

RENAL HÜCRELİ KARSİNOM VE HUMAN LÖKOSİT ANTİJEN İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS AND RENAL CELL CARCINOMA

ÇEKMEN A., AKKUŞ E., ÖNAL B., YILMAZ E., ÖZALP A.U., SOLOK V.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Birçok risk faktörü öne sürülmüş olmasına rağmen Renal Hücreli Karsinomların (RHK) etiyolojileri halen açık değildir. Özellikle yüksek evreli RHK immün sistemi Human Lökosit Antijenlerin (HLA) oluşumu veya sunumunda defektler oluşturarak etkileyebilir. HLA tümör ve vücut savunması arasındaki etkileşimde bütünleyici rol oynayabilir. Biz bu çalışmada HLA sistemi ile RHK arasındaki ilişkinin varlığını göstermeye çalıştık.

Çalışmamızda Terasaki' nin standart nükleofositositotoksitesite metodunu kullanarak Evre T1 ve T2 renal hücre karsinomu mevcut olan 20 hastanın HLA A, B, DR ve DQ antijenlerinin tiplerini 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Renal hücre karsinomlu hasta grubunda HLA-A23 (9) ve HLA-DQ7 (3) antijenleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.005$, $p=0.028$). HLA-A10, DQ1, DR10 ve B44 antijenleri ise kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (hepsinde $p=0.011$). Bulgularımız renal hücre karsinomlu hasta grubundaki antijenleri taşıyan kişilerin RHK için yüksek risk altında olduğunu, kontrol grubunda yüksek olarak bulunan doku antijenlerinin ise RHK'dan koruyucu özellikte olabileceğini düşündürdü.

İmmünoterapi uygulanan hastalarda dramatik bir regresyon olabilir ve tümör biyolojisinde rol oynadığı bilinen HLA ekspresyonu immünoterapötik ajanların etkilerini yönlendirebilir. Kanser hücreleri tarafından HLA ekspresyonunun değişmesi veya kaybolması durumunda immünojenik tanımlama ve yıkım engellenir. Gelecekte popülasyonumuzda yapılacak daha geniş çalışmalar bu bulguların gerçekliği konusunda daha aydınlatıcı olacaktır. HLA profillerinin gelecekte RHK açısından risk altındaki kişilerin saptanmasında ve hastaların prognozu ile tedavileri açısından değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, Human lökosit antijen (HLA), İmmünite

ABSTRACT

Despite of the fact that a lot of risk factors have been suggested on Renal Cell Carcinomas (RCC) their etiologies are still unclear. Especially, RCC in high stages may affect the immune system by causing defects during the formation or presentation of Human Leucocyte Antigens (HLA). HLA may play a complementary role in the activation between the tumor and the immune system. It was our aim to confirm the existence of the relation between the HLA system and RCC in this study.

By using the standard microlymphocytotoxicity method of Terasaki in our study, the HLA A, B, DR and DQ antigene types of 20 patients who had RCC in stages T1 and T2, were compared with the control group of 30 healthy people.

HLA-A23(9) and DQ7(3) antigens were significantly higher in our RCC patient group when it was compared with the control group statistically. ($p=0.005$, $p=0.028$; respectively). HLA-A10, DQ1, DR10 and B44 antigens were significantly higher in the control group than the patient group ($p=0.011$; for all).

The results revealed that the people, carrying the antigens which were detected in the patient group, were highly at the risk of RCC and the antigens which were highly detected in the control group, could be accepted as protective for RCC.

A dramatic regression may be observed with the patients who underwent immunotherapy and the effects of immunotherapeutic agents may be directed by the HLA expression, which is known to be playing a role in tumor biology. Immunologic description and destruction is avoided in case of change or disappearance of HLA expression by cancer cells. Further investigations, which will be performed in our population in the future will be more illuminating to confirm those results. We have thought that, HLA profiles may be evaluated to detect the people at risk of RCC, the prognosis of the patients and their treatment.

Key Words: Renal cell carcinoma (RCC), Human leucocyte antigens (HLA), Immunity

GİRİŞ

Renal hücreli karsinomlar, yetişkin kanserlerinin yaklaşık %3'ünden sorumludur ve primer malin renal tümörlerin %85'ini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde yapılmış çoğu çalışma renal hücreli karsinomların insidans ve mortalitesinin, özellikle 5. ve 6. dekatlarda dramatik olarak yükseldiğini göstermektedir¹. Bu kısmen ürologların gelişmiş tanısal yöntemleri ve ilerlemiş olanaklarından, kısmen de renal hücreli karsinomların insidansında gerçek bir yükselişin yansımından olabilir. Renal hücreli karsinom ile bağlantılı olduğu saptanan tek risk faktörü sigaranın dışında hiçbir hazırlayıcı ana etken henüz saptanmamıştır².

Renal hücreli karsinomlar için birçok olası risk faktörü ileri sürülmüştür. p53 gibi önemli hücre döngüsü kontrol genlerindeki bazı kalıtsal değişiklikler ve DNA'yı bozan kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanlar aday karsinojenler olarak değerlendirilir. Aynı zamanda genetik predispozisyonlar da önemlidir. Sitogenetik çalışmalar renal hücreli karsinomun hem sporadik hem de kalıtsal formlarının 3. kromozomdaki yapısal değişikliklerle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir³. Genetik analizlerde 3. kromozomun kısa kolunda DNA kaybı olduğu ve Von Hippel Lindau (VHL) supressör genin burada lokalize olduğu gösterilmiştir^{4,5}. Renal hücreli karsinomda izlenen kromozomal değişiklikler 3. kromozomun kısa kolu üzerindeki silinme ve translokasyonları içerir.

İmmün sistem ile yakından ilişkili olan ve oluşum mekanizması hala araştırılan bir konu olan tümörlerin gelişiminin ve tedavisinin HLA antijenleri ile ilişkisinin araştırılması da günümüzde sürdürülmektedir. Tümörlerin gelişiminden yayılmasına kadar her noktada HLA antijenlerinin önemi olduğu, bununla beraber tümörlerin de HLA oluşumu veya sunumunda etkili olduğu bilinmektedir. Beta2 mikroglobulin sentezi veya antijen sunumu ile ilgili "transporter"ların (antijenin olduğu yerden hücre yüzeyine getiren taşıma sistemi) yapılarında oluşan defektler örnek olarak verilebilir^{6,7}. HLA antijenlerinin görülme sıklığı ve hastalıklarla ilişkisi popülasyonlara göre farklılık göstermektedir^{8,9,10,11,12}. Bu durum HLA antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkinin her popülasyon için ayrı ayrı incelenmesinin

ve verilerin değerlendirilmesinin önemini de artırmaktadır.

Bu noktadan yola çıkarak biz de çalışmamızda RHK'ler ile HLA antijenleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırdık. Bu amaçla kliniğimize başvuran RHK'li hastaların kan örneklerinde HLA doku tipi tayinlerini yaparak HLA klas 1 A ve B, klas 2 DR ve DQ antijenlerinin görülme sıklığını inceledik. Bu hastalardaki HLA dağılımını belirledikten sonra sağlıklı organ vericisinden oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. HLA antijenlerinin renal hücreli karsinom oluşumunda ya da oluşumunun önlenmesinde görülme sıklığı açısından bir ilişkisinin olup olmadığını ve ayrıca HLA antijenlerinin tümörün evresi, grade'i ve çapı arasında bir ilişkisinin olup olmadığını değerlendirdik. HLA ve renal hücreli karsinom ilişkisi hakkındaki bugünkü geçerli literatürün azlığı bizi başlangıç sonuçlarımızı paylaşma konusunda cesaretlendirdi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda biri renal hücreli karsinom diğeri tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere iki grup bulunmaktadır. Renal hücreli karsinomlar ile HLA arasındaki ilişki, 2000-2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji departmanına başvuran renal hücreli karsinomlu 20 hastada ve sağlıklı organ vericisi olan 30 bireyde araştırıldı. Ortalama yaşı 60.85 ± 1.15 olan hasta grubumuzun 7'si (% 35) kadın ve 13'ü (%65) erkekti. 10'u (%33.3) kadın ve 20'si (%66.6) erkek olan sağlıklı organ vericisinden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 47.54 ± 12.85 idi.

Bu amaçla hastalara genel sorgulama, fizik muayene, üriner sistem ultrasonografi, intravenöz piyelografi, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi, idrar sitolojisi, HLA tayini yapıldı. Kan örnekleri, transfüzyon ile oluşabilecek HLA profil değişikliklerinden sakınmak için radikal nefrektomi yapılmadan önce alındı.

HLA tiplemesi standart mikrolenfositotoksitesite metodu kullanılarak her bir spesifikiteyi içeren ticari plakalarla (ONELAMDA-USA) çalışıldı¹³. Mikrolenfositotoksitesite yöntemi ile HLA doku tipi tayini, kolay uygulanabilen, güvenilir sonuçlar

veren, çok fazla sayıda araç gerektirmeyen, birkaç saatte sonuca ulaşılabilen bir yöntemdir¹³.

Tümör boyutu olarak patolojik spesimende ki en uzun çap kabul edildi. Evre ve bütün vakaların patolojik sınıflandırılması 1997 TNM sisteminde göre yapıldı¹⁴. Histopatolojik derecelendirme için Fuhrman sistemi kullanıldı¹⁵.

İstatistiksel analiz Windows bilgisayar programında SPSS kullanılarak yapıldı. HLA tiplerini içeren önemli herhangi istatistiksel farklılıkları bulmak için hasta ve kontrol gruplarına Chi-square testi ve Fisher exact testi uygulandı. Düzeltilmiş p değerlerini elde etmek için sonuçlar 77 ile çarpıldı (test edilen toplam HLA alt tipi sayısı). İkinci basamakta istatistiksel olarak HLA alt tipi farklılıklarını tespit için ($a^+ \times b^- / a^- \times b^+$) formülü kullanılarak odds ratio (OR) hesaplandı.

(a^+ : spesifik HLA tipi olan hasta yüzdesi)

(a^- : spesifik HLA tipi olmayan hasta yüzdesi)

(b^+ : spesifik HLA tipi olan kontrol yüzdesi)

(b^- : spesifik HLA tipi olmayan kontrol yüzdesi)

BULGULAR

RHK olgularımızın 8'i (%40) evreT1, 12'si (%60) evreT2 olup hiçbir olguda metastaz saptanmamıştır. Sekiz hasta grade 2, 12 hasta da grade 3 olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak tüm hastaların berrak hücreli tümörler olduğu görüldü (Tablo 1).

		Hasta grubu	Kontrol grubu
Sayı		20	30
Ortalama yaş (yıl)		60,85±1,15	47,54±12,85
Cinsiyet	Kadın	7	10
	Erkek	13	20
Evre	T1	8	
	T2	12	
Grade	1	-	
	2	8	
	3	12	
Patoloji			
Berrak hücreli		20	

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları özellikleri

HLA doku tipi tayini sonuçlarına göre HLA-A23 (9) ve HLA-DQ7 (3) antijenlerinin RHK grubunda kontrol grubuna göre artışları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; p=

0.005, p=0.028). HLA-B44 (12), HLA-DR10, HLA-A10 ve HLA-DQ1 antijenleri ise sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda, RHK grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (hepsinde p= 0.011) (Tablo 2.). Bazı HLA alt tipleri ne hastalarda ne de kontrol grubunda bulunabildi.

Hasta ve kontrol gruplarımız arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktur (p>0.05). Risk faktörlerinden olan sigara kullanımı hasta grubunda % 53.3 (12 olgu) iken kontrol grubunda %35 (10 olgu) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). OR sırasıyla HLA-A23 içeren allel için 15.61 ve HLA-DQ7 içeren allel için 3.71 olarak hesaplandı.

HLA-A23 (9), HLA-B22 ve HLA-DR15 (2) antijenleri evre T1 de diğer evrelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; p=0.005, p=0.017 ve p= 0.0497). HLA DR4 antijeni grade 3 de ve HLA DR8 antijeni ise grade 2 de diğer grade'lere göre anlamlıdır (sırasıyla; p=0.038, p=0.0365).

1997 TNM sınıflaması göz önüne alınarak yapılan çalışmada RHK grubunda HLA antijenleri ile tümörlerin çapları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır(p>0.05).

TARTIŞMA

Landsteiner, 1931 yılında kan transfüzyonu ile organ transplantasyonu arasındaki paralelliği işaret ederek kan gruplarında olduğu gibi, dokuların da benzer bir özelliği olması gerektiğini belirtmiştir¹⁶. Belirli hastalıklar özellikle hastalığa ait HLA alleli taşıyan bireylerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Renal hücreli karsinomlar göz önüne alındığında, HLA ve Major histokompatibilite (MHC) ile ilişkisi anahtar kelimeler olarak verildiğinde literatür taramasında sınırlı sayıda yayın bulduk.

HLA ile tümörler ve dolayısıyla RHK'ler ile arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yetmişli yıllarda başlamış olup günümüzde de sürmektedir^{6,7,17,18}. Bu çalışmalarda HLA antijenleri ile RHK arasında pozitif yönde ya da hastalığın önlenmesi açısından bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. HLA antijenlerinin tümörün evresine, grade'ine, prognozuna, tedaviye verdiği yanıt ve survisine göre her popülasyon için farklılık gösterdiği bilinmektedir^{6,7}. Bu açıdan aynı hasta-

HLA TİP	KONTROL (%)	HASTA (%)	p değeri*	HLA TİP	KONTROL (%)	HASTA (%)	p değeri*
A1	18,47	20		B41	1,08	-	
A2	44,02	56		B44(12)	11,95	2	p=0.011
A3	24,45	22		B49		22	
A10	8,15	4	p=0.011	B50(21)	1,08	-	
A11	15,21	-		B51(5)	26,63	34	
A13	-	6		B52(5)	0,54	-	
A19(32)	0,54	-		B53	0,54	-	
A19	12,50	6		B55(22)		6	
A23(9)	4,34	34	p=0.005	B57(17)	0,54	6	
A24(9)	17,39	12		B60(40)	5,97	10	
A25(10)	5,43	6		B62(15)	2,71	6	
A28	0,56	-		B63(15)	0,54	-	
A29(19)	3,26	6		B65(14)	0,54	-	
A29	-	-		B67	3,26	-	
A30(19)	5,43	10		DR1	9,78	-	
A31	1,08	-		DR2	1,08	-	
A31(19)	1,08	-		DR3	3,8	-	
A32	0,54	-		DR4	14,67	22	
A32(19)	2,17	6		DR5	3,8	-	
A33(19)	1,08	-		DR7	5,43	6	
A68(28)	1,08	6		DR8	15,76	6	
B5	5,43	-		DR9	7,06	6	
B7	11,95	-		DR10	14,13	2	p=0.011
B8	15,76	22		DR11(5)	41,39	54	
B12(44)	0,54	-		DR12(5)	7,06	-	
B12	1,08	-		DR13(6)	12,50	10	
B13	7,60	6		DR14(6)	15,21	12	
B14	5,97	6		DR15(2)	28,80	22	
B15	2,17	-		DR18(3)	16,30	10	
B16	5,43	-		DQ1	18,69	2	p=0.011
B17	11,41	-		DQ2	1,63	-	
B18	5,97	10		DQ3	5,43	-	
B21	4,89	-		DQ4	47,82	78	
B22	7,60	12		DQ5	2,17	-	
B27	9,78	-		DQ6(1)	32,06	50	
B35	28,26	28		DQ7	3,26	-	
B37	7,6	12		DQ7(3)	4,60	62	p=0.028
B38(16)	2,71	-					
B40	1,08	-					

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarındaki HLA alellerinin yüzde oranları* İstatistiksel olarak anlamlı olanların p değerleri verilmiştir. Boş bırakılanlar istatistiksel açıdan anlamsızdır (p>0.05).

lık için farklı popülasyonlarda HLA çalışmaları yapılmasının önemi ortadadır.

Diğer popülasyonlarda yapılan çalışmalar ile sonuçlarımız arasındaki farklılık bir kez daha her popülasyon için aynı hastalık açısından HLA değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Tümör hücrelerinin yüzeyindeki bu molekülün antijen ekspresyonundaki kantitatif ve kalitatif değişiklikler antitümöral immün cevapta önemlidir.

Brasanac 1999 yılında RHK ile HLA ilişkisini araştırmıştır^{6,7}. Bu çalışmada HLA klas 1 ekspresyonunun renal hücreli karsinomlu hastaların hücrelerinde azaldığını ve klas 1'in ekspresyonunun düşük olduğu tümörlerde hücresel antitümöral immün cevabın bozulması ile tümörün agresif geliştiğini bildirmiştir⁶. Yugoslavya'da yapılan bu çalışmada klas 1 ekspresyon yetersizliği ile evre T3 ve T4 arasında güçlü bir ilişki var iken çalışmamızda HLA-A23 (9) ve B22 antijenleri evre T1'de anlamlı olarak bulundu. Bu, klas 1 antijenlerinin varlığında tümörün evre T1'e ulaşabildiğini gösteriyor. "p" değeri düzeltildikten sonra değerini kaybetmiş olsa da hastalarımızda gözlemlediğimiz HLA-A23 (9) sıklığının yüksekliği daha önce yayınlanmamıştı.

Brasanac'ın çalışmasında Grade derecesi ile klas 1 antijenlerinin ekspresyonlarının azalması arasında saptanan istatistiksel ilişki klas 2 antijenlerinin ekspresyonunun azalmasında yok iken, çalışmamızda grade 2 ve 3'de HLA-DR8 ve DR4'in görülme sıklığındaki artış dikkat çekicidir⁷. Brasanac'a göre klas 1 ekspresyonun eksikliği ile tümör çapındaki artış arasındaki istatistiksel ilişki araştırmamızda saptanmamıştır.

2000'de Kojima ve arkadaşları, renal hücre karsinomlarının HLA klas 2 antijenleri ile olan ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmada klas 2 antijenlerinin alt grupları da incelenmeye alınmıştır. Çalışma sonucunda RHK'li hastalarda HLA-DR4 ve DR12 alt gruplarının ekspresyonunun kontrol grubuna göre artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹⁹.

Çalışmamızda RHK ile klas 1 ve klas 2 antijenlerinin ilişkili olduğu sonucuna vardık. Bulmuş olduğumuz bu sonuç Brasanac'ın ve kısmen Kojima'nın çalışmaları ile uyumludur. Ancak klas 2'nin alt gruplarına bakıldığında çalışma-

mızdaki antijenler Kojima'nın alt gruplarından farklıdır. Kojima ve arkadaşlarının Japon popülasyonunda renal hücreli karsinomlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu HLA profilini karşılaştırdığında hasta grubunda HLA-DR4 ve DR12 antijenlerinin yüksek sıklıkta görüldüğünü ve hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündüklerini bildirmişlerdir¹⁹. Bu çalışmalarda Kojima ve arkadaşlarının yaptıklarında elde edilen sonuçlar ile bizim sonuçlarımızı karşılaştırıldığında HLA-DQ7 (3) antijenlerinin rastlanma sıklığı açısından farklılık, bu antijenin klas 2 grubuna ait olması açısından da benzerlik olduğu görülmüştür.

Sonuçlarımızın Türk insanına ait olması popülasyon bazındaki diğer çalışmaların sonuçları ile farklılık göstermesi açısından dikkat çekicidir. Bu farklılıklarda HLA antijenlerinin popülasyonlara göre rastlanma sıklığının da farklı olduğu göz önüne alınırsa her popülasyon için hastalıklarla HLA ilişkisinin ayrı ayrı incelenmesinin önemi ortaya çıkacaktır. Brasanac, HLA-DR, DQ ve DP'nin renal hücreli karsinomu ile ilişkisi olduğunu, klas2 antijenlerinin varlığını, fakat kötü eksprese edildiğini belirtmiştir⁷. Biz çalışmamızda, HLA A23 (9) ve DQ7 (3) allelinin yükseleceğini bulduk ve bu DQ antijenleri açısından Brasanac'ın sonuçları ile kesişiyordu. Burada da görüldüğü gibi RHK'da HLA antijenleriyle hastalık ilişkisi popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları daha önce literatürde yayınlanan verileri desteklemekte ve doğrulamaktadır^{6,7,19}. Literatür araştırmamızda HLA sistemi ve renal hücreli karsinomlar arasındaki ilişki ile ilgili hiçbir mekanizma tarif edilmemiştir. Bununla beraber renal hücre karsinomlu hastalarda özellikle hücresel immünitadaki bozulmuş immün fonksiyon 1970 ve 1980'lerdeki çalışmalarda birçok kez tarif edilmiştir. T hücreli lenfopeni, özellikle T-helper hücreli ve T hücrelerinin immünogenetik uyarıya bozulmuş çoğalması tarif edilmiştir²⁰.

Yukarıda tanımlanan mekanizmalar renal hücreli karsinomun immün sistemle değişik yollarla etkileşimde olduğunu gösterir. Tümör hücreleri yüzeyindeki MHC'nin azalmasının neoplastik hücreleri immün sistemden saklayabileceği ileri sürülmüştür²⁰. Bu nedenle tümör hücreleri ve HLA molekülleri arasındaki ilişkiye odaklan-

miş tümör aşılması gibi çalışmalar verimli olabilir²¹.

HLA sistemi ve immünite arasındaki ilişki sayesinde, HLA alt tipleri ve renal hücreli karsinom arasındaki ilişkiyi belirlemek tümör ve immün sistem arasındaki etkileşimi önceden belirlememize yardımcı olarak tedaviyi yönlendirebilir^{22,23,24}.

Renal hücreli kanserlerde tümör antijenlerine karşı HLA klas 1 temelli, özellikle HLA-A2 restriktif immün cevabı uyaran bir aşı oluşturmayı planlayan çalışmalar bildirilmiştir^{23,24}.

Çalışmalarda vücudun immün direncini uyararak ve artırmak amacına yönelik, tümör antijenleri ile MHC molekülleri arasındaki affiniteyi yükseltici tümör aşıları üzerinde durulmaktadır²¹. Birçok ürogenital kanser tipinde aktif spesifik immünoterapi denenmiştir. En olumlu yanıtlar metastatik renal hücreli karsinomlarda alınmıştır^{23,24}.

Her gruptaki vaka sayısı kesin hükümler için yeterli değildir. Bununla beraber her gruptaki değişik patolojik evreli renal hücreli karsinomlar üzerinde yapılan benzer çalışmalar ve olgu sayıları arttıkça HLA sistemi ile ilişkisine ve her gruptaki sağkalım oranına odaklanmak mümkün olacaktır..

KAYNAKLAR

- 1- **Pagannini Hill A, Ross RK, Henderson BE:** Epidemiology of renal cancer. In: Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer, 150:935-940, 1991
- 2- **La Vecchia C, et al:** Smoking and renal cell carcinoma. Cancer Res, 50: 5231, 1990
- 3- **Meloni AM, Bride J, Sandberg AA:** Reviews on chromosome studies in urologic tumors. I. Renal Tumors. J Urology, 148:253, 1992.
- 4- **Latif F, Tory K, Gnarr J, et al:** Identification of the von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. Science. 260: 1317-1320, 1993.
- 5- **Van Den Berg E, Van Der Hout AH, Osterhuis JW:** Cytogenetic analysis of epithelial renal cell tumors relationship with a new histopathological classification. Int J. Cancer. 223-227, 1993.
- 6- **Brasanac D, Muller CA, Muller GA, Hadzi Dzokic J, Markovic Lipkovski J:** HLA class I antigens expression in renal cell carcinoma: Histopathological and clinical correlation: J Exp Clinical Cancer Res. Dec 18(4)505-10, 1999.

- 7- **Brasanac D, Müller CA, Müller GA, Hadzi Dzokic J, Lipkovski M:** Immunohistochemical analysis of HLA class2 antigens and tumor infiltrating mononuclear cells in renal cell carcinoma correlation with clinical and histopathological data. Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Yugoslavia. (<http://www.query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&listuids=10613593&dopt=Abstract>)
- 8- **Seashore RM, Wappner SR:** Endocrine system: Genetics in primary care and clinical medicine, Appleton-Lange USA, pp. 153-169, 1999
- 9- **Carpender CB, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Kasper DL:** The Major histocompatibility gene complex in: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition. Volume2. New York, Mc Graw-Hill, pp.1777-1783, 1998
- 10- **Faghiri Z, Tabei SZ, Taheri F:** Study of the association of immunodominance among epitopes with low affinity for MHC. Immunology Today, 17 (2): 80-85, 1995
- 11- **Wilson GA, Duff WG:** Genetic traits in common disease. British Medical Journal, 310:1482-1483, 1992
- 12- **Feltkamp TEW, Khan MA, Lopez de Castro AJ:** The pathogenetic role of HLA-27. Immunology Today, 17(1):5-6, 1989
- 13- **Terasaki PT, Mc Clelland JD:** Mikrodrollet essay of human serum cytotoxins. Nature 204:998-1000, 1964
- 14- **Bostwick DG, Eble JN:** Uropathology, Surgical Craft: Bladder Neck Reconstruction in Children. The Urologic Clinics of North America 26-3: 627-635, 1999.
- 15- **Fuhrman SA, Lasky LC and Limas C:** Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Amer. J. Surg. Path., 6: 655, 1982.
- 16- **Abbas KA, Lichtman HA, Pober SJ:** Cellular and molecular immunology, 2nd edition USA, WB Saunders Co.35, 1994.
- 17- **Yılmaz E:** Monoklonal HLA Klas-I doku tipi plakalarının babalık tayinlerinde kullanılabiliğinin araştırılması ve diğer konvansiyonel sistemlerle karşılaştırılması, Doktora Tezi, 1996
- 18- **George JTA, Ritter AM, Leader IR:** Disease susceptibility, transplantation and the MHC. Immunology Today, 16(5): 209 – 211, 1995
- 19- **Kojima Y, Takahara S, Nonomura N, Sada M, Tsuji T, Hatori M, Fujioka H, Kuroda H:** HLA-DRB genotypes in Japanese patients with renal cell carcinoma. Oncology 59(1):57-62, 2000
- 20- **George JTA, Ritter AM, Leader IR:** Disease susceptibility transplantation and the MHC: Immunology Today, Feb 16(5) 209-211, 2000

- 21- **Fairchild JP, Wraith CD:** Lowering the tone: Mechanism of immunodominance among epitopes with low affinity for MHC. Immunology Today, April 17(2)80-85, 2000
- 22- **Algarra I, Cabrera T, Garrido F:** The HLA crossroad in tumor immunology. Hum Immunol, Jan 61:1,65-73, 2000
- 23- **Pohla H, Frankberger B, Stadlbauer B, Oberneden R, Hofstetter A, Willimsky G, Pezutto A:** Allogeneic vaccination for renal cell carcinoma: Development and monitoring Bone Marrow Transplant, May 26 Suppl 2:83-7, 2000
- 24- **Kugler A, Stubler G, Walden P, Zoller G, Brossart P, Trelzer U:** Regression of metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. Nat Med., March 6: 3, 332-6, 2000.