

TC
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GATA-3, MASPİN, VEGF
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. HÜSNA ÖZÇELİK

BOLU 2016

TC
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA GATA-3, MASPİN, VEGF
EKSPRESYONLARININ KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. HÜSNA ÖZÇELİK
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. FAHRİ YILMAZ

BOLU 2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile daima yol gösterici olan anabilim dalı başkanı, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Fahri Yılmaz'a, asistanlık eğitimimin ilk günlerinden itibaren değerli bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Çetin Boran'a, bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan desteklerini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Gülzade Özyalvaçlı ve Yrd. Doç. Dr. H. Müzeyyen Astarıcı'ya

Tezimin istatistik danışmanlığını yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aysu Kıyan'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yardımları ve dostluklarıyla yanımda olan asistan arkadaşlarım Dr. Ertunç Çinpolat, Dr. Gülan Aktaş'a

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım, laboratuvar ve sekreterlik çalışanlarına,

Son olarak bugünlere gelmemde en büyük emek ve özveriye gösteren canım annem ve babama, fedakarlıkla her zaman yanımda olan sevgili eşim Şendoğan Özçelik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET

SUMMARY

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BÖBREK ANATOMİSİ

2.1.1 Böbreğin Genel Yapısı

2.1.2. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi

2.1.3. Böbreğin Embriyolojisi

2.1.4. Böbreğin Histolojisi

2.1.5. Böbreğin Fizyolojisi

2.2. BÖBREK TÜMÖRLERİNE GENEL BAKIŞ

2.2.1. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

2.2.1.1. İnsidans ve epidemiyoloji

2.2.1.2. Etiyoloji

2.2.1.3. Klinik Özellikler

2.2.1.4. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.1.5. Tedavi

2.2.1.6. Sınıflama

2.2.1.7.Renal Hücreli Karsinom Tipleri

2.2.1.7.1.Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

2.2.1.7.2.Multiloküler Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

2.2.1.7.3.Papiller Renal Hücreli Karsinom

2.2.1.7.4.Kromofob Renal Hücreli Karsinom

2.2.1.7.5.Onkositom

2.2.1.8.Renal Hücreli Karsinomların Evrelemesi

2.2.1.9. Renal Hücreli Karsinomların Derecelendirilmesi

2.2.1.10.Prognostik Faktörler

2.3.ÇALIŞMAMIZDA DEĞERLENDİRİLECEK MOLEKÜLER

PARAMETRELER

2.3.1.GATA-3 (Trans-acting T-cell-specific transcription factor)

2.3.2.Maspin (mammary serine protease inhibitor)

2.3.3.VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

- 3.1.Olgu Seçimi
- 3.2.İmmunhistokimyasal Boyama
- 3.3. İmmunreaktivitenin Değerlendirilmesi
- 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

4.BULGULAR

- 4.1. Klinik ve Patolojik Bulgular
- 4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular
 - 4.2.1. GATA-3
 - 4.2.2. MASPİN
 - 4.2.3. VEGF

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

7.KAYNAKLAR

ÖZET

Renal Hücreli Karsinomlarda GATA-3, Maspin ve VEGF ekspresyonlarının klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu 2016

Renal hücreli karsinomlar tüm kanserlerin %3'ünü ve erişkinlerdeki tüm böbrek kanserlerinin ise %85'ini oluşturmaktadır. Köken aldığı hücre tipine göre: Berrak Hücreli Karsinom, Papiller Karsinom, Kromofob Renal Hücreli Karsinom ve Toplayıcı Duktus Karsinomu olarak dört tipe ayrılmaktadır. Kanserden ölümlerin %2-3'ünü oluşturarak 10.sırada yer alır. Renal hücreli karsinomlar tanı anında çoğunlukla metastatik veya invaziv durumdadır. Kemoterapi ve radyoterapi tedavisine dirençli olup günümüzde en iyi tedavi seçeneği nefrektomidir. Bu nedenle mevcut bilgiler ışığında GATA-3, Maspin ve VEGF ekspresyonunun Renal hücreli karsinomlarda klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırdık. Medikal tedaviye dirençli Renal hücreli karsinomlarda yeni tedavi protokolleri geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.

Çalışma grubumuz 2002-2015 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından böbrek karsinomu tanısı almış 61 olgudan oluşmaktadır. Bölümümüz arşivinden hastalara ait uygun bloklar çıkartılarak H&E ve immünohistokimyasal olarak GATA-3, Maspin ve VEGF çalışıldı.

Çalışma sonucunda renal hücreli karsinomlarda GATA-3 ekspresyonu azalırken, Maspin ve VEGF ekspresyonunun arttığı görülmüştür.

Bununla birlikte, bulgularımızı doğrulamak ve bu belirteçlerin Renal Hücreli Karsinom gelişimindeki rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

SUMMARY

GATA-3,Maspin and VEGF expression in Renal Cell Carcinoma and It's correlation with Clinicopathologic Parameters

Renal cell carcinomas represents 3 % of all cancers and 85 % of adult's all renal carcinomas.It's classified according to its cell origin as 1- clear cell ca, 2- papiller ca, 3- chromophobe renal cell ca, 4-collective duct ca. In death of carcinomas; it is in the 10 th place and responsible for 2-3 % of all carcinomas. Renal cell carcinomas are usually metastatic and invasive at the time of diagnosis. They are resistant to chemotherapy and radiotherapy and nowadays the best choice of treatment is nephrectomy. For these reasons, in light of new informations we have studied the relation between GATA-3,Maspin and VEGF expression and clinicopathologic parameters in renal cell ca tumourogenesis. We aimed to help developing new treatment protocols for renal cell carcinomas which are resistant to medical therapy.

We analyses 61 cases, which was diagnosed with Renal Cell Carcinoma between the years of 2002-2015 by the Department of Pathology Abant İzzet Baysal University Medical Faculty. Rotine histological paraffin sections were obtained and stained with GATA-3, Maspin and VEGF as H&E and immunohistochemically.

As a conclusion, decreased GATA-3 expression and increased Maspin and VEGF expression in Renal Cell Carcinoma was observed.

However, further studies are needed to approve our findings and to clarify the role of these markers in the development of RCC.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin %3'ünü ve erişkinlerdeki tüm böbrek kanserlerinin ise %85'ini oluşturmaktadır. Köken aldığı hücre tipine göre: Berrak Hücreli Karsinom, Papiller Karsinom, Kromofob renal Hücreli Karsinom ve Toplayıcı Duktus Karsinomu olarak dört tipe ayrılmaktadır. Kanserden ölümlerin %2-3'ünü oluşturarak 10.sırada yer alır. Renal hücreli karsinomlar tanı anında çoğunlukla metastatik veya invaziv durumdadır. Kemoterapi ve radyoterapi tedavisine dirençli olup günümüzde en iyi tedavi seçeneği nefrektomidir. Bu nedenle mevcut bilgiler ışığında GATA-3, Maspin ve VEGF ekspresyonunun Renal hücreli karsinomlarda klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırdık. Medikal tedaviye dirençli Renal hücreli karsinomlarda yeni tedavi protokolleri geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir. Üst uçları 12. torakal vertebra üst seviyesine, alt uçları 2. lomber vertebra alt seviyesine kadar uzanır. Karaciğer nedeni ile sağ böbrek sola göre aşağıdadır (1). Her bir böbrek yaklaşık 11.5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı 140-170 gramdır. Böbreği içten dışa doğru kapsula fibrosa (böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam fibröz kılıf), kapsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakası ve fascia renalis (karın duvarındaki fascia subserosa'nın kapsula adiposa'yı dıştan saran bölüm) olmak üzere üç kılıf sarar. Böbrekler karın arka duvarına korpus pararenalis adı verilen yağ dokusu aracılığı ile oturmuşlardır. Gerota fasiyası böbrek kaynaklı patolojik durumları sınırlayan çok önemli bir anatomik bariyerdir. Ayrıca böbrekleri her yönden perinefrik yağ dokusu sarar (1-3).

2.1.1 Böbreğin Genel Yapısı

Böbrek kapsula fibrosa ile sarılmıştır. Bu kapsül bol fibröz lifler, daha az sarı elastik lifler ve çok az da düz kas lifleri içerir. Böbreğin iç tarafında, böbreğe giren ve çıkan damarlardan ve pelvisden meydana gelen topluluğa hilus denir. Sinus renalis: Hilus'un merkezi girintisidir. Buraya papilla renalisler açılır. Sinus içinde pelvis renalis 2-3 adet kaliks majoris'lere ayrılır, bunlarda 7-13 tane kaliks minoris'lere ayrılırlar ve her birine bir veya üç papilla renalis açılır. Papillaların çevresindeki kaliks duvarı böbrek kapsülüne yapışıktır. Böbrek içte medulla, dışta korteks'den oluşmuştur (2).

Medulla: Böbreğin iç kısmıdır. Koni, piramit şeklinde çok sayıda uzantılardan oluşur. Konilerin tabanı kortekse, tepesi hilusa bakar. Koniler birbirlerinden korteksin uzantısı kolumna renalisler ile ayrılır. Sadece tubulusları içerir ve 8-18 tane piramidlerden meydana gelmiştir. Her bir piramid kendini saran korteks bölümü ile birlikte bir böbrek lobunu oluşturur (2).

Korteks: Piramidler arasına kolumna renalis'ler girer. İki piramid basis'i arasında kalan, iki kolumna'yı birleştiren korteks bölümüne, kapsülü ile birlikte lobus kortikalis denir. Nefron böbreğin fonksiyonel ünitesidir. Her bir nefron; renal korpuskül ve tubulus renalislerden oluşmuştur. Tubulus renalis ise; tubulus proksimalis, henle kulpu ve tubulus distalis'den oluşmaktadır (2).

2.1.2. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi

İki böbrekte yaklaşık 2.4 milyon nefron vardır ve her bir nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak sıvının filtre edildiği glomerül ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun bir tubulustan oluşmuştur. Kan afferent arteriolle glomerule girer ve efferent arteriyolle ondan ayrılır. Glomerul 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile döşeli olan kapiller yumak bowman kapsülü içinde yer alır. Glomeruldeki kan basıncı Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesini sağlar. Sıvı buradanda kortekste glomerüllerin yanında yer alan proksimal tubullere akar. Proksimal tubullerden sıvı, bazen böbrek medullasının dibine kadar uzanan henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur. Sıvı henle kıvrımından geçtikten sonra proksimal tubul gibi böbrek korteksinde yer alan distal tubule girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar tubul birleşerek toplayıcı tubulu oluşturur. Bu tubulun ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Daha sonra toplayıcı kanal böbrek papillasının ucundan böbrek pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanalın her biri yaklaşık 4000 kadar nefrondan gelen idrarı iletir. Glomeruler filtrat tubullerden akarken suyun %99'u ve içindeki maddelerin değişik miktarları tekrar absorbe olur ve bazı maddelerde tubullerde sekresyona uğrar. Tubullerden gelen su ve içindeki erimiş olan maddelerde idrarı oluşturur. Nefronun temel görevi, kan plazmasını böbrekten geçerken istenmeyen maddelerden temizlemek ya da arındırmaktır. Arındırılması gerekli maddeler özellikle üre, kreatinin, ürik asit, üratlar gibi metabolizma artıklarıdır. Ayrıca nefronun plazmayı sodyum, potasyum, klorür, hidrojen iyonları gibi vücutta birikme eğilimi gösteren maddelerden arındırma görevi de vardır (4).

2.1.3. Böbreğin Embriyolojisi

Üriner ve genital sistem, aort lateralinde yer alan intermediate mezodermden köken alır. Nefrojenik kord olarak bilinen yedinci somitin kaudal parçasından üç nefrojenik yapı gelişir: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Her üç sistem intermediate mezodermden lokalizedir ve embriyoda servikokaudal uzanım gösterir. Mezonefroz, pronefroz gerilemeden önce oluşur ve metanefroz da mezonefroz kaybolmadan hemen önce gelişir (5). Pronefroz ve mezonefroz geçici evreler olmakla birlikte ürogenital sistemin gelişiminde çok önemlidir (6).

Pronefrozlar; Bu geçici, fonksiyonel olmayan yapılar insan embriyosunda ilk olarak 4.haftanın başlangıcında ortaya çıkarlar. Pronefrik duktus, kaudal olarak uzanır ve kloakaya açılır. Pronefroz glomus (glomerül benzeri yapılar), tubuller ve bir duktustan oluşur. Pronefrik duktus kaudal olarak uzanır, glomus ve tubuller regrese olur. Pronefrik duktus ise kalır ve buradan mezonefrik duktus oluşur (5,7).

Mezonefrozlar; 4. haftanın sonuna doğru rudimenter yapılardan pronefrozların

kaudalinde ortaya çıkarlar. Mezonefrozar kalıcı böbrekler oluşana kadar böbrek görevi görürler. Mezonefrik duktuslarda kloakaya açılır (5,7).

Metanefrozlar; Kalıcı böbrekler 5. haftanın başında gelişmeye başlarlar ve yaklaşık 4 hafta sonra da fonksiyonel hale gelirler. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir. Metanefrozun her iki primordial bölümü de mezodermal kökenlidir. Metanefrik divertikül veya üreterik tomurcuk, üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların primordiyumudur. Metanefrik divertikülün sap kısmı üretere farklaşır ve genişleyen kranial uç kısmı renal pelvisi oluşturur. Her bir toplayıcı tubulu oluşturan son kısmı metanefrik mezoderm içerisinden mezenkimal hücre kümelerini uyararak küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Bu veziküller uzarlar ve metanefrik tubulleri oluştururlar. Böbrek tubulleri bu şekilde gelişirken uçlarından glomerüller gelişir. Gebeliğin 10-18.haftaları arasında glomerüllerin sayıları yavaş yavaş artar ve 32.haftada sayısı en yüksek seviyede olur (5-7).

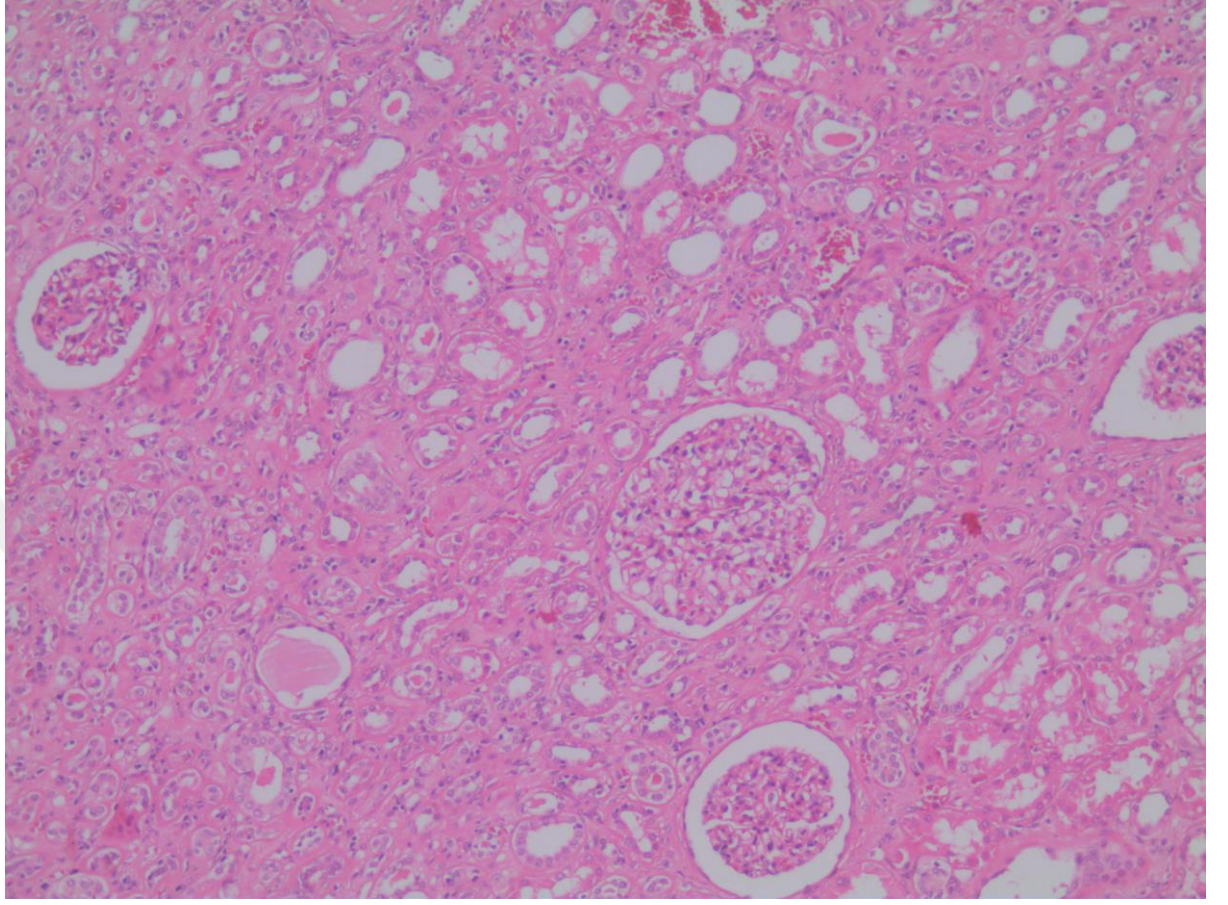
-Nefron; Metanefrik mezodermden

-Toplayıcı tubuller; Metanefrik divertikül'den köken alırlar.

-Glomeruler filtrasyon, Fötal yaşamın 9.haftasında başlar ve doğumdan sonra filtrasyon oranında artış görülmektedir. Böbreklerin yükselmesi ile birlikte hilus medial hatta doğru 90 derecelik bir dönüş yapar. Dokuzuncu hafta ile birlikte, hilus anteromedial hatta yönelmiştir (6,7).

2.1.4. Böbreğin Histolojisi

Her bir böbreğin iç bükey bir medial kenarı vardır ve burası hilus adını alır. Hilus sinirlerin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yerdir. Böbreğin lateral kenarı ise dış bükeydir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç major kalikse bölünmüştür. Her major kaliksten minör kaliksler dallanır. Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. İnsanda renal medulla 10-18 adet konik ya da piramidal şekilli yapılardan oluşur. Bunlar meduller piramitler adını alır. Her bir meduller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tubul demetleri, meduller ışınlar çıkar. Her meduller ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur (8). Böbreğin histolojik yapısı Resim 1'de gösterilmiştir.



Resim 1: Böbreğin Histolojisi (H&E x100)

2.1.4.1. Nefronlar; Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Bir nefron yaklaşık 50 μm uzunluğundadır ve her iki böbrekte yaklaşık 2.4 milyon kadar bulunur. Her biri kendi başına idrar yapma yeteneğindedir. İki çeşittir:

-Kortikal nefronlar: Henle kulplarıyla beraber kortekste olup %85'ini içerir.

-Jukstameduller nefronlar: Uzun henle kulplarıyla beraber korteks-medulla kavşağında olup %15'ini oluşturur.

Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tubul, henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tubulden oluşmaktadır. Her renal cisimciğin çapı yaklaşık olarak 200 μm 'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır (9,10).

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tubul için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele dönüşür. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu sitoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır (9).

2.1.4.2. Proksimal Kıvrımlı Tubuller; Renal cisimciğin idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrımlı tubullerde prizmatik epitel şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tubullerden daha uzundur. Proksimal kıvrımlı tubuller tek katlı kübik ya da prizmatik epitle döşelidir (9). Proksimal tubul epitel hücreleri, eozinofilik yer yer granüler sitoplazmalı, yuvarlak, ortada veya bazale yakın yerleşimli nükleuslu hücrelerdir (5). Hücrelerin tepesinde fırçamsı kenar oluşturan yaklaşık 1 µm uzunluğunda çok sayıda mikrovillus bulunur. Hücrelerin uç kısım sitoplazmalarında mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalcık bulunur. Bu kanalcıklar proksimal tubul hücrelerinin makromolekülleri emme yeteneğinde etkin rol oynar. Uç zarların içe doğru yaptığı girintiler pinositik vezikülleri oluşturur ve bu veziküller içinde glomerül süzgecinden geçen makromoleküller bulunur (9).

2.1.4.3. Henle kulpu; Henle kanalı proksimal kıvrımlı tubullere yapıca çok benzeyen kalın inen kol ve ince kol ile ince çıkan kol ve yapıca distal kıvrımlı tubullerle aynı olan bir çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Bütün nefronların yaklaşık 1/7'si kortikomeduller sınırın yakınında bulunur, bu yüzden Jukstameduller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Jukstameduller nefronların henle kanalı çok uzundur ve bunlar medullanın derinliklerine kadar inerler (9). Henle kulbunun ince kolu basık tek sıralı epitle döşelidir. İki tip epitel tanımlanabilir. Tip 1 epitel kısa luplu nefronların inen ince kolunda lokalizedir ve ince basık birkaç parmaksız uzantı içerir. Tip 2 epitel dış medulladaki uzun luplu nefronlardaki Henle kulbunun inen ince kolunun ilk kısmında lokalizedir. Bu epitel daha yüksek mikrovilluslar içeren, organelleri belirgin yapıdadır (5). Kalın çıkan kol distal kıvrımlı tubule çok benzerdir (9). Henle kulbunun kalın inen kolu kübik şekilli, eozinofilik sitoplazmalı, apikal yuvarlak nükleuslu hücrelerle döşelidir. Apikaldeki nükleuslar nedeniyle lümeneye doğru çıkıntılar mevcuttur. Proksimal tubul hücrelerinden farklı olarak bu hücreler daha basık, daha az eozinofiliktir ve fırçamsı kenar içermez (5).

2.1.4.4. Distal kıvrımlı tubul; Henle kanalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur ancak bükülerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tubulleri oluşturur (9). Bu tubul tek katlı kübik epitle döşelidir. Proksimal tubuldeki hücreler distal tubulde bulunan hücrelerden daha büyük ve fırçamsı kenarlıdır. Fırçamsı kenarlar distal tubul hücrelerinde bulunmaz. Proksimal tubullerde bulunanlar asidofiliktir. Distal tubullerin lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tubullerde bulunan hücrelerden daha yassı ve küçük olduğu için aynı kesitte distal tubul duvarlarında daha çok sayıda nükleus ve hücre bulunur. Distal tubullerde apikal kanalikül ve veziküller bulunmaz. Distal kıvrımlı tubul hücrelerinin bazal membranlarındaki yoğun invajinasyonlar ve bunlarla ilişkili mitokondriler, bu hücrelerin iyon taşınmasında rol oynadıklarını göstermektedir (5).

2.1.4.5. Toplayıcı tubuller ve kanallar; Distal kıvrımlı tubullerden geçen idrar birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tubullere boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler. Küçük toplayıcı tubuller, kübik epitle döşelidir ve ortalama çapı 40 µm'dir. Bu tubuller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. Işık mikroskobu ile bakıldığında toplayıcı tubul ve kanal hücrelerinin hücreler arası sınırları net olarak seçilebilir, çünkü bitişik hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmamaktadır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (9).

2.1.4.6. Jukstaglomeruler Aparat; renal cisimciğin hemen bitişiğinde afferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelere jukstaglomeruler hücreler adı verilir. Bu hücrelerin çekirdekleri elips biçimindedir ve sitoplazmaları PAS tekniği ile boyanan granüllerle doludur. Jukstaglomeruler hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol oynamaktadır. Jukstaglomeruler hücreler anjiotensinojen denilen plazma proteinini anjiotensin 1 olarak adlandırılan inaktif dipeptide dönüştürecek olan renin hormonu üretirler (5,9).

2.1.5. Böbreğin Fizyolojisi

Böbrekler filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığı ile iç ortamın kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon, kan plazması ultrafiltratının olduğu glomerülde gerçekleşir. Nefronun tubul kısımları özellikle proksimal kıvrımlı tubuller, filtrat içindeki vücut metabolizmasına yararlı olan maddeleri emer bu şekilde iç ortamdaki homeostazın devamını sağlar. Tubuller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tubul lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar, belli koşullarda suya geçirgen hale geçerek kan plazmasından daha hipertonic olan idrarın konsantrasyonunu artırır. İki böbrek dakikada 125 ml filtrat üretir; bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1 ml'si idrar olarak kalikslere salınır. Her 24 saatte ortalama 1500 ml idrar oluşmaktadır. Erişkin bir kişide her iki böbreğe gelen kan dakikada 1.2–1.3 litre yi bulur. Bu durum vücutta dolaşan bütün kanın her 4-5 dakikada bir böbrekten geçmesi anlamını taşır. Kanın hidrostatik basıncına yanıt olarak glomeruler filtrat oluşur. Glomerül filtratın kimyasal bileşimi kan plazmasına benzer ancak makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için hemen hiç protein içermez. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri pencere li dir; endotelde 70-90 nm çapında çok sayıda açıklık bulunur ve diafram içermezler, bu sayede endotel geçirgenliği artar. Proksimal kıvrımlı tubuller filtrattaki glukoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün %85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu emer. Bütün bunlara ek olarak proksimal kıvrımlı tubuller kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippurik asit, penisilin ve iodyopyracet (kontrast madde) gibi vücuda yabancı olan maddeleri idrara salgılar. Bu maddelerin sekresyon hızının belirlenmesi böbrek işlevlerinin klinik açıdan değerlendirilmesinde yardımcıdır. Henle kanalı su tutma işleminde rol oynar. Burada toplayıcı kanallardan geçen idrarın konsantrasyonunu etkileyen meduller interstisyumdaki hipertonic gradyanı oluşturur. Distal kıvrımlı tubullerde iyon değişimi gerçekleşmektedir. Aldosteron konsantrasyonu yeterince yüksek olduğunda distal kıvrımlı tubullerde sodyumun emildiği, potasyum iyonlarının dışarı verildiği bir iyon değişim bölgesi bulunur. Burası vücuttaki total su ve tuzları kontrol eden düzeneğin bulunduğu bölgedir. Distal tubul aynı zamanda tubuldeki idrara hidrojen ve amonyum iyonlarını salar. Bu etkinlik kandaki asit-baz dengesinin korunmasında çok önemlidir. Toplayıcı kanalların epiteli arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormona duyarlıdır. Su alımı azaldığında ADH salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli suya geçirgen hale geçer (11).

2.2. BÖBREK TÜMÖRLERİNE GENEL BAKIŞ

Böbreğin benign ve malign tümörleri mevcut olup vücutta gelişen tümörlerin %3-5'ini içerirler. Enfeksiyonları ve anjiomyolipomları hariç tutarsak erişkinlerdeki solid böbrek kitlelerinin birçoğunu renal hücreli kanser oluşturur . Bu kitlelerin azımsanmayacak bir bölümü (%15) benign dir. Ancak görüntüleme yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen

benign-malign ayrımı tam olarak yapılamaz. Özellikle onkositom ve anjiomyolipom gibi benign kitlelerde operasyon öncesi tanı zordur. Başta meme, akciğer ve mide olmak üzere bütün malign tümörlerin yaklaşık %8'i böbreklere metastaz yapar. Renal neoplazmların büyük çoğunluğu epitelyal kaynaklı olup çoğunlukla maligndir. Malign böbrek tümörlerinin %85'i renal hücreli karsinomdur . Mezenkimal kaynaklı sarkomlar ise çok daha az oranda görülür. Renal hücreli karsinom olgularının %5'inde multifokal ve %1'inde bilateral tutulum görülmektedir .

2.2.1. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

2.2.1.1. İnsidans ve epidemiyoloji: Renal hücreli karsinom (RHK) böbrek tubul epitelinin kaynaklanan bir tümördür. Her iki cinsiyette de erişkin böbrek tümörlerinin %85'inden fazlasını oluşturur . Yılda 8.7/100000 insidans oranıyla üriner sistemin 3. en sık tümörüdür . Dünyada ve Avrupa'da yıllık %2 oranında artış gözlenmektedir. Karsinom, sıklığı açısından erkeklerde 12. sırada iken, kadınlarda 17. sırada yer almaktadır. Asya'da düşük insidansda izlenirken, Latin Amerika'da daha yüksek insidansda izlenmektedir. Danimarka ve İsveç'te ise son yirmi yıldır süren bir düşüş görülmektedir. Kanserden ölümlerin %2-3'ünü oluşturarak 10.sırada yer alır. 1998 yılında Avrupa'da yaklaşık 30.000 hastaya böbrek kanseri tanısı konulmuş ve yaklaşık 15.000 kadar hasta bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir. ABD de ise 2008 yılında yaklaşık 55.000 yeni böbrek tümörü vakası tespit edilmiş olup bunların 13.000'inde böbrek tümörüne bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Gelişen teşhis ve görüntüleme yöntemleri ile tanı oranları artmakta, bu da göreceli olarak insidans artışına neden olmaktadır. Fakat tümörün gerçek insidansında bir değişiklik olmadığı düşünülmektedir. RHK her yaşta görülebilir sıklıkla 40 yaşından sonra görülmektedir. 60-70 yaş arasında görülme sıklığı en üst düzeyde olması ile birlikte en sık görüldüğü ortalama yaş 55'dir. 75 yaşından sonra ise görülme sıklığı azalmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha fazla görülen RHK, çocuklarda ise enderdir. Çocukluk yaşındaki tüm böbrek tümörlerinin ancak %3-6'sını oluşturur. Birinci derecede akrabalarında RHK saptanan kişilerde bu tümörün gelişme riski 3 kat daha fazladır. RHK vakalarının büyük çoğunluğu sporadiktir, bu da bariz bir genetik eğilim olmadığını göstermektedir. RHK vakalarının yaklaşık %2-4'ü çeşitli herediter kanser sendromlarıyla ilişkilidir (12,24).

2.2.1.2. Etiyoloji: RHK'un etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Diyet, hormonlar, kromozom anomalileri, onkojenler, çevresel ve mesleki faktörler etiyolojide rol oynar. Etiyolojik faktörlerin arasında en fazla suçlanan ve araştırılan sigara kullanımı olmuştur (17,25). Sigara içenlerde içmeyenlere göre 1.6-2.3 kat daha fazla böbrek kanseri görülmektedir. Özellikle çok içilmesi ve uzun süreli birikici doz daha etkilidir (26,27). Vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riski yaklaşık iki kat yüksektir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda böbrek kanserlerinin obeziteyle ilişkili olduğu gösterilmektedir. Bu ilişki kadınlarda daha belirgin olup, obezitenin şiddetiyle doğru orantılıdır (28). ABD'deki RHK vakalarının %40'tan fazlası ve Avrupa'dakilerin %30'dan fazlasında aşırı kilonun sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (29,30). Obezite ile artmış RHK riski arasındaki ilişkinin patofizyolojik mekanizması net olmamakla birlikte, vücutta yağ artışına bağlı olarak insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile östrojen düzeylerinde artış olması, bunun da diabetes ve hipertansiyon riskini artırması veya glomeruler filtrasyon hızı ve renal plazma akımının yükselmesinin sorumlu olabileceği varsayılmaktadır (29,31). Fiziksel aktivite artışı ve sebze tüketimi ile birlikte böbrek kanseri riski azalmaktadır (32-34). RHK riskini artıran

diğer önemli faktörlerden biri de hipertansiyondur (23,26,35,36). Hipertansif kişilerin vücudunda bazı anjiogenik ve büyüme faktörlerinin yükselmesinin karsinogeneze katkısı olabileceği öne sürülmektedir (23). Mesleki olarak asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arsenik, petrol ürünleri, kadmiyuma maruz kalanlar, ayakkabı yapımcıları, deri işçileri RHK açısından risk altındadır (17,23,26,28,36,37). Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle iyonize radyasyon alan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (38). Ayrıca hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretikler yanı sıra, fenasetin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlarında etkisi vardır (17). Üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olanlarda böbrek kanseri görülme sıklığı 1.9 kat artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda ve böbreğin kazanılmış kistik hastalıklarında böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (39).

Ayrıca son dönem böbrek hastalığı ve tüberoskleroz gibi ailesel sendromu olanlarda bu riskin arttığı gösterilmiştir (40,41). Son yıllarda RHK'un moleküler genetiği ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Kalıtsal RHK; otozomal dominant geçişlidir (42). Berrak hücreli karsinomda; 3. kromozomun kısa kolunda DNA kaybı olduğu ve Von Hippel- Lindau (VHL) tümör baskılayıcı geninin burada lokalize olduğu gösterilmiştir (43). Ancak çoğu RHK'lar ise VHL hastalığı ile ilişkili değildir ve bu sporadik olguların hemen tamamında 3p delesyonu saptanmıştır. Mikroskobik boyuttaki berrak hücreli RHK'larda bile 3p delesyonu gözlenmiştir. Bu nedenle boyut ne olursa olsun, tümör berrak hücrelerden oluşuyorsa RHK tanısı konmalıdır. Berrak hücreli RHK'lu olguların yarıya yakın bölümünde VHL gen mutasyonu, %20'sinde DNA metilasyonu gözlenir (44-46). VHL proteini hipoksiyle uyarılabilen faktörü negatif yönde düzenler ve bu faktör hücre proliferasyonu, neovaskülarizasyon ve ekstrasellüler matriks oluşumunda görevlidir (44-47). Bu sendroma sahip hastalarda ortalama 60 yaşına kadar RHK gelişme riski %70'den fazladır (48). Bunların dışında 9p ve 14q kromozom kaybı izlenebilir. Kromozom 9p kaybının kötü prognoz, 14q kaybının hem kötü prognoz, hem de ileri evre ve derece ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Xp11.2 translokasyon/TFE3 gen füzyonlu berrak hücreli RHK, daha çok çocuklarda, genç erişkinlerde ve ileri evrede izlenir (47). Papiller RHK'da; Kromozom 7 ve 17 trizomisi, kromozom 1, 16 ve Y'deki anormallikler saptanmıştır (49). Kromofob hücreli RHK'a yönelik yapılan sitogenetik çalışmalarda 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 18. kromozomlarda kayıp olduğu gösterilmiştir (44). Bunun yanında farklı sendromlarda ve hastalıklarda bazı böbrek tümörlerinin daha sık eşlik ettiği izlenmektedir (50) (Tablo 1).

Tablo 1; Sendromlar ve eşlik ettikleri böbrek tümörleri

Von Hippel Lindau	Berrak hücreli RHK
Tüberoskleroz	Anjiomyolipom
Familial tip Renal Karsinom	Berrak hücreli RHK
Hereditör tip RHK	Papiller RHK tip 1
Birt-Hogg-Dube	Kromofob RHK
Familial Onkositom	Onkositom

2.2.1.3.Klinik Özellikler

Böbreklerin retroperitoneal organlar olması nedeniyle, böbrek kitlelerinin çoğu hastalığın ileri aşamalarına kadar asemptomatik seyreder ve fizik muayene ile palpe edilemezler (51). Bu nedenle bu hastaların bir kısmının tanısı rastlantısal olarak konulmaktadır (52). Ağrı, makroskobik hematüri ve ele gelen kitleden oluşan klasik semptom üçlüsü, sadece %10-15 hastada görülür. Ancak hastaların %40 kadarında bu bulguların hiçbiri yoktur (17). Semptomatik hastalarda en sık görülen başvuru sebebi %50 olguda görülen hematürüdür. Ağrı ve abdominal kitle ise olguların yaklaşık %40'ında bulunur (53). Var olan belirti ve semptomlar sıklıkla lokal invazyon veya uzak metastazlarla ilgilidir. RHK hem perirenal yağ dokusu ve komşu organlara doğrudan invazyonla, hem de renal ven içine direkt geçiş ile yayılmaya meyilli vasküler tümörlerdir. Uzak metastazlarını lenfatik yoldan çok hematogen yolla yapmaktadır ve metastazların en sık olduğu yer akciğerdir. Ayrıca sırasıyla komşu lenf nodları, karaciğer, kemik, adrenal, karşı böbrek, beyin, kalp, dalak, bağırsaklar ve deriye yayılır. Bunlarla birlikte RHK alışılmadık yerlere metastaz yapmaları ile ünlü olup nazal kavite, oral kavite, larinks, parotis bezi, hipofiz, mesane metastazları da gösterilmiştir (12,23). Metastatik hastalıkta semptomlar daha siktir (54). Hastaların yaklaşık %10'u metastaza bağlı kemik ağrısı ile başvurur (17). Kilo kaybı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, gece terlemesi ve hipertansiyon sık rastlanılan semptomlardır (17). Yaklaşık %50 olguda eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Karaciğer yayılımı olmadığı halde hepatosplenomegali, koagülopati, serum alkalin fosfataz, transaminaz ve alfa 2 globulin konsantrasyonu artışı görülebilir. Böbrekteki tümör çıkarıldığı zaman bu bulgular gerileyebilir. %3 kadar hastada AA tipi sistemik amiloidoz görülebilir (55). RHK'da paraneoplastik sendromlarda görülmektedir (17). Bunlar arasında en sık rastlananlar malignite ilişkili humoral hiperkalsemi (psödohiperparatiroidizm), eritrositoz, hipertansiyon, kaşeksi, polisitemi, jinekomasti ve benzeri durumlardır (3,17,56-58).

2.2.1.4.Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme tekniklerinde yaşanan hızlı gelişim ile renal kitlelerin saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi, tümör küçük olsa bile mümkündür. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), intravenöz pyelografi (IVP) ve angiografi tanıda kitlenin büyüklüğü ve fonksiyonlara etkisi yönünden yardımcı olan görüntüleme yöntemleridir (59-61). Böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğunda tanı değişik nedenlerle yapılan batın USG ve BT ile konulur. USG ile böbrekte kitle saptanması durumunda kontrastlı BT ile ileri inceleme yapılmalıdır. Bunun amacı RHK tanısının doğrulanması ve karşı taraf böbreğin fonksiyonu ve yapısı ile ilgili bilgi edinmektir (60-62). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) öncelikle lokal ileri kanser, venöz tutulum şüphesi, böbrek yetmezliği veya damar içi kontrast madde alerjisi gibi durumlarda kullanılabilir. MRG inferior vena kavaya tümör trombus uzanımında ve sınıflandırılmayan böbrek kitlelerinde de bir seçenektir (62).

2.2.1.5.Tedavi

RHK tedavisinde radikal cerrahi halen en etkili yöntemdir (53). Radikal nefrektomi, yani böbreğin perinefrik yağ dokusu, gerato fasyası, adrenal bez ile birlikte eksizyonu elektif tedavi yöntemidir. Lokalize RHK'da son 20 yılda görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve daha küçük çapta tümörlerin saptanmasıyla birlikte parsiyel nefrektomi uygulanması da yaygınlaşmıştır (63). Postoperatif radyoterapi, kapsül, perinefrik yağ dokusu, böbrek pelvisi ya da böbrek veni invazyonlarının biri ya da birkaçının görüldüğü olgularda değerli bir tedavi yöntemi olarak öne sürülmektedir, fakat bazı araştırmacılar postoperatif radyoterapinin rezidüel tümör hücrelerinin gelişiminin kontrolü için yararlı olduğunu öne sürmekte iken diğer pek çok araştırmacı bu fikri paylaşmamaktadır (3,64,65). RHK'da tümör cerrahi olarak tam çıkarılsa da hematogen metastaz sıktır ve hastalığın erken evrelerinde bile olabilir. Hastaların yaklaşık %20-30'u tanı sırasında metastatik olup, lokalize hastalığı olanların da yaklaşık %20-40'ında nefrektomi sonrasında lokal nüks ve/veya metastaz gelişir (66). Metastatik hastalığı olanların %90'ından fazlasında sağ kalım süresi 3 yılın altında olup ortalama 8 aydır (67). 5 yıllık sağ kalım ise %2'den azdır (68). Metastatik RHK'lar bilinen çoğu antikanser ilaca dirençlidir, bu nedenle metastatik hastalığı olan olgularda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son zamanlarda metastatik RHK olgularında biyolojik cevap düzenleyicileri olan özellikle interlökin-2 (IL-2) ve interferon-gamma ile tedaviler denenmektedir. Bu sitokinlere dayalı immunoterapi yöntemleri ile tedavi başarısı %10-20 arasında olup klinik değeri sınırlıdır (69,70).

2.2.1.6.Sınıflama

Böbrek tümörlerinin histopatolojik çeşitliliği son yirmi beş yılda giderek daha fazla farkedilmektedir. 1986 Mainz, 1997 Heidelberg ve 1998 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmalarının ardından 2004 DSÖ sınıflandırmasıyla farklı alt tipler belirlenmiştir (19,71). Gerek lokalize gerekse ileri evre tümörlerde farklı histopatolojik tedavilerin klinik yaklaşımı ve uygulanacak tedavi seçeneğini değiştirebileceği gerçeği sınıflandırma çabalarını etkilemektedir (72).

2004 Dünya Sağlık Örgütü böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması (17):

Renal Hücreli Tümörler:

Benign

- Papiller adenom
- Onkositom

Malign

- Berrak hücreli renal hücreli karsinom
- Multiloküler berrak hücreli renal hücreli karsinom
- Papiller renal hücreli karsinom (Tip 1 ve Tip 2)
- Kromofob renal hücreli karsinom
- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu

- Renal meduller karsinom
- Xp11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom sonrası gelişen karsinom
- Müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom
- Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom

Metanefrik Tümörler

- Metanefrik adenom
- Metanefrik adenofibrom
- Metanefrik stromal tümör

Mikst Mezenkimal ve Epitelyal Tümörler

- Kistik nefroma
- Mikst epitelyal ve stromal tümör
- Sinovyal sarkom

Nefroblastik Tümörler

- Nefrojenik kalıntılar ve nefroblastomatozis
- Nefroblastom (Wilm's tümörü)
- Kistik parsiyel farklılaşma gösteren nefroblastom

Nöroendokrin Tümörler

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

Mezenkimal tümörler

Erişkinde daha sık görülenler;

- Leiomyosarkom
- Anjiosarkom

- Rabdomyosarkom
- Malign fibröz histiositom
- Hemanjioperisitom
- Osteosarkom
- Anjiomyolipom
- Leiomyom
- Hemanjiom
- Lenfanjiom
- Jukstaglomeruler hücreli tümör
- Schwannom
- Soliter fibröz tümör

Çocuklarda daha sık görülenler;

- Nefroblastom (Wilm's tümörü)
- Konjenital mezoblastik nefroma
- Berrak hücreli sarkom
- Rabdoid tümör
- Bebeklik çağının kemikleşme gösteren böbrek tümörü

Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler

- Lenfoma
- Lösemi
- Plazmasitom

Germ Hücreli Tümörler

- Teratom
- Koryokarsinom Renomeduller interstisyel hücreli tümör

2004 DSÖ sınıflandırmasından sonra morfolojik özellikleriyle farklı beş ayrı tümör kümesinin daha sınıflamaya eklenmesi gündemdedir (Tablo 2) (73).

Tablo 2. Histopatolojik sınıflandırmaya eklenmesi önerilen böbrek tümör tipleri

Tubulokistik karsinom

Tiroid follikülü benzeri böbrek karsinomu

Edinsel kistik hastalıkla ilişkili renal hücreli karsinom

Berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom

Leiomyomatöz renal hücreli karsinom

Daha önce ayrı bir tür olarak sınıflandırılan sarkomatoid (iğsi hücreli) RHK, tüm alt türlerde yaklaşık %5 oranında görülebilmekte ve artık ayrı bir tür olarak değil, bu türlerin bir dediferansiasyonu (anaplastik transformasyonu) olarak kabul edilmektedir (74).

2.2.1.7.Renal Hücreli Karsinom Tipleri

2.2.1.7.1.Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom (BHRHK):

Böbreğin epitelyal tümörlerinin en sık görülen alt türüdür. Proksimal tubul epitelinden kaynaklanır. En sık 60-70 yaşlarında izlenir. Tüm tümörlerin %2'sini, RHK'ların %70-80'ini oluşturur. En sık klinik bulgu hematüridir. Olguların %10'dan azında klasik "ağrı, kitle ve hematüri triadı" bulunmaktadır. Berrak hücreli renal hücreli karsinom soliter olup, böbrek korteksinde rastgele dağılım gösterir. Her iki böbrek eşit sıklıkta etkilenir. Aynı böbrekte yaklaşık %5 oranında multisentrisite ve %0.5-3 oranında ise bilateralite görülür (52). Multisentrisite ve bilateralite genellikle familial olup Von Hippel-Lindau hastalığı ile ilişkilidir (6). Olguların %70-90'ında 3p delesyonu saptanmaktadır. 3. kromozomda delesyona uğrayan veya etkisizleşen bölümler sıklıkla 3p21, 3p12-14 ve 3p25 olarak belirlenmektedir. Kesinlikle BHRHK için özgün olan 3p25 noktasında saptanan VHL geni tümör baskılayıcı bir gen olup ailesel geçiş gösteren olguların tümünde, sporadik olguların ise %57'sinde gösterilmiştir. VHL proteini hücre döngüsünün denetiminde ve gen düzenlenmesinde görev alır (75,76).

BHRHK'lar renal korteksten protrüde olan yuvarlak ve kabarık lezyonlar şeklindedir. Tümör çapı 15 cm'i geçebilir, ancak radyolojik görüntülemenin geniş oranda uygulanması küçük lezyonların saptanma sıklığını artırmaktadır. Tümör kesit yüzeyi nekroz, kistik dejenerasyon, kanama, kalsifikasyon ve hatta ossifikasyon alanları içerebilir (50). Genellikle komşu normal böbrek dokusundan iyi sınırlı, ince fibröz bir yalancı kapsül ile ayrılır. BHRHK tipik olarak hücrelerin zengin lipid içeriğinden (kolesterol, nötral lipid ve fosfolipidler) dolayı altın rengindedir (12).

Histolojik olarak tümör, berrak/eozinofilik hücrelerden oluşur. Hücreler küboidal görünümlü ve genellikle zengin sinüzoidal vasküler ağ ile desteklenmiştir. Kesitlerde belirgin hücre membranı ile çevrelenmiş berrak sitoplazma lipid ve kolesterol ile doludur. Bazen kaba granüler kahverenkli pigment varlığı, nöromelanin göstergesi olabilir. Melanin-like pigmentli tümör ve HMB-45 pozitifliği melanositik diferansiyasyonlu BHRHK olarak tanımlanmıştır (77). Granüler sitoplazmik asidofili, bazı BHRHK'ların belirgin özelliğidir. Böyle sitoplazmalı hücreler yüksek derecelidir. BHRHK'ların %4-5'inde fokal ya da yaygın olabilen belirgin rabdoid özellikler bulunmaktadır. Bu morfoloji böbreğin rabdoid tümörü ile karışabilir. Rabdoid hücreler, uniform, büyük eksantrik nükleuslu, belirgin nükleollü ve globuler asidofilik inklüzyonlar içeren bol sitoplazmalı hücrelerdir. Multinükleer hücreler siktir. İğsi ve psödoglandüler yapılar görülebilir. Rabdoid morfoloji gösteren tümörlerin

yaklaşık %25'i sarkomatoid komponente sahiptir. BHRHK'lar çeşitli yapısal büyüme paternleri gösterebilir, sinüzoidal ve yaprak benzeri paternlere ek olarak alveolar, tubuler, asiner, mikrokistik ve makrokistik görünümde olabilir. Ayrıca BHRHK'larda kalsifikasyon, ossifikasyon, inflamasyon ve hatta sarkoid benzeri granülomlar tanımlanmıştır (78,79).

İmmunohistokimyasal olarak; Cam 5.2, Pan-Keratin, EMA, Vimentin, RCC ve CD10 ile pozitif, Sitokeratin 7 (CK7), Sitokeratin 20 (CK20), Parvalbumin, Alfa metil acyl CoA racemase (AMACR), E-cadherin ve CD117 negatiftir (6,78) (Tablo3).

Tablo 3. Kromofob, papiller ve berrak hücreli renal hücreli karsinomların boyanma özellikleri

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

B-RHK: Berrak hücreli Renal Hücreli Karsinom; **P-RHK:** Papiller Renal Hücreli Karsinom;

K-RHK: Kromofob RHK; **CK 7:** Sitokeratin 7; **RCC-Ma:** Renal hücreli karsinom belirleyicisi.

Ayrıcı tanısında; kromofob RHK, papiller RHK, adrenokortikal karsinom, epitelioid anjiomyolipom, metastatik karsinom yer alır (17,80).

2.2.1.7.2.Multiloküler Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Berrak hücreli RHK olgularının %5'ini oluşturur. Tümör tamamıyla çok sayıda kistten ve derece 1 berrak hücreli karsinomun berrak hücrelerine benzeyen hücre gruplarının oluşturduğu septalardan meydana gelir. Olguların %90'ında DNA diploidisi görülmektedir (81). Makroskobik olarak normal böbrekten ince bir fibröz kapsülle ayrılan küçük büyüklükte çok sayıda kistten oluşan, seröz ya da kanamalı sıvı içeren iyi sınırlı kitlelerdir (17). Kitle boyutu 0.5-13 cm arasında değişebilir. Nekroz içermez ve septalar arasında gözle görülebilir belirgin tümör nodülleri yoktur ki bu da kistik BHRHK'dan ayırıcı bir özelliktir (6,82).

Mikroskobik olarak kistler genellikle tek sıralı epitelle döşelidir ya da yer yer epitel seçilemeyebilir. Epitel hücreleri sitoplazmaları berrak, hafif soluk, nükleuslar her zaman küçük ovaldir. Septalar fibröz doku ve dens kollajen içerir. Septalarda sıklıkla yanlış olarak lenfosit benzetilen küçük koyu nükleuslu, berrak sitoplazmalı epitelyal hücreler izlenebilir.

Arada artmış küçük ince duvarlı ve sinüzoidal nitelikte vasküler yapılar mevcuttur (17). Düşük dereceli bir tümör olan multiloküler BHRHK'un metastazı rapor edilmemiştir (83).

İmmunohistokimyasal bulgular: BHRHK'a benzerdir. Ayırıcı tanıda; kistik nefrom, kistik değişiklikler gösteren BHRHK yer alır (17).

2.2.1.7.3.Papiller Renal Hücreli Karsinom (PRHK):

Renal hücreli karsinomların %10-15'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık izlenir. Diğer böbrek parankim tümörleri ile karşılaştırıldığında papiller renal hücreli karsinom daha çok iki taraflı ya da çok odaklı olma eğilimindedir (17).

Çoğu sporadik olmakla birlikte Herediter papiller RHK olgularında 7q31 bölgesine yerleşmiş c-MET geni mevcuttur ve bilateral çok sayıda papiller RHK izlenir. Papiller RHK patogeneğinde p53 mutasyonu rol oynamaz (6). Tiroid, over ve kolonun papiller karsinomlarında da görülebilen c-MET hücre çoğalması, yeni damar oluşumu, hücre hareketliliği ve hücre farklılaşmasını tetiklemektedir (81).

Makroskobik olarak tümörler, iyi sınırlı ve renal kortekse ekzantrik yerleşim gösterirler ve belirgin bir fibröz psödokapsülle çevrilidir. Kesit yüzeyi, tümör hücrelerinin içerdiği hemosiderin miktarına ve stromadaki lipid yüklü makrofajların sayısına bağlı olarak, parlak griden, kırmızı-kahverengine ve altın sarısına kadar değişir. Olguların 2/3'ünde görülen intratümöral kanama ve nekroz, radyolojik olarak tümör vaskülaritesinin yokluğu ya da azalması ile korele olan bir bulgudur (78).

PRHK'lar kist duvarında bulunabilirler, diğer türlere göre kortikal adenomlar ile daha sık birliktelik göstermekte ve multipl olma özelliğindedir. Histolojik olarak tümör, fibrovasküler çatı etrafında dizilim gösteren tek ya da psödostratifiye hücrelerle karakterizedir. Sıklıkla tümörün tamamı papillerdir bazen belirgin tubuller alanda bulunabilir. Papillaların ve tubullerin kollapsına bağlı solid büyüme paterni gelişir. Yer yer lipid yüklü makrofajlar birikebilir ve bu hücreler papiller korlara yayılarak papiller korları kalınlaştırıp hyalinizasyonuna sebep olabilir. Tümör nekrozu fazla miktarda lipidi açığa çıkarabilir ve kolesterol yarıkları görülebilir. Psammomatöz kalsifikasyonlar olabilir. 2004 WHO sınıflamasına göre PRHK'lar 2 alt tipe ayrılmaktadır: Tip 1 ve Tip 2

Tip 1 tümörler olguların yaklaşık 2/3'ünü oluşturmaktadır. Bu tümörler küçük dar soluk ve genellikle bazofilik sitoplazmalı ve küçük ovoid nükleuslu belirsiz nükleollüdür. Nükleer çentikler bulunabilir. Hücreler papillalarda tipik olarak tek sıralıdır. Psammom cisimleri ve köpüksü makrofajlar bol miktardadır (78). Tip 1 tümörlerde 7 ve 17. Kromozom trizomileri daha fazla görülmektedir (76,81).

Tip 2 tümörler 1/3'den azını oluştururlar ve bu tümörlerde papiller yapıları psödostratifikasyon gösteren geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler döşemektedir. Tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri yüksektir (78).

Her iki tipte de %5 oranında sarkomatoid diferansiyasyon görülebilir (17). Tip 1 papiller karsinomlarda sağkalım Tip 2'ye göre daha iyidir. Tip 2 tümörlerde AGNOR skoru (silver staining nucleolar organizer region) ve Ki-67 indeksi daha yüksektir (6).

Bu iki hücre tipinin karışımını gösteren olgularda sınıflama baskın olan türe göre yapılır. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreler her zaman pankeratin, AMACR ile pozitif reaksiyon verir. Vakaların büyük bir kısmı CD10, vimentin ve RCC-Ma eksprese eder. Tip 1 daha çok CK7 ve MUC-1 eksprese ederken, Tip 2 tümörler CK20 ve E-kadherini daha çok eksprese ederler (6,84) (Tablo 3).

Ayırıcı tanısında; papiller adenom, psödopapiller büyüme paterni gösteren berrak hücreli renal hücreli karsinom, toplayıcı kanal karsinomu yer alır (17).

2.2.1.7.4.Kromofob Renal Hücreli Karsinom (KRHK)

Toplayıcı kanalların “intercalated” hücrelerinden köken alan Kromofob RHK’lar böbreğin tüm epitelyal tümörlerinin %5’ini oluşturur. Histolojik ve genetik özellikleri farklı olan bir türdür. En çok gözlenen anormallikler, çoklu tam kromozom kayıplarıdır. Kaybı en sık görülen kromozomlar Y,1,2,6,10,13,17 ve 21’dir (76,81,85). Bu lezyonun benign olan onkositomdan ayırt edilmesi önemlidir (17).

Makroskopik olarak tümör boyutu 2-25 cm (ortalama 8 cm) arasındadır. Tanımlanan tüm lezyonlar iyi sınırlı ve soliterdir. Kesit yüzeyi, tipik olarak soluk sarı, gri ya da kahverengidir. Küçük kanama, nekroz ve skar alanları içerebilir. Kalsifikasyon, ossifikasyon bulunabilir (6,17). Histolojik olarak iki temel büyüme paterni vardır. Çoğu olguda ikisi bir aradadır.

Tümör hücreleri geniş trabeküler ve solid adalar şeklindedir. Eozinofilik alanlardaki hücreler esas olarak onkosit özelliğinde olup onkositoma benzer. Klasik tipte hücreler septalar boyunca uzanım gösterme eğilimindedir. Hücreler sınırları belirgin, bol, ince retiküler translüsen ya da soluk asidofilik sitoplazmalıdır. Soluk asidofilik görünüm sitoplazmaya dağılım yapan mikroveziküllere bağlıdır. Mikroveziküller nükleusun çevresinde yoğunlaşarak perinükleer haloya yol açar. Bu özellik onkositomdan ayırmada çok önemlidir (17,78,86).

KRHK’un her iki türünün de mikrovezikülleri bu türe özgü olan mukopolisakkarit içeriğini gösteren, Hale’s kolloidal demir tekniği ile pozitif boyanma gösterir (78). Berrak hücreli RHK’ların aksine bu tümör grubunda kalın duvarlı, hyalinize orta boy damarlar tümöre eşlik eder (86). Diğer RHK tiplerinin ortak bir özelliği olan sarkomatoid dönüşüm, vakaların %9’unda görülmektedir. Osteosarkom benzeri farklılaşma, rabdoid farklılaşma ya da yoğun kalsifikasyon ve ossifikasyonun olduğu nadir olgular rapor edilmiştir (79). Mitotik aktivite düşüktür. Nadiren sarkomatoid diferansiyasyon görüldüğü durumlarda mitotik aktivite yüksektir (84). Furhman sisteminde derece 2/4 olan tümörlerdir. Onkositomda seyrek olarak görülen binükleer hücreler sıktır.

İmmunohistokimyasal olarak; Pankeratin, CK7, EMA, Lectin, Parvalbumin ile pozitif reaksiyon izlenirken, RCC-Ma ile pozitif/negatif reaksiyon izlenebilir. Vimentin, CD10, AMACR ve CK20 ile boyanma görülmez (17,6,84) (Tablo 3). Ayırıcı tanıda; BHRHK ve onkositom yer alır (17).

2.2.1.7.5.Onkositom

Onkositomlar çok sayıdaki mitokondrilerin varlığını gösteren geniş granüler asidofilik stoplazmalı hücrelerden oluşan benign bir neoplazidir. Erişkin böbrek tümörlerinin

yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Toplayıcı tubullerin interkaler hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır (6). En sık görülen anormallikler arasında kromozom 1 ve Y'nin kaybı, kromozom 14 delesyonu ile kromozom 11q13' ü içeren yeniden düzenlemeler yer almaktadır (80). Genellikle asemptomatik olup rastlantısal olarak tanı koyulur (17). Onkositomlar, RHK ya da anjiomyolipomla birlikte bulunabilir.

Makroskobik olarak hemen her zaman homojen, iyi sınırlı kitleler şeklindedir. Böbreğin herhangi bir kısmında bulunabilirler, seyrek olarak komşu yağ dokuya uzanım gösterebilirler. Tümör boyutu 2-6 cm arasında değişir ve soliter özelliktedir. Onkositomlar soluk sarı kahverenginde olup vakaların %33'ünde santral skar içerirler. Bu rengi veren mitokondrilerdeki sitokromlardır. Kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir ancak nekroz çoğunlukla izlenmez (17,78).

Histolojik olarak onkositomlar tamamen onkositlerden oluşan yuvalanmalar yapan hücrelerden oluşmaktadır. Bu yuvalanmalar periferde daha sıkı merkezde daha gevşek özellik gösterirler. Tubuler, mikrokistik ve trabeküler paternler seyrek olarak görülür. Geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı, uniform yuvarlak nükleuslu, merkezinde nükleol içeren, kromatini dağınık poligonal hücrelerden oluşur. Bazen hiperkromatik, pleomorfik nükleus grupları izlenebilir. Bazal membrana benzeyen ve globüller şeklinde olabilen ekstrasellüler hyalin gözlenebilirken, intrasellüler hyalin onkositomun bir özelliği değildir. Mitoz sayısı seyrek olarak izlenir, seyrekten fazla izlenen mitoz onkositom tanısından uzaklaştırmaktadır (78,84).

İmmunohistokimyasal olarak Pansitokeratin, EMA, CK20, CD15 ve RCC-Ma ile pozitif (zayıf sitoplazmik) reaksiyon verirken, Vimentin ve CD10 ile boyanma izlenmez. CK7 ile değişken boyanma görülebilir (6)

Birçok renal neoplazi onkositik hücre içerir, fakat sadece onkositomlar tamamen onkositlerden oluşur. Ayırıcı tanı makroskopiyle başlar, kahverenkli görünüm, nekrozun olmayışı ve santral skarın varlığı onkositomu destekleyici bulgulardır. Histolojik olarak berrak hücre, papiller yapılar, tabakalar halinde büyüme, seyrekten fazla mitoz bulgularından herhangi biri, onkositomu ekarte ettirir (78). Ayırıcı tanıda; KRHK'un eozinofilik varyantı, BHRHK yer alır (17).

Hibrit tümörler denilen Birt-Hogg-Dube sendromlu hastalar hem onkositom, hem de kromofob RHK' un tipik özelliklerine sahiptir (87).

2.2.1.8.Renal Hücreli Karsinomların Evrelemesi

Böbrek tümörlerinde evreleme; tümörün seyri hakkında öngörü sağladığı gibi tedavi seçimini belirlemede de yol göstericidir. RHK'un klinik evrelemesi ilk kez 1958 yılında Flocks ve Kadesky tarafından yapılmış, Robson bunu 1963 yılında modifiye ederek kendi adıyla anılan evrelemeyi tanımlamıştır (88). Robson evrelemesinde belirli anatomik bölgeler sınır olarak kabul edilmektedir. İlk anatomik sınır böbrek kapsülüdür. Böbrek kapsülü ile sınırlı olan tümör Robson evre 1'e dahil edilmektedir. Böbrek çevresi yağ dokusu ve/veya aynı taraftaki böbrek üstü bezi tutulumu Robson evre 2'ye, böbrek toplardamarı ve/veya vena kava ile bölgesel lenf düğümü yayılımı Robson evre 3'e, Geroto fasyası dışı ve komşu organ tutulumu ya da uzak yayılım Robson evre 4'e dahil edilmektedir. RHK'da Robson evresi ile

seyir arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Robson evre 1 olan RHK'da beş yıllık sağkalım yaklaşık %70 iken, Robson evre 4 olan olgularda %10'dur (89).

Geçen yıllarda Uluslararası Kansere Savaş Örgütü (UICC: Union Internationale Contre le Cancer) ve Amerikan Ortak Kansere Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) işbirliği ile TNM evreleme sistemi oluşturulmuş ve TNM evreleme sistemi 1993, 2002 ve en son 2010 yıllarındaki düzenlemelerle bugünkü şeklini almıştır (90-92) (Tablo 4). TNM aynı anatomik odaktan (organ/doku) kaynaklanan ve patolojik yapıları aynı olan kanserlerin benzer büyüme ve yayılma şekilleri gösterdiği varsayımına dayanarak hazırlanmıştır (93). 2010 TNM'de yapılan değişiklikler, ileri evre (pT3 ve pT4) BHRHK'de prognostik açıdan 2002 TNM'ye göre daha doğru kansere özgü sağkalım öngörüsünde bulunmaya yardımcı olmaktadır (93). Kim ve arkadaşları çalışmasında 2010 TNM'de 2002 TNM'ye göre %0.2'lik bir kesinlik artışı sağlamıştır (94).

Tablo 4: Renal Epitelial Tümörlerde Evreleme (TNM 2013)

T: Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilememiştir

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

T1: Tümör böbreğe sınırlı, <7cm

T1a: Böbreğe sınırlı, ≤ 4 cm

T1b: Böbreğe sınırlı, 4-7 cm

T2: Tümör böbreğe sınırlı, >7cm

T2a: Böbreğe sınırlı, 7-10 cm

T2b: Böbreğe sınırlı, >10 cm

T3: Tümör major venlere yayılmış veya perinefrik dokuları tutmuş ancak ipsilateral sürrenal bezi tutmamıştır ve Gerato fasyasını aşmamıştır

T3a: Tümör perinefrik yağ dokuları, renal sinüs veya renal veni tutmuştur

T3b: Tümör V. Kavayı diyafragma altında gros olarak tutmuştur

T3c: Tümör V. Kavayı diyafragma üstünde gros olarak tutmuştur

T4: Gerato fasyası dışına veya aynı taraf adrenale uzanım gösteren tümör

N: Bölgesel Lenf Nodları

N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf nodu/nodları tutulumu var

M: Uzak Metastaz

M0: Uzak organ metastazı yok

M1: Uzak organ metastazı var

T0,N0,M0: Değerlendirme sonucunda, primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın bulunmaması.

Tx,Nx,Mx: Primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın değerlendirilmemiş olması.

Tablo 5: Evre Gruplaması 2010 (92)

Evre 1: T1 N0 M0

Evre 2: T2 N0 M0

Evre 3: T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3 N0 M0

T3 N1 M0

Evre 4: T4 herhangi bir N M0

Herhangi bir T herhangi bir N M1

2.2.1.9. Renal Hücreli Karsinomların Derecelendirilmesi

RHK'da sadece çekirdek şeklini değerlendiren derecelendirme sistemini ilk olarak 1971 yılında Skinner ve arkadaşları oluşturmuşlar, 1982 yılında ise Fuhrman ve arkadaşları bu sistemi basitleştirerek Amerika ve Avrupa'da en sık kullanılan derecelendirme sistemi haline getirmişlerdir. Fuhrman derecelendirme sisteminde çekirdek boyutu, sınırları, kromatin dağılımı ve nükleol belirginliği değerlendirilmekte ve tümörler birden dörde kadar derecelendirilmektedir (95,96). Klinik gidişle Fuhrman nükleer derecesi (FND) arasında berrak hücreli RHK'larda sıkı ilişkisi vardır, papiller ve kromofob RHK'da FND veya diğer derecelendirme sistemlerinin kullanımı ise tartışmalıdır.

Nükleer derecesi tümör içerisindeki en yüksek dereceli alana göre verilir. Ancak bu en yüksek dereceli alanın tümör içerisinde ne kadarlık alanı kaplaması gerektiği konusu net değildir. Bazı çalışmalarda en yüksek derece, bir büyük büyütme alanını kaplayan en anormal nükleuslar ile tanımlanmıştır (78). Tümörlerin büyük çoğunluğu derece 2 ve 3 olan tümörlerdir. Derece 1 olan tümörler daha az oranda olup derece 4 olanlar tüm olguların %5-10'unu oluşturur.

Gözlemciler arası ve gözlem içi uyumun genel olarak orta derecede olması, aynı tümör içinde farklı dereceli alanların bulunabilmesi ve doku fiksasyonunun iyi olmadığı durumlarda çekirdek derecesini belirlemede zorluklar yaşanabilmesi bu sistemin en belirgin olumsuz yönleri olarak göze çarpmaktadır (97-100).

Tablo 6: Fuhrman Nükleer Derecelendirmesi

1	Nukleus boyutu 10 µm dan küçük, yuvarlak, kromatin yoğun ve nükleol belirsizdir
2	Nukleus daha büyük (yaklaşık 15 µm), yuvarlak ve sınırları hafif düzensiz, ince kromatinlidir. Küçük nükleol mevcuttur ancak 400'lük büyütmede görülebilir
3	Nukleus daha büyük (yaklaşık 20 µm) ve sınırları daha düzensizdir. Nükleol daha büyük ve belirgindir, 100'lük büyütmede görülebilir.
4	Nukleus boyutu 20 µm den daha büyük, pleomorfik veya multilobule, hiperkromatik olabilir. Nükleol çok büyük belirgindir.

2.2.1.10.Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, RHK'un nasıl bir klinik ve biyolojik davranış göstereceğini belirlemede faydalıdır. Birçok çalışmada RHK'da prognozu etkileyen pek çok klinik ve patolojik özellikler bildirilmektedir (66,74,76,101-103). Kısa zaman öncesine kadar hasta sağ kalımında kullanılan prediktif parametreler tümör evresi ve derecesi gibi geleneksel parametrelerden oluşmaktaydı (104). Son zamanlarda, binlerce genin değişken ekspresyonunu inceleyen gen dizilimine dayalı çalışmalarda büyük sayılarda potansiyel prognostik belirleyiciler tanımlanmıştır (105). Prognozu etkileyen faktörler anatomik, histolojik, klinik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir (106).

Anatomik faktörler; tümör boyutu, venöz yayılım, böbrek kapsülüne yayılım, adrenal tutulum, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz sayılabilir. Bu faktörler 2010 TNM sınıflandırma sistemi içinde toplanmıştır (92,107)

Klinik faktörlerden ise hastanın yaşı, cinsiyeti, performans durumu, lokal semptomlar, kaşeksi, anemi ve trombosit sayısına bakılır (108).

Prognostik önemi açısından, hastalığın progresyonu ile ilişkili genlerin daha iyi anlaşılması gerekir (106). Bu amaçla pek çok moleküler faktör araştırılmıştır. Son zamanlarda gen ekspresyon profili ile konvansiyonel RHK'da klinik prognostik faktörlerden bağımsız olarak sağ kalım öngörüsünde kullanılabilecek 259 gen belirlenmiştir. Bu bulgular genetik bilginin prognoz tayininin daha isabetli yapılmasında kullanılabileceğini göstermektedir (102,103,109,110).

Histolojik faktörler; Fuhrman derecesi, histolojik alt tip, sarkomatoid özelliklerin bulunması, mikrovasküler yayılım, tümör nekrozu ve toplayıcı sisteme yayılımdan oluşur (111).

RHK'da sağkalımı belirlemede en önemli prognostik faktör klinik ve patolojik evredir (33). Bugün için TNM sistemine göre yapılan evrelendirme sisteminde patolojik evrenin tek başına en iyi prognostik gösterge olduğu düşünülmektedir. Tümörün evresi yükseldikçe sağ kalım anlamlı ölçüde azalmaktadır. Buna göre; tümörün organa sınırlı olduğu evre 1'de 5 yıllık sağ kalım %60-90 olarak bildirilirken, sağ kalım uzak metastazların olduğu evre 4' te %5-10'a düşmektedir (109).

Son TNM evrelemesine göre tümör boyutu kuvvetli bir prognostik belirleyicidir. Tümör çapı 4 cm'den küçük ve asemptomatik hastalarda 5 yıllık sağ kalım %90'ı aşmaktadır (105,111). Böbreğe sınırlı olup çapı 7 cm'den büyük olan tümörler için renal kapsül ya da renal pelvis invazyonu kötü prognostik faktörler olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (102,103,109).

Perirenal yağ dokuya invazyon olması durumunda 5 yıllık sağ kalımda %10-20 oranında düşüş olduğu bildirilmektedir. RHK'da aynı tarafta adrenal bez invazyonu %1-5 oranında görülür ve kötü prognostik faktördür (102,103,109). Renal ven ve inferior vena cava tutulumu da kötü prognostik faktörlerdir.

Uzak metastazı olan olgularda prognoz kötüdür ve ortalama sağ kalım 8 aydır metastatik hastalık durumunda sağ kalım, akciğer metastazlarında daha iyi bir seyir gösterse de metastaz yerine değil, daha çok tümörün biyolojik agresif davranışına bağlı görünmektedir. Lenf düğümü metastazının varlığı, sağkalım süresini kısaltan şanssız bir durumdur. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %11-35'tir (103,109).

Bazı çalışmalarda ise RHK'da en sık kullanılan derecelendirme sistemi olan Fuhrman nükleer derecelendirmesinin, RHK'lu geniş hasta serilerinde sağ kalımla korele olduğu öne sürülmektedir. Fuhrman nükleer derecelendirmesine göre nükleer derecesi 1, 2, 3, 4 olan hastaların 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %88-90, %75-82, %40 ve %18 olarak saptanmıştır (74,97,100).

RHK'da prognoz histolojik alt tür ile yakından ilişkilidir ve yapılan çalışmalar farklı alt tiplerinin prognozlarının farklı olduğunu göstermektedir (109,108). BHRHK'da 5 yıllık sağ kalım %55-60 olarak bildirilmekte olup prognozunun papiller ve kromofob tiplere göre daha kötü olduğu kabul edilmektedir. Ancak BHRHK sistemik tedaviye daha iyi yanıt verir (107). Sarkomatoid (İğsi hücreli ya da pleomorfik undiferansiye) morfoloji, bir hücre fenotipidir ve özel bir alt tip değildir. Derece 4 kanser anlamına gelir ve RHK'ların çoğu tipinde gözlenebilir. Tümör içerisindeki sarkomatoid komponentin oranı prognozu belirlemede önemlidir. Sarkomatoid hücre tipi içeren tümörler diğerlerine göre önemli derecede daha agresiftirler ve hastaların çoğu 1 yıl içinde ölür (109,111).

Tosi ve ark. (112) nükleer morfometrinin RHK'da prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ilk gösteren araştırmacılarıdır. Çalışmalarında ortalama nükleer alan (MNA) ve nükleus şekli değerlendirilmişler ve MNA'nın sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Daha sonraları yapılan pek çok çalışma da nükleer morfometrik ölçümlerin prognostik belirleyiciler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (109,113). Bu çalışmalar içinde en çok değerlendirilen parametreler; nükleer alan ve şekil ile ilgili olan parametrelerdir.

Hasta yaşı ve cinsiyetinin prognoz üzerine etkisi tartışmalı konulardandır. Özellikle erken evre RHK'larda genç hastaların daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte, yaşlı hastalarla aynı prognoza sahip olduğunu ya da genç hastalarda nüks riskinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (114). BHRHK'un kadınlarda genellikle daha düşük evrede ve erkeklerde görülenden daha iyi prognozlu olduğu da öne sürülmektedir.

Ayrıca pek çok laboratuvar değeri; örneğin hemogloblin düzeyinin düşük oluşu, eritrosit sedimentasyon hızı ve alkalen fosfataz yüksekliği, hiperkalsemi kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen parametrelerdir (109).

Mikrodamar invazyonu ve immunhistokimya ile belirlenen mikrodamar yoğunluğu, artmış metastaz riski ile ilişkilidir ve bu durum nüks olasılığını arttırmakta ve sağ kalım süresini azaltmaktadır (115).

Tümörlerdeki lenfositik infiltrasyonun varlığı antitümör aktivitesinde temsil edebilir. Ancak bu mononükleer infiltrasyon yüksek grade ve renal hücreli kanserden ölüm ile ilişkilidir (109,116).

2.3.ÇALIŞMAMIZDA DEĞERLENDİRİLECEK MOLEKÜLER PARAMETRELER

2.3.1.GATA-3 (Trans-acting T-cell-specific transcription factor)

GATA-3 çeşitli biyolojik görevleri olan bir çinko parmak transkripsiyon faktörüdür. GATA-3 erken T hücre gelişimi ve normal meme bezi gelişimine katkısı vardır. Azalmış ekspresyon meme kansinimleri açısından kötü prognoz göstergesidir. Son dönemlerde GATA-3, üreteryal kansinim, duktal meme kansinimu ve jinekolojik sistemde transizyonel proliferasyon için anlamlı bir immünhistokimyasal belirteç olarak belirlendi (117).

2.3.2.Maspin (mammary serine protease inhibitor)

Maspin ilk serin proteaz inhibitörü olarak memede keşfedilmiştir. Maspininin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar maspinin tümör büyümesini, invazyonunu, metastazı ve motilitesini engellediği göstermektedir. Tam olarak bilinmese de maspinin hücre adezyonunu, hücre hareketine yayılma üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (118,119).

2.3.3.VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGF böbrek tümörlerinde neovaskülarizasyonda, primer proanjiogenik büyüme faktörüdür. VEGF embriyolojik dönemde ve yetişkin dönemde anjiogenezis için en etkin ve en çok kullanılan faktördür. VEGF ekspresyonu RHK hastalarında artmıştır (120).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgu Seçimi

Çalışmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2015 yılları arasında Renal Hücreli Karsinom tanısı almış olgular ve bu olguların klinikopatolojik verileri arşiv taraması ile derlendi. Parsiyel ve radikal nefrektomi materyalleri arasından tümör tanısı alan 61 olgu çalışmaya dahil edildi.

Preparatlar tekrar incelenerek hem normal böbrek dokusu hem de derecesi en yüksek tümörlü alan içeren preparatlar doku boyutu, yeterliliği, tespit ve takip kalitesine bakılarak tekrar gözden geçirildi ve uygun bloklar seçildi. Çalışmaya dahil edilen olguların parafin bloklarından yeni kesitler alınarak GATA-3, Maspin, VEGF ile immünhistokimyasal

boyamalar yapılarak WHO 2004 böbrek tümörleri sınıflamasına, Fuhrman Nükleer derecelemesine, 2010 TNM evreleme sistemine göre Leica DM 2000 LED (11888843) ışık mikroskobunda tekrar değerlendirildi.

3.2.İmmunhistokimyasal Boyama

61 olguya ait H&E preparatları incelenerek en uygun 1 adet parafin blok seçildi. Seçilen parafin bloklara GATA-3, Maspın ve VEGF immünhistokimyasal çalışılmak üzere her olgu için 3 adet 3 mikron kalınlığında kesitler yapılarak Poly-L-Lysine lamlara alındı. Kullanılan antikorların özellikleri Tablo 7’de verilmiştir. Dilüsyonlar ve optimum boyama tekniği uygun pozitif ve negatif kontroller kullanılarak ayarlandı. Kontrol dokusu olarak GATA-3 için meme karsinomu, Maspın için sağlam meme dokusu, VEGF için hemanjiom dokusu kullanıldı. Üretici firmanın önerileri göz önüne alınarak otomatik immünhistokimya boyama cihazı ile standart immünhistokimyasal boyama tekniği uygulandı. Özetle, deparafinizasyon, dehidratasyon, endojen peroksidaz inaktivasyonu ve antikor için uygun antijen ortaya çıkarma yöntemleri sonrasında kesitler yarım saat oda ısısında primer antikor ile inkübe edildi. Ardından camlara biotinlenmiş sekonder antikor ve sonra streptavidin konjuge horseradish peroksidaz uygulandı ve diaminobenzidin kromojeni ile işaretleme gerçekleştirildi

Tablo 7: Kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Üretici firma	Klon	Dilüsyon	Antijen açığa çıkarma
GATA-3	Abcam	Monoklonal (EPR16651)	1/500	EDTA
Maspın	Abcam	Polyclonal	1/100	EDTA
VEGF	Abcam	Polyclonal	1/100	EDTA

3.3. İmmunreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmünhistokimyasal ekspresyon değerlendirilmesinde ışık mikroskobunda x100 büyütmede GATA-3 için nükleer; Maspın için sitoplazmik ve sekresyonlarda; VEGF için sitoplazmik ve sekresyonlarda boyanma paterni göz önüne alındı. Değerlendirme boyanma şiddeti ve yaygınlığı esas alınarak yapıldı. İstatistiksel çalışmalarda boyanma yaygınlığı ve şiddetine göre elde edilen veriler ayrı ayrı olarak değerlendirildi.

Boyanma şiddeti bütün antikorlar için: 0 (boyanma yok), 1 (zayıf), 2 (orta), 3 (kuvvetli) olarak değerlendirildi

GATA-3 boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi (117)

0: Hücre boyanmasının olmaması

1: <%25 tümör hücre boyanması

2: %25-50 tümör hücre boyanması

3: %51-75 tümör hücre boyanması

4: >%75 tümör hücre boyanması

Maspin boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi (118)

0: Hücre boyanmasının olmaması

1: <%10 tümör hücre boyanması

2: %10-50 tümör hücre boyanması

3: >%50 tümör hücre boyanması

VEGF boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi (120)

0: Hücre boyanmasının olmaması

1: <%25 tümör hücre boyanması

2: %25-50 tümör hücre boyanması

3: > %50 tümör hücre boyanması

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanılmıştır. Prognostik parametrelerin değerlendirilmesinde Fisher's Exact Test kullanıldı. İmmünohistokimyasal markırların boyanma şiddeti, yaygınlığı ve immünreaktif skorlarının korelasyon hesaplamasında Kendall's Tau testi kullanıldı. Korelasyonda anlamlılık $r=0-0.25$ çok zayıf, $r=0.25-0.50$ zayıf, $r=0.50-0.75$ orta, $r>0.75$ yüksek korelasyon olarak değerlendirildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Patolojik Bulgular

2002-2015 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Renal Hücreli Karsinom tanısı almış 53 adet (%86.9) radikal nefrektomi, 8 adet (%13.1) parsiyel nefrektomi olmak üzere toplam 61 hasta çalışma grubumuzu oluşturmuştur

Çalışmada erkek olgu sayısı 41 (%67.2); kadın olgu sayısı 20 (%32.8)'dir. Olguların 49 tanesi (%80.3) Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom, 8 tanesi (%13.1) Papiller Renal Hücreli Karsinom, 4 tanesi (%6.6) Kromofob Renal Hücreli Karsinomdur. İstatistiksel karşılaştırmalarda olgular berrak hücreli ve berrak hücreli olmayan (Papiller Renal Hücreli

Karsinom ve Kromofob Renal Hücreli Karsinom) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

Çalışmadaki 61 vakanın 24 tanesinde (%39.3) kapsül invazyonu mevcutken, 37 tanesinde (%60.7) kapsül invazyonu yoktur

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomu tanı 49 vaka incelendiğinde Fuhrmann Nükleer Derecelendirilme sistemine göre 9 hasta (%18.4) derece 1, 31 hasta (%63.2) derece 2, 7 hasta (%14.3) derece 3 ve 2 hasta (%4.1) derece 4 olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Klinik ve patolojik özellikler

RHK		N (%)
Nefrektomi	Parsiyel	8 (%13.1)
	Radikal	53(%86.9)
Cinsiyet	E	41 (%67.2)
	K	20 (%32.8)
Kapsül invazyonu	Var	24 (%39.3)
	Yok	37 (%60.7)
Histolojik tip	Berrak hücreli	49 (%80.3)
	Papiller	8 (%13.1)
	Kromofob	4 (%6.6)
Nükleer dereceleme (Fuhrmann)*	Derece 1	9 (%18.4)
	Derece 2	31 (%63.2)
	Derece 3	7 (%14.3)
	Derece 4	2 (%4.1)

*Fuhrman nükleer derecelendirme sadece Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom tanı hastalarda değerlendirilmiştir.

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

GATA-3, Maspin ve VEGF boyanma şiddeti ve yaygınlık değerleri Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir. Bütün markırların boyanma yaygınlığı ve şiddeti Kendall's Tau yöntemi ile

markırların iç korelasyonu ve birbirleriyle korelasyonu incelenmiştir.

Tablo 9: İmmünohistokimyasal markırların boyanma şiddeti

	Negatif n(%)	Zayıf n(%)	Orta n(%)	Şiddetli n(%)
GATA-3	56 (%91.8)	3 (%4.9)	1 (%1.6)	1 (%1.6)
Maspin	2 (%3.3)	30 (%49.2)	26 (%42.6)	3 (%4.9)
VEGF	1(%1.6)	11(%18.0)	31(%50.8)	18(%29.5)

Tablo 10: İmmünohistokimyasal markırların boyanma yaygınlığı

	0 n (%)	<%25 n (%)	%25-50 n (%)	%51-75 n (%)	>%75 n (%)
GATA-3	56 (%91.8)	2 (%3.3)	2 (%3.3)	1 (%1.6)	0 (%0)

	0 n (%)	<%10 n (%)	%10-50 n (%)	>%50 n (%)
Maspin	2 (%3.3)	0 (%0)	17 (%27.9)	42 (%68.9)

	0 n (%)	<%25 n (%)	%25-50 n (%)	>%50 n (%)
VEGF	1 (%1.6)	4 (%6.6)	22 (%36.1)	34 (%55.7)

GATA-3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında güçlü korelasyon mevcuttur ($r=0.988$ ve $p<0.0001$). Maspin boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.470$ ve $p=0.00013$). VEGF boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.395$ ve $p=0.001$). Maspin ve VEGF boyanma şiddeti arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.242$ ve $p=0.041$).

Histolojik tip ile kapsül invazyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.189$)

Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemi ile Maspin boyanma şiddeti arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.299$, $p=0.0026$), Maspin boyanma yaygınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur.

Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemi ile GATA-3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ($p>0.05$).

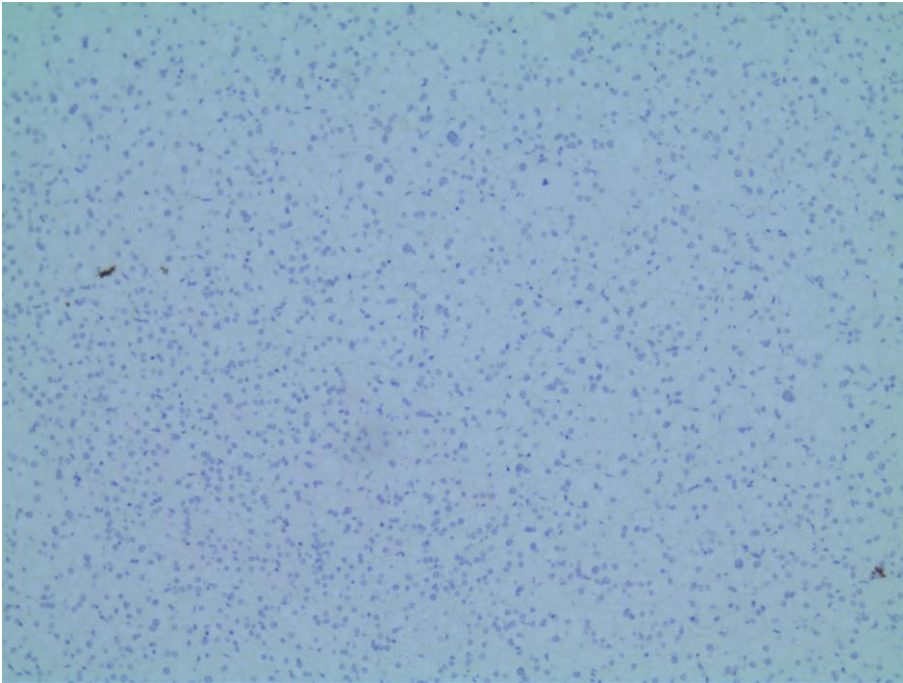
Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemi ile VEGF boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ($p>0.05$).

Fuhrmann nükleer derecelendirme ile kapsül invazyonu arasında sınırlı vaka sayısı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

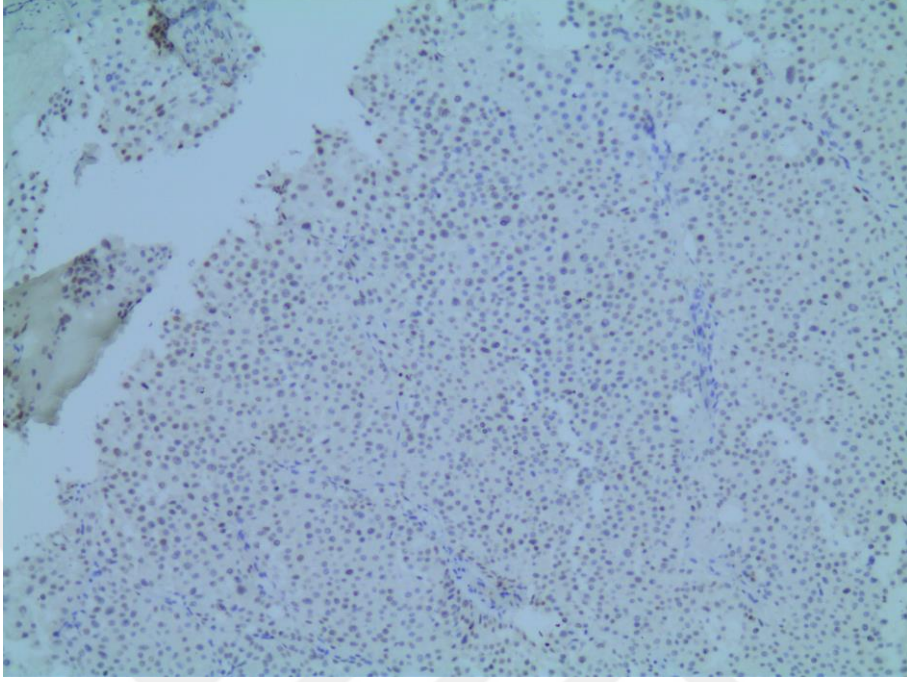
VEGF ve Maspin boyanma şiddet ve yaygınlığının kapsül invazyonu ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur.

4.2.1. GATA-3

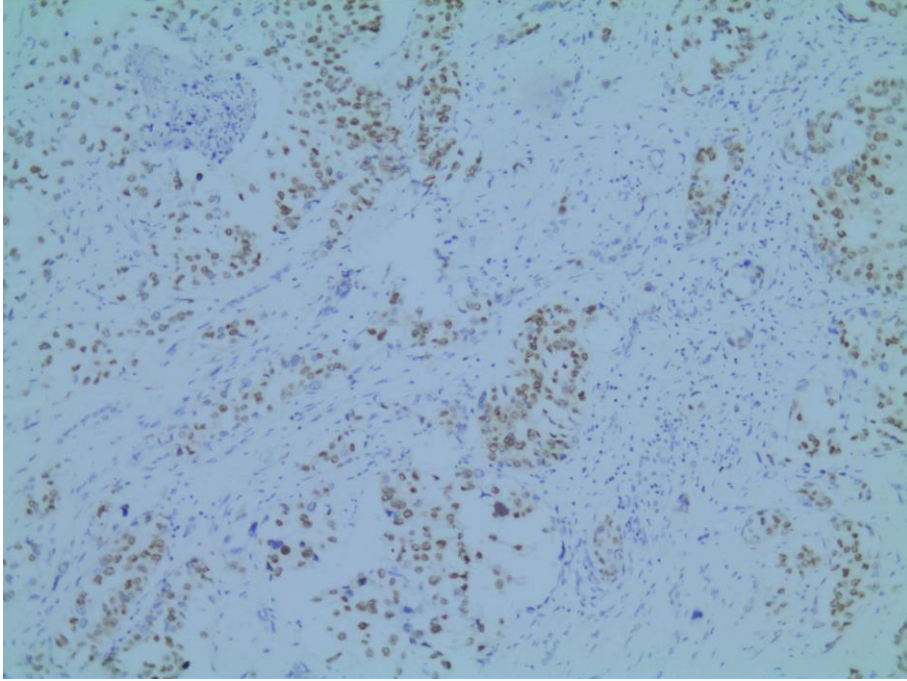
GATA-3 nükleer boyanma paterni göstermiş olup 61 vakanın 56 tanesinde (%91.8) negatif, 3 tanesinde (%4.9) zayıf, 1 tanesinde (%1.6) orta, 1 tanesinde (%1.6) kuvvetli pozitif boyanmıştır (Resim 2-5). Boyanmanın gözlemlendiği vakaların 3 tanesinde kapsül invazyonu varken 2 tanesinde yoktur. Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemine göre değerlendirilen 3 vakanın 2 tanesi derece 2, 1 tanesi derece 3'tür.



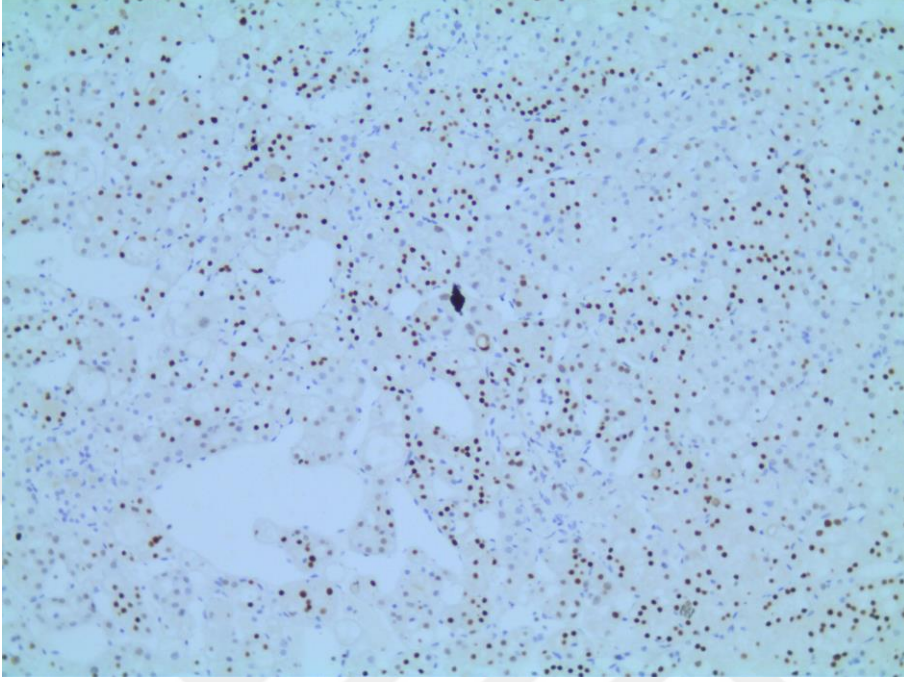
Resim 2: GATA-3 negatif (İHK x100)



Resim 3: GATA-3 zayıf pozitif boyanma (İHK x100)



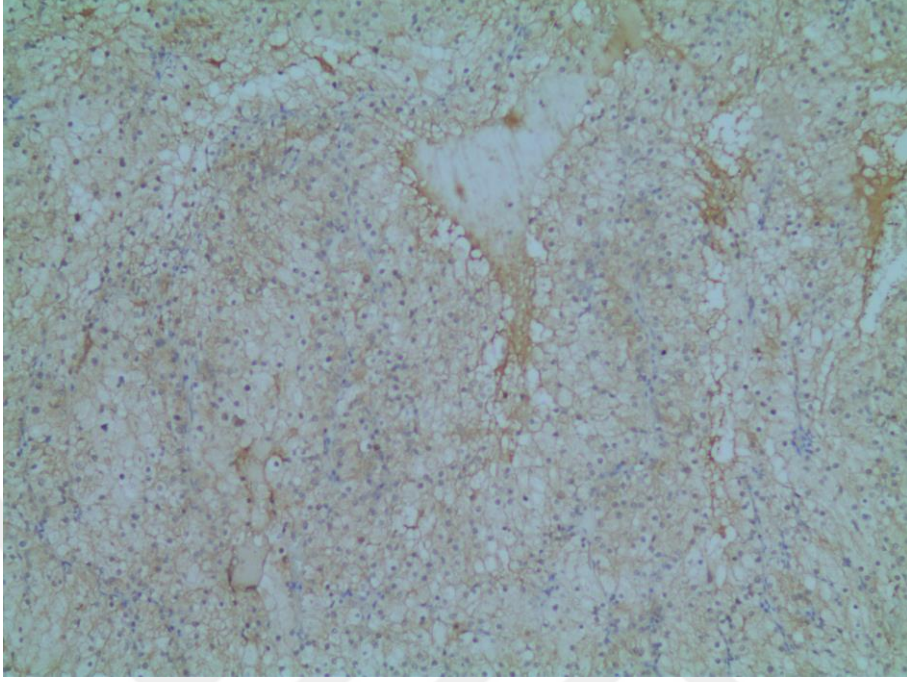
Resim 4: GATA-3 orta şiddette pozitif boyanma (İHK x100)



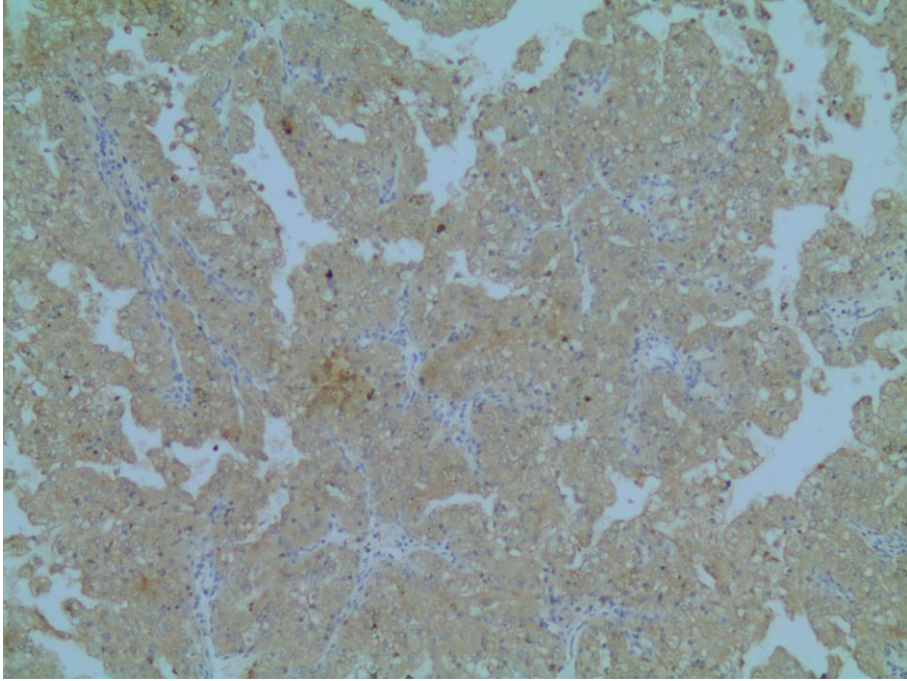
Resim 5: GATA-3 şiddetli pozitif boyanma (İHK x100)

4.2.2. MASPİN

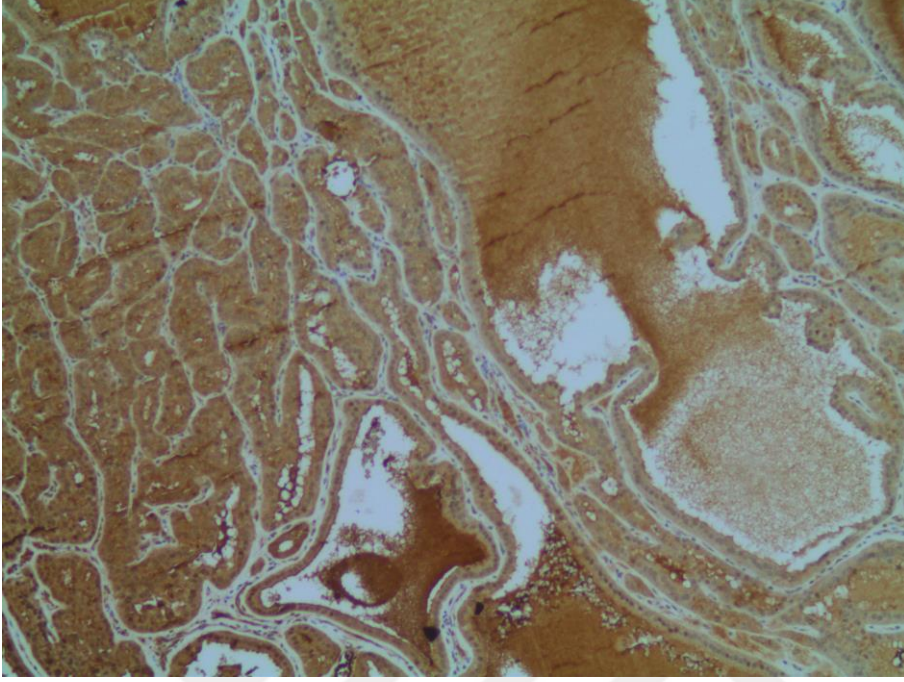
Maspın sitoplazmik ve sekresyonlarda boyanma göstermiş olup 61 vakanın 2 tanesinde (%3.3) negatif, 30 tanesinde (%49.2) zayıf pozitif, 26 tanesinde (%42.6) orta şiddette pozitif, 3 tanesinde (%4.9) kuvvetli pozitif boyanmıştır. (Resim 6-8). Boyanma olmayan 2 vakanın 2'sinde, zayıf boyanan 30 vakanın 10 tanesinde, orta şiddette boyanan 26 vakanın 10 tanesinde şiddetli boyanan 3 vakanın 2 tanesinde kapsül invazyonu saptanmıştır. Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemine göre boyanmayan 1 vaka derece 1; zayıf pozitif 24 vakanın 5 tanesi derece 1, 16 tanesi derece 2, 2 tanesi derece 3, 1 tanesi derece 4; orta şiddette pozitif 22 vakanın 3 tanesi derece 1, 14 tanesi derece 2, 4 tanesi derece 3, 1 tanesi derece 4; şiddetli pozitif 2 vakanın 1 tanesi derece 2, 1 tanesi derece 3'tür



Resim 6: Maspin zayıf pozitif boyanma (İHK x100)



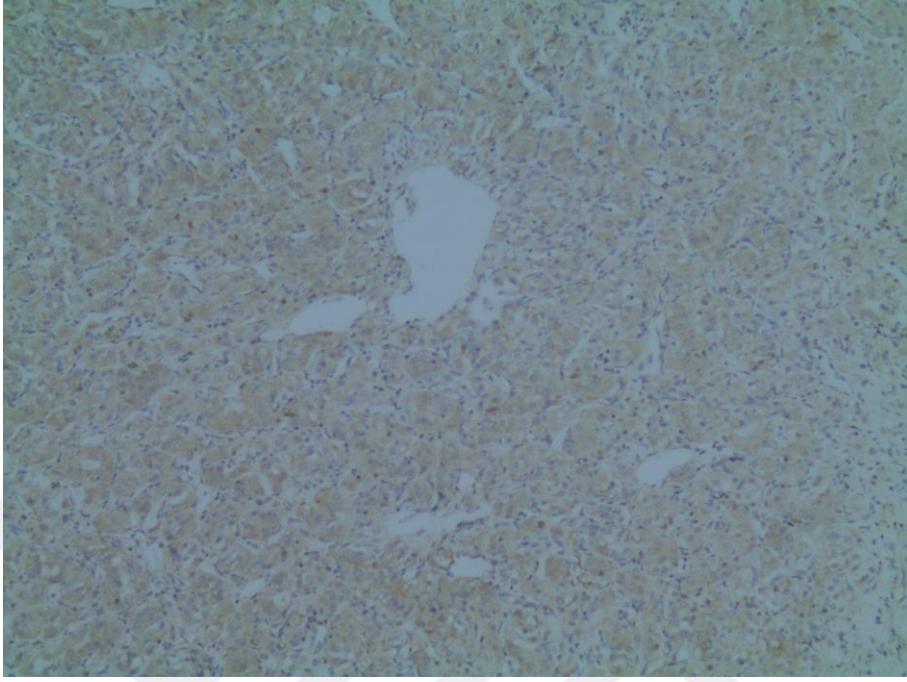
Resim 7: Maspin orta şiddette pozitif boyanma (İHK x100)



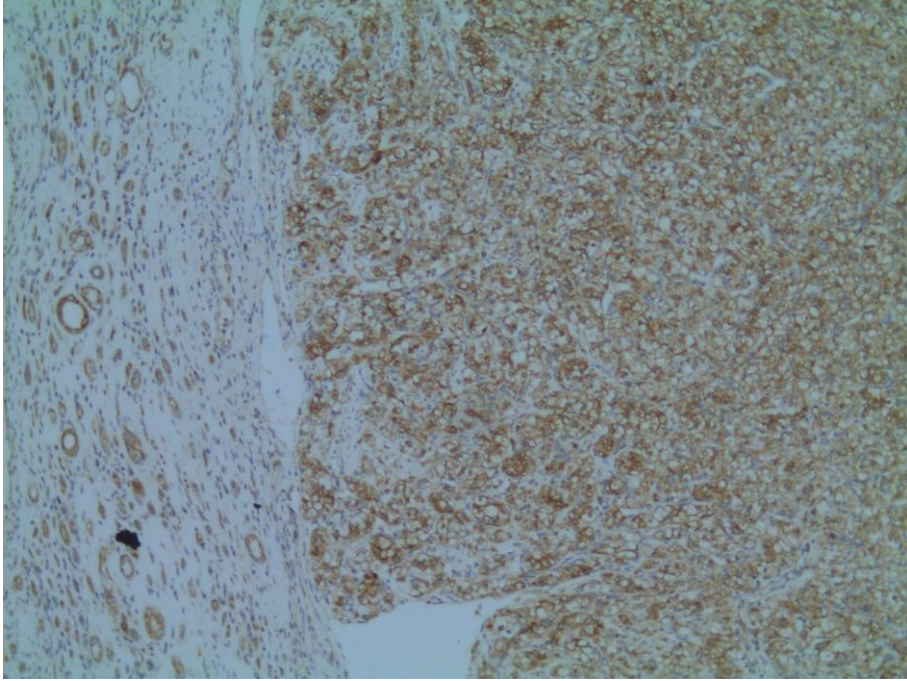
Resim 8: Maspin şiddetli pozitif boyanma (İHK x100)

4.2.3. VEGF

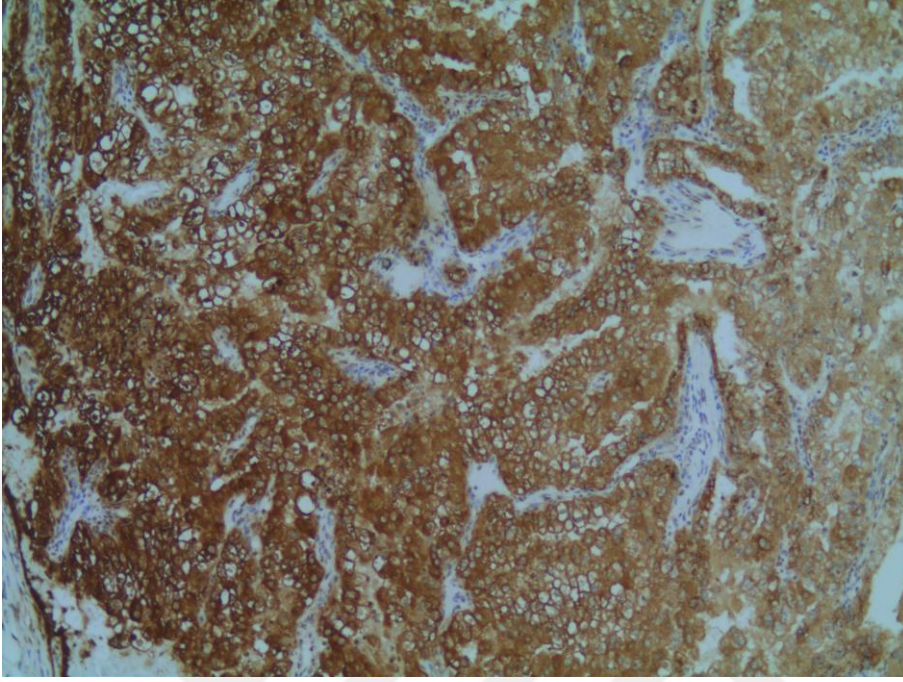
VEGF sitoplazmik ve sekresyonlarda boyanma göstermiş olup 61 vakanın 1 tanesinde (%1.6) negatif, 11 tanesinde (%18.1) zayıf pozitif, 31 tanesinde (%50.8) orta şiddette pozitif, 18 tanesinde (%29.5) kuvvetli pozitif boyanmıştır. (Resim 9-11). Zayıf boyanan 11 vakanın 4 tanesinde, orta şiddette boyanan 31 vakanın 13 tanesinde şiddetli boyanan 18 vakanın 7 tanesinde kapsül invazyonu saptanmıştır. Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemine göre boyanmayan 1 vaka derece 1; zayıf pozitif 11 vakanın 3 tanesi derece 1, 6 tanesi derece 2, 2 tanesi derece 3; orta şiddette pozitif 26 vakanın 3 tanesi derece 1, 18 tanesi derece 2, 3 tanesi derece 3, 2 tanesi derece 4; şiddetli pozitif 11 vakanın 2 tanesi derece 1, 7 tanesi derece 2, 2 tanesi derece 3'tür



Resim 9: VEGF zayıf boyanma (İHK x100)



Resim 10: VEGF orta şiddette boyanma (İHK x100)



Resim 11: VEGF kuvvetli boyanma (İHK x100)

5.TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom tüm kanserlerin %3'ünü ve erişkinlerdeki tüm böbrek kanserlerinin ise %85'ini oluşturmaktadır. Köken aldığı hücre tipine göre: Berrak Hücreli Karsinom, Papiller Karsinom, Kromofob Renal Hücreli Karsinom ve Toplayıcı Duktus Karsinomu olarak dört tipe ayrılmaktadır. Kanserden ölümlerin %2-3'ünü oluşturarak 10.sırada yer alır. Renal hücreli karsinomlar tanı anında çoğunlukla metastatik veya invaziv durumdadır. Kemoterapi ve radyoterapi tedavisine dirençli olup günümüzde en iyi tedavi seçeneği nefrektomidir. Bu nedenle mevcut bilgiler ışığında GATA-3, Maspin ve VEGF ekspresyonunun Renal hücreli karsinomlarda klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırdık. Medikal tedaviye dirençli Renal hücreli karsinomlarda yeni tedavi protokolleri geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.

GATA-3 çeşitli biyolojik görevleri olan bir çinko parmak transkripsiyon faktörüdür. GATA-3 erken T hücre gelişimi ve normal meme bezi gelişimine katkısı vardır. Azalmış ekspresyon meme karsinomları açısından kötü prognoz göstergesidir. Son dönemlerde GATA-3, üretelyal karsinom, duktal meme karsinomu ve jinekolojik sistemde transizyonel proliferasyon için anlamlı bir immünohistokimyasal belirteç olarak belirlendi (117). Farklı tümör tiplerinde GATA-3 ekspresyonu tümör progresyonunda GATA-3 rolü ve tedavi stratejileri ile ilgili fikirler verebilir

GATA-3'ün RHK'un başlangıcı ve devamlılığı ile ilişkisinin net açıklanamamasına rağmen GATA-3'ün embriyonik böbrek gelişimindeki rolü iyi tanımlanmıştır. GATA-3

expresyonu kaybında RHK gelişiminde erken bir olay olduğu ileri sürülmektedir (122). Böbrek gelişimi boyunca ilk olarak üreter tomurcuğu, metanefrik blastemde daha sonra toplayıcı kanallarda GATA-3 ekspresyonu olur. GATA-3 ün nefrik kanallarda ekspresyonunu PAX2/PAX8 düzenler(123). Özellikle Liu ve ark. (124), proksimal renal tübüllerden kaynaklanan RHK vakalarında GATA-3 ekspresyon eksikliğinden bahsetmişlerdir. Higgins ve ark. (125) 111 RHK hastasında GATA-3 ekspresyon kaybını rapor etmişlerdir. Gonzalez-Roibon N. (117) ve ark 71 RHK hastasının sadece %1inde GATA-3 ekspresyonu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise GATA-3 nükleer boyanma paterni göstermiş olup 61 vakanın 56 tanesinde (%91.8) negatif, 3 tanesinde (%4.9) zayıf, 1 tanesinde (%1.6) orta, 1 tanesinde (%1.6) kuvvetli pozitif boyanmıştır. Mevcut bulgular ile GATA-3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında güçlü korelasyon mevcuttur ($r=0.988$ ve $p<0.0001$). Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemi ile GATA-3 boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ($p>0.05$)

Maspin ilk serin proteaz inhibitörü olarak memede keşfedilmiştir. Maspinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar maspinin tümör büyümesini, invazyonunu, metastazı ve motilitesini engellediği göstermektedir. Tam olarak bilinmese de maspinin hücre adezyonunu, hücre hareketine yayılma üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (118,119). Maspin apoptoz, angiogenez, hücre migrasyonu ve invazyonu gibi metastaz ve tümör büyümesini içeren bir kısım antitümör etkilerde rol aldığı düşünülmektedir (126,127). Bunun yanında ekstrasellüler matriks komponentlerinin bazal membrana hücre adhezyonlarını kolaylaştırmaktadır (127). Farklı tümör tiplerinde maspinin paradoksal ekspresyonu tümör progresyonunda maspinin rolü ve tedavi stratejileri ile ilgili fikirler verebilir (127). Çalışmalarda maspinin invivo ve invitro olarak angiogenezin inhibitörü olduğu tanımlanmıştır (128). Zhang ve arkadaşları (129) doğrudan kültür edilmiş endotel hücrelerine etki ederek fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörüne doğru göçü engelleyerek mitogenezi sınırlandırdığını göstermişlerdir. Buna ek olarak sıçan kornea modelinde in vivo olarak neovaskülarizasyonu engellediğini ortaya koymuşlardır.

Lockett ve arkadaşları (130) maspinin epitelyal hemostazda ve tümör progresyon yolağında rol aldığını göstermiştir. Burada maspin nükleer ve sitoplazmik salgılanan aynı zamanda hücre yüzey proteini olan bir monomer olarak gösterilmiştir. İnsan malignitelerinde maspinin subsellüler dağılımının önemi üzerine olan çalışmalarda maspinin mesane kanserlerindeki pozitifitesinin öneminden ziyade subsellüler dağılımına dikkat çekilmektedir. Bu bulgular maspinin subsellüler lokalizasyonunun hücrel hemostazdan farklı rollere sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle maspinin nükleer lokalizasyonu hastanın hastalısız sağkalımı ile ilintili en güçlü öngörü faktörü gibi görünmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar spesifik maspin paternlerinin diferansiyasyonu değişik histolojik dereceler ile ilintili olduğunu ve nükleer boyanmanın da düşük histolojik derece ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Maspinin subsellüler lokalizasyonunun tam etkisinin anlaşılabilmesi ve hangi fonksiyonlarının hücredeki değişik lokalizasyonlarla bağlantılı olduğu açısından değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (131).

Bizim çalışmamızda karsinom grubu Maspin ile yüksek oranda pozitiflik gösterdi. Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemi ile Maspin boyanma şiddeti arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.299$, $p=0.0026$). Maspin boyanma yaygınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur. Maspin boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında zayıf korelasyon

mevcuttur ($r=0.470$ ve $p=0.00013$). Maspin boyanma şiddet ve yaygınlığının kapsül invazyonu ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur

VEGF böbrek tümörlerinde neovaskülarizasyonda, primer proanjiogenik büyüme faktörüdür. VEGF embriyolojik dönemde ve yetişkin dönemde anjiogenez için en etkin ve en çok kullanılan faktördür. VEGF ekspresyonu RHK hastalarında artmıştır (120).

Büyüme faktörleri kanserdeki anjiogenezde en önemli rolü oynarlar. Büyüme faktörleri aktif endotelden otokrin ve neoplastik hücrelerin parakrin etkisiyle salınır. Tümör tarafından sekrete edilmiş büyüme faktörleri, stromal hücrelerdeki çözünür büyüme faktörleri ile birleştikten sonra proteolitik enzimler salgırlar. Böylece tümör bu alanı istila eder (132). Anjiogenez ile ilgili bir çok faktör olmasına rağmen VEGF ailesi tümör neovaskülarizasyonu ile ilişkili en güçlü endotelyal hücreye spesifik mitojendir. VEGF heparine bağlanan dimerik glikoproteindir (133-135). Kromozom 6p21.3'te lokalizedir (136,137). Endotel hücresinden etkin olarak sekrete edilir ve mitozu başlatır. VEGF salınımının hipoksik tümör dokusunda ve nekroza komsu alanlarda en fazla olduğu bulunmuştur. Bu nedenle incelenen tümör dokusunun heterojenitesi sonuçları etkileyebilir. Tümörün değişik bölgelerinde değişik anjiogenik aktivite vardır (133,134).

VEGF ailesi endotel hücrelerinin büyümesini regüle eden büyüme faktörlerindendir. Kolorektal karsinomlarda ilk olarak Brown ve ark. (138) in situ hibridizasyon yöntemiyle malign epitelyal hücrelerin kuvvetli bir şekilde VEGF mRNA eksprese ettiğini, immünohistokimyasal olarak da tümör hücrelerinin VEGF ile kuvvetli boyandığını göstermişlerdir. VEGF'nin insan karsinomlarının patogenezi ve prognozunda rol aldığı birçok araştırmacı tarafından öne sürülmektedir. Deneysel bilgiler yüksek VEGF ekspresyonu olan tümörlerin hızlı büyüdüğü ve metastatik yetenek kazandığı yönündedir. VEGF ekspresyonu lokal doku hipoksisi, sitokinler, onkogenler, tümör süpresör genler ve değişik büyüme faktörleri ile düzenlenir (139-142).

Tashiro ve ark. (139) 2000 yılında yayınladıkları bir makalede VEGF-C ve VEGF-D mRNA seviyelerinin tümörle kıyaslandığında normal akciğer dokusunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu iki büyüme faktörünün normal akciğer damarlanmasının homeostazında rolleri olabileceğini düşünmüşlerdir. George ve ark. (140) yaptıkları çalışma ile VEGF-D mRNA ekspresyonunun kolorektal karsinom ve poliplerde normal mukozaya göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Berse ve ark. (143) in situ hibridizasyon yöntemi ile akciğer, karaciğer, böbrek, adrenal bez, kalp ve mide mukozası gibi pek çok organda VEGF geninin eksprese edildiğini göstermişlerdir. Bu organlarda VEGF mRNA ekspresyonundaki belirgin artışın mikrovasküler geçirgenliği düzenleyerek, artıkların uzaklaştırılmasında ve doku beslenmesinde temel rolü olduğunu düşündürmüştür. Tümörsüz dokuda VEGF mRNA'nın bulunması normal fizyolojik süreçte VEGF'nin rolü olduğunu desteklemistir. Normal mikrosirkülasyonda permeabilitenin düzenlenmesinde rolü olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir Bu hipoteze göre; VEGF mikrovasküler geçirgenliği düzenlerken, aynı zamanda normal dokuların endotel hücre artısından da sorumlu olabilir. Ayrıca embriyonik gelişim, iyileşme ve neoplazilerdeki yeni damar gelişiminde de rolü olabilir. Ballie ve ark. (144) tümöre komsu normal bronşial epitelde ve stromal hücrelerde güçlü VEGF ekspresyonu olduğunu görmüşlerdir.

Anjiogenezis pozitif ve negatif anjiogenik faktörlerin dengelediği dinamik bir süreç olup çeşitli şartlara göre değişebilir. Ayrıca VEGF'nin endotel hücrelerinde mitojenik etkisi dışında da pek çok aktivitesi vardır. Bu da literatürdeki VEGF ile ilgili çelişkili bulguları açıklamaktadır. Solid tümörlerin büyümesi ve metastazı pek çok faktörün rol aldığı kompleks biyolojik bir olaydır (145-147). VEGF'nin bu süreçte nerede rol aldığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bizim çalışmamızda karsinom grubu VEGF ile yüksek oranda pozitiflik gösterdi. VEGF boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.395$ ve $p=0.001$). Fuhrmann nükleer derecelendirme sistemi ile VEGF boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ($p>0.05$). VEGF boyanma şiddet ve yaygınlığının kapsül invazyonu ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur.

6.SONUÇ

2002-2015 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde incelenen 61 adet Renal Hücreli Karsinomlu olgu çalışma kapsamına alındı. Olgular radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi materyalleri arasından seçildi. Bu çalışmada GATA-3, Maspin, VEGF ekspresyonunun histolojik tip, kapsül invazyonu, Fuhrmann nükleer derecelendirme gibi parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Çalışma grubumuzu oluşturan 61 olgunun 41 tanesi erkek, 20 tanesi kadındır. Bu değerler literatürle uyumlu olarak Renal Hücreli Karsinomun erkeklerde kadınlara göre sık görüldüğünü doğrulamaktadır.

Hastaların 49 tanesi Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom, 8 tanesi Papiller Renal Hücreli Karsinom, 4 tanesi Kromofob Renal Hücreli Karsinom histolojisindedir. Bu veriler literatürdeki histolojik tip sıklığı ile uyumludur.

Çalışmadaki 61 vakanın 24 tanesinde kapsül invazyonu mevcutken, 37 tanesinde kapsül invazyonu yoktur

Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomu tanımlı 49 vaka incelendiğinde Fuhrmann Nükleer Derecelendirilme sistemine göre 9 hasta derece 1, 31 hasta derece 2, 7 hasta derece 3 ve 2 hasta derece 4 olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda GATA-3 nükleer boyanma paterni göstermiş olup 61 vakanın 56 tanesinde (%91.8) negatif, 3 tanesinde (%4.9) zayıf, 1 tanesinde (%1.6) orta, 1 tanesinde (%1.6) kuvvetli pozitif boyanmıştır. GATA-3 çeşitli biyolojik görevleri olan bir çinko parmak transkripsiyon faktörüdür. GATA-3 erken T hücre gelişimi ve normal meme bezi gelişimine katkısı vardır. Azalmış ekspresyon bazı karsinomlar açısından kötü prognoz göstergesidir çalışmamızdaki bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızda karsinom grubu Maspin ile yüksek oranda pozitiflik gösterdi. Maspin boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.470$ ve $p=0.00013$). Maspin boyanma şiddet ve yaygınlığının kapsül invazyonu ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur. Maspin apoptoz, anjiogenezis, hücre migrasyonu ve invazyonu gibi metastaz ve tümör büyümesini içeren bir kısım antitümör etkilere sahiptir. Literatürdeki çalışmalar ve bizim bulgularımız RHK gelişiminde Maspinin sinerjistik bir etkisi olduğunu

göstermektedir.

Çalışmamızda karsinom grubu VEGF ile yüksek oranda pozitiflik gösterdi. VEGF boyanma şiddeti ve yaygınlığı arasında zayıf korelasyon mevcuttur ($r=0.395$ ve $p=0.001$). VEGF boyanma şiddet ve yaygınlığının kapsül invazyonu ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur. VEGF böbrek tümörlerinde neovaskülarizasyonda, primer proanjiogenik büyüme faktörüdür. VEGF embriyolojik dönemde ve yetişkin dönemde anjiogenezis için en etkin ve en çok kullanılan faktördür. Literatürdeki çalışmalar ve bizim bulgularımız RHK gelişiminde VEGF sinerjistik bir etkisi olduğunu göstermektedir.



KAYNAKLAR

- 1- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Craig A. Peters Campbell's Urology (4 Vols.) 2007 9th p.19-27.
- 2-Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. Cilt, 2. Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı. Ankara, 1997. ss 392-396.
- 3-Dere F. Anatomi ders kitabı, 5. Baskı, Adana: 1999; 959-68.
- 4-Guyton AC. Textbook of medical physiology 12. Edition; 2010 p.303-306.
- 5-Clapp WL, Croker BP. Kidney. In: Mills ES (ed.) Histology For Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007. p.839-908.
- 6-MacLennan GT, Cheng L. Neoplasm of the Kidney. In: Bostwick DG, Cheng L (Eds.) Urologic Surgical Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. P. 77-172.
- 7-<http://tibbiye.blogcu.com/uriner-sistemin-gelismesi-embriyolojisi> Erişim tarihi; 20/01/2016.
- 8-Bonsib SM. Renal Anatomy and Histology. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz, MM, Silva FG (Eds.). Hepinstall's Pathology of the Kidney, Vol.1, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1-71.
- 9-The Urinary System. In: Junqueira LC and Carneiro J.(Eds.). Basic histology. 10th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. p.382-402.
- 10-Kumar V, Abul KA., Fausto N., Sav A., Özdamar ŞO. Hastalığın patolojik temeli 7 baskı İstanbul Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; p: 956-1017.
- 11-Rennke HG, Denker BM. (Çeviri: Türkmen K), Ecder T (çeviri editörü). Böbrek Fiziopatolojisi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2008.s.1-30.
- 12-Ordenez NG, Rosai J. Urinary tract. Ackerman's Surgical Pathology'de Ed. Rosai J. Tenth Edition. NewYork, Mosby 2011; p: 1182-1207.
- 13-Li G, Cuilleron M, Gentil-Perret A, Tostain J. Characteristics of image-detected solid renal masses: implication for optimal treatment. Int J Urol 2004; 11: 63-67.
- 14-Remzi M, Özsoy M, Klingler HC. Aresmall renal tumors harmless? Analysis of histopathologic features according to tumors 4 cm. or less in diameter. J Urol 2006; 176:896-899.
- 15-Gönlüsoy B. Renal kitlelerde biyopsinin yeri, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroonkoloji Bülteni: Eylül 2009 Sayı; 3.
- 16-Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable forpredicting histopathologic features: benign tumours are not necessarily small. BJU Int 2007; 99: 1002-1006.
- 17-Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editor. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs IARC Press; 2004. 9-87.
- 18-Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G. Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progression in human renal cell carcinoma. Histopathology 2004;44:353-359.
- 19-Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scan J Surg 2004; 93: 88-96.

- 20-Laber DA. Risk factors, classification and staging of renal cell cancer. *Med Oncol* 2006; 23: 443-54.
- 21-<http://apps.who.int/hlt/otherdata/english/eucan/html> European Network of Cancer Registries Erişim tarihi; 20/01/2016
- 22-Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- 23-Chow W, Devesa SS, Fraumeni J. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds.) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000; 101-110.
- 24- Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int*, 2001; 88:818-824.
- 25- Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114:101-108.
- 26-Lipworth L, Tarone R, McLaughlin J. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology*. 2006; Volume 176, Issue 6, Pages 2353–58
- 27-McLaughlin JK, Linblad P, Møller A. International renal cell cancer study: I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60:194-198.
- 28-Pischon T, Lahmann PH, Boeing H. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;118:728-738.
- 29-Bergström A, Hsieh C, Lindblad P, Lu M, Cook NR and Wolk A. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85:984-990.
- 30- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanism. *Natl Rev Cancer* 2004;4:579-91.
- 31-Hu J, Mao Y, White K. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003;14:705-14.
- 32-Pascual D, Bourque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008; Article ID 782381, 7 pages
- 33-Godley PA, Ataga KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 260-4 .
- 34-Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N, et al. Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2003;107:642-646.
- 35-Grossman E, Messerli FH, Boyko V, et al. Is there an association between hypertension and cancer mortality *Am J Med*. 2002; 112: 479-86.
- 36-Walther M, Enquist E, Jennings SB, Gnarr JR, Zbar B, Linehan WM. Molecular genetics of renal cell carcinoma. *Genitourinary Oncology*. 2 ed. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000; pages: 116-27.
- 37-Calvo FB, Santos Junior D, Rodrigues CJ et al. Variation in the distribution of trace elements in renal cell carcinoma. *Biol Trace Elem Res* 2009 Aug;130(2):107-13.
- 38-Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM. Epidemiology of kidney cancer. *Eur Urol*. 2006; 50: 558-65.
- 39-Parcer AS, Cerhan JR, Lynch CF, et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell

carcinoma. Am J Epidemiol. 2004; 159:42-48.

40-Bjornsson J, Short MP, Kwiatowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis associated renal cell carcinoma: Clinical, pathological and genetic features. Am J Pat 1996. 149:1201-08.

41-Neumann HP, Schwarzkopf G, Hensk EP. Renal angiomyolipomas, cysts and cancer in tuberous sclerosis complex. Semin Pediatr. Neurol. 1998; 5:269-275.

42-Bukowski RM, Bro WP. Underlying pathophysiology of renal cell carcinoma: an essential premier on etiology, tumor cell growth and therapeutic targets. Kidney Cancer J 2004, 10-15.

43-Van Den Berg E, Van Der Hout AH, Oosterhuis JW. Cytogenetic analysis of epithelial renal cell tumors relationship with a new histopathological classification. Int J Cancer 1993 Sep 9;55(2):223-7.

44- Yörükoğlu K, Böbrek hücreli kanserlerde sınıflama sitogenetik ve patolojik prognostik faktörler Dokuz Eylül üniversitesi Türk Üroloji dergisi; 2005; 31 (3): 305-17.

45-Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2006;(12):7215-20.

46-Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density and patient prognosis in clear cell carcinoma. J Pathol 2002;196:186-93.

47-Stephan S, Glen K, Holger M. The importance of pathology and genetics for the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma. European Urology Volume 6 Issue 10, May 2007, Pages 603-10

48-Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ, et al. Understanding familial and nonfamilial renal cell cancer. Hum Mol Genet. 2002; 11: 2489-98.

49-Storkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no. 1 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997; 80:987-989.

50-Antonio LB, Jose CC, Liang C, Marina S, Ziya K, Rodolpo M. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults; International Journal of Urology 2009; 16; 432-43.

51-Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol Nov 2003;170(5):1742-6.

52-Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. Eur Urol 2003 Jun; 43 (6): 663-9.

53-Nelson EC, Evans CP, Lara PN, Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. Cancer Treat Rev 2007; 33: 299-313.

54-Dreicer R, Williams RD. Renal parenchymal neoplasms. Smith's General Urology. 15ed. Tanagho EA, McAninch JW (eds.). The McGraw-Hill Company 2000; pages 378- 98.

55-Kimura M, Tomita Y, Imai T et al. Significance of serum amyloid A on the prognosis in patients with renal cell carcinoma. Cancer 2001;92:2072-5.

56-Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol 2004;4(4):163-70.

57-Mohammed Ilyas MI, Turner GD, Cranston D. Human chorionic gonadotropin-secreting clear cell renal cell carcinoma with paraneoplastic gynaecomastia. Scand J Urol Nephrol 2008;42(6):555-7.

58-Steffens J, Girardot P, Bock R, Braedel HU, et al. Carcinoma of the kidney with production of

renin. A special form of hypertension. Urol. 1992; 26: 5-9.

59-Kabakci N, Igci E, Secil M et al. Echo constrained power Doppler ultrasonography for assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma. J Ultrasound Med 2005;24:747-53.

60-Heidenreich A, Ravary V. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol Nov 2004; 22(5):307-15.

61-Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. Radiology Aug 2007;244(2):494-504.

62-Israel GM, Bosniak MA. Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2003; 30: 499-514.

63-Perry K, Zisman A, Pantuck AJ et al. Laparoscopic and percutaneous ablative techniques in the treatment of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002; 4: 103-11.

64-Stein M, Kuten A, Halpern J, Coachman NM, Cohen Y, Robinson E. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. Radiother Oncol 1992;24: 41-4.

65-Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. Tumori 2002;88: 500-2.

66-Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005;173:1853-62.

67-De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol. 1978; 120: 148-52.

68-Prenen H, Gil T, Awada A. New therapeutic developments in renal cell cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69: 56-63

69-Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115–124.

70-Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Recent Advances in the Targeted Therapy Era, Eur Urol. 2009 Dec; 56(6): 959-71

71-Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults Euro Urol 2006;49:798-805.

72-Flanigan RC, Polcari AJ, Hugen CM. Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma. Int J Urol. 2011 Jan;18(1):20-31.

73-Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A et al. Current Pathology Keys of Renal Cell Carcinoma Euro Urol 2011; 60(4): 634-643.

74-Jennette C, Olson J, Schwartz M, Silva F. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 6th ed. 2007: 29; 1502-4.

75-Young AN, Dale J, Yin-Goen Q et al. Current trends in molecular classification of adult renal tumors. Urology.2006 May; 67(5): 873-80.

76-Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. Hum Pathol. 2009 Jan; 40(1): 10-29.

77-Rossi G, Cadioli A, Costantini M, Del Buono MG, Oleari G. Heavily pigmented renal cell

carcinoma: a case report, with review of the literature and differential diagnosis. Intl J Surg Pathol 2009;40:425-429.

78-Tuna B, Yörükoğlu K. Böbrek ve mesane tümörleri Ege patoloji derneği kursu Kurs notları Ege Patoloji Derneği Etkinlikleri Yayın No : 6 25-26 Aralık 2004

79- BostWick DG, Cheng L. Urolojic Surgical Pathology. Second Edition 2008, Chapter 2: pages: 82-110

80- Reuter VE, Tickoo SK. Differential diagnosis of renal tumours with clear cell histology. June 2010; 42: 374-383

81-Yıldız K. Böbrek tümörlerinde moleküler sınıflandırma: Tanı ve tedavide yeni olanaklar. Kocaeli Üniversitesi, Üroonkoloji Bülteni Eylül 2009 sayı.3

82-Suzigan S et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma. Am J Clin Pathol 2006;125:217-222.

83-Lohse M et al. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. Clin Lab Med 2005;25:433-464.

84-Hendrickson MR, Longacre TA, Kempso RL. Theuterin corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler Mh, Oberman HA (Eds.). Steinberg's diagnostic surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; Vol.2, 2004. p.1955-71.

85-Akhtar M. And Chanziantoniou N. (1998) Flow cytometric and quantitative image cell analysis of DNA ploidy in renal chromophobe cell carcinoma. Hum Pathol 1998;29:1181- 1188.

86-Abrahams NA, MacLennan GT, Khoury JD, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. Histopathol 2004;45:593-602.

87-Adley BP, Smith ND, Nayar R, Yang XJ. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathologic findings and genetic alterations. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1865-70.

88-Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969; 101:297

89-Rouviere O, Brunereau L, Lyonnet D, Rouleau P. Staging and followup of renal cell carcinoma. J Radiol 83: 2002; 805-822, discussion 823-824

90-Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ. Handbook for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott. 1993.

91-Gren F, Page D, Fleming L. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.

92-Edge SB, Kidney: American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th. New York: Springer; 2010.

93-Tayyar Alp Özkan, Dr. Kürşat Yıldız, Dr. Özdal Dillioğlu. Böbrek hücreli kanser evrelemesi: 2010 TNM sınıflandırma sistemi ve Türkiye geçerliliği, Üroonkoloji Bülteni Eylül 2012, sayı:3

94-Kim SP, Alt AL, Weight CJ, ve ark. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. J Urol. 2011;185(6):2035-9.

95-Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al. Grading of renal cell carcinoma. Cancer. 1997; 80: 990-1

96-Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell

carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982; 6: 655-63.

97-Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. J Urol 2007; 177: 430-6

98-Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M ve ark. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. Cancer 2005; 103: 68-75

99-Sibel B, Figen B. Renal hücreli karsinomda Fuhrman Nükleer Derecenin Tekrarlanabilirliği: Ön çalışma. Turk J Med Sci 2009;39:185-189

100-Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, William Jordan T, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Samaratunga H, Srigley JR. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. Am J Surg Pathol. 2011 Aug;35(8):1134-9.

101-Ornellas AA, Andrade DM, Ornellas P, Wisnescky A, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian Int Braz J Urol. 2012 Mar-Apr;38(2):185-94.

102-Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol. 2013 Apr;63(4):646-52.

103-Muriel López C, Esteban E, Berros JP, Pardo P, Astudillo A, Izquierdo M, Crespo G, Sanmamed M, Fonseca PJ, Martínez-Camblor P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2012 Dec;10(4):262-70.

104- Zisman A, Pantuk AJ, Dorey F. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001; 19: 1649-1657

105-Takahashi M, Sugimura J, Yang X, Vogelzang N, et al. Gene expression profiling of renal cell carcinoma and its implications in diagnosis, prognosis, and therapeutics. Adv Cancer Res. 2003; 89: 157-181.

106-Noon AP, Vlatković N, Polański R, Maguire M, Shawki H, Parsons K, Boyd MT. P53 and MDM2 in renal cell carcinoma: biomarkers for disease progression and future therapeutic targets? Cancer. 2010 Jan

107-Seçil M, Çullu N, Aslan G, Mungan U, Uysal F, Tuna B, Yörükoğlu K. The effect of tumor volume on survival in patients with renal cell carcinoma. Diagn Interv Radiol. 2012 Sep-Oct;18(5):480-7.

108-Yu W, Zhang W, Jiang Y, Wang Y, Li Y, Wang J, Sun L, Ran W, Li H. Clinicopathological, genetic, ultrastructural characterizations and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: New diagnostic and prognostic information. Acta Histochem. 2012 Dec 6.

109-Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, Hancock BW; National Cancer Research Institute Renal Clinical Studies Group. Prognostic factors for renal cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2008 Aug;34(5):407-26

110-Seda CJ, Salas AS, Sánchez CG, Blasco JM, García IO, Sánchez JM, Ruiz CB, Navarro SM, López RA. Thrombocytosis and hematocrit as prognostic factors in renal carcinoma. Arch Esp Urol. 2011 Nov;64(9):883-90.

111-Park I, Cho YM, Lee JL, Ahn JH, Lee DH, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma with extensive sarcomatoid component. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Feb 9.

112-Tosi P, Luzi P, Baak JP, Miracco C ve ark. Nuclear morphometry as an important prognostic factor in stage I renal cell carcinoma. Cancer 1986; 58: 2512-8

113-Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O ve ark. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal

cell carcinoma. *BJU Int* 2002; 90: 20-5

114-Lee LS, Yuen JS, Sim HG. Renal cell carcinoma in young patients is associated with poorer prognosis. *Ann Acad Med Singapore*. 2011 Sep;40(9):401-6.

115-Qayyum T, McArdle PA, Going JJ, Orange C, Seywright M, Aitchison MA, Edwards J. Is the presence or absence of tumour necrosis a significant predictor of survival in renal cell cancer? *Urol Int*. 2012;88(1):79-83.

116-Webster WS, Lohse CM, Thompson RH, Dong H, Frigola X, Dicks DL et al. Mononuclear cell infiltration in clear cell renal cell carcinoma independently predicts patient survival. *Cancer* 2006;107(1):46-53.

117- Gonzalez-Roibon N, Faraj SF, Munari E, Bezerra SM, Albadine R, Sharma R, Argani P, Allaf ME, Netto GJ. Comprehensive profile of GATA binding protein 3 immunohistochemical expression in primary and metastatic renal neoplasms. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):244-8.

118-Turunc T, Bal N, Dirim A, Kuzgunbay B, Gul U, Ozkardes H. Maspin Expression in Renal Cell Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathologic Parameters. *UROLOGY* 76: 765.e8 –765.e13, 2010. © 2010 Elsevier Inc

119- Yavuz G, Bircan S. Immunohistochemical Expression of Maspin, p53 and Ki67 in Bladder Urothelial Tumors, and Their Relationship with Clinicopathological Parameters. *Modern Pathology, An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology. Annual Meeting Abstracts. Vol, Suppl, P, March 2-8, Baltimore, 2013.*

120- D. Minardi et al. Tumor VEGF expression correlates with tumor stage and identifies prognostically different groups in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (2014) 1–7

121-Thijssen V. L., Hulsmans S., Griffioen A. W. The galectin profile of the endothelium: altered expression and localization in activated and tumor endothelial cells. *The American Journal of Pathology*; 2008; 172(2), 545–553.

122-Cooper SJ, Zou H, Legrand SN, et al. Loss of type III transforming growth factor-beta receptor expression is due to methylation silencing of the transcription factor GATA3 in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2010;29:2905-15.

123-Grote D, Souabni A, Busslinger M, Bouchard M. Pax 2/8-regulated Gata 3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney. *Development* 2006;133:53-61.

124- Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2012;138:57-64

125-Higgins JP, Kaygusuz G, Wang L, et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. *Am J Surg Pathol* 2007;31:673-80.

126-Teoh SYS, Whisstock JC, Brid IP. Maspin (SERPINB5) Is an Obligate Intracellular Serpin. *J Biol Chem* 2010; 285(14): 10862-10869

127-EL-Maqsoud Nehad M.R, Tawfik Ehab Rifat. Loss of Maspin Expression in Bladder Cancer: Its Relationship with p53 and Clinicopathological Parameters. *Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst* 2010; 22: 1-12

128-Friedrich GM, Toma IM, Petri S, Cheng CJ, Hammerer P, Erbersdobler A, Huland H. Expression of Maspin in non-muscle invasive bladder carcinoma: correlation with tumor angiogenesis and prognosis. *European Urology* 2004; 45: 737-743

- 129-Zhang M, Volpert O, Shi YH, Bouck N, Maspin is an angiogenesis inhibitor. *Nat Met* 2000; 6(2): 196-9
- 130-Lockett J, Yin S, Li X, Meng Y, Sheng S. Tumor suppressive maspin and epithelial homeostasis. *J Cell Biochem* 2006; 97: 651-660
- 131-Blandamura S, D'Alessandro E, Giacomelli L, Guzzardo V, Battanello W, Repele M, Ninfo V. Expression of Maspin in Papillary Ta/T1 Bladder Neoplasms. *Anticancer Research* 2008; 28: 471-478
- 132- Hannekan A, Maher P, Baird A. High affinity immunoreactive FGF receptors in the extracellular matrix of vascular endothelial cells-implications for the modulation of FGF-2. *J Cell Biol* 1995;128:1221-1228.
- 133- Andre T, Kotelevets L, Vaillant JC, Coudray AM, Weber L, Prevot S, Parc R, Chastre E. VEGF, VEGF-B, VEGF-C, and their receptors KDR, FLT-1 and FLT-4 during the neoplastic progression of human colonic mucosa. *Int J. Cancer* 2000;86:174-181.
- 134- Ohta Y, Watanabe Y. Current concept of angiogenesis and non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2000;199-210.
- 135- Konig EJ, Tolnay E, Wiethege T, Müller M-K. Co- expression of vascular endothelial growth factor and its receptors flt-1 in malignant pleural mesothelioma. *Respiration* 2000;67:36-40
- 136- Brash A. Arachidonic acid as a bioactive molecule, *J.Clin. Inves* 2001;107: 1339-1345.
- 137- Liu CH, Chang S-H, Nako K, Trifan O, Wu mt, Smith E, Haundenschild C, Chatzaki E, Georgouilas V, Kakolyris S. Overexpression of cyclooxygenase- 2 sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice, *J Biol Chem* 2001; 276: 18563-18569.
- 138- Brown LF, Guidi AJ, Schnitt SJ. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and vascular stroma formation in neoplasia: insight from in situ hybridisation studies. *J Histochem Cytochem* 1998;46:569-575.
- 139- Niki T, Iba S, Tokunou M, Yamada T, Matsuno Y, Hirohashi S. Expression of vascular endothelial growth factors A,B,C and D and their relationship to lymph node status in lung adenocarcinoma. *Clinical Cancer research* 2000;6:2431-2439.
- 140- George ML, Tutton MG, Jansen F, Arnaout A, Abulafi AM, Eccles SA. VEGF-A, VEGF-C and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia* 2001;3:420-427.
- 141- Kaklamanis L, Trichas M, Amarantidis K, Spathari N, Micheli A, Karayiannakis A, Chatzaki E, Georgouilas V, Kakolyris S. VEGF expression in the colorectal adenoma-carcinoma sequence, *Oncol Res.* 2006;15:445-451.
- 142- Perez R, Wu N, Klipfel A, Beart R. A better cell cycle target for gene therapy of colorectal cancer: Cyclin G, *J Gastrointest Surg* 2003;7(7):884-889.
- 143- Berse B, Brown LF, Water L, Dvorak HF, Senger DR. vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages and tumors. *Molecular Biology of the Cell* 1992;3:211-220.
- 144- Ballie R, Carlile J, Pendleton N, Schor AM. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2001;54:116-120.
- 145- Valente G, Mamo C, Bena A, Btechn EP, Cavaliere BS, Comino A, Palestro G, Isidoro C, Beatrice F. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas. *Human pathology* 2006;37:391-400.
- 146- Konno H, Baba M, Tanaka T, Kamiya K, Ota M, Oba K, Shoji A. Overexpression of vascular

endothelial growth factor is responsible for hematogenous recurrence of early-stage gastric carcinoma. EUR Surg Res 2000;32:177-181.

147- Du JR, Jiang Y, Zhang YM, Fu H. vascular endothelial growth factor and microvascular density in esophageal and gastric carcinomas. World J Gastroenterol 2003;9:1604-1606.

