

BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE SINIFLAMA, SİTOGENETİK VE PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

CLASSIFICATION, CYTOGENETICS AND PATHOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS IN RENAL CELL CARCINOMA

Kutsal YÖRÜKOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Introduction: There has been much interest in the morphologic subtypes of adult renal epithelial neoplasia in the last years. Knowledge of the specific morphologic and cytogenetic characteristics has led to the integration of this information into the classification systems. Renal cell carcinomas are classified as clear cell (conventional), papillary, chromophobe, and unclassified subtypes, and collecting duct carcinoma in the recent World Health Organization 2004 classification system. Genetic changes in the development of each of these histologic subtypes are generally unique to each tumor type, and may be useful for molecular diagnosis of renal primary or metastatic tumors.

A prognostic marker ideally should have high specificity, sensitivity, and reproducibility, well supported in the literature, and used regularly to manage patients. They should be clinically relevant and have an independent prognostic significance. In this regard, the pathologic prognostic markers in renal cell carcinomas are pathological stage, grade, and histopathologic type. Besides these parameters, a wide variety of anatomic, microscopic, cytogenetic, and molecular markers have been evaluated and given promising information. But, these data have not been fully proven and supported by clinicopathologic studies.

Identification of genetic anomalies may lead to more accurate diagnosis in renal tumors and the corporation of this data a decision tree structured from clinical, anatomic, pathologic criteria, and molecular marker expression may help to better prognostic evaluation and planning therapy, individually.

Key words: Cytology, genetic, prognostic factors, renal cell carcinoma

ÖZET

Son yıllarda erişkin böbrek tümörlerinin alt türleri üzerinde yoğun olarak çalışılmıştır. Bu tümörlerin morfolojik ve sitogenetik özelliklerinin saptanması, bu bilgilerin sınıflamada da kullanılmasını sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflamasında böbrek hücreli kanserler, berrak hücreli (konvansiyonel), papiller, kromofob ve sınıflandırılmayan alt türleri ile toplayıcı duktus kanseri olarak sınıflandırılmıştır. Bu tümörlerin hepsindeki genetik değişiklikler türe özgüdür ve primer veya metastatik böbrek tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilirler.

Bir prognostik belirleyici, ideal şartlarda özgün, duyarlı ve tekrarlanabilir olmalı, literatürle iyi desteklenmiş ve hasta takip ve tedavisinde kullanılır olmalıdır. Klinik anlam ifade etmeli ve bağımsız prognostik önemi olmalıdır. Bu şekilde bakıldığında, böbrek hücreli kanserlerde en önemli prognostik faktörler, patolojik evre, derece ve histopatolojik tür olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların dışında, birçok anatomik, mikroskopik, sitogenetik ve moleküler belirleyiciler çalışılmıştır ve ileride kullanılır hale gelebilirler. Ancak şu anda yeterli klinikopatolojik çalışma ile değerleri kanıtlanmış değildir. Böbrek tümörlerinde genetik bozuklukların saptanması doğru tanıyı sağlayacaktır. Yakın gelecekte bu verilerin klinik, anatomik, patolojik veriler ve moleküler belirleyici bulguları ile birleştirilmesi, daha iyi bir prognostik bilgiye ulaşılmasını ve daha iyi bir bireysel tedavi uygulanmasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Sitoloji, genetik, prognostik etmenler, böbrek hücreli kanser

GİRİŞ

Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı adına İzmir Sağlık Müdürlüğü bünyesinde çalışan Türkiye'nin ilk nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi KİDEM (Kanser İzlem ve Denetim Merkezi) verilerine göre böbrek kanserleri, ülkemizde tüm kanserlerin %1.8'ini oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık 190.000 yeni olguya tanı konmaktadır¹. Ülkemizde hem erkeklerde hem de kadınlarda 13.

sırada yer almaktadır. Böbrek tümörlerinde 1980'lerden itibaren bir artış gözlenmektedir. Ayrıca, 40 yaş ile birlikte artış göstermekte ve bu artış 75 yaşına kadar izlenmektedir. Afrika ve Asya ülkelerinde daha az izlenmektedir.

Böbrek hücreli kanserler (BHK) böbrek tubulus epitelinden gelişirler. Tanıda kullanılan görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, son yıllarda 10 yıllık yaşam oranı %65'ler düzeyine

çıkıştır². Böbrek hücreli kanserler, kemoterapi ve radyoterapiye dirençli oldukları için, nefrektomi tek etkili tedavidir³.

Etiyolojisinde sigara en önemli faktördür ve erkeklerde %39 olguda etkin olmaktadır. İçme suyuunda yer alan arseniğin riski artırdığı belirtilmektedir. Bunun dışında birçok çevresel kimyasal sorumlu tutulmuş ancak ispatlanmamıştır. Bunlar, asbest, kadmiyum, organik çözücüler, pestisidler ve mantar toksinleridir. Bazı östrojen muadillerinin hayvanlarda böbrek tümörlerine neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda aşırı şişmanlık ile ilişkisi de östrojen hormonları ile ilişkisini düşündürmektedir. Böbrek hücreli kanser riski BMI (*body mass index*) ile paralellik göstermektedir. Ayrıca böbrek hücreli kanser ile hipertansiyon arasında da bir ilişki saptanmıştır.

SINIFLAMA

Böbrek hücreli kanserler, morfolojik olarak sınıflandırılmışlar, çoğu neoplazi son birkaç de-kadda tanımlanmıştır. 1976'da onkositolar ayrı bir tür olarak yayınlanmış⁴, papiller böbrek hücreli kanserler yine aynı yıl ayrıntılı tanımlanmıştır⁵. Kromofob böbrek hücreli kanser, 1985'de Thoenes ve ark. tarafından tanımlanmıştır⁶. Toplayıcı duktus kanseri ise 1986'da yayınlanmıştır⁷. 1986'da Thoenes ve ark. tarafından böbrek hücreli kanserlerin sitomorfolojik tiplendirmesi yapılmıştır⁸. Metanefrik adenomlar ise daha sonra tanımlanmış ve geniş seriler son 10 yıl içerisinde yayınlanmıştır⁹. Daha önce ayrı bir tür olarak sınıflandırılan sarkomatoid BHK, tüm alt türlerde (berrak hücreli, papiller, kromofob BHK ve toplayıcı duktus kanseri) görülebildiği için artık ayrı bir tür olarak değil, bu türlerin bir dediferansiasyonu (anaplastik transformasyonu) olarak kabul edilmektedir.

Böbrek tümörlerinde somatik mutasyonlar ayrıntılı olarak araştırılmış ve günümüzde histopatolojinin yanında sınıflamada ana kriter haline gelmiştir. Ayrıca böbrek tümörleri, von Hippel-Lindau hastalığı (VHL) gibi birçok kalıtsal kanser sendromu zemininde de gelişebilmektedir. Moleküler sitogenetik tekniklerin böbrek hücreli tümörlerde uygulanmasıyla 4 alt tür saptanmış, bunlarda ki tipik genetik değişiklikler tanımlanmıştır. Bu bilgiler ışığında, 1997'de "Böbrek Hücreli Kanserlerde Tanı ve Prognoz" uzlaşma toplantısı yapılmış ve histolojik sınıflama moleküler sitogenetik özellik-

lere göre yeniden tanımlanmıştır^{10,11}. Bu sınıflama 2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kitapçığında da yer almıştır¹. Bu sınıflamada, yeni tanımlanan 2 alt tür de yer almıştır^{12,13}. Böbrek tümörlerinin 2004 WHO sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

Böbrek hücreli tümörler

Berrak hücreli böbrek hücreli kanser
Multiloküler kistik böbrek hücreli kanser
Papiller böbrek hücreli kanser
Kromofob böbrek hücreli kanser
Toplayıcı (Bellini) duktus kanseri
Böbrek medüller kanseri
Xp11 translokasyon kanserleri
Nöroblastoma eşlik eden kanser
Müsinöz tubuler ve içsi hücreli kanser
Sınıflandırılmayan böbrek hücreli kanser
Papiller adenom
Onkositom
Metanefrik tümörler (adenom, adenofibrom, stromal tümör)
Nefroblastik tümörler
Mezenkimal tümörler
Mikst mezenkimal epitelyal tümörler
Nöroendokrin tümörler
Lenfoid tümörler
Germ hücreli tümörler
Metastatik tümörler

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü, 2004 böbrek tümörleri sınıflaması¹.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde uyumu sağlamak için kriterler belirlenmiştir. 'American Joint Committee on Cancer' prognostik faktörlerin; 1- anlamlı olması, 2- bağımsız olması, 3- klinik olarak önemli ve tedaviyi yönlendirebilir olması gerektiğini belirtmiş, 'National Institute of Health' bu kriterlere 4- tekrarlanabilir, ucuz, klinik uyumu sağlanmış ve klinik uygulanabilir olmalı maddesini ilave etmiştir^{14,15}. 'College of American Pathologists' ise 1- literatürle iyi desteklenmiş ve/veya tedavide kullanılabilir, 2- biyolojik veya klinik geniş serilerde çalışılmış, ve 3- diğerleri olmak üzere 3 grupta toplamıştır¹⁶.

Böbrek hücreli kanserlerde hasta ile ilişkili prognostik faktörler; belirti olması, düşük performans durumu, sedimentasyon, CRP, kilo kaybı, kansızlık, hiperkalsemi, alkalen fosfataz yüksekliği ve serum ferritin düzeyidir. Tümör ile ilişkili prognostik faktörler; histolojik tip, tümör çapı, evre, cerrahi sınırlar, nükleer derece, lenfovasküler invazyon, metastaz, proliferasyon belirleyicileri, p53 v.b. olarak özetlenebilir. Bu prognostik faktörlerin CAP kriterlerine göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir¹⁷. BHK’lerin moleküler genetik özelliklerinin ayrıntılarıyla öğrenilmesi, bireysel hasta prognozunun belirlenmesi ve yeni tedavi yöntemleri bulunması yönünde umut vermektedir.

CAP I	Hasta ile ilişkili	Semptomatik tümör
		Düşük performans durumu
		Sedimentasyon
		CRP
		Kilo kaybı
		Alkalen fosfataz
		Hiperkalsemi
	Tümör ile ilişkili	Evre
		Derece
		Histolojik tip
		Sarkomatoid yapı
		Cerrahi sınır
		Metastaz (sayısı, rezektabilite, lokalizasyon)
	CAP II	Toplayıcı duktus karsinomu
		Nükleer morfolometri
		Anöploidi
		Ki-67 indeksi
		AgNOR
CAP III		P53
		Bcl-2
		Büyüme faktörleri
		Adezyon molekülleri
		Anjiogenez
		Sitokinler
		Sitogenetik
		Diğerleri

Tablo 2. Böbrek hücreli kanserlerde prognostik faktörler¹⁷.

Evre: En yaygın kullanılan sistem olan TNM evrelendirmesi, hastalığın anatomik yaygınlığına dayanır¹⁸. Böbreğe sınırlı tümörlerde prognoz daha iyidir¹⁹. 5 yıllık yaşam oranları Evre I, II, III ve IV için %91, %74, %67 ve %32’dir²⁰.

Tümör çapı TNM evrelemesinde önemli bir kriter olmakla birlikte sınır değeri konusunda çelişkili sonuçlar yer almaktadır. TNM 1997 evrelemesinde, tümörler 2.5 cm ve 7 cm olarak gruplandırılmıştı. Bu sınırlar, 2002 TNM evrelemesinde 4 cm ve 7 cm olarak yer almış ve 4 cm altındaki tümörlere nefron koruyucu cerrahi uygulanabileceği belirtilmiştir²¹. Ancak, çap konusunda literatürde farklı boyutlar vardır ve nefron koruyucu cerrahinin 4 cm’den büyük tümörlere de uygulanabileceği belirtilmektedir²².

TNM 2002 evrelemesinde T3a içerisinde hem adrenal metastazı yapan tümörler, hem de perinefrik veya böbrek sinüs yağ dokusuna invaze tümörler birlikte yer almıştır. Ancak, adrenal metastazlı olguların, diğer T3a evresindeki olgulara göre prognozlarının daha kötü olduğu, buna karşılık T4 olgulardan farklı olmadığı bildirilmektedir²³.

TNM 2002 evrelemesinde, 1997 evrelemesinden farklı olarak böbrek sinüs invazyonu T3a olarak yer almıştır. böbrek sinüs ve böbrek sinüs ven invazyonunun BHK’lerde ana invazyon yolu olduğu ve 1997 evrelemesinde T1 veya T2 olarak yer alan olguların %28’inde böbrek sinüs invazyonu olduğu ve 2002 evrelemesinde T3a olarak rapor edilmesi gerektiği belirtilmiştir²⁴. Ancak, bu grupta yer alan olguların prognozu konusunda çalışmalara gerek vardır.

Histolojik Derece: BHK’ler için de birçok derecelendirme yöntemi tanımlanmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılan Fuhrman derecelendirmesidir²⁵ ve çekirdek ve nükleolus özelliklerine dayalıdır, hücresel veya yapısal atipiyi kullanmaz. Literatürde yer alan sistemlerin derece geçişlerindeki sınır noktaları farklıdır. Derecenin belirlemesi gereken gruplar; 1) cerrahi tedavi sonrası hastalıksız olanlar, 2) metastazı olanlar, 3) arada kalanlardır. Histolojisi farklı tümörlerin beraber değerlendirilmesi, derecelendirmedeki bir başka sıkıntıdır. Dokü tespitinin merkezler arasında farklı olması da tespit yetersizliğinde nükleollerin kaybolması, kromatinin kabalaşması, hiperkromazinin azalması gibi nedenlerle, hatalara ve uyumsuzluklara neden olmaktadır. Bu arada, tümörün farklı bölgelerinden

en kötü dereceye sahip olan yerin derecelendirilmesi konusu da açık değildir. En kötüden kasıt özel bir alan mı, belli bir yüzdeyi içermeli mi gibi sorular yanıt beklemektedir. Tüm bu sıkıntılara rağmen, önerilmiş olan tüm derecelendirme sistemleri prognostik bilgi vermektedir. Derece, metastaz ve lokal nüks, patolojik evre ve en önemlisi yaşam süresi ile ilişkilidir²⁶⁻³⁰. Aynı evredeki olgular değerlendirildiğinde de histolojik derece, olguları prognostik gruplara ayırabilmektedir^{20,31}.

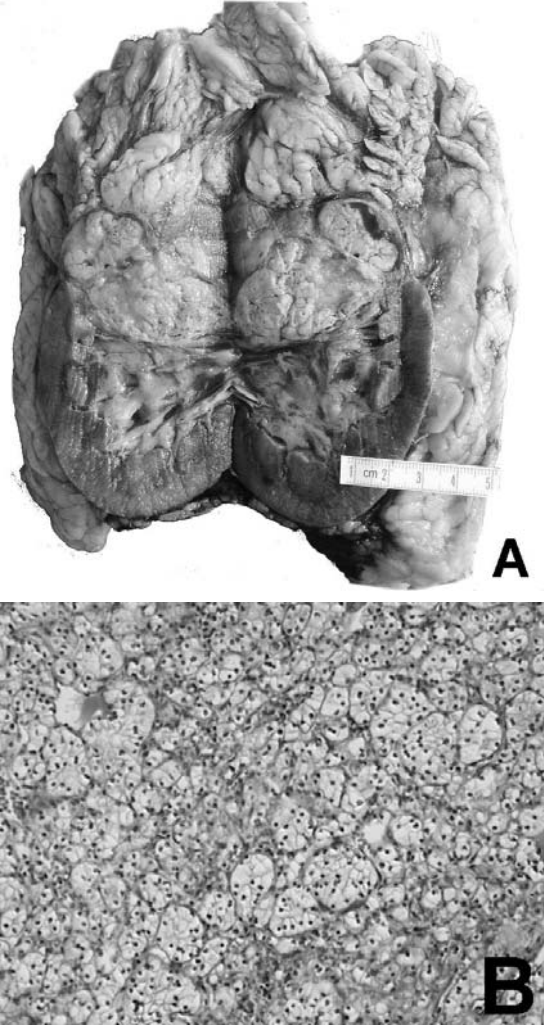
Histolojik Tür: Histolojik türlerin prognostik farklılığı gösterilmiştir³¹. En kötü prognozlu tür, sınıflandırılmayan (andiferansiye) BHK olmak üzere sonra sırasıyla berrak hücreli, papiller ve kromofob BHK gelmektedir^{31,32}. Toplayıcı duktus kanseri (Bellini duktus kanseri) ise daha agresif seyir göstermektedir³³. Sarkomatoid varyant, artık ayrı bir tür olarak kabul edilmemekle birlikte, daha yüksek dereceli bir tümör anlamına gelmekte ve kötü prognostik gidişe işaret etmektedir³².

Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Kanser:

Berrak hücreli BHK'lerde neoplastik hücreler berrak veya eozinofilik sitoplazmalıdır (Resim 1). Eozinofilik sitoplazmalı olanlar için "Granüler Hücreli BHK" terimi kullanılmıştır. Ancak, eozinofilik sitoplazmalı hücreler diğer türlerde de gözlenebildiği için bugün bu terminoloji kullanılmamaktadır³⁴. Olguların yaklaşık yarısı erken evrede saptanmaktadır (Evre 1-2). Perirenal veya sinüs yağ invazyonu ve böbrek veni invazyonu yarıya yakın olguda görülür. En sık sinüs yağ invazyonu izlenir ve dikkatlice aranması gerekir³⁴. Daha çok vena cava yoluyla akciğerlere yayılım gösterir. Bunun dışında lenfatik yayılım veya retrograd emboli şeklinde vertebralara yayılım gösterebilir. Berrak hücreli BHK de alışılmadık yerlere ve geç metastazlar sıktır. Prognozda en önemli faktörler evre ve derecedir.

Berrak hücreli BHK'ler, VHL hastalığının tipik bir bulgusudur ancak başka ailesel BHK sendromlarında da gelişebilir. Çoğu BHK'ler ise VHL hastalığı ile ilişkili değildir ve bu sporadik olguların hemen tamamında 3p delesyonu saptanır³⁵. Mikroskobik boyuttaki berrak hücreli BHK'lerde bile 3p delesyonu gözlenmiştir. Bu nedenle, boyut ne olursa olsun, tümör berrak hücrelerden oluşuyorsa BHK tanısı konmalıdır (Papiller BHK bölümüne bakınız). Olguların yarıya yakın bölümünde VHL gen mutasyonu³⁶, %20'sinde DNA

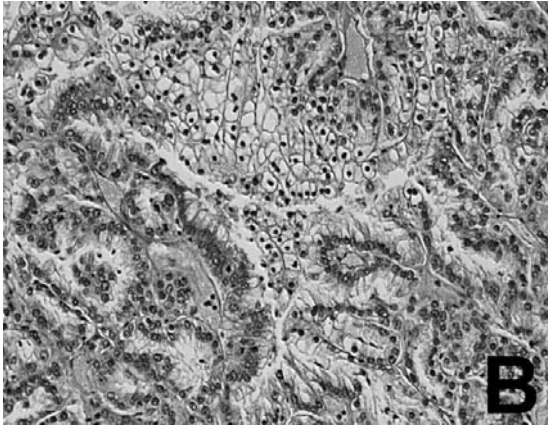
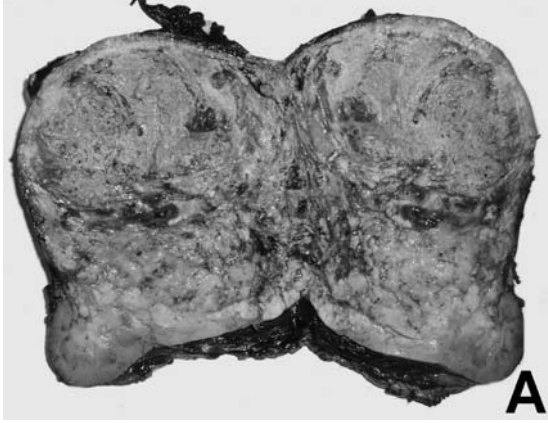
metilasyonu³⁷ gözlenir. VHL proteini hipoksiyle uyarılabilen faktörü negatif yönde düzenler ve bu faktör hücre proliferasyonu, neovaskularizasyon ve ekstrasellüler matriks oluşumunda görevlidir. Bunların dışında 9p ve 14q kromozom kaybı izlenebilir. Kromozom 9p kaybının kötü prognoz³⁸, 14q kaybının hem kötü prognoz, hem de ileri evre ve derece ile ilişkili³⁹ olduğu belirtilmektedir. Xp11.2 translokasyon/TFE3 gen füzyonlu berrak hücreli BHK, daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde ve ileri evrede izlenir¹ (Resim 2).



Resim 1. Berrak hücreli böbrek hücreli kanser (A: Makroskobik, B: Mikroskobik görünüm).

Papiller Böbrek Hücreli Kanser: Papiller veya tubulopapiller yapı gösteren BHK'lerdir. Tüm BHK'lerin %10'unu oluştururlar. Nekrozika-

nam vekistik dejenerasyon sıklığıdır. Tümör tamamen nekroza uğrayıp, canlı tümör hücresi saptamak çok güç olabilir. Morfolojik olarak 2 tip papiller BHK tanımlanmıştır: Tip 1, bazal membrana oturan tek sıralı küçük hücrelerden (Resim 3), Tip 2, psödost-ratifiye geniş eozinofilik sitoplazmalı nükleer atipisi fazla hücrelerden oluşur.

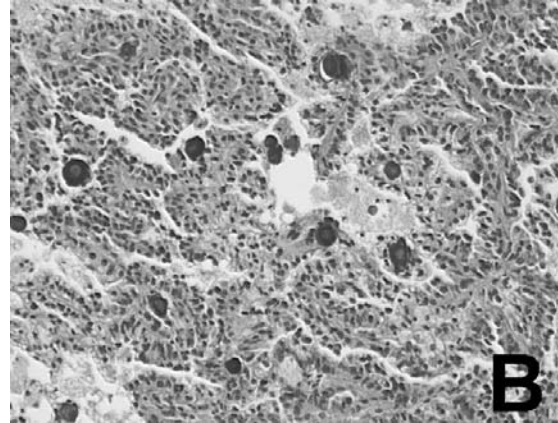
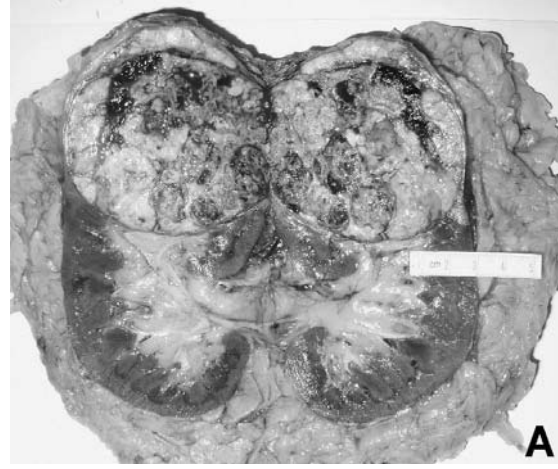


Resim 2. Xp11.2 translokasyon/TFE3 gen füzyonlu berrak hücreli böbrek hücreli kanser (A: Makroskopik, B: Mikroskopik görünüm).

Papiller BHK'lerde en sık 7 ve 17. kromozom trizomisi ile Y kromozomu kaybı gözlenir⁴⁰. Bunların dışında, 12, 16 ve 20. kromozom trizomisi de görülebilir⁴⁰.

5 mm'den küçük, benzer morfolojideki tümörlere papiller adenom denmektedir¹. Papiller adenomlarda da papiller BHK'de olduğu gibi Y kromozomu kaybı, 7 ve 17. kromozom trizomisi gözlenmiştir⁴⁰. Bu nedenle de bu lezyonun papiller BHK öncüsü olduğu belirtilmektedir. Papiller ade-

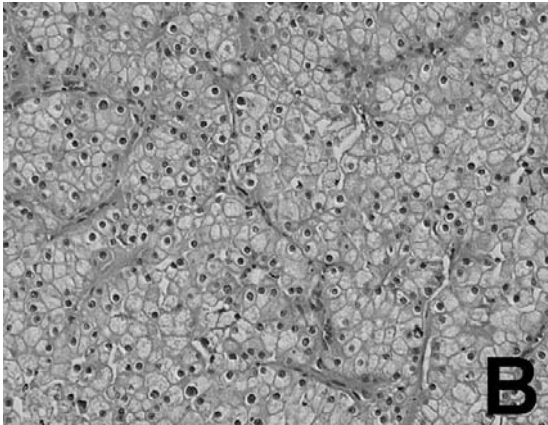
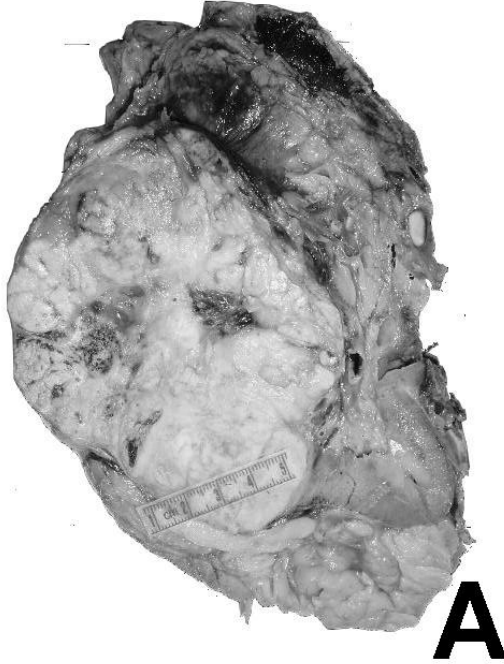
nomlarda izlenen 12, 16 ve 20. kromozom trizomileri ise progresyon göstergesidir.



Resim 3. Papiller böbrek hücreli kanser (A: Makroskopik, B: Mikroskopik görünüm).

Papiller BHK, berrak hücrelilere göre daha iyi prognozludur. Papiller BHK'nin morfolojik subtiplerinden Tip 1'in daha iyi prognozlu olduğu, Tip 2'nin ileri evre, derece ve progresyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir^{41,42}. Nekroz olan olgular ise daha iyi prognozludur^{31,43}.

Kromofob Böbrek Hücreli Kanser: Belirgin hücre zarları olan, berrak ama transparan olmayan sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşan BHK alt türüdür (Resim 4). Tüm BHK'lerin %5'ini oluşturur. Diğer türlere göre prognozunun daha iyi olduğu belirtilmektedir³¹. Ancak, sarkomatoid transformasyonu tanımlanmıştır⁴⁴ ve papiller BHK ile birlikte interleukin-2 tedavisine daha az cevap verdiği⁴⁵ unutulmamalıdır.

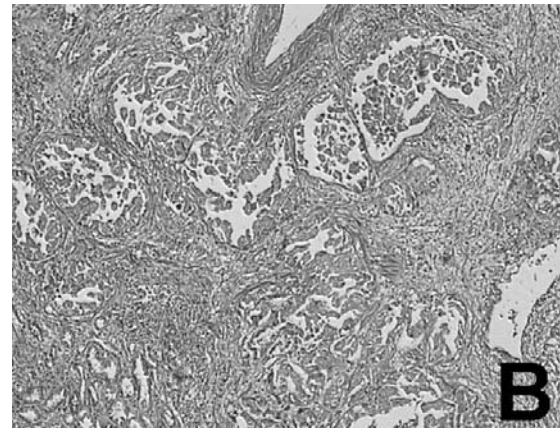
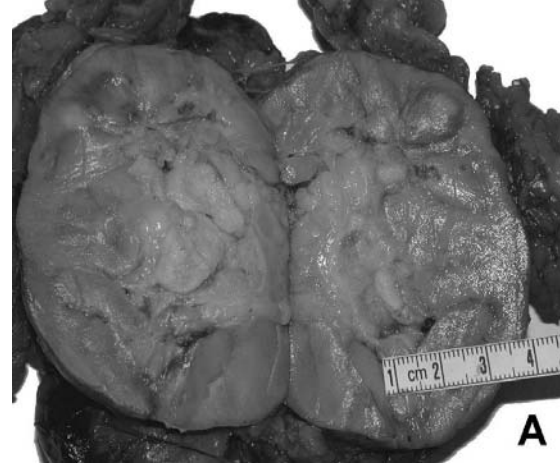


Resim 4: Kromofob böbrek hücreli kanser (A: Makroskobik, B: Mikroskopik görünüm).

Kromofob BHK'lerde 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21. kromozomlarda kayıp izlenir⁴⁶. Moleküler düzeyde p53 mutasyonları⁴⁷ ve PTEN geni çevresinde heterozigozite kaybı (LOH)⁴⁸ saptanmıştır.

Toplayıcı Duktus Kanseri (Bellini Duktus Kanseri): Böbreğin malin tümörlerinin %1'inden az bir bölümünü oluşturan nadir bir türdür (Resim 5). Patolojik olarak tanısı zordur ve diğer tümörlerin (papiller BHK, böbrek pelvisinin ürotelyal kanseri, metastatik adenokarsinom) ekarte edilmesi ile

konabilir⁴⁹. BHK'lere göre daha farklı yerleşimli ve daha agresif tümörlerdir. Medulla yerleşimli olması nedeni ile yüksek dereceli ürotelyal kanserler ile karışabilir. Bildirilen az olgu olması nedeni ile sitogenetik özellikleri tam bilinmemektedir. Az sayıda olguda 18 ve 21. kromozom monozomisi ve Y kromozom kaybı bildirilmiştir⁵⁰. 1q, 6p, 13q, 21q kollarında heterozigozite kaybı⁵¹, 3p kaybı⁵² saptanmıştır. 8p heterozigozite kaybının kötü prognostik gösterge olabileceği belirtilmiştir⁵³.



Resim 5: Toplayıcı duktus böbrek hücreli kanser (A: Makroskobik, B: Mikroskopik görünüm).

Diğer Malin ve Benin Tümörler: Böbrek medüller kanseri, toplayıcı duktus kanseri gibi medulla yerleşimlidir. 20-40 yaş civarında ve orak hücreli anemili olgularda izlenir. Bu olgularda hemoglobin geninin yer aldığı kromozom 11 monozomisi gösterilmiştir. Genellikle tanı esnasında böbrek dışına yayılmıştır ve metastazlar vardır.

Çok agresif bir tümördür⁵⁴. Müsinöz tübüler ve içsi hücreli kanser, düşük dereceli kabul edilen iyi prognozlu bir tümördür. Genomik hibridizasyon ve FISH yöntemleri ile bu tümörde 1, 4, 6, 8, 13 ve 14. kromozomlarda kayıp, 7, 11, 16 ve 17. kromozomlarda artış saptanmıştır¹.

Renal onkositom, kromofob BHK gibi toplayıcı duktusların interkaler (*intercalated*) hücrelerinden köken alır ve böbrek tümörlerinin %3-5'ini oluşturur. Literatürde metastaz yapan malin türleri tanımlanmış olsa da, bu olguların gerçekte kromofob BHK olduğu, onkositomların tamamen benin tümörler olduğu kabul edilmektedir⁵⁵. Onkositomlarda Y ve 1. kromozom kaybı, 11q13 translokasyonu saptanmıştır^{56,57}.

Metanefrik adenomlar da benin tümörlerdir¹. Sitogenetik incelemelerde karyotip normal bulunmuştur. Bir olguda ise 2p delesyonu bildirilmiştir⁵⁸.

Böbrek tümörlerinde genetik değişiklikler türe özgüdür ve primer veya metastatik böbrek tümörlerinin moleküler tanısında kullanılabilirler

(Tablo 3). Böbrek hücreli kanserlerde sitogenetik özellikler aynı zamanda prognostik bilgi de verilmektedir. İleride sitogenetik özelliklerin daha iyi tanınması, toplayıcı duktus kanseri gibi ayırıcı tanısı zor olan tümörlerin doğru tanınmasını da sağlayacaktır.

Nükleer Morfometri: Derecelendirme sistemleri tüm tümörler için subjektiftir ve uyumsuzluk önemli oranlardadır. Bu subjektifliği gidermek, bilgisayar programları kullanarak mümkün olabilir. Morfometrik görüntü analizi (*image analysis*) nükleer alan, perimetre, çap, yuvarlaklık, düzensizlik, uzama gibi parametreleri değerlendirir ve değerlendiriciye bağlı uyumsuzlukları ortadan kaldırır. BHK'lerde nükleus alanı, perimetre, majör ve minör çap progresyon ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur^{59,60}. Buna karşılık, stereolojik yöntemle ölçülen mean nükleer volümün prognostik olmadığı gözlenmiştir^{61,62}. Ancak, görüntü analizi ve stereolojik değerlendirmeler, rutinde kullanılamayacak kadar zaman alıcı ve pahalı yöntemlerdir.

Patolojik Tür	Sitogenetik Özellikler	Köken
Berrak Hücreli BHK	-3p VHL geni mutasyonu DNA metilasyonu -9p, -14q	Proksimal Nefron
Papiller BHK	+7, +17 -Y +12, +16, +20	Proksimal Nefron (?)
Kromofob BHK	-1, -2, -6, -10, -13, 3-17, -21 -Y	Toplayıcı Duktusun Kortikal İnterkaler Hücreleri
Toplayıcı Duktus Kanser	LOH 1q, 6p, 8p, 13q, 21q -1, -6, -14, -15, -22 -8p, -13q	Medüller Toplayıcı Duktus
Böbrek Medüller Kanser	-11	(?)
Müsinöz Tubuler İçsi Hücreli Kanser	-1, -4, -6, -8, -13, -14 +7, +11, +16, +17	(?)
Papiller Adenom	-Y +7, +17 +12, +16, +20	Proksimal Nefron (*)
Onkositom	-Y -1 t(11q13)	Toplayıcı Duktusun Kortikal İnterkaler Hücreleri
Metanefrik adenom	Normal -2p	(?)

Tablo 3. Böbrek tümörlerinde sık görülen genetik bulgular.

Mikrovasküler invazyon: Mikrovasküler invazyonun BHK'lerde prognostik önemini olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, mikrovasküler invazyonun tümör çapı, derece ve evre ile ilişkili olduğu, T1 tümörlerde gözlenmediği saptanmıştır⁶³. Bir başka çalışmada ise derece, tümör çapı ve prognoz ile ilişkili olduğu ama bağımsız bir prognostik parametre olmadığı gözlenmiştir⁶⁴.

Anjiyogenez: Çoğu kanserlerde, anjiyogenez önemli bir prognostik parametredir. Ancak, BHK'ler papiller ürotelyal kanserler gibi morfolojik olarak diğer kanserlerden farklıdır. Diğer kanserlerde önemli miktarda stromal komponent varken, BHK ve papiller ürotelyal kanserler parankimden zengindir ve BHK'lerde sinüzoidal vasküler yapı hakimdir. Stromal cevap veya dezmozoplazi izlenmez⁶⁵. Bu nedenle, BHK'lerde anjiyogenezin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmaktadır⁶⁶⁻⁶⁸. Anjiyogenez değerlendirilmek için birim alana düşen damar sayısının sayılması yerine, stereolojik yöntem ile saptanan ortalama damar yoğunluğu (mean vasküler dansite), sınırlı sayıda olguda herhangi bir prognostik bilgi vermemiştir⁶². Buna karşılık, radyolojik görüntüleme saptanan damar yoğunluğu, tümördeki damar yoğunluğu ile korelasyon göstermektedir⁶⁹. Geniş serilerde ve uygun yöntemler ile anjiyogenezin BHK'lerde prognostik değeri gösterilebilirse, radyolojik görüntüleme ile agresif tümörlerin ameliyat öncesi belirlenebilmesi mümkün olacaktır.

Anjiyogenezin damar sayısı ile belirlenmesi dışında, BHK'lerde anjiyogenez ile ilişkili mediatörlerde araştırılmıştır. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve CD44H ekspresyonunun, BHK'lerde bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir⁷⁰. Bir başka çalışmada, VEGF ekspresyonu tümör çapı, evre ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuş, ekspresyonun türler arasında farklılık göstermediği saptanmış ancak, bağımsız prognostik bir faktör olmadığı gözlenmiştir⁷¹.

DNA Ploidisi: Bir kanserde normal diploid paternin değişmesi, genomik instabilite bulgusudur ve tümör hücrelerinin daha uzun yaşamaları ve metastaz kapasitesine erişmeleri anlamına gelebilir. Parafin bloklardan akım sitometrisi veya spektrofotometri ile DNA miktarı ölçülebilir. Birçok çalışmada DNA ploidisi ile derece, evre ve yaşam süresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁷²⁻⁷⁵. Ancak, sadece erken evre olgular değerlendirmeye

alındığında, DNA ploidisi prognostik değer taşımamaktadır⁷⁶.

Proliferatif İndeks: Hücrelerin proliferasyonu birçok yöntemle değerlendirilebilir. Ancak, bu yöntemler farklı parametreleri değerlendirdiği için, karşılaştırmalarının yapılması, sonuçlarının korele edilmeye çalışılması yanlış sonuçlar verebilir. Her bir yöntem kendi içerisinde değerlendirilmelidir.

Mitotik indeks tümörün proliferasyon hızı hakkında bilgi verebilir. BHK'lerde mitoz sayısı düşüktür. Ancak yapılan çalışmalarda mitotik indeks özellikle berrak hücreli türde prognostik önemi gösterilmiştir^{29,77}. Derece 1 BHK'lerde mitoz hiç gözlenmezken, agresif türlerde ve yüksek dereceli tümörlerde oldukça sık izlenmektedir.

Aktif hücre proliferasyonunu belirleyen Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni (PCNA) ve Ki-67 (MIB-1 antikoru) immünohistokimyasal boyama ile parafin bloklardan çalışılabilir. Bu iki antikor ile elde edilen proliferatif indekslerin derece ve evre ile ilişkili olduğu ve bağımsız prognostik göstergeler oldukları saptanmıştır^{62,73,78,79}.

Histokimyasal gümüşleme yöntemi ile boyanarak gösterilebilen Nükleolar Organizasyon Bölgeleri (AgNOR), ribozomal RNA'yı kodlayan kromozomal DNA bölgeleridir. AgNOR sayısı ve dağılımının proliferasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. BHK'lerde AgNOR sayısının derece ve yaşam süresi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir⁷⁷.

Onkogenler: Hücre siklusu kontrolünde birçok onkogen ve antionkogen (tümör supresor geni) rol almaktadır. Hücre siklusu üzerinde negatif düzenleyici etkide olan p53 gen ürünü, hücre siklusunun G₁ fazında bloke olmasına neden olarak DNA tamiri veya apoptozisin gerçekleşmesine zaman sağlamış olur. Çoğu kanserde p53 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkili iken, BHK'de prognoz ile veya evre, derece, tümör çapı ve histolojik tür ile ilişkisi gösterilememiştir⁸⁰.

Apoptozisin inhibisyonunda görevli bcl-2 onkogeninin ekspresyonunda artış, tümör hücrelerinin ömrünün uzamasını sağlar. BHK'de bcl-2 ekspresyonu ile derece veya prognoz arasında ilişki bulunamamıştır^{81,82}.

Ras onkogeninin bir ürünü olan p21 onkoproteini de hücre siklusunun kontrolünde görevlidir. Normalde, böbrek tubuluslarında yüksek oranda

bulunur. Çalışmalarda, BHK'lerde önemli olmadığı gözlenmiştir⁸³.

Diğerleri: Hücre içi metal metabolizmasında görev alan metallothioneinin ekspresyonu, BHK'lerde derece ile ilişkili bulunmuştur. Agresif tümörlerde daha fazla eksprese edilen metallothioneinin, prognostik bilgi verdiği ancak bağımsız bir parametre olmadığı saptanmıştır⁸⁴.

Isı Şok Proteinleri (HSP), fizyolojik ve patolojik streslerde indüklenen, apoptoz ve immün cevabın düzenlenmesinde ve ilaç direncinde görev alan proteinlerdir. Enfeksiyon, enflamasyon, iske-mi, doku hasarı ve neoplastik transformasyonda görev almaktadırlar. BHK'lerde, çevre normal böbrek dokusuna göre daha fazla eksprese edildiği gözlenmiştir. İleri evre olgulara ekspresyonun azaldığı ancak prognostik değerinin olmadığı saptanmıştır⁸⁵.

Yine enflamasyon ile ilişkili bir enzim olan COX-2 ekspresyonu da, BHK'lerde normal böbrek dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur. COX-2 ekspresyonunun tümör çapı, evre ve derece ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Prognozla ilişkisi gösterilemeyen COX-2 ekspresyonu, BHK'lerin gelişiminde enflamasyonun ilişkisini akla getirmektedir⁸⁶. BHK'lerde olduğu gibi, böbrek karsinoma in situ'lar da daha fazla eksprese edildiğinin gösterilmesi BHK gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir⁸⁷.

Karbonik Anhidraz IX (CA IX), G250 veya MN olarak da isimlendirilir ve tümör hücrelerindeki hipoksi esnasında hücre pH'nin düzenlenmesinde görev alır. CA IX, BHK'lerde normal dokuya göre daha fazla eksprese edilmektedir ve bu ekspresyon daha iyi prognozun göstergesidir^{88,89}. Ekspresyonu yüksek olan olguların, interleukin-2 tedavisine de daha iyi cevap verdiği gözlenmiştir^{90,91}. Bu bulgular, CA IX ekspresyonu düşük olan papiller ve kromofob BHK olgularının interleukin-2 tedavisine cevaplarının zayıf olmasını da açıklamaktadır. CA IX, normal böbrekte eksprese edilmemektedir. Tümörlerde CA IX ekspresyonu, HIF-1 α aracılığıyla hipoksi tarafından yönetilmektedir. VHL tümör supresor geninde fonksiyon kaybı da HIF-1 α artışına ve CA IX ekspresyonuna neden olmaktadır⁹². Hipoksi aracılı bu yolda VEGF, PTEN gibi moleküler proteinler de görev almaktadır. CA IX ve VHL'nin hipoksi aracılı yoldaki ilişkisi nedeni ile CA IX ekspresyonu daha da önem

kazanmaktadır. 321 berrak hücreli BHK'nin değerlendirildiği bir çalışmada CA IX ekspresyonu, olguların %94'ünde saptanmış, zayıf boyanmanın kötü prognostik gösterge olduğu gözlenmiştir⁹³. CA IX ve Ki-67 ile yapılan bir başka çalışmada, her iki moleküler belirleyici kullanılarak olgular 3 farklı prognostik gruba ayrılabilmiş, hem CA IX, hem de Ki-67 ekspresyonu bağımsız prognostik bilgi sağlamıştır⁹⁴.

Vimentin, bir intermedier filaman proteinidir ve ekspresyonunun BHK'lerde bağımsız prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir⁹⁵. Epitelyal hücre adezyon molekülü (EpCAM), bir transmembran hücre yüzey epitelyal proteinidir. Kromofob ve toplayıcı duktus böbrek hücreli kanserlerde, EpCAM ekspresyonunun iyi bir prognostik gösterge olduğu gözlenmiştir. Ancak, berrak hücreli BHK'lerde eksprese edilmemesi, kullanımını kısıtlamaktadır⁹⁶. CA9, CA12 ve PTEN, hipoksi yolunun kritik elemanlarıdır ve tümörlerin oksijenden fakir ortama uyumunu sağlarlar. CA9 ve CA12 overekspresyonu, VHL mutasyonunun doğrudan bir sonucudur ve berrak hücreli BHK'lerin çoğunda gözlenmiştir ve CA9 ekspresyonunda azalma kötü prognostik göstergedir⁹⁷. PTEN ise hücre göçü, proliferasyonu ve apoptozda görevli bir fosfatazdır. BHK'de ender gözlenir ama PTEN delesyonu varsa kötü prognostik göstergedir⁹⁸. Hipoksi aracılı yolun tüm bu elemanların araştırılan bir çalışmada, BHK'lerde Ki-67, p53, gelsolin, CA9, CA12, PTEN, EpCAM ve Vimentin ekspresyonu değerlendirilmiş, bu proteinlerin ekspresyonuna dayalı bir model oluşturularak, yaşam süresi ve metastazı belirleyen nomogramlar oluşturulmuştur⁹⁹.

PREKÜRSÖR LEZYONLAR

BHK'ler için prekürsör lezyonlar; 1) VHL hastalığında berrak hücreler ile döşeli kistler, 2) edinsel böbrek kistlerinde 2 sıradan daha kalın berrak hücre nodülleri, 3) papiller böbrek adenomu, 4) böbrek onkositozisi, 5) böbrek displazisi/karsinoma in situ'dur^{100,101}. BHK'li ve normal böbreklerde böbrek displazileri tanımlanmış^{102,103}, bu lezyonlara "Böbrek İntraepitelyal Neoplazisi" (BİN) terimi önerilmiştir¹⁰⁴. BİN'lerin, BHK'lere morfolojik benzerlikleri, aynı lokalizasyonda yerleşmeleri, bunlardan mikrovaziv kanser gelişiminin gösterilmesi ve benzer moleküler/sitogenetik özellikler göstermesi, bu lezyonların preneoplastik olabilece-

ğine işaret etmektedir¹⁰⁴. BİN'lerin BHK'lere komşu alanlarda gösterilmesi ve BHK'lerin multifokal olma olasılığının yüksekliği^{105,106} nedeni ile nefron koruyucu cerrahinin sorgulanması gerektiği de belirtilmektedir¹⁰⁷.

SONUÇ

Şu anda en önemli prognostik faktörlerin evre, derece ve histolojik tür olduğu karşımıza çıkmakta, diğer faktörlerin ve özellikle moleküler belirleyicilerin araştırma düzeyinde olduğu görülmektedir. Moleküler belirleyiciler ileride BHK'lerde evrelemeye katkı sağlayabilir ve klinik bulgular, patolojik evre, histopatolojik bulgular ile birlikte değerlendirilerek prognozu belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabilir hale gelecektir. Anjiyogenez, glikoliz ve apoptoz gibi süreçlerin hipoksi ve enflamasyon modelleri içerisinde yer aldığı, BHK'lerin VHL tümör supresor geni ilişkisi ile bu modeller içerisinde yer alabileceği görülmektedir. Bu modellerdeki hedeflere yönelik (COX-2 inhibitörleri gibi) yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA:** World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and male Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2004.
- 2- **Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU:** Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU Int*, 88: 818-824, 2001.
- 3- **Kirkali Z, Lekili M:** Renal cell carcinoma: New prognostic factors? *Curr Opin Urol*, 13: 433-438, 2003.
- 4- **Klein MJ, Valensi QJ:** Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. *Cancer*, 38: 906-914, 1976.
- 5- **Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA:** Papillary renal cell carcinoma: A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer*, 38: 2469-2480, 1976.
- 6- **Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ:** Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 48: 207-217, 1985.
- 7- **Fleming S, Lewi HJ:** Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology* 10: 1131-1141, 1986.
- 8- **Thoenes W, Störkel St, Rumpelt HJ:** Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). *Path Res Pract*, 181: 125-143, 1986.
- 9- **Jones EC, Pins M, Dickersin GR, Young RH:** Metanephric adenoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. *Am J Surg Pathol*, 19: 615-626, 1995.
- 10- **Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B:** The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol*, 183: 131-133, 1997.
- 11- **Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K:** Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*, 80: 987-989, 1997.
- 12- **Adsay NV, Eble JN, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ:** Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol*, 24: 958-970, 2000.
- 13- **Rakozy C, Schmahl GE, Bogner S, Storkel S:** Low-grade tubular-mucinous renal neoplasms: Morphologic, immunohistochemical and genetic features. *Mod Pathol*, 15: 1162-1171, 2002.
- 14- **Burke HB, Henson DE:** Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer*, 72: 3131-3135, 1993.
- 15- **NIH Consensus Conference:** Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*, 265: 391-395, 1991.
- 16- **Grignon DJ, Hammond EH:** College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 119: 1122-1126, 1995.
- 17- **Srigley JR, Hutter RV, Gelb AB, Henson DE, Kenney G, King BF, Raziuddin S, Pisansky TM:** Current prognostic factors--renal cell carcinoma: Workgroup No. 4. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*, 80: 994-996, 1997.
- 18- **Sobin LH, Wittekind CH:** TNM classification of malignant tumors, 6th Ed. UICC International Union Against Cancer. New York: Wiley-Liss, 193, 2002.
- 19- **McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH:** Renal cell carcinoma: Long-term survival and late recurrence. *J Urol*, 126: 17-23, 1981.
- 20- **Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Beldegrun A:** Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 163: 1090-1095, 2000.
- 21- **Hafez KS, Fergany AF, Novick AC:** Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: Impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol*, 162: 1930-1933, 1990.
- 22- **Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Beldegrun AS:** Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*, 171: 2181-2185, 2004.
- 23- **Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukoyama H, Figlin RA, Beldegrun AS:** TNM T3a renal cell carcinoma: Adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol*, 169: 899-903, 2003.
- 24- **Bonsib SM:** The renal sinus is the principal invasive pathway. A prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 28: 1594-1600, 2004.

- 25- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas CL: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 6: 655-663, 1982.
- 26- Storkel S, Thoenes W, Jacobi GH, Lippold R: Prognostic parameters in renal cell carcinoma: A new approach. *Eur Urol*, 16: 416-422, 1989.
- 27- Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM: Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 61: 1639-1651, 1988.
- 28- Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ: Stage I renal cell carcinoma. A clinicopathologic study of 82 cases. *Am J Surg Pathol*, 17: 275-286, 1993.
- 29- Grignon DJ, Ayala AG, el-Naggar A, Wishnow KI, Ro JY, Swanson DA, McLemore D, Giacco GG, Guinee VF: Renal cell carcinoma. A clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases. *Cancer*, 64: 2133-2140, 1989.
- 30- Green LK, Ayala AG, Ro JY, Swanson DA, Grignon DJ, Giacco GG, Guinee VF: Role of nuclear grading in stage I renal cell carcinoma. *Urology*, 34: 310-315, 1989.
- 31- Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M: Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: An experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 26: 281-291, 2002.
- 32- de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB: Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: A study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*, 25: 275-284, 2001.
- 33- Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, Figlin RA, Beldegrun AS: Collecting duct renal cell carcinoma: Clinical study of a rare tumor. *J Urol*, 167: 71-74, 2002.
- 34- Reuter VE: Renal tumors exhibiting granular cytoplasm. *Semin Diagn Pathol*, 16: 135-145, 1999.
- 35- Kovacs G, Frisch S: Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. *Cancer Res*, 49: 651-659, 1989.
- 36- Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, Nagashima Y, Kitamura H, Latif F, Zbar B: Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res*, 54: 2852-2855, 1994.
- 37- Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, Samid D, Duan DS, Gnarr JR, Linehan WM: Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 9700-9704, 1994.
- 38- Moch H, Presti JC Jr, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, Waldman FM: Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 56: 27-30, 1996.
- 39- Schullerus D, Herbers J, Chudek J, Kanamaru H, Kovacs G: Loss of heterozygosity at chromosomes 8p, 9p, and 14q is associated with stage and grade of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol*, 183: 151-155, 1997.
- 40- Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung HF: Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 3: 249-255, 1991.
- 41- Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM: Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: Comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 32: 590-595, 2001.
- 42- Leroy X, Zini L, Leteurtre E, Zerimech F, Porchet N, Aubert JP, Gosselin B, Copin MC: Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. *Mod Pathol*, 15: 1126-1130, 2002.
- 43- Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS: Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 21: 621-635, 1997.
- 44- Abrahams NA, Ayala AG, Czerniak B: Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid transformation. *Ann Diagn Pathol*, 7: 296-299, 2003.
- 45- Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V: Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*, 20: 2376-2381, 2002.
- 46- Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schrock E, Rieth T, Cremer T, Storkel S, Kovacs A, Kovacs G: Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*, 145: 356-364, 1994.
- 47- Contractor H, Zariwala M, Bugert P, Zeisler J, Kovacs G: Mutation of the p53 tumor suppressor gene occurs preferentially in the chromophobe type of renal cell tumor. *J Pathol*, 181: 136-139, 1997.
- 48- Sukosd F, Digon B, Fischer J, Pietsch T, Kovacs G: Allelic loss at 10q23.3 but lack of mutation of PTEN/MMAC1 in chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 128: 161-163, 2001.
- 49- Kırkık Z, Çelebi İ, Akan G, Yörükoğlu K: Bellini duct (collecting duct) carcinoma of the kidney. *Urology*, 47: 921-923, 1996.
- 50- Gregori-Romero MA, Morell-Quadreny L, Llombart-Bosch A: Cytogenetic analysis of three primary Bellini duct carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 15: 170-172, 1996.
- 51- Polascik TJ, Cairns P, Epstein JI, Fuzesi L, Ro JY, Marshall FF, Sidransky D, Schoenberg M: Distal nephron renal tumors: Microsatellite allelotype. *Cancer Res*, 56: 1892-1895, 1996.
- 52- el-Naggar AK, Batsakis JG, Wang G, Lee MS: PCR-based RFLP screening of the commonly deleted 3p loci in renal cortical neoplasms. *Diagn Mol Pathol*, 2: 269-276, 1993.
- 53- Schoenberg M, Cairns P, Brooks JD, Marshall FF, Epstein JI, Isaacs WB, Sidransky D: Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 12: 76-80, 1995.
- 54- Avery RA, Harris JE, Davis CJ Jr, Borgaonkar DS, Byrd JC, Weiss RB: Renal medullary carcinoma: Clinical and therapeutic aspects of a newly described tumor. *Cancer*, 78: 128-132, 1996.
- 55- Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM: Renal oncocytoma: A reappraisal of morphologic features with

- clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol*, 21: 1-12, 1997.
- 56- **Brown JA, Takahashi S, Alcaraz A, Borell TJ, Anderl KL, Qian J, Persons DL, Bostwick DG, Lieber MM, Jenkins RB:** Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. *J Urol* 156: 31-35, 1996.
 - 57- **van den Berg E, Dijkhuizen T, Storkel S, de la Riviere GB, Dam A, Mensink HJ, Oosterhuis JW, de Jong B:** Chromosomal changes in renal oncocytomas. Evidence that t(5;11)(q35;q13) may characterize a second subgroup of oncocytomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 79: 164-168, 1995.
 - 58- **Stumm M, Koch A, Wieacker PF, Phillip C, Steinbach F, Allhoff EP, Buhtz P, Walter H, Tonnies H, Wirth J:** Partial monosomy 2p as the single chromosomal anomaly in a case of renal metanephric adenoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 115: 82-85, 1999.
 - 59- **Nativ O, Sabo E, Raviv G, Medalia O, Moskovitz B, Goldwasser B:** The role of nuclear morphometry for predicting disease outcome in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer*, 76: 1440-1444, 1995.
 - 60- **Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, Mungan U, Demirel D, Tüzel E, Kirkali Z:** Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU International*, 90: 20-25, 2002.
 - 61- **Yorukoglu K, Aktas S, Guler C, Sade M, Kirkali Z:** Volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *Urology*, 52: 44-47, 1998.
 - 62- **Kirkali Z, Yörükoğlu K, Ozkara E, Kazimoglu H, Mungan U:** Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol*, 8: 697-703, 2001.
 - 63- **Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L:** Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 158: 45-49, 1997.
 - 64- **Sevinc M, Kirkali Z, Yörükoğlu K, Mungan U, Sade M:** Prognostic Significance of Microvascular Invasion in Localized Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 38: 728-733, 2000.
 - 65- **Ozer E, Yorukoglu K, Kirkali Z:** Tumor angiogenesis in superficial bladder cancer. *Urol Integr Invest*, 6: 70-78, 2001.
 - 66- **Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A:** Prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. *Br J Urol*, 80: 401-404, 1997.
 - 67- **Kohler HH, Barth PJ, Siebel A, Gerharz EW, Bittinger A:** Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *Br J Urol*, 77: 650-654, 1996.
 - 68- **MacLennan GT, Bostwick DG:** Microvessel density in renal cell carcinoma: Lack of prognostic significance. *Urology*, 46: 27-30, 1995.
 - 69- **Kabakci N, Igci E, Secil M, Yorukoglu K, Mungan U, Celebi I, Kirkali Z:** Echo contrast-enhanced power Doppler ultrasonography for assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med*, 24: 747-753, 2005.
 - 70- **Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Goze OF, Gultekin EY:** Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU International*, 93: 1087-1093, 2004.
 - 71- **Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B:** Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU International*, 93: 297-302, 2004.
 - 72- **deKernion JB, Mukamel E, Ritchie AW, Blyth B, Hannah J, Bohman R:** Prognostic significance of the DNA content of renal carcinoma. *Cancer*, 64: 1669-1673, 1989.
 - 73- **Jochum W, Schroder S, al-Taha R, August C, Gross AJ, Berger J, Padberg BC:** Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. A clinicopathologic study of 58 patients using mitotic count, MIB-1 staining, and DNA cytophotometry. *Cancer*, 77: 514-521, 1996.
 - 74- **Ljungberg B, Forsslund G, Stenling R, Zetterberg A:** Prognostic significance of the DNA content in renal cell carcinoma. *J Urol* 135: 422-426, 1986.
 - 75- **Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L, Seccareccia F, Sciarra A:** Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 88: 835-843, 2000.
 - 76- **Flint A, Grossman HB, Liebert M, Lloyd RV, Bromberg J:** DNA and PCNA content of renal cell carcinoma and prognosis. *Am J Clin Pathol*, 103: 14-19, 1995.
 - 77- **Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, Ribas JL:** Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: Comparison with tumor grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol*, 170: 471-477, 1993.
 - 78- **Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL:** Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling. Correlation with clinical outcome. *Cancer*, 75: 2714-2719, 1995.
 - 79- **Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, Dammrich J, Poot M, Maurer-Schultze B, Muller-Hermelink HK, Frohmuller HG, Bassukas ID:** Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 76: 296-306, 1995.
 - 80- **Bot FJ, Godschalk JC, Krishnadath KK, van der Kwast TH, Bosman FT:** Prognostic factors in renal-cell carcinoma: Immunohistochemical detection of p53 protein versus clinico-pathological parameters. *Int J Cancer*, 57: 634-637, 1994.
 - 81- **Paraf F, Gogusev J, Chretien Y, Droz D:** Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumors. *J Pathol* 177: 247-252, 1995.
 - 82- **Chandler D, el-Naggar AK, Brisbay S, Redline RW, McDonnell TJ:** Apoptosis and expression of the bcl-2 proto-oncogene in the fetal and adult human kidney: Evidence for the contribution of bcl-2 expression to renal carcinogenesis. *Hum Pathol*, 25: 789-796, 1994.
 - 83- **Nanus DM, Mentle IR, Motzer RJ, Bander NH, Albino AP:** Infrequent ras oncogene point mutations in renal cell carcinoma. *J Urol*, 143: 175-178, 1990.
 - 84- **Tuzel E, Kirkali Z, Yörükoğlu K, Mungan MU, Sade M:** Metallothionein expression in renal cell carcinoma: Subcellular localization and prognostic significance. *J Urol*, 165: 1710-3, 2001.

- 85- **Erkizan O, Kirkali G, Yorukoglu K, Kirkali Z:** Significance of heat shock protein-27 expression in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 64: 474-478, 2004.
- 86- **Tuna B, Yorukoglu K, Gurel D, Mungan U, Kirkali Z:** Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma. *Urology*, 64: 1116-1120, 2004.
- 87- **Mungan UM, Gurel D, Canda E, Tuna B, Yorukoglu K, Kirkali Z:** Expression of COX-2 in normal, pyelonephritic kidney, renal intraepithelial neoplasia, and renal cell carcinoma. (yayınlanmamış çalışma).
- 88- **Murakami Y, Kanda K, Tsuji M, Kanayama H, Kawagawa S:** MN/CA9 gene expression as a potential biomarker in renal cell carcinoma. *BJU Int*, 83: 743-747, 1999.
- 89- **Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, Horvath S, Leibovich BC, Chopra S, Liao SY, Stanbridge E, Lerman MI, Palotie A, Figlin RA, Belldegrun AS:** Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: Implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res*, 9: 802-811, 2003.
- 90- **Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V:** Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*, 20: 2376-2381, 2002.
- 91- **Atkins M, Regan M, McDermott D, Mier J, Stanbridge E, Youmans A, Febbo P, Upton M, Lechpammer M, Signoretti S:** Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*, 11: 3714-3721, 2005.
- 92- **Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS:** Carbonic anhydrase IX and the future of molecular markers in renal cell carcinoma. *BJU Int*, 96: 281-285, 2005.
- 93- **Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, Horvath S, Leibovich BC, Chopra S, Liao SY, Stanbridge E, Lerman MI, Palotie A, Figlin RA, Belldegrun AS:** Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: Implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res*, 9: 802-811, 2003.
- 94- **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*, 171: 2461-2466, 2004.
- 95- **Sabo E, Miselevich I, Bejar J, Segenreich M, Wald M, Moskovitz B, Nativ O:** The role of vimentin expression in predicting the long-term outcome of patients with localized renal cell carcinoma. *Br J Urol*, 80: 864-868, 1997.
- 96- **Seligson DB, Pantuck AJ, Liu X, Huang Y, Horvath S, Bui MH, Han KR, Correa AJ, Eeva M, Tze S, Belldegrun AS, Figlin RA:** Epithelial cell adhesion molecule (KSA) expression: Pathobiology and its role as an independent predictor of survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10: 2659-2669, 2004.
- 97- **Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ:** The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, 399: 271-275, 1999.
- 98- **Velickovic M, Delahunt B, McIver B, Grebe SK:** Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod Pathol*, 15: 479-485, 2002.
- 99- **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*, 10: 5464-5471, 2004.
- 100- **Bostwick DG, Eble JN:** Diagnosis and classification of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 26: 627-635, 1999.
- 101- **Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Chevillet JC, Goldstein NS, Lubensky IA, Ro J, Shanks J, Pacelli A, Jung SH:** Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No 2. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*, 80: 990-991, 1997.
- 102- **Yorukoglu K, Aktas S, Mungan U, Kirkali Z:** Tubular dysplasia and carcinoma in situ: Precursors of renal cell carcinoma. *Urology*, 53, 684-689, 1999.
- 103- **Mourad WA, Nestok BR, Saleh GY, Solez K, Power RF, Jewell LD:** Dysplastic tubular epithelium in "normal" kidney associated with renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 18, 1117-1124, 1994.
- 104- **Kirkali Z, Yorukoglu K:** Premalignant lesions in the kidney. *Scientific World Journal*, 1: 855-867, 2001.
- 105- **Gohji K, Hara I, Gotoh A, Eto H, Miyake H, Sugiyama T, Okada H, Arakawa S, Kamidono S:** Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm or less. *J Urol*, 159, 1144-1147, 1998.
- 106- **van Poppel HP, Baert LV:** Organ-sparing surgery: Magic bullet or tragic insanity? In: *Renal, bladder and prostate cancer, an update*. Kurth KH, Mickisch GH, Schröder FH. (Eds.). Parthenon-Publishing Group, New York, London, 23-29, 1999.
- 107- **Harshberger SE, Kasper R:** Pathology of cancer. In: *Del Regato JA, Ackerman LV. (Eds): Cancer: Diagnoses, Treatment, and Prognosis*, 6th ed. St Louis, Mosby, 27-28, 1985.