Yöntemler	54
2.16.13.6. Ayırıcı Tanı	55
2.16.13.7. İp Uçları	55
2.16.14. SINIFLANDIRILAMAYAN BHK	55
2.16.14.1. Klinik Özellikler	55
2.16.14.2. Makroskopik Özellikler	55
2.16.14.3. Mikroskopik Özellikler	55
2.16.14.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	56
2.16.14.5. Tanısal Diğer Yöntemler	56
2.16.14.6. Ayırıcı Tanı	56
2.16.14.7. İp Uçları	56
2.16.15. PAPİLLER ADENOM	57
2.16.15.1. Klinik Özellikler	57
2.16.15.2. Makroskopik Özellikler	57
2.16.15.3. Mikroskopik Özellikler	57
2.16.15.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	58
2.16.15.5. Tanısal Diğer Yöntemler	58
2.16.15.6. Ayırıcı Tanı	58
2.16.15. ONKOSİTOM	58
2.16.16.1. Klinik Özellikler	58
2.16.16.2. Makroskopik Özellikler	59
2.16.16.3. Mikroskopik Özellikler	59
2.16.16.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler	59

2.16.16.5. Tanısal Diğer Yöntemler	60
2.16.16.6. Ayırıcı Tanı	60
2.17. FUHRMAN NÜKLEER DERECEŚİ	60
2.18. BÖBREK KANSERLERİNDE EVRELEME	62
2.18.1. TNM Evreleme Sistemi	62
2.19. BÖBREK KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	67
2.19.1. Tümör Evresi	67
2.19.2. Tümöre ait Faktörler	68
2.19.3. Moleküler Değişkenler	69
2.19.4. Anjiogenetik Faktörler	70
2.19.5. Klinik Faktörler	71
2.19.6. Serum Belirteçleri	71
2.19.7. Uzak Organ Metastazı	72
2.19.8. Tedaviye Bağlı Faktörler	72
2.20. BÖBREK KANSERLERİNDE TEDAVİ	73
2.20.1. LOKALİZE BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	73
2.20.1.1. Radikal Nefrektomi	73
2.20.1.2. Nefron Koruyucu Cerrahi	74
2.20.1.3. Diğer Tedavi Yöntemleri	74
2.20.2. LOKAL İLERLEMİŞ BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE TEDAVİ	74
2.20.3. METASTATİK BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE TEDAVİ	75
3. GEREÇ VE YÖMTEM.....	76
3.1. Materyal	76
3.2. Metod	76
3.2.1. İmmunhistokimya	76
3.2.2. İmmunreaktivitenin Değerlendirilmesi	77
3.2.3. İstatiksel İncelemeler	77
4. BULGULAR	78
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	101
7. KAYNAKLAR	103

III. ÖZET

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA CD47 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ö. Faruk DİZİBÜYÜK
Uzmanlık Tezi, Patoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin KARAKÖK
Tez Danışman Yardımcısı: Öğr. Üyesi Dr. Zehra BOZDAĞ
Temmuz 2019, 126 Sayfa

Böbrek hücreli karsinomlar, erkeklerde en sık görülen 9. kanser türü iken kadınlarda 14. sıradadır. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde en sık 16. neden olup, mortalite oranı her yıl yaklaşık %1,5-5,9 oranında artmaktadır.

İntegrin ilişkili protein (IAP) olarak da bilinen ve bir hücre yüzey protein olan CD47, immünoglobulin ailesinin bir üyesidir. CD47, immün hücre aktivasyonu, hücre migrasyonu ve nöral gelişim gibi bir çok biyolojik süreçte önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda CD47 proteinin mesane, over, prostat, meme ve kolon karsinomu birçok tümörde ekspresyonunun arttığı ve bu artmış ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada; renal hücreli tümör olgularında CD47 ekspresyonunun prognostik parametreler (tümör tipi, tümör çapı, histolojik derece, patolojik evre, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve metastaz varlığı) ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

2005 ile 2018 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 160'ı renal hücreli karsinom, 26'sı ise onkositom tanısı alan toplam 186 hasta çalışmaya dahil edildi. Renal hücreli karsinom olguların 37 tanesi berrak hücreli BHK, 30 tanesi kromofob BHK, 30 tanesi papiller tip 1 BHK, 29 tanesi papiller tip 2 BHK ve 34 tanesi de sınıflandırılmayan BHK olgularından oluşmakta idi. İmmunohistokimyasal olarak CD47 antikoruna, otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Ventana Ultra Auto- Stainer) ile çalışıldı. Tümör hücrelerinin %1'inden fazlasında, stoplazmik veya membranöz CD47 ekspresyonu pozitif kabul edildi. Endotel hücreleri pozitif iç kontrol olarak kullanıldı.

CD47 ekspresyonu ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Sınıflandırılmayan BHK olgularında; CD47 ekspresyonu ile hayatta kalma süresi, metastaz ve kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Diğer gruplar arasında ise CD47 ekspresyon ile prognostik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamız, CD47 ekspresyonunun böbrek tümörlerinde araştırıldığı ilk çalışmadır. CD47 antikorunun renal hücreli karsinomlardaki ekspresyon profilini ortaya çıkarmak geniş ölçekli daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: böbrek karsinomu, CD47, prognoz

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CD47 EXPRESSION AND PROGNOSTIC PARAMETERS IN RENAL CELL CARCINOMAS

Dr. O. Faruk DIZIBUYUK

Residency Thesis, Department of Pathology

Supervisor: Prof. Dr. Metin KARAKOK

Asistant Supervisor: Asistant Professor Zehra BOZDAG

July 2019, 126 Pages

Renal cell carcinomas are the 9th most common cancer in men and the 4th in women. It is the 16th most common cause of cancer-related deaths worldwide and the mortality rate increases by 1.5-5.9% every year.

CD47, a cell surface protein, also known as integrin-associated protein (IAP), is a member of the immunoglobulin family. CD47 plays an important role in many biological processes such as immune cell activation, cell migration and neural development. Studies have shown that CD47 protein expression has increased in many tumors, such as bladder, ovary, prostate, breast and colon carcinoma, and its increased expression is associated with poor prognosis.

In this study; we aimed to evaluate CD47 expression and the correlation of CD47 expression with prognostic parameters (tumor type, tumor diameter, histologic grade, pathological stage, capsule invasion, lymphovascular invasion and metastasis) in renal cell tumors.

The samples included in this study were obtained from the archives of Gaziantep University Pathology Department, between 2005 and 2018. The study group consisted of 160 cases of renal cell carcinoma and 26 oncocytoma, with a total number of 186 cases. Renal carcinoma cases included 37 clear cell RCC, 30 chromophobe RCC, 30 papillary type 1 RCC, 29 papillary type 2 RCC and 34 were unclassified RCC.

The immunohistochemical antibody of CD47 was studied using an automated immunohistochemistry-staining device (Ventana Ultra Auto-Stainer). The cytoplasmic or membranous staining for CD47 was accepted as positive if more than 1% of tumor cells were positive. Endothelial cells were used as a positive control.

A significant correlation between CD47 expression and the groups was found. In unclassified RCC cases; a statistically significant relationship between CD47 expression and survival, metastasis and capsule invasion was found. No significant correlation between CD47 expression and prognostic parameters among the other groups was found.

Our study was the first to investigate CD47 expression in renal tumors. Further large-scale studies are needed to determine the expression profile of CD47 antibody in renal cell tumors.

Keywords: renal carcinoma, CD47, prognosis

V. KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BHK	: Böbrek Hücreli Karsinom
IAP	: İntegrin İlişkili Protein
TSP-1	: Trombospondin-1
JG	: Jukstaglomerüler
ADH	: Antidiüretik Hormon
VHL	: Von Hippel-Lindau
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
EMA	: Epitelyal Membran Antijeni
CA IX	: Karbonik Anhidraz IX
RCC	: Renal Hücreli Karsinom
CK	: Sitokeratin
AMACR	: Alpha Methyl Acyl Coenzyme A Racemase
CEA	: Karsino Embriyogenik Antijen
HMB 45	: Human Melanoma Black 45
MiTF	: Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü
MKBHN	: Multiloküler kistik böbrek hücreli neoplazm
DMP	: Düşük Malignite Potansiyelli
PAX8	: Paired-box gene 8
LMWCK	: Düşük Molekül Ağırlıklı Sitokeratin
34BE12	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
WT 1	: Wilms Tümör Geni 1
TFE 3	: Transcription Factor Binding To IGHM Enhancer 3
P53	: Tümör Protein 53
P16	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
P63	: Transformation-related protein 63
ISUP	: International Society of Urological Pathology

PNA	: Peanut Agglutinin
UEA	: Ulex Europaeus Agglutinin
FISH	: Flöresan İnsitu Hibridizasyon
SDH	: Süksinat Dehidrogenaz
IHK	: İmmünohistokimya
AE1/AE3	: Pansitokeratin
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
HIF	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
CRP	: c-reaktif Protein
CA	: Carbohydrate Antigen
HIFU	: Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrason
5FU	: 5 Fluoraurasil
H&E	: Hematoksilen&Eozin
SIRP	: Sinyal Düzenleyici Protein
AK	: Aktinik Keratoz
İSSCC	: İnsitu Skumöz Hücreli Karsinom
SCC	: Skumöz Hücreli Karsinom
NO	: Nitrik Oksit
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
pNEN	: Pankreas Nöroendokrin Neoplazmı

VI. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Sendromik ve nonsendromik ailesel BHK'lar	17
Tablo 2. 2. DSÖ 2016 Böbrek Tümörleri Sınıflaması	17
Tablo 2.3. Fuhrman nükleer dereceleme sistemi	38
Tablo 2.4. Böbrek hücreli karsinomlarda evre gruplaması	42
Tablo 2.5. Patolojik tümör evresi ve sağkalım oranları	43
Tablo 2.6. BHK alt türlerine göre hasta gruplarının dağılımı	53
Tablo 2.7. BHK alt türlerinde boyanma oranlarına göre olguların dağılımı	54
Tablo 2.8. CD47 boyanması ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki	54
Tablo 2.9. CD47 boyanması ile hayatta kalma süresi arasındaki ilişki	55
Tablo 2.10. CD47 boyanması ile metastaz arasındaki ilişki	56
Tablo 2.11. CD47 boyanması ile patolojik evre arasındaki ilişki	57

VII. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Renal pelvis, major ve minor kaliksler ile terminal toplayıcı duktusların gelişimi görülmektedir	8
Şekil 2.2. Toplayıcı duktus sisteminin gelişimi	8
Şekil 2.3. Toplayıcı duktus sisteminin gelişimi	9
Şekil 2.4. Toplayıcı duktus sisteminin gelişimi	9
Şekil 2.5. Böbrek korteksinin şematik çizimi	8
Şekil 2.6. Kortikomedüller bileşkenin şematik çizimi	8
Şekil 2.7. Ana renal arter, anterior ve posterior dallar ile beş segmental arterin beslediği alanların şematik çizimi	9
Şekil 2.8. Renal medullanın dual kan akımının şematik çizimi	9
Şekil 2.9. TNM evreleme sistemi	40
Resim 2.1. Böbreğin anatomisi	7
Resim 4.1. Onkositom	49
Resim 4.2. Papiller Tip 1 BHK	50
Resim 4.3. Papiller Tip 2 BHK	50
Resim 4.4. Kromofob BHK	51
Resim 4.5. Berrak Hücreli BHK	51
Resim 4.6. Sınıflandırılmayan BHK	52
Resim 4.7. CD47 ile glomerüllerde pozitif boyanma	58
Resim 4.8. Onkositomda CD47 ile zayıf boyanma	58
Resim 4.9. Papiller Tip 1 BHK'da CD47 ile negatif boyanma	59
Resim 4.10. Papiller Tip 2 BHK'da CD47 boyanması	59
Resim 4.11. Kromofob BHK'da CD47 boyanması	60
Resim 4.12. Berrak Hücreli BHK'da CD47 boyanması	60
Resim 4.13. Sınıflandırılmayan BHK'da CD47 boyanması	61
Resim 4.14. Sınıflandırılmayan BHK'da CD47 boyanması	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal (böbrek) hücreli karsinom (BHK) tabiri böbrek tübüllerinden köken alan, farklı morfolojik ve genetik özelliklere sahip bir grup tümörü tanımlamaktadır. Böbrek hücreli karsinomlar erkeklerde en sık görülen 9. kanser türü iken kadınlarda 14. sıradadır. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde en sık 16. neden olup, mortalite oranı her yıl yaklaşık %1,5-5,9 oranında artmaktadır. Yeni tanı alan olguların yaklaşık %70'i sosyoekonomik ve gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde yaşayan insanlar olup, erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmektedir. Sıklıkla 6-7. dekat hastalarda görülmesine rağmen genç hastalar da nadir olmayıp 45 yaşın altında %10 oranında görülmektedir (1-3).

Birtakım çevresel faktörlerin böbrek hücreli karsinom gelişiminde rolü tanımlandı. Olguların yaklaşık %30'unda sigaranın karsinojenik etkileri sorumlu tutulmuştur. Obezite ve tip2 diabet mellitus özellikle kadınlarda risk faktörüdür. Bunun dışında kadmiyum, petrol ürünleri gibi bir çok risk faktörü tanımlanmasına rağmen olguların çoğunda etyoloji belli değildir (4-6).

BHK' lu hastaların %25-30' u metastatik tümörle hastaneye başvurmakta ve %40' ı hastalık nedeniyle ölmektedir (7). Lokalize vakaların yaklaşık %30-50' si rekürrens veya metastaz göstermektedir (8,9).Prognozu belirleyen en önemli parametre tümörün histopatolojik alt tipidir. Bunlar dışında; prognostik faktörler arasında tümör çapı, histolojik derece, patolojik evre, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve metastaz varlığı yer almaktadır (10).

BHK' da prognoz konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan bazıları tümörün biyolojik ve histolojik özelliklerini ele alırken, diğerleri moleküler çalışmaları konu almaktadır. BHK prognozu ile ilgili olarak günümüzde bazı hususlar netlik kazanmıştır, ancak diğer hususlar ya da BHK patogenezindeki bazı teoriler, net olmamak ile birlikte, bu konularda fikir birliği mevcut değildir.

İntegrin ilişkili protein (IAP) olarak da bilinen ve bir hücre yüzey protein olan CD47, immunoglobulin ailesinin bir üyesidir (11,12). CD47, integrin ve trombospondin-1 (TSP-1) için bir reseptör olarak fonksiyon göstermesinin yanı sıra immun hücre aktivasyonu, hücre migrasyonu ve nöral gelişim gibi bir çok biyolojik süreçte önemli bir role sahiptir

(13-17). Tüm hematopoetik hücrelerin ve diğer birçok hücre tipinin plazma membranında normalde bulunan bu protein, normal hücrelerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini engellemede önemli bir göreve sahiptir (18-21). CD47 proteini akut ve kronik myeloid lösemi, non Hodgkin lenfomalar, multiple myelom, leiomyosarkom, glioblastoma, mesane, over, prostat, meme ve kolon karsinomu gibi birçok kanser türünde yüksek oranda eksprese edilmekte olup, yapılan çalışmalarda bu artmış ekspresyonun tümör hücrelerinin artmış antifagositik potansiyeli ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22-28). Biz de bu çalışmamızda; renal hücreli karsinom olgularında CD47 ekspresyonunun prognostik parametreler (tümör tipi, tümör çapı, histolojik derece, patolojik evre, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve metastaz varlığı) ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM VE NORMAL YAPI

Üriner sistem ve genital traktüsün gelişimi, birbiri ile yakından ilişkilidir. Her iki sistemde intermedier mezoderm olarak bilinen, aortanın lateral kısmındaki birleşik longitudinal kordlardan gelişir (29). Kaudal kısımdan 7. somite (nefrojenik mezoderm veya nefrojenik kord olarak da bilinir) doğru hızlı bir şekilde sırası ile 3 nefrojenik yapı gelişir. Bunlar pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur. Pronefroz ve mezonefroz geçici organlar olmalarına rağmen üriner sistem ve reproduktif sistemin uygun bir şekilde gelişiminde kritik öneme sahiptirler.

2.1.1. Pronefroz

Nefrojenik kordun gelişiminde ilk farklılaşma aşaması olan pronefroz sadece ilkel balık formlarında fonksiyon gösteren bir yapıdır. 3. gestasyonel gelişim haftası boyunca mezonefrik kordun kranial kısmından gelişir (1,7 mm evresi). Yaklaşık 7 çift tübül yapısı oluşur, fakat bunlar sadece 2 hafta sonra regrese olurlar. Pronefroz aşaması önemli bir aşamadır, çünkü pronefrik tübüller, kaudal olarak büyürler ve bir sonraki pronefrik ünite ile füzyon yaparak pronefrik duktus yani mezonefrik duktusu oluştururlar (30).

2.1.2. Mezonefroz

Mezonefrik duktus hücreleri kaudal olarak prolifer olmaya devam ederler ve gestasyonun yaklaşık 4. haftasında mezonefrik böbrek formu oluşmaya başlar. Mezonefroz son derece diferansiye bir yapı olup gelişmiş balıklar ile amfibilerdeki fonksiyonel böbreği temsil etmektedir. Mezonefrik böbrek kısımları ektopik gebelik operasyon spesmeni gibi bazı küçük embriyolarda (1-3 cm) kolaylıkla saptanabilir.

Mezonefrik böbrek yaklaşık olarak 40 çift nefrondan oluşmaktadır. Kaudal nefronlar oluşurken, kranial nefronlar regrese olmaya başlarlar. Fakat, 7 ile 15 arası nefron,

işlevsel olarak kalmaya devam eder. Nefronlar, metanefrik analoglarına benzer şekilde indüklenirler. Tam gelişmiş bir mezonefrik nefron, kıvrımlı bir proksimal tübül ile mezonefrik duktusa bağlı bir glomerülden oluşmaktadır. Bu glomerül, aortadan köken alan küçük arteriollerin kapiller dallarından kanlanırken, efferent arteriol ile posterior kardinal vene drene olmaktadır. Glomerüllerde plazma filtrasyon fonksiyonu oluşmaya başlarken, tübüller de fırçamsı kenar yapısı ile besin rezorpsiyonu ve idrarı konsantre/dilüe etme kapasitesi kazanır.

2.1.3. Metanefroz

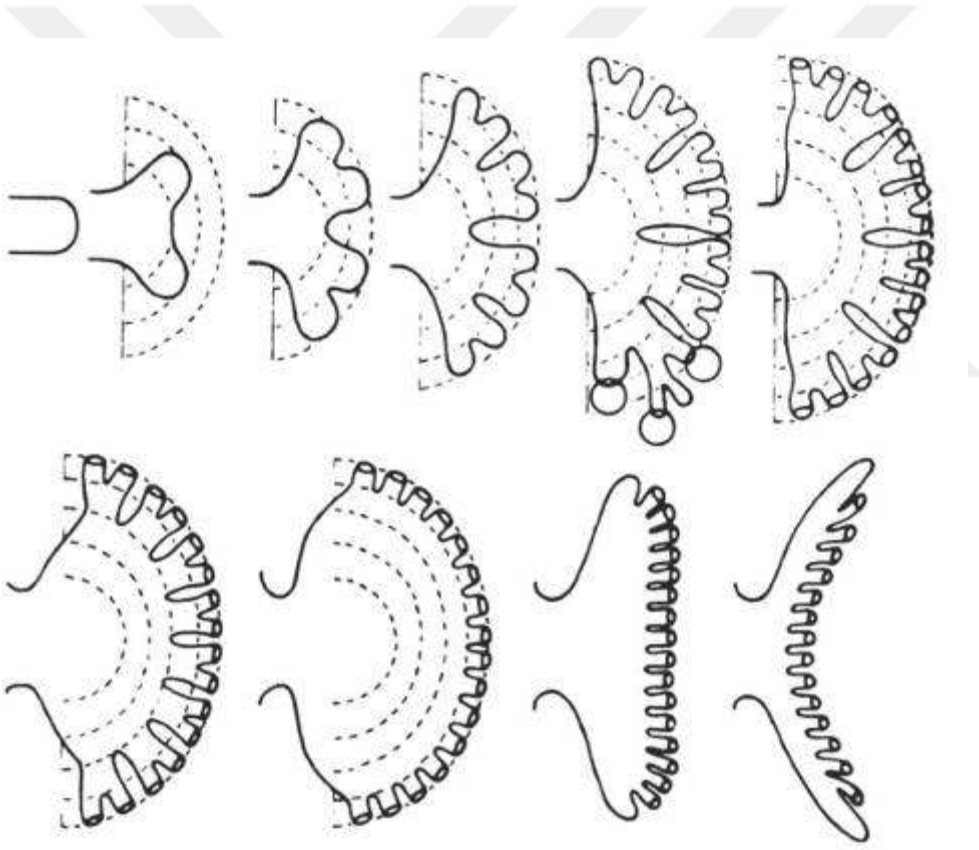
Metanefrik böbrek, embriyolojik gelişim sürecinde bir takım kompleks aşamalar sonucunda oluşan bir yapıdır. Toplayıcı sistem ve renal piramitler oluşurken binlerce nefron eş zamanlı olarak indüklenir. Nörovasküler ve lenfatik yapılar ise korteks ve medulla boyunca normal arktitektürel yapılarına uygun şekilde dallanıp organize olurlar.

Metanefrik böbrek oluşurken aynı zamanda komşu müllerian ve ampuller kabarıklığının proksimalindeki mezonefrik duktuslarda da önemli değişiklikler meydana gelir (29). Erkeklerde; mezonefrik nefronların dejenerasyonunun ardından mezonefrik duktuslar, epididim, vas deferens, seminal vezikül ve duktus ejakulatoryus gibi sekretuar yapılara dönüşür. Kadınlarda ise; mezonefrik duktuslar tamamen regrese olup müllerian duktuslardan, fallop tüpleri, uterus ve proksimal vajina gelişir. Epöfron, paraepöfron ve Gartner kanalı gibi bazı embriyolojik kalıntı yapıları ise persiste olmaya devam ederler (31).

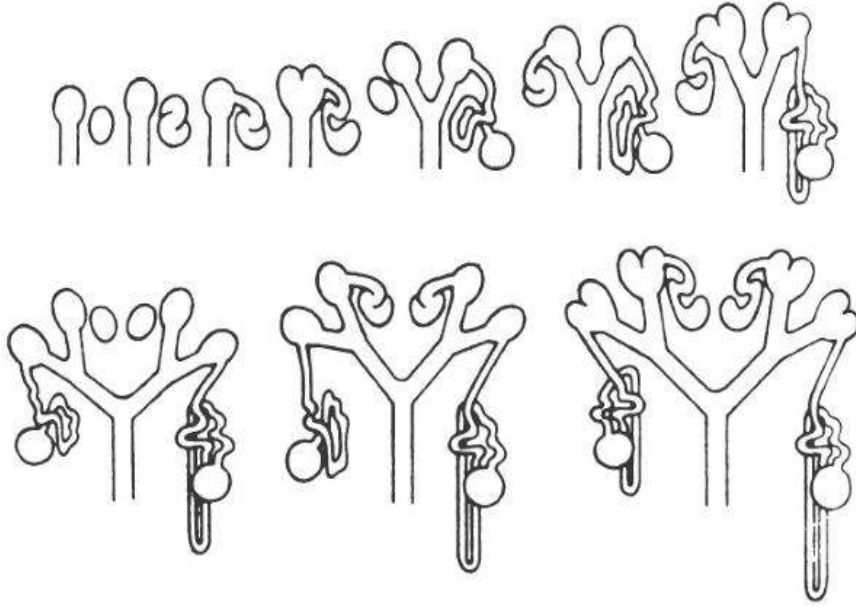
Erişkin metanefrik böbrek oluşumu, gestasyonun 5. ve 6. haftalarında (4-5 mm) mezonefrik duktus ile ürogenital sinüs bağlantısı oluşuktan sonra başlar. Bu yapının posterior ve medial kısmında, ampuller veya üreterik tomurcuk olarak bilinen ve nefrojenik mezodermin sakral kısmı ile nefrojenik blastem arasında bağlantı kuran bir divertikül oluşur. Dikotomoz ampuller kabarcığının dallanması ve nefron indüksiyonuna yol açan bir takım kompleks resiprokal indüktif aşamalar sonucunda, erişkin form metanefrik böbrek oluşumu tamamlanmış olur. Bu yüzden metanefroz iki farklı embriyonik türevden oluşmaktadır. Nefronlar blastemal orijinli iken, üreter, pelvis,

kaliksler ve korteks ile medüller toplayıcı duktuslar ampuller tomurcuktan köken almaktadırlar.

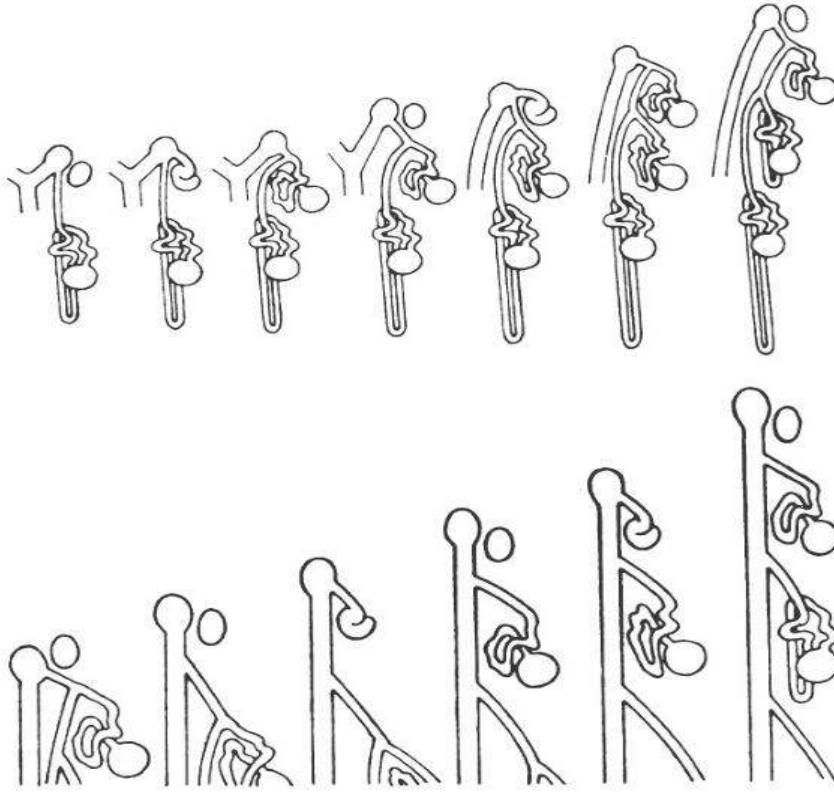
Gelişimin 14. haftasında; metanefrik blastem ile bağlantı oluştuktan sonra, ampuller tomurcuk, dallanma ve füzyon ile birlikte hızlı bir şekilde iki boyutlu değişim göstererek, renal toplayıcı sistemi oluşturur. İlk 2 dallanmadan renal pelvis, 3., 4. ve 5. dallanmalardan majör ve minör kalikslergelişir. 6-11. dallanmalardan ise; papiller duktuslar meydana gelir (Resim 2.1.). Ampuller tomurcuğun alt ve üst pollerde çok daha hızlı bir şekilde dallanması, bu bölgelerde sayıca çok daha fazla kaliks ve papilla oluşumuna yol açar. Osathanondh ve Potter, toplayıcı duktusların bu sürecini 4 basamakta anlatmaktadır (Şekil 2.2-2.4) (31).



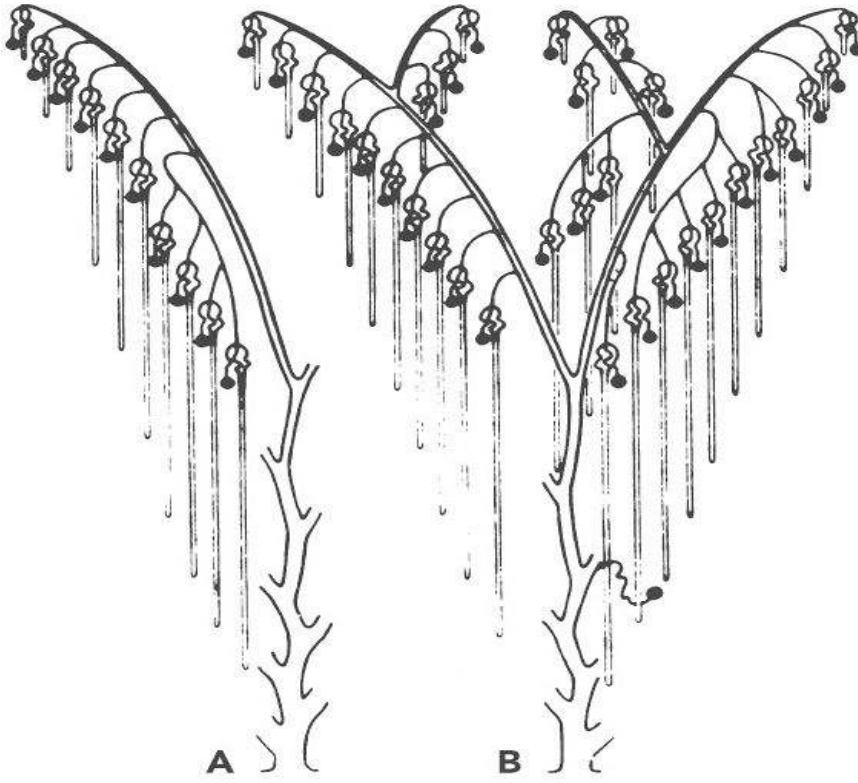
Şekil 2.1. Renal pelvis, majör ve minör kaliksler ile toplayıcı duktusların gelişimi görülmektedir.



Şekil 2.2. Toplayıcı duktus sisteminin gelişim şeması



Şekil 2.3. Toplayıcı duktus sisteminin gelişim şeması



Şekil 2.4. Toplayıcı duktus sisteminin gelişim şeması

Toplayıcı sistem oluşurken, nefron indüksiyonu zaten başlamış durumdadır. Böbrekler, embriyonun hızlı kaudal büyümesi ve pelvis dışına göçü ile birlikte yan kısımlara doğru hareket ederler. Böbrekler aynı zamanda, anterior pelvisteki orijinal pozisyonlarından medial pelvisteki son pozisyonlarına dönüşecek şekilde rotasyona uğrarlar. 13. veya 14. haftalar civarında renal piramitler ve minör kaliksler, iyice oluşmuş olup böbreğin lobar yapısı, makroskopik olarak da gözlenebilir. Bu aşamada kortekste farklı gelişim aşamalarındaki bir çok nefron bir arada bulunurken, bitişigindeki komşu lobun lateral kısımları, Bertini sütunlarını oluşturmak üzere bir araya gelmeye başlar.

20-22. haftalar esnasında renal loblar iyice gelişmiştir ve böbrek artık adeta erişkin bir insan böbreğinin minyatürü şeklindedir. Ampulla'nın dallanması sonlanırken uzaması devam eder (30,31). Ampulla uzadıkça, bağlantı tübülü ile toplayıcı duktusa bağlı olan 4-7 nefronun pasajları da indüklenir. Akabinde 3-5 nefrondan oluşan gruplar meydana gelir ve bunların her biri bağlantı tübülü olmadan direk toplayıcı duktusa bağlanırlar. Bu yüzden her bir kortikal toplayıcı duktus, subkapsüler yerleşimli, en az

biri matür ve son halini almış 10-14 adet farklı gelişim aşamasındaki nefron ile bağlantıya sahiptir.

2.2. NEFRON DİFERANSİYASYONU

Özgün bir nefron oluşumu 7. gestasyon haftasından daha önce başlarken, yaklaşık 9. hafta civarında nefronlarda, sınırlı miktarda bazı fonksiyonlar gerçekleşmektedir. İmmatür böbreğin subkapsüler nefrojenik zonunda, matürasyonun farklı aşamalarında bulunan indüklenmiş nefronlar gözlenebilir. Huber tarafından yapılan ve Bridal tarafından çizilen 3 boyutlu Wax modelleri, bize sellüler hücresel değişiklikleri daha iyi anlayabilmemizi sağlayan bir perspektif sunmaktadır.

Her bir nefron, metanefrik blastemin, ampuller kabarcığının bitişiğinde boş bir kesecik oluşturmak üzere agregre olması ile oluşmaya başlar. Bu olayın moleküler temeli komplekstir ve büyüme faktörleri, adhezyon molekülleri, matriks komponentleri ve diğer bir çok regülatör proteinleri bünyesinde barındırmaktadır (32). Oluşan bu kesecik içindeki hücreler, diferansiye olup büyürler. Bu büyüme sonucunda 3 segmenti olan, 2 çentikli ve S şeklinde bir yapı meydana gelir. Bu yapının üst ve orta segmentlerinden, proksimal ve distal tübüller meydana gelir. Daha sonra bu yapılar, kendi aralarında tübüller bir formasyon oluştururlar ve hem birbirleri arasında hem de toplayıcı duktus arasında bağlantı kurarlar. S şeklindeki yapının alt kısmından ise; içeri doğru kapillerler gelişir. Bu kapillerlerin bir kısmı genişleyip 2 hücreli bir tabaka oluşturur. Bu iki hücreli tabakadan ise; Bowman kapsülü içinde podositlerle çevrilmiş vaskülarize glomerüler ağ yapısı meydana gelir.

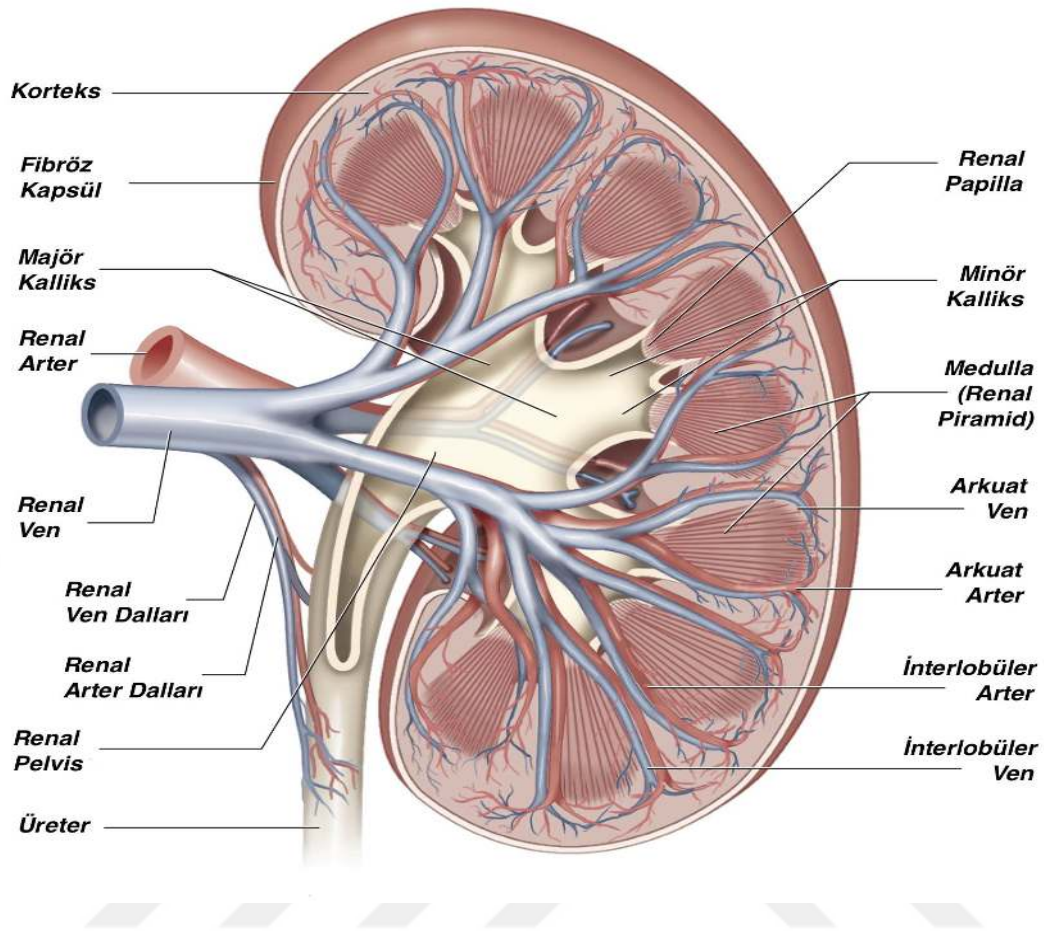
Üst tabakadaki hücreler toplayıcı duktus ve distal kıvrımlı tüpleri oluşturmak için prolifer olmaya devam ederken, orta kısımdaki hücreler proksimal kıvrımlı tübül ve Henle kulpunu meydana getirirler. Son olarak Henle kulpu, toplayıcı duktus boyunca medüller çizgileri oluşturmak üzere aşağı doğru büyüme gösterir. Nefrogenezis genellikle 32-36. gestasyonel haftalar civarında tamamlanır. Matürasyon ise bu aşamadan sonra başlar ve yetişkin döneme kadar devam eder. Son olarak da; nefronların tübüller kısımlarının uzaması ve genişlemesi sonucunda böbrek boyut ve hacmi artarak son halini alır.

2.3. GROSS ANATOMİ

Böbrekler; normalde anatomik olarak 12. torasik vertebra ile 3. lomber vertebra arasında yerleşim gösteren retroperitoneal bir çift organdır. Sol böbreğin anterior yüzü; pankreas kuyruğu, ipsilateral adrenal bez, mide fundusu, dalağın inferior-posterior yüzü, kolonun splenik köşesi ve proksimal jejunum ile komşuluk halindedir. Sağ böbreğin anterior yüzü ise; ipsilateral adrenal, karaciğerin posterior yüzü ve kolonun hepatik köşesi ile komşuluk halindedir. Perinefrik yağ dokusu, böbreği sıkıca saran renal kapsül ile en dıştaki Gerota fasiyası arasındadır (33).

Üst poler hafifçe orta hatta doğru eğimli olup, sağ böbrek sol böbreğe göre hafif daha alt yerleşimli ve daha kısadır. Ortalama erişkin bir insan böbreği, 11-12 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5-3 cm kalınlığındadır. Ortalama böbrek ağırlığı, erkeklerde 125-170 gram, kadınlarda ise 115-155 gram arasındadır. Toplam böbrek kütlesi, vücut yüzey alanı ile korelasyon gösterir (34). Böbreklerin volümü, kan basıncı, hidrasyon veya ödeme bağlı interstisyel genişleme gibi bir takım majör değişiklikler nedeniyle %15-40 oranında artabilir veya azalabilir.

Posterior yüzeyler, anterior yüzeyden daha düz olup medial yüz konkav yapıdadır ve 3 cm'lik hilus olarak isimlendirilen yarık benzeri bir alan içermektedir. Hiler bölgeden; toplayıcı sistem, damar ve sinirler geçmektedir. Erişkinlerde bu yapılar, renal sinüs içerisinde yağdoku tarafından sarmalanmıştır (Resim 2.5).

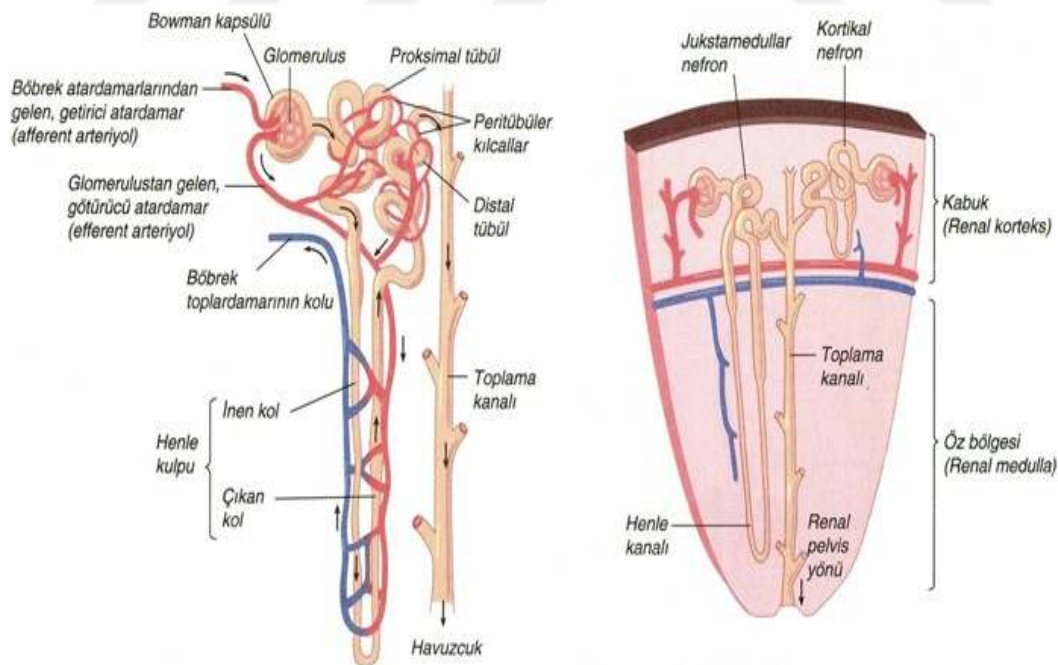


Resim 2.1. Böbreğin anatomisi

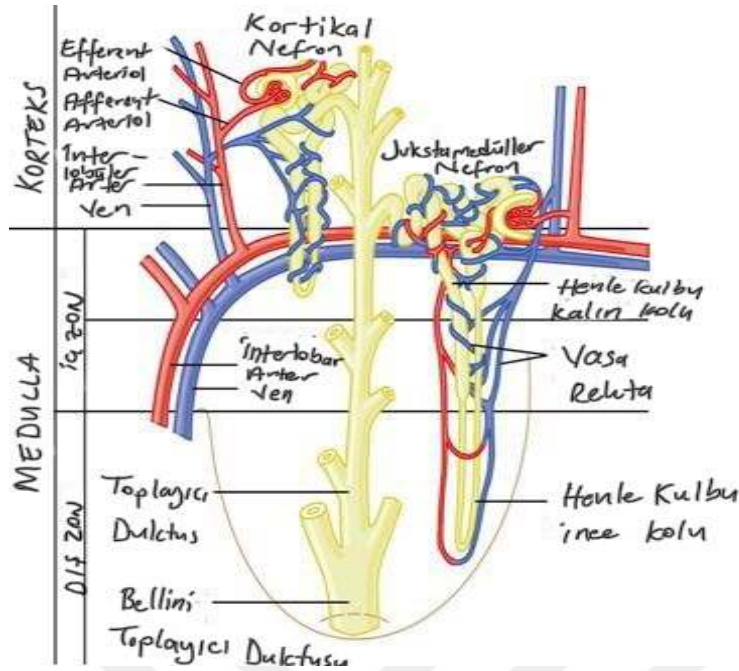
Renal korteksin subkapsüler bölgesi, düz ve özelliiksiz olabilir veya karşılık geldiği her bir renal loba doğru yarıklanmalar gösterebilir. Fetal lobların belirgin bir şekilde persiste olması, sık rastlanan bir bulgu olup normal bir anatomik varyant olarak kabul edilir. Bazı böbreklerde, hiler bölgeden lateral kenara doğru uzanım gösteren yüzeyel yarıklanmalar, böbreği 3 zona ayırır. Bu 3 bölge; üst pol, orta zon ve alt pol olup genellikle her 3 lobe ven tarafından drene edilen bölgeleri temsil etmektedirler.

Normal bir erişkin insan böbreğinde; her biri kortikal bir başlık ile çevrelenmiş, merkezi konik medüller piramisten oluşan, 10-14 arası lob bulunur. Sıklıkla üst polde 6, orta ve alt pollerde ise 4'er lob olmakla birlikte, lobların sayısında ve kapsül soyulduğunda görünebilirliklerinde belirgin farklılıklar olabilmektedir. Renal parankim, korteks ve medulla olmak üzere gross olarak belirgin farklılıklar gösteren 2 farklı tabakadan oluşmaktadır. Korteks, parankimin nefron içeren kısmı olup renal kapsülün

hemen altındaki 1 cm'lik tabakayı oluşturur. Korteks bileşenleri; glomerüller, proksimal ve distal kıvrıntılı tübüller, henle kulpunun inen ve çıkan düz kısımları ile toplayıcı tübüllerden meydana gelmektedir (Resim 2.6). Korteks renal piramitlerin arasında aşağı doğru uzanarak Bertini sütunlarını oluşturur. Bertini kolonunun orta düzlemi, iki renal lobun füzyon çizgisidir. Medulla ise renal piramitlerden meydana gelir ve dış medulla ve iç medulla veya papilla olmak üzere 2'ye ayrılır. Dış medulla, kortekste ve Bertini kolonunun üst yarısına bitişik nefronlardan girdi alır. Medullanın dış yüzeyi korteksle bir miktar iç içe geçmiş olan kortikomedüller bileşkeden itibaren başlar (Resim 2.7). Medullada henle kulpunun inen ve çıkan kısımları ile vasa rektalar bulunur. Medullanın iç yüzeyi, birleşen toplayıcı tübülleri, tübüllerin çevresinde seyrek kapiller damarları ve minimal interstisyumu içermektedir. İnterstisyum, normal korteks ve medullanın dış yüzeyinde nefronun sıkıca paketlenmiş olmasından dolayı, makroskopik muayene sırasında görülemez. İnterstiyel hücreler, sayıca az olmakla birlikte çoğunlukla medullanın iç yüzeyinde görüntülenebilir. Papilla ise; minör kalikslerin içine doğru protrüzyon göstermekte olup uç kısmında, papiller toplayıcı duktuslara (Bellini duktusları) açılan 20-70 kadar açıklık bulunur (35).



Şekil 2.5. Böbrek korteksinin şematik çizimi



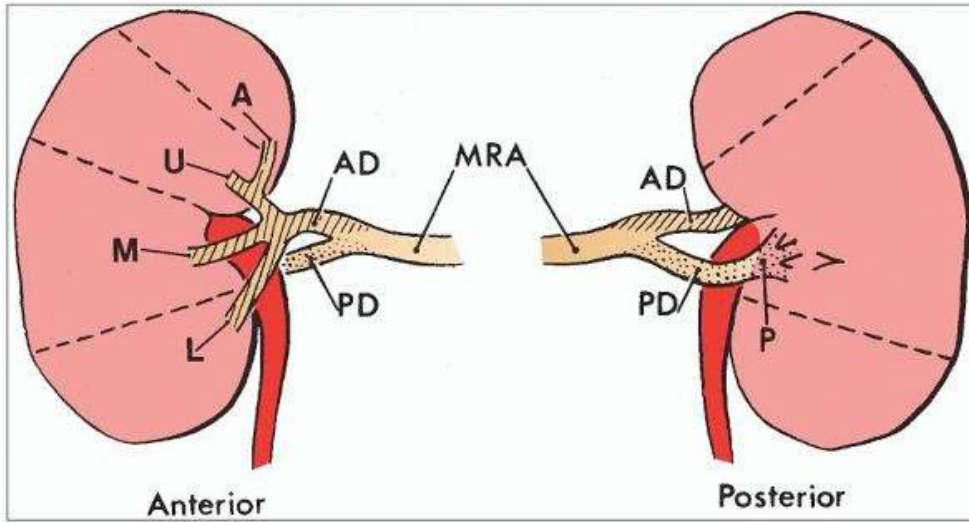
Şekil 2.6. Kortikomedüller bileşkenin şematik çizimi

2.4. KAN AKIMI

Böbreğe olan kan akımı, tüm vücuttaki genel kan dolaşımı prensiplerine göre gerçekleşir. Bu kan dolaşımının ayrıntılarının iyi bilinmesi, özellikle vasküler patolojilere bağlı meydana gelen böbrek lezyonlarını değerlendirmede önemlidir. İlk olarak 1901’de Brödel; böbreğin kendine has renovasküler segmentasyonunu tanımlamıştır (36). Ana renal arter; aortadan ayrılır ve anterior ve posterior olmak üzere 2 kısma dallanır. Daha sonra anterior ve posterior dalların her birinden 5 segmental arter meydana gelir (Resim 2.8.).

Anterior dal, böbreğin büyük kısmının kanlanmasını sağlayan arter olup apikal, üst, orta ve alt segmental kol olmak üzere 4 segmental artere bölünür. Apikal ve alt segmental arterler, sırası ile üst ve orta polün ön ve arka yüzeylerinin kanlanmasını sağlar. İnsanların yaklaşık %20-30’unda bu arterlerden biri veya her ikisi, aortadan ayrı olarak çıkar (aberran, aksesuar veya ekstra arter olarak da bilinirler). Posterior arteriel kısım ise; posterior segmental arter olarak devam eder. Pelvisin arka kısmından geçerek

posterior yüzün orta 2/3 kısmının kanlanmasını sağlar. Tüm segmental arter ve bunların dalları uç arterler olup kollateral dolaşımları yoktur. Bu yüzden segmental arter veya dallarında olan bir oklüzyon, bu arterlerin beslediği parankimde üçgen şeklinde infarktüse yol açar (36). Arkuat arter oklüzyonuna bağlı gelişen infarktüs ise dörtgen şeklindedir.



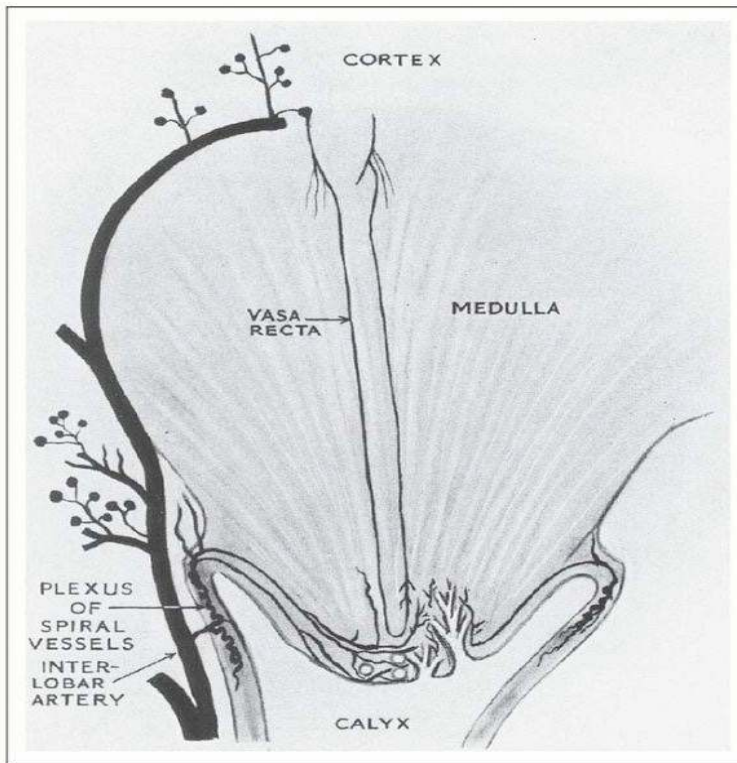
Şekil 2.7. Ana renal arter, anterior ve posterior dalları ile beş segmental arterin beslediği alanların şematik çizimi (A: Apeks, U: Üst, M: Orta, L: Alt ve P: Posterior)

Segmental arterlerden sonra sırası ile interlober, arkuat, interlobüler arterler ve arterioller meydana gelir. Segmental arter, renal sinüs içerisinde birkaç interlober artere dallanır. İnterlober arter ise; iki renal piramid arasındaki Bertini sütunlarından parankime girer ve 6-8 adet arkuat arterden oluşan tarak benzeri bir yapı meydana getirir. Arkuat arterler, kortikomedüller bileşke boyunca uzanım gösterir ve renal lobun orta kısmında sonlanır. Dik veya hafif oblik açılanma noktalarında, interlobüler arterler bir arkuat arterden çıkar ve korteks boyunca renal kapsüle doğru dallanmalar gösterebilir. İnterlobüler arterler, medüller çizgiler arasında seyir göstermekte olup afferent arteriolden kan akımını sağlayan 5-6 sıra glomerül ile çevrelenmiştir. Glomerüler efferent arteriol ise, birden fazla glomerülden çıkan ve bitişğinde yer alan komşu tübüllere kan akımı sağlayan bir kapiller portal sistem oluşturur.

Renal medulla çift kanlanma sistemine sahiptir. Esas kan akımı, vaza rektayı oluşturan ve direk olarak medullaya boşalan jukstamedüller glomerülün arteriollerinden

olur (Resim 2.9). Ayrıca interlobar arter, minör kaliks boyunca uzanarak, papiller uçları besleyen arteriollere kan akımı sağlayan spiral arter dallarını verir. Bu arterioller, karşı taraftaki arterioller ile Bellini duktusları etrafında bir pleksus oluşturacak şekilde anastomozlaşır.

İnterlobüler, arkuat ve interlobar venler, arterlere paralel seyrederek. Arkuat arterlerin aksine arkuat venler arasında yoğun anastomoz ağı vardır. Arkuat venler, birbiri ile birleşerek böbreğin her 3 polünü drene eden 3 büyük lobar veni oluşturular (36). Bu venler, ön yüzden pelvise doğru uzanım gösterirler ve birleşerek ana renal veni meydana getirirler.



Şekil 2.8. Renal medullanın dual kan akımının şematik çizimi

2.5. LENFATİK AKIM

Böbreğin lenfatik drenajı dual sisteme sahiptir. Ana lenfatik drenaj sistemi, vasküler yapıları takip eder. Lenfatik damarlar, periferik interlobüler arterlerin adventisyasından küçük birer damar olarak başlar, genişler ve kortikomedüller bileşke boyunca aşağı doğru ilerlerken dallanır, renal sinüse girer ve lateral-paraaortik lenf nodlarında

sonlanır. Köpek gibi bazı hayvanlarda periglomerüler ve periarteriel lenfatikler olmasına rağmen, insanlarda, glomerül ve renal tübüller arasında lenf damarları bulunmaz (37). Yapılan bazı çalışmalarda, transplant rejeksiyonu gibi bazı inflamatuvar süreçlerde, kortikal labirentin içinde lenfatik neovaskülarizasyon geliştiği ortaya konmuştur. Lenfatik endotele spesifik yeni immünohistokimyasal markerların tanımlanması ile kortikal lenfatik sistemin dinamikleri hakkındaki bilgilerimiz artacak ve bir çok şeyi daha iyi anlamış olacağız (38).

İkinci lenfatik sistem ise renal kapsül içinden başlar. Süperfisiyal korteksin lenf drenajını sağlar. Bu sistem, renal kapsül boyunca ilerler ve hiler bölgede renal sinüsten çıkan ana lenfatik akıma katılır. Kapsüler akım sisteminde var olan kapakçıklar, kortekse doğru olabilecek retrograd akımı önlerler. Normalde kapsüler lenfatik sistemin lenf akımına katkısı çok azdır. Bununla birlikte, üriner sistem obstrüksiyonu gibi bazı durumlarda lenf akımı için ana yol haline gelebilir.

2.6. RENAL İNNERVASYON

Çölyak plexus, splanik sinirler üzerinden renal plexustaki ganglionlar ile sinaptik bağlantılar oluşturan sempatik lifler gönderir. Sinir lifleri, arteriel sisteme eşlik ederek uzanım gösterirler. Plexustan başlayarak uzanım gösteren bu sinir lifleri, korteks boyunca ilerlerken dallanmalar verir. Bu sistem, renal damarları ve daha yaygın olarak jukstaglomerüler aparatı innerve eder (39). Hayvan çalışmalarında bu sinir liflerinin, düz kas tabakasının sonlandığı yere kadar efferent arterioller ve desenden vaza rekta ile devamlılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca pre jukstaglomerüler aparatı daha yoğun bulunan terminal sinir uçları, kortikal tübüller de innerve etmektedir. Böbreğe ait duyuşal sinir lifleri, T10-T11 sempatik yolak boyunca uzanım gösterdiğinden böbrek kaynaklı yan ağrıları bu lokalizasyonda hissedilir.

2.7. TOPLAYICI SİSTEM

Renal toplayıcı sistem; kaliksler, renal pelvis ve üreterden oluşur. Kaliksler ve renal pelvisin bir kısmı sinüs yağ dokusu tarafından örtülmüş vaziyettedir. Toplayıcı sistemin

en proksimal kısmı, her bir papiller ucu çevreleyen 9-11 adet huni şeklindeki minör kalikslerden oluşmaktadır. Bu yapılar, forniks olarak isimlendirilen daha ince proksimal uzantılara sahiptir. Piramitlerin füzyonundan dolayı piramitlerin sayısı, kalikslerin sayısında daha fazladır. Majör kaliksler, minör kalikslerin bir araya gelerek oluşturdukları yapılardır. Majör kaliksler de kendi aralarında bir araya gelerek üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvisi oluştururlar. Pelvis ve üreter arasında belirgin bir ayırım bulunmamaktadır. Fornikslerden başlayıp kaliksler, pelvis ve üreter boyunca devamlılık gösteren bir düz kas tabakası mevcuttur. Ayrıca toplayıcı sistemde, çoğunlukla proksimal fornikte yerleşim gösteren ve idrarın mesaneye doğru hareketini sağlayan, peristaltik dalgaların başlatılmasından sorumlu, pacemaker hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler, medüller kan akımının düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (40).

Toplayıcı sistem, transizyonel epitelyum veya ürotelyum olarak bilinen bir epitel ile döşelidir. Bu epitelin, toplayıcı sistemdeki sıvı volümü değişikliklerine bağlı olarak gelişen pelvik distansiyona uyum sağlayacak şekilde özelleşmiş bir yapısı vardır. Ürotelyum ayrıca, kimyasal bileşiminde çok fazla değişiklik gösteren idrarın bu kimyasal iç yapısına karşı dayanıklı ve geçirimsizdir. Ürotelyum, ilk başladığı yer olan minör kalikslerde daha ince bir yapıda olup, distandü olmayan normal bir pelvis ve üreterde genellikle 5 veya 6 hücre tabakasına sahiptir. Epitelin yüzeyinde şemsiye hücreleri olarak adlandırılan geniş ve yuvarlak süperfisiyal hücreler bulunur. Ürotelyal epitelin altında ise vaskülarize, gevşek bağ dokusuna sahip lamina propria izlenir.

2.8. BÖBREK HİSTOLOJİSİ

2.8.1. Böbrek Korteksi

Böbreği sıkı fibröz bağ dokusu yapısında, ince, sert bir dış kapsül sarar. Kapsül, belirli bir düzende dizilmiş kollajen liflerden ve bu liflerin aralarına serpiştirilmiş fibroblastlardan oluşur. Kapsül gerilmeye dirençlidir, gevşekçe tutunur ve kolayca soyulabilir. Böbrek ve kapsülü, tampon işlevi gören ve böbreği koruyan yağ doku kitlesi içinde yer alır. Böbrekteki interstisyel bağ dokusu, rutin boyalarla çok fazla görülemez. Bağ dokusu, renal parankim ile yakın ilişkisi olan, farklı büyüklüklerdeki birçok kan

damarı için destek görevi gören bir stroma oluşturur. Parankima; uzun, kıvrımlı, sıkıca paketlenmiş renal tübüllerden oluşmuştur.

Korteks; içerdiği böbrek cisimcikleri ve kıvrıntılı ürinifer tübüllerden dolayı genellikle koyu ve granüler gözüktür. Korteksin homojen granülaritesi, çok sayıda proksimal ve distal tübül içermesinden kaynaklanmaktadır. Kortekste ki böbrek cisimcikleri, ürinifer tübüllerin diğer parçaları arasına dağılmıştır. Herbir böbrek cisimciği, bir renal tübül ile birlikte nefronu oluşturur. Dış kortekste yer alan kortikal nefron cisimciklerinin büyüklükleri aynıdır. Biraz daha geniş olan jukstamedüller nefronlar, özellikle su geri Emilimi ve idrar konsantrasyonunda etkindir. Henle kulplarının ve toplayıcı kanalların paralel grupları, daha derindeki medulladan kortekse uzanan medulla ışınlarını oluşturur. Kan, her bir böbrek cisimciğindeki glomerüler kapiller kıvrımlarda renal tübülün içine süzülür. Süzüntü, aşağı doğru renal tübülün parçalarında ilerlerken, bileşenlerin uzaklaştırılması veya eklenmesi ile son ürün olan idrara dönüştürülür.

2.8.2. Böbrek Cisimcikleri (Renal Korpüsküller)

Çapları yaklaşık 200µm olan küresel böbrek cisimcikleri, çıplak gözle görülebilir. Böbrek cisimcikleri; böbreğin yalnızca korteksinde bulunurlar ve nefronun başlangıç geniş parçasını oluştururlar. Bir damar kutbu (afferent ve efferent arteriyollerin girip çıktığı) ve bir üreter kutbu (proksimalin tübülün başladığı yer) vardır. Her cisimcik Bowman kapsülü denilen bir epitel bölümden ve bir afferent arteriyolün dallanması ile ortaya çıkan glomerüler kapiller kümesinden oluşan vasküler bölümden meydana gelir. Çift katlı Bowman kapsülü, cisimciğin dış kabuğunu oluşturur. Bowman kapsülünün dış tabakası olan pariyetal tabaka, iyi ayırt edilemeyen bir bazal membran üzerinde yerleşmiş tek katlı yassı epitelden oluşur. Kapsülün iç visseral tabakası, Yunanca'dan köken alan ve ayaklı hücreler anlamına gelen podosit adı verilen son derece özelleşmiş hücrelerden oluşur (41). Bu fazlaca dallanmış podositler, glomerül kapillerlerinin bazal membranı ile direk temas halinde olup kapiller kıvrımların üzerinde uzanır. Bowman aralığı (üreter aralık), kapsülün iki tabakası arasında bulunan aralıktır ve üreter kutupta proksimal tübülün lümeni ile devam eder.

Böbrek cisimciklerinin yapısı, glomerüler filtrasyon, transport ve geçirgenlik işlevleri ile yakından ilişkilidir. Kanın glomerül kapillerlerinden Bowman aralığına (üriner aralık) süzüldüğü kompleks filtre, çok yakın yerleşimli üç farklı tabakadan oluşur: glomerüler kapiller endotel, arada bulunan bazal membran ve Bowman kapsülünün visseral tabakası. Glomerüler kapillerleri, her biri ortalama 70nm çapında, çok sayıda penceresi olan incelmış endotel döşer. Endotel hücrelerinin çekirdekleri, mezengiyuma yakın yerleşmiştir. Mezengiyumda ise mezengial hücreler bulunur (42).

Podositler; Bowman kapsülünün visseral tabakasını oluşturan son derece özelleşmiş hücrelerdir. Her podosit, birkaç primer çıkıntıya (trabekül) sahiptir. Bu çıkıntılar; pediseller olarak sonlanan çok sayıda sekonder çıkıntılar meydana getirir. Komşu podositlerin pediselleri birbirleri arasına girerek aralarında 20-25 nm genişliğinde bir seri filtrasyon yarıkları oluşturur. Slit membran adı verilen ince nonmembranöz diyafram, filtrasyon slitlerini örter (43).

2.8.3. Böbrek Filtrasyon Bariyeri

Üç parçalı renal filtrasyon bariyeri, su ve iyonların kapiller lümeninden Bowman aralığına geçişine izin verir; ancak büyük molekül ve hücreleri tutar. Podositlerin pediselleri birbirlerinin arasına girer ve glomerüler kapillerlerin ablüminal tarafını kuşatırlar. Pediseller arasındaki filtrasyon yarıkları, şerit benzeri bir slit membran ile örtülüdür. Bu membran, 7-10 nm kalınlığa ve eşsiz bir filamentöz ağ yapısına sahiptir. Podosit sitoplazmasında aktin mikrofilamanları önemli bir yer tutar. Bu sayede podositler kasılabilir ve bunun sonucunda da filtrasyon yarıklarını genişletebilirler (44). Mezengial hücreler, kapiller kıvrımlar arasında bulunur. Bu hücreler, bazal membranı destekler ve bazal membran bileşenlerinin korunmasına yardım etmek için fagositik bir rol üstlenirler. Bu hücrelerde kasılabilirler; böylece glomerül kapillerlerindeki kan akımını düzenlerler.

2.8.4. Proksimal ve Distal Tübüller

Proksimal tübüller, kortekste fazlaca kıvrıntılıdır ve medullaya doğru düzleşir. Nefronun en uzun parçası olup kortikal parankimanın büyük bölümünü oluştururlar (45). Proksimal tübüller, enine kesitlerde yuvarlak ya da ovaldır. Genellikle dörtten sekize kadar değişen sayıdaki yuvarlak çekirdek, her hücrenin merkezinde ya da tabanına doğru yerleşir. Tek katlı kübik ya da alçak silindirik epitelden oluşan duvarları, merkezdeki düzensiz şekilli lümeni çevreler. Plazma membranlarının yaygın olarak birbiri arasına girmesi, lateral hücre sınırlarını belirsizleştirir. Proksimal tübülleri döşeyen hücreler, çok fazla sayıda mitokondri içermelerinden dolayı granüler ve yoğun eozinofilik görünürler. Proksimal tübüller, apikal hücre zarlarında, fırçamsı kenar oluşturan çok sayıda mikrovillus bulundurlar. Bu nedenle bu hücrelerin iç yüzeyleri pürüzlüdür. Proksimal tübüllerin lateral hücre sınırları ise, kısmen interdijitasyonların yaygın olması nedeniyle ışık mikroskopunda genellikle net izlenmez.

Distal tübüller, proksimal tübüllerden kolaylıkla ayırt edilir; kıvrımları daha az komplekstir; distal tübülleri daha küçük ve daha az eozinofilik kübik hücreler döşer; çapları daha küçüktür; lümenleri tipik olarak proksimal tübüllerinkinden daha geniştir. Distal tübüllerde fırçamsı kenar yoktur, ancak hücrelerde nadiren kısa ve kalın mikrovillus bulunabilir. Distal tübül hücreleri, proksimal tübül hücrelerinde olduğu gibi, içerdikleri mitokondrilerden dolayı bazal çizgilenmeler gösterir. Bu özellikler, en iyi elektron mikroskobu ile görülür.

İnce farklılıklara rağmen hem proksimal hem de distal tübülün ince yapısı, abzorpsiyon ve transportta rolleri olduğunu göstermektedir. Abzorpsiyonun çoğu proksimal tübülde olur. Bu nedenle proksimal tübül hücreleri distal tübül hücrelerine göre daha fazla organel ve inklüzyon çeşitlerine sahiptir. Her iki tübülde de bazal plazma zarlarının ince katlantıları, difüzyonun daha iyi olması için yüzey alanını artırır. Bu katlantılar, mitokondriler ile bazal plazma zarlarının yakınlığına olanak sağlar.

2.8.5. Jukstaglomerüler Kompleks

Böbrek cisimciğinin damar kutbuna bitişik olan jukstaglomerüler (JG) kompleksin, birkaç bileşeni vardır. Distal tübülün çıkan kalın kolu, böbrek korteksine geri döner ve

afferent ve efferent arteriyoller arasında kendi böbrek cisimciğinin damar kutbu ile temas eder. Bu temas yerinde, sıkıca paketlenmiş çekirdekler içeren, koyu renk boyanmış bir küme kübik hücreler, distal tübülün makula densasını oluşturur. Bu özel epitel hücreleri afferent arteriyolün JG hücreleri ve ekstraglomerüler mezengiyumun soluk (laci) hücrelerinin katılımıyla JG kompleksi oluşturur. JG hücreleri, afferent arteriyolün tunika medyasındaki değişmiş düz kas hücreleridir (46). Büyük, oval ya da uzamış şekilli olabilen JG hücreler, eksantirik çekirdeğe, birçok mitokondriye ve granüllü endoplazmik retikuluma sahiptir. Bu hücreler, yalnızca ince bir bazal membran ile ayrıldığı makula densa ile işlevsel ve yapısal olarak yakından ilişkilidir. JG hücreleri, belirgin golgi kaynaklı sekretuar granüller içerir ve renin hormonunu dolaşıma salgılar.

Makula densanın hücreleri, distal tübülün dar, sıkıca paketlenmiş epitelyum hücreleridir. Bu hücrelerde, belirgin bir golgi kompleksi mevcuttur. Makula densa, sodyum düzeyi ve distal tübül lümenindeki ultrafiltrat hacim değişikliklerine bağlı olarak bir çok işlev yerine getirir.

2.8.6. Henle Kulpları

Henle kulpları-ince parçalar- böbrek medullasında yerleşmiştir ve yapı olarak proksimal kıvrımlı tübüllere çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince inen kol, bir ince çıkan kol ve bir kalın çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Henle kulpları, ince bir bazal membran üzerinde yerleşmiş tek katlı yassı epitelden oluşur. Tek katlı yassı epitel hücreleri, 1-2 µm kalınlığındadır ve lümene doğru çıkıntı yapan, mercek biçiminde, yakın aralıklı yerleşmiş çekirdekler içerir. Çapları 12-15 µm olan bu parçalar, nispeten geniş bir lümene sahiptir. Henle kulpları,yapıca kan kapillerlerine fazlaca benzerler. Henle kulplarının epiteli, kapillerlerin endotelinden daha kalındır. Henle kulplarında, birbirine bitişik yerleşmiş epitel hücreleri arasında bulunan çıkıntılar, genellikle birbirleri arasına girer. Bu nedenle, elektron mikroskopisiile yapılan incelemede, çekirdek sayısına oranla çok daha fazla çıkıntı izlenir. Hücrelerin çıkıntılarını lateral olarak birbirine bağlayan ve desmozom içeren hücreler arası bağlantılar vardır. Apikal yüzeylerde, eğer varsa, az sayıda, kısa, kalın mikrovilluslar vardır. Henle kulpları, suya fazlaca geçirgen olduğundan, doku sıvısında bir konsantrasyon gradiyenti oluşturarak üriner konsantrasyonun oluşumunda önemli rol

oyunar. Henle kulpunun inen ince kısmının suya geçirgen olmasına karşın, çıkan bölümün tümü suyu geçirmez (47).Sadece böbreklerinde bu tür yapılar bulunan hayvanlar, hipertonic idrar üretebilir ve vücut suyunu koruyabilir.

2.8.7. Toplayıcı Kanallar

Distal kıvrıntılı tübülleri toplayıcı kanallara bağlayan toplayıcı tübüllerin çapları, proksimal parçalarda 40 μm 'den, renal pelvisteki toplayıcı kanallara yaklaştıkça 200 μm 'ye kadar değişir. Bu kanallar, idrarı iletmek için kortekste, medüller ışınların içinde medullaya doğru uzanan kavisli toplayıcı tübüller olarak başlarlar. Bunlar daha sonra, medullada seyreden düz toplayıcı tübülleri oluşturmak üzere diğer kavisli tübüllerle birleşirler. Medullanın iç zonunda altı ya da yedi düz tübül ucu, Bellini kanallarını oluşturmak üzere keskin açılarla birleşirler. Medulla piramitlerinin tepesindeki papiller kanallar, renal papillayı delerek area cribrosa'yı (delikli alan) yaparlar.

Enine kesitte toplayıcı tübüllerin çoğunda, geniş bir lümen görülürken; proksimal ve distal tübüller nispeten daha dar bir lümene sahiptirler. Uzunlukları boyunca toplayıcı tübüllerin çapı, epitelin yüksekliği gibi giderek artar. Lümene doğru şişkinlik yapan örtücü hücreler, giderek kübikten alçak silindiriğe doğru değişen tek katlı bir epitel oluşturur (48). Tabanları ince bir bazal membran üzerine oturur ve apikal yüzeyleri geniş bir merkezi lümen ile temas eder. Toplayıcı tübüllerin lateral hücre sınırları, ürinifer tübüllerin diğer parçalarında olduğundan daha belirgindir. Her bir hücre; yuvarlak, merkezi bir çekirdeğe, soluk sitoplazmaya ve ürinifer tübüllerin diğer parçalarıyla karşılaştırıldığında nispeten daha az sayıda organelle sahiptir. Çekirdeğin çevresinde, glikojen içeriğine bağlı olarak çoğu kez bir hale vardır.

Kural olarak toplayıcı kanallar, muhtemelen farklı işlevsel evreleri gösteren açık (esas) hücreler ve koyu (interkale) hücreler denilen iki tip epitel hücresine sahiptir. İdrarın asitleştirilmesinde daha aktif rol oynayan koyu hücreler, apikal hücrelere göre daha çok organel, apikal vezikül ve bazal katlantılar içerir. Koyu hücrelerin apikal yüzeylerinde de daha çok sayıda, kısa ve kalın mikrovillus bulunurken, açık hücreler tek bir silyum taşıyabilir.

Toplayıcı tübüllerin fonksiyonu, arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormon (ADH) tarafından kontrol edilir. ADH, toplayıcı kanallarda su geçirgenliğini artırır. Bu sayede toplayıcı tübüller, bir miktar su abzorpsiyonu yaparak, idrarı nefrondan renal pelvise taşır. Böbrek üstü bezinin zona glomerülozasından salgılanan aldosteron ise başlıca Na^+ ve Cl^- geri Emilimini sağlar. Toplayıcı kanallar ayrıca aktif olarak H^+ ve HCO_3^- salgılar ve K^+ geri Emilimi yapar. Böylece toplayıcı kanallar, yalnızca taşıma işlevi yapan kanalcıklar olmayıp, idrarı yoğunlaştırmada ve asit-baz dengesini düzenlemede de önemli rol oynar (49).

2.9. BÖBREK FİZYOLOJİSİ

Böbreklerin önemli görevlerinden biri, vücudu, dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan zararlı maddelerden arındırmaktır. Kritik olan bir diğer görevi ise; vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektir. Vücuttaki su ve bütün elektrolitlerin giren ve çıkan miktarları arasındaki denge, önemli ölçüde böbrekler tarafından kontrol edilir. Böbrekler en önemli görevlerini, plazmayı süzerek ve süzüntüden vücudun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Böbrekler gerekli maddelerin kana geri Emilimini sağlarken, istenmeyen maddeleri idrarla itrah ederek filtrattan ve dolayısıyla kandan uzaklaştırırlar. Bunların dışında böbreklerin aşağıdakiler dahil pek çok görevi vardır:

- . Yabancı maddelerin ve metabolik atıkların atılması
- . Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- . Vücut sıvılarının osmolalitesinin ve elektrolit yoğunluğunun düzenlenmesi
- . Asit baz dengesinin düzenlenmesi
- . Arteriyal kan basıncının düzenlenmesi
- . Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve ekskresyonu
- . Glukoneogenez

Böbrekte idrarın oluşumunda gerçekleşen 3 temel olay: Glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyondur.

1. Glomerüler Filtrasyon: İdrar oluşumu, yaklaşık olarak günde 180 lt kadar plazmanın Bowman kapsülüne filtrasyonu ile başlar. Glomerüler filtrat, tüm plazma maddelerini plazmadakiyle aynı konsantrasyonlarda içerir (protein ve proteine bağlı maddeler dışında). Glomerüler filtrasyon, esas olarak glomerüler kapillerdeki hidrostatik basınçla gerçekleşir. Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç ile glomerüler kapillerin osmotik basıncı ise, glomerüler filtrasyona karşı koyan güçlerdir.

2. Tübüler Reabsorbsiyon ve Sekresyon: Glomerüler filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce tübülün birbirini izleyen kısımları boyunca-proksimal tübül, henle kıvrımı, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal- akar. Bu yol boyunca bazı maddeler selektif olarak tübülden kana emilir, bazıları ise tübülden kana salgılanır. Sonunda idrar oluşur. İdrardaki bütün maddeler üç ana böbrek işleminin toplamını temsil eder.

İdrarla atım = Glomerüler filtrasyon-Tübüler geri emilim+Tübüler sekresyon

Birçok maddenin idrarla son atılım hızını saptamada geri emilim, sekresyona oranla çok daha kullanışlıdır (50).

2.10. BÖBREK TÜMÖRLERİNİN TARİHÇESİ

1800'lü yıllarda nefrektomi ve böbreğin diğer hastalıkları nedeniyle yapılan cerrahi girişimler sonrası, böbrek tümörlerine ait ilk klinik ve histolojik bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. Böbrek tümörlerine ait bilinen ilk gross tanımlama, 1826'da Konrg tarafından yapıldı. 1855'de Robin, böbrek kaynaklı solid tümörleri inceleyerek böbrek tümörlerinin böbrek tübül epitelinden kaynaklandığını bildirdi. Daha sonra 1883'te Grawitz'in böbrek kanserlerinin asıl kökenlerinin adrenal bez artıkları olan şeffaf hücreler olduğunu bildirmesi ile (struma lipotodes aberrata renis) uzun süren yanlış isimlendirme kullanılmıştır (hiper nefroid tümörler, hiper nefroma). Bu çelişkiler 1960'da Oberling'in elektron mikroskopu ile böbrek hücreli tümörlerdeki şeffaf hücrelerin proksimal tübül epitelinden kaynaklandığını göstermesiyle son buldu (51).

1989 yılında Bander ve arkadaşlarının, böbrek hücreli karsinom hücrelerinin

monoklonal antikor hücrelerini kullanarak ve proksimal tübülüs hücrelerini alt sınıflara ayırarak yaptıkları çalışmalarında; BHK örneklerinde tümör hücrelerinin %30'unun proksimal kıvrıntılı tübülden, %18'inin proksimal düz epitelden, %50'sinin proksimal progenitör hücrelerden geliştiği bildirildi (52). Fakat günümüzde yapılan immünohistolojik çalışmalar; proksimal tübülden gelişen böbrek hücreli karsinomun berrak hücreli alt tipinde olduğu, ancak kromofob ve papiller alt tipin ise distal tübülden gelişebileceğini ortaya koydu (53).

2.11. BÖBREK TÜMÖRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI

Yetişkinlerde görülen BHK, böbrek kökenli malignitelerin her iki cinste de %85' ini oluşturmaktadır. Bütün neoplaziler göz önüne alındığında, erkeklerde 12. ve kadınlarda 17. sıklıkta görülür. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde en sık 16. neden olup mortalite oranı her yıl yaklaşık %1,5-5,9 oranında artmaktadır. Yeni tanı alan olguların yaklaşık %70'i sosyoekonomik ve gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde yaşayan insanlardır. Japonya gibi gelişmiş ülkelerde yaşayan erkeklerde, 6. sırada görülen non-Hodgkin lenfoma kadar sık görülmekte; buna karşın gelişmemiş ülkelerde 16. sıralara kadar gerilemektedir. Kadınlarda ise; gelişmiş ülkelerde 12. sırada, gelişmemiş ülkelerde 17. sırada görülmektedir. BHK' un görülme insidansı Asya ve Afrika kıtalarında daha düşük iken, Uruguay gibi Latin Amerika ülkelerinde daha sıktır. Çocuklarda görülen küçük bir nefroblastom piki ardından, BHK' larda 40' lı yaşlardan sonra artış beklenmektedir. Sıklıkla 6-7. dekat hastalarda görülmesine rağmen genç hastalar da nadir olmayıp, 45 yaşın altında %10 oranında görülmektedir. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha sıktır (54).

2.12. BÖBREK TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Böbrek tümörlerinin sınıflamasında, günümüze kadar bir çok değişiklik yaşanmıştır. İlk ve en kapsamlı böbrek tümörleri sınıflandırması, 1970 yılında Deming ve Harvard tarafından yapıldı (55). Fakat yapılan sınıflandırmanın geniş ve komplike olması nedeniyle, 1980 yılında Glenn tarafından komplike olmayan bir sınıflandırma yapıldı (56). Glenn'den sonra Barbaric, 1994'te böbrek tümörleri sınıflamasında yeni bir yaklaşım ortaya koydu (51). En son yapılan güncel böbrek tümörleri sınıflaması ise, 2016 yılında DSÖ tarafından

bildirilen sınıflamadır (57). Bu sınıflama, aynı zamanda patolojik ve genetik analizler sonucu oluşan kategorileri de tanımlar. Bu son sınıflandırmada, ailesel böbrek kanserleri ayrı bir grup olarak ele alınmaktadır. Ailesel böbrek hücreli karsinomların sınıflandırılması Tablo 2.1’ de görülmektedir.

Tablo 2.1.Sendromik ve nonsendromik ailesel BHK’lar

Sendrom	Gen	Tümör
Von Hippel-Lindau	VHL(3p25)	Şeffaf hücreli
Tüberoskleroz	TSC1, TSC2	Angiomyolipom, şeffaf hücreli, diğerleri
Kromozom3 translokasyonu	Sorumlu gen bulunamadı*	Şeffaf hücreli
Ailesel Böbrek kanseri	Gen tanımlanamadı	Şeffaf hücreli
Hereditör papiller BHK	c-MET	Papiller Tip1
Brit-Hogg-Dube(BHD)	BHD	Kromofob hücreli
Ailesel Onkositom	Birçok kromozomda parsiyel veya komplet kayıp	Onkositom**
Hereditör BHK	FH	Papiller Tip2

*Bazı ailelerde Von Hippel-Lindau(VHL) gen mutasyonu

**Renal onkositomda hibrid onkositik ve şeffaf hücreli karsinom meydana gelebilir.

DSÖ’nün en son yapılan böbrek tümörü sınıflandırması Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. DSÖ 2016 Böbrek Tümörleri Sınıflaması

BÖBREK HÜCRELİ TÜMÖRLER

Şeffaf hücreli BHK

Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmi

Papiller BHK

Hereditör leiomyomatozis ve BHK- ilişkili BHK

Kromofob BHK

Toplayıcı duktus karsinomu

Böbrek medüller karsinomu

MiT ailesi translokasyonu gösteren BHK

Süksinat dehidrojenaz yetmezliği ilişkili BHK
 Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
 Tübülökistik BHK
 Edinilmiş böbrek hastalığı ilişkili BHK
 Şeffaf hücreli papiller BHK
 Sınıflandırılmayan BHK
 Papiller adenom
 Onkositom

METANEFRIK TÜMÖRLER

Metanefrik adenom
 Metanefrik adenofibrom
 Metanefrik stromal tümör

ÇOĞUNLUKLA ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN NEFROBLASTİK VE KİSTİK TÜMÖRLER

Nefrojenik artıklar
 Nefroblastoma
 Kısmen kistik diferansiyasyon gösteren nefroblastom

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Çoğunlukla Çocuklarda Görülen Mezenkimal Tümörler
 Şeffaf hücreli sarkom
 Rabdoid tümör
 Konjenital mezoblastik nefroma
 İnfantların ossifying böbrek tümörü

ÇOĞUNLUKLA ERİŞKİNLERDE GÖRÜLEN MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Leiomyosarkom
 Anjiosarkom
 Rabdomyosarkom
 Osteosarkom
 Sinovyal sarkom
 Ewing sarkomu
 Anjiomyolipom
 Epiteloid anjiomyolipom
 Leiomyom
 Hemanjiom
 Lenfanjiom
 Hemanjioblastom
 Jukstaglomerüler hücreli tümör
 Renomedüller interstisyel hücreli tümör
 Schwannoma
 Soliter fibröz tümör

MİKST EPİTELYAL VE STROMAL TÜMÖRLER

Erişkin kistik nefroma
 Mikst epitelyal ve stromal tümör

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

İyi diferansiye nöroendokrin tümör
 Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Paraganglioma

DİĞERLERİ

Böbrek hematopoetik tümörleri
Germ hücreli tümörler

METASTATİK TÜMÖRLER

2.13. BÖBREK TÜMÖRLERİ ETYOLOJİSİ

Tütün tüketimi en önde gelen faktör olup, erkeklerdeki olguların en az %39' unda rol almaktadır. Arsenik maruziyeti böbrek kanseri riskini %40 arttırmaktadır. Kesin olmamakla birlikte, muhtemelen karsinojen oldukları düşünülen diğer kimyasallar; asbest, kadmiyum, bazı organik çözücüler, böcek ilaçları ve fungal toksinlerdir. Bazı steroidal östrojenlerin ve nonsteroidal dietilstilbestrolün sıçanlarda karsinojen olduğu bilinmektedir (4, 5), ancak insanlarda bu etkisi konusunda bilgi yoktur. Östrojenin neoplazi oluşumunu başlatma mekanizması, aşırı kilo ve obezitenin BHK ile ilişkisinde olduğu gibi olabilir. Yapılan retrospektif ve prospektif birçok çalışmada; BHK riskinin artan beden kitle indeksi (BKİ) ile artış gösterdiği anlaşıldı (58). BHK riski obez insanlarda (BKİ>29 kg/m²) 2 kat, fazla kilolu insanlarda (BKİ 25-29 kg/m²) %50 oranında artmış bulunmaktadır.

Tütün tüketimi ve obeziteden bağımsız olarak hipertansif kişilerde de belirgin olarak artmış BHK riski söz konusudur (6-8). BHK' ların küçük bir kısmını oluşturan renal pelvis kökenli kanserlerde, fenasetin içeren analjezik kullanımının rolü olduğu bilinmektedir (4).

Doğurganlığın, BHK için bir risk faktörü olup olmadığına yönelik çalışmalar olmakla birlikte, sonuçları tutarsızdır. Bunların dışında risk faktörü olduğu düşünülen ancak ilişkileri henüz net anlaşılamamış diğer etkenler; ailede böbrek kanseri öyküsü (59), doğum ağırlığı (60) ile az meyve ve sebze tüketimidir (61).

2.14. BÖBREK TÜMÖRLERİ KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLARI

Hematüri, palpable kitle ve yan ağrısı, olguların klasik triadını oluşturmaktadır. Ancak klasik triadın görülme olasılığı %40' ı ve olgular kilo kaybı, karın ağrısı, anoreksi ve ateş gibi sistemik semptomlar ile de prezente olabilir. Olguların %50' sinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artmıştır. Hematüriden bağımsız olarak %33 hastada normositer

anemi görülür. Hepatospenomegali, koagülopati, artmış serum alkalin fosfataz, transaminaz ve alfa 2 globulin konsantrasyonu, karaciğer metastazı olmaksızın görülebilen durumlar olup tümör çıkarıldığında tüm bunlar tersine dönebilmektedir. Sistemik amiloidoz (AA tip) hastaların %3'ünde görülebilir (62).

BHK'lar hiperkalsemi (psödohiperparatiroidizm), eritrositoz, hipertansiyon ve jinekomasti gibi paraneoplastik endokrin sendromlara neden olabilir. Hiperkalsemi, kemik metastazı olmaksızın hastaların yaklaşık %10'unda görülebilirken, bu durum dissemine karsinomlarda %20 oranında görülmektedir. Olguların %66'sında eritropoetin konsantrasyonu artmıştır, ancak hastaların %4'ünden azında eritrositoz görülmektedir. Yaklaşık %33 oranında hipertansiyon eşlik edebilmektedir, özellikle de renal vende tümör trombüsü olanlarda renin düzeyinde yükselme olabilir. Gonadotropin ya da prolaktin salgılandığında jinekomasti eşlik edebilir (63).

BHK, beklenmedik yerlerde primeri bilinmeyen metastatik karsinom olarak da prezente olabilir.

2.15. BÖBREK TÜMÖRLERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Günümüz radyolojik tanı yöntemleriyle, küçük renal kitleler bile görüntülenebilmekte ve ayırt edilebilmektedir. Radyolojik kriterler, Bosniak tarafından geliştirildi (64). Ultrason, renal lezyonları yakalamada başarılıdır ancak basit bir renal kistte tanısal olarak yetersiz kaldığında İV kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) gerekmektedir. Yağ dokusunu daha iyi gösteren kontrastsız tomografiler, anjiomyolipom gibi renal kitlelerin tanısında önemli bir yere sahiptir (65). Büyüme kaydetmeyen kitleler için ek bir işlem gerekmemektedir; ancak büyüme varsa 6 ay – 1 yıl gibi aralıklarla izlenirler. Son zamanlarda artan böbrek koruyucu ve laparoskopik operasyonlar, preoperatif tanı yöntemlerin önemini artırmaktadır. BHK' un rutin evrelemesi, dinamik BT ve akciğer grafilerini de içermektedir (66).

2.16. BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLARIN HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİ

2.16.1. BERRAK HÜCRELİ BHK

2.16.1.1. Klinik Özellikler

Berrak hücreli BHK, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan malign neoplazmdır. Renal epitelyal tümörler arasında %70 oranında en sık karşılaşılan varyant olup bütün malignitelerin %2'sini oluşturmaktadır. Genelde yetişkin erkeklerde, 6.-7. dekatlarda görülür. Yaklaşık %60-80 olgu, BT veya MR görüntülemeye insidental olarak tespit edilir. Erkeklerde görülme sıklığı, bayanlara göre iki kat fazladır. Hematüri genelde tek başına en sık görülen semptomdur. Kitle, ağrı ve hematüriden oluşan klasik triad olguların %10' undan azında görülmektedir (67).

2.16.1.2. Makroskopik Özellikler

Soliter, kortikal renal kitle şeklinde belirir. Tümörün bilateral ve multifokal olması, %5'ten daha az olguda mevcut olup daha çok ailesel sendromlarda görülür. Tümör, iyi sınırlı ve lobule bir yapıda, kesit yüzü sarı - turuncumsu renktedir. Tümörün sarı rengine, neoplastik hücrelerin yüksek lipid içeriği neden olur. Tümör çoğu zaman düzgün sınırlı ve iterek büyüdüğü için yalancı kapsüllüdür. Böbreğe difüz infiltrasyon seyrek görülür. Özellikle büyük çaplı tümörlerde,renal sinüs ve renal ven invazyonu görülebilir. Böbrek ven invazyonu, vena kava inferior yoluyla sağ atriuma kadar uzanabilir. Kistik değişiklikler, hemoraji, nekroz ve kalsifikasyon sıklıkla eşlik eder (67).

2.16.1.3. Mikroskopik Özellikler

Berrak hücreli BHK hücreleri, alveolar yuvalar ve tabakalar halinde dizilim gösterir ve arada tipik olarak düzenli, ince vasküler bir çatı izlenir. Arada izlenen bu küçük, düzenli ve ince duvarlı kan damarlarından oluşan kapiller ağ, bu tümörün tanısında önemli bir ipucudur. İyi diferansiye tümörlerde, hücreler belirgin vaskülarite gösteren bir stroma ile ayrılmıştır. Bu olgularda sitoplazma tamamen berrak iken, nükleer derece arttıkça sitoplazma daralır ve berraklık kaybolabilir. Her berrak hücreli lezyon, berrak hücreli BHK

değildir. Papiller BHK ve ürotelyal karsinomda da berrak hücreli alanlar olabilir. Aksine berrak hücrelerin az olduğu ya da hiç izlenmediği, eozinofilik sitoplazmalı berrak BHK'lar da vardır. Bu tümörler, klasik (granüler hücreli) BHK olarak da adlandırılmaktadır. Mevcut diğer paternler; trabeküler, mikrokistik ve nadiren psödopapiller ile tübüler paterndir. Nekroz, kistik değişiklik, kalsifikasyon ve kanama sık olarak görülür. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon,olguların yaklaşık %5'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (67).

2.16.1.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Tümör hücreleri, Cam 5.2, AE1/AE3, Epitelyal Membran Antijeni (EMA), vimentin, CD10, CA IX (Karbonik anhidraz IX)9 ve Renal Hücreli Karsinom (RCC) antijeni ile pozitifdir. Vimentin, yüksek dereceli tümörlerde,düşük dereceli olanlara göre daha yoğun boyanır (68). Karbonik anhidraz IX, karakteristik olarak olguların %75-100'ünde difüz membranöz ekspresyon gösterirken; yüksek dereceli tümörlerde ekspresyonu azalabilir. Belirgin sitokeratin (CK) 7 ve Alpha Methyl Acyl Coenzyme A Racemase (AMACR) boyanması beklenmez. CK7 ile nadiren boyanma izlenir. Bu bulgu, CK7 ile genellikle difüz pozitif reaksiyon gösteren kromofob BHK'dan ayırmda önemlidir. RCC monoklonal antikoru ile olguların yaklaşık %72-84'ünde, sitoplazmik ve membranöz boyanma izlenir. Ancak bu markerın, diğer böbrek tümör alt türlerinde ve böbrek kaynaklı olmayan bazı tümörlerde de reaksiyon gösterebileceği unutulmamalıdır. Berrak hücreli BHK'da, keratin 34BE12 ile negatif reaksiyon izlenirken, S 100 ya da Karsino Embriyojenik Antijen(CEA) nadiren pozitifdir (69,70).

2.16.1.5. Tanısal diğer yöntemler

Elektron mikroskopisinde; Lipid ve glikojenden zengin sitoplazma mevcuttur. Mikrolümen yapıları, mikrovilluslar ve fırçamsı kenar tübüler diferansiyasyon göstergeleridir.

Moleküler tetkiklerde; Sporadik berrak hücreli BHK olgularında, 3p kromozomdelesyonu görülmektedir. VHL geninde; %34 ile %56 arasında mutasyon mevcut iken, sporadik olguların %20' sinde promotor metilasyonu mevcuttur.

2.16.1.6. Ayırıcı Tanı

Kromofob BHK

Kesit yüzü homojen yapıda ve açık kahverenginde olup nonenkapsüle bir kitle şeklinde prezente olur. Sitoplazma berrak değildir; yarı şeffaftır ve retiküler bir yapılanmaya sahiptir. Hale' in kolloidal demir boyası ile pozitif, CK 7 ile de diffüz pozitif reaksiyon izlenir.

Papiller BHK

Köpüksü histiyositler ve intrasellüler hemosiderin karakteristiktir. CK 7 ve AMACR ile pozitif, CA IX 9 ile negatiftir. Erkek hastalarda trizomi 7 ve 17 ile Y kromozom kaybı görülmektedir.

Adrenokortikal karsinom

Sitoplazması berrak hücreli renal karsinomda beklenen ki kadar berrak değildir; atılmış pamuk olarak nitelendirilir. EMA ve CK negatif, inhibin ve kalretininise pozitifdir.

Epiteloid anjiomyolipom

Yağ dokusu ve dismorfik damarlar içerir. Multinükleer epiteloid hücreler, epiteloid anjiomyolipom için karakteristiktir. Epitelyal belirteçler ile negatiftir; ancak Human Melanoma Black (HMB)45, Melan A, tirozinaz ve Mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (MiTF) gibi melanositik belirteçler ile pozitifdir.

2.16.1.7 İp Uçları

Berrak hücreli varyant, BHK'un en sık karşılaşılan alt tipidir. Sitoplazmanın berrak görünümü, zengin lipid ve glikojen içeriğinden ötürüdür. Prognozu; tümör evresi, nükleer grade, nekroz varlığı, sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon gibi bazı parametrelere göre değişmektedir. Kromozom 3p değişikliği, mevcut genetik değişiklikler arasında en sık görülmektedir. Berrak hücreli BHK patogeneğinde, VHL geni ile hipoksinin tetiklediği yolda etkin olan genler kritik bir role sahiptir (71).

2.16.2. DÜŞÜK MALİGNİTE POTANSİYELLİ MULTİLOKÜLER KİSTİK BÖBREK NEOPLAZMI

2.16.2.1. Klinik Özellikler

Multiloküler BHK olarak bilinen bu lezyon, 2012 Vancouver sınıflamasında; Multiloküler kistik böbrek hücreli neoplazm, düşük malignite potansiyelli (MKBHN-DMP) olarak tanımlanmıştır. Hemen hiç metastaz yapmaz ve ölüme neden olmazken, belirgin nekrozlu BHK, %40'a ulaşan oranda metastaza ve ölüme neden olur (72). Erkek/kadın oranı 3:1'dir. Yaş aralığı 20 ile 76 (ortalama 51) arasında değişir. Güncel sınıflamada MKBHN-DMP, prognostik açıdan ayrı bir başlık altında değerlendirilir. Ancak genetik özellikler, berrak hücreli BHK ile benzer özellikler gösterir.

2.16.2.2. Makroskopik Özellikler

Genellikle tek, sınırlı ve kısmen kapsüllü kitle olarak saptanırlar. Kesit yüzünde değişik boyutlarda, içi seröz veya jelatinöz sıvı ile dolu ince septalı kistler izlenir. Kistlerin iç yüzeyi, genellikle düzgündür ve solid tümör alanları saptanmaz. Uniloküler kistik formlar için farklı tanımlamalar mevcut olup bu olgularda, kist içerisinde seröz veya kanamalı sıvı izlenebilir. Kistik BHK, belirgin tümör nekrozu içeren alanlara bağlı gözlenebilir. Bunlar kanama, nekroz yanı sıra, solid alanlar içermesi ile MKBHN-DMP'den ayrılır.

2.16.2.3. Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak kistlerin döşeyici epiteli, genellikle tek sıralı, düz ya da şişkin, berrak ya da soluk stoplazmalı olabilir. Bazen döşeyici epitel hiç izlenmeyebilir. Kist döşeyici epitel hücrelerinin nükleusu küçük, yuvarlak ve kromatini yoğun olup Fuhrman derece 1 özelliklerine sahiptir. Bu hücrelerin histiyositlerden ayırt edilmesi gereklidir. Bazen çok tabakalı sıralanma ve yüksek Fuhrman derece 2 özellikleri olabilir. Ancak, solid alan %10'dan az olup büyük nodüller oluşturmaz. Septalar, genellikle yoğun kollajenöz olan fibröz dokudan ibarettir. İçerisinde ekspansil mural nodül saptanmaz.

2.16.2.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Neoplastik hücreler Paired-box gene 8 (PAX8) ve karbonik anhidraz IX ile güçlü

immün reaksiyon gösterirler (73).

2.16.2.5. Tanısal diğer yöntemler

Olguların yaklaşık %25'inde VHL mutasyonu, %74'ünde ise 3p delesyonu saptanabilir (74).

2.16.2.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, kistik nefroma ve benign multiloküler kistler önemlidir. İmmünohistokimyasal olarak lezyonlar, berrak hücreli BHK'a benzerlik gösterir. Karbonik anhidraz IX, PAX2 ve PAX8 ile boyanma izlenirken sitokeratin 7, CD10 ve RCCma ile ayırıcı tanıya yönelik net bir bulgu yoktur. Sitokeratin7 ile de boyanma gözlenir.

2.16.3. PAPİLLER TİP BHK

2.16.3.1. Klinik Özellikler

BHK'ların %10 - %15'ini oluşturmakta olup berrak hücreli BHK'dan sonra en sık görülen tümördür. Olguların çoğu sporadiktir ve %5'inden azı ise kromozom 7q31 üzerinde kodlanan c-met ile ilişkili herediter olgulardır (75). Bulgular ve semptomlar, berrak hücreli varyant BHK'da görüldüğü gibidir. Diğer BHK'lardan bilateral ve multifokal olma eğilimi daha fazladır. Prognoz açısından da diğer BHK'lardan daha iyi bir prognoza sahiptir.

2.16.3.2. Makroskopik Özellikler

Tümörler değişken boyutlardadır ve küçük tümörlerin gerçek böbrek kortikal adenomlarından ayırt edilmesi gerekir. Soliter ve iyi sınırlı, kortikal bir kitle şeklinde prezente olur. Fibröz bir psödokapsüle sahip olabilir. Nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon sıktır. Diğer BHK'lara göre bilateral ve multifokal olma eğilimi daha fazladır. Kesit yüzü; hücrelerin hemosiderin içeriği ve stromadaki lipid yüklü

makrofajların oranına bağlı olarak kırmızı-kahverengiden, altın sarısına kadar değişen renklerde olabilir.

2.16.3.3. Mikroskopik Özellikler

Fibrovasküler korlara sahip, gerçek papiller ve tübülopapiller yapılar, tümörün ana histomorfolojik yapısını oluşturmaktadır. Fibrovasküler çatı etrafında papiller, papiller-trabeküler, papiller-solid, tubuler, glomeruloid ya da sarkomatoid paternler bir arada görülebilir. Papillaların sıkıca bir araya gelmesinden dolayı bazen solid bir patern arz edebilmektedir. Fibrovasküler korlar içerisini dolduran köpüksü histiyosit kümeleri karakteristiktir. Fibrovasküler çatı ödemli ve hatta hyalinize olabilir. Nekroz ve kanama sıktır. Psammon cisimcikleri sıklıkla gözlenebilmektedir. Makrofajlarda, stromada ve tümör hücrelerinin sitoplazmasında, hemosiderin granülleri sıklıkla görülebilir. Papillaların sap kısmında ve komşu stromada kalsifikasyon sıklıkla görülür. Bazı papiller BHK'lar berrak alanlar içerebilir. Bunlarda; nükleuslar genelde bazalde yerleşim göstermekte olup nükleuslar apikalde ise, BHK'un diğer ayırıcı tanıları akla gelmelidir. Morfolojik özelliklerine göre papiller tip BHK histolojik olarak iki alt gruba ayrılmıştır (76,77):

-Tip I: Papillalar tek sıralı, küçük dar sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu ve belirsiz nükleollü neoplastik hücreler ile dizilidir. Neoplastik hücreler düşük dereceli nükleer özelliklere sahiptir. Olguların 2/3'ünü oluştururlar.

-Tip II: Papillalarda neoplastik hücreler, psödostratifiye bir dizilim göstermekte olup hücreler, yüksek dereceli nükleer özelliklere sahiptir. Hücrelerin sitoplazmaları, eozinofilik ve geniştir. Sitoplazmik berraklık olabilir. Eğer stoplazmik berraklık varsa, karakteristik olarak apikaldedir. Hücre içi hemosiderin ve köpüklü makrofajlar sık rastlanılan bulgu değildir (78). Sarkomatoid diferansiyasyon, olguların %5' ine eşlik etmektedir (76). Prognozu Tip 1'e göre daha kötüdür.

2.16.3.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Neoplastik hücreler, Pan sitokeratin (PanCK) ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMWCK) ile pozitifdir. CK 7, tip I papiller BHK'da %80, tip II papiller BHK'da da

ise %20 oranında pozitifdir. EMA ve vimentin ile beklenen pozitiflik oranı%50 civarındadır. CD 10 ve RCC antijeni çoğu olguda pozitifdir (79-81).

2.16.3.5. Tanısal diğer yöntemler

Papiller tip BHK üzerine yapılan sitogenetik çalışmalar, bu tümörün diğer BHK'lardan farklı olduğunu göstermektedir. Trizomi veya tetrazomilerle birlikte. Trizomi ya da tetrazomi 7 ve 17 ile Y kromozom kaybı, mevcut sitogenetik değişiklikler içerisinde en sık görülenlerdir.

2.16.3.6. Ayırıcı Tanı

Papiller Adenom

Papiller adenomların, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre; 5 mm' den küçük kitle mevcudiyeti yanı sıra, Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre Grade 1 ya da 2 gibi düşük dereceli nükleer özellikler göstermesi beklenir.

Metanefrik Adenoma

Metanefrik adenom, makroskopik olarak; renal parankimden keskin sınırlar ile ayrılan ve kapsül yapısı içermeyen kitle şeklinde prezente olur. Sıkı bir dizilime sahip tümör hücreleri, histomorfolojik olarak küçük asiniler ve tübülopapiller yapılar meydana getirmektedir. Tümör hücreleri; dar sitoplazmalıdır. Nükleuslar uniform olup nükleol içermezler ve mitotik aktivite göstermezler. Olgular CK 7 ile negatif, Wilms Tümör 1 (WT 1) ile pozitif reaksiyon gösterirler.

Diferansiye Nefroblastom (Epitelyal-Predominant Wilms Tümörü)

Diferansiye nefroblastom, kapsüllü olup makroskopik olarak yeterli örnekleme yapıldığı olgularda; blastemal, stromal ve epitelyal komponentler ile karakterize belirgin trifazik bir patern gösterir. Tümör hücrelerinin nükleusları, elonge ya da kolumnar niteliktedir ve mitotik olarak aktiftirler. Olgular, CD 56 ve CD 57 ile pozitifdir.

Xp11.2/TFE3 Translokasyonu ile ilişkili BHK

Xp11.2/TFE3 translokasyonu ile ilişkili BHK, çoğunlukla çocuk yaşta ve genç erişkinlerde görülür. Geniş, granüler – berrak sitoplazmaya sahip tümör hücreleri ile dizili papiller yapılar, tümörün histomorfolojik karakteristiğini oluşturmaktadır. Psammomatöz kalsifikasyon yanı sıra fibrovasküler korlarda hyalinizasyon oldukça sık görülmektedir. Çoğu olgu sitokeratin ve EMA gibi epitelyal belirteçler ile negatiftir. Olgularda, Transcription Factor Binding To IGHE Enhancer 3 (TFE3) pozitifliği doğrulayıcı nitelik taşımaktadır.

Toplayıcı Duktus Karsinomu

Toplayıcı duktus karsinomu, özellikle santral yerleşimlidir. Histomorfolojik olarak; kronik iltihabi hücreler ile infiltre, gevşek – kollajenöz desmoplastik bir stroma içerisinde, düzensiz, küçük glandlar ve duktuslar izlenmektedir. Gland lümenlerini döşeyen hücre nükleusları, pleomorfiktir ve tipik hobnail görüntüsü arz eder. Toplayıcı duktus karsinomunda izlenen neoplastik süreç, tübül epitel displazisi ile ilişkilidir.

2.16.3.7. İp Uçları

Papiller BHK, BHK' un alt tipleri arasında karşılaşılan en sık ikinci tiptir. Papiller BHK, berrak hücreli varyant BHK' dan belirgin olarak daha iyi bir prognoza sahiptir. Nekroz ve köpüksü makrofaj varlığı, iyi prognostik göstergelerdir. Trizomi 7 ve 17 ile Y kromozom kaybı, papiller tip BHK için karakteristik genetik özelliklerdir. Papiller BHK olgularında, VHL mutasyonu mevcut değildir.

2.16.4. HEREDİTER LEİOMYOMATOZİS VE BHK- İLİŞKİLİ BHK

2.16.4.1. Klinik Özellikler

Hereditör (kalıtsal) leiomyomatozis sendromu ile ilişkili BHK, 2004 DSÖ sınıflamasında tanımlanmış ve kalıtsal papiller BHK, tip 2 tümör olarak değerlendirilmiştir. ISUP 2012'de ise, ayrı tümör grubu olarak yer bulmuştur. Sendromlu olguların yaklaşık 3'te birini etkiler ve papiller BHK yanı sıra toplayıcı

duktus karsinomunu da andırabilir. Diğer kalıtsal BHK'lardan farklı olarak tek, fakat saldırgan seyirli tümörlerdir.

Hereditör leiomyomatozis sendromunun tipik özelliği; düz kas ve böbrek tümörleri ile birlikte olmasıdır. Olgularda, sıklıkla kutanöz ve uterin leiomyomlar bulunur. Uterin lezyonların kontrolü zordur ve 30 yaşından önce olguların yaklaşık yarısında histerektomi gerekir. Nadiren leiomyosarkom tanımlanmıştır.

2.16.4.2. Makroskopik Özellikler

Böbreği tutan bir çok hereditör BHK aksine, hereditör leiomyomatozis sendromu ile ilişkili BHK, genellikle tek taraflı, renal korteks yerleşimli tek bir kitle olarak ortaya çıkarlar. Çapı 2,5 cm'den 12,5 cm'e kadar değişebilir. Kesit yüzü; kistik, solid ve homojen veya solid alanlar içeren belirgin kistik yapıda olabilir. Kistik lezyonlar, solid olanlara göre daha küçük boyutlu olma eğilimindedir.

2.16.4.3. Mikroskopik Özellikler

Kalıtsal leiomyomatozis sendromu ilişkili BHK'lar, sıklıkla papiller yapıdadır. Bununla birlikte tübüler, tübülopapiller ve kistik yapıda olanları da vardır. Karışık histopatolojik özellikler bir arada olabilir. Tümör hücre sitoplazmaları belirgin eozinofiliktir. Önemli histolojik özelliği, çevresinde halo ile sitomegalik inklüzyonları andıran, belirgin eozinofilik nükleolusa sahip hücrelerin bulunmasıdır. Ancak bu hücreler uniform dağılmayabilir ve bu fokal değişikliklere dikkat edilmesi gerekir (82). Olguların leiomyomlarında da bu özellik bulunur. Ancak bu nükleer özellikler diğer BHK'larda da bulunabilmektedir.

2.16.4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörlerde, stabil S-(2-suksino)-sistein antikoru ile sitoplazmik boyanma olmasının tanısal açıdan önemli olduğu belirtilmektedir. Bu antikor ile, normal böbrek parankiminde ve diğer BHK'larda boyanma

tanımlanmamıştır. Diğer immünohistokimyasal boyamalar ile özgün özellik bulunmamaktadır (82).

2.16.4.5. Tanısal diğer yöntemler

Bu hastalarda otozomal dominant kalıtım bulunur ve kromozom 1q42'deki fumarat hidrataz geninde germ çizgi mutasyonları ile birlikte. Bu mutasyon, hastaların yaklaşık %99'unda mevcuttur.

2.16.4.6. İp Uçları

Bu tümörler hakkında bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte, saldırgan olmaları nedeniyle, hastaların tedavisi ve ailenin izlemi önem taşır. Hastalar genellikle ileri evrede saptanır ve kanser nedeniyle kaybedilirler (83). Bu nedenle fumarat hidrataz mutasyonu bilinen hastalar yakından izlenmeli ve 3cm'den küçük böbrek tümörleri bile, tümörün saldırgan davranışı nedeniyle hızla çıkarılmalıdır.

2.16.5. KROMOFÖB TİP BHK

2.16.5.1. Klinik Özellikler

Mevcut bütün BHK'ların %5'ini oluşturmaktadır. Klinik bulgular ve semptomatolojisi tıpkı berrak hücreli varyant BHK'da olduğu gibidir. Olguların çoğu sporadik görülmektedir. Ailesel olan olgular daha ziyade Brit-Hogg Dube sendromu ile ilişkili olup nadir görülür. Kromofob BHK, berrak hücreli BHK ile kıyaslandığında daha iyi seyreder (84).

Genellikle 6. dekatta görülür ve erkek kadın oranı eşittir. Genel olarak nükleer özellikler Fuhrman derece III ile uyumludur. Bu nedenle Fuhrman derecelendirme sistemi, kromofob BHK'da önerilmemektedir. Genellikle iyi bir prognoza sahip olup 5 yıllık yaşam süresi ortalama %78-100'dür. Prognozu belirleyen en önemli faktörler; tümör evresi, nekroz ve mikro damar invazyonudur.

2.16.5.2. Makroskopik Özellikler

Kromofob tip BHK, genelde soliter, iyi sınırlı, küre biçimli ve psödoenkapsüle kitle ile prezente olur. Tümörün kesit yüzü; homojen nitelikte ve ten ya da açık

kahverengindedir. Olguların yaklaşık %15’inde santral skar izlenir. Küçük kanama, nekroz ve skar alanları içerebilir; fakat tipik değildir (84).

2.16.5.3. Mikroskopik Özellikler

Kromofob tip BHK'larda; mikroskopik olarak, klasik ve eozinofilik olmak üzere iki histolojik alt tip mevcuttur. Çoğu olguda ikisi bir aradadır.

Klasik tip

Klasik tip kromofob BHK'da hücreler, septalar boyunca uzanım gösterme eğilimindedir. Hücre sınırları belirgin olup bol, ince retiküler, yarı saydam ya da soluk asidofilik sitoplazmalıdır. Belirgin kalın hücre sınırları, bitki hücresi görünümüne neden olur. Kimi hücrelerin nükleusları kesitte görülmezler.

Eozinofilik tip

Eozinofilik tip kromofob BHK'da hücrelerin sitoplazmik membranı yine belirgindir; ancak tümör hücreleri klasik tipteki hücrelere göre daha küçüktür ve sitoplazma koyu eozinofiliktir. Tümör hücrelerindeki nükleer atipi, koilositik nitelikte, nükleer membran buruşuk–düzensiz özellikte olup ayrıca perinükleer halo içermektedir. Binükleasyon, pratikte sık karşılan bir özelliktir. Hyalinizasyon gösteren kalın damarlar, kromofob hücreli varyant BHK’ un dikkat çekici diğer bir özelliğidir (85).

2.16.5.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Kromofob tip BHK'larda CK 7 ve EMA ile diffüz pozitif reaksiyon izlenirken, RCC antijeni değişken oranlarda pozitiflik görülür. CD 10 ve S 100 A1 ile negatiftir. Vimentin ile genellikle boyanma izlenmez. Hale’ in kolloidal demir boyası ile pozitif reaksiyon saptanır (86,87).

2.16.5.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Kromofob tip BHK için yapılan elektron mikroskopik incelemelerde; çok sayıda stoplazmik mikroveziküller dikkati çekerken, eozinofilik varyantta bol mitokondri ve

seyrek mikroveziküller tespit edilmektedir. Moleküler tetkiklerde; başta 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21 no' lu kromozomlarda daha sık olmak üzere, yaygın kromozom kayıpları saptanmaktadır (88,89).

2.16.5.6. Ayırıcı Tanı

Berrak hücreli varyant BHK

Berrak hücreli BHK'da, tümör hücrelerinde koilositik nükleer atipi ve stoplazmik membranlarda belirginleşme görülmez. Hale' in koloidal demir boyası ve CK 7 ise, kromofob tip BHK aksine negatiftir.

Onkositom

Onkositomda, tümör hücreleri uniform, sitoplazmik membranları belirgin değil ve koilositik nükleer atipi içermezler. Perinükleer halo ve binükleer hücreler sıktır. Ancak, bu özelliklerin onkositomda da görülebildiği unutulmamalıdır. Hale' in koloidal demir boyasında sadece luminal kısım boyanır, ancak kromofob hücreli BHK' da olduğu gibi hücrenin tamamını boyamaz. CK 7 ile seyrek hücrede ya da küçük hücre kümelerinde pozitiflik izlenir. S 100 A1 ile de pozitifdir (90).

2.16.5.7. İp uçları

Papiller BHK, BHK varyantlarından en sık görülen üçüncü tiptir. Berrak hücreli BHK' dan belirgin olarak daha iyi prognozludur. Hastaların çoğunda nefrektomi kür sağlayıcıdır. Yaygın kromozomal kayıp varlığı ile berrak hücreli BHK ve papiller BHK' dan ayrılır.

2.16.6. TOPLAYICI DUKTUS KARSİNOMU (BELLİNİ‘ NİN TOPLAYICI DUKTUS KARSİNOMU)

2.16.6.1. Klinik Özellikler

Toplayıcı duktus karsinomu, Bellini toplayıcı duktuslarının ana hücrelerinden gelişen malign epitelyal tümördür. Oldukça nadir görülür. Tüm BHK’ ların yaklaşık %0,1’ ini oluşturmaktadır. Erkek/ kadın oranı 2:1’ dir. Yaş aralığı 13-83 (ortalama 55) arasında değişir. Klinikte lomber bölgede ele gelen kitle, ağrı ve hematüri ile prezente olur. Metastaz, yeni tanı alan olguların üçte birinde mevcuttur (91,92).

2.16.6.2. Makroskopik Özellikler

Toplayıcı duktus karsinomu, böbrekte daha çok medullada lokalizedir. Tümör çapı 2,5-12 cm arasında değişir. Düzensiz sınırlı, gri-beyaz renkli kitlelerdir. Tümörün kesit yüzü; açık gri – beyaz renklidir ve infiltratif sınırlara sahiptir. Nekroz, hemoraji ve kistik değişiklikler gözlenebilir.

2.16.6.3. Mikroskopik Özellikler

Toplayıcı duktus karsinomu'nda tümör; tübüler, tübülopapiller bir morfolojiye ve infiltratif sınırlara sahiptir. Tübülopapiller yapılar, inflamatuvar hücreler ile infiltre desmoplastik bir stroma içerisindedir. Tümör hücrelerinin nükleusları, yüksek dereceli nükleer özellikler gösterir. Bu tümörlerde yüksek mitotik aktivite izlenir. Hücre sınırları belirsiz olup hücreler eozinofilik, bazofilik ya da berrak sitoplazmalı olabilir. Bazen intrasitoplazmik ve intraluminal müsin gözlenebilir. Hücrelerde kabara çivisi görünümü olabilir. Papiller alanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu sıktır. Tümöre komşu böbrek parankiminde, tübüler epitelde displazi izlenebilmektedir. Tümörde vasküler ve perinöral invazyon sıktır. Böbrek ven duvarına invazyon gözlenebilir (93).

2.16.6.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Böbreğin toplayıcı duktus karsinomu, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratin, CK 7, PAX8, vimentin, karsinoembriyogenik antijen (CEA), peanut agglutinin (PNA) ve Ulex europaeus agglutinin (UEA) ile pozitif, CD 10 ve p63 ile negatiftir (94).

2.16.6.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Toplayıcı duktus karsinomu için yapılan elektron mikroskopik incelemelerde, belirginleşen hücre bağlantıları, kısa apikal mikrovilluslar ve belirgin bazal lamina tespit edilmektedir. Moleküler tetkiklerde ise bu tümör için tipik veriler mevcut değildir.

2.16.6.6. Ayırıcı Tanı

Papiller tip BHK

Papiller BHK; tipik olarak kortikal yerleşimli, kapsüllü, düzgün sınırlı bir kitle şeklindedir. Papillaların korlarında histiyositler ve hemosiderin pigmenti bulunur. Tümör çevresinde, inflamatuvar hücreler ile infiltre desmoplastik stroma gözlenmez. Papiller BHK, immünohistokimyasal olarak yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve Ulex species ile negatiftir.

Glandüler özellikler gösteren ürotelyal karsinom

Glandüler özellikler gösteren ürotelyal karsinom, histomorfolojik ve immünohistokimyasal profili ile toplayıcı duktus karsinomuna benzerdir. Kitlenin renal kaliks ya da renal pelviste lokalize olması, ürotelyal karsinom lehinedir.

Renal medüller karsinom

Renal medüller karsinom, özellikle orak hücre anemisi ya da taşıyıcısı olan hastaları etkilemektedir. Bu tümörde orak hücreler, damar yapıları içerisinde gözlenebilir.

Metastatik karsinom :

Metastatik karsinom açısından, hastada daha öncesinden bilinen bir karsinom öyküsünün varlığı yol göstericidir. Metastatik karsinomlar, daha çok kortikomedüller bileşkede ve multifokal olarak görülmektedir. Perinefrik yağ dokusunu ve intravasküler alanları yaygın olarak tutma eğilimindedir.

2.16.6.7. İp uçları :

Toplayıcı duktus karsinomu,nadir görülen bir tümör olmasına karşın oldukça agresif seyreder. Tanısı çoğunlukla güçlkle konmaktadır. Tanıdan önce diğer malignitelerin ekarte edilmesi gerekir. Lenf düğümü, kemik ve organ metastazları yapar. Kemik metastazları osteoblastik karakterdedir. Hastaların üçte ikisi, tanıdan sonra ortalama iki yıl içinde kaybedilir. Papiller tip BHK, ürotelyal karsinom ve berrak hücreli tip BHK' un özelliklerini anımsatan yüksek dereceli bir tümör varlığında, toplayıcı duktus karsinomu akla gelmelidir.

2.16.7. RENAL MEDÜLLER KARSİNOM

2.16.7.1. Klinik Özellikler

Renal medüller karsinom, terminal toplayıcı duktuslardan ve onlara komşu papiller epitelden köken alır. Hastalar, tipik olarak makroskopik hematüri ile prezente olabildiği gibi, karın ağrısı ve abdominal kitle ile de bulgu verebilir. Hemen her olgu, orak hücre anemisi olan hastalarda ya da taşıyıcılarda, 40 yaşından gençlerde görülmektedir (95).

2.16.7.2. Makroskopik Özellikler

Renal medüller karsinom; düzensiz, infiltratif sınırlara sahip, renal medullaya lokalize bir kitle olarak belirir. Çoğu olguda renal parankim tutulumu mevcuttur. Tümör, tipik olarak renal kalikslere ve pelvise doğru yayılır. Perirenal yağ dokusu infiltrasyonu sıktır. Tümörün kesit yüzü; sert ile elastik arasında değişen bir kıvama, lobüler bir yapıya ve krem-gri renkli özelliğe sahiptir. Yaygın hemoraji ve nekroz, beklenen bir bulgudur.

2.16.7.3. Mikroskopik özellikler

Küçük büyütme alanında, testiküler yolk sac tümörünü anımsatan retiküler büyüme paterni,tümörün karakteristik bir özelliğidir. Sıklıkla kompakt nitelikte, adenoid kistik benzeri alanlar da izlenir. Az diferansiye tümör hücrelerinden oluşan solid tabakalar da

sıklıkla gözlenmektedir. Tümör hücrelerinin nükleusları, şeffaf ya da veziküler özellikte olup belirgin nükleollüdür. Mukoid, miksoid ya da ödematöz özellikler gösteren desmoplastik stromanın eşlik etmesi, bu tümörlerin tipik diğer bir özelliğidir. Ayrıca bu desmoplastik stromaya, değişken oranlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik eder (96). Çoğu olgu, hemoraji ve nekroz odakları içermekte olup lenfovasküler invazyon sıklıkla mevcuttur. Orak şeklindeki eritrositler tipik olarak gözlenir.

2.16.7.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Renal medüller karsinom olgularında sitokeratin, tipik olarak pozitifken, yüksek molekül ağırlıklı keratin ise negatiftir. Poliklonal CEA, CK7 ve CAM5.2, olguların yarısından fazlasında pozitifdir. PAX8 ile de değişken oranda pozitif reaksiyon izlenebilir (97).

2.16.7.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Renal medüller karsinom için yapılan moleküler tetkiklerde; bir çok olguda, SMARCB1/INI1 geninde inaktivasyon gösterilmiştir. Moleküler özellikleri, BHK'dan çok ürotelyal karsinoma yakındır.

2.16.7.6. Ayırıcı Tanı

Toplayıcı Duktus Karsinomu

Hastada orak hücreli anemi ya da taşıyıcılık öyküsünün olması,renal medüller karsinom tanısında oldukça yardımcı bir klinik bilgidir. Toplayıcı duktus karsinomlarında; inflamatuvar hücreler ile infiltre, desmoplastik bir stroma içerisinde, düzensiz yapıda küçük glandlar ve duktuslar görülür. Glandların lümenlerini döşeyen neoplastik hücreler, ileri derece pleomorfik nükleuslara ve tipik kabara çivisi görünümüne sahiptir.

2.16.7.7. İp Uçları

Önceki yıllarda toplayıcı duktus karsinomunun bir alt türü olarak kabul edilen renal medüller karsinom, günümüzde ayrı bir antite olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalara tanı anında, sıklıkla lenf nodu metastazı da eşlik etmektedir. Karaciğer ile akciğer metastazı ile klinikte sıklıkla karşılaşılır. Tedavisi çoğu olguda radikal nefrektomi şeklinde gerçekleşmektedir. Renal medüller karsinom, agresif bir malignitedir ve çoğu hasta tanı aldıktan sonra ortalama 1 yıl içerisinde kaybedilir (98).

2.16.8. MİT AİLESİ TRANSLOKASYON BHK

2.16.8.1. Klinik Özellikler

MiT ailesi transkripsiyon faktörleri TFE3, TFEB, TFEC ve MİTF'i içerir. Böbrekte, biri Xp11.2 (TFE3), diğeri t(6;11) (TFEB) olmak üzere, 2 translokasyon karsinomu bulunur. Bu tümörlerin gelişiminde, sitotoksik kemoterapötik ajanlara maruziyet önemli bir risk faktörüdür (99). Pediatrik BHK'ların yaklaşık %40'ı, erişkin BHK'ların ise yaklaşık %1,6-4'ü, Xp11 translokasyonu gösteren BHK'dur. t(6;11) translokasyon gösteren BHK'lar daha az olup literatürde yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. Ortalama görülme yaşları 31'dir (100).

2.16.8.2. Makroskopik Özellikler

MiT ailesi translokasyonu ile ilişkili BHK'ların, karakteristik bir makroskopik görünümü yoktur. Tümörlerin kesit yüzü, sarı-ten rengindedir. Kanama ve nekroz sıktır.

2.16.8.3. Mikroskopik Özellikler

Xp11 translokasyon BHK'ların en karakteristik histolojik özelliği; yoğun psammom cisimcikleri içeren, epiteloïd, berrak hücrelerden oluşan papiller yapılanma oluşturmalarıdır. Bu görünümü, berrak hücreli BHK, düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmı, onkositom ve epiteloïd anjiomyolipoma ile benzerdir. TFE3 gen füzyonu gösteren bazı BHK'lar, TFE3 re-arranjmanı gösteren pigmente perivasküler epiteloïd hücreli tümörlerle karışacak derecede melanin pigmenti içerebilir. t(6;11) BHK'ların en belirgin özelliği ise, geniş epiteloïd hücreler ve bazal

membran etrafında kümelenmiş küçük hücrelerden oluşan bifazik bir tümör olmasıdır. t(6;11) BHK'larda, karakteristik olarak tümör periferinde böbrek tübüleri bulunur. Xp11 ve t(6;11) BHK'lar bir biri ile örtüşen morfolojik özellikler gösterebilirler (101,102).

2.16.8.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Çoğu BHK aksine, Xp11 translokasyon BHK'larda, sitokeratinler gibi epitelyal belirteçler ve EMA ile daha az oranda ekspresyon izlenir. PAX8 ve diğer böbrek tübül belirteçleri, tutarlı biçimde pozitifdir. t(6;11) BHK'lar, HMB45 ve MelenA gibi melanositik belirteçler ile daima pozitif iken; Xp11 translokasyonu gösteren BHK'ların sadece bazılarında ekspresyon saptanır. Katepsin K boyanması; Xp11 translokasyonlu BHK'ların %60'ında, t(6;11) translokasyonlu BHK'ların ise %100'ünde görülür. Güçlü nükleer TFE3 immünreaktivitesi, Xp11 translokasyonu gösteren BHK'lar için son derece sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu konuda, flöresan insitu hibridizasyon (FISH) testlerinin, immünohistokimyaya göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, TFEB proteini için nükleer immünreaksiyon, t(6;11) BHK'lar için son derece spesifiktir (103,104).

2.16.8.5. Ayırıcı Tanı

Xp11 translokasyonu ile ilişkili BHK'ların, esas olarak epitelioid anjiyomiyolipomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Diffüz karbonik anhidraz IX boyanması; berrak hücreli BHK, yaygın sitokeratin 7 boyanması ise papiller BHK yönünde anlamlıdır. Ayırıcı tanı sorunu olan olgularda, TFE3 immünohistokimyasal yöntemle sorgulanmalıdır.

2.16.9. SÜKSİNAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ İLİŞKİLİ BHK

2.16.9.1. Klinik Özellikler

Süksinat dehidrogenaz (SDH) eksikliği ilişkili BHK; vakuollü, eozinofilik-şeffaf stoplazmalı hücrelerden oluşan ve IHK'sal olarak süksinat dehidrogenaz B (SDHB) ekspresyon kaybı gösteren malign epitelyal bir tümördür. Hastaların çoğunda SDHB geninde germline mutasyonlar mevcuttur. Daha az oranda da SDHA, SDHC ve SDHD geninde mutasyonlar izlenir. Çok nadir olup tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %0,05-

0,2'sini oluşturur. Olguların ortalama tanı yaşı 40'tır. Geniş bir yaş aralığında görülmekle birlikte, genç yaş grubu hastalığı olarak kabul edilir. Hafif bir erkek baskınlığı gözlenmiştir (105).

Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK'lar, çoğunlukla böbreğe sınırlı olup hastalar kliniğe genellikle müphem yan ağrısı ile başvururlar. Bazı hastalar ise görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak saptanırlar. Olguların yaklaşık %25'inde, tümör, bilateral yerleşimli olabilir. Süksinat dehidrogenaz (SDH) eksikliği ilişkili BHK olan hastalar, nadiren metastatik hastalık ile presente olabilir (106,107).

2.16.9.2. Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak bu tümörler; genellikle iyi sınırlı, ten-kırmızı renkli, solid veya odaksal kistik gelişimlidir. Olguların bir kısmında, aynı böbrekte çok odaklı tümörler tanımlanmıştır.

2.16.9.3. Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK'lar, genellikle kapsüllü ve iyi sınırlıdır. Kompakt, eozinofilik, vakuol veya inklüzyonlar içeren poligonal sitoplazmalı, oval, düşük dereceli nükleuslu (nükleer derece 2), tek düze sitolojiye sahip hücrelerden meydana gelir. Ancak, bazı olgularda; daha yüksek nükleer derece veya odaksal sarkomatoid değişiklik gözlenmiştir. Tümör çevresinde hapsolmuş böbrek tübülleri bulunabilir. Kistik değişiklikler, makro veya mikrokistik olabilir. Bu kistik yapılar, genellikle soluk eozinofilik sıvı içerirler. Tümör içinde mast hücrelerinde artış tariflenmektedir. Fibrozis, hyalinizasyon ve kanama seyrektr. Yüksek dereceli tümörlerde koagülasyon nekrozu bulunabilir (108)

2.16.9.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Tüm olgularda süksinat dehidrogenaz B (SDHB) protein kaybı, immünohistokimyasal olarak gösterilmelidir. Bu olgularda SDHA boyanması ise devam etmektedir. Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK'larda, en azından odaksal

PAX8 boyanması beklenmektedir. Sitokeratin 7'yi de içeren diğer immünohistokimyasal boyalar ise, bu tümör için özgün değildir (109).

2.16.9.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Genetik olarak çalışılan 17 olgunun 16'sında SDHB, birinde ise SDHC mutasyonu gösterilmiştir.

2.16.9.6. Ayırıcı Tanı

Yeni tanımlanan süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili BHK'lar, iyi prognozlu ve uniform özellikleri olan onkositom ile kromofob BHK'dan farklı klinik özelliklere sahiptir. Sıklığı %0,2 gibi tahmin edilen bu tümörlerde, immünohistokimyasal olarak SDHB reaktivitesinin yokluğu, genç yaş grubu ve eşlik edebilecek diğer neoplaziler uyarıcı olmalıdır.

2.16.10. MÜSİNÖZ TÜBÜLER VE İĞSİ HÜCRELİ KARSİNOM

2.16.10.1. Klinik Özellikler

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomların, olasılıkla henle kulpu kökenli oldukları düşünülmektedir. Görülme yaşı 17 ile 82 arası (ortalama 53) olup oldukça geniş bir dağılıma sahiptir. Bayanlarda daha sık görülür. Olguların çoğu semptom vermez ve tesadüfen saptanır. Düşük dereceli karsinomlarda olduğu gibi, genellikle iyi prognoza sahiptir (110).

2.16.10.2. Makroskopik Özellikler

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomlar, düzgün sınırlı, homojen yapıda, krem – beyaz ile pembe renk arasında değişen bir kesit yüzüne sahiptir.

2.16.10.3. Mikroskopik Özellikler

Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomlar, histolojik olarak, değişken oranlarda bulunan üç farklı komponentin bileşiminden oluşur; uzamış ve basıklaşmış tübüller, içsi şekilli epitelyal hücreler ve ekstrasellüler müsinöz materyal ihtiva eden zemin. Nükleuslar, sferik ya da oval şekillidir ve nükleoller belirsizdir. Nekroz, köpüksü histiositler ve mononükleer infiltrat, gözlemlenebilen diğer bulgulardır (111,112).

2.16.10.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomlarda; CAM 5.2, AE1/AE3, CK 7, AMACR ve CK 19 ile pozitif reaksiyon izlenirken, CD 10, CD15 ve villin gibi proksimal tübül belirteçleri ise negatiftir (113).

2.16.10.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Yapılan moleküler genetik tetkiklerde;müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomun, papiller BHK veberrak hücreli BHK' dan farklı olduğu saptanmıştır.Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomlarda, papiller karsinomlardaki 7, 17 trisomisi bulunmaz. Bu tümörlerin, 1, 4, 6, 8, 9, 13, 14 ve 15. kromozomlarda kayıplarla farklı bir grup olduğu düşünülür(114).

2.16.10.6. Ayırıcı Tanı

Toplayıcı Duktus Karsinomu

Toplayıcı duktus karsinomunda; inflamatuvar hücreler ile infiltre desmoplastik bir stroma içerisinde, düzensiz yapıda küçük glandlar ve duktuslar görülür. Glandların lümenlerini döşeyen neoplastik hücreler, ileri derece pleomorfik nükleuslara ve tipik kabara çivisi görünümüne sahiptir.

Papiller tip BHK

Papiller BHK"lar; solid ya da glomerüloid patern oluşturan, basıklaşmış tübülopapiller yapılardan meydana gelmektedir. İçsi hücreler ve zeminde müsinöz

komponent içermezler. Papiller BHK'larda CK 7, AMACR ve CD 10 ile pozitif reaksiyon izlenir.

Sarkomatoid tip BHK

Sarkomatoid tip BHK,yüksek dereceli nükleer özellikler gösteren iğsi hücreler içermektedir. Yeterli miktarda örnekleme yapılır ise, önceden var olan BHK' a ait karakteristik alanlar tespit edilebilir.

2.16.10.7. İp Uçları

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinomlar, immünohistokimyasal olarak papiller tip BHK ile benzer özellikler sergilemektedir. Ancak genetik çalışmalarda farklılıklar saptanmaktadır (114).

2.16.11. TUBULOKİSTİK BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOM

2.16.11.1. Klinik Özellikler

Tübülökistik BHK'un insidansı %1'den azdır. Genellikle geniş bir yaş aralığında görülür. Baskın olarak erkeklerde görüldüğü belirtilmektedir. Olguların yaklaşık %60'ı insidental olarak saptanır. Sıklıkla (yaklaşık %70 olguda) sol böbrek yerleşimli olup tipik olarak korteks veya kortikomedüller bileşkeye yerleşirler. Tanı anında hastalar, genelde bulgu vermez ve çoğunlukla evre pT1 olarak saptanırlar (115,116).

2.16.11.2. Makroskopik Özellikler

Tubulökistik karsinom, makroskopik olarak kompleks kistik görünümde olup çoğunlukla 4 cm'den küçüktür. İyi sınırlı ve kesit yüzeyi beyaz-gri renklidir.

2.16.11.3. Mikroskopik Özellikler

Tubulökistik karsinom, mikroskopik olarak; küçük-orta çapta ve arada kistik tübüllerle karışık, sıkışık tübüller ve ince fibrovasküler septalı kistlerden oluşur. Olguların az bir

kısımında, papiller BHK yapısı görülür. Epitel hücreleri, küboidal veya kolumnar olup belirgin nükleollü, büyük nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalıdır. Bu nükleer özellikler, tübülokistik karsinoma özgü olup yüksek dereceli tümör olarak düşünülmemelidir (Fuhrman derece 3). Bu nedenle bu tümörlerde Fuhrman derecelendirme sistemi önerilmez. Tübüler patern bazen onkositomu düşündürebilir. Aradaki stroma bazen hiposellüler ve fibrotik olup inflamatuvar hücreler içerebilir (117,118).

2.16.11.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Tübülokistik karsinomun immünohistokimyasal özellikleri, papiller BHK ile benzerlik gösterir. Her ikisi de AMACR, sitokeratin 7, RCCma, CD10 ile pozitif boyanır. Bazen papiller BHK ile birlikte tubulokistik karsinom aynı anda bulunabilir.

2.16.11.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Tübülokistik BHK, moleküler düzeyde trisomi 17 ve 7 ile papiller BHK'a benzerlik gösterir. Ayrıca bu tümörler de Y kromozomunda kayıp da mevcuttur (119).

2.16.11.6. Ayırıcı Tanı

Morfolojik olarak toplayıcı duktus karsinomu, tübülokistik BHK'u andırabilir. Ancak toplayıcı duktus karsinomu, medüller yerleşimli olup infiltratif özellikte ve desmoplastik stroma ile birliktedir. Gen ekspresyon özellikleri ile de bu iki antite farklılık gösterir.

2.16.11.7. İp Uçları

Çok nadir görülen tübülokistik karsinom, genellikle sessiz kliniğe sahip olup 70 vakalık bir seride sadece 1 olguda rekürrens ve 4 olguda uzak metastaz saptanmıştır.

2.16.12. EDİNİLMİŞ KİSTİK HASTALIK İLE İLİŞKİLİ BHK

2.16.12.1. Klinik Özellikler

İlk olarak Trickoo ve arkadaşları; edinilmiş kistik hastalıklı olgularında BHK tanımlanmıştır. Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK, son dönem böbrek yetmezliği ve edinilmiş kistik hastalığı olan olgularda en sık görülen böbrek tümörüdür. Son dönem böbrek hastalıklı olguların yaklaşık 3'te birinde görülür ve olguların yaklaşık yarısında edinilmiş kistik hastalık bulguları bulunur. Edinilmiş kistik hastalığa sahip olguların takibi sırasında genellikle rastlantısal olarak saptanırlar (120).

2.16.12.2. Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak bu tümörler, kist duvarında nodül olarak veya kist lümenini dolduracak şekilde görülebilir. Bazen ayrı solid nodül olarak bulunur. Ayrı nodül olarak görüldüğünde, kalın, distrofik kalsifikasyon gösteren yalancı kapsül ile birliktedir. Kesit yüzü ten-sarı renkli olup kanama ve nekroz alanları görülebilir. Çok odaklı ve bazen iki taraflı olabilir (121).

2.16.12.3. Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK;yoğun eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleus ve nükleollü hücrelerin oluşturduğu asiner, tübüler, tabakalar, yuvalar ve papiller yapılardan oluşur. Değişken boyutlu boşluklar, karakteristik elek benzeri veya kribriform görünüm oluşturur (122).

Kalsiyum oksalat kristalleri birçok olguda bulunur. Sarkomatoid değişiklik olabilir. Fibrozis, hemosiderin birikimi ve kalsifikasyon sekonder olarak görülür.

Bu hastalığa sahip olgularda kistler,genelde uniloküler ve çok sayıdadır. Kistler,baskın olarak eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleus ve belirgin nükleollü hücreler ile döşelidir. Bu kistlerde;epitel genelde tek sıralı olmasına rağmen, tabakalanma artışı ve papiller proliferasyon sıklıkla gözlenir. Proliferasyon olan olgularda kistler, atipik kistler veya epitelyal proliferasyonlu kistler olarak adlandırılabilir (122).

2.16.12.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK'lar, immünohistokimyasal olarak CD10, RCCma ve AMACR ile pozitif boyanır. Sitokeratin 7 ile genelde boyanma olmamakla birlikte, bazen odaksal boyanma görülebilir (123).

2.16.12.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK'larda, genetik olarak kromozom 16 trizomileri tanımlanmış olup, daha az oranda 1, 2, 3, 5, 6, 12 ve Y kromozomlarında trizomiler bulunur. Bazı tümörlerde, kromozom 7 ve 17'de kazanımlar da tanımlanmıştır.

2.16.12.6. Ayırıcı Tanı

Edinilmiş kistik hastalık ilişkili BHK'ların bazılarında, değişken oranlarda papiller yapılar bulunur ve tip 2 papiller BHK tanısını akla getirebilir. Geçmişte bu tür olgularda, tip 2 papiller BHK sıklıkla tanımlanmıştır. Sitoplazmik berraklık ve asiner yapılar, berrak hücreli BHK tanısını düşündürebilir. Zeminde edinilmiş kistik hastalık morfolojisinin olması, ayırıcı tanıda önemli özelliştir.

2.16.12.7. İp Uçları

Kronik böbrek yetmezliği sırasında erken saptanması nedeniyle göreceli olarak iyi prognozlidir. Ancak bazı olgularda, ölümle sonuçlanan metastazlar da tanımlanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, diğer BHK'lar da görülebilir

2.16.13. BERRAK HÜCRELİ PAPİLLER BHK

2.16.13.1. Klinik Özellikler

Berrak hücreli papiller BHK; tübül ve papilla yapıları oluşturmuş, en azından fokal alanlarda bazal membrandan uzakta, düzenli nükleer sıralanma gösteren, hafifçe berrak hücrelerden oluşan, ağrısız bir epitelyal böbrek tümörüdür. Tipik olarak asemptomatik hastalarda, insidental olarak saptanır. Tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık %1-4'ünü

oluşturur. Her yaşta görülebilir, belli bir cinsiyet üstünlüğü yoktur (123).

2.16.13.2. Makroskopik Özellikler

Berrak hücreli papiller BHK, makroskopik olarak küçük, iyi sınırlı ve kapsüllüdür. Kistik değişiklik sıktır. Tümörlerin %95'den fazlası tanı anında pT1 evresindedir. Nadir olmakla birlikte multifokal ve bilateral tümörler de bildirilmiştir. Nekroz izlenmez (124).

2.16.13.3. Mikroskopik Özellikler

Berrak hücreli papiller BHK, tübüler, papiller, asiner ve solid büyüme paternleri gösterebilir (125). Tümör hücreleri; bazal membrandan uzakta ve düzenli yapıda yerleşmiş olup küboidal-alçak kolumnar, yuvarlak, genellikle uniform nükleuslu ve nükleolü belirgin değildir. Tümörlerin çoğu WHO / ISUP grade 1 veya 2 tümörlerdir. Berrak sitoplazmanın apikal çıkıntıları görülebilir. Eozinofilik sekresyonlar sıklıkla mevcuttur. Tümör nekrozu, perirenal ve lenfovasküler invazyon izlenmez.

2.16.13.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

İmmünohistokimyasal olarak, berrak hücreli papiller BHK tümör hücreleri, sitokeratin 7 ile difüz, karbonik anhidraz IX ile fincana benzer tarzda pozitif reaksiyon gösterir. PAX2, PAX8 ve 34ßE12 ile pozitif, CD 10 ile de tipik olarak negatif veya fokal pozitif reaksiyon izlenir (125).

2.16.13.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Berrak hücreli papiller BHK, berrak hücreli ve papiller BHK'dan farklı moleküler profile sahiptir. Bazı tümörler, son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olarak veya von Hippel-Lindau sendromu zemininden gelişmekte olup, bu tümörler ile sporadik gelişenler arasında da bazı genomik farklılıklar ortaya konulmuştur (123).

2.16.13.6. Ayırıcı Tanı

Berrak hücreli papiller BHK, berrak hücreli BHK ile karışacak şekilde kollabe asiner benzeri patern, solid yapılanma ve belirgin ince vaskülarizasyon gösterebilir. Tam aksine, berrak hücreli BHK'da fokal berrak hücreli papiller benzeri alanlar görülebilir. Bu yüzden, özellikle sınırlı miktardaki iğne biyopsi materyallerinde tanı verirken dikkatli olunmalıdır.

2.16.13.7. İp Uçları

Bu tümörlerin klinik gidişleri genellikle iyi olup bildirilen olgularda lokal rekürrens ve uzak metastaz saptanmamıştır.

2.16.14. SINIFLANDIRILAMAYAN BHK

2.16.14.1. Klinik Özellikler

2016 DSÖ sınıflamasında yer alan, BHK alt tiplerinden herhangi birine uymayan olguları kapsamaktadır. Klinik, morfolojik, immünohistokimyasal, ultrastrüktürel ya da genetik özellikler bakımından farklı özellikler gösteren heterojen tümör grubundan oluşur. Bundan dolayı gerçek insidansı ve diğer klinik ve patolojik özellikleri hakkındaki veriler sınırlıdır. Tüm böbrek tümörlerinin %5'den daha azını oluştururlar. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (126). Mortalite oranı, berrak hücreli BHK'dan 1.7 kat daha fazladır (127).

2.16.14.2. Makroskopik Özellikler

Sınıflandırılmayan BHK'un, karakteristik makroskopik özellikleri yoktur. Genellikle büyük boyutlu olma ve tüm böbreği tutma eğilimindedir. Tanı anında ortalama tümör çapı 7 cm'den büyüktür (126).

2.16.14.3. Mikroskopik Özellikler

Sınıflandırılmayan BHK, histomorfolojik özellikleri bakımından onkositom, kromofob tip BHK, papillaryapılanma ile giden berrak hücreli BHK ve berrak hücreler

içeren papiller tip BHK gibi birden fazla alt tipin özelliklerini gösterebilir. Yüksek dereceli bir tümördür. Bazen epitelyal komponenti tespit edilemeyen ya da sınıflandırılmayan sarkomatoid BHK olarak da prezente olabilmektedir. Lenfovasküler invazyon ve nekroz sıktır (126). Tanıdan önce, invaziv ürotelyal karsinom ve metastatik karsinomun dışlanması gerekir.

2.16.14.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Sınıflandırılmayan BHK'un böbrek kaynaklı olduğunu göstermek için PAX2, PAX8, RCC ve CD10 gibi bazı belirteçler kullanılabilir (128).

2.16.14.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Bu konudaki moleküler çalışmalar sınırlıdır. Tümörün heterojen doğasına bağlı olarak, prognostik veya tanısal önemi olan herhangi bir genetik bozukluk tanımlanmamıştır.

2.16.14.6. Ayırıcı Tanı

Ağırlıklı olarak sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK

Sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK' larda, eşlik eden epitelyal komponenti çok sayıda örnekleme ile göstermek önemlidir.

Metastatik karsinom

Hastada malignite öyküsünün varlığı yol göstericidir. Metastatik nodüller çoğudurumda multipl olur ve kortikomedüller bileşkeye lokalize olma eğilimindedir. Thyroid transcription factor 1 (TTF-1) ve CDX 2 gibi bir takım yardımcı immünohistokimyasal tetkikler, ayırıcı tanıda primer odak tesbiti için kullanılabilir.

2.16.14.7. İp Uçları

Sınıflandırılmayan BHK; 2016 DSÖ sınıflaması kriterlerini karşılamayan, BHK olgularının aynı başlık altında toplandığı 'çöp kutusu' olarak nitelendirilmektedir. Sınırlı sayıda veri olmakla birlikte, prognoz, genellikle nükleer derece ve evre ile

ilişkilidir. Diferansiyasyonun azalması ve sarkomatoid farklılaşmanın belirmesi, prognozu kötü yönde etkilemektedir (129).

2.16.15. PAPİLLER ADENOM

2.16.15.1. Klinik Özellikler

Tüm böbrek tümörü sınıflamaları, kortikal veya papiller adenomu bir antite olarak gösterir. Geçmişte en büyük çapı 3 cm'ye kadar olan lezyonlar adenom olarak tanımlanırken, günümüzde 15 mm'den küçükse papiller adenom olarak tanımlanmaktadır (130). Otopsi serilerinde küçük kortikal lezyonlar, %37 oranında görülmekte ve sıklığı yaşlanma ile artmaktadır (131). Papiller adenom, sıklıkla renal vasküler hastalığı olan bireylerde görülmektedir. Uzun süreli tütün kullanımı ile görülme sıklığı arasında pozitif korelasyon vardır (132). Çoğulukla görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak saptanırlar ve genellikle klinik semptom vermezler.

2.16.15.2. Makroskopik Özellikler

Papiller adenom, makroskopik olarak kortekste ve genellikle kapsülün altında, iyi sınırlı görünümündedir. Birden fazla ve iki taraflı olabilirler. Tüm BHK'lara eşlik edebilirler.

2.16.15.3. Mikroskopik Özellikler

Papiller adenom, mikroskopik olarak tübüler, papiller veya tübülopapiller morfolojidedir. Papiller BHK ile benzer özellikler gösterir. Hücreler bazofilik olup, yuvarlak veya oval nükleus, belirsiz nükleole sahiptir. Dar sitoplazmalı, benign görünümlü hücreler izlenir. Pleomorfizm minimal olup mitoz gözlenmez veya çok nadirdir. Köpüksü makrofajlar ve psammom cisimcikleri olabilir.

2.16.15.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Papiller adenomların çoğu EMA, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif reaksiyon gösterir. AMACR ile genellikle ekspresyon saptanmaz (132).

2.16.15.5. Tanısal Diğer Yöntemler

Böbrek papiller adenomu, trisomi 7 ve 17 gibi bulgularla papiller BHK ile benzer özellik gösterir. Histolojik, immünohistokimyasal ve genetik olarak papiller BHK'dan ayrılamaz.

2.16.15.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda boyutunun 15 mm'nin altında olması önemlidir. Erken karsinomdan ayırımı güç veya imkansızdır. Çapı 1 cm'den büyük, nekroz ve kanamanın varlığı veya kanserin sitolojik özelliklerini taşıyan papiller adenomlar, papiller BHK olarak değerlendirilmelidir. Berrak hücreli lezyonlarda ise; lezyon çapının önemi yoktur, tümü malign kabul edilir.

2.16.16. ONKOSİTOM

2.16.16.1. Klinik Özellikler

Böbrek onkositomu, toplayıcı duktusların interkaler hücrelerinden köken aldığına inanılan özel kortikal adenomdur. Tüm böbrek tümörlerin yaklaşık %5-9'unu oluştururlar. Genellikle 6. ve 7. dekatta ve erkeklerde 2-3 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Genellikle sporadiktir, ancak Birt-Hogg-Dubé sendromunda histolojik olarak benzer birden fazla tümör görülebilir (133,134).

Böbrek onkositomu, genelde rastlantısal olarak saptanır. Diğer adenomlardan farklı olarak onkositom, büyük boyutlara ulaşabilir, hematüri ve ele gelen kitle oluşturabilir. Bazen karsinomdan ayırımı güç olabilir. Büyük boyutlara ulaştığında tümör içine veya peritona kanama riski taşır. Radyolojik görünüm, bazen onkositom açısından ipucu verse de güvenilir değildir (135).

2.16.16.2. Makroskopik Özellikler

Onkositomların makroskopik görünümü ayırt edicidir. Nekroz veya kanama olmaksızın, uniform kırmızıya çalan kahverengi görünüme sahiptir. Tesbit sonrası rengi, gri-ten rengine dönüşebilir. Santral yıldız benzeri skar sıklıkla mevcut olup bazen ekzantirik yerleşimli veya tümörün periferinde olabilir. Bazen kistik alanlar belirgin olabilir. Nadiren iki taraflı, çok odaklı ya da fazla sayıda lezyon olabilir (onkositozis) (134).

2.16.16.3. Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak onkositomlar, kapsül içermeyen düzgün sınırlı kitlelerdir. Küçük, yuvarlak nükleuslu ve yoğun pembe granüler sitoplazmalı büyük hücrelerin uniform topluluğundan oluşur. Eozinofilik hücreler belirgin mitokondri içerirler. Stroma, genelde belirsiz olmakla birlikte bazen tümörün baskın komponenti de olabilir. Hücreler solid adalar, asinuslar, tubuller ve makro/mikrokistik yapılar oluşturabilir. Nadiren distrofik kalsifikasyon, hatta kemikleşme alanları bile görülebilir. Mikroskopik kanama alanları bulunabilir. Mitoz yoktur veya çok nadiren görülebilir. Fokal koagülasyon nekrozu alanları olabilir. Arada pleomorfik ve multinükleer hücreler görülebilir. Bu, özellikle dejeneratif fenomen olarak bilinir. Epitelyal alanlara miksoid ve hyalinize bir stroma eşlik edebilir. Böbrek dışına, böbrek çevresi yağ dokuya uzanım, hatta nadir olgularda böbrek ven invazyonu saptanabilir. Tüm bunlar malignite kriteri değildir, uzman görüşü gerektirir (136).

2.16.16.4. İmmünohistokimyasal Tetkikler

Böbrek onkositomlarının immünohistokimyasal profilleri değişkendir. Onkositomlar tipik olarak CD117, E-cadherin, S100A, pansitokeratin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif reaksiyon gösterir. Sitokeratin 7, genellikle negatif olmakla birlikte bazen izole hücrelerde, fokal güçlü pozitif reaksiyon izlenebilir. Vimentin, genellikle negatiftir; ancak santral skar çevresi veya stromadaki onkositlerde

fokal güçlü pozitif reaksiyon da görülebilir. RCCma, CD10, parvalbümin resemaz ile nadir pozitif reaksiyonlar bildirilmiştir (137).

2.16.16.5. Tanısal Diğer Yöntemler :

Onkositom olgularında; 1. kromozomda ve Y kromozomunda kayıp (komplet veya parsiyel), 11q13 geninde yeniden düzenlenme, t(5;11) translokasyonu ve 14. kromozomda delesyon sıklıkla mevcuttur (138).

2.16.16.6. Ayırıcı Tanı

Böbrek onkositomu'nun ayırıcı tanısında, immünohistokimyasal boyaların katkısı sınırlı olsa da ayırıcıda yardımcıdır. Bunlardan en çok; sitokeratin 7 kromofob BHK'dan, CD10, vimentin ve RCCma eozinofilik berrak hücreli BHK'dan ayırıcıda yararlı olabilir. CD10 boyanması olduğunda, bu boyanma, berrak hücreli BHK'dan farklı olarak bölgesel ve apikal değil, sitoplazmiktir.

2.17. FUHRMAN NÜKLEER DERECESESİ

Fuhrman, çok yaygın olarak kullanılan bir nükleer derecelendirme sistemidir (Tablo 2.3). Berrak hücreli ve papiller BHK'un geniş serilerinde kullanılmasına rağmen, zorlukları vardır (139). Özellikle nükleer boyut, şekil ve nükleol belirginliği arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. Bu özelliklerin tümü, Fuhrman derecelendirme sisteminde yer almaktadır. Pratikte, tek başına nükleol belirginliği ile derecelendirme tercih edilir. Diğer önemli nokta ise; tümör derecelendirmesinin, nükleer pleomorfizmin ortalama, dominant veya en yüksek derecesi üzerinden yapıp yapılamayacağı ile ilgilidir. Tümörde heterojenite varsa, en yüksek nükleer dereceli alan minimal olsa bile, tümör derecesi olarak kabul edilmelidir. Böbrek tümörlerinin çoğunda nükleer derece 2 ve 3'tür. 1. derece tümörler daha az sıklıkla görülür. 4. derece tümörler ise BHK'ların %5-10'unda izlenir (140).

Tablo 2.3. Fuhrman nükleer dereceleme sistemi

Derece	Nükleus büyüklüğü	Nükleus şekli	Kromatin	Nükleol
1	<10 µm	Yuvarlak	Dens	Belirsiz veya yok
2	15 µm	Hafif düzensiz	İnce granüler	x400 büyütmede belirgin, küçük
3	20 µm	İrregüler	Kaba granüler	x100 büyütmede belirgin, büyük
4	> 20 µm	Pleomorfik, multilobüle	Açık, hiperkromatik	Makronükleol

1. Derece: Nükleus yuvarlak, uniform ve yaklaşık 10 mikron çapında, nükleoluslar çok küçük veya yoktur.

2. Derece: Nükleus kontürü hafif düzensiz ve nükleus çapı yaklaşık 15 mikron olup, nükleoluslar ancak x400 büyütmede görülebilir.

3. Derece: Nükleer kontür orta derecede veya belirgin düzensiz olup, nükleer çap yaklaşık 20 mikrondur. Nükleoluslar büyüktür ve x100 büyütmede görülebilir.

4. Derece: Nükleuslar 20 mikrondan büyüktür, multilobüledir veya multipl nükleus ve kaba kromatin kümeleri de eşlik eder. Hiperkromazi, plemorfizm ile tek veya multipl makronükleol karakteristiktir(141,142).

Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre 5 yıllık sağ kalım oranları, 1, 2, 3, 4. derecelerde sırasıyla; %65-76, %30-32, %21-52 ve %10-35 arasında değişmektedir (68). Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi, yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, dördü bir sistem olduğundan, DSÖ' ne göre, BHK rapor eden patologlar arasında derecelendirme ile ilgili belirgin farklılıklar bulunmaktadır (143).

2.18. BÖBREK KANSERLERİNDE EVRELEME

Tümörün derecelendirilmesi ve histolojik alt tipinin belirlenmesi, hastalığın prognozunun belirlenmesi bakımından önemlidir. Buna karşın çoğu hekim, hastalığın prognozunda en önemli faktörün, tümörün evresinin olduğunu düşünmektedir. Evreleme; makroskopik muayene ile birlikte bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerini ve laboratuvar testlerini de kapsayan, dinamik bir süreçtir. Böbrek hücreli karsinom tedavisi ve prognozu, hastalığın evresine bağlıdır. Evrelemede en sık kullanılan sistem, TNM sınıflamasıdır. Tümörün derecesi ise Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 2.3).

2.18.1. TNM Evreleme Sistemi

Günümüzde en yaygın kullanılmakta olan evreleme sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilmiş olan ve aynı zamanda TNM olarak da bilinen sistemdir. Bu sistem, tümör konusunda daha detaylı bilgi sunduğundan dolayı, diğer evreleme sistemlerine göre daha yaygın kullanılmaktadır (144).

‘T’ harfi, tümörün boyutu ve çevre dokular ile ilişkisini ortaya koymaktadır. T;0 ile 4 arasında sınıflanmakta olup, bazı sınıflar kendi aralarında ‘a’ ve ‘b’ olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadır. T harfinin numarasının artması; tümörün boyutunun arttığını, daha infiltratif bir nitelik kazandığını göstermektedir.

‘N’ harfi, bölgesel lenf düğümlerinin tutulumunu göstermektedir. N;0 ile 2 arasında sınıflandırılmakta olup, tutulan lenf düğümü sayısını ifade etmektedir.

‘M’ harfi, tümörün böbreğin dışında diğer organlara metastaz yapıp yapmadığını göstermektedir.

‘‘T EVRESİ’’

Primer Tumor Evresi
(T Evresi)

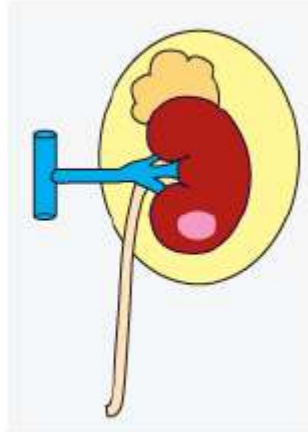
Grafik Şema

Tanım

T1

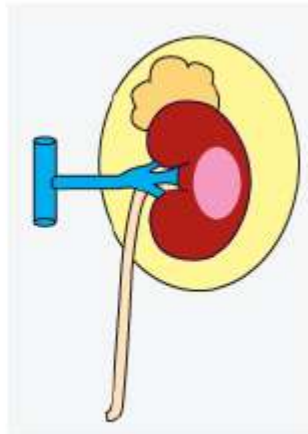
< 4 cm: T 1a

4 - < 7 cm: T 1b



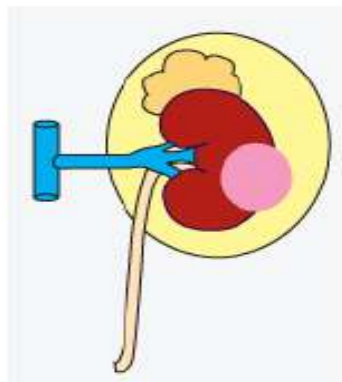
Tümör böbrekte sınırlıdır
(kapsül tutulumu yoktur)
ve tümörün en geniş çapı 7 cm
altındadır

T2



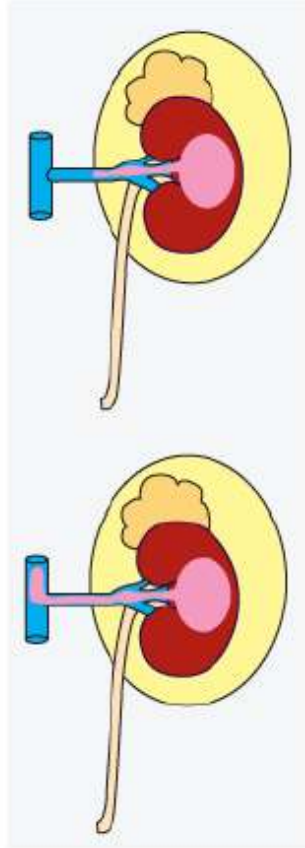
Tümör böbrekte sınırlıdır
(kapsül tutulumu yoktur)
ve tümörün en geniş çapı 7 cm
üzerindedir

T3a



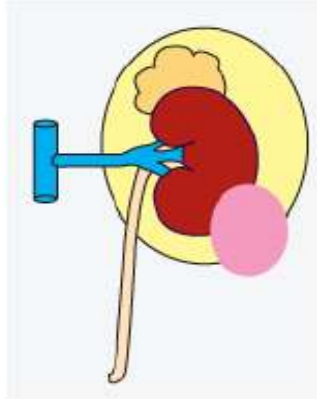
Tümör böbrek kapsülünü penetre edi
perirenal yağ dokusuna ya da adrenal
bezi infiltre eder, ancak Gerota
fasiyası tutulmamıştır.

T3b or T3c



Tümör renal ven ya da vena cavaya uzanmıştır. (T3b tümör trombüsünün diafram seviyesinin altında olduğunu, T3c ise tümör trombüsünün diafram seviyesinin üstüne olduğu göstermektedir.)

T4



Tümör Gerota fasiyasını penetre eder.

Şekil 2.9. TNM evreleme sistemi

"N" EVRESİ

Bölgesel Lenf Düğümleri

Tanım

(N Evresi)

N0

Lenf düğümü tutulumu yoktur.

N1

Tek lenf düğümü tutulumu vardır.

N2

Birden fazla lenf düğümü tutulumu vardır.

"M" EVRESİ

Uzak Metastaz

Tanım

(M Evresi)

M0

Metastaz yok.

M1

Uzak metastaz var.

Şekil 2.9'un devamı

Böbrek tümörleri, TNM sınıflamasına göre 4 evreye ayrılmaktadır. Evre gruplaması Tablo 2.4’te görülmektedir.

Tablo 2.4. Böbrek hücreli karsinomlarda evre gruplaması

EVRE	T	N	M
EVRE 1	T1	N0	M0
EVRE 2	T2	N0	M0
EVRE 3	T3 T1-T2-T3 T3	N0 N1 N0-N1	M0 M0 M0
EVRE 4	T4 Herhangi bir T Herhangi bir T	N0-N1 N2 Herhangi bir N	M0 M0 M1

2.19. BÖBREK KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.19.1. Tümör Evresi

Tümörün anatomik olarak ne derece yayıldığını gösteren klinik evre, BHK' larda en önemli ve güçlü prognostik faktördür (144). Bu amaçla, günümüzde en sık kullanılmakta olan sistem, TNM sınıflamasıdır. TNM sınıflamasında; tümör boyutu, tümörün renal kapsül ile olan ilişkisi, lenf düğümü, renal ven, adrenal bez tutulumu ve uzak organ metastazı değerlendirilmektedir. Tümör boyutunun artması, kapsül invazyonunun ve diğer TNM evreleme sisteminde kullanılan parametrelerin varlığı, klinik olarak kötü gidişe işaret eder. Böbreğe sınırlı tümörü olan hastaların (pT1-2,N0,M0) 5 yıllık sağ kalımları %74-100 arasında iken, tanı anında uzak organ metastazı olan hastaların sağ kalımı %10' dan daha azdır (145,146). Böbreğe sınırlı tümörü olan hastaların sağ kalım oranları, esas olarak tümörün boyutuna göre değişmektedir. Tümör boyutu 4 cm altında olan hastaların prognozu mükemmel olup 5 yıllık sağ kalım oranları %100 olarak bildirilmektedir (144,145). Buna karşın; tümör boyutunun 4 cm' den büyük ve 7 cm' den küçük olduğu durumlarda sağ kalım oranı düşmektedir (Tablo 2.5) (147). Sadece perinefrik yağ doku invazyonu olan tümürlü hastaların sağ kalım oranları, tümörü böbreğe sınırlı olan hastalara göre belirgin biçimde azalmaktadır (148). İpsilateral adrenal bez tutulumu (BHK' larda %3-7 oranında görülmektedir) olması ise, sağ kalımı daha da azaltmaktadır. Bu hastaların 5 yıllık sağ kalımları, uzak organ metastazı olan hastaların sağ kalımlarına benzerlik göstermektedir (149).

BHK' ların %35' inde, tanı anında tümör trombüsü mevcuttur. Tümörü böbreğe sınırlı olan ancak tümör trombüsü olan hastaların 5 yıllık sağ kalımları, %53' tür (150). Tanı anında uzak organ metastazı olan ya da tümör trombüsü olan hastaların sağ kalımları, venöz tutulumu olan hastalarinkine göre belirgin biçimde azalmaktadır (151). Zisman ve ark.(152) 207 hastayı kapsayan bir çalışmada; kapsül penetrasyonunun, toplayıcı sistem invazyonunun ve vena hepatikaya yayılımının, tümör trombüsünden daha önemli prognostik faktörler olduğunu gösterdiler.

Lenf düğüm metastazı olan hastaların prognozları, genellikle daha kötüdür. pT1-3,N1,M0 evresindeki hastaların 5 yıllık sağ kalımları, %25 civarındadır (151).

Uzak organ metastazı, çoğu hastada kötü bir bulgudur. Tanı anında uzak organ metastazı olan hastaların sağ kalımları, ortalama 8 aydır. Metastaz olan hastalar arasında, sağ kalım açısından diğer prognostik parametreler de önemlidir (2). Soliter metastazı olan hastaların, nefrektomi ve metastazektomi sonrası 5 yıllık sağ kalımları ise %50 civarındadır.

Tablo 2.5. Patolojik tümör evresi ve sağkalım oranları

EVRE	TNM EVRESİ	5 YILLIK SAĞ KALIM ORANI
Böbrekte sınırlı	pT1a N0 M0 pT1b N0 M0 pT2 N0 M0	%80-100 %85-96 %75-95
Adrenal bez ya da perinefrik yağ dokusu invazyonu	pT3a N0 M0	%45-78
Ven invazyonu	pT3b-3c N0 M0	%40-60
Lenf düğümü metastazı	pTx N1 M0	%30-50
Uzak organ metastazı	pTx N0 M1	%0-10

2.19.2. Tümöre Ait Faktörler

Tümörün derecesi, tümörün evresine ek olarak prognostik değer taşımaktadır (153). Ancak yapılan multivaryant analizlerde; tümör derecesinin, nadiren bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur. Prognostik değer taşıyan diğer özellikler ise; tümör boyutu ve morfolojik nükleer parametrelerdir. Ruiz ve ark. (154); pT1-2 BHK olgularında, nükleer özelliklerin, sağ kalımı etkileyen tek bağımsız değişken olduğunu ortaya koydular. Frank ve ark.'larının (155) berrak hücreli BHK tanılı 1801 hastada yaptığı multivaryant analizlerinde; TNM evresinin, tümör çapının 5 cm' den büyük olmasının, nükleer derecenin ve histolojik alt tipin sağ kalımla ilişkili olduğu ortaya konuldu.

DNA ploidisinin prognostik önemi, yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Kanser hücrelerinde, normal diploid paternden sapmalar, genomik instabiliteyi göstermektedir. BHK' larda tümör heterojenitesinden dolayı, çok sayıda DNA ploidi saptanabilir

(156). DNA ploidisinin, evre pT1-pT2 olan ve uzak organ metastazı olan BHK' larda prognostik değeri taşıdığı, ancak lokal ilerlemiş BHK olgularında böyle bir prognostik değeri olmadığı gösterildi (157). Buna karşın başka çalışmalarda; DNA ploidisinin, hasta takibinde ve tedavisinde klinik bir önemi olmadığı ortaya konuldu (158).

2.19.3. Moleküler Değişkenler

BHK' lara spesifik tümör belirteçlerinin eksikliği, günümüzde de devam etmektedir. Buna karşın, yeni bir takım moleküler belirteçler üzerinde yoğunlaşan çalışmalar mevcuttur. Moleküler tümör belirteçlerinin; tanı, hasta takibi ve tedavisinde yenilikler getirmesi umut edilmektedir. Bu öneme sahip belirteçler tümörde, kanda, idrarda ve lenf düğümlerinde bulunabilir. Bu moleküler belirteçler, hedefe yönelik tedavi açısından da önemli bilgiler verme potansiyeline sahiptir (159).

Tümör büyümesi; stimülasyon ya da inhibisyon mekanizmalarına göre çalışan bir dizi faktör ve genler tarafından regüle edilmektedir. Hücre döngüsü, cyclin bağımlı kinazları aktive/inhibe eden moleküllerden oluşan kompleks bir mekanizma tarafından düzenlenmektedir. Hem Cylin D hemde Cylin E, cylin bağımlı kinazların ardışık basamaklar halinde aktive edilmesinden sorumludur. Bu sayede retinoblastom proteini ve bir takım transkripsiyon faktörleri gibi substratlar, fosforile edilmektedir. Bu kontrol sistemi ile hücreler, G1 fazından S fazına transfer olmakta ve DNA replikasyonu başlatılmaktadır. G1-S geçiş fazındaki defektler, kanser dönüşümüne yolaçan bir dizi olaylardan biri olarak kabul edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda; düşük cyclin D1 ve p27 protein düzeyleri, konvansiyonel BHK' larda yüksek nükleer derece, artmış tümör boyutu ve kötü prognoz ile ilişkilendirildi (160). Magita ve ark.(161) yaptıkları multivaryant analizlerde; tümör evresinin ve düşük p27 ekspresyonunun, BHK hastalarında bağımsız prognostik faktörler olduğunu ortaya koydular. Yine farklı BHK alt tipleri arasında, G1-S fazı geçişinde, bazı farklılıklar sözkonusudur. Konvansiyonel ve papiller BHK' ların büyük bir çoğunluğu, p27 eksprese eder. Kromofob tip BHK' da ise, p27 ekspresyonu genellikle izlenmez. Cylin D1, konvansiyonel BHK' larda yüksek seviyede eksprese olur. Cyclin E'nin ise, daha çok papiller tip BHK'larda eksprese olduğu ortaya konuldu (162).

Yapılan bazı çalışmalarda; yüksek Cyclin E seviyeleri, anöploidi, yüksek TNM evresi ve yüksek derece ile ilişkilendirildi (163).

2.19.4. Anjiogenetik Faktörler

Anjiogenezi süreci, tümör büyümesinde önemli bir role sahiptir. 1mm'den daha çok büyüyen tümörlerin, progresif büyümeleri için yeni damarlara ihtiyacı vardır. VEGF'nin, büyümekte olan tümörün anjiogenetik süreci için en önemli faktörlerden biri olduğu ileri sürülmektedir (163). Kritik bir boyutu geçen tümörün, hızlı büyümesinden dolayı hipoksi gelişir. Bu durum, VEGF'yi de içeren bir dizi büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olur. Tümörün kendisi de VEGF gibi bazı endotelial büyüme faktörlerini, otokrin olarak salgılayabilir. Hypoxia inducible factor (HIF), diğer büyüme faktörlerine göre, anjiogenetik süreç regülasyonunda daha merkezi bir role sahiptir. HIF, hipoksi durumlarında ya da normooksik durumlarda, VHL mutant tümörlerce salgılanır. Salgılanan HIF'in, VEGF gibi bir takım anjiogenetik genlerin mRNA transkripsiyonunu arttırdığı düşünülür (164). Tümör dokusundaki artmış VEGF protein ekspresyonu ve serumda artan VEGF düzeyleri, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (165). VEGF protein düzeyleri ile mukayese edildiğinde, tümör VEGF-mRNA düzeyleri de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Netice olarak; düşük VEGF-mRNA düzeyleri, kısa sağ kalım süresi ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut verilere göre anjiogenetik aktivite, daha çok yayılma ve metastaz yapma kapasitesine sahip BHK' larda görülmektedir (166).

Apoptozis ile ilişkili p53, bcl-2 ve p21 gibi belirteçler, bağımsız prognostik faktör olarak kısıtlı değere sahiptirler (167). Normalde p53; hücrede DNA hasarı meydana gelmişse, DNA'ya bağlanarak DNA onarımını başlatır. Eğer DNA onarımı mümkün değilse, hücre apoptoz sürecine yönlendirilir. p53'te meydana gelen mutasyon, bu molekülün DNA'ya bağlanmasını azaltacağından dolayı, tümör gelişiminde önemli bir yere sahiptir. Bir çalışmada; p53 aşırı ekspresyonunun, sadece papiller tip ve kromofob tip BHK' da prediktif bilgi sağladığı, konvansiyonel BHK' da çok fazla kullanışlı olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular; p53'ün berrak hücreli BHK hariç, diğer BHK alt tiplerinde faydalı bir belirteç olabileceğini göstermektedir (168). Bcl-2 ve p21 ile

yapılan çalışmalarda ise; bu belirteçlerin prognostik değerde olmadığı anlaşılmış olup bcl- 2' nin BHK' ların çoğunda eksprese olduğu tespit edilmiştir (169).

2.19.5. Klinik Faktörler

Hastaya ait semptomlar, performans durumu ve tümörün insidental olarak ortaya çıkması gibi bir dizi faktörler de, prognoz açısından önemlidir. Yaş, cinsiyet ve ırsi özellikler gibi hastaya ait bazı faktörler, klinik gidişatı etkilememektedir. Yaşlı ve genç hastaların, tanı aldıktan sonra sağ kalım süreleri arasında fark yoktur. Ancak, genç hastaların, önlerinde yaşanacak daha uzun yıllar olduğu düşünülürse, ömürleri kısalmış olacaktır. Kilo kaybı, bitkinlik, uzun süreli ateş ve ağrı gibi genel semptomlar, sağ kalım süresini olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir. Yan ağrısı, palpe edilebilen kitle ve hematüri gibi lokal semptomları olan hastaların sağ kalım süreleri, genel sistemik semptomları olan hastalarinkine göre belirgin olarak daha uzundur. Performans durumunun, tümör evresinden bağımsız olarak başlı başına bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. İnsidental olarak tespit edilen BHK'lar, genelde düşük tümör derecesine ve daha uzun sağ kalım sürelerine sahiptirler. Sürekli gelişmekte ve günümüzde de gittikçe artan sıklıkla kullanılmakta olan ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi radyolojik tetkikler sayesinde, BHK'ların insidental olarak saptanma oranlarının, %40-60'a kadar arttığı bildirilmektedir (170-172).

2.19.6. Serum Belirteçleri

Laboratuvar parametreleri arasında, BHK için spesifik bir belirteç mevcut değildir. Ancak inflamatuvar belirteçlerin artışı, anemi, hiperkalsemi gibi bazı parametreler, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP), haptoglobin, ferritin, orosomucoid ve alfa 1-antitripsin gibi birtakım parametrelerin, BHK'lar için anlamlı prognostik faktörler olduğu öne sürüldü. Periferik kanda TNF alfa, interlekin-6, nöron spesifik enolaz ve serumda eritropoetin gibi bazı belirteçlerin artışının da, prognostik açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir. BHK' lu bazı hastalarda, glikoprotein yapıdaki tümör belirteçlerinin artmış düzeyleri gözlenmiştir. Başka bir çalışmada; BHK'larda, karsinoemriyojenik antijen (CEA), CA 50, CA 19-9,

CA 125 ve CA 15-3 düzeylerinin arttığı izlenmiştir. Sonuçlar; CA 125 ve CA 15-3 düzeylerinin prognostik değerde olduğunu gösterdi. Ancak, bu parametrelerden sadece CA 125 düzeyinin, bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ortaya konuldu. Ayrıca hiperkalsemi, anemi ve yüksek alkalen fosfataz düzeyleri de prognozla korele parametrelerdir. Ancak bunlar, daha çok uzak organ metastazı ile ilişkilendirilmişlerdir (173-175).

2.19.7. Uzak Organ Metastazı

Yapılan bazı çalışmalarda; tanı anında uzak organ metastazı olan hastalarda, interferon tedavisiyle birlikte radikal nefrektominin, tek başına interferon tedavisi kullanımından daha etkili olduğu gösterildi (176,177). Uzak organ metastazlı BHK hastalarını kapsayan başka bir çalışmada ise; performans durumunun, metastatik organ sayısının, ESH'nin, serum kalsiyum düzeyinin ve tümör trombüsü varlığının bağımsız prognostik parametreler olduğu gösterildi (178). Uzak organ metastazı olmasına rağmen, sağ kalım sürelerinin yüksek olması beklenen hastalarda; radikal nefrektomi, tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. Radikal nefrektomi uygulanacak hastalarda; performans durumunun iyi, ESH'nin düşük, metastazın bir organda sınırlı olması, serum kalsiyum düzeyinin normal olması ve tümör trombüsünün olmaması gerekir. Tümör metastazının hastalığın ilerleyen dönemlerinde gerçekleşmesi, biyolojik olarak daha iyi prognoz ile ilişkilidir. Soliter ya da sınırlı metastazı olan az sayıda hastada, metastazektomi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları %50' lere kadar ulaşabilmektedir. Yine aynı hastalarda tekrarlayan rezeksiyonlar, yaşam süresini uzatmaktadır (179).

2.19.8. Tedaviye Bağlı Faktörler

Tümörün cerrahi olarak eksizyonu, her ne kadar küratif olan tek tedavi seçeneği olsada, tedavi stratejisi sağ kalımı etkilemektedir. Cerrahi sınır pozitifliğini ve ameliyat sırasında tümör ekimini sıfıra indirgeyen cerrahi müdahaleler, optimal tedavi bakımından esastır. Nerdeyse radikal nefrektomi ile kıyaslanabilir hale gelen ve sonuçları yüz güldürücü olan nefron koruyucu cerrahi, geride rezidü tümör bırakarak

lokal rekürrense sebep olma potansiyeline sahip, konservatif bir yaklaşımdır (180,181). Yapılan bazı çalışmalarda; tümör trombüsünün bulunduğu seviyeden ziyade,trombüs varlığının kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu anlaşıldı (180). Bu yüzden,sadece renal vene invaze olan tümörlere yapılan radikal nefrektomiler, sağ atriya kadar uzanan trombüslere yapılacak agresif cerrahi yöntemlere kıyasla daha makul bir yaklaşımdır. Uzak organ metastazı olan hastalarda, immünoterapiye ek olarak uygulanacak radikal nefrektomi, immünoterapinin tek başına kullanımına göre sağ kalımı belirgin olarak uzatmaktadır (176,177).

2.20. BÖBREK KANSERLERİNDE TEDAVİ

2.20.1. LOKALİZE BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.20.1.1. Radikal Nefrektomi

Radikal nefrektomi, lokalize böbrek tümörünün tedavisinde temel yöntemdir. Evre I hastalıkta % 65 -93, evre 2 hastalıkta ise % 51 ile 77 arasında 5 yıllık sağkalım sağlamaktadır. Radikal nefrektomi,ilk olarak 1969 yılında Robson tarafından uygulanmıştır (182). Bu tarihten itibaren radikal nefrektomi, lokalize böbrek tümörü için altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Radikal nefrektomi; böbrek arter ve veninin erken kontrolünü, gerota fasyası ile birlikte böbreğin çıkarılmasını, adrenal bezin alınmasını ve diyafram krusundan aort bifürkasyonuna kadar lenfadenektomiye içeren bir prosedürdür. Ancak, lenfadenektomi ve adrenalektominin gerekliliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Alt pol yerleşimli ve küçük tümörlerde, ipsilateral adrenalektomi gerekli değildir. Çünkü bu tümörlerde, adrenal bez metastazı nadirdir. Günümüz pratiğinde, lenfadenektominin tedavi edici rolü hakkında bilgiler sınırlıdır. Birçok cerrah, radyolojik veya intraoperatif olarak lenf düğümü tutulumu yoksa, hiler lenf düğümlerinin çıkarılmasını yeterli görmektedir (183).

2.20.1.2. Nefron Koruyucu Cerrahi

Nefron koruyucu cerrahi; böbrek tümörünün tam olarak rezeksiyonu yapılırken, normal böbrek dokusunun olabildiğince korunması olarak tanımlanmıştır. Hastanın nefrektomi sonrası diyaliz gerektiren anefrik duruma geleceği durumlar, nefron koruyucu cerrahi için mutlak endikasyonlardır. Radikal nefrektomi sonrası, hastada kalan diğer böbreği etkileyecek hastalıklar (kronik pyelonefrit, taş hastalığı, renal arter stenozu, üreteral reflü, diyabet ve nefroskleroz gibi) ise, nefron koruyucu cerrahi için göreceli endikasyonlardır. 4 cm'den küçük tümörlerde, elektif parsiyel nefrektomi, kabul edilmiş bir yöntemdir. Tümör boyutu arttıkça, buyöntemin uygulanması tartışmalı bir hale gelmektedir.

2.20.1.3. Diğer Tedavi Yöntemleri

Radyofrekans ablasyon, kriyoterapi, yüksek yoğunlukta odaklanmış ultrason (HIFU), mikrodalga termoterapi, intertisiyel foton radyasyonu gibi tedavi yöntemleri halen deneysel aşamadadırlar. Bunların uygulanabilirliği konusunda daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir (65).

2.20.2. LOKAL İLERLEMİŞ BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE TEDAVİ

Cerrahi, lenf düğümü metastazı gelişen hastaların çok az bir bölümündekür sağlayabilir. Bu hastalarda cerrahi uygulandığında, lenfadenektomi de gereklidir. Eksternal radyoterapinin faydası tam bilinmemekle beraber, cerrahi için aday olamayan hastalarda palyasyon sağlayabilir. Arteriyal embolizasyon; inoperabl hastalarda palyasyon, operabl hastalarda ise kanama miktarını azaltmak için kullanılabilir (184).

Metastatik BHK tedavisinde, immünokemoterapinin rolü tartışmalı olmasına rağmen, IL-2, IFN-alfa, 5 Fluoraurasil (5FU) gibi tedavi rejimlerinin kombinasyonu ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle; lokal ilerlemiş ve nonmetastatik BHK' da, komplet rezeksiyon sonrasında adjuvan tedavi olarak IL-2, IFN-alfa, 5-FU' in kullanıldığı kombinasyon immünoterapisinin etkili olabileceği belirtilmektedir (65).

2.20.3. METASTATİK BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE TEDAVİ

BHK' un en sık görülen metastaz yerleri; karaciğer ve akciğerdir. Bununla birlikte tüm sistemlere yayılım olabilmektedir. Metastatik BHK, kemoterapiye dirençlidir ve ortalama sağkalım 1 yıldan azdır. Metastatik BHK tedavisinin sonuçları pek umut verici olmadığından, yeni alternatifler için yoğun bir arayış mevcuttur. Metastatik BHK tedavisinde cerrahi, immünoterapi, kemoterapi, antiproliferatif tedavi, antianjiogenik tedavi gibi çok sayıda tedavi alternatifleri kullanılmaktadır (185).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Arşiv kayıtları incelenerek, 2005 ile 2018 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde opere olan ve renal hücreli karsinom tanısı alan 160 hasta ile onkositom tanısı alan 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon şekli; 164 hastada radikal, 22 hastada ise basit nefrektomi operasyonu idi. Renal hücreli karsinom olgularının 37 tanesi berrak hücreli BHK, 30 tanesi kromofob BHK, 30 tanesi papiller tip 1 BHK, 29 tanesi papiller tip 2 BHK ve 34 tanesi de sınıflandırılmayan BHK olgusu idi. Bu olgulara ait tüm H&E boyalı preparatlar, 2016 DSÖ sınıflaması esas alınarak tekrar değerlendirildi.

Olgular; yaş, cinsiyet, operasyon şekli, histolojik alt tipi ve derecesi, patolojik tümör evresi, kapsül, gerota fasyası, perirenal yağ doku ve renal ven invazyonu ile lenfovasküler invazyon, lenf düğümü metastazı, uzak organ metastazlarının varlığı ile 5 yıllık sağkalım açısından geriye yönelik incelendi. Hastalara ait yeterli tümöral doku içeren ve doku takip artefaktı içermeyen uygun parafin bloklar, immunohistokimyasal incelemede kullanılmak amacı ile kesit almak için seçildi.

3.2. Metod

3.2.1. İmmünohistokimya

Hastalara ait yeterli tümöral doku içeren ve doku takip artefaktı içermeyen uygun parafin bloklar, immunohistokimyasal incelemede kullanılmak amacı ile kesit almak için seçildi. Her parafin bloktan elde edilen 4 mikron kalınlığındaki kesitler, poly-l-lisine kaplı lam üzerine alındı. Lamalar ilk olarak 37°C'de, 15 dakika etüvde bekletildi. Sonrasında ise CD47 monoklonal antikoru (Santa Cruz- Anti CD47 antikoru, sc-12730 klonu, 1/50 dilüsyon) ile otomatik boyama cihazında (Ventana Bench Mark Ultra, SN:316054) immünohistokimyasal boyama işlemi yapıldı. Boyanan tüm kesitler Olympus BX46 ışık mikroskobu altında, boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından 2 farklı patolog tarafından değerlendirildi.

3.2.2. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal olarak CD47 ekspresyonu değerlendirmesinde; preparatlar, tümör hücrelerindeki ekspresyon yaygınlığı ve ekspresyon şiddeti açısından değerlendirildi. Membranöz ve stoplazmik ekspresyon pozitif olarak kabul edildi. Endotel hücreleri iç kontrol, akut lenfoblastik /myeloid lösemi ve ürotelyal karsinom olguları dış kontrol olarak alındı. Literatürde yapılmış CD47 çalışmaları örnek alınarak, ekspresyon derecesi ve yoğunluğu değerlendirildi. Hiç ekspresyon olmaması negatif (0=0), %10'dan az hücrede ekspresyon varlığı 1+(1+=<%10), %10-25 arası hücrede ekspresyon varlığı 2+ (2+= %10-25), %26-50 arası hücrede ekspresyon varlığı 3+ (3+= %26-50) ve %50'den fazla hücrede ekspresyon varlığı ise 4+ (4+= >%50) olarak değerlendirildi. Tümör dokusundaki ekspresyon şiddeti ise 0-3 arasında skorlandı. Buna göre; ekspresyon olmaması 0, zayıf şiddette ekspresyon 1+, orta şiddette ekspresyon 2+ ve güçlü ekspresyon ise 3+ olarak yorumlandı. Bu 2 parametrenin (ekspresyon yaygınlığı ve şiddeti) çarpımından, her bir olgu için h skoru elde edildi. H skoru <6 ise düşük, ≥ 6 ise yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi.

3.2.3. İstatiksel incelemeler

Tanıtıcı istatistikler, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kikare testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS Windows 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Toplam 186 hastanın alt tiplere göre dağılımı şu şekilde idi; 37 tane berrak hücreli BHK, 30 tane kromofob BHK, 30 tane papiller tip 1 BHK, 29 tane papiller tip 2 BHK, 34 tanesi de sınıflandırılmayan BHK ve 26 tane onkositom.

Berrak hücreli BHK olgularında, hastaların 23 tanesi erkek, 14 tanesi kadındı. Erkek/kadın=1,6 idi. Hastaların genel yaş ortalaması 57,4 olup erkek hastaların yaş ortalaması 53,1, kadın hastaların yaş ortalaması ise 60,1 idi. Hastaların 10 tanesi Fuhrman grade 1, 13 tanesi Fuhrman grade 2 ve 14 tanesi de Fuhrman grade 3 hasta idi. Hastalar patolojik tümör evrelerine göre sınıflandırıldığında ise 12 hasta T1, 13 hasta T2, 11 hasta T3 ve 1 hasta da T4 evresinde idi. Hastaların 8 tanesinde kapsül invazyonu, 4 tanesinde lenfovasküler invazyon, 1 tanesinde renal ven invazyonu, 12 tanesinde de uzak organ metastazı tespit edildi. Berrak hücreli BHK olgularımızın 19 tanesi ise, takiplerinde 5 yıldan daha az süre içinde hayatını kaybeden hastalar idi.

Kromofob BHK hasta grubunun 17 tanesi erkek, 13 tanesi kadın hasta olup erkek/kadın oranı 1,3'tür. Erkek hastaların yaş ortalaması 58,2, kadın hastaların ise 53,2'dir. 11 hasta T1, 16 hasta T2 ve 3 hasta da T3 evresine sahip idi. Hastaların 3 tanesinde lenfovasküler invazyon, 6 tanesinde kapsül invazyonu saptandı. Uzak organ metastazına dair net veriler elde edilemedi. Kromofob BHK olgularımızın 6 tanesi ise, takiplerinde 5 yıldan daha az süre içinde hayatını kaybeden hastalar idi.

Papiller tip 1 BHK hasta grubunun 29 tanesi erkek, 1 tanesi kadın hasta idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 60,7, kadınların ise 75'tir. Hastaların 20 tanesi T1, 7 tanesi T2, 2 tanesi T3 ve 1 tanesi T4 patolojik evresine sahip hasta idi. 10 hastada kapsül invazyonu saptanmış olup lenfovasküler invazyon, uzak organ metastazı ve 5 yıllık takiplerinde hayatını kaybeden hastaya rastlanmadı.

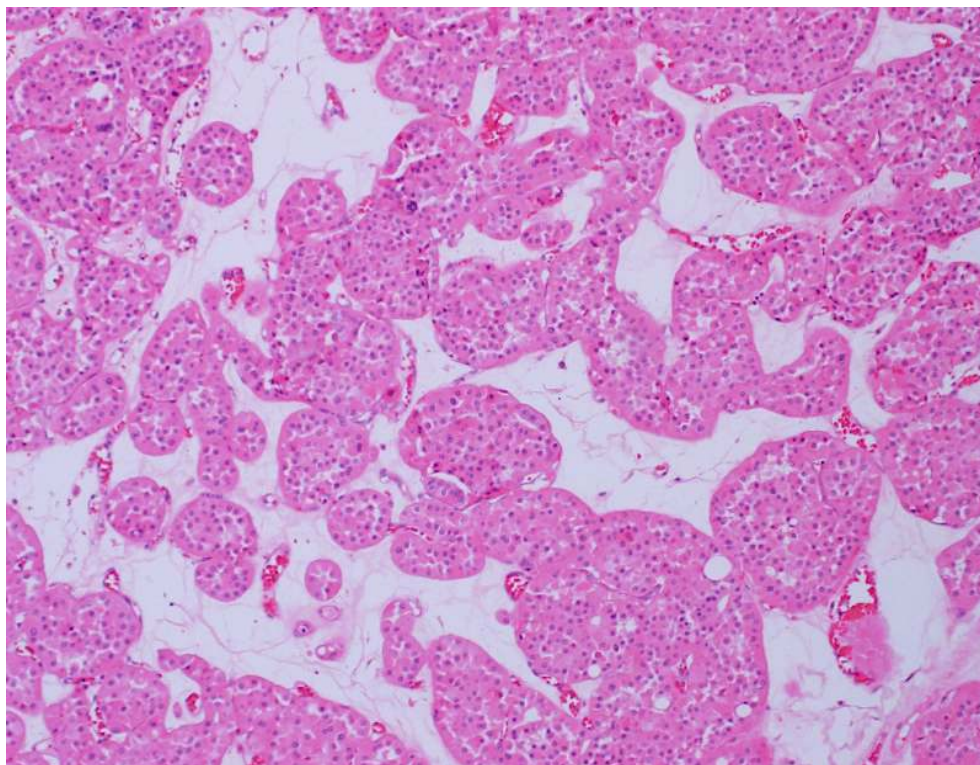
Papiller tip 2 HBK hasta grubunun 25 tanesi erkek, 4 tanesi kadın olup erkek/kadın oranı=6,25'tir. Erkek hastaların yaş ortalaması 60,2, kadın hastaların ise 59,5'tur. Hastaların 13 tanesi T1, 13 tanesi T2, 1 tanesi T3 ve 2 tanesi T4 patolojik evresine sahip

hasta idi. Hastaların 4 tanesinde lenfovasküler invazyon, 8 tanesinde kapsül invazyonu, 3 tanesinde ise uzak organ metastazı tespit edildi. Papiller tip 2 BHK olgularımızın 12 tanesi ise, takiplerinde 5 yıldan daha az süre içinde hayatını kaybeden hastalar idi.

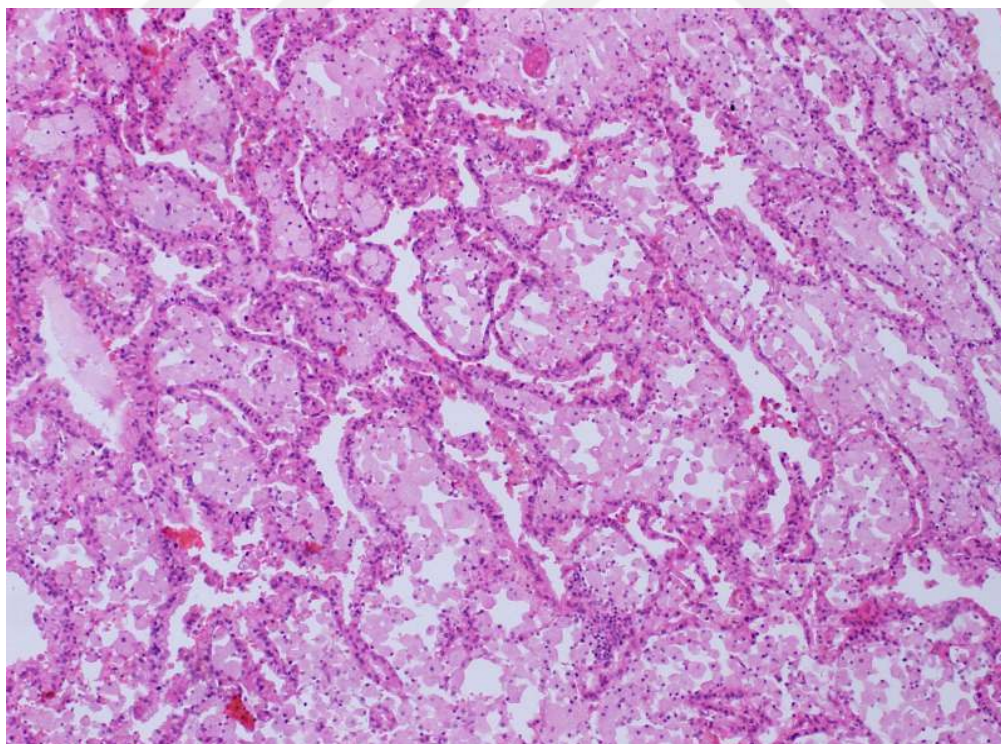
Onkositom hasta grubunun 17 tanesi erkek, 9 tanesi kadın olup erkek/kadın oranı=1,8'dir. Erkek hastaların yaş ortalaması 59,1, kadın hastaların ise 62,4'tür. Hastaların 24 tanesi T1, 2 tanesi T2 evresinde olup T3 ve T4 evresine sahip hasta saptanmadı. 1 hastada kapsül invazyonu tespit edilmiş olup lenfovasküler invazyon, uzak organ metastazı ve hastalığa bağlı ölüm meydana gelen hasta tespit edilmedi.

Sınıflandırılmayan BHK hasta grubunun 20 tanesi erkek, 14 tanesi kadın olup erkek/kadın oranı=1,4'tür. Erkek hastaların yaş ortalaması 61,8, kadın hastaların ise 46,6'dır. Hastaların 11 tanesi T1, 15 tanesi T2, 5 tanesi T3 ve 3 tanesi T4 patolojik evresine sahip hasta idi. Hastaların 10 tanesinde kapsül invazyonu, 16 tanesinde ise uzak organ metastazı tespit edildi. Sınıflandırılmayan BHK olgularımızın 17 tanesi ise, takiplerinde 5 yıldan daha az süre içinde hayatını kaybeden hastalar idi.

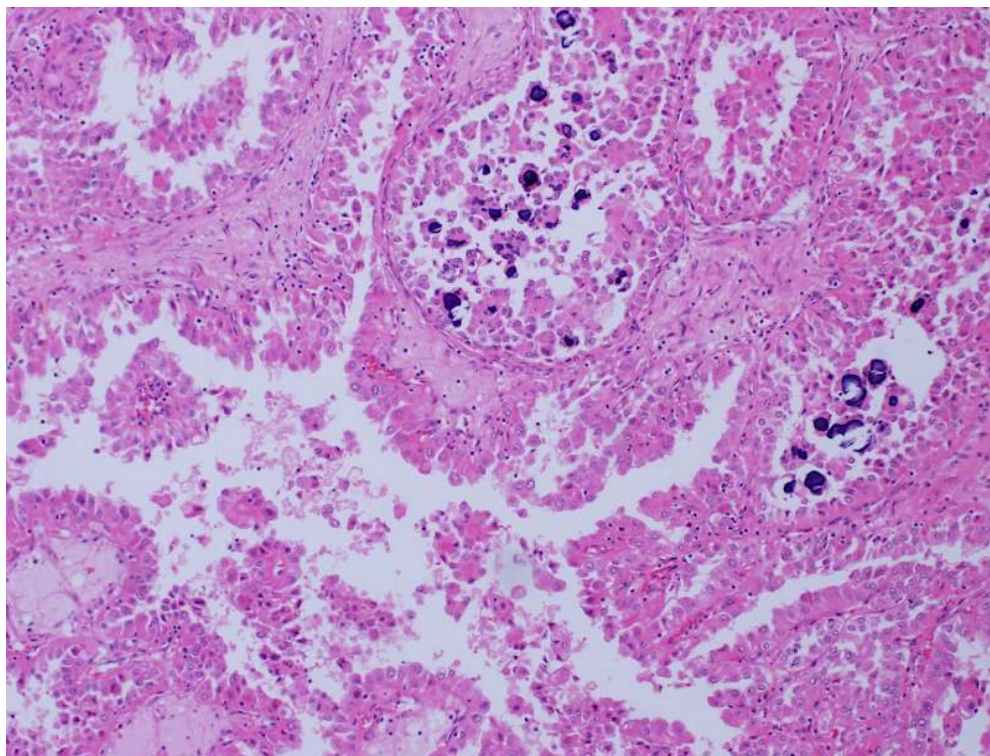
Toplam 186 olgunun 54 (%29) tanesinde zayıf, 3 (%1,6) tanesinde ise güçlü ekspresyon saptanırken, 129 (%69,4) tanesinde boyanma izlenmedi. Güçlü boyanma izlenen olguların 1 tanesi papiller tip 2, 1 tanesi kromofob ve 1 tanesi de sınıflandırılmayan BHK grubuna ait idi.



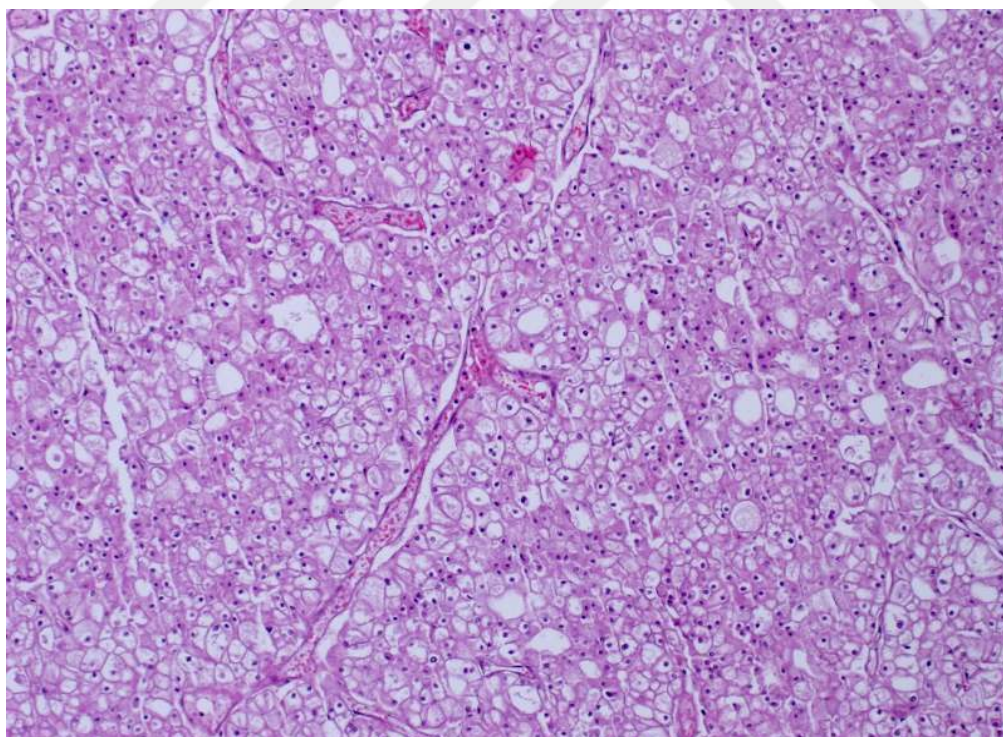
Resim 4.1. Onkositom, H&Ex100



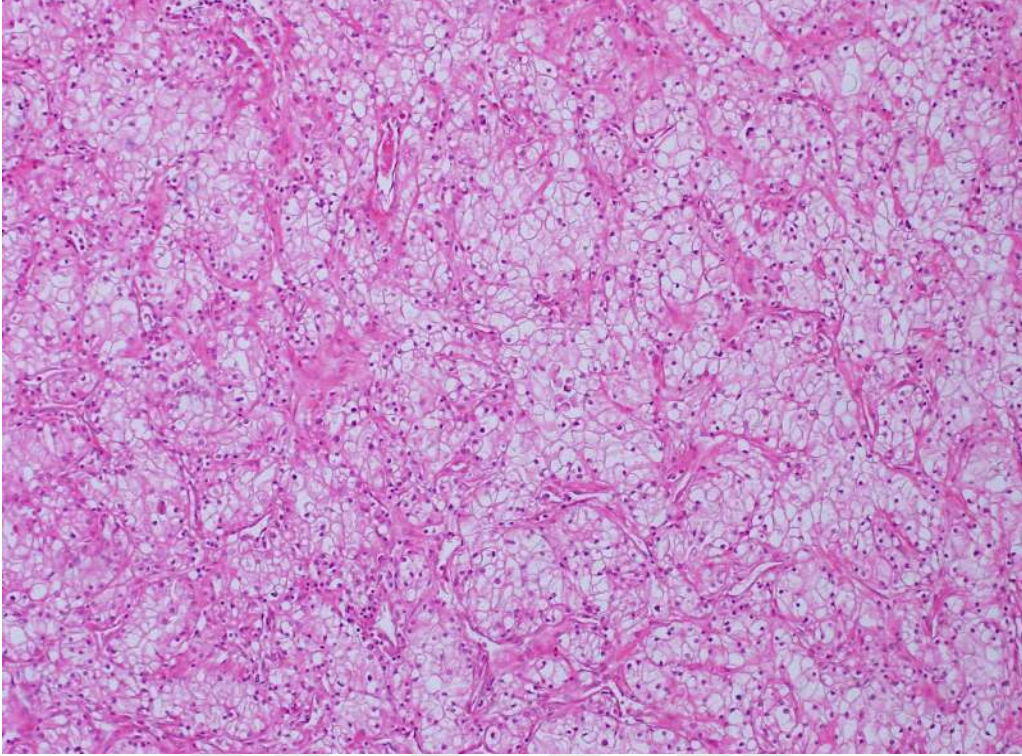
Resim 4.2. Papiller tip 1 BHK, H&Ex100



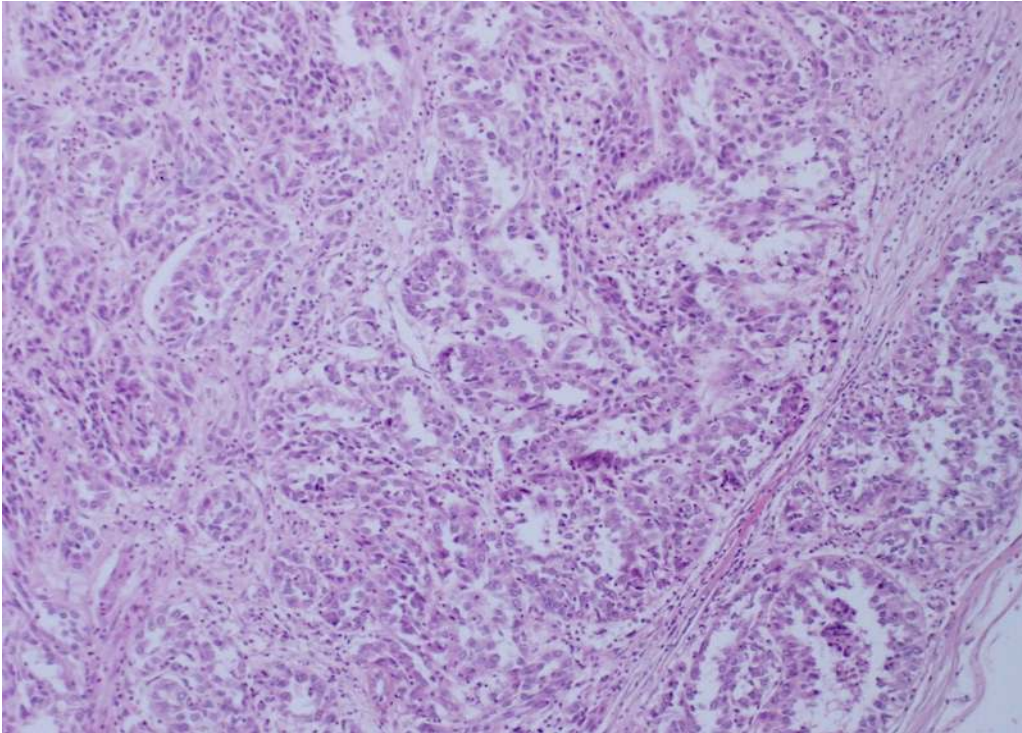
Resim 4.3. Papiller tip 2 BHK, H&Ex200



Resim 4.4. Kromofob BHK, H&Ex200



Resim 4.5. Berrak Hücreli BHK, H&Ex100



Resim 4.6. Sınıflandırılmayan BHK, H&Ex100

Berrak hücreli BHK olgularının hiçbirinde güçlü ekspresyon saptanmazken, 3 tanesinde zayıf ekspresyon izlendi. 34 olguda ise ekspresyon görülmedi.

Onkositom grubundaki hastaların hiçbirinde güçlü ekspresyon izlenmezken, 5 tanesinde zayıf ekspresyon izlendi. 21 tanesinde ise ekspresyon saptanmadı.

Kromofob BHK karsinom olgularının 1 tanesinde güçlü, 23 tanesinde zayıf ekspresyon izlendi. 6 tanesinde ise ekspresyon saptanmadı.

Papiller tip 1 BHK olgularının hiçbirinde boyanma saptanmadı.

Papiller tip 2 BHK olgularının 1 tanesinde güçlü, 6 tanesinde zayıf ekspresyon saptandı. 22 olguda ise boyanma izlenmedi.

Sınıflandırılmayan BHK olgularının 1 tanesinde güçlü, 17 tanesinde zayıf ekspresyon saptandı. 16 tanesinde ise boyanma izlenmedi.

CD47 ekspresyonu ile patolojik tümör evresi arasındaki ilişki kıyaslandığında; onkositom grubundaki olguların 24 tanesi T1, 2 tanesi T2 evre hasta idi. Bu grupta T3 ve T4 evre hasta mevcut değildi. Papiller tip 1 BHK grubundaki hastaların ise hiçbirinde CD47 ile boyanma saptanmadı. Bu yüzden, CD47 boyanması patolojik tümör evresi açısından bu 2 grupta karşılaştırma yapılamadı. Diğer BHK alt grupları arasında ise; CD47 boyanması ile patolojik tümör evresi arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 2.6. BHK alt türlerine göre hasta gruplarının dağılımı

Değişkenler	Hasta Grupları					
	Berrak Hücr. BHK	Kromofob BHK	Papiller Tip 1 BHK	Papiller Tip 2 BHK	Onkositom	Sınıflandırılmayan BHK
Yaş ortalaması						
Kadın	60,1	53,2	75	59,5	62,4	46,6
Erkek	53,1	58,2	60,7	60,2	59,1	61,8
Cinsiyet						
Kadın	14 (%38)	13 (%43)	1 (%3)	4 (%14)	9 (%35)	14 (%41)
Erkek	23 (%62)	17 (%57)	29 (%97)	25 (%86)	17 (%65)	20 (%59)
T Evresi						
T1	12	11	20	13	24	11
T2	13	16	7	13	2	15
T3	11	3	2	1	0	5
T4	1	0	1	2	0	3
Kapsül invazyonu						
Var	8	6	10	8	1	10
Yok	29	24	20	21	25	24
Lenfovasküler invazyon						
Var	4	3	0	4	0	0
Yok	33	27	30	25	26	34
Uzak organ metastazı						
Var	12	6	0	3	0	16
Yok	25	24	30	26	26	18
5 yıllık survey						
Ex	19	6	0	12	0	17
Yaşıyor	18	24	30	17	26	17

Tablo 2.7. BHK alt türlerinde boyanma oranlarına göre olguların dağılımı

Hasta Grupları							P değeri
CD47 Ekspresyonu	Berrak Hücreli BHK	Kromofob BHK	Papiller tip 1 BHK	Papiller tip 2 BHK	Onkositom	Sınıflandırılmayan BHK	
Negatif	34 (%92)	6 (%20)	30 (%100)	22 (%76)	21 (%81)	16 (%47)	0.001
Zayıf	3 (%8)	23 (%77)	0	6 (%21)	5 (%19)	17 (%50)	
Güçlü	0	1 (%3)	0	1 (%3)	0	1 (%3)	

CD47 ekspresyonunda genel olarak gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,001).

Kromofob BHK ve sınıflandırılmayan BHK olgularında CD47 ekspresyonu, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Kromofob BHK ve sınıflandırılmayan BHK olguları arasında CD47 pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,024).

Tablo 2.8. Boyanma yaygınlığı ve şiddetine göre olguların dağılımı

	Boyanma Şiddeti				Boyanma Yaygınlığı					Pozitivite Sayısı
	Negatif (0)	Zayıf (1+)	Orta (2+)	Şiddetli (3+)	0	1+ (<%10)	2+ (%10-25)	3+ (%26-50)	4+ (>%50)	
Berrak Hücreli BHK	34	3	0	0	34	3	0	0	0	3
Kromofob BHK	6	23	1	0	6	4	5	10	5	24
Papiller Tip1 BHK	30	0	0	0	30	0	0	0	0	0
Papiller Tip2 BHK	22	6	1	0	22	1	3	3	0	7
Onkositom	21	5	0	0	21	1	2	1	1	5
Sınıflandırılmayan BHK	16	17	1	0	16	3	6	4	5	18

CD47 ile ekspresyon saptanan 24 adet kromofob BHK olgusunun 3 tanesinde lenfovasküler invazyon tespit edilirken, berrak hücreli BHK ve papiller tip 2 BHK olgularının hiçbirinde boyanma izlenmedi. Lenfovasküler invazyon ile CD47 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,245$)

Tablo 2.9. CD47 boyanması ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

		Kromofob BHK		Berrak Hücreli BHK		Sınıflandırılmayan BHK		P Değeri
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0,245
Lenfovasküler invazyon	VAR	3	12,5	0	0,0	0	0,0	
	YOK	21	87,5	3	100,0	18	100,0	

Çalışmamızda CD47 ile boyanma izlenen; 24 tane kromofob BHK olgusunun 6 tanesinin, 7 tane papiller tip 2 BHK karsinom olgusunun 5 tanesinin, 3 tane berrak hücreli BHK olgusunun tamamın ve 18 tane sınıflandırılmayan BHK olgusunun 14 tanesinin takiplerinde, 5 yıldan kısa sürede hayatını kaybettiği saptandı. CD47'nin ekspresyon oranı ile hayatta kalma süresi arasında, sınıflandırılmayan BHK olgularında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$)

CD47 ekspresyonu ile kapsül invazyonu ilişkisini değerlendirdiğimizde; sınıflandırılmayan BHK olgularında CD47 ekspresyonu ile kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 2.10.CD47 boyanması ile hayatta kalma süresi arasındaki ilişki

BHK Grupları				POZİTİVİTE				
				VAR		YOK		P değeri
				Sayı	%	Sayı	%	
	Kromofob BHK	EX	VAR	6	25,0	0	0,0	0,171
			YOK	18	75,0	6	100,0	
	Berrak Hücreli BHK	EX	VAR	3	100,0	16	47,1	0,079
			YOK	0	0,0	18	52,9	
	Sınıflandırılmayan BHK	EX	VAR	14	77,8	3	18,8	0,001*
			YOK	4	22,2	13	81,3	
	Papiller tip 2 BHK	EX	VAR	5	71,4	7	31,8	0,064
			YOK	2	28,6	15	68,2	

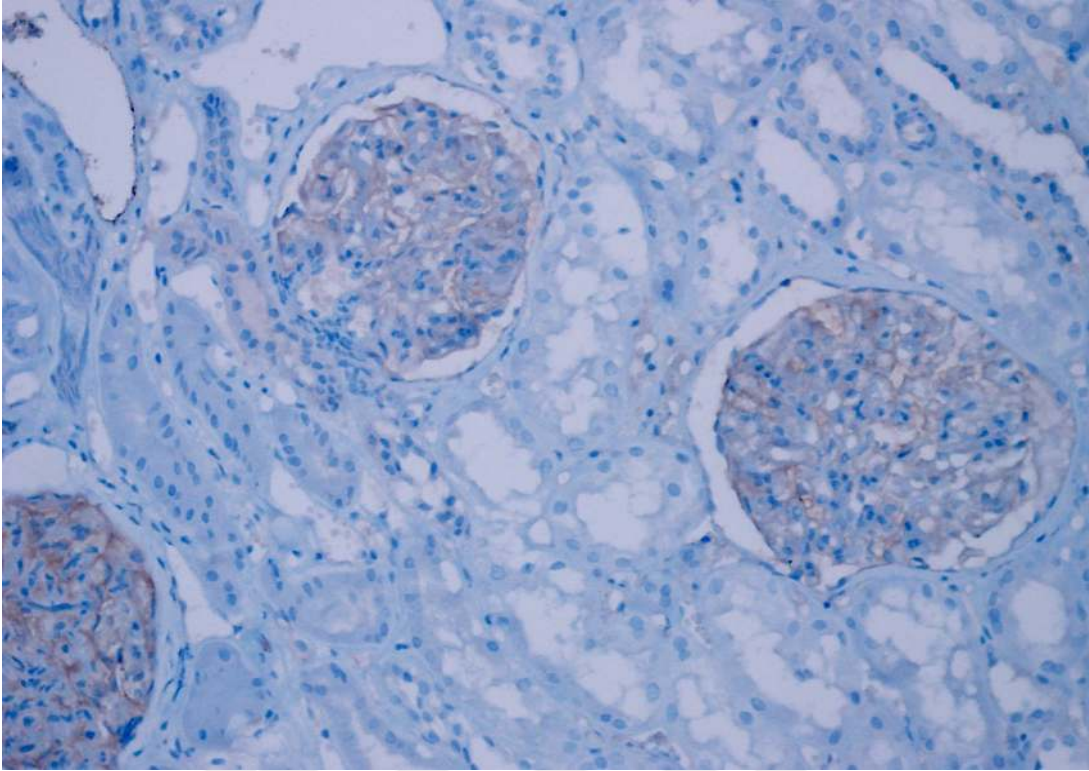
Çalışmamızda; CD 47 ile boyanma izlenen 24 kromofob BHK hastasının 6 tanesinde, 7 papiller tip 2 BHK hastasının 1 tanesinde, 3 berrak hücreli BHK hastasının 2 tanesinde ve 18 sınıflandırılmayan BHK olgusunun 16 tanesinde metastaz tespit edildi. CD47 ekspresyonu ile metastaz arasında; sınıflandırılmayan BHK olgularında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.001$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 2.11. CD47 boyanması ile metastaz arasındaki ilişki

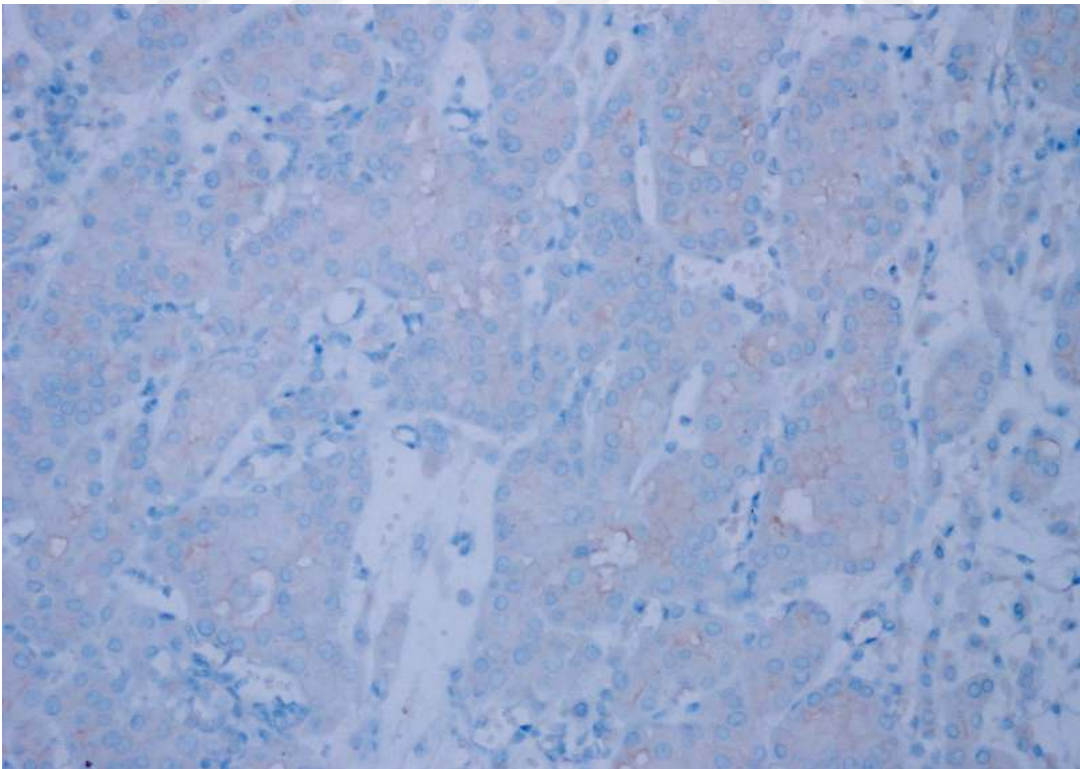
BHK Grupları				POZİTİVİTE				
				VAR		YOK		P değeri
				Sayı	%	Sayı	%	P
Kromofob BHK	METASTAZ	VAR	6	25,0	0	0,0	0,171	
		YOK	18	75,0	6	100,0		
Berrak Hücreli BHK	METASTAZ	VAR	2	66,7	11	32,4	0,231	
		YOK	1	33,3	23	67,6		
Sınıflandırılmayan BHK	METASTAZ	VAR	16	88,9	0	0,0	0,001*	
		YOK	2	11,1	16	100,0		
Papiller tip 2 BHK	METASTAZ	VAR	6	85,7	90,9	31,8	0,694	
		YOK	1	14,7	9,1	68,2		

Tablo 2.12. CD47 boyanması ile patolojik evre arasındaki ilişki

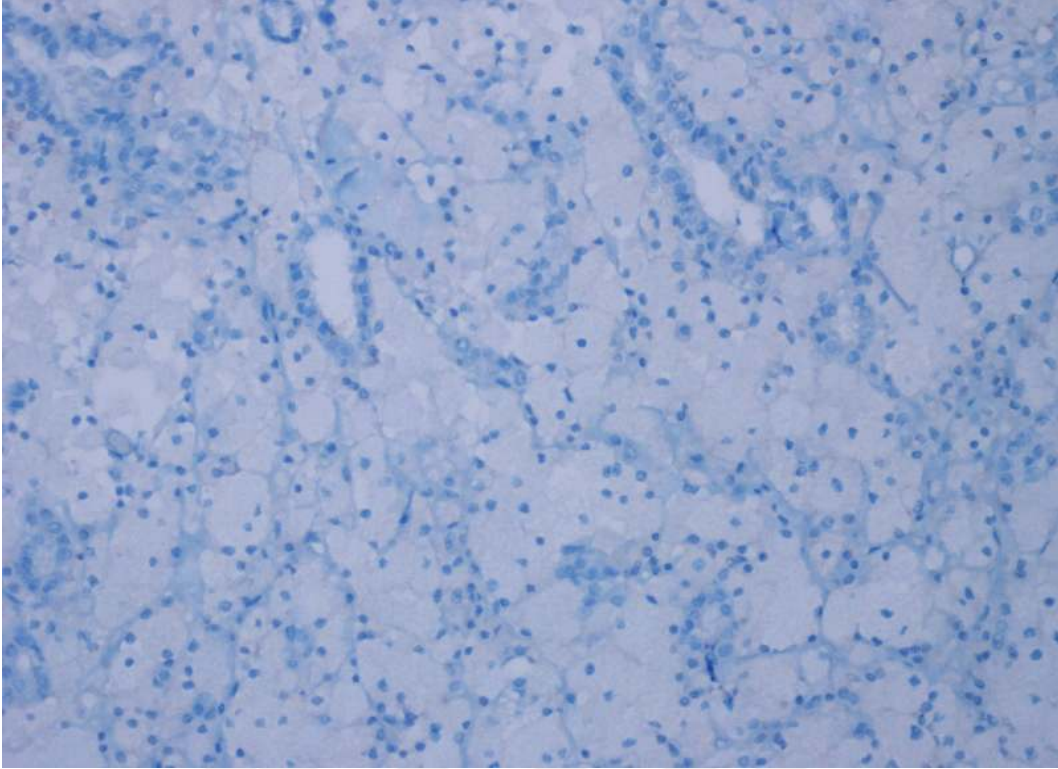
BHK Grupları				POZİTİVİTE				
				VAR		YOK		P değeri
				Sayı	%	Sayı	%	
Onkositom	EVRE	T1+T2	5	100,0	21	100,0	-	
		T3+T4	0	0,0	0	0,0		
Papiller tip 1 BHK	EVRE	T1+T2	0	0,0	27	90,0	-	
		T3+T4	0	0,0	3	10,0		
Papiller tip 2 BHK	EVRE	T1+T2	7	100,0	19	86,4	0,302	
		T3+T4	0	0,0	3	13,6		
Kromofob BHK	EVRE	T1+T2	22	91,7	5	83,3	0,543	
		T3+T4	2	8,3	1	16,7		
Berrak Hücreli BHK	EVRE	T1+T2	2	66,7	23	67,6	0,972	
	EVRE	T3+T4	1	33,3	11	32,4		
Sınıflandırılmayan BHK	EVRE	T1+T2	12	66,7	14	87,5	0,153	
	EVRE	T3+T4	6	33,3	2	12,5		



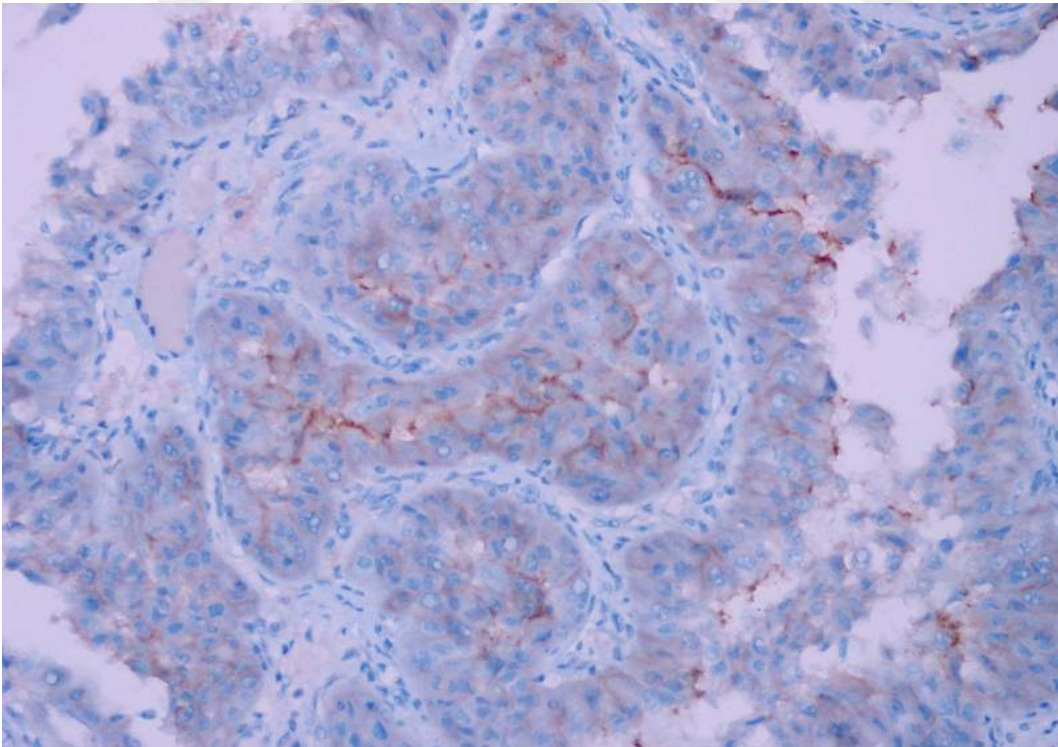
Resim 4.7. CD47 ile glomerül endotelinde pozitif boyanma (x100)



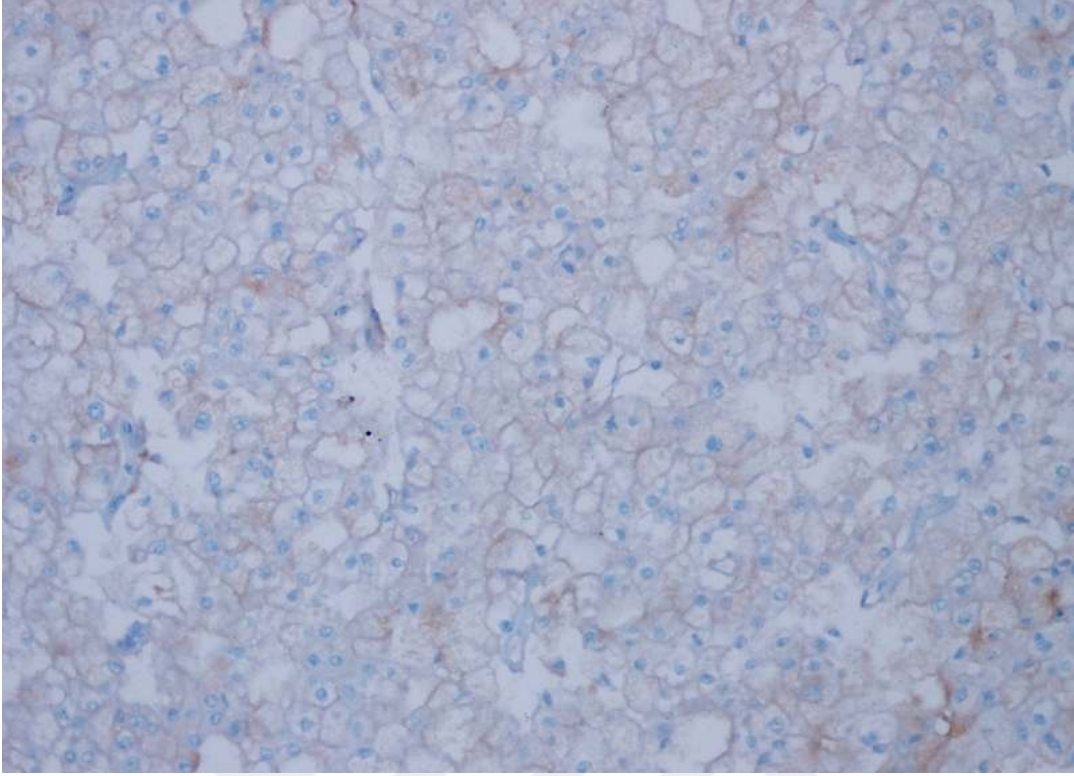
Resim 4.8. Onkositomda zayıf şiddette, 2+ (%10-25 yaygınlıkta) ekspresyon, (CD47, x200).



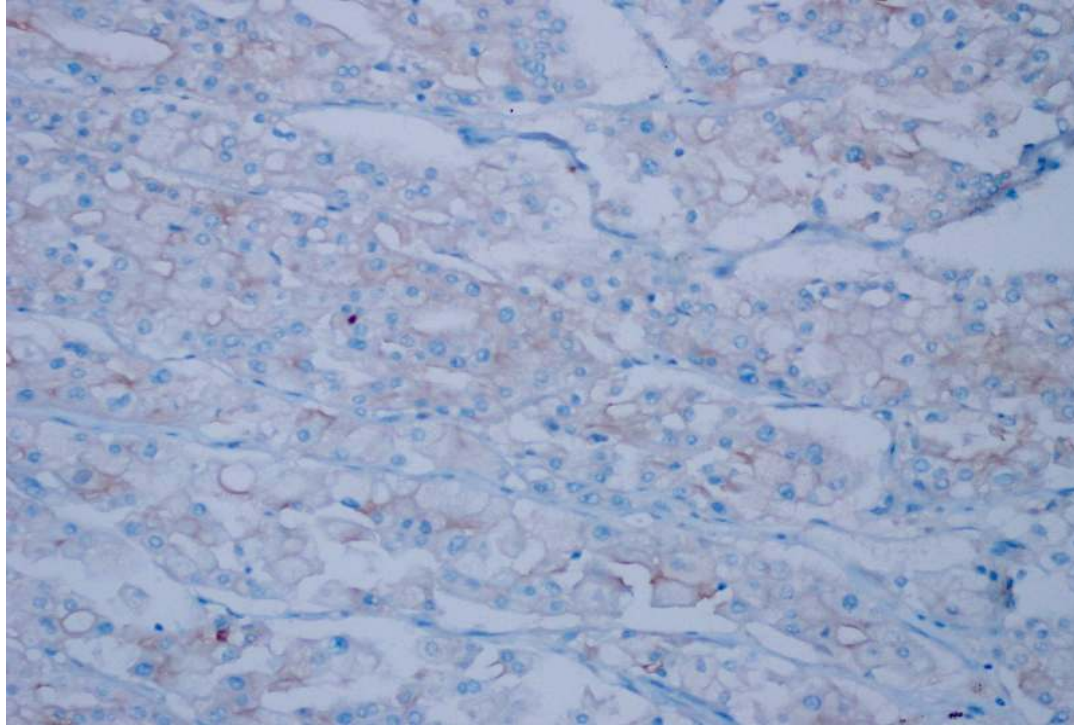
Resim 4.9. Papiller tip 1 BHK'da C47 ile negatif ekspresyon, (x200).



Resim 4.10. Papiller tip 2 BHK'da orta şiddette, 2+ (%10-25 yaygınlıkta) ekspresyon, (CD47, x200).



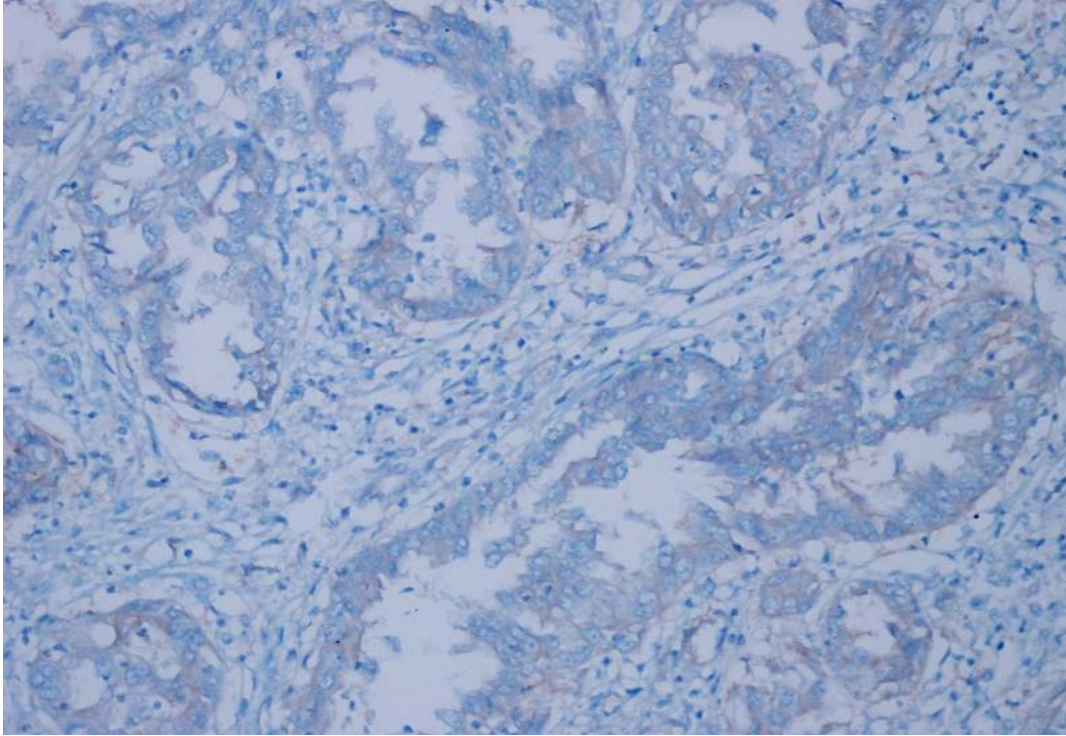
Resim 4.11. Kromofob BHK'da zayıf şiddette, 4+ (>%50 yaygınlıkta) ekspresyon, (CD47 x200).



Resim 4.12. Berrak Hücreli BHK'da zayıf şiddette, 1+ (<%10 yaygınlıkta) ekspresyon, (CD47 x200).



Resim 4.13. Sınıflandırılmayan BHK'da zayıf şiddette, 3+ (%26-50 yaygınlıkta) ekspresyon, (CD47 x200).



Resim 4.14. Sınıflandırılmayan BHK'da zayıf şiddette, 2+ (%10-25 yaygınlıkta) ekspresyon, (CD47 x200).

5. TARTIŞMA

İntegrin ilişkili protein (IAP) olarak da bilinen ve bir hücre yüzey protein olan CD47, immunoglobulin ailesinin bir üyesidir (11,12). CD47 ve Sinyal düzenleyici protein α (SIRPa), birbirleriyle etkileşime giren ve bir hücre-hücre iletişim sistemi oluşturan transmembran proteinlerdir. SIRPa, özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler gibi myeloid hücrelerde de bol miktarda bulunurken, CD47 tüm hematopoetik hücrelerin ve diğer birçok hücre tipinin plazma membranında normalde bulunur (186).

CD47-SIRPa kompleksinin makrofajlara bağlanması, makrofaj aktivasyonu ve fagositozunu negatif olarak düzenleyen ve makrofajların bu fonksiyonlarını inhibe eden bir sinyal oluşturur (187). Ayrıca CD47, $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ integrin ailesi üyeleri ile birlikte, heterotrimerik G-protein sinyalini başlatır. Böylece CD47, hücre hareketini, lökosit adezyonunu, hücre göçünü ve fagositozu modüle eder (188).

CD47; immün sistem aktivasyonu, hücre göçü ve nöronal gelişim gibi bir çok hücrel süreçte önemli rol oynamaktadır (13-17). Normalde hücreler, CD47 proteinini makrofajlara karşı “beni yeme” şeklinde bir sinyal olarak kullanır. Yaşlanmış veya apoptotik hücrelerde CD47 ekspresyonunun kaybı, bu hücrelerin fagositozu ile sonuçlanır (18-21).

CD47 proteinini; akut ve kronik myeloid lösemi, non Hodgkin lenfomalar, multiple myelom, leiomyosarkom, glioblastoma, mesane, over, prostat, meme ve kolon kansinomu gibi birçok kanser türünde yüksek oranda eksprese olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; artmış CD47 ekspresyonunun, tümör hücrelerinin artmış antifagositik potansiyeli ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulundu (22-28).

Biz de bu çalışmamızda; renal hücreli karsinom olgularında CD47 ekspresyonunun prognostik parametreler (tümör tipi, tümör çapı, histolojik derece, patolojik evre, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve metastaz varlığı) ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Yetişkinlerde görülen BHK, böbrek kökenli malignitelerin her iki cinsinde de %85’ ini oluşturmaktadır. Bütün neoplaziler göz önüne alındığında, erkeklerde 12. ve

kadınlarda 17. sıklıkta görülür. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde en sık 16. neden olup mortalite oranı her yıl yaklaşık %1,5-5,9 oranında artmaktadır (54).

Çalışmamıza; 37 tane berrak hücreli BHK, 30 tane kromofob BHK, 30 tane papiller tip 1 BHK, 29 tane papiller tip 2 BHK, 26 tane onkositom ve 34 tanesi de sınıflandırılmayan BHK olmak üzere toplam 186 olgu dahil ettik. Çalışmamız, CD47 ekspresyonunun BHK'larda değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Literatürde solid tümörler yanı sıra, prekanseröz ve invaziv karsinomlarda da CD47 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Xiaoying ve ark (189), oral skuamöz hücreli karsinom olguları ile normal oral mukoza ve düşük riskli oral lökoplaki olgularındaki CD47 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada; karsinom olgularında belirgin artmış CD47 ekspresyonu saptadılar.

Akel ve ark (190), primer kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve prekürsör lezyonlarında CD 47 ekspresyonunu araştırdılar. Aktinik keratoz (AK), keratoakantom ve in situ SCC'ye (İSSCC) göre SCC'de belirgin şekilde artmış CD 47 ekspresyonu tesbit ettiler. AK-İSSCC-SCC spektrumu boyunca giderek artan CD47 ekspresyonu, in situ bir malignitenin aşikar invaziv karsinoma ilerlemesinde CD47 ekspresyonunun etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Edris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; CD47'nin, leiomyosarkom tümör hücrelerinde, leiomyomlardan daha yüksek seviyelerde eksprese olduğunu ve in vitro ortamda anti-CD47 monoklonal antikorlarının, leiomyosarkom hücrelerinde makrofaj aracılı fagositozu arttırdığını gösterdiler. (22)

Onkositom dışında belirgin malign davranış sergileyen BHK olgularından oluşan serimizde; 186 olgunun 57 (%30.6) tanesinde CD47 ile ekspresyon saptanırken, 129 (%69,4) tanesinde ekspresyon izlenmedi. Pozitif ekspresyon gösteren olguların 24 (%80) tanesi kromofob BHK , 18 (%53) tanesi sınıflandırılmayan BHK, 7 (%24) tanesi papiller tip 2 BHK, 5 (%19) tanesi onkositom, 3 (%8) tanesi berrak hücreli BHK idi. Papiller tip 1 BHK olgularında ise ekspresyon saptanmadı (Tablo 2.7.).

Çalışmamızda; kromofob BHK ve sınıflandırılmayan BHK olgularında CD47 ekspresyonu, diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$). Kromofob BHK ve sınıflandırılmayan BHK olguları arasında, CD47 pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,024$).

Böbrek onkositomu, tüm böbrek tümörlerin yaklaşık %5-9'unu oluşturur. Onkositomlarda böbrek dışına ve böbrek çevresi yağ dokuya uzanım, hatta nadir olgularda böbrek ven invazyonu saptanabilir (133). Çalışmamızda; onkositom olgularında, çok yüksek oranda olmasa da CD47 ekspresyonunun saptandı. Bu bulgu, böbrek tümörlerinin farklı histolojik alt tiplerinde CD47 ekspresyonunun olabileceğinin göstergesidir.

Papiller BHK, BHK varyantlarından en sık görülen ikinci tiptir. Papiller tip BHK, prognoz açısından da diğer BHK' lardan daha iyi bir prognoza sahiptir. Papiller tip BHK'lar, kendi içinde tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Papiller tip 2'nin prognozu, Tip 1'e göre daha kötüdür (191). Çalışmamızda; papiller tip 1 BHK olgularında boyanma izlenmezken, tip 2 de artmış CD47 ekspresyonu saptadık (Tablo 2.7.). Her iki tip arasında kıyaslanma yapıldığında; CD47 nin papiller tip 2 BHK da artan ekspresyonu, CD47 ekspresyonunun prognozla ilişkili bir parametre olduğunu desteklemektedir.

Kromofob BHKlar, bütün BHK' ların %5' ini oluşturmaktadır. Kromofob BHK, berrak hücreli BHK ile kıyaslandığında daha iyi seyreder (84). Çalışmamızda; en yüksek oranda CD47 ekspresyonu, kromofob BHK'da tespit edildi. Bu bulgu, CD47 ekspresyonu ile prognoz ilişkisini desteklememektedir.

Sınıflandırılmayan BHK'lar; 2016 DSÖ sınıflamasında yer alan, BHK alt tiplerinden herhangi birine uymayan olguları kapsamaktadır. Tüm böbrek tümörlerinin %5'den daha azını oluştururlar. Mortalite oranı, berrak hücreli BHK'dan 1.7 kat daha fazladır (135). Çalışmamızda; sınıflandırılmayan BHK olgularının yarısından çoğunda CD47 ekspresyonu tespit edildi. Bu sonuç, daha düşük CD47 ekspresyonu saptanan berrak hücreli BHK olguları ile kıyaslandığında, CD47 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisini desteklemektedir. Kromofob BHK'lardaki CD47 ekspresyonu ile sınıflandırılmayan BHK olguları arasındaki CD47 ekspresyonunda ise istatistiksel

olarak anlamlı bir fark olması, CD47 ekspresyonu ile prognoz ilişkisini desteklememektedir.

Fu ve ark. (192), malign melanom hastalarında CD47 ekspresyonunu çalıştıkları araştırmalarında; ileri TNM evresine sahip hastaların (III – IV) , düşük TNM evresine (I-II evre) sahip hastalardan daha yüksek oranda CD47 ekspresyonuna sahip olduğunu gösterdiler. Zhao ve ark. (193) ise, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgularına ait tümör dokularında yaptıkları çalışmada; CD47'nin artmış ekspresyonunun, T sınıflaması, klinik evre, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu buldular.

Çalışmamızda, CD47 ekspresyonu ile patolojik tümör evresi arasındaki ilişki kıyaslandığında; onkositom grubundaki olguların 24 tanesi T1, 2 tanesi T2 evre hasta idi. Bu grupta T3 ve T4 evre hasta mevcut değildi. Papiller tip 1 BHK grubundaki hastaların ise hiç birinde CD47 ile boyanma saptanmadı. Bu yüzden, CD47 boyanması ve patolojik tümör evresi açısından bu 2 grupta karşılaştırma yapılamadı. Diğer BHK alt grupları arasında ise; CD47 boyanması ile patolojik tümör evresi arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bacceli ve ark.(194) luminal tip meme kanserlerinde CD 47 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında; klinik metastaz belirtisi olmayan olgularda düşük CD 47 ekspresyonu saptadılar. Ayrıca aynı çalışmada, CD47'yi yüksek oranda eksprese eden hastalarda, belirgin derecede azalmış genel sağkalım ve artmış lenf nodu metastazı sıklığı buldular.

Çalışmamızda, CD47 ile ekspresyon saptanan 24 adet kromofob BHK olgusunun 3 tanesinde lenfovasküler invazyon tespit edilirken, lenfovasküler invazyonu olan berrak hücreli BHK ve papiller tip 2 BHK olgularının hiçbirinde CD47 ekspresyonu izlenmedi. Lenfovasküler invazyon ile CD47 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,245$). CD47 ekspresyonu ile kapsül invazyonu ilişkisini değerlendirdiğimizde; sınıflandırılmayan BHK olgularında CD47 ekspresyonu ile kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sudo ve ark (195) yaptıkları çalışmada; mide karsinomlu hastalarda, primer tümördeki CD47 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemediler. Yoshida ve ark (196), immünohistokimyasal olarak CD47 eksprese eden gastrik kanserli hastaların sağkalım oranlarının, CD47 negatif gastrik kanserli hastalara göre anlamlı derecede daha kötü olduğunu bildirdiler. Yapılan başka bir çalışmada; CD47 ekspresyonu yüksek düzeyde olan meme kanserli hastaların prognozunun, CD47 ekspresyonu düşük olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (197). Li ve ark.(198) yaptıkları çalışmada; CD47'nin yüksek dereceli seröz over karsinom hastalarında aşırı eksprese edildiğini ve bu yüksek CD47 ekspresyonunun, kötü prognoz ile korele olduğunu buldular. Wang ve ark (199) ise yaptıkları çalışmada; CD47 ekspresyonunun, overyan berrak hücreli karsinomlarda anlamlı derecede yüksek olup bu güçlü ekspresyonun ileri evre, kemoterapötiklere direnç ve azalmış prognoz ile korele olduğunu tespit ettiler.

Çalışmamızda CD47 ile boyanma izlenen; 24 tane kromofob BHK olgusunun 6 tanesinin, 7 tane papiller tip 2 BHK olgusunun 5 tanesinin, 3 tane berrak hücreli BHK olgusunun tamamının ve 18 tane sınıflandırılmayan BHK olgusunun 14 tanesinin takiplerinde, 5 yıldan kısa sürede hayatını kaybettiği saptandı. CD47'nin ekspresyon oranı ile hayatta kalma süresi arasında, sınıflandırılmayan BHK olgularında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$)

CD47, tümör metastazı ile de ilişkilidir. Osteoklastların aktivasyonu, tümör hücrelerinin kemiğe metastaz yapma sürecini başlatan bir etken olarak düşünülebilir (200-203). Son çalışmalar, SIRP-1 / CD47 etkileşiminin, osteoklast oluşumu sürecinde önemli rolü olan makrofaj füzyonuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (204,205). Dahası, osteoklastların oluşumu, Nitrik Oksit (NO) konsantrasyonundan etkilenir. Düşük NO seviyeleri osteoklast oluşumunu uyarırken, yüksek NO seviyeleri ise bunu engeller. Bir çalışmada; CD47'nin, NO sinyali modüle ederek osteoklastları düzenleyebileceği ortaya konulmuştur (206).

Bacceli ve ark. (194) meme karsinomlarında yaptıkları çalışmalarında; CD47'nin metastatik olmayan tümörlerde nadiren eksprese edildiğini, metastaz olan tüm olgularda ise CD 47'nin yüksek oranda eksprese edildiğini buldular.

Çalışmamamızda; CD 47 ile boyanma izlenen 24 kromofob BHK hastasının 6 tanesinde, 7 papiller tip 2 BHK hastasının 1 tanesinde, 3 berrak hücreli BHK hastasının 2 tanesinde ve 18 sınıflandırılmayan BHK olgusunun 16 tanesinde metastaz tespit edildi. CD47 ekspresyonu ile metastaz arasında; sınıflandırılmayan BHK olgularında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.001$). Diğer gruplarda ise, CD47 ekspresyonu ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

CD47, immün kontrol noktası ve kanser immünoterapisi için potansiyel olarak etkili ve yaygın olarak uygulanabilir bir hedefi temsil etmektedir. Bu nedenle, CD47-SIRPa kanser sinyal yolağını spesifik olarak inhibe eden bir dizi inhibitör geliştirilmiştir. CD47-SIRPa kanser sinyal yolağını inhibe eden bu ajanların kullanımının, tümör hücrelerinin fagositozuna ve eliminasyonuna yol açtığı gösterildi. CD47 bu yönüyle, kanser tedavileri için hedef bir protein olarak düşünülmüştür (207). Akut lenfositik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), Hodgkin dışı lenfoma (NHL), miyelom, mesane kanseri, mide kanseri, glioblastoma, hepatoselüler karsinom, over kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu ve pankreas nöroendokrin neoplazmı (pNEN) gibi bir çok malignitede, CD47 blokajını esas alan tedavi rejimine olumlu yanıt saptanmıştır (23-28, 208-214). Bu nedenle CD47 ekspresyonunun, tedavi rejimi açısından çeşitli malign tümörlerde araştırılması gerekmektedir.

Metastatik BHK tedavisinde immünokemoterapinin rolü tartışmalı olmasına rağmen, IL-2, IFN-alfa, 5 Fluoraurasil (5FU) gibi tedavi rejimlerinin kombinasyonu ile başarılı sonuçlar yayınlanmıştır. Bu nedenle lokal ilerlemiş nonmetastatik BHK' da, komplet rezeksiyon sonrasında, adjuvan tedavi olarak IL-2, IFN-alfa, 5-FU' in kullanıldığı kombinasyon immünoterapisinin etkili olabileceği belirtilmektedir (63).

BHK' un en sık görülen metastaz yerleri; karaciğer ve akciğer olmakla birlikte tüm sistemlere yayılım olabilmektedir. Metastatik BHK kemoterapiye dirençlidir ve ortalama sağkalım 1 yıldan azdır. Metastatik BHK tedavisinin sonuçları pek umut verici olmadığından, yeni alternatifler için yoğun bir arayış mevcuttur. Metastatik BHK tedavisinde cerrahi, immünoterapi, kemoterapi, antiproliferatif tedavi, antianjiyogenik tedavi gibi çok sayıda tedavi alternatifleri kullanılmış ve kullanılmaktadır (185). Sınıflandırılmayan BHK olgularında, CD47 ekspresyonu ile metastaz arasında anlamlı

bir ilişki olması, prognozu kötü olan bu tümörde anti CD47 antikorlarının kullanımı açısından umut vaat edici olabilir.

2015 yılında yapılan bir çalışmada; CD47 blokajının, makrofaj aracılı fagositoz ile ilişkili olmasının yanı sıra, tümörlerin T-hücre aracılı immünojenik yol ile yok edilmesini de sağladığı ortaya konuldu (215). Bu nedenle CD47 ekspresyon durumunun, tedavi rejimi açısından çeşitli malign tümörlerde araştırılması gerekmektedir. Anti kanser tedavisinde CD47 - SIRPa sinyal sisteminin hedeflenmesi, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerindüzenlediği için kanser tedavisinde umut verici bir stratejidir (186). Ayrıca deneysel çalışmalarda; CD47 antikoru ile tedavi edilen CD47 + tümörlerde, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin etkinliğinin daha da arttığı gösterildi (216). Bu bilgiler ışığında; BHK olgularında da anti CD47antikorunun, tedavide bir seçenek olabileceği düşünülmüş olup bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. CD47 ekspresyonu, spesifik olmamakla birlikte, papiller tip 1 hariç çalışmaya dahil edilen böbrek hücreli karsinomların hepsinde değişik oranlarda izlenmiştir.
2. Çalışmamızda; papiller tip 1 BHK olgularında ekspresyon izlenmezken, papiller tip 2 de artmış CD47 ekspresyonu saptadık. Her iki tip arasında kıyaslanma yapıldığında; CD47 nin papiller tip 2 BHK da artan ekspresyonu, CD 47 ekspresyonunun prognozla ilişkili bir parametre olduğunu desteklemektedir.
3. Çalışmamızda; benign grubu temsil eden onkositom olgularında, çok yüksek oranda olmasa da CD47 ekspresyonu saptandı. Bu bulgu, böbrek tümörlerinin farklı histolojik alt tiplerinde CD47 ekspresyonunun olabileceğinin göstergesidir.
4. Literatürde CD47 ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda; CD47 ekspresyonunun, prognoz kötüleştikçe arttığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise CD47 ekspresyonu ile prognostik parametrelerden sadece kapsül invazyonu, uzak organ metastazı ve 5 yıllık sağkalım arasında ilişki bulunmuş olup diğer prognostik parametreler ise ekspresyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
5. Berrak hücreli BHK'larda, bu tümöre kıyasla daha iyi prognozlu olan kromofob BHK'a göre çok düşük oranda CD47 ekspresyonu saptandı. Bu bulgu, CD47 ekspresyonunun prognoz ile olan ilişkisine uymamaktadır.
6. Her ne kadar çalışma grubumuzda yer alan ve prognozu en kötü grubu temsil eden sınıflandırılmayan BHK'larda CD47 ekspresyonu anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olsa da, prognozu görece daha iyi olan kromofob BHK'larda da yüksek oranda CD47 ekspresyonu saptandı. Bu bulgu, CD47 ekspresyonunun prognoz ile olan ilişkisinde çelişki oluşturmaktadır.
7. Çalışmamız CD47 ekspresyonunun böbrek tümörlerinde araştırıldığı ilk çalışmadır. CD47 ekspresyonu ile uzak organ metastazı ve 5 yıllık sağkalım arasında ilişki tespit edilmiş olması, anti CD47 antikörlerinin BHK'larda bir tedavi modalitesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda ve CD47 antikörünün renal hücreli karsinomlardaki

ekspresyon profilini ortaya çıkarma noktasında, geniş ölçekli daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin, 1998. 48(1):6-29.
2. Cohen HT and McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2005. 353(23): 2477-90.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, 2007. 57(1):43-66.
4. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs. IARC Press: Lyon, 1987:1-42.
5. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. IARC Press: Lyon, 1999.
6. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med, 2000. 343(18):1305-11.
7. Griffiths DF, Verghese A, Golash A, Kynaston HG, Mathews PN, Hart AJ, et al. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. BJU Int, 2002. 90(1):26-31.
8. Janzen, N.K., et al., Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am, 2003. 30(4):843-52.
9. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Belledgrun AS. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Curr Urol Rep, 2005. 6(1):7-18.
10. Lane BR. and Kattan MW. Predicting outcomes in renal cell carcinoma. Curr Opin Urol, 2005. 15(5):289-97.

11. Miller YE, Daniels GL, Jones C, Palmer DK. Identification of a cell-surface antigen produced by a gene on human chromosome 3 (cen-q22) and not expressed by Rhnull cells. *Am J Hum Genet.* 1987; 41: 1061.
12. Isenberg JS, Frazier WA, Roberts DD. Thrombospondin-1: a physiological regulator of nitric oxide signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65: 728-742.
13. Gao AG, Lindberg FP, Finn MB, Blystone SD, Brown EJ, Frazier WA. Integrin-associated protein is a receptor for the C-terminal domain of thrombospondin. *J Biol Chem.* 1996;271:21-4.
14. Lindberg FP, Bullard DC, Caver TE, Gresham HD, Beaudet AL, Brown EJ. Decreased resistance to bacterial infection and granulocyte defects in IAP-deficient mice. *Science.* 1996;274:795-8.
15. Brown EJ, Frazier WA. Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends Cell Biol.* 2001;11:130-5.
16. Liu Y, Merlin D, Burst SL, Pochet M, Madara JL, Parkos CA. The role of CD47 in neutrophil transmigration. Increased rate of migration correlates with increased cell surface expression of CD47. *J Biol Chem.* 2001;276:40156-66.
17. Miyashita M, Ohnishi H, Okazawa H, Tomonaga H, Hayashi A, Fujimoto TT, Furuya N, Matozaki T. Promotion of neurite and filopodium formation by CD47: roles of integrins, Rac, and Cdc42. *Mol Biol Cell.* 2004;15:3950-63.
18. Oldenborg PA, Zheleznyak A, Fang YF, Lagenaur CF, Gresham HD, Lindberg FP. Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science.* 2000;288:2051-4.
19. Blazar BR, Lindberg FP, Ingulli E, Panoskaltsis-Mortari A, Oldenborg PA, Iizuka K, Yokoyama WM, Taylor PA. CD47 (integrin-associated protein) engagement of dendritic cell and macrophage counterreceptors is required to prevent the clearance of donor lymphohematopoietic cells. *J Exp Med.* 2001;194:541-9.
20. Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC, Janssen WJ, Starefeldt A, Murphy-Ullrich JE, Bratton DL, Oldenborg PA, Michalak M, Henson PM. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. *Cell.* 2005;123:321-34.

21. Chao MP, Weissman IL, Majeti R. The CD47-SIRP alpha pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:225-32.
22. Edris B, Weiskopf K, Volkmer AK, Volkmer JP, Willingham SB, Contreras-Trujillo H, et al. Antibody therapy targeting the CD47 protein is effective in a model of aggressive metastatic leiomyosarcoma. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2012;109:6656-61.
23. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS, Wang J, Contreras-Trujillo H, Martin R, Cohen JD, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2012;109:6662-7.
24. Rendtlew Danielsen JM, Knudsen LM, Dahl IM, Lodahl M, Rasmussen T. Dysregulation of CD47 and the ligands thrombospondin 1 and 2 in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138:756-60.
25. Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell*. 2009;138:271-85.
26. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, Pang WW, Jaiswal S, Gibbs KD, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell*. 2009;138:286-99.
27. Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, Myklebust JH, Varghese B, Gill S, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell*. 2010;142:699-713.
28. Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, Jan M, Weissman-Tsukamoto R, Zhao F, et al. Therapeutic antibody targeting of CD47 eliminates human acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 2011;71:1374-84.
29. Patten BM. Human embryology. New York: Mc Graw-Hill, 1968.
30. Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection II. Renal pelvis, calyces and papillae. *Arch Pathol* 1963;76:276-289.

31. Osathanondh, V. and E.L. Potter, Development of Human Kidney as Shown by Microdissection. III. Formation and Interrelationship of Collecting Tubules and Nephrons. *Arch Pathol*, 1963. 76: 290-302.
32. Kanwar YS, Carone FA, Kumar A, Wada J, Ota K, Wallner EL. Role of extracellular matrix, growth factors and proto-oncogenes in metanephric development. *Kidney Int* 1997;52:589-606.
33. Amin M, Blandford AT, Polk HC Jr. Renal fascia of Gerota. *Urology*, 1976. 7(1): 1-3.
34. Bonsib SM. Renal anatomy and histology. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Hepinstall's pathology of the kidney*. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2007; Chapter 1.
35. Clapp WL. Adult kidney. In: Sternberg SS, ed. *Histology for the pathologist*, 2nd edn. New York: Raven Press, 1997;839-907.
36. Hodson J. The lobar structure of the kidney. *Br J Urol* 1972; 44: 246-261.
37. Bell RD, Keyl MJ, Shrader FR, Jones EW, Henry LP. Renal lymphatics: the internal distribution. *Nephron* 1968; 5(6): 454-63.
38. Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I, Nagy-Bojarski K, Watschinger B, Soleiman A, et al. Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 603-12.
39. McLachlan EM, Luff SE. Sympathetic innervation of renal and extra-renal arterial vessels. *Kidney Int Suppl* 1992; 37: 56-60.
40. Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S. Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. *Invest Urol* 1981; 19: 157-60.

41. Arakawa M. A scanning electron microscopy of the human glomerulus. *Am J Pathol* 1971;64:457-466.
42. Michael AF, Keane WF, Raij L, Vernier RL, Mauer SM. The glomerular mesangium. *Kidney Int* 1980; 17: 141-154.
43. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P. The glomerular slit diaphragm is modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1-8.
44. Drenckhahn D, Franke R. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat and man. *Lab Invest* 1988; 59: 673-682.
45. Rouillier C. General anatomy and histology of the kidney. In: Rouillier C, Muller AF, eds. *The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology*. New York, NY: Academic Press; 1969: 61-156.
46. Barajas L. Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979; 237:1566-74.
47. Knepper MA, Gamba G. Urine concentration and dilution. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004: 599-636.
48. Madsen KM, Tisher CC. Anatomy of the kidney. In: Brenner, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008: 25-90.
49. Wall SM, Troung AV, DuBose TD Jr. H^+-K^+ -ATPase mediates net acid secretion in rat terminal inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1996; 271:1037-44.
50. Guyton AC, H.J. Tıbbi Fizyoloji, ed. Ç.Y.B.E. In: Çavuşoğlu H 2007: Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 291-414.
51. Dinçel Ç, TA.Böbrek 3.bölüm. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, Üroonkoloji, 2007. Bornova, İzmir 2007; 569-689.

52. Bander NH, Finstad CL, Cordon-Cardo C, Ramsawak RD, Vaughan ED Jr, Whitmore WF Jr, et al. Analysis of a mouse monoclonal antibody that reacts with a specific region of the human proximal tubule and subsets renal cell carcinomas. *Cancer Res*, 1989. 49(23): p. 6774-80.
53. Novick AC, Campbell SC: Renal Tumors, in *Campbell's Urology*, edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. 8th edition, 2672- 2719, 2002.
54. Eble, J.N. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs 2004, Lyon: IARC Press ; Oxford : Oxford University Press [distributor]. 359 p.
55. Deming CL, Harvard BM. Tumors of the kidney. In: Campbell MF Harrison JH (eds): *Urology*, vol 2, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders. 1970
56. G JF. Renal Tumors. In: Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD (eds). *Campbell's Urology* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Vol. 1980; 967-1009.
57. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
58. IARC, IARC Handbooks of Cancer Prevention. Weight control and physical activity. IARC Press: Lyon 2002, Lyon: IARC.
59. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Family history and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(9): 1001-4.
60. Bergstrom A, Lindblad P, Wolk A. Birth weight and risk of renal cell cancer. *Kidney Int*, 2001. 59(3): 1110-3.
61. Glade M.J. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition*, 1999. 15(6): 523-6.
62. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*, 1996. 14(4): 216-22.
63. Golde DW, Schambelan M, Weintraub BD, Granston D. Gonadotropin-secreting renal carcinoma. *Cancer*, 1974. 33(4): 1048-53.

64. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986. 158(1): 1-10.
65. Bosniak M., Megibow AJ, Hulnick DH, Horii S, Raghavendra BN. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol*, 1988. 151(3): p. 497-501.
66. Bluth EI, Bush WH Jr, Amis ES Jr, Bigongiari LR, Choyke PL, Holder LE, et al. Indeterminate renal masses. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*, 2000. 215 Suppl: 747-52.
67. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:275-84.
68. Moch H, Gasser T, Presti JC Jr, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1996;56:27-30.
69. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. ISUP Renal Tumor Panel. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1518-31.
70. Ingold B, Wild PJ, Nocito A, Amin MB, Storz M, Heppner FL, et al. Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2008;52:674-81.
71. Jones TD, Eble JN and Cheng L. Application of molecular diagnostic techniques to renal epithelial neoplasms. *Clin Lab Med*, 2005. 25(2): 279-303.
72. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Words of wisdom: re: multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Eur Urol*. 2013;63:400-1.

73. Williamson SR, Halat S, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1425-33.
74. von Teichman A, Comp  rat E, Behnke S, Storz M, Moch H, Schraml P. VHL mutations and dysregulation of pVHL-and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Apr;24(4):571-8.
75. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol*. 1999 Aug;155(2):517-26.
76. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997;10:537-44.
77. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*. 2001 Jun;32(6):590-5.
78. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Cancer. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. 1976 Dec;38(6):2469-80.
79. Kim MK, Kim S. Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *App Immunohistochem Mol Morphol*. 2002 Dec;10(4):332-8.
80. Langner C, Wegscheider BJ, Ratschek M, Schips L, Zigeuner R. Keratin immunohistochemistry in renal cell carcinoma subtypes and renal oncocytomas: a systematic analysis of 233 tumors. *Virchows Arch*. 2004 Feb;444(2):127-34. Epub 2004 Jan 16.
81. Perret AG, Clemencon A, Li G, Tostain J, Peoc'h M. Differential expression of prognostic markers in histological subtypes of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2008 Jul;102(2):183-7.
82. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2007 Oct;31(10):1578-85.

83. Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2074-9; discussion 2079-80.

84. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1822-34.

85. Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology*. 2005 Apr;65(4):681-6.

86. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jul;35(7):962-70.

87. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol*. 1998 Apr;22(4):419-24.

88. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jun;29(6):747-54.

89. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, Amin M, Christopherson T, Zarbo RJ, et al. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2000 Sep;24(9):1247-56.

90. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple

chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18(2):161-9.

91. Li G, Barthelemy A, Feng G, Gentil-Perret A, Peoc'h M, Genin C, et al. S100A1: a powerful marker to differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Histopathology*. 2007 Apr;50(5):642-7.

92. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, de la Taille A, Novara G, Tostain J, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1140-5.

93. May M, Ficarra V, Shariat SF, Zigeuner R, Chromecki T, Cindolo L, et al. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma: development of a disease specific risk model. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):458-63.

94. Albadine R, Schultz L, Illei P, Ertoy D, Hicks J, Sharma R, et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol*. 2010 Jul;34(7):965-9.

95. Carvalho JC, Thomas DG, McHugh JB, Shah RB, Kunju LP. p63, CK7, PAX8 and INI-1: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated urothelial cell carcinoma from high-grade tumours of the renal collecting system. *Histopathology*. 2012 Mar;60(4):597-608.

96. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):71-4.

97. Fleming S, Lewi HJ. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology*. 1986 Nov;10(11):1131-41.

98. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology*. 2002 Dec;60(6):1083-9.

99. Maroja Silvino MC, Venchiarutti Moniz CM, Munhoz Piotto GH, Siqueira S, Galapo Kann A, Dzik C. Renal medullary carcinoma response to chemotherapy: a referral center experience in Brazil. *Rare Tumors*. 2013 Aug 20;5(3):e44.
100. Argani P, Laé M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1529-34.
101. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol*. 2001 Jul;159(1):179-92.
102. Argani P, Hawkins A, Griffin CA, Goldstein JD, Haas M, Beckwith JB, et al. A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol*. 2001 Jun;158(6):2089-96.
103. Argani P, Laé M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, et al. Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb;29(2):230-40.
104. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Epstein JI, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1150-63.
105. Gill AJ, Hes O, Papathomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol*. 2014 Dec;38(12):1588-602.
106. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, Young B, Clarkson A, Tucker KM, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol*. 2011 Oct;35(10):1578-85.

107. Paik JY, Toon CW, Benn DE, High H, Hasovitz C, Pavlakis N, et al. Renal carcinoma associated with succinate dehydrogenase B mutation: a new and unique subtype of renal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):e10-3.
108. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2015 Jan;28(1):80-94.
109. Dwight T, Benn DE, Clarkson A, Vilain R, Lipton L, Robinson BG, et al. Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2013 Feb;37(2):226-33.
110. Eble JN. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma and post-neuroblastoma carcinoma: newly recognised entities in the renal cell carcinoma family. *Pathology*. 2003 Dec;35(6):499-504.
111. Fine SW, Argani P, De Marzo AM, Delahunt B, Sebo TJ, Reuter VE, et al. Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol*. 2006 Dec;30(12):1554-60.
112. Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, Suster S, Curik R, Sokol L, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/ spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology*. 2002 Dec;41(6):549-55.
113. Kuroda N, Hes O, Michal M, Nemcova J, Gal V, Yamaguchi T, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with Fuhrman nuclear grade 3: a histological, immunohistochemical, ultrastructural and FISH study. *Histol Histopathol*. 2008 Dec;23(12):1517-23.
114. Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A, Cohen C, Skinnider BF, Tickoo SK, et al. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution. *Am J Surg Pathol*. 2006 Jan;30(1):13-9.

115. Rakozzy C, Schmahl GE, Bogner S, Störkel S. Low-grade tubular-mucinous renal neoplasms: morphologic, immunohistochemical, and genetic features. *Mod Pathol*. 2002 Nov;15(11):1162-71.
116. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Virchows Arch*. 2013 May;462(5):575-81.
117. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, et al. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1840-9.
118. Bhullar JS, Thamboo T, Esuvaranathan K. Unique case of tubulocystic carcinoma of the kidney with sarcomatoid features: a new entity. *Urology*. 2011 Nov;78(5):1071-2.
119. Kuroda N, Matsumoto H, Ohe C, Mikami S, Nagashima Y, Inoue K, et al. Review of tubulocystic carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol*. 2013 Dec;64(4):233-7.
120. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):141-53.
121. Bhatnagar R, Alexiev BA. Renal-cell carcinomas in end-stage kidneys: a clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2012 Feb;20(1):19-28.
122. Cossu-Rocca P, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Acquired cystic disease-associated renal tumors: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol*. 2006 Jun;19(6):780-7.
123. Pan CC, Chen YJ, Chang LC, Chang YH, Ho DM. Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2009 Aug;55(2):145-53.

124. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Jan;45(1):59-64.

125. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):141-53.

126. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):786-93.

127. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*. 2007 Oct;100(4):802-8.

128. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al; ISUP Renal Tumor Panel. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1518-31.

129. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):950-5.

130. Umbreit EC, Thompson RH. Metastatic potential of the small renal mass: why can't we agree? *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):983-5; discussion 985-6.

131. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Semin Diagn Pathol*. 1998 Feb;15(1):41-53.

132. Xipell JM. The incidence of benign renal nodules (a clinicopathologic study). *J Urol*. 1971 Oct;106(4):503-6.

133. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. *BJU Int.* 2005 Dec;96(9):1275-9.
134. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002 Dec;26(12):1542-52.
135. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol.* 2009 May;64(5):517-22.
136. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Aug;21(8):871-83.
137. Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med.* 2005 Jun;25(2):247-57.
138. Lindgren V, Paner GP, Omeroglu A, Campbell SC, Waters WB, Flanigan RC, et al. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):602-4.
139. Christine M. Lohse, Michael L. Blute, Horst Zincke, Amy L. Weaver, John C. Cheville. Comparison of Standardized and Nonstandardized Nuclear Grade of Renal Cell Carcinoma to Predict Outcome Among 2,042 Patients *Am J Clin Pathol.* 2002 Dec;118(6):877-86.
140. Murphy WM, Grignon DJ and Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures 2004, Washington, D.C. American Registry of Pathology. xiii, 394.
141. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982. 6(7): 655-63.

142. Lanigan D, Conroy R, Barry-Walsh C, Loftus B, Royston D, Leader M. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology*. 1994 May;24(5):473-6.
143. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971 Nov;28(5):1165-77.
144. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997 Sep 1;80(5):992-3.
145. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int*. 1999 Sep;84(4):405-11.
146. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2):354-61.
147. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995 Jan;45(1):34-40; discussion 40-1.
148. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1277-81.
149. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):899-903;
150. Fiori E, De Cesare A, Galati G, Bononi M, D'Andrea N, Barbarosos A, et al. Prognostic significance of primary tumor extension, stage and grade of nuclear differentiation in patients with renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 Jun;21(2):229-32.

151. Ljungberg B, Stenling R, Osterdahl B, Farrelly E, Aberg T, Roos G. Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1681-4.
152. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):909-16.
153. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Dec 15;76(12):2543-9.
154. Ruiz JL, Hernández M, Martínez J, Vera C, Jimenez-Cruz JF. Value of morphometry as an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1995;27(1):54-7.
155. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Leibovich BC, et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2225-32.
156. Ljungberg B, Mehle C, Stenling R, Roos G. Heterogeneity in renal cell carcinoma and its impact on prognosis--a flow cytometric study. *Br J Cancer*. 1996 Jul;74(1):123-7.
157. Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L, Seccareccia F, Sciarra A. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):835-43.
158. Srigley JR, Hutter RV, Gelb AB, Henson DE, Kenney G, King BF, et al. Current prognostic factors--renal cell carcinoma: Workgroup No. 4. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997 Sep 1;80(5):994-6.

159. Di Pietro G, Luu HN, Spiess PE, Sexton W, Dickinson S, Parker A, et al. Biomarkers and new therapeutic targets in renal cell carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Sep;22(18):5874-5891.
160. Hedberg Y, Ljungberg B, Roos G, Landberg G. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray. *Br J Cancer*. 2003 May 6;88(9):1417-23.
161. Migita T, Oda Y, Naito S, Tsuneyoshi M. Low expression of p27(Kip1) is associated with tumor size and poor prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):973-9.
162. Hedberg Y, Davoodi E, Ljungberg B, Roos G, Landberg G. Cyclin E and p27 protein content in human renal cell carcinoma: clinical outcome and associations with cyclin D. *Int J Cancer*. 2002 Dec 20;102(6):601-7.
163. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995 Jan;1(1):27-31.
164. Wiesener MS, Münchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res*. 2001 Jul 1;61(13):5215-22.
165. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):343-7.
166. Ljungberg B, Jacobsen J, Häggström-Rudolfsson S, Rasmuson T, Lindh G, Grankvist K. Tumour vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumour progression in human renal cell carcinoma. *Urol Res*. 2003 Oct;31(5):335-40. Epub 2003 Sep 13.
167. Uchida T, Gao JP, Wang C, Jiang SX, Muramoto M, Satoh T, et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology*. 2002;59:615-20.

168. Ljungberg B, Bozoky B, Kovacs G, Stattin P, Farrelly E, Nylander K, et al. p53 expression in correlation to clinical outcome in patients with renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35:15-20.
169. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, White RW, Low RK. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1999 Aug;162(2):610-3.
170. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guill   F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):226-32.
171. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1742-6.
172. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1090-5; quiz 1295.
173. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Oct 15;76(8):1435-9.
174. Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, Cabane J, Richard F. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? *Clin Cancer Res*. 1997 Dec;3(12 Pt 1):2451-8.
175. Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Evaluation of five glycoprotein tumour markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1997 Apr 22;74(2):233-6.
176. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):966-70.

177. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa 2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1655-9.

178. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol*. 1999;35(3):197-203.

179. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2005 Jul;48(1):77-81; discussion 81-2.

180. Schlichter A, Wunderlich H, Junker K, Kosmehl H, Zermann DH, Schubert J. Where are the limits of elective nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma? *Eur Urol*. 2000 May;37(5):517-20.

181. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzel M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):48-51.

182. Charles J. Robson, Bernard M. Churchill, and William Anderson. The Results of Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. Reprinted from *J. Urol*, 101: 297-301, 1969.

183. Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer*. 2005 May 23;92(10):1825-9.

184. Wang JH, Min PQ, Wang PJ, Cheng WX, Zhang XH, Wang Y, et al. Dynamic CT Evaluation of Tumor Vascularity in Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1423-30.

185. Dinçel Ç., T.A., Böbrek 3.bölüm. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, Üroonkoloji, 2007. Bornova, İzmir 2007; 569-689.

186. Yoji Murata, Yasuyuki Saito, Takenori Kotani, Takashi Matozaki. CD47-signal regulatory protein α signaling system and its application to cancer immunotherapy. *Cancer Science*. 2018;109:2349–2357.
187. Jaiswal S, Chao MP, Majeti R, Weismann IL. Macrophages as mediators of tumor immunosurveillance. *Trends Immunol* 31: 212-219, 2010.
188. Barclay AN and Van den Berg. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRP α) and CD47: Structure, function and therapeutic target. *Annu Rev Immunol* 32: 25-50, 2014.
189. Xiaojing YE, Xiaojun WANG, Rui LU, Jing Zhang, Xinming Chen and Gang Zhou. CD47 as a potential prognostic marker for oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *ONCOLOGY LETTERS* 15: 9075-80, 2018.
190. Randa Akel, Mazen Kurban, Ossama Abbas. CD47 expression for in situ and invasive cutaneous epithelial lesions. Letter to the editor. *J AM ACAD DERMATOL*. Volume 75, Number 2 ; 434, 435.
191. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1490-504.
192. Wenhua Fu, Jisen Li, Wei Zhang, Peng Li. High expression of CD47 predicts adverse prognosis in Chinese patients and suppresses immune response in melanoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 93 (2017) 1190–1196.
193. Hui Zhao, Jianxin Wang, Xiaodan Kong, Encheng Li, Yuanbin Liu, Xiaohui Du, et al. CD47 Promotes Tumor Invasion and Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*. 2016;14:29719.
194. Irène Baccelli, Albrecht Stenzinger, Vanessa Vogel, Berit Maria Pfitzner, Corinna Klein, Markus Wallwiener, et al. Co-expression of MET and CD47 is a novel prognosticator for survival of luminal-type breast cancer patients *Oncotarget*, Vol. 5, No. 18: 8147-8160; 2018.

195. Tomoya Sudo, Yusuke Takahashi, Genta Sawada, Ryutaro Uchi, Koshi Mimori, Yoshito Akagi. Significance of CD47 expression in gastric cancer. *ONCOLOGY LETTERS* 2017;14: 801-809.
196. Kazumichi Yoshida, Hironori Tsujimoto, Kouji Matsumura, Manabu Kinoshita, Risa Takahata, Yusuke Matsumoto, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and a therapeutic target in gastric cancer *Cancer Medicine* 2015;4:1322–33.
197. Nagahara M, Mimori K, Kataoka A, Ishii H, Tanaka F, Nakagawa T, et al. Correlated expression of CD47 and SIRPA in bone marrow and in peripheral blood predicts recurrence in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010;16: 4625-35.
198. Yinuo Li, Shuhua Lu, Ying Xu, Chunping Qiu, Chengjuan Jin, Yuqiong Wang, et al. Overexpression of CD47 predicts poor prognosis and promotes cancer cell invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Am J Transl Res* 2017;9:2901-10.
199. Wang H, Tan M, Zhang S, Li X, Gao J, Zhang D, et al. Expression and significance of CD44, CD47 and c-met in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 3391-3404.
200. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:584–93.
201. Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA. Molecular biology of bone metastasis. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:2609–17.
202. Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:169–80.
203. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350:1655–64.
204. Vignery A. Macrophage fusion: the making of osteoclasts and giant cells. *J Exp Med*. 2005;202:337–40.
205. Lundberg P, Koskinen C, Baldock PA, Lothgren H, Stenberg A, Lerner UH, et al. Osteoclast formation is strongly reduced both in vivo and in vitro in the absence of CD47/SIRPalpha-interaction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;352:444–8.

206. Uluckan O, Becker SN, Deng H, Zou W, Prior JL, Piwnica-Worms D, et al. CD47 regulates bone mass and tumor metastasis to bone. *Cancer Res.* 2009;69:3196–204.
207. Stephen B. Willingham, Jens-Peter Volkmer, Andrew J. Gentile, Debashis Sahoo, Piero Dalerba, Siddhartha S. Mitra, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *PNAS*, vol. 109, no:17, April 24, 2012;6662–6667.
208. Chao M.P., C. Tang, R.K. Pachynski, R. Chin, R. Majeti, I.L. Weissman. Extranodal dissemination of non-Hodgkin lymphoma requires CD47 and is inhibited by anti-CD47 antibody therapy, *Blood* 118. 2011; 4890-4901.
209. D. Kim, J. Wang, S.B. Willingham, R. Martin, G. Wernig, I.L. Weissman. Anti-CD47 antibodies promote phagocytosis and inhibit the growth of human myeloma cells, *Leukemia*. 26: 2012; 2538-45.
210. K.S. Chan, I. Espinosa, M. Chao, D. Wong, L. Ailles, M. Diehn, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 106. 2009;14016-21.
211. K. Yoshida, H. Tsujimoto, K. Matsumura, M. Kinoshita, R. Takahata, Y. Matsumoto, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and a therapeutic target in gastric cancer, *Cancer medicine* 4. 2015; 1322-33.
212. M. Zhang, G. Hutter, S.A. Kahn, T.D. Azad, S. Gholamin, C.Y. Xu, et al. Anti-CD47 treatment stimulates phagocytosis of glioblastoma by M1 and M2 polarized macrophages and promotes M1 polarized macrophages in vivo, *PLoS One*. 2016;11-0153550.
213. Lo J, Lau EY, Ching RH, Cheng BY, Ma MK, Ng IO, et al. Nuclear factor kappa B-mediated CD47 up-regulation promotes sorafenib resistance and its blockade synergizes the effect of sorafenib in hepatocellular carcinoma in mice, *Hepatology* 62. 2015; 534-545.
214. G.W. Krampitz, B.M. George, S.B. Willingham, J.P. Volkmer, K. Weiskopf, N. Jahchan, et al. Identification of tumorigenic cells and therapeutic targets in pancreatic neuroendocrine tumors, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 113. 2016; 4464-69.

215. Liu X, Pu Y, Cron K, Deng L, Kline J, Frazier WA, et al. CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors. *Nat Med.*2015;21;1209-1215.
216. G. Dotsikas, T. Konowalchuk, P.P. Major, P.E. Kovac, G.K. Ward, S.S. Stewart, et al. Cellular heterogeneity in normal and neoplastic human urothelium: A study using murine monoclonal antibodies *Br J Cancer.* 1987; 56: 439-44

