

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

PROF. DR. LEMA TAVLI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA MAKROSKOPİK, MİKROSKOPİK,
MORFOMETRİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROGNOSTİK
BELİRLEYİCİLERİN GÖRÜNTÜ ANALİZİ SİSTEMİ DE KULLANILARAK
İNCELENMESİ**

ZELİHA ESİN ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUSTAFA CİHAT AVUNDUK

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ:.....	iii
RESİM LİSTESİ:.....	iv
GRAFİK LİSTESİ:	v
KISALTMA LİSTESİ:.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ:	1
2.GENEL BİLGİLER:	2
2.1. Böbreğin Anatomisi:	2
2.2. Böbreğin Genel Yapısı:	2
2.3. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi	3
2.4. Böbreğin Embriyolojisi	4
2.5. Böbreğin Histolojisi	5
2.6 Renal Hücreli Karsinom:	7
2.6.1. Sınıflama:.....	7
2.6.2 Renal Hücreli Karsinom Tipleri:.....	11
2.6.3. Görülme Sıklığı:	13
2.6.4.Etyoloji:.....	13
2.6.5. Klinik Özellikler:.....	15
2.6.6. Görüntüleme Yöntemleri:	16
2.6.7. Tedavi:.....	16
2.6.8. RHK Evrelemesi:	17
2.6.9. RHK Çekirdek Derecelendirmesi:	19
2.6.10. Prognostik Faktörler:.....	20
2.7. Çalışmamızda Değerlendirilecek Moleküler Parametreler:	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM:	28
4.BULGULAR:	31

5.TARTIŞMA:	57
6.SONUÇ:	72
7.ÖZET:	78
8. SUMMARY:	80
9.KAYNAKLAR:	82
10.TEŞEKKÜR:	97

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: TNM Sınıflaması

Tablo 2: Evre Gruplaması

Tablo 3: Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesi

RESİM LİSTESİ:

Resim 1: Şeffaf hücreli tümörde Cyclin D1 çekirdek boyanması (X200)

Resim 2: Şeffaf hücreli tümörde ki67 çekirdek boyanması (X200)

Resim 3: Kromofob tip tümörde p27 çekirdek boyanması (X200)

Resim 4: Kromofob tip tümörde p53 çekirdek boyanması (X200)

Resim 5: Papiller tip tümörde CAIX sitoplazmik membran boyanması (X200)

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1: Histolojik alt tiplere göre cinsiyet dağılımı

Grafik 2: Histolojik alt tiplere göre hastaların yaş dağılımı

Grafik 3: Histolojik alt tiplere göre tümörlerin makroskopik çaplarının dağılımı

Grafik 4: Fuhrman çekirdek derecelerinin histolojik alt tiplere göre dağılımı

Grafik 5: PRYD invazyonu olan ve olmayan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı

Grafik 6: PRYD invazyonu olan ve olmayan olguların makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Grafik 7: Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı

Grafik 8: Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olguların makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Grafik 9: Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı

Grafik 10: Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Grafik 11: Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

Grafik 12: Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olguların ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

Grafik 13: PRYD invazyonu olan ve olmayan olguların ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

Grafik 14: Fuhrman Çekirdek Derecelerine göre ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

Grafik 15: Fuhrman Çekirdek Derecelerine göre makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Grafik 16: Cyclin D1 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı

Grafik 17: ki67 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı

Grafik 18: p53 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı

Grafik 19: CAIX ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı

Grafik 20: CAIX ekspresyonunun Fuhrman Çekirdek Derecelerine göre dağılımı

KISALTMA LİSTESİ:

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDK: Siklin bağımlı kinaz

CEA: Karsinoembriyonik antijen

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMA: Epitelyal membran antijeni

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-2: İnterlökin-2

IVP: İntravenöz pyelografi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

M: Muskulus

MNA: Ortalama nükleer alan

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

PAS: Periyodik Asit Shift

PAX-2: Paired box gen-2

RHK: Renal Hücreli Karsinom

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VHL: Von Hippel-Lindau

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Üriner sistem maligniteleri arasında prostat ve mesane karsinomlarından sonra 3. sıklıkta görülen renal hücreli karsinom (RHK); erişkin malignitelerinin %2-3' ünü oluşturur (1, 2, 3). Gelişmiş ülkelerde bu insidans daha yüksektir (3). Tanısal tekniklerin gelişmesi ve buna bağlı olarak olguların erken tanı ve tedavisi sonucu 5 yıllık sağ kalım oranlarında belirgin iyileşme görülmektedir. Karsinom, sıklığı açısından erkeklerde 12. sırada iken, kadınlarda 17. sırada yer almaktadır (3). E/K 1.5:1 oranında olup en sık 60-70 yaşlarında gözlenir, çocukluk çağında ise nadirdir (4, 5). Etiyolojik faktörler arasında sigara, obezite hipertansiyon, arsenik, asbestos, kadmiyum, bazı organik solventler, fungal toksinler yer almaktadır (5, 6, 7, 8). Klinik gidişatı kötü olan RHK' ların tanısı özellikle metastaz yaptığı durumlarda zor olabilir. Birçok çalışmada RHK' da prognozu etkileyen pek çok klinik ve patolojik özellikler bildirilmektedir. Tümörün evresi; prognozun temel belirleyicisidir. Çekirdek derecesi (nükleer grade) evreden bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Histolojik tip ise diğer bir önemli prognostik faktördür (9). Ancak bu konvansiyonel prognostik faktörler RHK' ların doğal seyrini açıklamak için yetersizdir. Son yıllarda RHK'larda pek çok farklı gen ekspresyonları ve bunların ürünü olan proteinlerin prognozla ilişkisi bulunmuş, tümör oluşumunun anlaşılması ve hatta yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi açısından bu gen ve gen ürünlerinin tespitinin önemi vurgulanmıştır.

Bu çalışmada 90 adet RHK olgusu ilk aşamada, yaş, cinsiyet, makroskopik tümör çapı, çekirdek derecesi, histolojik alt tip, kapsül invazyonu, perirenal yağlı doku invazyonu, sürrenal dokusu invazyonu, üreter, renal arter, renal ven invazyonu yönünden incelenecektir. Daha sonra ise her bir olguyu en iyi temsil eden bir mikroskopik kesite immunohistokimyasal olarak p53, ki67, cyclin D1, p27, PAX-2, CAIX monoklonal antikorları uygulanacaktır. Tespit edilen ekspresyonlar dijital olarak fotoğraflanacak ve PC ortamında NEO görüntü analiz programı V.2.0 (10) yardımı ile birim alandaki pozitif boyanan hücreler açısından değerlendirilecektir. Ayrıca PC ortamına aktarılan dijital fotoğraflar NEO görüntü analiz programı V.2.0 ile tümör hücresi düzeyinde histomorfometrik olarak da incelenecektir. Elde edilen tüm sonuçlar birbiri ile karşılaştırılıp immünohistokimyasal ve histomorfometrik verilerin prognostik verilerle arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. Böbreğin Anatomisi:

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 (11). Böbrekler fasulye şeklinde olup, her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı 140-170 gramdır. Böbrekler mobil organlardır. Solunumla ve pozisyonla yaklaşık 4 cm kadar yer değiştirebilirler (11). Böbreği içten dışa doğru kapsula fibrosa (böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam fibröz kılıf) kapsula adiposa (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 arkada diafragma, musculus (m) psoas major, m. Quadratum lumborum, m. Transversus abdominis ve lomber pleksus'un iki dalı ile komşuluk yapar. Sol böbrek 11. ve 12. kostalarla komşuluk yaparken, sağ böbrek yalnızca 12. kosta ile komşudur. Sol böbrek pankreas kuyruğu, kolon, duodenum ve glandula suprarenalis ile komşudur.9 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 (12). Ayrıca böbrekleri her yönden perinefrik yağ dokusu sarar.

2.2. 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. Bunların her birine bir veya üç papilla renalis açılır. Papillaların çevresindeki kaliks duvarı böbrek kapsülüne yapışmıştır. Böbrek içte medulla, dışta korteks'den oluşmuştur.

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 tübulusları içerir. 8-18 tane piramidlerden

meydana gelmiştir. Her bir piramid kendini saran korteks bölümü ile birlikte bir böbrek lobunu oluşturur.

Korteks: Piramid'ler 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 (12).

2.3. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi

İki böbrekte yaklaşık 2.400.000 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 tübulusdan oluşmuştur. Kan afferent arteriolla glomerüle girer ve efferent arteriolla ondan ayrılır. Glomerül 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile döşeli olan kapiller yumak bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesini sağlar. Sıvı buradan da korteksde glomerüllerin yanında yer alan proksimal tübüllere akar. Proksimal tübüllerden sıvı, böbrek kitlesi içine 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 tübül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tübüle girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar tübül birleşerek toplayıcı tübülü oluşturur. Bu tübülün 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.

Glomerüler filtrat tübüllerden akarken suyun % 99'u ve içindeki maddelerin değişik miktarları tekrar absorbe olur ve bazı maddelerde tübüllerde sekresyona uğrar. Tübüllerden 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, uratlar gibi metabolizma artıklarıdır. Ayrıca nefronun plazmayı sodyum, potasyum, klorür, hidrojen iyonları gibi vücutta birikme eğilimi gösteren maddelerden arındırma görevi de vardır (13).

2.4. Böbreğin Embriyolojisi

Ürogenital sistem, embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen, intermediyer mezodermden gelişir (14).

Pronefrozlar; Bu geçici, fonksiyonel olmayan yapılar insan embriyosunda ilk olarak 4.haftanın başlangıcında ortaya çıkarlar. Pronefrik duktus, kaudal olarak uzanır ve kloakaya açılır. Rudimenter olan pronefrozlara ait yapılar, kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrarlar, ancak pronefrik duktuslarda çoğunluğu, belirli bir süre kalır ve bir sonraki böbrek siteminde bundan yararlanılır.

Mezonefrozlar; 4. haftanın sonuna doğru rudimenter yapılardan pronefrozların kaudalinde ortaya çıkarlar. Mezonefrozlar kalıcı böbrekler oluşana kadar ara böbrek görevi görürler. Mezonefrik duktuslarda kloakaya açılır.

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 ureterik tomurcuk, ureter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların primordiyumudur. Metanefrik divertikülün sap kısmı uretere farklılaşır ve genişleyen kranial uç kısmı renal pelvisi oluşturur.

Her bir toplayıcı tübülü oluşturan son kısmı metanefrik mezoderm içerisinden mezenkimal hücre kümelerini uyararak küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Bu veziküller uzarlar ve metanefrik tübüleri oluştururlar. Böbrek tübüleri bu şekilde gelişirken uçlarından glomerüller gelişir. Gebeliğin 10-18. haftaları arasında glomerüllerin sayıları yavaş yavaş artar ve 32. haftada sayısı en yüksek seviyede olur.

-Nefron; Metanefrik mezodermden

-Toplayıcı tübüller; Metanefrik divertikül'den köken alırlar.

Karın ve pelvis büyümesi ile beraber böbrekler yavaş yavaş karın içerisine yerleşir ve yukarı doğru hareket ederler. Dokuzuncu haftada yetişkindeki pozisyonlarına ulaşırlar. Böbrekler, sonunda karın arka duvarında retroperitoneal hale geçerler. Böbreklerin yükselmesi ile birlikte hilus medial hatta doğru 90 derecelik bir dönüş yapar. Dokuzuncu hafta ile birlikte, hilus anteromedial hatta yönelmiştir.

Glomerüler filtrasyon; fetal yaşamın 9. haftasında başlar ve doğumdan sonra filtrasyon oranında artış görülmektedir (14).

2.5. 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 medüller piramidler adını alır. Her bir medüller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri, medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur.

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.

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

Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülünden 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 visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır.

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

Proksimal Kıvrımlı Tübüller; Renal cisimciğin idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrımlı tübüllerde prizmatik epitelyum şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur. Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle döşelidir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1µm uzunluğunda çok sayıda mikrovilluslar bulunur. Mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalikül bulunur, bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde etkin rol oynarlar.

Henle kulpu; Henle kanalı proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince kol, bir çıkan kol ve yapıca distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Bütün nefronların yaklaşık 1/7'si kortikomedüller sınırının yakınında bulunur, bu yüzden Jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Jukstamedüller nefronların henle kanalı çok uzundur ve bunlar medullanın derinliklerine kadar inerler.

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

Toplayıcı tübüller ve kanallar; distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boŐalır. Bu kanallar bellini papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek geniŐler. Küçük toplayıcı tübüller, kübik epitelle döşelidir ve ortalama çapı 40  m'dir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. IŞık mikroskobu ile bakıldığında toplayıcı tübül ve kanal hücrelerinin hücreler arası sınırları net olarak seçilebilir, çünkü bitiŐik hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmamaktadır. Medullada gerçekleŐtirilen idrar yoėunlaŐtırma iŐleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar.

Jukstaglomerüler Aparat; renal cisimciğin hemen bitiŐiėinde afferent arteriyol n tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücelere jukstaglomerüler hücreler adı verilir. Bu hücrelerin çekirdekleri elips biçimindedir ve sitoplazmaları PAS tekniği ile boyanan granüllerle doludur. Jukstaglomerüler hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanması rol oynamaktadır. Jukstaglomerüler hücreler anjiotensinojen deneni plazma proteinini anjiotensin 1 olarak adlandırılan inaktif dipeptide dönüŐtürecek olan renin hormonu üretirler (15).

2.6 Renal Hücreli Karsinom:

Renal neoplazmaların büyük çoğunluğu epitelyal kaynaklı olup çoğunlukla maligndir. Malign böbrek tümörlerinin %85'i renal hücreli karsinomdur. Böbrek tübül epitelinden kaynaklanan RHK, böbrek içinde gelişen en sık kitlesel lezyondur ve belirli histopatolojik ve genetik özellikleri olan değişik böbrek hücreli karsinom tiplerinden oluşan malignite grubudur (16). Önceleri RHK'un proksimal tübül epitelinden kaynaklandığı d Ő n lmekte idi. Bu,  zellikle Şeffaf hücreli tipleri için h l  doğrudur. Ancak, bugün özellikle kromofob ve papiller türde RHK'un nefronun distal alanlarından geliŐtiėi bilinmektedir (17, 18). RHK olgularının %5'inde çok odaklı ve %1'inde çift taraflı tutulum görülmektedir (4).

2.6.1. Sınıflama:

1970 yılında Deming ve Harvard (19) tarafından en geniş kapsamlı sınıflaması yapılan böbrek tümörleri; UICC (Union Internationale Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından 2002 yılında gözden

geçirilerek son halini almış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflaması ortaya çıkmıştır (20) .

Böbrek Tümörlerinin 2004 DSÖ Sınıflaması (20):

Renal Hücreli Tümörler:

- Papiller adenom
- Onkositom
- Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
- Multiloküler şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
- Papiller renal hücreli karsinom
 - Tip1
 - Tip2
- Kromofob renal hücreli karsinom
- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
- Böbrek meduller karsinomu
- Xp11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom ile beraberlik gösteren böbrek karsinomu
- Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
- Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan

Nefroblastik Tümörler

- Nefrojenik kalıntılar ve nefroblastomatozis
- Nefroblastom
- Kistik parsiyel farklılaşma gösteren nefroblastom

Metanefrik Tümörler

- Metanefrik adenom
- Metanefrik adenofibrom
- Metanefrik stromal tümör

Mezenkimal tümörler

Erişkinde daha sık görülenler;

- Leiomyosarkom
- Anjiosarkom
- Rabdomyosarkom
- Malign fibröz histiositom
- Hemanjioperisitom
- Osteosarkom
- Anjiomyolipom
- Leiomyom
- Hemanjiom
- Lenfanjiom
- Jukstaglomerüler hücreli tümör
- Schwannom
- Soliter fibröz tümör
- Renomedüller interstisyel hücreli tümör

Çocuklarda daha sık görülenler;

- Konjenital mezoblastik nefroma
- Şeffaf hücreli sarkom

- Rabdoid tümör
- Bebeklik çağının kemikleşme gösteren böbrek tümörü

Mikst Mezenkimal ve Epitelyal Tümörler

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

Nöroendokrin Tümörler

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

Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler

- Lenfoma
- Lösemi
- Plazmasitom

Germ Hücreli Tümörler

- Teratom
- Koryokarsinom

Bu sınıflamada, yeni tanımlanan iki alt tür olan Xp11 translokasyon karsinomları ve müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomları da renal hücreli tümörler grubunda yer almıştır. Daha önce ayrı bir tür olarak sınıflandırılan sarkomatoid (içsi hücreli) RHK, tüm alt türlerde (şeffaf hücreli, papiller, kromofob RHK ve toplayıcı duktus karsinomu) yaklaşık %5 oranında görülebilmekte ve artık ayrı bir tür olarak

değil, bu türlerin bir dediferansiasyonu (anaplastik transformasyonu) olarak kabul edilmektedir (21).

2.6.2 Renal Hücreli Karsinom Tipleri:

Şeffaf hücreli RHK: Böbreğin epitelyal tümörlerinin en sık görülen alt türüdür. En sık 60-70 yaşlarında izlenir. Tüm tümörlerin % 2'sini, böbrek hücreli karsinomların % 70'ini oluşturur. Genellikle soliter olup, böbrek korteksinde rastgele dağılım gösterir. Aynı böbrekte yaklaşık % 25 oranında çok odaklı ve % 0.5-3 oranında ise çift taraflı görülür. Çok odaklılık ve çift taraflılık genellikle ailevi olup Von Hippel-Lindau hastalığı ile ilişkilidir.

Makroskopik olarak; kortekste yerleşimli, soliter, yuvarlak ve çapı 15 cm'i geçebilen kitlenin kesit yüzeyi hücrelerin zengin lipid içeriğinden dolayı altın rengindedir. Nekroz, kanama, kistik dejenerasyon alanları içerebilir.

Mikroskopik olarak; tümör hücreleri lipid ve glikojen içerikleri nedeniyle şeffaf görünür. Hücreler küboidal görünümlüdür ve genellikle zengin sinüzoidal vasküler ağ ile desteklenmiştir. Tümör psödopapiller, tubuler, trabeküler, mikrokistik ya da sarkomatoid paterndedir.

İmmunohistokimyasal olarak; Cam 5.2, AE1-AE3, EMA, Vimentin, RCC ve CD10 ile pozitif, S100 ve CEA ile nadiren pozitif reaksiyon verirler.

Ayırıcı tanısında; kromofob RHK, papiller RHK, adrenokortikal karsinom, epiteloid anjiomyolipom, metastatik karsinom yer alır (3).

Multiloküler şeffaf hücreli RHK: Şeffaf hücreli RHK olgularının % 5'ini oluşturur. Olguların tümü yetişkin olup, ortalama görülme yaşı 51'dir. Kadın/erkek görülme sıklığı 3:1' dir.

Makroskopik olarak; iyi sınırlı olan tümörün kesit yüzeyinde farklı boyutlarda çok sayıda kist izlenir. Makroskopik kitle oluşturan tümör nodülü izlenmemektedir. Kistler seröz veya hemorajik içeriğe sahiptir.

Mikroskopik olarak; kist duvarlarını döşeyen hücreler tek veya az sıralı şeffaf hücrelerdir.

İmmunohistokimyasal özellikleri şeffaf hücreli RHK'a benzerdir.

Ayırıcı tanısında; kistik nefroma, kistik değişiklikler gösteren şeffaf hücreli RHK yer alır (3).

Papiller RHK: Tüm renal hücreli karsinomların % 10-15'ini oluşturur. Yaş ve cinsiyet dağılımı şeffaf hücreli RHK'lara benzer. Diğer böbrek tümörleri ile karşılaştırıldığında papiller RHK daha çok bilateral veya çok odaklı olma eğilimindedir.

Makroskopik olarak; soliter, iyi sınırlı kortikal kitle fibröz psödokapsülle çevrilidir. Kesit yüzeyinde nekroz ve kanama izlenebilir.

Mikroskopik olarak; tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Tip 1'de izlenen papiller yapıları dar, bazofilik ve soluk sitoplazmalı, tek sıralı hücreler döşemektedir. Tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri düşüktür. Tip 2'de ise papiller yapıları psödostratifikasyon gösteren geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler döşemektedir. Tümör hücrelerinin çekirdek dereceleri yüksektir.

İmmunohistokimyasal olarak; pansitokeratin ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif reaksiyon göstermektedir. Tip 1 tümörlerde sitokeratin 7 pozitifliği tip 2 tümörlere kıyasla daha yüksek oranda izlenmektedir.

Ayırıcı tanısında; papiller adenom, psödopapiller büyüme paterni gösteren şeffaf hücreli renal hücreli karsinom, toplayıcı kanal karsinomu yer alır (3).

Kromofob tip RHK: Tüm böbrek hücreli karsinomların % 5'ini oluşturmaktadır. Genellikle 6. dekatta görülür.

Makroskopik olarak; soliter, solid yapıda ve iyi sınırlı olup psödokapsülle çevrilidir. Kesit yüzeyi açık kahverengi - ten rengindedir.

Mikroskopik olarak; granüler, soluk veya eozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinin hücre sınırları belirgin olup solid adalar ve trabekül yapıları oluşturmaktadırlar. Kalın hiyalinize kan damarları izlenmektedir. Tümör hücrelerinin sitoplazmaları Hale'nin kolloid demir boyası ile yaygın pozitif boyanmaktadır.

İmmunohistokimyasal olarak kromofob hücreli RHK; vimentin ve CD10 negatif, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ve EMA pozitifdir.

Ayırıcı tanıda; şeffaf hücreli RHK ve onkositom yer alır (3).

2.6.3. Görülme Sıklığı:

Yetişkinlerdeki tümörlerin % 3'ünü oluşturan RHK, ürolojik kanserlerin en ölümcül olanıdır (1). Kanserden ölümlerin % 2-3'ünü oluşturarak 10. sırada yer alır (2). Gelişmiş ülkelerde sayıca daha fazla olmak üzere tüm dünyada yılda yaklaşık 190.000 yeni olgu tanı almaktadır. 1998 yılında Avrupa 'da yaklaşık 30.000 hastaya böbrek kanseri tanısı konulmuş ve yaklaşık 15.000 kadar hasta bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (22). ABD de ise 2008 yılında yaklaşık 55.000 yeni böbrek tümörü vakası tespit edilmiş olup bunların 13.000' inde böbrek tümörüne bağlı ölüm gerçekleşmiştir (23). 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 (5).

RHK; erişkin yaş tümörü olup sıklıkla 40 yaşından sonra görülmektedir. 60-70 yaş arasında görülme sıklığı en üst düzeyde olması ile birlikte en sık görüldüğü ortalama yaş 55'dir (4, 5). 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 (24, 25). Ortalama 8-9 yaşlarında, erkek ve kız çocuklarda yaklaşık olarak eşit oranda görülür (25).

2.6.4.Etyoloji:

Renal hücreli karsinomun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Diyet, hormonlar, kromozom anomalileri, onkojenler, çevresel ve mesleki faktörler etyolojide rol oynar. Etyolojik faktörlerin arasında en fazla suçlanan ve araştırılan sigara kullanımı olmuştur. Ayrıca diüretik ve analjezik ilaçlar, düzenli hemodiyaliz programında olan üremik hastalarda görülen edinsel kistik böbrek hastalığı, polikistik böbrek, atnalı böbrek, ailesel glomerülopatilerin ve üriner sistem enfeksiyonlarının geçirilmesi RHK riskini artırır. Mesleki olarak asbest, polisiklik aromatik

hidrokarbonlar, arsenik, petrol ürünleri, kadmiyuma maruz kalanlar, ayakkabı yapımçıları, deri işçileri RHK açısından risk altındadır (3, 5, 6, 7, 8, 26).

Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle iyonize radyasyon alan hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (27).

Obezite RHK etyolojisinde önemli risk faktörlerindedir. Vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riski yaklaşık 2 kat yüksektir. 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 diyabet ve hipertansiyon riskini artırması veya glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akımının yükselmesinin sorumlu olabileceği varsayılmaktadır (28). Fiziksel aktivite artışı ve sebze tüketimi ile birlikte böbrek kanseri riski azalmaktadır (29, 30). RHK riskini artıran diğer önemli faktörlerden biri de hipertansiyondur (5, 6, 7, 8, 31). Hipertansif kişilerin vücudunda bazı anjiogenik ve büyüme faktörlerinin yükselmesinin karsinogeneze katkısı olabileceği öne sürülmektedir (5).

Bütün tümörlerde olduğu gibi, RHK da etyolojik araştırmalar moleküler ve genetik düzeye indirilmiş olup bu alanda önemli gelişmeler kaydedilmiştir (32, 33, 34, 35). RHK ların çoğu sporadiktir, yalnızca %4 kadarı ailesel olarak görülmektedir. RHK riskinin artmış olduğu herediter hastalıklar arasında von Hippel-Lindau sendromu, herediter papiller renal kanser, herediter leiomyoma- RHK sendromu, Birt-Hogg-Dube sendromu, tuberoskleroz, ailesel papiller tiroid karsinomu, ailesel renal onkositom sayılabilir (2, 29, 36, 37, 38). RHK un sporadik ve ailesel formları ile ilgili tümör baskılayıcı genler ve onkogenler tanımlanmıştır (32, 33, 34, 35). En sık rastlanan kromozomal anomali 3. kromozomun kısa kolunda görülen 3:8 ve 3:6 tipinde delesyon ve translokasyonlardır (38). Bu bölgelerde bulunan bir tümör süpressör genindeki defektin, hem ailesel hem sporadik olguların ortaya çıkışında rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı kromozom üzerinde saptanan von Hippel-Lindau (VHL) tümör süpressör geninin de RHK daki rolü ayrıntılı olarak incelenmektedir (38, 39). VHL sendromu; en sık görülen kalıtsal RHK olup otozomal dominant geçişlidir. Bu olgularda tümörlerin % 35-45'i çift taraflı, çok odaklıdır (40, 41). Bu sendroma sahip hastalarda ortalama 60 yaşına kadar RHK gelişme riski % 70'den fazladır (42).

2.6.5. Klinik Özellikler:

Böbrek kitlelerinin çoğu hastalığın ileri aşamalarına kadar asemptomatik seyreder ve genellikle fizik muayene ile palpe edilemezler (43). RHK, uzun süre böbrekte sınırlıdır ve fonksiyonel ya da yapısal bir değişikliğe sebep olmaz. Olguların yarısından fazlası başka bir sebebi aydınlatmak için yapılan radyolojik incelemelerde rastlantısal olarak bulunur. Dolayısıyla karakteristik bulguları görmek zamanla azalmaktadır (44).

RHK çok değişik semptomlarla kendini gösterebilir. Klasik olarak tanımlanan makroskobik hematüri, yan ağrısı ve palpabl kitle triadı sadece %10-15 hastada görülür (44). Semptomatik hastalarda en sık görülen başvuru sebebi %50 olguda görülen hematüridir. Ağrı ve abdominal kitle ise olguların yaklaşık %40 ında bulunur (36). 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 hematojen yolla yapmaktadır. Metastazlar soliter ya da multipl olabilir. Uzak 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 renal hücreli karsinomlar alışılmadık yerlere metastaz yapmaları ile ünlü olup nazal kavite, oral kavite, larinks, parotis bezi, hipofiz, mesane metastazları da gösterilmiştir (4, 5). RHK bazen primeri bilinmeyen metastatik kitle olarak da ortaya çıkar (46). Metastatik hastalıkta semptomlar daha siktir (7). Hastaların yaklaşık % 10' u metastaza bağlı kemik ağrısı ile başvurur (3). Kilo kaybı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, gece terlemesi ve hipertansiyon sık rastlanılan semptomlardır (45). 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 (47). RHK da paraneoplastik sendromlar görülmektedir (3). Bunlar arasında en sık rastlananlar malignite ilişkili humoral hiperkalsemi (psödohiperparatiroidizm), eritrositoz, hipertansiyon, kaşeksi, polisitemi, jinekomasti ve benzeri durumlardır (48, 49, 50, 51).

2.6.6. Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), intravenöz pyelografi (IVP) ve angiografi RHK tanısı için kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Böbrek tümörlerin büyük çoğunluğunda tanı değişik nedenlerle yapılan batın USG ve BT ile konulur.

USG kolay sonuç veren, ucuz, noninvaziv bir metot olduğu için çok değerlidir. USG ile böbrekte kitle saptanması durumunda kontrastlı yüksek kalite BT ile ileri inceleme yapılmalıdır. Bunun amacı RHK tanısının doğrulanması ve karşı taraf böbreğin yapısı ve fonksiyonu ile ilgili bilgi edinmektir (52).

BT, RHK tanısında ve evrelemede tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur. Kesitsel anatominin görüntülenmesine olanak verir; karaciğer, dalak, adrenal bez gibi böbrek çevresi dokularla kitlenin ilişkisini gösterir (53).

MRG öncelikle lokal ileri kanser, venöz tutulum şüphesi, böbrek yetmezliği veya damar içi kontrast madde alerjisi gibi durumlarda kullanılabilir (54, 55). İyonize radyasyon içermemesi, multiplanar kesitler sayesinde kitlelerin lokalizasyonunu daha doğru biçimde belirlemesi ve yumuşak dokuyu daha iyi göstermesi MRG' nin avantajlarından (53).

IVP, hematürisi olan hastalara çoğunlukla yapılan ilk işlemdir ve eğer böbrekte yer kaplayan bir oluşum varsa bunu genellikle gösterir. Ancak orta hatta özellikle de böbrek posterior kısmında yerleşmiş tümörler bu tetkikle gözden kaçabilir (56).

Selektif renal arteriografi geleneksel olarak renal kanserin tanısında ve evrelemede kullanılan yöntem olmasına karşın günümüzde yerini BT' ye bırakmıştır (57).

Tanı için kullanılan yöntemlerden biri de perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB). Bir radyoloji yöntemi rehberliğinde yapılan İİAB, hızlı tanı sağlayan ve fazla invaziv olmayan bir methottur (58, 59).

2.6.7. Tedavi:

RHK tedavisinde radikal cerrahi halen en etkili yöntemdir (36). 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 yaygınlaşmasına bağlı olarak daha küçük çapta tümörlerin saptanmasıyla birlikte parsiyel nefrektomi uygulanması da yaygınlaşmıştır (60).

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 (51, 61).

RHK da tümör cerrahi olarak tam çıkarılsa da hematojen metastaz sıktır ve hastalığın erken evrelerinde bile olabilir. Tanı anında hastaların %30 kadarında metastaz vardır ve lokalize tümörü olup radikal nefrektomi uygulanan hastaların diğer bir %30' luk kısmında da tedavi sonrası metastaz ortaya çıkmaktadır (62). Metastatik hastalığı olanların %90'ından fazlasında sağ kalım süresi 3 yılın altında olup ortalama 8 aydır (63). 5 yıllık sağ kalım ise %2' den azdır (64).

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 (65, 66). Bu sitokinlere dayalı immunoterapi yöntemleri ile tedavi başarısı %10-20 arasında olup klinik değeri sınırlıdır.

RHK'un tedavisi bütünüyle tümörün tespit edildiği andaki evresine bağlıdır. Bu nedenle son derece dikkatli bir evreleme yapılmalıdır (67).

2.6.8. RHK Evrelemesi:

AJCC ve UICC işbirliğiyle oluşturulan TNM evreleme sistemi klinik olarak en sık kullanılan sistemdir. En son 2002 yılında güncellenen bu sistemin, RHK ların raporlanmasında ortak bir dil oluşturmak açısından kullanımı önerilmektedir (68, 69).

Tablo 1: TNM Sınıflaması (3):

T Primer Tümör

TX; Primer tümör değerlendirilemiyor

TO; Primer tümör varlığına dair belirti yok

T1; Tümör en büyük çapı 7 cm ve/veya daha küçük, tümör böbrekte sınırlı

T1a; Tümör böbrekte sınırlı ve en büyük boyutu 4 cm. veya daha küçük

T1b; Tümör böbrekte sınırlı ve en büyük boyutu 4 cm.'den büyük 7 cm veya daha küçük

T2; Tümör böbrekte sınırlı ve en büyük boyutu 7 cm'den büyük

T3; Tümör büyük venler içine uzanıyor veya doğrudan adrenal bez veya böbrek çevresi dokulara yayılıyor ancak Gerato fasyası dışına çıkmamış

T3a; Tümör adrenal beze veya perinefritik dokuya yayılmıştır ancak Gerato fasyası dışına çıkmamış

T3b; Tümör diafragmın altında renal vene veya vena cava inferiora yayılmıştır

T3c; Tümör diafragmın üstünde vena cava inferiora yayılmıştır

T4; Tümör doğrudan Gerato fasyası dışına yayılıyor

N Bölgesel Lenf Nodları

NX; Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

NO; Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok

N1; Tek bir bölgesel lenf düğümünde metastaz var

N2; Birden fazla bölgesel lenf düğümünde metastaz var

M Uzak Metastaz

MX; Uzak metastaz değerlendirilemiyor

MO; Uzak metastaz yok

M1; Uzak metastaz var

Tablo 2: Evre Grublaması (3):

<u>Evre 1:</u> T1 N0 M0
<u>Evre 2:</u> T2 N0 M0
<u>Evre 3:</u> T1 N1 M0
T2 N1 M0
T3 N0 M0
T3 N1 M0
<u>Evre 4:</u> T4 N0 M0
T4 N1 M0
Herhangi bir T N2 M0
Herhangi bir T herhangi bir N M1

2.6.9. RHK Çekirdek Derecelendirmesi:

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 (70, 71, 72).

Çekirdek 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 (73).

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 (74, 75, 76).

Tablo 3: Fuhrman Çekirdek Derecelendirmesi (21):

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

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.

2.6.10. 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. Kısa zaman öncesine kadar hasta sağ kalımında kullanılan prediktif parametreler tümör evresi ve derecesi gibi geleneksel parametrelerden oluşmaktaydı (77, 78). Son zamanlarda, binlerce genin değişken ekspresyonunu inceleyen gen dizilimine dayalı çalışmalarda büyük sayılarda potansiyel prognostik belirleyiciler tanımlanmıştır (79).

Tümör evresi: RHK' da sağkalımı belirlemede en önemli prognostik faktör lokal veya uzak yayılımın olup olmaması, başka bir deyişle klinik ve patolojik evredir (30). RHK' da tümörün anatomik olarak yaygınlığını belirleyen TNM, en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Bugün için TNM sistemine göre yapılan evrelendirme sisteminde patolojik evrenin tek başına en iyi prognostik gösterge olduğu düşünülmektedir (80). Tümörün evresi yükseldikçe sağ kalım anlamlı ölçüde azalmaktadır (81). 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 (80).

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 (82).

Böbreğe sınırlı olup çapı 7 cm' den büyük olan tümörler için renal kapsül ya da toplayıcı sistem invazyonunun kötü prognostik faktörler olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (83, 84).

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 (82). Renal ven ve inferior vena cava tutulumu da kötü prognostik faktörlerdir.

Uzak metastazı olan olgularda prognoz kötüdür ve ortalama sağ kalım 8 aydır (81). Metastatik hastalık durumunda sağ kalım, akciğer metastazlarında daha iyi bir seyir gösterse de metastaz yerine değil, daha çok tümörün biyolojik agresif davranışına bağlı görünmektedir. Bunun yanı sıra metastazın kemiğe olduğu durumlarda hastalığın seyri daha kötü olmaktadır (85, 86).

Çekirdek Derecesi: Pek çok çalışma, uzun dönem sağ kalım için çekirdek derecesinin bağımsız prognostik değerini göstermektedir. Tümör derecesi bağımsız bir prognostik faktör olmasına karşın derecelendirme sistemlerindeki üniformitenin olmaması ve göreceliliği nedeniyle evreden daha değerli olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır (72, 87, 88). Bazı çalışmalarda ise RHK' da en sık kullanılan derecelendirme sistemi olan Fuhrman çekirdek derecelendirmesinin, RHK'lu geniş hasta serilerinde sağ kalımla korele olduğu öne sürülmektedir (21).

Fuhrman çekirdek derecelendirmesine göre çekirdek derecesi 1, 2, 3, 4 olan hastaların 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla % 88-90, % 75-82, % 40 ve % 18 olarak saptanmıştır (21).

Fuhrman derecelendirme sisteminin şeffaf hücreli RHK' da prognozu belirlemede etkinliği iyi tanımlanmış olmakla birlikte papiller ve kromofob RHK' da etkinliği tartışmalıdır (89).

Histolojik alt tip: RHK' da prognoz histolojik alt tür ile yakından ilişkilidir ve yapılan çalışmalar farklı alt tiplerinin prognozlarının farklı olduğunu göstermektedir (90). RHK' un en sık karşılaşılan tipi şeffaf hücreli RHK' dur. 5 yıllık sağ kalım bu alt türde %55-60 olarak bildirilmekte olup prognozunun papiller ve kromofob tiplere göre daha kötü olduğu kabul edilmektedir. Ancak şeffaf hücreli RHK sistemik tedaviye daha iyi yanıt verir.

Kromofob ve papiller RHK birlikte RHK' ların %15-20'sini oluştururlar. Bu histolojik alt türlerin her ikisinin de 5 yıllık sağ kalım oranları birbirine yakın olup %90 kadardır.

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 (82, 91).

Nükleer Morfometri: Derecelendirme sistemleri genel olarak prognozu belirlemede başarılı olmakla birlikte subjektif olmaları nedeniyle gözlem içi ya da gözlemciler arası uyumları düşüktür. Bu yüzden prognozu belirlemede daha nesnel temellere dayalı sistemler geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (92). Bu amaçla kullanılan nükleer morfometrik ve stereolojik yöntemlerin mesane, over, meme, larinks, kolorektal ve mide tümörleri gibi değişik tümör tiplerinde prognozu belirlemede anlamlı sonuçlar sağladığını gösteren çalışmalar vardır (93, 94). Tosi ve ark.'ları nükleer morfometrinin RHK' da prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ilk gösteren araştırmacılarıdır. Çalışmalarında ortalama nükleer alan (MNA) ve nükleus şeklini değerlendirmişler ve MNA' nın sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (95). Daha sonraları yapılan pek çok çalışma da nükleer morfometrik

ölçümlerin prognostik belirleyiciler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (96, 97). Bu çalışmalar içinde en çok değerlendirilen parametreler; nükleer alan ve şekil ile ilgili olan parametrelerdir. Bunlardan başka ortalama nükleer hacim, nükleolar alan ve nükleolün ultrastrüktürel özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmış, kimisinde benzer sonuçlar elde edilmiş, kimisinde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır (98, 99, 100).

Klinik ve Laboratuar Özellikler: Hastanın düşük performans durumu, %10'dan fazla kilo kaybı, hastalıklı geçen süre, metastazların sayı ve tipi prognozla ilişkili klinik faktörlerdendir (101). 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 (102). Şeffaf hücreli RHK'un kadınlarda genellikle daha düşük evrede ve erkeklerde görülenden daha iyi prognozlu olduğu da öne sürülmektedir.

Ayrıca pek çok laboratuar değeri; örneğin hemoglobin düzeyinin düşük oluşu, eritrosit sedimentasyon hızı ve alkalin fosfataz yüksekliği, hiperkalsemi kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen parametrelerdir (103).

Diğer Prognostik Faktörler: Flow sitometri ile tümör DNA içeriğinin ölçülmesi prognoza ilişkin veriler sağlayabilir ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur (104).

Mikrodamar invazyonu ve immunhistokimya ile belirlenen mikrodamar yoğunluğu, artmış metastaz riski ile ilişkilidir ve bu durum nüks olasılığını arttırmakta ve sağ kalım süresini azaltmaktadır. Mikrodamar invazyonu gösteren veya yüksek derecede anjiogenez gösteren RHK hastalarının metastaz için yüksek risk altında olduğunu bildiren çalışmalar vardır (105, 106).

Nekroz; özellikle yüksek evreli tümörlerde sıkça karşılaşılan bir bulgu olmasına karşın pek çok çalışmada prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir. Bazı çalışmalarda ise nekrozun kötü prognostik faktör olduğu ve 5 yıllık sağkalımın % 25'e kadar düştüğü gösterilmiştir (107). Özellikle şeffaf hücreli ve kromofob RHK da nekroz bulunması daha agresif klinik seyirle ilişkilidir (91).

Mikroskopik venöz invazyon varlığı metastazı olmayan düşük evreli hastalarda prognozu kötüleştiren bir faktör olmasında karşılık daha ileri evredeki ya da metastazı olmayan hastalarda prognozu değiştirmemektedir (108).

RHK ların kompleks olan doğal seyri, konvansiyonel prognostik faktörlerle açıklanamamaktadır (109). Prognostik önemi açısından, hastalığın progresyonu ile ilişkili genlerin daha iyi anlaşılması gerekir (110). Bu amaçla pek çok biomarkerın RHK ların prognozundaki etkisi araştırılmıştır. Bunlar arasında karbonik anhidraz 9 (CAIX), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hipoksiyle indüklenebilen faktör (HIF), Ki67, p53, PTEN, E-kadherin, CD44 sayılabilir (111, 112). Ki-67 ve p53 hücre sel proliferasyonla ilişkilidir (113, 114). RHK da Ki-67 sağ kalımda bağımsız belirleyicidir ve mutant p53'ün de bazı çalışmalarda bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (113, 115, 116, 117). p53 aşırı ekspresyonu, erken evre RHK lu hastalarda kötü klinik gidiş ve metastatik hastalıkla ilişkili bulunmuştur. CAIX ve CAIXII'nin aşırı sunumu VHL mutasyonunun bir sonucudur ve sporadik şeffaf hücreli RHK'ların %75 inde saptanır. CAIX' un azalmış ekspresyonu sağ kalım süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur. Vimentin RHK'da kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş bağımsız bir belirleyicidir (118, 119).

Şu ana kadar bu faktörler yaygın kullanım alanı bulmamıştır. 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 (120).

2.7. Çalışmamızda Değerlendirilecek Moleküler Parametreler:

Cyclin D1: G1/S-spesifik cyclin D1, CCDN1 geni tarafından kodlanan bir proteindir ve CDK (siklin bağımlı kinaz) regülatörü olarak fonksiyon görür. Hücre proliferasyonu ve hücre siklusunu kontrol eden protein kinazdır. Retinoblastom tümör supresör proteinini (pRB) fosforile ederek fonksiyonunu artırır. Pek çok epitelyal neoplazmda cyclin D1 protein ekspresyonu ve gen amplifikasyonunun prognostik önemi üzerine çalışmalar yapılmıştır. RHK' Larda cyclin D1 ekspresyonunun histopatolojik parametrelerle olan ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; cyclin D1

ekspresyonunun cinsiyetle ilişkisinin olmadığı, ancak 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tümör derecesi arttıkça cyclin D1 ekspresyonu gösteren hücre yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir (121). Ancak aynı çalışmada cyclin D1 ekspresyonunun hasta sağ kalımı ile ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada ise şeffaf hücreli RHK' larda düşük cyclin D1 seviyesinin kötü prognozla ilişkili olduğu iddia edilmektedir (122).

Ki67: G1, G2, M ve S proliferatif fazlarındaki hücrelerin eksprese ettiği nükleer non-histon proteine bağlanan bir antijendir. Proliferatif aktivitenin immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan belirleyicidir. Ayrıca ribozomal RNA sentezi ile ilişkilidir ve ki67 antijeninin inhibisyonu, ribozomal RNA sentezinin durmasına yol açar. Bir hücre popülasyonunun büyüme oranını tespit etmede oldukça elverişli bir belirleyicidir. Tümörlerde ki67 pozitif hücrelerin oranı, kötü klinik gidişle ilişkilidir.

Şeffaf hücreli RHK' larda ki67 nin immunohistokimyasal tespitine yönelik yapılan bir çalışmada; artmış ki67 boyanma yüzdesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Yine şeffaf hücreli RHK' ların incelendiği başka bir çalışma; ki67 boyanma yoğunluğunun tümör çapı, derecesi ve klinik evresi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (124).

P27: Hücre siklusunun düzenlenmesinde rol alan CDK inhibitörüdür. Pek çok normal epitelyal dokuda; örneğin meme, prostat, akciğer ve overlerde nükleer p27 proteini yüksek seviyelerde eksprese edilir (125). Bir çalışmada normal böbrek dokusunda p27 ekspresyonu RHK odağına oranla daha yüksek bulunmuştur (124). Aynı çalışmada RHK' da tümör çapı, derecesi ve evresi arttıkça p27 ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. RHK' un alt tiplerinde p27 ekspresyonunun gösterildiği bir çalışmada ise şeffaf hücreli RHK' da; düşük p27 protein seviyesinin yüksek tümör derecesi ve artmış tümör çapı ile ilişkili olup kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Papiller ve kromofob tip RHK' da ise p27 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişki bulunmamıştır (122). RHK larda düşük p27 ekspresyonunun önemli ve bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu vurgulayan yayınlar da mevcuttur (126).

P53: p53, transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alan DNA'ya bağlanan bir moleküldür. p53'ün hücre büyümesi ve proliferasyonunda hücre siklusunu DNA

hasarı ortaya çıktığında durduran ve apoptozu indükleyen önemli bir kontrol noktası proteini olduğu düşünülmektedir. Pek çok malignitede p53 proteininin DNA'ya bağlanan kısmında değişiklikler yaratan mutasyonlar bildirilmiştir. Bu değişiklikler uygun bağlanmayı ve hücre siklus regülasyonunu önler ve kontrol edilemeyen hücre büyümesiyle proliferasyon ve maligniteye ilerlemeye yol açar. Son çalışmalar p53 mutasyonlarının artmış tümör anjiogenezi ile ilişkili olduğunu da göstermektedir (127). p53'teki mutasyonlar proteinin yarı ömrünü uzatır. Bu durum immunohistokimyasal çalışmalar ile belirlenebilecek yüksek miktarlarda proteinin hücre içi birikimine sebep olur. Bunun bir sonucu olarak, p53 proteininin immunohistokimyasal tespitinin, mutasyona uğramış p53 genleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (128). p53 mutasyonlarının tespit edilebilme özelliği bu molekülün pek çok malignitede prognostik faktör olarak kullanışlı bir belirleyici olmasını sağlamıştır.

RHK'lu hastalarda p53'ün prognostik etken olarak rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar p53'ün bu hastalarda, hastalıksız yaşam için önemli bir belirleyici olduğunu savunmaktadır. Örneğin yapılan bir çalışmada p53 on yıllık hastalıksız yaşam için bağımsız prognostik faktör kabul edilmiş ve p53 pozitif ve negatif hastalarda sırasıyla on yıllık hastalıksız yaşam oranlarının %48 ile %78 olduğu bildirilmiştir (129). p53 proteini ekspresyonu metastatik durumlarda sağ kalım açısından fark göstermemektedir. Diğer taraftan bazı araştırmacılar ise p53'ün klinik veya histolojik prognostik faktörler ile ilişki göstermediği ve sağ kalım süresine etki etmediği yönünde sonuçlar bildirmiştir (130). Bir çalışmada p53 artısının RHK'da tümör baskılayıcı fonksiyonları olan VHL ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (131). P53'ün RHK histolojik alt tipleri arasında immunreaktivite farkının araştırıldığı bir çalışmada papiller tip RHK' da şeffaf hücreli tipe oranla daha aşırı p53 ekspresyonu tespit edilmiştir (132). Bir başka çalışmada ise, RHK alt tipleri ve dereceleri ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmış, şeffaf hücreli dışı RHK' larda ve daha yüksek çekirdek derecesi olan tümörlerde p53 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (133).

Karbonik Anhidraz-9 (CAIX): CAIX bir transmembran proteindir. Şeffaf hücreli RHK' larda eksprese edilirken, normal böbrek dokusunda ve diğer pek çok normal dokuda tespit edilmez. CAIX, büyümekte olan tümörlerin oksijenden fakir mikroçevreye adaptasyonlarında rol alan hipoksi yolağının önemli bileşenidir. Buna ek olarak CAIX' un aşırı ekspresyonu VHL mutasyonunun bir sonucudur ve sporadik

şeffaf hücreli RHK'ların %75 inde saptanır (134, 135). Bazı çalışmalarda CAIX' un azalmış ekspresyonu sağ kalım süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur (136, 137). Bir çalışmada RHK ların kromofob tipi hariç tüm alt tiplerinde anlamlı CAIX ekspresyonu tespit edilmiştir (137).

PAX-2: Paired box gen-2 (PAX-2), nefroenez sırasında up-regule edilen bir transkripsiyon faktörünü kodlayan gendir. Glomerüllerin, proksimal ve distal tübüllerin matur epitelinde sessiz haldedir ve reaktivasyonu şeffaf hücreli RHK' da sıklıkla karşımıza çıkar. İyi diferansiye ve erken evre şeffaf hücreli RHK' larda daha yüksek oranda tespit edilen PAX-2 ekspresyonu, iyi klinik gidişle ilişkilidir (138). Renal neogenezde önemli rolü olan PAX-2 nin RHK tedavisinde yeni bir hedef olabileceği de vurgulanmaktadır (139).

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamıza 01.01.2006 - 28.02.2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen parsiyel ve radikal nefrektomi materyalleri arasından renal hücreli karsinom tanısı alan 90 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş, cinsiyet, makroskopik tümör çaplarına ait bilgiler dosyalarından elde edilmiştir. Bu hastalara ait Patoloji Anabilim Dalımızda arşivlenen preparatlar ve parafin bloklar çalışmamızda kullanılmıştır.

İlk önce tümörü temsil eden en iyi preparatlar seçilerek histolojik alt tip, çekirdek derecesi, perirenal yağlı doku invazyonu, renal arter, renal ven, üreter invazyonu, renal kapsül invazyonu, sürrenal doku invazyonu açısından değerlendirilmiştir. İmmunhistokimyasal inceleme için de seçilen preparatlar arasından tümörü en iyi örnekleyen %10'luk formalinde fikse edilmiş, parafine gömülü dokuları belirlenmiştir. Bu bloklardan hazırlanan 4µm kalınlıktaki kesitler poli-L-lizini lamlara alınarak oda ısısında 24 saat bekletildikten sonra aşağıda belirtilen monoklonal antikolar ile immunohistokimyasal olarak boyanmıştır.

Kullanılan monoklonal antikolar;

p53 (Neomarkers Ab-5 (DO-7) MS-186-R7 prodilue),

p27 (kip1, Neomarkers RB-9019-R7 prodilue),

PAX-2 (Epitomics clone ID: EP3251 rabbit monoclonal antibody, dilusyon 1/1250),

ki67 (SP6, Neomarkers RM-9106-R7 prodilue),

cyclin D1 (SP4, Neomarkers RM-9104-R7 prodilue),

CAIX (Abcam ab15086 dilusyon 1/1500),

İmmunhistokimyasal boyama işleminden önce oda ısısında en az 1 gün bekletilen kesitler 8 saat 58° C sıcaklıktaki etüvde bekletildikten sonra ksilolde 30 dakika, %99,5 absolu alkolde 15 dakika, etil alkolde 15 dakika bekletilip distile suya alınarak deparafinize edilmiştir. Bu aşamalardan sonra p53, p27, PAX-2, ki67, cyclin D1, CAIX antikoları uygulanacak olan deparafinize kesitler immunohistokimyasal boyama öncesinde sitrat tampon solüsyonu içinde otoklavda 20 dakika kaynatılarak

soğuması için 20 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Oda ısısında soğutulan kesitler pH 7,6 fosfat tuzu tamponunda (PBS) 5 dakika yıkanmıştır. Bu aşamadan sonra immun boyama manuel olarak yapılmıştır:

1-Kesitlerin üzerine % 3' lük hidrojen peroksit damlatılarak 20 dakika muamele edilmiştir.

2-Kesitler üzerine p53, p27, PAX-2, ki67, cyclin D1, CAIX primer antikoları damlatılarak 60 dakika bekletilmiştir

3-PBS de 5 dakika yıkanmış, ardından 7 dakika süreyle ultra-v blok ve kısa süreli yıkama uygulanmıştır.

4-Kesitlere bağlayıcı biotinize sekonder antikor damlatılmış ve sarı linkte 20 dakika bekletilmiş, 5 dakika PBS de yıkanmış ve ardından kırmızı linkte 20 dakika bekletilmiştir.

5-PBS de 5 dakika yıkandıktan sonra AEC kromojen damlatılmış ve 15 dakika bekletilmiştir.

6-Streptavidin peroksidaz solüsyonu kesitler üzerine damlatılarak 5 dakika beklenmiştir.

7-Sonra kesitler distile suda yıkanmış ve zıt boyanma sağlamak için Mayer'in hematoksilen boyası kullanılmıştır. Çeşme suyunda yıkandıktan sonra %0,2' lik amonyaktan geçirilmiş ve su bazlı kapama malzemesi damlatılarak lamelle kapatılmıştır.

İmmunohistokimyasal boyama sonrası elde edilen preparatlardan ve olgulara ait daha önce arşivimizden çıkarılan hematoksilen eozin boyalı tümörü en iyi temsil eden preparatlardan Olympus BX51 model ışık mikroskobuna bağlı Pixera 150ES-CU marka fotoğraf makinesi ile X200 lük büyütmede fotoğraf elde edilmiş ve elde edilen fotoğraflar PC ortamında NEO görüntü analiz programı V.2.0 (10) yardımıyla histomorfometrik olarak incelenmiştir.

Bu incelemede her olgunun hematoksilen eozin boyalı preparatlarından Olympus BX51 model ışık mikroskobuna bağlı Pixera 150ES-CU marka fotoğraf makinesi ile elde edilen dijital fotoğraflar PC ortamına aktarıldı. Bu fotoğraflar ile

birlikte aynı mikroskopik büyütmede çekilen Nikon Objective Micrometer (Stage Mikrometer Type A MBM11100) görüntüsü de kalibrasyon için PC ortamına aktarıldı. Uzunluk kalibrasyonu sonrasında aktarılan bu fotoğraflar üzerinde görüntü analizi programı ile yaklaşık 50 tümör hücresinin çekirdek çapları manuel olarak işaretlenerek çaplarının ortalaması ve standart sapması otomatik olarak hesaplatıldı. Ayrıca kalibre edilen uzunluk sonrası değerlendirme yapılan alan görüntü analizi programında hesaplanarak 0,08 mm² olarak bulundu. İmmunohistokimyasal boyama sonrası elde edilen tüm preparatlardan alınan dijital fotoğraflarda her belirteç için pozitif boyanan hücreler manuel olarak işaretlenerek 0,08mm² 'lik alandaki pozitif boyanan hücre sayısı aynı görüntü analizi sistemi ile otomatik olarak saydırıldı. Bu işlem sırasında p53, p27, PAX-2, ki67, cyclin D1 antikoları ile kırmızı veya kahverengi çekirdek boyanması, CAIX antikoruna ile kırmızı veya kahverengi sitoplazmik membran boyanması pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen tüm sonuçlar birbiri ile karşılaştırılıp immünohistokimyasal ve histomorfometrik verilerin birbirleriyle ve prognostik verilerle arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme Windows için SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile bilgisayarda yapılmıştır. Parametrik testlerden one way Anova ve ikincil testi olan tukey HSD testi, student T testi, nonparametrik testlerden ise Kruskall Wallis ve ikincil testi olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi, ki-kare testi ile Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

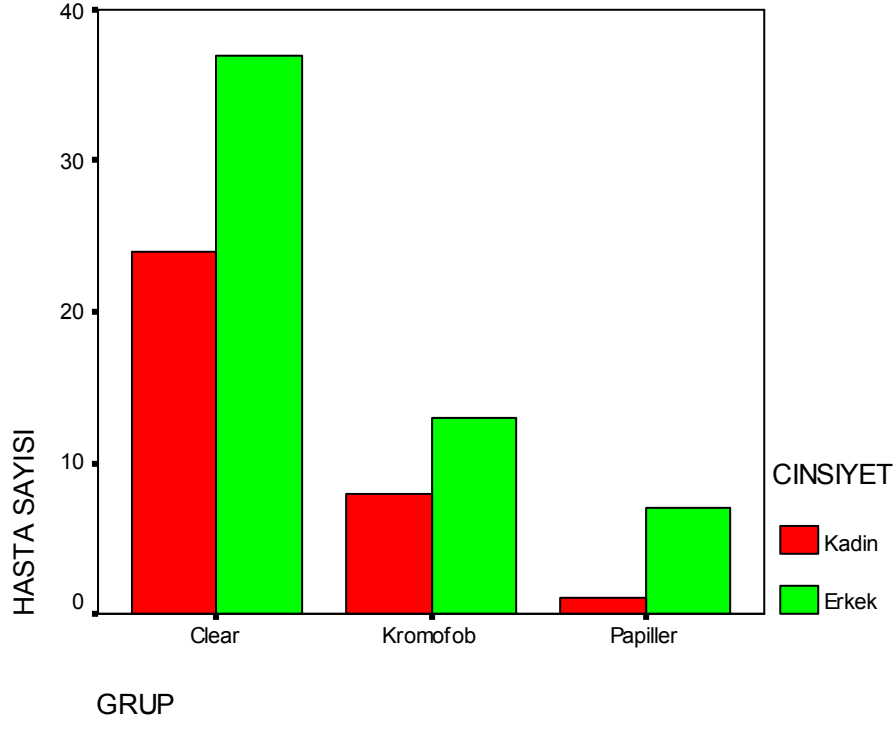
4.BULGULAR:

Çalışmamıza alınan 90 olgunun 33'ü (%36,7) kadın, 57'si (%63,3) erkektir. Yaş ortalamaları erkeklerde $60,14 \pm 10,9$, kadınlarda $59,84 \pm 11,6$ iken tüm olguların yaş ortalaması $60,03 \pm 11,11$ olarak saptanmıştır.

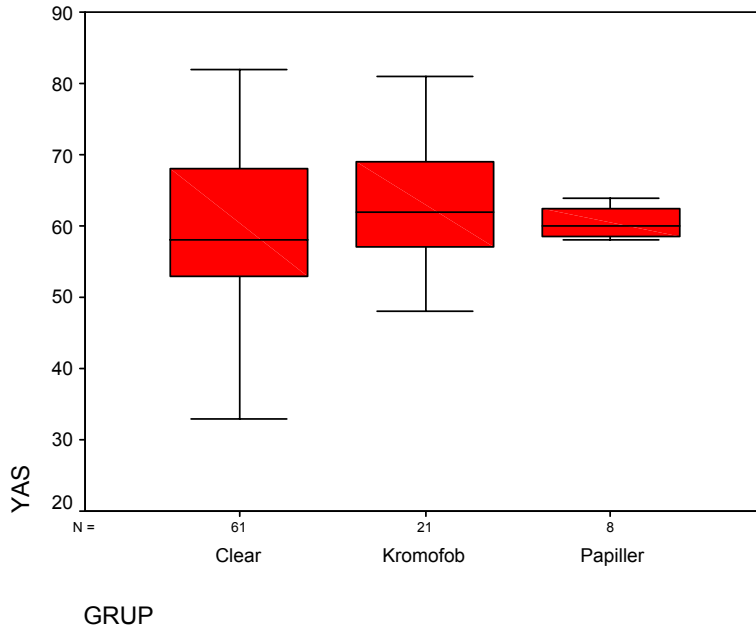
90 olgunun histolojik alt tiplere göre dağılımında 61 (%67,8) olgu şeffaf hücreli, 21 (%23,3) olgu kromofob ve 8 (%8,9) olgu papiller tip olarak belirlenmiştir.

Şeffaf hücreli tümörü olan 61 olgunun 24'ü (%39,3) kadın, 37'si (%60,7) erkek, kromofob tip tümörü olan 21 olgunun 8'i (%38,1) kadın, 13'ü (%61,9) erkek, papiller tip tümörü olan 8 olgunun 1'i (%12,5) kadın, 7'si (%87,5) erkektir (Grafik 1). Şeffaf hücreli tümörü olan 61 olgunun yaş ortalaması 59,13 (33-82), kromofob tip tümörü olan 21 olgunun yaş ortalaması 63,1 (48-81), papiller tip tümörü olan 8 olgunun yaş ortalaması 58,8 (45-64) bulunmuştur (Grafik 2). Tümörlerin histolojik alt tiplerinin, olguların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirilmesinde; farklı histolojik alt tipteki olguların yaş ve cinsiyetleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

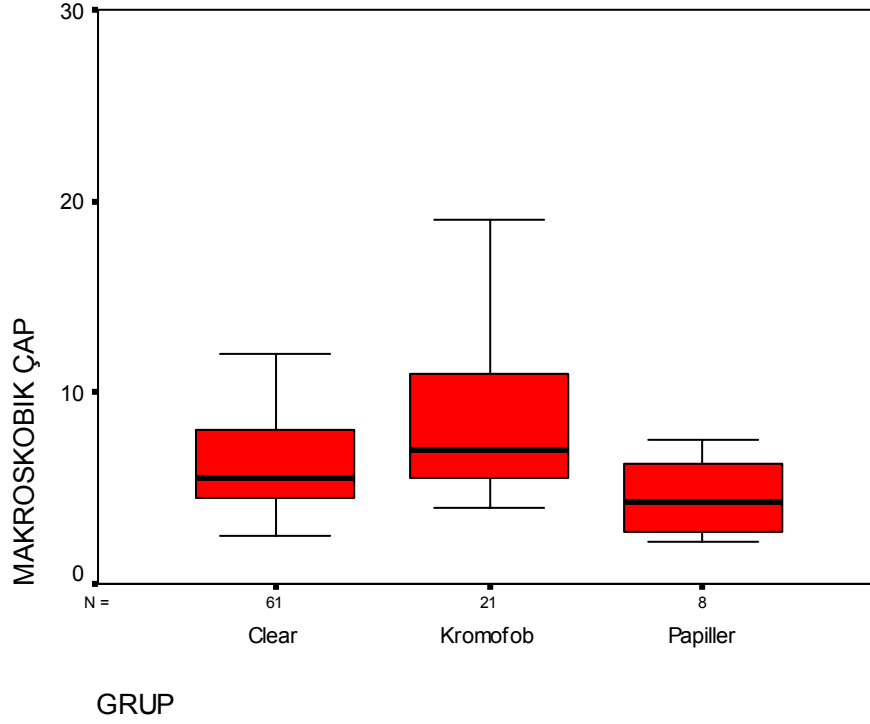
Makroskopik tümör çapları 2-20 cm arasında değişmekte olup ortalama $6,77 \pm 3,59$ cm olarak saptanmıştır. Histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde; şeffaf hücreli tipte $6,5 \pm 3,33$ cm, kromofob tipte $8,42 \pm 4,18$ cm, papiller tipte ise $4,52 \pm 2$ cm olarak bulunmuştur (Grafik 3). Histolojik alt tipler arasında tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak fark olduğu belirlenmiştir ($p = 0,017$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde bu farkın kromofob tip ile papiller tip tümörler arasında olduğu tespit edilmiştir. Buna göre kromofob tipteki tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması papiller tip tümörlere göre daha yüksektir ($p = 0,02$).



Grafik 1: Histolojik alt tiplere göre cinsiyet dağılımı

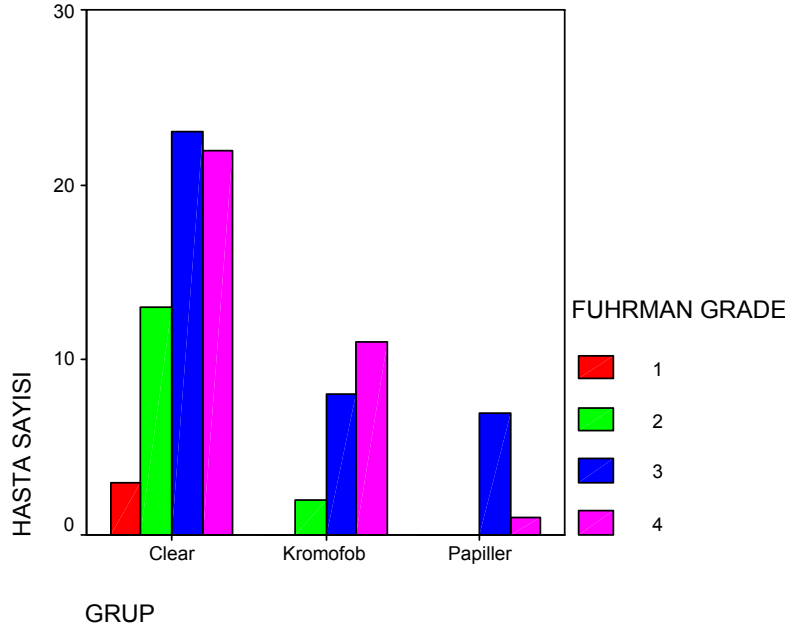


Grafik 2: Histolojik alt tiplere göre hastaların yaş dağılımı



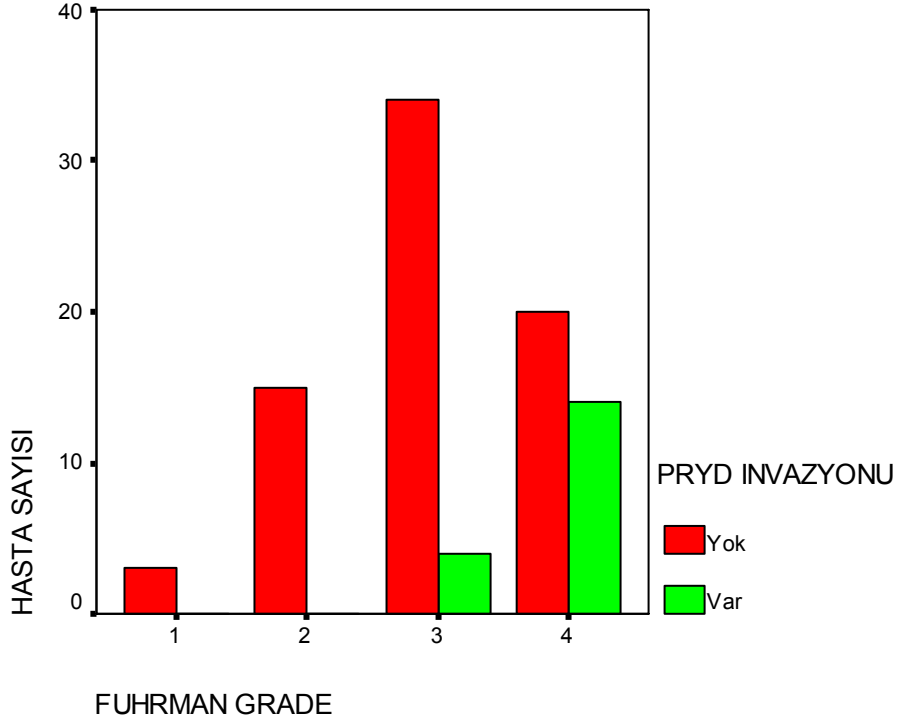
Grafik 3: Histolojik alt tiplere göre tümörlerin makroskopik çaplarının dağılımı

Olguların Fuhrman çekirdek dereceleri aşağıda belirtilen şekilde saptanmıştır: 3 (%3,3) olgu derece 1, 15 (%16,7) olgu derece 2, 38 (%42,2) olgu derece 3 ve 34 (%37,8) olgu derece 4. Histolojik alt tiplere göre tümörlerin Fuhrman çekirdek derecelerine bakıldığında; 61 şeffaf hücreli tümörün 3'ü (%4,9) derece 1, 13'ü (%21,3) derece 2, 23'ü (%37,7) derece 3 ve 22'si (%36,1) derece 4, 21 kromofob tipte tümörün 2'si (%9,5) derece 2, 8'i (%38,1) derece 3 ve 11'i (%52,4) derece 4, 8 papiller tipte tümörün 7'si (%87,5) derece 3 ve 1'i (%12,5) derece 4 dır (Grafik 4). Tümörlerin histolojik alt tipleri ile Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

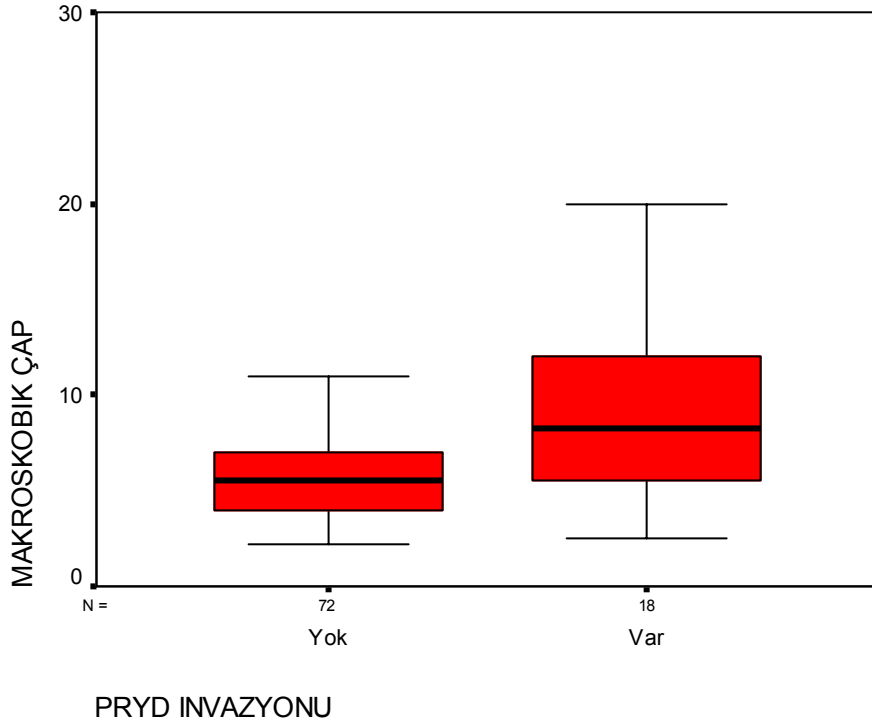


Grafik 4: Fuhrman çekirdek derecelerinin histolojik alt tiplere göre dağılımı

90 olgunun 18'inde (%20) tümörün perirenal yağ dokusuna invazyon yapmış olduğu saptanmıştır. Bu olguların histolojik alt tiplere göre dağılımları incelendiğinde: 61 şeffaf hücreli tümörün 11'i (%18), 21 kromofob tip tümörün 5'i (%23,8), ve 8 papiller tip tümörün 2'sinde (%25) perirenal yağ dokusu invazyonu göstermektedir. Histolojik alt tipler arasında perirenal yağ doku invazyonu açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Perirenal yağ doku invazyonu olan 18 olgu Fuhrman çekirdek derecelerine göre gruplandırıldığında ise; 4'ü derece 3 olup tüm derece 3 tümörlerin %10,5'u, 14'ü ise derece 4 olup tüm derece 4 tümörlerin %41,2'sini oluşturmaktadır. Tüm olgular göz önüne alındığında derece 1 olan 3 tümör ile derece 2 olan 15 tümörde perirenal yağ doku invazyonu saptanmamıştır (Grafik 5). Perirenal yağ dokusu invazyonu açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark mevcut olup ($p=0,001$) derece 4 tümörlerde diğer derecelerdeki tümörlere kıyasla perirenal yağ doku invazyonu daha fazla izlenmiştir.



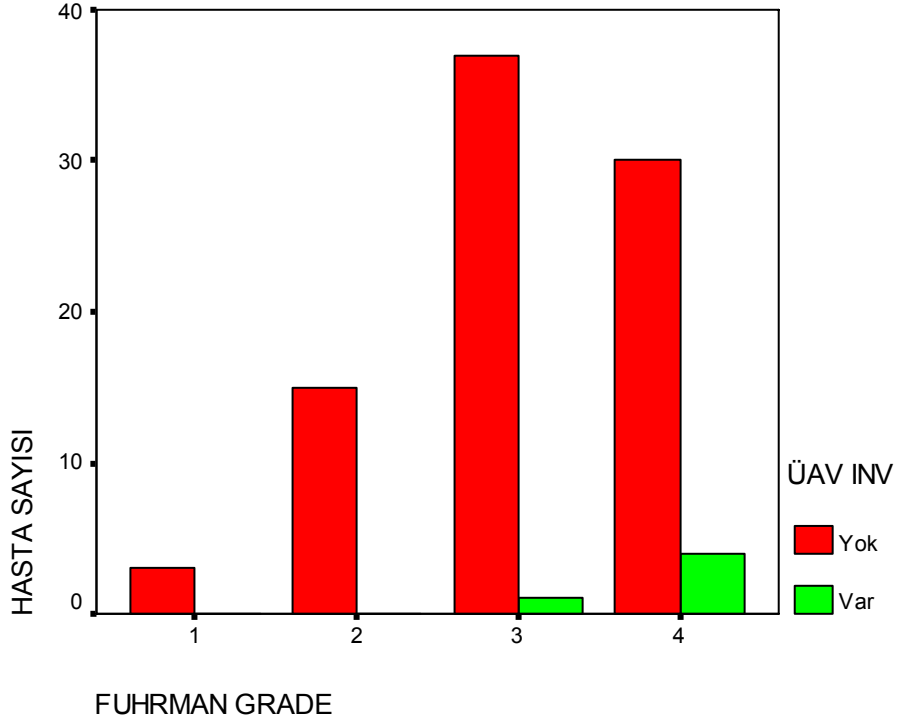
Grafik 5: PRYD invazyonu olan ve olmayan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı



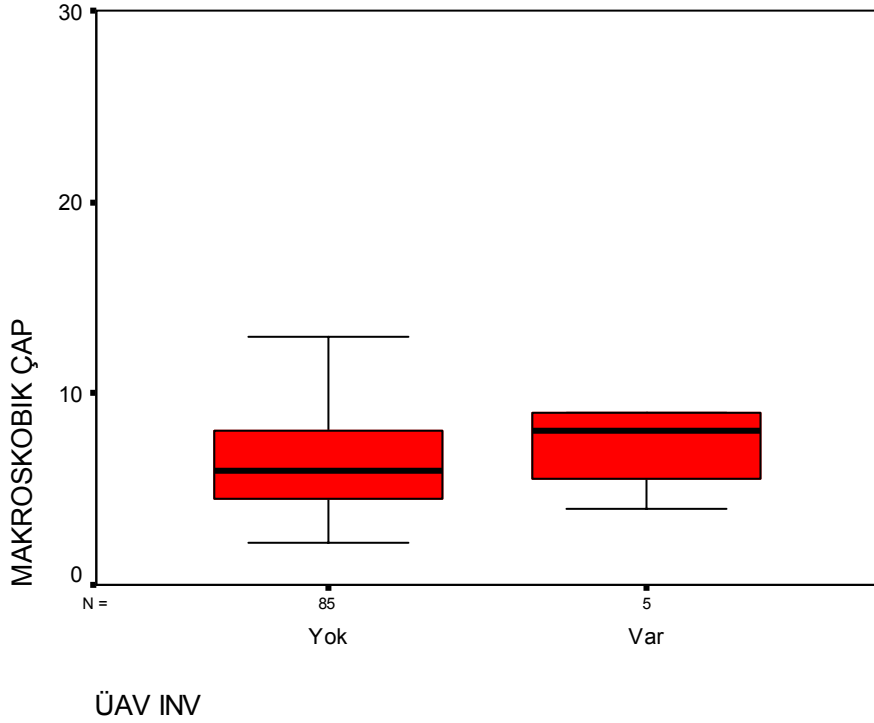
Grafik 6: PRYD invazyonu olan ve olmayan olguların makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Perirenal yağ doku invazyonu olan 18 olguda makroskopik tümör çaplarının ortalaması 9,3 cm, invazyonu olmayan 72 olguda ise 6,1 cm dir (Grafik 6). İstatistiksel olarak ise perirenal yağ doku invazyonu ile makroskopik tümör çaplarının ortalaması arasındaki ilişki anlamlı olup ($p=0,015$) perirenal yağ doku invazyonu olan olgularda makroskopik tümör çaplarının ortalamasının invazyonu olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Olguların 2'sinde (%2,2) renal ven, 3'ünde (%3,3) ise üreter invazyonu tespit edilmiştir. Renal ven invazyonu olan olguların 1'i şeffaf hücreli tipte olup bu grubun % 1,6'sını, diğeri ise kromofob tipte olup bu grubun %4'ünü oluşturmaktadır. Üreter invazyonu olan olguların 2'si şeffaf hücreli tipte olup bu grubun % 3,2'sini, 1'i ise kromofob tipte olup bu grubun %4'ünü oluşturmaktadır. Papiller tip tümörlerin hiçbirinde üreter ve/veya renal ven invazyonu tespit edilmemiştir. 90 olgunun hiçbirinde renal arter invazyonu mevcut değildir. Üreter ve renal ven invazyonları açısından histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine bakıldığında ise; renal ven invazyonu olan 2 olgudan 1'i derece 3 olup tüm derece 3 tümörlerin %2,6 sını oluştururken diğeri derece 4 olup tüm derece 4 tümörlerin %2,92'ünü oluşturmaktadır. Üreter invazyonu olan 3 olgunun tümü derece 4 olup, derece 4 tümörlerin %8,8 idir (Grafik 7). Renal ven ve üreter invazyonu açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak bunun sebebi renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan grupların olgu sayılarının belirgin farklı oluşu olabilir. Yine de elimizdeki verilere göre derece 3 ve 4 tümörlerde renal ven ve/veya üreter invazyonu, düşük dereceli tümörler olan derece 1 ve derece 2 tümörlere göre daha fazla bulunmuştur. Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan 5 olgunun makroskopik tümör çaplarının ortalaması 9,3 cm, invazyonu olmayan 85 olgunun makroskopik tümör çaplarının ortalaması ise 6,6 cm'dir (Grafik 8). Makroskopik tümör çaplarının ortalaması ile renal ven ve/veya üreter invazyonu arasında istatistiksel olarak ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak yine de renal ven ve/veya üreter invazyonu olan olguların makroskopik tümör çaplarının ortalamasının invazyonu olmayan olgulardan daha yüksek olduğu söylenebilir.



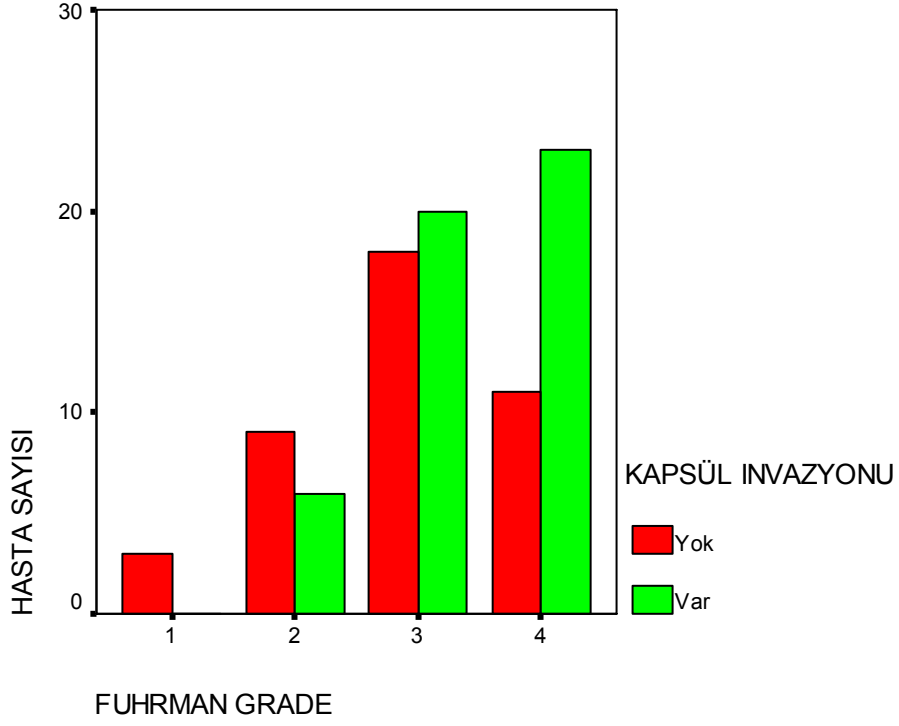
Grafik 7: Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı



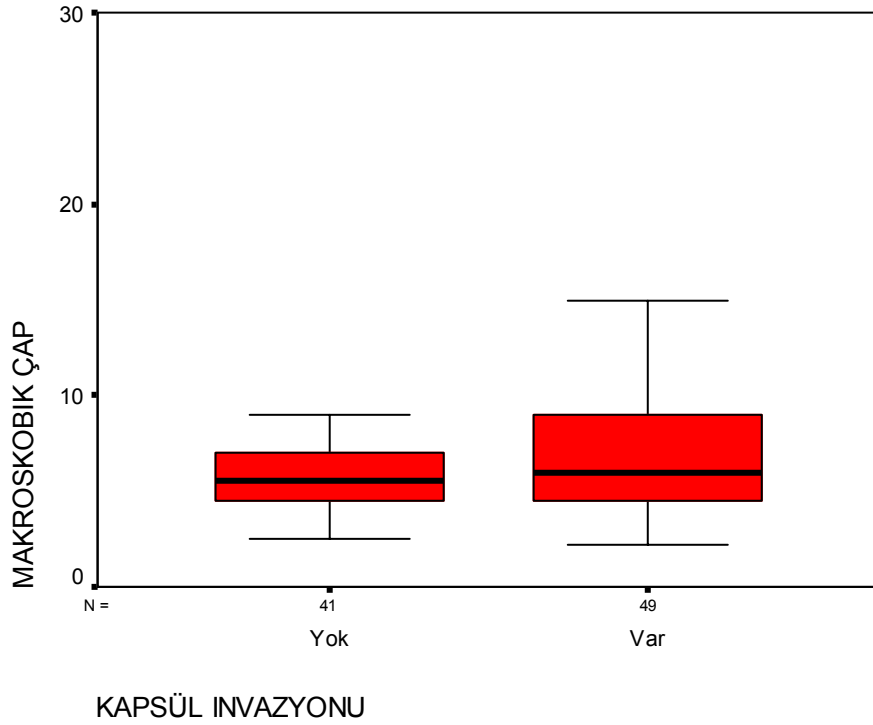
Grafik 8: Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olguların makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Tümörün böbrek kapsülüne invazyonu değerlendirildiğinde 90 olgunun 49'unda (%54,4) invazyon tespit edilmiş olup bunların histolojik alt tiplere göre dağılımı şu şekildedir: Şeffaf hücreli tümörlerin 32'si (%52,5), kromofob tip tümörlerin 13'ü (%61,9) ve papiller tip tümörlerin 4'ü (%50) kapsül invazyonu yapmıştır. Ancak böbrek kapsülüne invazyon açısından histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Böbrek kapsülüne invazyonu olan 49 olgunun Fuhrman çekirdek derecelerine bakıldığında ise; 6 olgu derece 2 olup derece 2 tümörlerin %40'ını, 20 olgu derece 3 olup derece 3 tümörlerin %52,6'sını, 23 olgu ise derece 4 olup derece 4 tümörlerin %67,6 sını oluşturmaktadır. Derece 1 tümörlerin hiçbirinde böbrek kapsülüne invazyon izlenmemiştir (Grafik 9). Böbrek kapsülüne invazyon açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak derece 1 ve 2 tümörler ile derece 3 ve 4 tümörler 2 grup halinde kıyaslandığında, derece 3 ve 4 tümörlerde böbrek kapsül invazyonu görülme oranının derece 1 ve 2 tümörlerden daha fazla olduğu söylenebilir. Böbrek kapsül invazyonu ile makroskopik tümör çaplarının ortalaması arasındaki ilişkiye baktığımızda; böbrek kapsül invazyonu olan 49 olgunun makroskopik çaplarının ortalaması 7,3 cm, invazyonu olmayan 41 olgunun ise makroskopik çaplarının ortalamasını 6 cm bulunmuştur (Grafik 10). Böbrek kapsülüne invazyonu olan ve olmayan olgular arasında tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte ($p>0,05$) böbrek kapsül invazyonu olan olguların makroskopik çaplarının ortalamasının, invazyonu olmayan olgulardan daha yüksek olduğu söylenebilir.

90 olgunun 24'ünde nefrektomi ile beraber sürrenal dokusu da eksize edilmiştir. Ancak bu olguların hiçbirinde sürrenal dokusuna tümör invazyonu saptanmamıştır.



Grafik 9: Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı

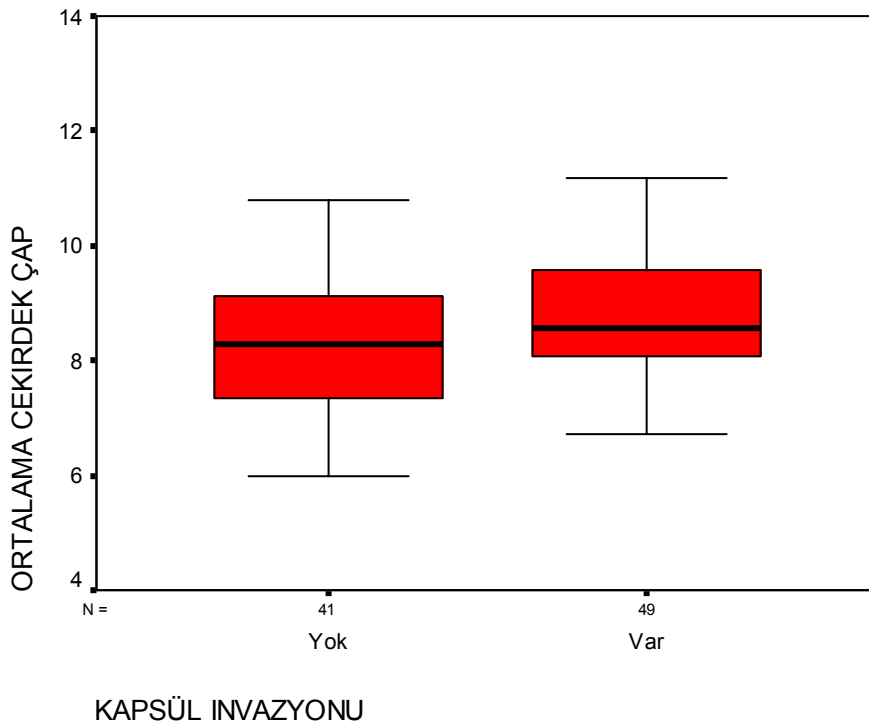


Grafik 10: Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Renal hücreli karsinomlarda prognostik önemi olan histolojik alt tip, böbrek kapsül invazyonu, renal arter, renal ven, üreter invazyonu ve perirenal yağ dokusu invazyonu ile histomorfometrik olarak elde ettiğimiz tümör hücrelerinin çekirdek çapları arasında ilişki olup olmadığı da çalışmamızda araştırılan önemli parametrelerdendir.

Histomorfometrik olarak hesaplanan tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalaması; şeffaf hücreli tipte $8,67\pm 1,43$, kromofob tipte $8,65\pm 1,19$, papiller tipte $8,31\pm 0,62$ olmak üzere farklı histolojik alt tiplerde birbirine yakın bulunmuş ve istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

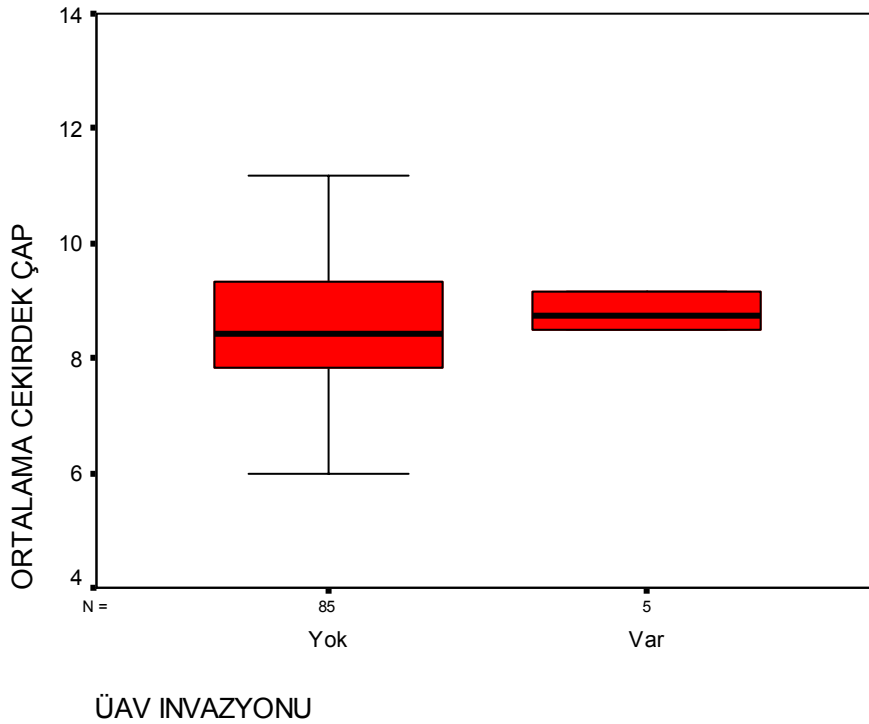
Böbrek kapsül invazyonu olan 49 olguda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması $8,96\pm 1,38$ iken, kapsül invazyonu olmayan 41 olguda ise $8,24\pm 1,13$ idi (Grafik 11). Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p=0,009$). Kapsül invazyonu olan olgularda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması, invazyonu olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.



Grafik 11: Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

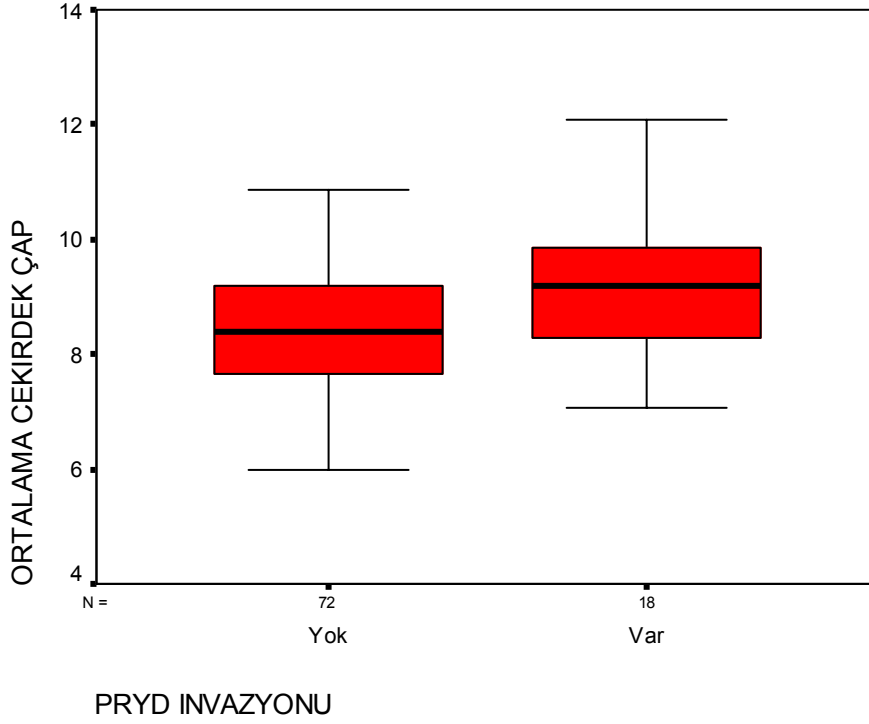
Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan 5 olgunun tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması $8,95\pm 1,35$, invazyonu olmayan 85 olgunun ise $8,62\pm 1,32$ olarak saptandı (Grafik 12). Buna göre renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan gruplar arasında tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak bunun nedeni 2 grubun olgu sayıları arasında belirgin fark oluşu olabilir.

Perirenal yağ dokusu invazyonu olan 18 olgunun tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması $9,3\pm 1,45$, invazyonu olmayan 72 olgunun ise $8,47\pm 1,24$ olarak bulunmuştur (Grafik 13). İki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiş olup ($p=0,017$) perirenal yağ dokusu invazyonu olan olgularda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalamasının invazyonu olmayanlara göre yüksek olduğu ortaya konmuştur.



Grafik 12: Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olguların ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

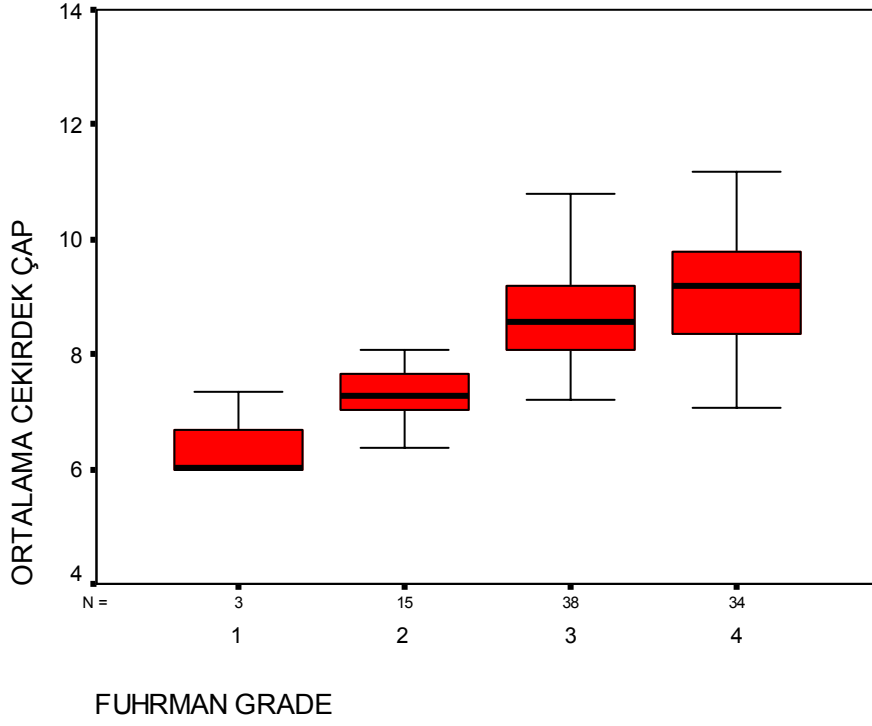
Olguların Fuhrman çekirdek derecelerine göre tümör hücrelerinin ortalama çekirdek çapları; derece 1 de $6,44\pm 0,77$, derece 2 de $7,33\pm 0,59$, derece 3 de $8,70\pm 0,86$, derece 4 de $9,33\pm 1,41$ olarak bulunmuştur (Grafik 14).



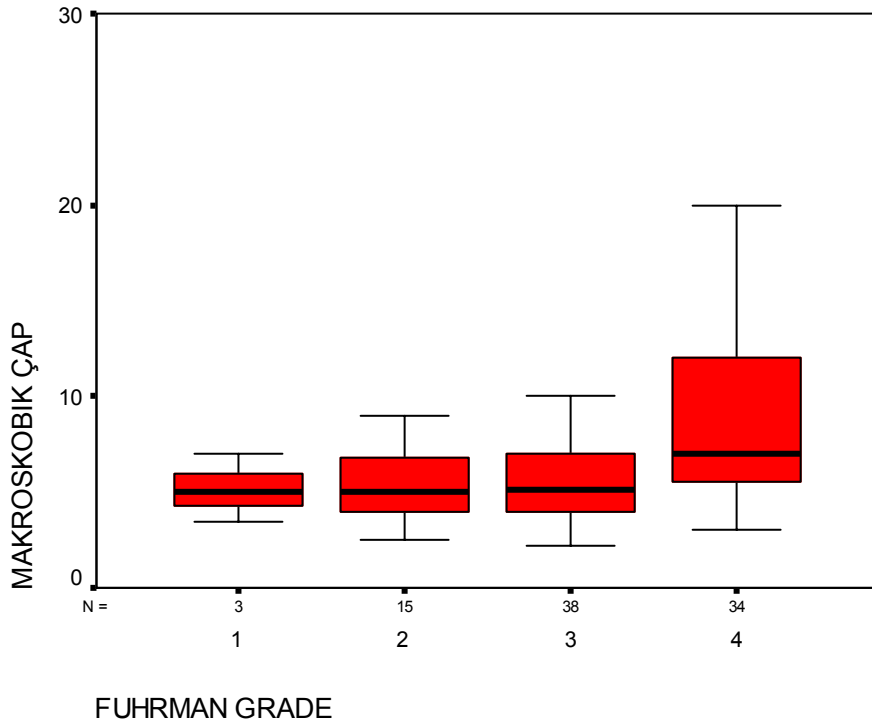
Grafik 13: PRYD invazyonu olan ve olmayan olguların ortalama çekirdek çaplarının dağılımı

Buna göre Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça ortalama çekirdek çapının arttığı görülmüştür. Tümör hücrelerinin ortalama çekirdek çapları açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p=0,00$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde derece 1 ile derece 3 ($p=0,004$), derece 1 ile derece 4 ($p=0,00$), derece 2 ile derece 3 ($p=0,00$) ve derece 2 ile derece 4 ($p=0,00$) arasında fark tespit edilmiştir.

Farklı Fuhrman çekirdek derecelerindeki tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması aşağıda belirtilen şekilde tespit edildi: Derece 1 de $5,16\pm 1,75$ cm, derece 2 de $5,48\pm 2,02$ cm, derece 3 de $5,61\pm 2,18$ cm, derece 4 de $8,77\pm 4,5$ cm (Grafik 15). Bu bulgularla Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça tümörlerin makroskopik çaplarının ortalamasının arttığı gösterilmiştir. Tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p=0,00$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde derece 2 ile derece 4 ($p=0,009$) ve derece 3 ile derece 4 ($p=0,001$) arasında fark gözlenmiştir.



Grafik 14: Fuhrman çekirdek derecelerine göre ortalama çekirdek çaplarının dağılımı



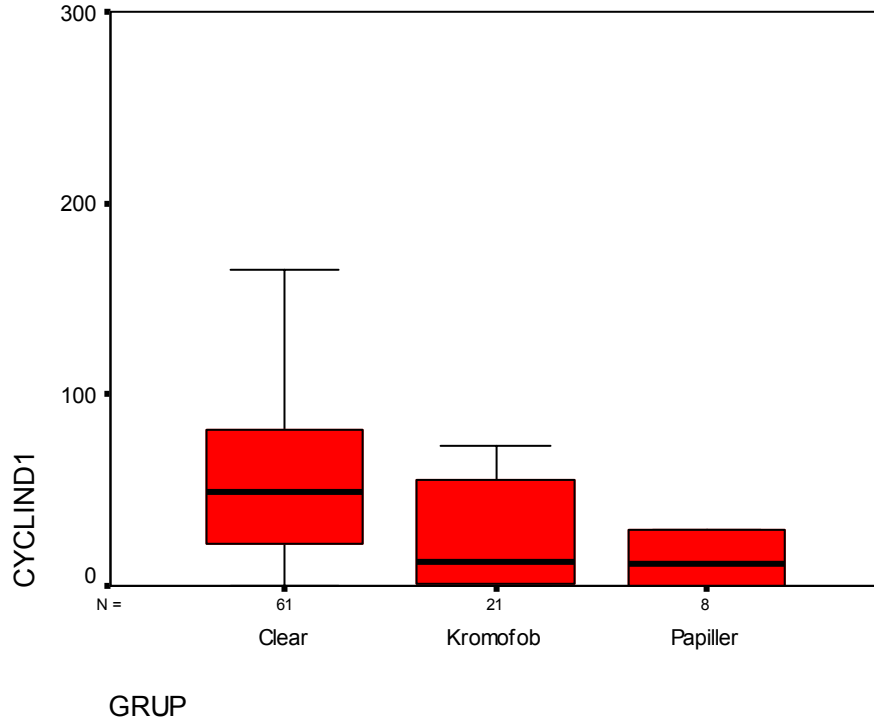
Grafik 15: Fuhrman çekirdek derecelerine göre makroskopik tümör çaplarının dağılımı

Renal hücreli karsinomlarda daha önce pek çok çalışmada prognostik önemi vurgulanan cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX, PAX-2 immunohistokimyasal

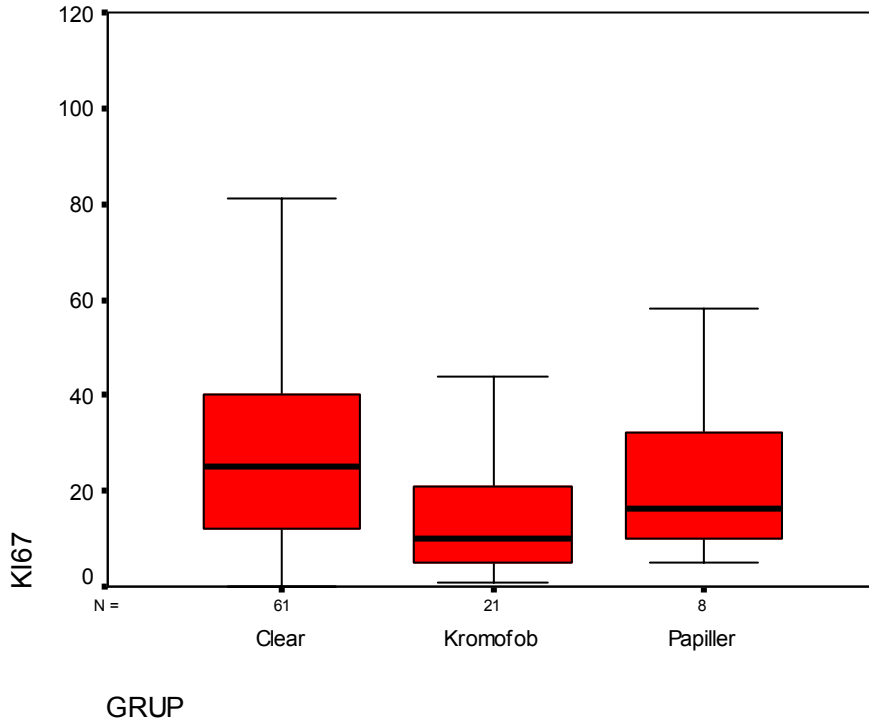
belirteçlerinin histolojik alt tip, çekirdek derecesi, böbrek kapsül invazyonu, renal arter, renal ven, üreter invazyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu ve histomorfometrik olarak elde ettiğimiz tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalaması ile olan ilişkisi de çalışmamızda araştırılmıştır. Bu belirteçlerden PAX-2 2 farklı yöntemle 2 kez çalışılmış olmasına rağmen 90 olgunun sadece 2 sinde tümöral dokuda, 1 olguda ise normal böbrek parankiminde fokal ekspresyon tespit edilmiş olup antikorun uygulanmasındaki teknik aşamadan kaynaklandığı düşünülen bir sorun yüzünden değerlendirme dışı tutulmuştur.

Tümörlerin histolojik alt tiplerinde immunohistokimyasal belirteçlerin ekspresyonlarına bakıldığında; şeffaf hücreli tip tümörlerde cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri 49, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 20-82,5, kromofob tipte 13 (1-57), papiller tipte 11,5 (0-29) bulunmuş olup istatistiksel olarak histolojik alt tipler arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından fark bulunmuştur ($p=0,001$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise şeffaf hücreli-kromofob ($p=0,003$) ve şeffaf hücreli-papiller ($p=0,01$) tipler arasında fark ortaya konmuştur. Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu kromofob ve papiller tip tümörlerden daha yüksektir (Resim 1, Grafik 16).

Şeffaf hücreli tip tümörlerde ki67 pozitif olan hücrelerin median değeri 25, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 12-40,5, kromofob tipte 10 (4,5-22,5), papiller tipte 16,5 (9,5-35) bulunmuş olup istatistiksel olarak histolojik alt tipler arasında ki67 ekspresyonu açısından fark bulunmuştur ($p=0,03$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise şeffaf hücreli ve kromofob tipler arasında fark ortaya konmuştur ($p=0,01$). Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde ki67 ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir (Resim 2, Grafik 17).



Grafik 16: Cyclin D1 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı

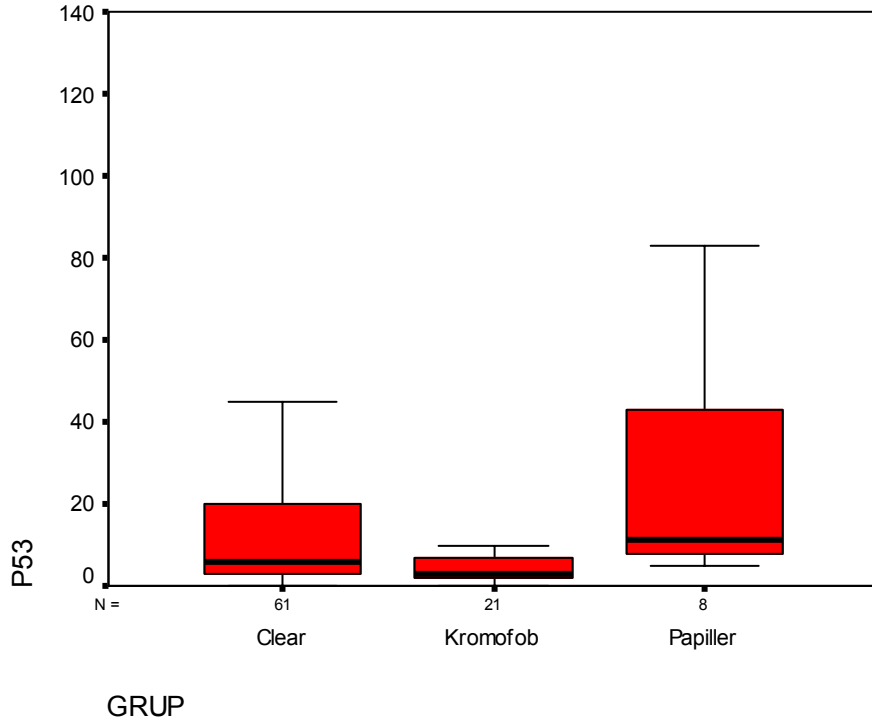


Grafik 17: ki67 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı

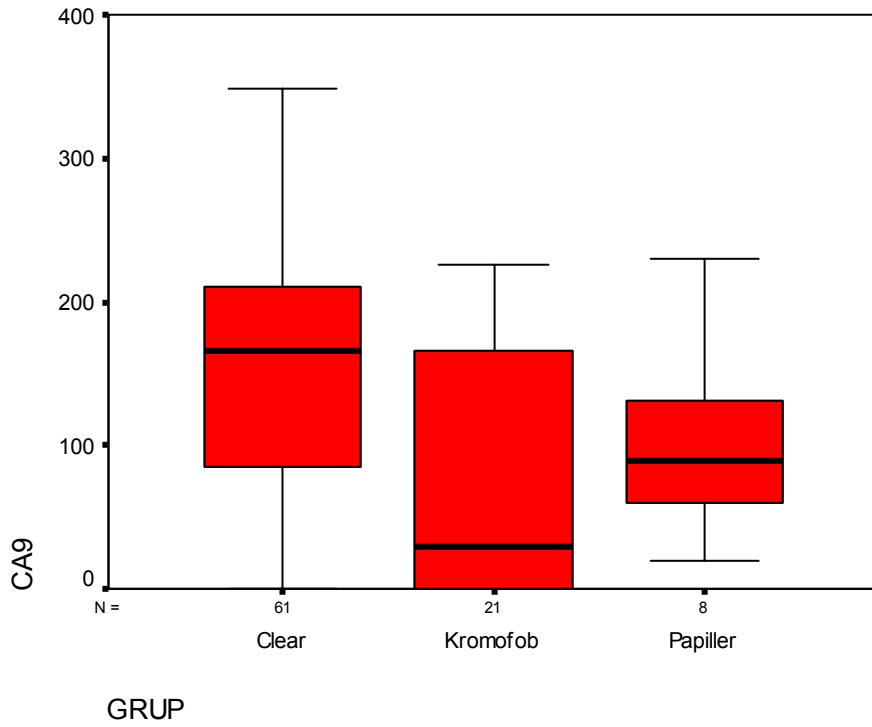
Şeffaf hücreli tip tümörlerde p27 pozitif olan hücrelerin median değeri 150, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 71,5-229, kromofob tipte 123 (31,5-167,5), (Resim 3), papiller tipte 167,5 (51-285,5) bulunmuş olup istatistiksel olarak histolojik alt tipler arasında p27 ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Şeffaf hücreli tip tümörlerde p53 pozitif olan hücrelerin median değeri 6, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 2,5-20, kromofob tipte 3 (2-8), (Resim 4), papiller tipte 11 (7-44,5) bulunmuş olup istatistiksel olarak histolojik alt tipler arasında p53 ekspresyonu açısından fark bulunmuştur ($p=0,03$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise kromofob ve papiller tipler arasında fark ortaya konmuştur ($p=0,006$). Buna göre papiller tip tümörlerde p53 ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir (Grafik 18).

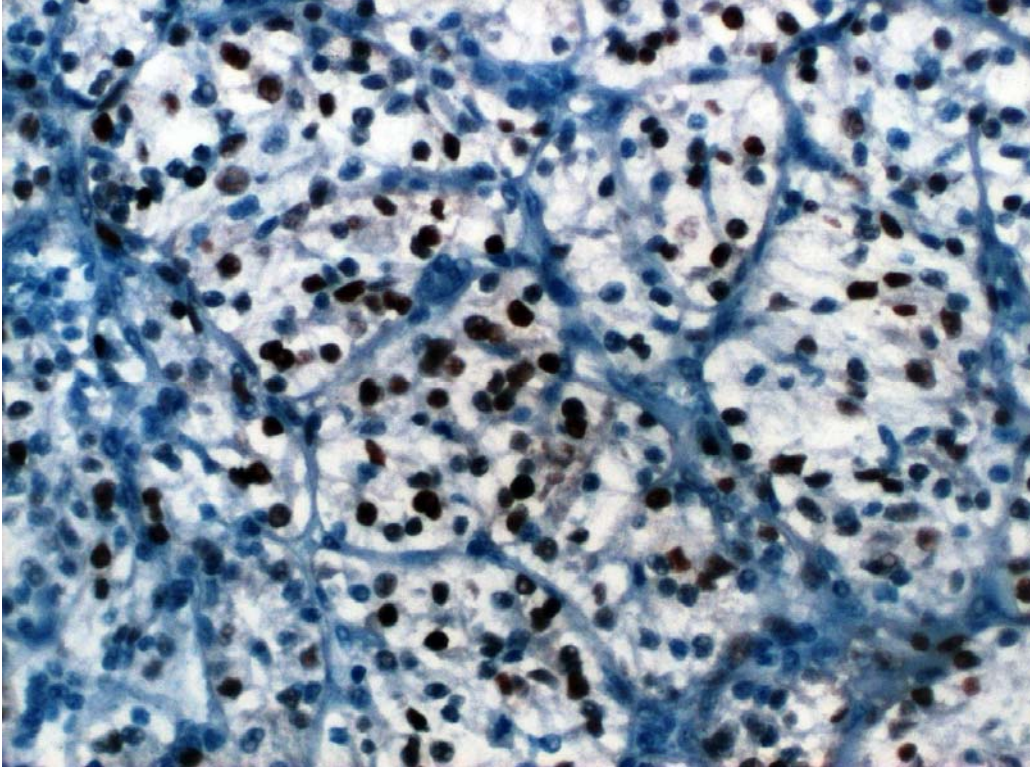
Şeffaf hücreli tip tümörlerde CAIX pozitif olan hücrelerin median değeri 166, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 84-212, kromofob tipte 29 (0-179), papiller tipte 89,5 (57,75-141,75), (Resim 5) bulunmuş olup istatistiksel olarak histolojik alt tipler arasında CAIX ekspresyonu açısından fark bulunmuştur ($p=0,007$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise şeffaf hücreli ve kromofob tipler arasında fark ortaya konmuştur ($p=0,004$). Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde CAIX ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir (Grafik 19).



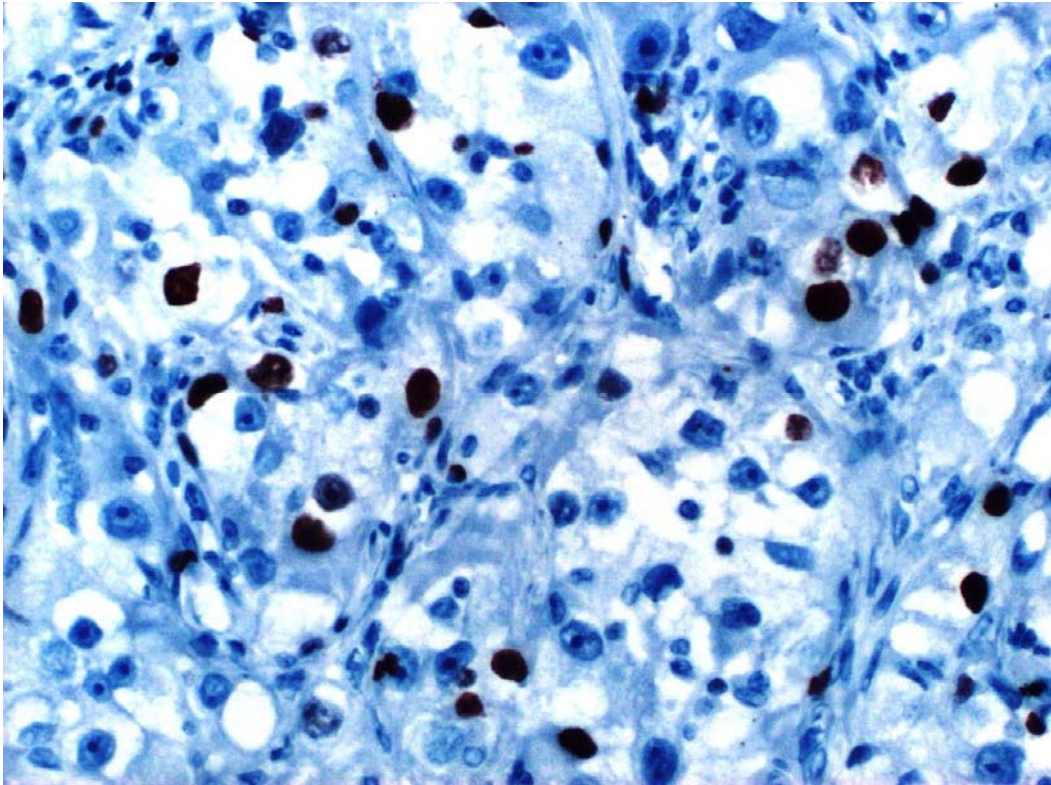
Grafik 18: p53 ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı



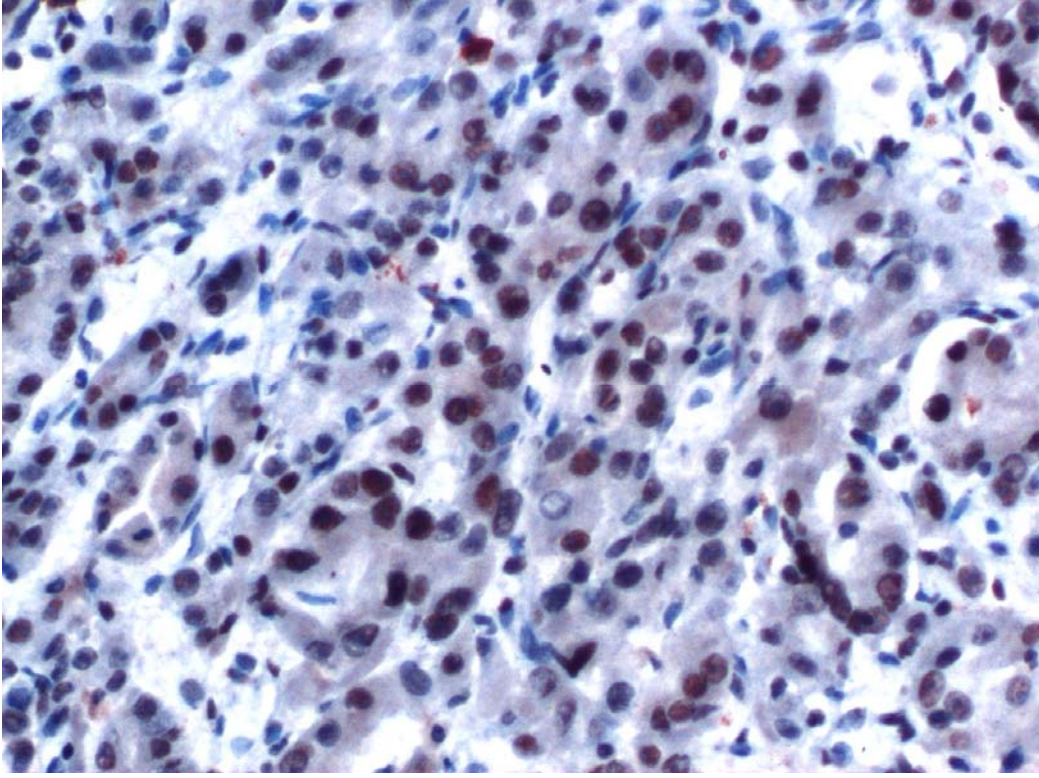
Grafik 19: CAIX ekspresyonunun histolojik alt tiplere göre dağılımı



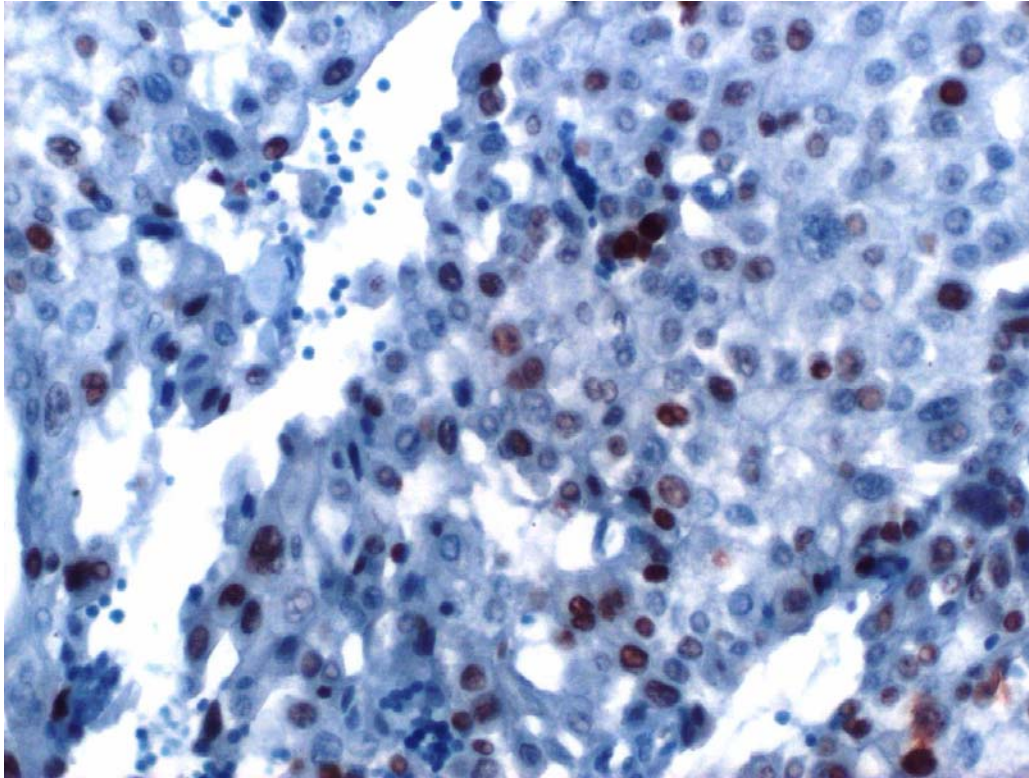
Resim 1: Şeffaf hücreli tümörde Cyclin D1 çekirdek boyanması (X200)



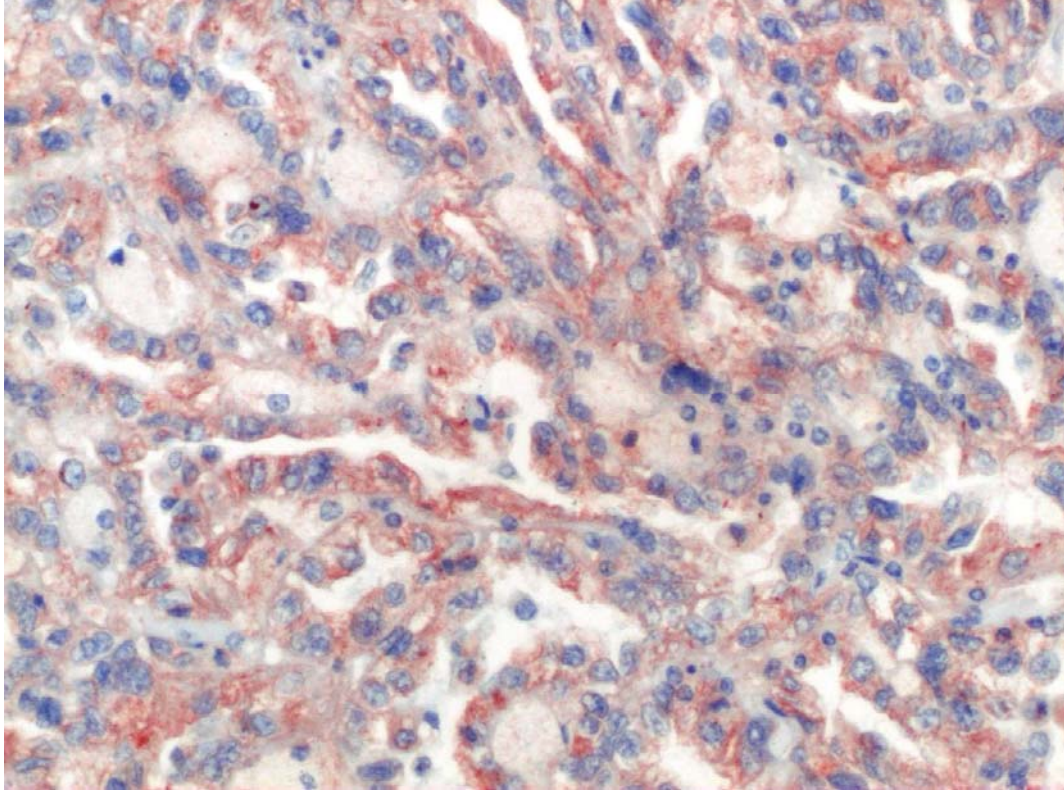
Resim 2: Şeffaf hücreli tümörde ki67 çekirdek boyanması (X200)



Resim 3: Kromofob tip tümörde p27 çekirdek boyanması (X200)



Resim 4: Kromofob tip tümörde p53 çekirdek boyanması (X200)



Resim 5: Papiller tip tümörde CAIX sitoplazmik membran boyanması (X200)

Çalışmamızda 61 olguyu kapsayan şeffaf hücreli tümör grubunda makroskopik tümör çapları ile cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX ekspresyonları arasında ilişki olup olmadığı da incelenmiştir. Bunun için şeffaf hücreli tümörler; makroskopik tümör çaplarına göre ortalamanın altı ve üstü olmak üzere iki 2 gruba ayrılmıştır. Şeffaf hücreli tümörlerde makroskopik tümör çaplarının ortalaması $6,5 \pm 3,33$ cm dir. Bu değer altında çapa sahip 36 şeffaf hücreli RHK olgusu mevcut olup bu 36 olguda cyclin D1 ile pozitif ekspresyon gösteren hücrelerin median değeri 52, %25-75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 33,25-80,5, ki67 için bu değerler 19,5 (10,25-39), p27 için 173,5 (85,25-238), p53 için 5,5 (2,25-17,75), CAIX için 173 (87,25-238) olarak bulunmuştur. Ortalama değer üzerinde çapa sahip 25 olguda ise cyclin D1 ile pozitif ekspresyon gösteren hücrelerin median değeri 43, %25-75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 11-84, ki67 için bu değerler 28 (20-54), p27 için 110 (46,5-198,5), p53 için 7 (2,5-21), CAIX için 157 (84-184) olarak tespit edilmiştir. Şeffaf hücreli RHK olgularında makroskopik tümör çapları ortalamanın altında ve üzerinde olan 2 grup arasında cyclin D1 ($P>0,05$), ki67 ($P>0,05$), p27 ($P>0,05$), p53 ($P>0,05$), CAIX ($P>0,05$) ekspresyonları açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

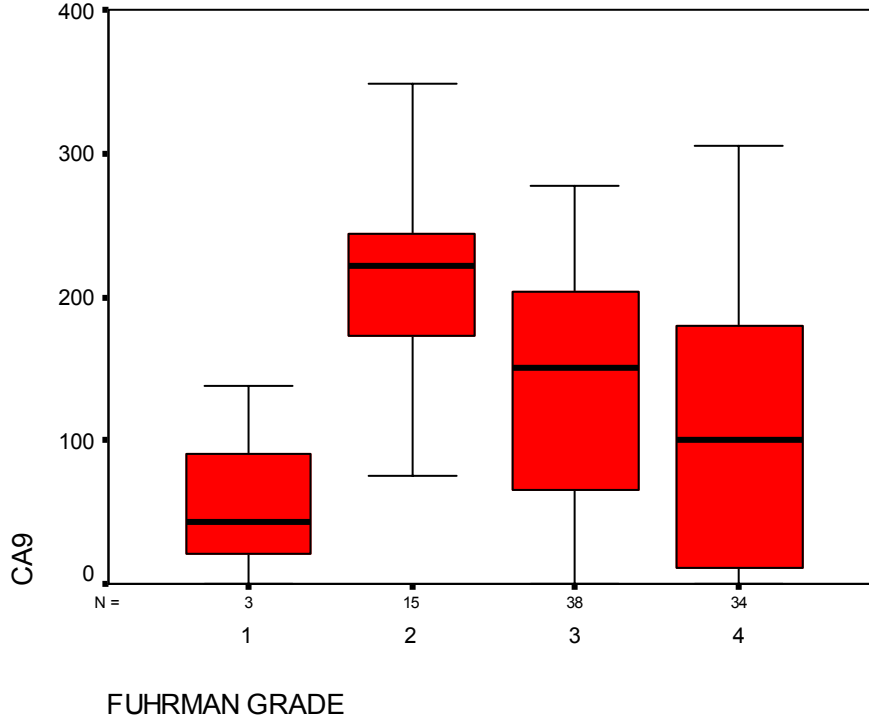
90 olgunun tümü ele alınarak farklı Fuhrman çekirdek derecelerindeki tümörlerde immunohistokimyasal belirteçlerin ekspresyonları incelendiğinde; derece 1 tümörlerde cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 41, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 22-130, derece 2 tümörlerde; 38 (13-116), derece 3 tümörlerde; 51 (3,5-83,25), derece 4 tümörlerde; 33 (9-55) bulunmuş olup istatistiksel olarak Fuhrman çekirdek dereceleri arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Derece 1 tümörlerde ki67 pozitif olan hücrelerin median değeri; 15, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 4-36, derece 2 tümörlerde; 22 (7-57), derece 3 tümörlerde; 18,5 (10,75-33), derece 4 tümörlerde; 21 (10-44,5) bulunmuş olup istatistiksel olarak Fuhrman çekirdek dereceleri arasında ki67 ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Derece 1 tümörlerde p27 pozitif olan hücrelerin median değeri; 270, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 14-386, derece 2 tümörlerde; 196 (68-372), derece 3 tümörlerde; 142 (78,75-227), derece 4 tümörlerde; 118 (56,5-171,25) bulunmuş olup istatistiksel olarak Fuhrman çekirdek dereceleri arasında p27 ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Derece 1 tümörlerde p53 pozitif olan hücrelerin median değeri; 12, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 0-20, derece 2 tümörlerde; 4 (2-5), derece 3 tümörlerde; 5,5 (2-14), derece 4 tümörlerde; 7,5 (4-30,5) bulunmuş olup istatistiksel olarak Fuhrman çekirdek dereceleri arasında p53 ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

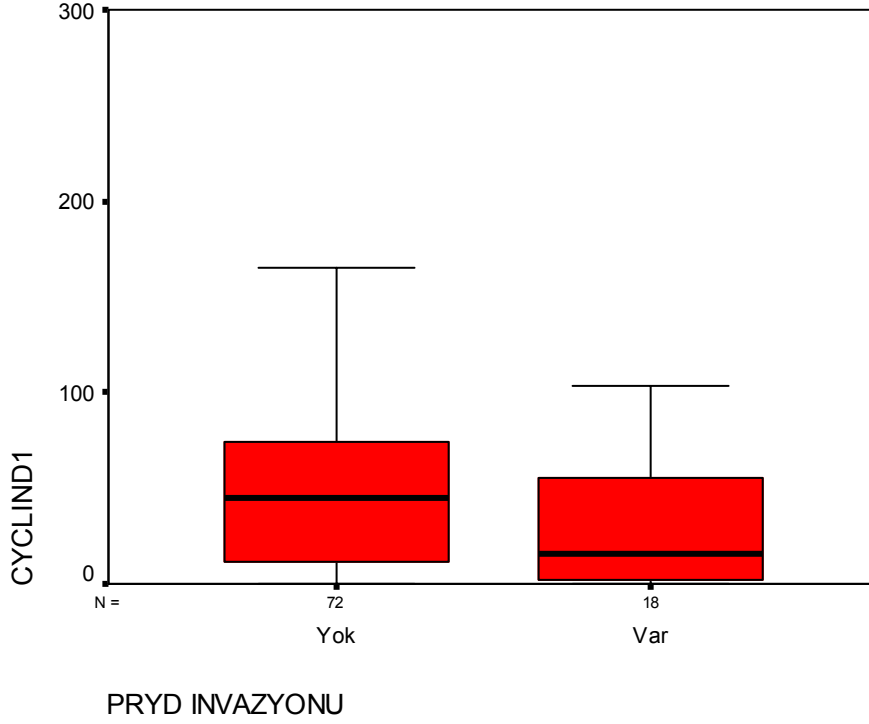
Derece 1 tümörlerde CAIX pozitif olan hücrelerin median değeri; 43, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 0-138, derece 2 tümörlerde; 221 (165-251), derece 3 tümörlerde; 150 (63,25-205,75), derece 4 tümörlerde; 100 (10,5-180,5) bulunmuş olup istatistiksel olarak Fuhrman çekirdek dereceleri arasında CAIX ekspresyonu açısından fark tespit edilmiştir ($p=0,002$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise derece 2 ile derece 3 ($p=0,007$) ve derece 2 ile derece 4 ($p=0,000$) tümörler arasında fark ortaya konmuştur. Buna göre tümör derecesi; derece 2'den derece 3'e ve derece 4'e yükseldikçe CAIX ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (Grafik 20).



Grafik 20: CAIX ekspresyonunun Fuhrman çekirdek derecelerine göre dağılımı

Çalışmamızda; perirenal yağ dokusu, böbrek kapsülü, renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olgular arasında cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX ekspresyonları açısından fark olup olmadığı da araştırılmıştır.

90 olgudan perirenal yağ dokusu invazyonu olan 18 olguda cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 16, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 1,5-55, perirenal yağ dokusu invazyonu olmayan 72 olguda cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 45 (11,5-74,5) bulunmuş olup perirenal yağ dokusu invazyonu olan ve olmayan olgular arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p=0,048$). Buna göre; perirenal yağ dokusu invazyonu olmayan tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu olan tümörlerden daha yüksektir (Grafik 21).



Grafik 21: PRYD invazyonu olan ve olmayan olgularda Cyclin D1 ekspresyonu

Perirenal yağ dokusu invazyonu olan 18 olguda ki67 pozitif hücrelerin median değeri; 25 (12,5-54), p27 pozitif hücrelerin median değeri; 131,5 (67-205,75), p53 pozitif hücrelerin median değeri; 6,5 (3,75-41,25), CAIX pozitif hücrelerin median değeri; 109,5 (6,75-181,5) bulunmuştur. Perirenal yağ doku invazyonu olmayan 72 olguda ise ki67 pozitif hücrelerin median değeri; 19,5 (9-36), p27 pozitif hücrelerin median değeri; 135,5 (59,75-222,5), p53 pozitif hücrelerin median değeri; 5,5 (2-14,75), CAIX pozitif hücrelerin median değeri; 153 (67,75-208,5) bulunmuştur. Perirenal yağ dokusu invazyonu olan ve olmayan olgular arasında ki67 ($p>0,05$), p27 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$), CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

90 olgudan renal ven ve/veya üreter invazyonu olan 5 olguda cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 11, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 5-33,5, ki67 pozitif hücrelerin median değeri; 19 (2-41), p27 pozitif hücrelerin median değeri; 61 (17,5-162,5), p53 pozitif hücrelerin median değeri; 4 (0,5-24,5), CAIX pozitif hücrelerin median değeri; 33 (1-151,5) bulunmuştur. Renal ven ve/veya üreter invazyonu olmayan 85 olguda cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 41 (12-

72,5), ki67 pozitif hücrelerin median değeri; 20 (10-40), p27 pozitif hücrelerin median değeri; 139 (69,5-229), p53 pozitif hücrelerin median değeri; 6 (3-19,5), CAIX pozitif hücrelerin median değeri; 147 (60,5-203,5) bulunmuştur. Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olgular arasında cyclin D1 ($p>0,05$), ki67 ($p>0,05$), p27 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$), CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

Olgulardan böbrek kapsül invazyonu olan 49 olguda cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 36, %25-%75 lik dilimdeki değerleri sırasıyla 8,5-59,5, ki67 pozitif hücrelerin median değeri; 22 (11-43), p27 pozitif hücrelerin median değeri; 132 (41,5-205,5), p53 pozitif hücrelerin median değeri; 6 (3-20), CAIX pozitif hücrelerin median değeri; 120 (15,5-189) bulunmuştur. Böbrek kapsül invazyonu olmayan 41 olguda cyclin D1 pozitif olan hücrelerin median değeri; 47 (11,5-83), ki67 pozitif hücrelerin median değeri; 19 (7-36), p27 pozitif hücrelerin median değeri; 152 (79,5-229), p53 pozitif hücrelerin median değeri; 5 (2-15,5), CAIX pozitif hücrelerin median değeri; 157 (79,5-217) bulunmuştur. Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olguların cyclin D1 ($p>0,05$), ki67 ($p>0,05$), p27 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$), CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda incelenen 90 olguda cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX ile pozitif ekspresyon gösteren hücre sayıları ile tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalamaları arasında ilişki olup olmadığı, istatistiksel analiz sonucu elde ettiğimiz verilerin en önemlilerinden biridir. Bunun için olgular; her belirteç için ayrı ayrı olmak üzere, pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarına göre 2 gruba ayrılmıştır. Ortalama değerinin altında pozitiflik gösteren olgular; düşük ekspresyon gösteren grup, üzerinde pozitiflik gösteren olgular ise yüksek ekspresyon gösteren grup olarak adlandırılmış ve her belirteç için düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında tümör hücrelerinin ortalama çekirdek çapı açısından fark olup olmadığına bakılmıştır.

90 olgunun cyclin D1 ile pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarının ortalaması 48,89 (0-254) olup 53 olgu düşük ekspresyon gösteren grubu, 37 olgu ise yüksek ekspresyon gösteren grubu oluşturmaktadır. Düşük ekspresyon gösteren gruptaki 53 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması $8,57\pm 1,32$, yüksek ekspresyon gösteren gruptaki 37 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması

ise $8,73 \pm 1,34$ bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda cyclin D1 ile düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında ortalama tümör hücre çekirdek çapı açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların ki67 ile pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarının ortalaması 26,70 (0-112) olup 57 olgu düşük ekspresyon gösteren grubu, 33 olgu ise yüksek ekspresyon gösteren grubu oluşturmaktadır. Düşük ekspresyon gösteren gruptaki 57 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması $8,57 \pm 1,36$, yüksek ekspresyon gösteren gruptaki 33 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması ise $8,74 \pm 1,26$ bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda ki67 ile düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında ortalama tümör hücre çekirdek çapı açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların p27 ile pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarının ortalaması 153,8 (10-510) olup 49 olgu düşük ekspresyon gösteren grubu, 41 olgu ise yüksek ekspresyon gösteren grubu oluşturmaktadır. Düşük ekspresyon gösteren gruptaki 49 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması $8,66 \pm 1,33$, yüksek ekspresyon gösteren gruptaki 41 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması ise $8,61 \pm 1,33$ bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda p27 ile düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında ortalama tümör hücre çekirdek çapı açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların p53 ile pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarının ortalaması 16,68 (0-132) olup 67 olgu düşük ekspresyon gösteren grubu, 23 olgu ise yüksek ekspresyon gösteren grubu oluşturmaktadır. Düşük ekspresyon gösteren gruptaki 67 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması $8,58 \pm 1,34$, yüksek ekspresyon gösteren gruptaki 23 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması ise $8,8 \pm 1,28$ bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda p53 ile düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında ortalama tümör hücre çekirdek çapı açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların CAIX ile pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarının ortalaması 131,34 (0-348) olup 42 olgu düşük ekspresyon gösteren grubu, 48 olgu ise yüksek ekspresyon gösteren grubu oluşturmaktadır. Düşük ekspresyon gösteren gruptaki 42 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması $8,6 \pm 1,21$, yüksek ekspresyon gösteren gruptaki 48 olgunun tümör hücre çekirdek çaplarının ortalaması ise

8,66±1,42 bulunmuştur. İstatistiksel analiz sonucunda CAIX ile düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında ortalama tümör hücre çekirdek çapı açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA:

Erişkin malignitelerinin %2-3'ünü oluşturan RHK, son yıllarda gelişen görüntüleme yöntemleriyle özellikle küçük çaplı tümörlerin de saptanabilmesiyle erken evrelerde tanı almaktadır (140). RHK, kanserden ölümlerin %2-3'ünü oluşturarak kanser ölümleri arasında 10. sırada yer almaktadır (2). 5 yıllık sağkalım erkeklerde %54, kadınlarda %57'ye kadar çıkmaktadır (2, 5, 29, 30). RHK'un etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Diyet, hormonlar, kromozom anomalileri, onkojenler, çevresel ve mesleki faktörler etyolojide rol oynar. Bütün tümörlerde olduğu gibi, RHK da etyolojik araştırmalar moleküler ve genetik düzeye indirilmiş olup bu alanda önemli gelişmeler kaydedilmiştir (29).

Birçok çalışmada RHK da prognozu etkileyen pek çok klinik ve patolojik özellikler bildirilmektedir. Prognostik faktörler RHK un nasıl bir klinik ve biyolojik davranış göstereceğini belirlemede faydalıdır. RHK larda prognostik önemi bilinen parametreler arasında; tümör evresi, çekirdek derecesi, histolojik alt tip, hastanın klinik ve laboratuvar bulguları yanı sıra son yıllarda üzerinde fazla sayıda çalışma yapılan nükleer morfolometri yer almaktadır. Ayrıca binlerce genin değişken ekspresyonunu inceleyen gen dizilimine dayalı çalışmalarda büyük sayılarda potansiyel prognostik belirleyici moleküller tanımlanmıştır (29, 30).

Tümörün hücre tipi, histolojik büyüme paterni, çekirdek derecesi, evresi ve büyüklüğü başta olmak üzere birçok parametrenin prognoz ile olan ilişkisi, birçok yayında tartışılmış ve değişik görüşler bildirilmiştir (72, 77, 78, 80). Biz de çalışmamızda RHK tanısı konan hastalarda histopatolojik ve diğer prognostik parametrelerin önemini, bunların immunohistokimyasal belirteçler ve nükleer morfolometrik veriler yanısıra birbirleri ile olan ilişkilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

RHK erişkin yaş tümörü olup sıklıkla 40 yaşından sonra görülmektedir. 60-70 yaş arasında görülme sıklığı en üst düzeyde olması ile birlikte en sık görüldüğü ortalama yaş 55'dir. Erkeklerde kadınlardan 1,5-2 kat daha fazla görülür (141). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde ortalama yaş 60 bulundu. 90 olgunun 57'sini (%63,3) erkekler, 33'ünü (%36,7) ise kadınlar oluşturmakta idi ve erkek/kadın oranı 1,7 bulunarak literatüre benzer olduğu tespit edildi.

RHK'da prognoz histolojik alt tür ile yakından ilişkilidir ve yapılan çalışmalar histolojik alt tiplerin prognozlarının farklı olduğunu göstermektedir (90). RHK' un en sık karşılaşılan tipi şeffaf hücreli RHK'dur. 5 yıllık sağ kalım bu alt türde %55-60 olarak bildirilmekte olup prognozunun papiller ve kromofob tiplere göre daha kötü olduğu kabul edilmektedir. Ancak şeffaf hücreli RHK sistemik tedaviye daha iyi yanıt verir. Kromofob ve papiller RHK birlikte RHK'ların %15-20'sini oluştururlar. Bu histolojik alt türlerin her ikisinin de 5 yıllık sağ kalım oranları birbirine yakın olup %90 kadardır (90). Çalışmamızda 90 olgunun histolojik alt tiplere göre dağılımında 61 (%67,8) olgu şeffaf hücreli, 21 (%23,3) olgu kromofob ve 8 (%8,9) olgu papiller tip olarak belirlenmiştir.

Pek çok çalışma, uzun dönem sağ kalım için çekirdek derecesinin bağımsız prognostik değerini göstermektedir. Çekirdek derecelendirmesinin RHK'da tüm evrelerde faydalı bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir. Skinner ve ark.'ları RHK da çekirdek derecesi ile yaşam süresi arasında tam bir korelasyon olduğunu göstermiştir (142). Uno M. ve ark.'larının 482 RHK olgusu ile yapmış oldukları çalışmada çekirdek derecelendirmesinin RHK' da cerrahi sonrası sağkalımı tahmin etmede önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (143). Tümörlerinde orantısız derecede büyük çekirdek bulunan yüksek dereceli hastalar, daha kısa bir ortalama sağkalıma sahiptirler. İyi diferansiye tümörlerin sağkalımı, kötü diferansiye olanlardan daha uzundur (51, 144, 145, 146, 147).

Tomera ve ark.'larının (148) 2879 hasta sayısı ile yaptıkları bir çalışmada olguların sadece 46'sının (%1,6) çekirdek derecesi 1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda olguların Fuhrman çekirdek dereceleri 3 (%3,3) olguda derece 1, 15 (%16,7) olguda derece 2, 38 (%42,2) olguda derece 3 ve 34 (%37,8) olguda derece 4 olarak saptanmıştır.

Gudbjartsson ve ark.'larının çalışmasında (149) 1971 ve 2000 yılları arasında RHK tanısı almış 629 olguda histolojik tip ve çekirdek derecelendirmesi ile hasta sağkalım ilişkisi değerlendirilmiştir. RHK olgularının 558'i şeffaf hücreli, 53'ü papiller, 13'ü kromofob, 3'ü toplayıcı sistem ve 2'si sınıflandırılmayan tiptedir. Şeffaf hücreli ve papiller tip RHK'lu olgular benzer yaş dağılımına sahip iken kromofob RHK olguları daha genç yaş grubundadır. Bizim çalışmamızda şeffaf hücreli tümörü olan 61 olgunun yaş ortalaması 59,13, kromofob tip tümörü olan 21 olgunun yaş

ortalaması 63,1, papiller tip tümörü olan 8 olgunun yaş ortalaması 58,8 bulunmuştur. Çalışmamızda histolojik alt tipler ile olguların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte ($p>0,05$) bu çalışmaya benzer şekilde şeffaf hücreli ve papiller tip RHK'lu olguların yaş dağılımı birbirine yakındır. Ancak bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda kromofob tip RHK olgularının yaş ortalaması şeffaf hücreli ve papiller tip RHK olgularına göre yüksektir.

RHK' larda hücre tipinin prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalarda şeffaf hücreli karsinomların sadece yarısının yüksek dereceli olduğu bulunmuştur (150). Kromofob tip RHK ların çoğunun düşük dereceli olduğu öne sürülmektedir (151, 152). Fuhrman; metastaz olasılığının en az şeffaf hücreli tümörlerde olduğunu, kromofob tip tümörlerde bu olasılığın arttığını iddia etmiştir (153). Sarkomatoid patern oldukça nadir görülmekte olup sarkomatoid paternli RHK ların prognozlarının daha kötü olduğu konusunda otoritelerin görüşü ortaktır (154, 155, 156). Gudbjartsson ve ark.'larının çalışmasında (149) şeffaf hücreli RHK ların derecesi papiller RHK'lara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Olguların % 50,1'i derece 1 ve % 35,8'i derece 3 olup % 29,9'u Evre 1 ve % 32,3'ü Evre 4'tür. Şeffaf hücreli RHK olgularının papiller RHK'a kıyasla daha ileri evrede olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada derece ile evre arasında güçlü ilişki olduğu ortaya konmuştur. Derece 1 ve 2 tümörler daha düşük evrede bulunmuşlardır. Buna göre tümör derecesi ve evresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda tümörlerin histolojik alt tipleri ile Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P>0,05$). Ancak şeffaf hücreli ve kromofob tipte tümörlerin yarısından fazlası yüksek dereceli tümörler olup bu özellik bakımından Gudbjartsson ve ark.'larının çalışması ile uyumlu değildir. Bretheau ve ark.'larının çalışmasında ise (157) bizim çalışmamıza benzer şekilde çekirdek derecesi ile hücre tipi arasında ilişki saptanmamıştır.

Tümör boyutu ile agresif davranış potansiyeli arasında bir korelasyon olmasına rağmen, bu ilişki çok net değildir. Literatürde Mederios, 121 RHK olgusuna dayanan çalışmasında ortalama tümör çapını 7 cm bulmuş, en büyük çaplı tümörün 18 cm, en küçük çaplı tümörün 1,5 cm olduğunu belirtmiştir (150). Gudbjartsson ve ark.'larının çalışmasında ise (149) kromofob tipte tümörlerin çapının daha büyük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda tümör çapları 2-20 cm arasında değişmekte olup ortalama $6,77\pm 3,59$ cm olarak saptanmıştır. Histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde; şeffaf hücreli tipte $6,5\pm 3,33$ cm, kromofob tipte $8,42\pm 4,18$ cm,

papiller tipte ise $4,52 \pm 2$ cm olarak bulunmuştur. Histolojik alt tipler arasında tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak fark olduğu belirlenmiştir ($p=0,017$). Buna göre kromofob tipteki tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması papiller tip tümörlere göre daha yüksektir ($p=0,02$). Elde ettiğimiz bu sonuç literatür ile uyumludur.

Klöppel G ve ark.'larının 135 RHK olgusunda çekirdek derecesi, Robson evrelemesi ve DNA içeriğinin sağkalım ile ilişkisini ele aldıkları çalışmalarında; her üç parametrenin de prognostik önemini olduğunu, en başta ise çekirdek derecesinin geldiğini vurgulamışlardır (158). Minervini ve ark.'ları böbrek tümörlerinin seyrinde; tümörün çekirdek derecesi, böbrek kapsülü dışı yayılım, vasküler ve lenfatik yayılım ile tümör büyüklüğünün önemli rol oynadığını göstermişlerdir (159).

Bretheau ve ark.'ları (157) çekirdek derecesinin prognostik önemini araştırmak için yaptıkları çalışmada; geriye dönük 11 yıllık sürede RHK tanısıyla nefrektomi uygulanmış 190 hastayı incelemişler ve çekirdek derecelendirmesini Fuhrman kriterlerine göre yapmışlardır. Çalışmalarında tümörlerin çekirdek dereceleri; derece 1 (% 28), derece 2 (% 31), derece 3 (% 31) ve derece 4 (% 10) olarak bulunmuş olup çekirdek derecesi ve evre arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Düşük dereceli tümörlerin daha sıklıkla düşük evreli, yüksek dereceli tümörlerin daha sıklıkla yüksek evreli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çekirdek derecesi ile yayılım, lenf düğümü tutulumu, perirenal yağ doku tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yayılım varlığı derece 1 tümörlerde % 6, derece 2 tümörlerde % 7, derece 3 tümörlerde % 29 ve derece 4 tümörlerde % 54 oranında gözlenmiştir. Derece 1 ya da derece 2 tümörlerden hiçbirinde lenf düğümü yayılımı saptanmazken derece 3 olan 6 olguda ve derece 4 olan 7 olguda lenf düğümü yayılımı izlenmiştir. Renal ven tutulumu ise derece 4 tümörlerde (% 65) diğerlerine kıyasla (derece 3 (% 41), derece 2 (% 7), derece 1 (%4)) daha fazla izlenmiştir.

Giberti ve ark.'larının çalışmasında (160) ise 1970 ve 1993 yılları arasında RHK tanısıyla opere edilen 328 olguda prognostik faktör olabilecek çeşitli patolojik değişkenler incelenmiş, yüksek tümör derecesi; ileri pT evresi, uzak yayılım, lenf düğümü ve venöz tutulum ile ilişkili bulunmuştur. Biz çalışmamızda renal ven ve/veya üreter invazyonu olan olguların Fuhrman çekirdek derecelerini; renal ven invazyonu olan 2 olgudan 1'inde (%50) derece 3, diğerinde (%50) derece 4 olarak saptadık.

Üreter invazyonu olan 3 olgunun tümü (%100) derece 4 idi. Derece 1 ve 2 olan tümörlerin hiçbirinde renal ven ve/veya üreter invazyonu izlemedik. Ancak yapılan istatistiksel analizde renal ven ($p>0,05$) ve üreter invazyonu ($p>0,05$) açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında fark saptamadık. Bunun sebebi renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan grupların olgu sayılarının belirgin farklı oluşu olabilir. Yine de elimizdeki verilere göre derece 3 ve 4 tümörlerde renal ven ve üreter invazyonu düşük dereceli tümörler olan derece 1 ve derece 2 tümörlere göre daha fazla bulunmuştur ve elde ettiğimiz bu sonuç literatürle uyumludur.

Yine Bretheau ve ark.'larının (157) çalışmalarında benzer şekilde; perirenal yağ doku tutulumu derece 4 tümörlerde (%70) diğerlerine kıyasla (derece 3 (%59), derece 2 (%44), derece 1 (% 18)) daha fazla izlenmiştir. Bizim çalışmamızda perirenal yağ doku invazyonu olan 18 olgunun; 4'ü (%22,2) derece 3, 14'ü (%77,8) ise derece 4 idi. Tüm olgular arasında derece 1 olan 3 tümörde ve derece 2 olan 15 tümörde ise perirenal yağ doku invazyonu saptanmamıştı. Perirenal yağ dokusu invazyonu açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark mevcut olup ($p=0,001$) derece 4 tümörlerde diğer derecelerdeki tümörlere kıyasla perirenal yağ doku invazyonu literatürle uyumlu şekilde daha fazla izlenmiştir.

Bretheau ve ark.'larının çalışmalarında (157) çekirdek derecesinin tümör seyri için iyi bir belirteç olduğu ifade edilmektedir. Çekirdek derecesinin prognostik önemini kapsül içi yerleşim gösteren ($pT1$ ve $pT2$) tümörlerde araştırmışlar; derece 1 ve 2 tümörlerden oluşan grup ile derece 3 ve 4 tümörlerden oluşan grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır.

Klatte ve ark.'ları (161) çalışmalarında; 1985 ve 2005 yılları arasında nefrektomi yapılmış Evre 1 ($pT1N0M0$) ve Evre 2 ($PT2N0M0$) RHK olgularında, kapsül tutulumu ve toplayıcı sistem invazyonunun prognostik önemini araştırmışlardır. Kapsül tutulumu 112 (% 21,6), toplayıcı sistem invazyonu 39 (% 7,5) olguda izlenmiştir. Kapsül tutulumu ile yüksek Fuhrman derecesi ve büyük tümör boyut ilişkili bulunmuş, $pT2$ tümörlerde $pT1$ 'e kıyasla daha fazla kapsül tutulumu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda böbrek kapsülüne invazyonu olan 49 olgunun Fuhrman çekirdek derecelerine bakıldığında ise; 6 (%12,2) olgu derece 2, 20 (%40,9) olgu derece 3, 23 (%46,9) olgu ise derece 4 olarak saptandı. Derece 1 tümörlerin hiçbirinde böbrek kapsülüne invazyon izlenmemişti. Böbrek kapsülüne invazyon

açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştı ($p>0,05$). Ancak derece 1 ve 2 tümörler ile derece 3 ve 4 tümörler 2 grup halinde kıyaslandığında, derece 3 ve 4 tümörlerde böbrek kapsül invazyonu görülme oranının derece 1 ve 2 tümörlerden daha fazla olduğu söylenebilir. Bu veri Klatter ve ark.'larının çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur ancak Bretheau ve ark.'larının çalışmaları ile uyumlu değildir. Çalışmamızda böbrek kapsül invazyonu ile makroskopik tümör çaplarının ortalaması arasındaki ilişkiye baktığımızda; böbrek kapsül invazyonu olan 49 olgunun makroskopik çaplarının ortalamasını 7,3 cm, invazyonu olmayan 41 olgunun ise makroskopik çaplarının ortalamasını 6 cm bulduk. Böbrek kapsülüne invazyonu olan ve olmayan olgular arasında tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemekle birlikte ($p>0,05$) böbrek kapsül invazyonu olan olguların makroskopik çaplarının ortalamasının, invazyonu olmayan olgulardan literatürle uyumlu şekilde daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Klatte ve ark.'larının (161) çalışmalarında; toplayıcı sistem invazyonu ile mikrovasküler tümör invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunurken, Fuhrman derecesi, tümör boyutu, TNM evresi ve histolojik alt tip ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Klatter ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda üreter ve renal ven invazyonları ile histolojik alt tip arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Yine bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda makroskopik tümör çaplarının ortalaması ile renal ven ve/veya üreter invazyonu arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak yine de renal ven ve/veya üreter invazyonu olan olguların makroskopik tümör çaplarının ortalamasının invazyonu olmayan olgulardan daha yüksek olduğu söylenebilir. Ayrıca biz çalışmamızda perirenal yağ doku invazyonu ile makroskopik tümör çapı arasındaki ilişkiyi de araştırdık ve perirenal yağ doku invazyonu olan 18 olguda makroskopik tümör çaplarının ortalamasını 9,3 cm, invazyonu olmayan 72 olguda ise 6,1 cm olarak tespit ettik. İstatistiksel olarak ise perirenal yağ doku invazyonu ile makroskopik tümör çaplarının ortalaması arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu ($p=0,015$) gördük. Buna göre perirenal yağ doku invazyonu olan olgularda makroskopik tümör çaplarının ortalamasının invazyonu olmayan olgulardan anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık.

RHK' da son yıllarda en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, Fuhrman ve ark.'larının önerdikleridir (162). Ancak Fuhrman çekirdek derecelendirmesinde

tekrarlanabilirlik ve gözlemciler arası değişkenlik problemleri vardır. Lang ve ark.'ları (163) RHK' da Fuhrman çekirdek derecelendirmesinde değerlendiriciler arası ideal fikir birliğini sağlamaya yönelik çok merkezli bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmada 255 radikal nefrektomi materyaline ait kesitler farklı merkezlerde çalışan üç patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. Dört dereceli Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi kullandığında, değerlendiriciler arası fikir birliği orta derece ($k=0,22$) saptanmıştır. Değerlendiriciler arası fikir birliğinin orta derece olmasının nedenlerinin, tümörün birbirinden farklı dereceye sahip kısımlardan oluşması, bir başka deyişle, değişken derecede atipi gösteren hücre topluluklarından oluşması olabileceği söylenmiştir. Sonuç olarak; olguları Fuhrman derecelendirme sisteminde düşük dereceli (derece 1-2) ve yüksek dereceli (derece 3-4) olarak gruplandırmanın değerlendiriciler arası fikir birliğini sağladığı belirtilmiştir.

Literatürde bazı çalışmalarda Fuhrman çekirdek derecesi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmakla birlikte bunun tersi sonuçlar veren çalışmalar da mevcuttur. Bunun nedenlerinden birisi Fuhrman derecelendirme sisteminin subjektif kriterlere dayanması ve hem gözlemciler arası hem de gözlem içi uyumun düşük olması olabilir. Bir diğer sebep ise RHK' ların heterojen tümörler olması ve aynı tümör içerisinde farklı dereceli alanlar bulunabilmesi olabilir. Buna ek olarak tümörün fiksasyonu ile ilgili problemler de çekirdek derecesini etkilemektedir. Bütün bunlar Fuhrman derecelendirme sisteminin ne kadar subjektif bir sistem olduğunu göstermektedir. Bu yüzden RHK da daha objektif derecelendirme sistemleri araştırılması gereği ortaya çıkmıştır (74).

Bu amaçla uygulanan yöntemlerin başında nükleer morfometri gelmektedir. Nükleer morfometri RHK' da prognozun belirlenmesi dışında benign ve malign lezyonların ayırıcı tanısında ve RHK alt tiplerinin ayırımında da kullanılabilir (164). Morfometrik çalışmalarda en çok üzerinde çalışılan değişken; nükleer alan olmuştur. Son yıllarda bilgisayar sistemlerinin gelişmesi ile birlikte daha gelişmiş programların oluşturulmasıyla nükleer yuvarlaklık faktörü ve eliptisite (nükleusun uzun ve kısa eksenlerinin birbirine oranı) gibi farklı morfometrik değişkenlerin de kullanılması yaygınlaşmaya başlamıştır (165). RHK' da nükleer morfometrinin prognostik önemini inceleyen ilk araştırmacılardan olan Tosi ve ark.'ları (95) çalışmalarında ortalama nükleer alanı (MNA) $32 \mu\text{m}^2$ den düşük olan olguların prognozları ve sağkalım oranlarının, $32 \mu\text{m}^2$ den daha büyük olanlara göre anlamlı

olarak daha iyi olduğunu saptamışlardır. Benzer bir çalışmada Ozer ve ark.'ları (96) MNA 150 μm^2 den daha büyük olan olgularda tümörün progresyon riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Montironi ve ark.'ları (165) RHK'larda morfometrik indeksi Fuhrman derecelendirme sistemi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında morfometrik indeksin derecelendirmede yardımcı olduğunu vurgulamışlardır. Aynı çalışmada nükleer morfometrinin nüks ile ilişkisi de araştırılmış ve nükleer morfometrinin özellikle erken evre RHK'larda nüks açısından bağımsız bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar nükleer alanı ve eliptisiteyi değerlendirmişler, prognozu belirlemede eliptisitenin nükleer alandan daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Bütün bu çalışmalarda araştırmacılar bu sonuçların daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Nükleer alan ve şekle dayalı morfometrik yöntemler tümör patolojisinde önemli bilgiler vermekle birlikte üç boyutla ölçüme dayalı ortalama nükleer hacim (MNV) gibi yöntemler de geliştirilmiştir. Gundersen ve ark.'larının (166) tarif ettiği çizgiler ve noktaların temsil ettiği test sisteminin kullanıldığı bu yöntem objektif bir yöntem olmasının yanı sıra özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmaması, ucuz olması ve nispeten hızlı bir yöntem olması sebebiyle de diğer morfometrik yöntemlerden daha üstün olduğunu iddia eden çalışmalar vardır. Bunun aksine farklı tümörlerle yapılan bazı çalışmalarda ise MNV' nin diğer morfometrik yöntemlerden üstünlüğü olmadığı ileri sürülmektedir. RHK larda da MNV ölçümünün prognostik önemine yönelik literatürde birbirine zıt görüşler mevcuttur. Artacho-Pérula ve ark.'ları (164) şeffaf hücreli RHK olguları üzerinde yaptıkları bir çalışmada çekirdek derecesi arttıkça MNV' nin de anlamlı olarak artmakta olduğunu göstermişler ve sağ kalımın MNV 140 μm^3 den daha büyük olan olgularda anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Yörükoğlu ve ark.' ları (100) yaptıkları çalışmada RHK tanılı 62 olguyu incelemişler, bu olgularda MNV ile çekirdek derecesi, evre ve tümörün büyüme paterni arasındaki ilişkiyi ele almışlardır. MNV ile yaş, cinsiyet, büyüme paterni ve evre arasında anlamlı ilişki tespit etmemişler, ancak MNV' nin yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek değerlerde olduğunu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılara göre bunun nedenlerden birisi her ne kadar objektif bir yöntem olsa da tümörlerin heterojen yapıda olmasına bağlı olarak seçilecek alanları belirlemede daha atipik alanlar ve nükleusların seçilmesi gerekliliğidir. Bu durum az da olsa bu yöntemde de subjektiflik katmaktadır. Ayrıca derecelendirme sistemlerinin

nükleol boyutunu da göz önüne aldığını, buna karşılık MNV hesaplamasında nükleol ile ilişkili herhangi bir ölçümün olmamasının da bu yöntemin bir dezavantajı olduğunu öne sürmektedirler.

Bizim çalışmamızda kullandığımız morfometrik yöntem; tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalamasının PC ortamında görüntü analizi sistemi ile hesaplanmasına dayanmakta olup literatürde bu yöntemle yapılmış başka bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda histomorfometrik olarak elde ettiğimiz tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalaması ile RHK larda prognostik önemi olan histolojik alt tip, Fuhrman çekirdek derecesi, böbrek kapsül invazyonu, renal arter, renal ven, üreter invazyonu ve perirenal yağ dokusu invazyonu arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel analiz sonucu elde ettiğimiz verilerdendir.

Çalışmamızda histomorfometrik olarak hesaplanan tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalaması farklı histolojik alt tiplerde birbirine yakın bulunmuş ve istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamız Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça ortalama çekirdek çapının arttığını göstermiştir. Tümör hücrelerinin ortalama çekirdek çapları açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,00$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde derece 1 ile derece 3 ($p=0,004$), derece 1 ile derece 4 ($p=0,00$), derece 2 ile derece 3 ($p=0,00$), derece 2 ile derece 4 ($p=0,00$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Böbrek kapsül invazyonu olan 49 olgu ile kapsül invazyonu olmayan 41 olgu arasında tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p=0,009$) çalışmamızda; kapsül invazyonu olan olgularda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması, kapsül invazyonu olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.

Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan 5 olgunun tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması ile invazyonu olmayan 85 olgunun tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun nedeni 2 grubun olgu sayıları arasında belirgin fark oluşu olabilir.

Perirenal yağ dokusu invazyonu olan 18 olgu ile invazyonu olmayan 72 olgunun oluşturduğu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p=0,017$) çalışmamızda perirenal yağ dokusu invazyonu olan olgularda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalamasının invazyonu olmayanlara göre yüksek olduğu ortaya konmuştur.

RHK larda son yıllarda üzerinde daha çok çalışılan ve prognostik önemi olduğu ileri sürülen bazı molekülün, bilinen klasik prognostik faktörler yanı sıra morfolojik bulgular ile olan ilişkisi de çalışmamızda ele alınmıştır.

Bu molekülün cyclin D1; hücre proliferasyonu ve hücre siklusunu kontrol eden protein kinazdır. Retinoblastom tümör supresör proteinini (pRB) fosforile ederek fonksiyonunu artırır. Pek çok epitelyal neoplazmada cyclin D1 protein ekspresyonu ve gen amplifikasyonunun prognostik önemi üzerine çalışmalar yapılmıştır. RHK larda cyclin D1 ekspresyonunun histopatolojik parametrelerle olan ilişkisinin araştırıldığı Aaltomaa ve ark.'larının çalışmasında (121); cyclin D1 ekspresyonunun cinsiyetle ilişkisinin olmadığı, ancak 65 yaş üstü hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tümör derecesi arttıkça cyclin D1 ekspresyonu gösteren hücre yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca cyclin D1 ekspresyonunun yüksek p53 ekspresyonu ile de korele olduğu ortaya konmuştur. Biz çalışmamızda; cyclin D1 ekspresyonu ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak çok zayıf derecede korelasyon saptadık ($\kappa=0,21$). Bizim bulgularımıza göre cyclin D1 ekspresyonu ile p27 ekspresyonu arasında orta derecede korelasyon mevcuttur ($\kappa=0,52$). Aynı çalışmada cyclin D1 ekspresyonunun hasta sağ kalımı ile ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır. Hedberg ve ark.'larının çalışmasında ise (122) şeffaf hücreli RHK' larda düşük cyclin D1 seviyesinin kötü prognozla ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Bu çalışmada şeffaf hücreli RHK' larda cyclin D1 ekspresyonunun artmış tümör çapı ve yüksek çekirdek derecesi ile korele olduğu ancak yaş, cinsiyet ve evre ile ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır. Papiller ve kromofob tip RHK larda ise cyclin D1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda histolojik alt tipler arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p=0,001$). Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu kromofob ve papiller tip tümörlerden daha yüksektir. Ancak hem tüm alt tipleri içeren 90 olguda, hem de yalnız şeffaf hücreli tümörlerin oluşturduğu 61 olguluk grupta Fuhrman çekirdek dereceleri ile cyclin D1 ekspresyonu arasında

literatürdeki aksine istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda şeffaf hücreli tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu ile makroskopik tümör çapları arasında da Hedberg ve ark.'larının çalışmasının aksine istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine çalışmamızda cyclin D1 ekspresyonun RHK' larda prognostik faktörlerle olan ilişkisine bakıldığında; perirenal yağ dokusu invazyonu olan ve olmayan olgular arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p=0,048$). Buna göre; perirenal yağ dokusu invazyonu olmayan tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu olan tümörlerden daha yüksektir. Böbrek kapsül invazyonu ile renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olgular arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte böbrek kapsülüne ve renal ven ve/veya üretere invazyonu olmayan gruplarda cyclin D1 pozitif hücrelerin ortalaması invazyon olan gruplardakine göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak Hedberg ve ark.'larının çalışmalarında iddia ettikleri gibi biz de artmış cyclin D1 ekspresyonunun RHK' larda iyi prognostik faktör olarak düşünülebileceği kanısındayız.

Ki67; proliferatif aktivitenin immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan belirleyicidir. Tümörlerde ki67 pozitif hücrelerin oranı, kötü klinik gidişle ilişkilidir. Kim ve ark.'ları (123) şeffaf hücreli RHK larda ki67 nin immunohistokimyasal tespitine yönelik yaptıkları çalışmada; artmış ki67 boyanma yüzdesinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yine şeffaf hücreli RHK'ların incelendiği Peria ve ark.'larının çalışması (124); ki67 boyanma yoğunluğunun tümör çapı, derecesi ve klinik evresi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine ki67 ekspresyonu ile Fuhrman çekirdek dereceleri ($p>0,05$) ve makroskopik tümör çapı ($p>0,05$) arasında ilişki bulunmamıştır. Biz çalışmamızda RHK'ların histolojik alt tipleri arasında ki67 ekspresyonu açısından fark olup olmadığına baktığımızda şeffaf hücreli tip tümörlerde ki67 ekspresyonunun kromofob tip tümörlerden daha yüksek olduğunu bulduk ($p=0,01$). Bui ve ark. (109) 224 şeffaf hücreli RHK olgusunda ki67 ekspresyonunun sağ kalımı tahmin etmede prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında artmış ki67 ekspresyonunun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ki67 ekspresyonunu klinikopatolojik parametrelerle korele bulmuşlardır. Biz ise çalışmamızda perirenal yağ dokusu ($p>0,05$), böbrek kapsülü

($p>0,05$) ve renal ven ve/veya üreter invazyonu ($p>0,05$) olan ve olmayan gruplar arasında ki67 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak fark bulmadık. Ancak böbrek kapsülüne ve perirenal yağ dokusuna invazyonu olan gruplarda ki67 pozitif hücrelerin ortalamasının invazyon olmayan gruplardakine göre yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgularla literatüre benzer şekilde ki67 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle korele olduğunu söyleyebiliriz.

P27; hücre siklusunun düzenlenmesinde rol alan siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Pek çok normal epitelyal dokuda; örneğin meme, prostat, akciğer ve overlerde nükleer p27 proteini yüksek seviyelerde eksprese edilir (125). Pertia ve ark.'ları çalışmalarında (124) normal böbrek dokusunda p27 ekspresyonunu RHK odağına oranla daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada RHK'da tümör çapı, derecesi ve evresi arttıkça p27 ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Hedberg ve ark.'larının çalışmalarında ise (122) şeffaf hücreli RHK' da; düşük p27 protein seviyesinin yüksek tümör derecesi ve artmış tümör çapı ile ilişkili olup kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Biz çalışmamızda literatürdeki aksine makroskopik tümör çapı ($p>0,05$) ve Fuhrman çekirdek derecesi ($p>0,05$) ile p27 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık. Hedberg ve ark.'larının (122) RHK'un alt tiplerinde p27 ekspresyonunun gösterildiği çalışmalarında papiller ve kromofob tip RHK da p27 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda RHK alt tipleri arasında p27 ekspresyonu açısından fark tespit etmedik ($p>0,05$). Ayrıca perirenal yağ dokusu ($p>0,05$), böbrek kapsülü ($p>0,05$) ve renal ven ve/veya üreter invazyonu ($p>0,05$) olan ve olmayan gruplar arasında da p27 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Ancak bu gruplarda p27 pozitif hücrelerin ortalama sayılarına baktığımızda perirenal yağ dokusu, böbrek kapsülü ve renal ven ve/veya üreter invazyonu olan gruplarda bu sayının daha yüksek olduğunu gördük. Bu durum göz önüne alınarak RHK larda düşük p27 ekspresyonunun kötü klinik gidişle korele olduğunun söylenebileceği düşüncesindeyiz. RHK larda düşük p27 ekspresyonunun önemli ve bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu vurgulayan başka yayınlar da mevcuttur (126).

P53; transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alan DNA'ya bağlanan bir moleküldür. p53'ün hücre büyümesi ve proliferasyonunda hücre siklusunu DNA hasarı ortaya çıktığında durduran ve apoptozu indükleyen önemli bir kontrol noktası

proteini olduğu düşünülmektedir. Pek çok malignitede p53 proteininin DNA'ya bağlanan kısmında değişiklikler yaratan mutasyonlar bildirilmiştir. Bu değişiklikler uygun bağlanmayı ve hücre siklus regülasyonunu önler ve kontrol edilemeyen hücre büyümesiyle proliferasyon ve maligniteye ilerlemeye yol açar. Son çalışmalar p53 mutasyonlarının artmış tümör anjiogenezi ile ilişkili olduğunu da göstermektedir (122). p53'teki mutasyonlar proteinin yarı ömrünü uzatır. Bu durum immunohistokimyasal çalışmalar ile belirlenebilecek yüksek miktarlarda proteinin hücre içi birikimine sebep olur. Bunun bir sonucu olarak, p53 proteininin immunohistokimyasal tespitinin, mutasyona uğramış p53 genleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (123). p53 mutasyonlarının tespit edilebilme özelliği bu molekülün pek çok malignitede prognostik faktör olarak kullanışlı bir belirleyici olmasını sağlamıştır. RHK' lu hastalarda p53'ün prognostik etken olarak rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar p53'ün RHK'lu hastalarda sağkalım için önemli bir belirleyici olduğunu savunmaktadır. Girgin ve ark.'larının çalışmalarında (129) p53 pozitif ve negatif hastalarda sırasıyla on yıllık hastaliksız yaşam oranlarının %48 ile %78 olduğu bildirilmiş ve p53 on yıllık hastaliksız yaşam için bağımsız prognostik faktör kabul edilmiştir. P53'ün RHK histolojik alt tipleri arasında immunreaktivite farkının araştırıldığı Zigeuner ve ark.'larının çalışmasında (132) papiller tip RHK da kromofob ve şeffaf hücreli tipe oranla daha aşırı p53 ekspresyonu tespit edilmiştir. Mombini ve ark.'larının çalışmasında ise (133), RHK alt tipleri ve dereceleri ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmış, şeffaf hücreli dışı RHK' larda ve daha yüksek çekirdek derecesi olan tümörlerde p53 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur. Paul ve ark.'ları da (167) diğer çalışmalara benzer şekilde papiller tip RHK' larda p53 ekspresyonunu diğer histolojik alt tiplere göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da histolojik alt tipler arasında p53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup ($p=0,03$) karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde kromofob ve papiller tipler arasında fark ortaya konmuştur ($p=0,006$). Buna göre papiller tip tümörlerde p53 ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir. Elde ettiğimiz bu veri literatürle uyumludur. Ancak çalışmamızda literatürün aksine Fuhrman çekirdek dereceleri ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Kim ve ark.'ları çalışmalarında (123) p53'ün klinik veya histolojik prognostik faktörler ile ilişki göstermediği ve sağ kalım süresine etki etmediği yönünde sonuçlar bildirmiştir. Biz de çalışmamızda böbrek kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, üreter ve

renal ven invazyonu gibi prognostik faktörlerle p53 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda; böbrek kapsül invazyonu ($p>0,05$), perirenal yağ doku invazyonu ($p>0,05$), üreter ve/veya renal ven invazyonu ($p>0,05$) olan ve olmayan olgularda p53 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Bu bulgu Kim ve ark.'larının çalışmasını destekler niteliktedir.

CAIX; büyümekte olan tümörlerin oksijenden fakir mikroçevreye adaptasyonlarında rol alan hipoksi yolağının önemli bileşenidir. CAIX'un aşırı ekspresyonu VHL mutasyonunun bir sonucudur ve sporadik şeffaf hücreli RHK'ların %75' inde saptanır. Farklı çalışmalarda CAIX' un azalmış ekspresyonu sağ kalım süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur (136, 137). Matthew ve ark.'larının çalışmasında (137) RHK' ların kromofob tipi hariç tüm alt tiplerinde anlamlı CAIX ekspresyonu tespit edilmiştir. Dahinden ve ark.'ları çalışmalarında (143) CAIX ekspresyonu yüksek olan RHK olgularının prognozunun daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Bui ve ark.'ları çalışmalarında (109) CAIX'un; RHK klasifikasyonu ve sağ kalımını tahmin etmede faydalı bir prognostik belirteç olduğunu vurgulamışlardır. Liao ve ark.'ları çalışmalarında (168) onkositom gibi benign renal neoplazilerde ve kromofob tip RHK' larda CAIX ekspresyonu görülmezken, diğer RHK tiplerinde pozitif ekspresyon saptandığını ifade etmişlerdir. Biz çalışmamızda RHK' ların histolojik alt tiplerinde CAIX ekspresyonuna baktığımızda literatürde bildirilenlerin aksine kromofob tip de dahil tüm alt tiplerde ekspresyon tespit ettik. Ancak şeffaf hücreli tip tümörlerde CAIX ekspresyonunun kromofob tip tümörlerden daha yüksek olduğunu saptadık ($p=0,004$). Fuhrman çekirdek derecesi ile CAIX ekspresyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözledik ($p=0,002$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde derece 2 ile derece 3 ($p=0,007$) ve derece 2 ile derece 4 ($p=0,000$) tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Buna göre tümör derecesi; derece 2'den derece 3'e ve derece 4'e yükseldikçe CAIX ekspresyonunun azaldığını, yüksek dereceli tümörlerde daha düşük CAIX ekspresyonu olduğunu söyleyebiliriz. Bu veri, yüksek CAIX ekspresyonunun RHK larda iyi prognozla korele olduğunu göstererek literatürü destekler niteliktedir. Ayrıca böbrek kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, üreter ve renal ven invazyonu gibi prognostik faktörlerle CAIX ekspresyonu arasındaki ilişkiyi de inceledik. Böbrek kapsül invazyonu ($p>0,05$), perirenal yağ doku invazyonu ($p>0,05$), üreter ve/veya renal ven

invazyonu ($p>0,05$) olan ve olmayan olgularda CAIX ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık.

Çalışmamızda ayrıca, görüntü analizi sistemi kullanarak elde ettiğimiz nükleer morfolometrik bulgular ile immunohistokimyasal belirteçlerin ilişkisi de ele alınmıştır. Bunun için olgular; her belirteç için ayrı ayrı olmak üzere, pozitif ekspresyon gösteren hücre sayılarına göre 2 gruba ayrılmıştır. Ortalama değerin altında pozitiflik gösteren olgular; düşük ekspresyon gösteren grup, üzerinde pozitiflik gösteren olgular ise yüksek ekspresyon gösteren grup olarak adlandırılmış ve her belirteç için düşük ekspresyon gösteren grup ile yüksek ekspresyon gösteren grup arasında tümör hücrelerinin ortalama çekirdek çapı açısından fark olup olmadığına bakılmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda cyclin D1 ($p>0,05$), ki67 ($p>0,05$), p27 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$), CAIX ($p>0,05$) ile düşük ekspresyon gösteren gruplar ile yüksek ekspresyon gösteren gruplar arasında ortalama tümör hücre çekirdek çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6.SONUÇ:

Çalışmamızda RHK' larda prognostik önemi olan histolojik alt tip, çekirdek derecesi, makroskopik tümör çapı, böbrek kapsülü, perirenal yağlı doku, üreter, renal arter, renal ven invazyonu gibi faktörler yanı sıra cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX immunohistokimyasal belirteçlerinin ekspresyonlarını ve histomorfometrik inceleme ile tümör hücre çekirdeklerinin ortalama çaplarını araştırdık. Elde ettiğimiz immünohistokimyasal ve histomorfometrik verilerin prognostik verilerle arasındaki ilişkiyi gözden geçirdik. Buna göre:

- Tümörlerin histolojik alt tiplerinin, olguların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirilmesinde; farklı histolojik alt tipteki olguların yaş ve cinsiyetleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Histolojik alt tipler arasında tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak fark olduğu belirlenmiştir ($p=0,017$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde bu farkın kromofob tip ile papiller tip tümörler arasında olduğu tespit edilmiştir. Buna göre kromofob tipteki tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması papiller tip tümörlere göre daha yüksektir ($p=0,02$).
- Tümörlerin histolojik alt tipleri ile Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).
- RHK da histolojik alt tipler arasında perirenal yağ doku invazyonu açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Perirenal yağ dokusu invazyonu açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark mevcut olup ($p=0,001$) derece 4 tümörlerde diğer derecelerdeki tümörlere kıyasla perirenal yağ doku invazyonu daha fazla izlenmiştir.
- Perirenal yağ doku invazyonu ile makroskopik tümör çaplarının ortalaması arasındaki ilişki anlamlı olup ($p=0,015$) perirenal yağ doku invazyonu olan olgularda makroskopik tümör çaplarının ortalamasının invazyonu olmayan olgulardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

- Üreter ve renal ven invazyonları açısından histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).
- Renal ven ve üreter invazyonu açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak bunun sebebi renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan grupların olgu sayılarının belirgin farklı oluşu olabilir. Yine de elimizdeki verilere göre derece 3 ve 4 tümörlerde renal ven ve/veya üreter invazyonu, düşük dereceli tümörler olan derece 1 ve derece 2 tümörlere göre daha fazla bulunmuştur.
- Makroskopik tümör çaplarının ortalaması ile renal ven ve/veya üreter invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak yine de renal ven ve/veya üreter invazyonu olan olguların makroskopik tümör çaplarının ortalamasının invazyonu olmayan olgulardan daha yüksek olduğu söylenebilir.
- Böbrek kapsülüne invazyon açısından histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Böbrek kapsülüne invazyon açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak derece 1 ve 2 tümörler ile derece 3 ve 4 tümörler 2 grup halinde kıyaslandığında, derece 3 ve 4 tümörlerde böbrek kapsül invazyonu görülme oranının derece 1 ve 2 tümörlerden daha fazla olduğu söylenebilir.
- Böbrek kapsül invazyonu ile makroskopik tümör çaplarının ortalaması arasındaki ilişkiye baktığımızda; böbrek kapsülüne invazyonu olan ve olmayan olgular arasında tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte ($p>0,05$) böbrek kapsül invazyonu olan olguların makroskopik çaplarının ortalamasının, invazyonu olmayan olgulardan daha yüksek olduğu söylenebilir.
- 90 olgunun 24'ünde nefrektomi ile beraber sürrenal dokusu da eksize edilmiştir. Ancak bu olguların hiçbirinde sürrenal dokusuna tümör invazyonu saptanmamıştır.

- Histomorfometrik olarak hesaplanan tümör hücrelerinin çekirdek çaplarının ortalaması; farklı histolojik alt tiplerde birbirine yakın bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p=0,009$) kapsül invazyonu olan olgularda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması, invazyonu olmayanlara göre yüksek bulunmuştur.
- Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan gruplar arasında tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak bunun nedeni 2 grubun olgu sayıları arasında belirgin fark oluşu olabilir.
- Perirenal yağ dokusu invazyonu olan olgularda tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalamasının invazyonu olmayanlara göre yüksek olduğu ortaya konmuştur ($p=0,017$).
- Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça ortalama çekirdek çapının arttığı görülmüştür. Tümör hücrelerinin ortalama çekirdek çapları açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,00$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde derece 1 ile derece 3 ($p=0,004$), derece 1 ile derece 4 ($p=0,00$), derece 2 ile derece 3 ($p=0,00$) ve derece 2 ile derece 4 ($p=0,00$) arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
- Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça tümörlerin makroskopik çaplarının ortalamasının arttığı gösterilmiştir. Tümörlerin makroskopik çaplarının ortalaması açısından Fuhrman çekirdek dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,00$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde derece 2 ile derece 4 ($p=0,009$) ve derece 3 ile derece 4 ($p=0,001$) arasında fark gözlenmiştir.
- Histolojik alt tipler arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Karşılaştırma testleri ile yapılan

istatistiksel analizde ise şeffaf hücreli ile kromofob ($p=0,003$) ve şeffaf hücreli ile papiller ($p=0,01$) tipler arasında fark ortaya konmuştur. Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu kromofob ve papiller tip tümörlerden daha yüksektir.

- Histolojik alt tipler arasında ki67 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,03$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise şeffaf hücreli ve kromofob tipler arasında fark ortaya konmuştur ($p=0,01$). Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde ki67 ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir.
- Histolojik alt tipler arasında p27 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Histolojik alt tipler arasında p53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p=0,03$) olup papiller tip tümörlerde p53 ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir ($p=0,006$).
- Histolojik alt tipler arasında CAIX ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,007$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise şeffaf hücreli ve kromofob tipler arasında anlamlı fark ortaya konmuştur ($p=0,004$). Buna göre şeffaf hücreli tip tümörlerde CAIX ekspresyonu kromofob tip tümörlerden daha yüksektir.
- Şeffaf hücreli RHK olgularında makroskopik tümör çaplarının ortalaması ile cyclin D1 ($P>0,05$), ki67 ($P>0,05$), p27 ($P>0,05$), p53 ($P>0,05$), CAIX ($P>0,05$) ekspresyonları arasında istatistiksel olarak ilişki tespit edilmemiştir.
- Fuhrman çekirdek dereceleri arasında cyclin D1 ($p>0,05$), ki67 ($p>0,05$), p27 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$) ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- Fuhrman çekirdek dereceleri arasında CAIX ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,002$). Karşılaştırma testleri ile yapılan istatistiksel analizde ise derece 2 ile derece 3 ($p=0,007$) ve derece 2 ile derece 4 ($p=0,000$) tümörler arasında anlamlı fark ortaya konmuştur. Buna göre tümör derecesi; derece 2'den derece 3'e ve derece 4'e yükseldikçe

CAIX ekspresyonunun azaldığını, yani yüksek dereceli tümörlerde daha düşük CAIX ekspresyonu olduğunu söyleyebiliriz. Bu veri, yüksek CAIX ekspresyonunun RHK larda iyi prognozla korele olduğunu gösterir niteliktedir.

- Perirenal yağ dokusu invazyonu olan ve olmayan olgular arasında cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,048$). Buna göre; perirenal yağ dokusu invazyonu olmayan tümörlerde cyclin D1 ekspresyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu olan tümörlerden daha yüksektir.
- Böbrek kapsülüne ve renal ven ve/veya üretere invazyonu olan ve olmayan gruplarda cyclin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak böbrek kapsülüne ve renal ven ve/veya üretere invazyonu olmayan tümörlerde cyclin D1 pozitif hücrelerin ortalaması invazyon olan tümörlerden yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak artmış cyclin D1 ekspresyonunun RHK larda iyi prognostik faktör olarak düşünölebileceği kanısındayız.
- Perirenal yağ dokusu ve böbrek kapsülü invazyonu olan ve olmayan olgular arasında ki67 ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik ($p>0,05$). Ancak böbrek kapsülüne ve perirenal yağ dokusuna invazyonu olan gruplarda ki67 pozitif hücrelerin ortalamasının invazyon olmayan gruplardakine göre yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgularla ki67 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle korele olduğunu söyleyebiliriz.
- Perirenal yağ dokusu ($p>0,05$), böbrek kapsülü ($p>0,05$) ve renal ven ve/veya üreter invazyonu ($p>0,05$) olan ve olmayan gruplar arasında da p27 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Ancak bu gruplarda p27 pozitif hücrelerin ortalama sayılarına baktığımızda invazyonu olan gruplarda bu sayının daha yüksek olduğunu gördük. Bu durum göz önüne alınarak RHK' larda düşük p27 ekspresyonunun kötü klinik gidişle korele olduğunun söylenebileceği düşüncesindeyiz.
- Perirenal yağ dokusu invazyonu olan ve olmayan olgular arasında p53 ($p>0,05$) CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

- Renal ven ve/veya üreter invazyonu olan ve olmayan olgular arasında ki67 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$) CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- Böbrek kapsül invazyonu olan ve olmayan p53 ($p>0,05$) CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- Ortalama tümör hücre çekirdek çapları ile cyclin D1 ($p>0,05$), ki67 ($p>0,05$), p27 ($p>0,05$), p53 ($p>0,05$), CAIX ($p>0,05$) ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda RHK' larda prognostik önemi olan klinikopatolojik parametreler, immunohistokimyasal belirteçler ve daha önce benzer yöntemle ele alınmamış nükleer morfolometrik veriler geniş kapsamlı bir biçimde incelenmiş, birbirleriyle olan ilişkileri gözden geçirilmiştir.

Buna göre klinikopatolojik parametrelerin pek çoğunun birbirleriyle ve immunohistokimyasal belirteçlerle olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ortalama çekirdek çapının tespitine dayalı histomorfometrik yöntemin, Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi ile korele sonuçlar verdiği ve RHK' larda çekirdek derecelendirmesinde alternatif bir method olarak kullanılabileceği gözlenmiştir. Yine histomorfometrik yöntemle elde ettiğimiz bulguların, bazı klinikopatolojik parametrelerle de istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu ortaya konmuştur.

Elde ettiğimiz sonuçların büyük bir kısmı literatürle uyumludur. Bazı sonuçların ise daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenebileceği görüşündeyiz.

7.ÖZET:

Amaç: Yetişkinlerdeki tümörlerin %3' ünü oluşturan renal hücreli karsinomun (RHK) prognozunu etkileyen klinik ve patolojik özellikler pek çok çalışmada bildirilmektedir. Biz de çalışmamızda RHK' larda histopatolojik ve diğer prognostik parametrelerin önemini, bunların immunohistokimyasal belirteçler ve histomorfometrik veriler yanısıra birbirleri ile olan ilişkilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 90 adet RHK olgusu ilk aşamada, yaş, cinsiyet, makroskopik tümör çapı, çekirdek derecesi, histolojik alt tip, kapsül invazyonu, perirenal yağlı doku invazyonu, sürrenal dokusu invazyonu, üreter, renal arter, renal ven invazyonu yönünden incelenmiştir. Daha sonra ise her olguya immunohistokimyasal olarak cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX monoklonal antikoları uygulanmıştır. Tespit edilen ekspresyonlar dijital olarak fotoğraflanıp PC ortamında NEO görüntü analiz programı V.2.0 yardımı ile birim alandaki pozitif boyanan hücreler açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca PC ortamına aktarılan dijital fotoğraflar aynı görüntü analiz programı ile tümör hücresi düzeyinde histomorfometrik olarak da incelenmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar birbiri ile karşılaştırılıp immunohistokimyasal ve histomorfometrik verilerin prognostik verilerle arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda; makroskopik tümör çapı ile histolojik alt tip, perirenal yağ doku invazyonu, böbrek kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu izledik. Ayrıca Fuhrman çekirdek derecesi arttıkça perirenal yağ dokusu invazyonu görülme sıklığının, ortalama çekirdek çapının, makroskopik tümör çapının arttığını ancak CAIX ekspresyonunun azaldığını tespit ettik. Cyclin D1 ekspresyonunun şeffaf hücreli tümörlerde kromofob ve papiller tip tümörlerden daha yüksek olduğunu, yine şeffaf hücreli tip tümörlerde ki67 ve CAIX ekspresyonlarının kromofob tip tümörlerden daha yüksek olduğunu gördük. Papiller tip tümörlerde ise p53 ekspresyonunun kromofob tip tümörlerden daha yüksek olduğunu izledik. Artmış cyclin D1 ve p27 ekspresyonlarının iyi prognozla korele olduğunu tespit ettik. Ortalama tümör hücre çekirdek çapları ile cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Ancak tümör hücre çekirdeklerinin çaplarının ortalamasının; böbrek kapsül invazyonu, perirenal yağ dokusu invazyonu olan olgularda invazyonu olmayan olgulardan daha yüksek olduğunu bulduk.

Sonuç: Çalışmamızda RHK'larda prognostik önemi olan klinikopatolojik parametreler, immunohistokimyasal belirteçler ve daha önce benzer yöntemle ele alınmamış histomorfometrik veriler geniş kapsamlı bir biçimde incelenmiş, birbirleriyle olan ilişkileri gözden geçirilmiştir. Buna göre klinikopatolojik parametrelerin pek çoğunun birbirleriyle ve immunohistokimyasal belirteçlerle olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ortalama çekirdek çapının tespitine dayalı histomorfometrik yöntemin, Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemi ile korele sonuçlar verdiği ve RHK'larda çekirdek derecelendirmesinde alternatif bir method olarak kullanılabileceği gözlenmiştir. Yine histomorfometrik yöntemle elde ettiğimiz bulguların, bazı klinikopatolojik parametrelerle de istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: renal hücreli karsinom, prognoz, immunohistokimya, histomorfometri

8. SUMMARY:

Objective: Renal cell carcinoma (RCC) constitute 3% of all malignancies in adults. In many studies, several clinical and pathological features related to prognosis have been reported. The aim of our study is to determine significance of histopathological and others prognostic parameters in RCC and their relationship between each other, also with immunohistochemical and histomorphometric datas.

Material and method: In this study, 90 cases diagnosed as RCC previously have been examined in terms of age, sex, macroscopic tumor size, nuclear grade, histological subtype, renal capsular invasion, perinephric fat invasion, renal vein, renal artery, ureter invasion and adrenal invasion. Then, immunohistochemical cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX monoclonal antibodies applied to slides of each case. Photographs have been taken digitally from expressions determined and positive staining cells in unit area have been counted by NEO image analysing program V.2.0 on PC. Furthermore, these photos are examined in terms of histomorphometric features of tumor cells by using the same image analysing program on PC. All results have been compared with each other and relationship between immunohistochemical and histomorphometric datas with prognostic parameters are evaluated statistically.

Results: We have found close relationship between histological subtype, renal capsular invasion, perinephric fat invasion with macroscopic tumor size. Fuhrman nuclear grade was positively correlated with perinephric fat invasion, increased macroscopic tumor size, increased mean nuclear diameter, but negatively correlated with CAIX expression. High cyclin D1 expressions have been found in clear cell tumors than chromophobe and papillary type tumors. Ki67 and CAIX expressions have been higher in clear cell tumors than chromophobe tumors. In papillary type tumors, p53 expression has been found to be higher than chromophobe tumors. Increased cyclin D1 and p27 expressions were related to better prognosis. No relationship has been determined between mean nuclear diameter and cyclin D1, ki67, p27, p53, CAIX expressions. On the contrary, mean nuclear diameter has increased with renal capsular invasion and perinephric fat invasion.

Conclusion: The prognostic factors have significance in RCC including clinical and pathological parameters, immunohistochemical markers and histomorphometric

datas have been evaluated. We found statistically significant relationship between clinical and pathologic parameters and immunohistochemical markers. Additionally, histomorphometric method based on mean nuclear diameter has found to be correleated with Fuhrman nuclear grading system, so this method could be used as an alternative system in nuclear grading of RCC. Findings we obtained with the histomorphometric method have statistically significant relationship with some clinical and pathologic parameters too.

Keywords: renal cell carcinoma, prognosis, immunohistochemistry, histomorphometry

9.KAYNAKLAR:

1. Landis SH, Murray T, Bolden S et al: Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 1999; 49: 8
- 2.Laber DA. Risk factors, classification and staging of renal cell cancer. Med Oncol 2006; 23: 443-54
3. J N Eble, G Sauter, J I Epstein, I A Sesterhenn. World Health Organization Classification of Tumours, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 2004; 10: 43
4. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. Ackerman's Surgical Pathology'de Ed. Rosai J. Eight Edition. NewYork, Mosby 1996; 1145-53.
5. 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; 101-10.
6. Williams RD. Renal, perirenal and ureteral neoplasms. Adult and Pediatric Urology. Second Ed. Mosby-Year Book, Inc. 1991; 571-95.
7. Dreicer R, Williams RD. Renal parancymal neoplasms. Smith's General Urology. 15ed. Tanogho EA, McAninch JW (eds.). The McGrawn-Hill Company 2000; 378- 98.
8. Walther M, Enquist E, Jennings SB, Gnarra 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; 116-27.
9. Mocan G, Ozdamar O, Zergeroglu S. Temel Patoloji 2007: 19; 594-5
10. Işık H, Sezgin E, Avunduk MC. A new software program for pathological data analysis. Comput Biol Med. 2010 Aug; 40(8): 715-22.
11. Dere F. Anatomi ders kitabı, I. Baskı, Adana: 1989; 655–68.
12. Odar İV. Anatomi ders kitabı. 7. Baskı, Ankara: 1986; 230–77.
13. Arthur C. Guyton. Textbook of medical physiology 7. Edition; 1994.

14. [http://tibbiye.blogcu.com/uriner-sistemin gelişimi-embriyolojisi](http://tibbiye.blogcu.com/uriner-sistemin-gelismisi-embriyolojisi) Erişim tarihi; 21/02/2010.
15. L.carlos Junquera Jose Carneiro Robert O. Kelley. Temel Histoloji 1998; 359-73
16. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. J Pathol 1997; 83: 131-3.
17. Oyasu RM. Renal cancer: Histologic classification update. Int. J. Clin. Oncol. 1998; 3: 125-33
18. Storkel S:Classification of Renal cancer: Correlation of morphology and cytogenetics. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 179-86.
19. Deming CL, Harvard BM: Tumors of the kidney. In Campbell MF, Harrison JH (eds):Urology, vol 2, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders.1970.
20. Özgür Mete. Böbreğin eozinofilik hücreli epitelyal tümörlerinin ayırıcı tanısında histokimya ve immünohistokimyanın yeri. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. 2004.
21. Jennette C, Olson J, Schwartz M, Silva F. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 6th ed. 2007: 29; 1502-4
22. <http://apps.who.int/hlt/otherdata/english/eucan/html> European Network of Cancer Registries
23. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics, 2008 CA Cancer J Clin 2008; 58; 71-96
24. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT: Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. J. Urol. 1974; 11: 534-7.
25. Asanuma H., Nakai H., Takeda M, et al:Renal cell carcinoma in children: Experience at a single institution in Japan. J. Urol. 1999; 162: 1402-5.
26. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol. 2006; 176: 2353-8.

27. Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM. Epidemiology of kidney cancer. *Eur Urol*. 2006; 50: 558-65.
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: 728-38
29. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008;782381
30. Godley PA, Ataga KI. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 260-4
31. Grossman E, Messerli FH, Boyko V, et al. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med*. 2002; 112: 479-86.
32. Linehan WM, Lerman MI, Zbar B: Identification of the Von Hippel Lindau(VHL) gene: It's role in renal cancer. *JAMA* 1995; 273: 564-70.
33. Schmidt L, Duh FM, Kishida T, et al: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat. Genet*. 1997;16: 68-73.
34. Weirich G, Glenn G, Junker K, et al: Familial renal oncocytoma: Clinico-pathological study of families. *J. Urol*. 1998; 160: 335-40.
35. Zbar B: Von Hippel Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. *Cancer Surv*. 1995; 25: 219-32.
36. Nelson EC, Evans CP, Lara PN, Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 299-313
37. Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005; 23: 240-55
38. Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, Buys CH ve ark. Inactivation of the Von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumorigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 19: 59-76
39. Latif F, Tory K, Gnaria J, Yao M, Duh FM. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260(5112): 1317-20.

40. Glenn GM, Chayke PL, Zbar B, Linehan WM. Von Hippel-Lindau disease: clinical review and molecular genetics: problems in urologic surgery: benign and malignant tumors of the kidney. Anderson EE (ed.) J.B. Lippincott, Philadelphia 1990; 312-4.
41. Moertel CG, Docerty MB, Baggentoss AH. Multiple primary malignant neoplasms: tumors of multicentric origin. *Cancer* 1961; 14: 238-41.
42. 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.
43. Novick AC, Campbell SC. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia; WB Saunders, 2002, pp. 2672-731
44. O'Reilly PH, Osborn DE, Testa HJ, Asbury DL, et al. Renal imaging: a comparison of radionuclide, ultrasound, and computed tomographic scanning in investigation of renal space-occupying lesions. *BMJ.* 1981; 282: 943-5
45. Murphy WM. Diseases of the kidney. *Urological Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1989; 409-82.
46. Çelebi, Güzelsoy M, Yörükoglu K, Kırkalı Z. Renal cell carcinoma with galbladder metastasis. *Int Urol.* 1998; 5: 288 – 90.
47. Vanatta PR, Silva FG, Taylor WE, Costa JC. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: demonstration of AA protein and review of the literature. *Hum Pathol.* 1983; 14: 195-201.
48. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991; 145: 248-50.
49. 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.
50. Golde DW, Schambelan M, Weintraub BD, Rosen SW. Gonadotropin secreting renal cell carcinoma. *Cancer.* 1974; 33: 1048-53.

51. De Kernion, JB. Renal tumors. Campbell's Urology. Edited by P. C. Walsh, R.F. Gittes, A.D.Perlmutter and T.A. Staney. Philadelphia: W.B. Saunders Co 1986; 1294-342.
52. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997; 24: 507-22.
53. Israel GM, Bosniak MA. Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2003; 30: 499-514
54. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol 1991; 64: 683-9.
55. Hricak H, Demas BE, Williams RD, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. Radiology 1985; 154: 709-15.
56. Jerome PR, Philip WK, Charles LS. Cancer medicine 2000; 5: 1530-1538.
57. Weinerth JL, Johnsrude IS, Anderson EE, Hendrix PC. Surgical Validation of angiographic studies of renal lesions. J Urol. 1976; 116: 550-2.
58. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. J Urol 2003; 169: 71-4.
59. Cajulis RS, Katz R.L.,Dekmezian R, RI-Naggar A, Ro JY. Fine needle aspiration biopsy of renal cell carcinoma. Acta Cytologica 1992; 37: 367-72.
60. Perry K, zisman A, Pantuck AJ, Janzen N ve ark. Laparoscopic and percutaneous ablative techniques in the treatment of renal cell carcinoma. Rev Urol 2002; 4: 103-11.
61. Bissada NK. Collective reviews. Surgery, gynecology and obstetrics, 1977; 145: 97-104.
62. Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Urol. 2003; 13: 433-8.
63. De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol. 1978; 120: 148-52.

64. Prenen H, Gil T, Awada A. New therapeutic developments in renal cell cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 56-63.
65. Atzpodien J, Lopez Hanninen E, Kirchner H, Bodenstern H, et al. Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human interleukin-2 and interferon alfa-2 in progressive metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 497-501
66. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 688-96.
67. De Kernion JB, Berry D. The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 1947-56.
68. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP ve ark. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York; Springer: 2002
69. Tickoo SK, Gopalan A. Pathologic features of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 551-61
70. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al. Grading of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997; 80: 990-1
71. Schouman N, Warter A, Ross M, Bollock C. Renal cell carcinoma. Statistical study of survival based on pathological criteria. *World J Urol*. 1984; 2: 109-13
72. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982; 6: 655-63.
73. Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu. Böbrek ve mesane tümörleri Ege patoloji derneği kursu Kurs notları Ege Patoloji Derneği Etkinlikleri Yayın No: 6 25-26 Aralık 2004
74. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 430-6
75. Al-Aynati M, Chen V, Salama S, Shuhaibar H ve ark. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 593-6

76. 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
77. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166: 63-7.
78. Zisman A, Pantuk AJ, Dorey F. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1649-57
79. 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: 157-81.
80. Maldazys JD, De Kernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136(2): 376-9.
81. Van Brussel JP, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *BJU Int* 1999; 83: 902-9
82. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 467-80
83. Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS ve ark. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99: 821-4
84. Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E ve ark. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004; 46: 472-6
85. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biologic response modifiers. *J Urol.* 1995; 154: 35-40.
86. Kankuri M, Pelliniemi TT, Pyrhonen S, Nikkanen V, et al. Feasibility of prolonged use of interferon-alfa in metastatic kidney carcinoma: a phase II study. *Cancer.* 2001; 92: 761-7.

87. Skinner DG, Coldvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971; 28: 1165-1177
88. Green LK, Ayala AG, Ro JY, Swanson DA, et al. Role of nuclear grading in stage 1 renal cell carcinoma. *Urology*. 1989; 32: 310-5.
89. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surgical Pathol*. 1997; 21: 621-35.
90. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N ve ark. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin oncol* 2005; 23: 2763-71
91. Ficarra V, Galfano A, Novara G ve ark. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008; 26: 115-25
92. François S, Decaestecker C ve ark. Classification strategies for the grading of renal cell carcinomas, based on nuclear morphometry and densitometry. *J Pathol* 1997; 183: 141-50
93. Bol MG, Baak JP, Rep S ve ark. Prognostic value of proliferative activity and nuclear morphometry for progression in TaT1 urothelial cell carcinomas of the urinary bladder. *Urology* 2002; 60: 1124-30
94. Ikeguchi M, Sakatani T, Endo K, Makino M ve ark. Computerized nuclear morphometry is a useful technique for evaluating the high metastatic potential of colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1944-51
95. 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
96. Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O ve ark. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002; 90: 20-5
97. Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E ve ark. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001; 8: 697-703

98. Helpap B, Knuepffer J, Essman S. Nucleolar grading of renal cancer. Correlation of frequency and localization of nucleoli to histologic and cytologic grading and stage of renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 1990; 3: 671-8
99. Lloreta-Trull J, Bielsa_GaliO ve ark. Ultrastructural morphometry of nucleoli: potential usefulness for objective grading of clear cell renal cell carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 2000; 25: 105-10
100. Yorukoglu K, Aktas S, Guler C, Sade M ve ark. Volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 52: 44-7
101. Citterio G, Bertuzzi A, Tresoldi M, et al. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients. *Eur Urol.* 1997; 31: 286- 91.
102. Jung EJ, Lee HJ, Kwak C ve ark. Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low stage clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2009; 73: 137-41
103. Lee SE, Byun SS, Han JH ve ark. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006; 98: 1228-32
104. Murphy WM, Chandler RW, Trafford RM. Flow cytometry of deparaffinized nuclei compared to histological grading for the pathological evaluation of transitional cell carcinomas. *J Urol.* 1986; 135: 694-97.
105. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997; 158: 45-9.
106. Dekel Y, Koren R, Kugel V, Livne PM, et al. Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2002; 8: 130-2.
107. Coons BJ, Stec AA, Stratton KL ve ark. Prognostic factors in T3b renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009; 27: 75-9

108. Ishimura T, Sakai I, Hara I, Eto H ve ark. Microscopic venous invasion in renal cell carcinoma as a predictor of recurrence after radical surgery. *Int J Urol* 2004; 11: 264-8
109. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, Kim H, Han KR, Huang Y, Horvath S, Stanbridge EJ, Palotie A, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2461-6.
110. 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 5.
111. Furge KA, Lucas KA, Takahashi M, et al. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. *Cancer Res* 2004; 64: 4117-21.
112. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 5628-37.
113. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixationresistant polyclonal Ki-67 antibody labeling. Correlation with clinical outcome. *Cancer*. 1995; 75: 2714- 9.
114. Maxwell SA, Rivera A. Proline oxidase induces apoptosis in tumor cells, and its expression is frequently absent or reduced in renal carcinomas. *J Biol Chem*. 2003; 278: 9784-9.
115. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology*. 2000; 55: 501-5.
116. Shiina H, Igawa M, Urakami S, Shirakawa H, et al. Clinical significance of immunohistochemically detectable p53 protein in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1997; 31: 73-80.
117. Uchida T, Gao JP, Wang C, Jiang SX, et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology*. 2002; 59: 615-20.

118. Moch H, Schraml P, Bubendorf L, Mirlacher M, et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1999; 154: 981-6.
119. Sabo E, Miselevich I, Bejar J, Segenreich M, et al. The role of vimentin expression in predicting the longterm outcome of patients with localized renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1997; 80: 864-8.
120. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006;3:e13.
121. S Aaltomaa, P Lipponen, M Ala-Opas, M Eskelinen, K Syrjänen and V-M Kosma. Expression of cyclins A and D and p21(waf1/cip1) proteins in renal cell cancer and their relation to clinicopathological variables and patient survival. *British Journal of Cancer* 1999; 80(12): 2001–7
122. Hedberg Y, Ljungberg B, Roos G, Landberg G. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray. *British Journal of Cancer* 2003; 88: 1417-23
123. Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, Shi T, Figlin RA, Horvath S, Belldegrun AS. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 15;10(16): 5464-71.
124. Pertia A, Nikoleishvili D, Trsintsadze O, Gogokhia N, Managadze L, Chkhotua A. Immunoreactivity of p27(Kip1), cyclin D3, and Ki67 in conventional renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 2009; 41(2): 243-9
125. Chiarle R, Pagano M, Inghirami G. The cyclin dependent kinase inhibitor p27 and its prognostic role in breast cancer *Breast Cancer Res.* 2001; 3(2): 91–4
126. Migita T, Oda Y, Naito S, Tsuneyoshi M. Low Expression of p27Kip1 Is Associated with Tumor Size and Poor Prognosis in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 973-9
127. Zhang L, Yu D, Hu M, Xiong S, et al. Wild-type p53 suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression. *Cancer. Res.* 2000; 60: 3655-61.

128. Moch H, Sauter G, Moore D, Mihatsch M J, et al. p53 and erbB-2 protein overexpression are associated with early invasion and metastasis in bladder cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993; 423: 329.
129. Girgin C, Tarhan H, Hekimgil M, Sezer A, et al. p53 mutations and other prognostic factors of renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2001; 66: 73-8.
130. Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2004; 10: 5464-71.
131. Shvarts O, Seligson D, Lam J, Shi T, et al. p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma. *The Journal of Urology.* 2005; 173: 725-8.
132. Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Langner C. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology.* 2004; 63(4): 651-5.
133. Mombini H, Givi M, Rashidi I. Relationship Between Expression of p53 Protein and Tumor Subtype and Grade in Renal Cell Carcinoma. *Urol J* 2006; 3: 79-81
134. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994; 7: 85-90.
135. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999; 399: 271-5.
136. Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 802-811.
137. Matthew H. T. Bui, David Seligson, Ken-ryu Han, ve ark. Carbonic Anhydrase IX Is an Independent Predictor of Survival in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma: Implications for Prognosis and Therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 802-11.
138. Luu VD, Boysen G, Struckmann K, Casagrande S, von Teichman A, Wild PJ, Sulser T, Schraml P, Moch H. Loss of VHL and hypoxia provokes PAX2 up-

regulation in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(10): 3297-304.

139. Ozcan A, Zhai J, Hamilton C, Shen SS, Ro JY, Krishnan B, Truong LD. PAX-2 in the diagnosis of primary renal tumors: immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma marker antigen and kidney-specific cadherin. *Am J Clin Pathol.* 2009 Mar; 131(3): 393-404.

140. Kim JM, Song PH, Kim HT, Park TC. The Prognostic Factors for Patients with pT1a Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urol* 2010; 51: 233-8

141. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In: Rosai J, Sobin LH, editor. *Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures.* AFIP; 1994;1-11.

142. Skinner DG, Calvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-77.

143. Dahinden C, Ingold B, Wild P et al. Mining Tissue Microarray Data to Uncover Combinations of Biomarker Expression Patterns that Improve Intermediate Staging and Grading of Clear Cell Renal Cell Cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 88-98.

144. Lieber MM, Tomera FM, Taylor WF, Farrow GM. Renal adenocarcinoma in young adults: survival and variables affecting prognosis. *J Urol* 1991; 125: 164.

145. Fuselier HA, Jr Guice SL, Brannan W, Ochsner MG, Sangisetty KV, Beckman EN, Barnes CA. Renal cell carcinoma: the Ochsner Medical Institution experience(1945-1978). *J. Urol* 1983; 130: 445.

146. Kennedy WG, Thomas FH, Jane H, Paula RLS. Prognostic significance of nuclear sizing in renal cell carcinoma. *Urology* 1984; 24: 122.

147. Vincenzo Ficarra, Rita Righetti, Stefania Pilloni, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 674 cases. *Eur Urol* 2002; 41: 190-8.

148. Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. Well differentiated (grade 1) clear cell renal carcinoma. *J Urol* 1983; 129: 933-7.

149. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol.* 2005 Oct; 48(4): 593-600.
150. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma: prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988; 61: 1639-51.
151. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HS, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants (Abstract). *J Pathol* 1988; 155(4): 277-87.
152. Nadasdy T, Bone BL, Silva FG. Adult renal diseases. *Diagnostic Surgical Pathology*'da Ed: Sternberg SS. Second Edition. NewYork, Raven Pres 1994; 1711-27.
153. Cajulis RS, Katz R.L., Dekmezian R, Ri-Naggar A, Ro JY. Fine needle aspiration biopsy of renal cell carcinoma. *Acta Cytologica* 1992; 37: 367-72.
154. Holland JM. Cancer of the kidney-natural history and staging. *Cancer* 1973; 97-104.
155. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 516-26.
156. Yokogi H. Flow cytometric quantitation of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 819-26.
157. Denis Bretheau, Eric Lechevallier, Marc de Fromont, Marie-Christine Sault, Marius Rampal, Christian Coulange. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*, 1995; 76: 12.
158. Klöppel G, Knöfel WT, Baisch H, Otto U. Prognosis of renal cell carcinoma related to nuclear grade, DNA content and Robson stage. *Eur Urol.* 1986; 12(6): 426-31.
159. Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumours, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int* 2000; 86: 199-202.

160. C. Giberti, F. Oneto, G. Martorana, S. Rovida. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997; 31: 40-8
161. Tobias Klatter, JinSoo Chung, John T. Leppert, John S. Lam. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 99: 821–4.
162. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6(7): 655-63.
163. Herve Lang, Veronique Lindner, Marc de Fromont, Vincent Molini. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the fuhrman grading system for renal cell carcinoma assessment of 241 patients with >15-year follow-up. *Cancer.* 2005; 103: 3.
164. Artacho-Perula E, Roldan-Villalobos R, Martinez-Cuevas JF. Value of volume weighted mean nucleus volume in grading and prognosis of renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47: 324-8
165. Montironi R, Santinelli A, Pomante R, Mazzucchelli R, Colanzi P, Filho AL, Scarpelli M. Morphometric index of adult renal cell carcinoma. Comparison with the Fuhrman grading system. *Virchows Arch.* 2000 Jul; 437(1): 82-9.
166. Gundersen HJG, Bagger P, Bendsten TF, Ewans Sm ve ark. The new stereology tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 857-81.
167. Crispen PL, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED. Predicting Disease Progression After Nephrectomy for Localized Renal Cell Carcinoma: The Utility of Prognostic Models and Molecular Biomarkers. *Cancer* 2008; 113: 450–60
168. Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Zavada J, Stanbridge EJ. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res.* 1997 Jul 15; 57(14): 2827-31.

10.TEŞEKKÜR:

Patoloji ihtisasım süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren, bana yol gösteren başta Patoloji A.B.D. Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Lema Tavlı olmak üzere bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Osman Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Hatice Toy ve Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen 'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. M. Cihat Avunduk'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince gösterdikleri yardım ve yakınlıkları için çok değerli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize teşekkürü borç bilirim.

Tezimin istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı A.B.D. Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. T. Kemal Şahin'e ve grafiklerimi hazırlamamda bana zaman ayırarak yardımcı olan asistan arkadaşım Dr. Deniz Karasoy'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan sevgili anne ve babama, gösterdikleri sabır ve fedakarlıklarından dolayı sevgili eşim ve canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zeliha Esin ÇELİK