

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞEFFAF HÜCRELİ BÖBREK KANSERLERİNDE
MDM2,GST- α ,Ki-67 EKSPRESYONU VE
PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Özdemir ERDOĞAN

**ÜROLOJİ ANABİLİM / BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ

ANKARA

2009

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞEFFAF HÜCRELİ BÖBREK KANSERLERİNDE
MDM2,GST- α ,Ki-67 EKSPRESYONU VE
PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Özdemir ERDOĞAN

**ÜROLOJİ ANABİLİM / BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Çağatay GÖĞÜŞ

Bu tez Ankara Üniversitesi BAP tarafından 08014 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

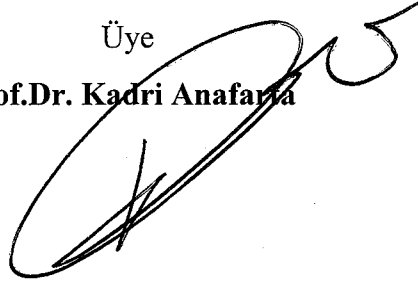
2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim / Bilim Dalı

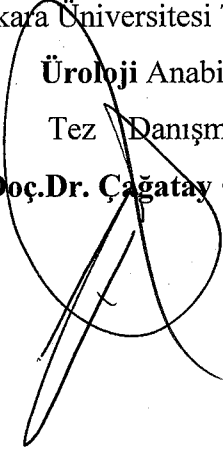
Tıpta uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “**Şeffaf Hücreli Böbrek Kanserlerinde MDM2,GST- α ,Ki-67 Ekspresyonu ve Prognoz Arasındaki İlişki**” başlıklı, **Özdemir Erdoğan** ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/06/2009

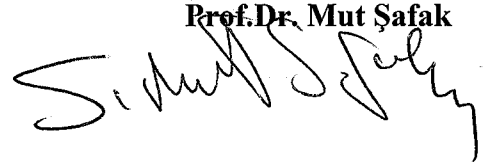
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Başkanı
Üye
Prof.Dr. Kadri Anafarta



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim
Tez Danışmanı
Doç.Dr. Çağatay Göğüş



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim
Üye
Prof.Dr. Mut Şafak



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleriyle sürekli yanımda bulunan ve yol gösteren mesleki sorunlarımızla yakından ilgilenen eski ve yeni anabilim dalı başkanlarımız Prof.Dr.Orhan Göğüş ve Prof.Dr.Kadri Anafarta'ya; tez konusu seçiminden basım aşamasına kadar bütün aşamalarda büyük katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Çağatay Göğüş'e; Eğitim sürem boyunca, heyecanından hiçbir şey kaybetmeyerek bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan mutluluk duyan değerli ve saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Sadettin Küpeli, Prof.Dr.Erol Özdiler, Prof.Dr.Mut Şafak, Prof.Dr.Yaşar Bedük, Prof.Dr.Nihat Arıkan, Prof.Dr.Sümer Baltacı, Prof.Dr.Kaan Aydos, Prof.Dr.Önder Yaman, Prof.Dr.Kadir Türkölmez, Doç.Dr.Tarkan Soygür'e,

Alçakgönüllü ve örnek kişiliğiyle abim Uz.Dr.Berk Burgu'ya,

Tezimi gerçekleştirmemde bilgi birikimini ve emeğini benden esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi hocam Prof.Dr.Özden Tulunay ve Uz.Dr.Duygu Kankaya'ya,

Beş yıl boyunca birlikte çalıştığımız, iyi ve kötü günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalışma mutluluğunu yaşadığım tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Her zaman sevgileri ve destekleri ile yanımda olan ve beni bugünlere getiren, başta dedem ve anneannem olmak üzere tüm aileme; iyi ve kötü günde hep yanımda olan ve desteğini yardımını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve asistanlık hayatımın son iki yılında hayatımıza dahil olan ve renk katan canım kızım Duru'ya,

teşekkür ederim....

Dr.Özdemir Erdoğan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. ETYOLOJİ.....	4
2.3. PATOLOJİ.....	7
2.4. TANI	13
2.4.1. Semptomlar	13
2.4.2. Görüntüleme.....	14
2.5. EVRELEME	17
2.6. TEDAVİ.....	23
2.6.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi	24
2.6.1.1. Açık Radikal Nefrektomi	24
2.6.1.2. Açık Parsiyel Nefrektomi.....	25
2.6.1.3. Laparoskopik Radikal Nefrektomi.....	30
2.6.1.4. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi	30
2.6.1.5. Ablatif Tedaviler	31
2.6.2. Metastatik Hastalığın Tedavisi	32
2.6.2.1. Cerrahi ve İmmünoterapi	32
2.7. PROGNOStİK FAKTÖRLER	33
2.7.1. Tümör ile ilişkili Prognostik Faktörler.....	34
2.7.1.1. Tümör Evresi.....	34
2.7.1.2. Venöz Tutulum.....	34
2.7.1.3. Lenf Nodu (LN) Tutulumu	35
2.7.1.4. Adrenal Bez Tutulumu.....	36

2.7.1.5. Metastaz Varlığı.....	36
2.7.1.6. Tümör Derecesi.....	36
2.7.1.7. Histolojik Tipler.....	37
2.7.1.8. Somatoid Elemanların Olması.....	38
2.7.1.9. Nükleer Morfometri.....	38
2.7.1.10. Histolojik Tümör Nekrozu.....	38
2.7.1.11. Toplayıcı Sistem İnvazyonu.....	38
2.7.1.12. Tümör Proliferasyon Belirteçleri.....	39
2.7.1.13. Kemorezistans Belirteçleri.....	39
2.7.1.14. Diğer Potansiyel Prognostik Belirteçler.....	39
2.7.2. Hasta ile İlişkili Faktörler.....	40
2.7.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler.....	40
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	41
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	41
3.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME.....	42
3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	62
6. ÖZET.....	70
7. ABSTRACT.....	72
8. KAYNAKLAR.....	74

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1:	Fuhrman Nükleer Grade'leme Sistemi.....	7
Tablo 2:	TNM Evreleri (AJCC sınıflamasına göre).....	22
Tablo 3:	Primer antikorların özellikleri.....	42
Tablo 4:	MDM2 değerlendirme şeması.....	42
Tablo 5:	GST- α değerlendirme şeması.....	42
Tablo 6:	Hastaların pT evrelerine göre dağılımı	44
Tablo 7:	pT evresine göre MDM2 antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma	46
Tablo 8:	pT evresine göre GST- α antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma	47
Tablo 9:	pT evresine göre Ki-67 antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma	49
Tablo 10:	Fuhrman nükleer grade'e göre hasta sayıları	49
Tablo 11:	Fuhrman grade'e göre MDM2 antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma	50
Tablo 12:	Fuhrman grade'e göre GST- α antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma	50
Tablo 13:	Fuhrman grade'e göre Ki-67 antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma	51
Tablo 14:	Lenfovasküler invazyon durumuna göre immunhistokimyasal boyanma	51
Tablo 15:	Lenf nodu tutulumuna göre MDM2 ile immüno boyanma.....	52
Tablo 16:	Lenf nodu tutulumuna göre GST- α ile immüno boyanma.....	52
Tablo 17:	Lenf nodu tutulumuna göre Ki-67 ile immüno boyanma.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1:** MDM2 antikoruyla immünohistokimyasal boyanmaya göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri.....53
- Şekil 2:** GST- α antikoruyla immünohistokimyasal boyanmaya göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri.....54
- Şekil 3:** Ki67antikoruyla immünohistokimyasal boyanmaya göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri55
- Şekil 4:** pT evresine göre (pT1,pT2,pT3+4) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri56
- Şekil 5:** pT evresine göre (erken evre, ileri evre) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri57
- Şekil 6:** Lenf nodu tutulumuna göre (1-lenf nodu tutulumu olanlar,2-lenf nodu tutulumu olmayanlar) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri.....58
- Şekil 7:** Lenfovasküler invazyon durumuna göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri59
- Şekil 8:** Fuhrman nükleer grade'e göre (düşük grade, yüksek grade) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri.....60

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1: MDM2 ile (-) immünohistokimyasal boyanma (MDM2x20).....	45
Resim 2: MDM2 ile (+) immünohistokimyasal boyanma (MDM2x20).....	45
Resim 3: GST- α ile (-) immünohistokimyasal boyanma (GST- α x20).....	46
Resim 4: GST- α ile (+) immünohistokimyasal boyanma (GST- α x20).....	47
Resim 5: Ki-67 ile (-) immünohistokimyasal boyanma (Ki-67 x20)	48
Resim 6: Ki-67 ile (+) immünohistokimyasal boyanma (Ki-67 x20)	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), yetişkinlerdeki tüm malign tümörlerin %2-3'ünü ve malign renal tümörlerin %85-90'ını oluşturur. RHK, klinik sonuç ve biyolojik davranışlarında geniş varyasyonlar göstermektedir. Günümüzde RHK'li hastalar için en önemli prognostik parametrelerin tümör evresi ve nükleer grade olduğu düşünülmektedir. Fakat çoğu olguda bu parametreler, tümörlerin klinik davranışını saptamak için yetersizdir. Renal hücreli karsinom (RHK)'da lokalize hastalığın cerrahi olarak çıkarılması dışında etkin bir tedavi şeklinin olmayışı, hastalığın gidişini saptayabilecek faktörlerin ortaya konmasını önemli kılmaktadır. RHK olgularında çok nadir olarak gözlenen spontan regresyon, metastatik hastalık varlığında uzun süre sağkalım ve lokalize hastalıkta cerrahi tedavi sonrası geç rekürrens gibi olağan dışı klinik davranışların gözlenmesi hastalığın prognozunu önceden tahmin edilemez bir hale getirmektedir. Bundan dolayı, tümörün davranışını değerlendirmeye yarayacak daha başka prognostik faktörlerin araştırılması bir zorunluluk haline gelmektedir. Bu yüzden çeşitli yeni belirleyici parametrelerin geliştirilmesine odaklanılmıştır.

Hücre proliferasyonu, tümör progresyonu ve prognozunun değerlendirilmesinde en basit ve en yaygın olarak kullanılan değişkendir ve Ki-67 ekspresyonu tümör proliferasyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda kanser spesifik yaşam süresi ile Ki-67 skoru arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmış olup, kötü prognozlu hastaları saptamak için güçlü bir marker olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda ise prognoz üzerine belirleyici etkisinin olmadığı görülmüştür.

Fare embriyo hücrelerinde bir dakikada hücrenin ikiye bölünmesini sağlayan gene, Murine Double Minute-2 (MDM2) geni adı verilir. MDM2'nin insanda bir çok tümör süpresör yolla etkileştiği gösterilmiştir. Bunlar arasında Rb, p53 ailesi, p73, büyüme baskılayıcı p14/p19 yer alır. Özellikle p53 yolağı genomik stabilitenin sağlanmasında ve hücrelerin onkojenik transformasyonunun engellenmesinde ana rol oynar. İnsanlarda görülen çeşitli kanserlerle ilgili yapılan çalışmalarda MDM2 SNP309 GG polimorfizmi bazı gruplar tarafından meme ca, kolorektal ca, over ca,

peritoneal ca, özefagus epidermoid ca, gastrik ca, endometriyal ca 'da artmış riskle ilişkili bulunurken bazı gruplar tarafından da akciğer ca, over ca, oligodendoglialtümörler, meme ca'da benzer ilişkinin olmadığı yönünde yayınlar yapılmıştır.

RCC'de yapılmış bazı çalışmalarda MDM2 immünoboyanması progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Histolojik grade, tümör evresi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı ve MDM2/p53 ortak ekspresyonunu içeren çok değişkenli analizde, MDM2/p53 eş varlığı,uzak metastaz varlığı ve tümör grade'i progresyonsuz sağ kalım için anlamlı bulunmuştur.Bazı çalışmalarda ise sonuçlar MDM2 aşırı ekspresyonunun RCC de herhangi bir prognostik ekisi olmadığını söylemektedir.

GST, ksenobiyotiklerin ve karsinojenlerin glutatyon ile konjugasyonu ve detoksifikasyonunu sağlayarak hücre korunmasında rol oynayan bir enzim ailesine aittir. GST, ayrıca renal tümörleri indüklediği düşünülen potent mutajen ve karsinojenlerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde GST- α 'nın RCC gelişimindeki rolü belirsizdir. Bu genin tümör hücrelerinin büyümesine yardımcı olduğu düşünülmektedir

Bu çalışmada olguların tümör evresi, nükleer grade, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon varlığı gibi prognostik histopatolojik parametreleri nefrektomi materyallerinde incelenmiştir. RCC'nin biyolojik davranışını doğru olarak değerlendirmede rahat, tekrarlanabilir ve daha objektif bir marker olan Ki-67 ile birlikte çeşitli tümörlerde prognostik belirleyici olarak araştırılan MDM2 ve GST α immünohistokimyasal boyama yöntemi ile bu olgularımızda incelenmiş ve yukarıda belirtilen histopatolojik parametreler ile ilişkileri araştırılmış ve prognozun belirlenmesinde bir tümör belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSİDANS ve EPİDEMİYOLOJİ

Böbrek kanserleri sık görülen ve ölüm oranları yüksek olan önemli ürolojik tümörlerden biridir. Erişkin tümörlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır (1). Ürogenital kanserler içerisinde görülme sıklığı olarak prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (1,2). Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir (2). Dünyadaki 20 coğrafik alanı içeren GLOBOCAN verilerine göre, 2002 yılında 208.000 böbrek kanserli yeni hasta ve buna bağlı 102.000 ölüm bildirilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 yılı içinde tahmin edilen böbrek ve renal pelvis kanserli yeni hasta sayısı 38.890 iken; buna bağlı 12.840 ölüm olacağı tahmin edilmektedir (1). Amerikalı zencilerdeki insidansı beyazlardan yüksek olup prognozu daha kötüdür (3). Avrupa ülkeleri için yıllık yeni hasta sayısı 30.000 civarındadır (4). Özellikle Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ile Avrupa'nın batı, doğu ve kuzey ülkelerinde sık görülmektedir. Afrika, Asya (Japon erkekler hariç) ve Pasifik bölgelerinde insidansı düşüktür (2).

RHK, tüm renal malignitelerin yaklaşık %85-90'ini oluşturur. Sıklıkla 40 yaşından sonra görülmektedir. 60-70 yaş arasında görülme sıklığı en üst düzeye çıkmaktadır. Fakat çocukluk çağı ve 20'li yaşlarda da nadir olarak görülebilmektedir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte son yıllarda böbrek kanseri insidansında artış olduğu görülmektedir. Tümörün gerçek insidansında bir değişiklik olmadığı düşünülmekte, ancak gelişen teşhis ve görüntüleme yöntemleri ile insidental tanı oranları artmakta ve bu da göreceli olarak insidans artışına sebep olmaktadır (2).

Çalışmaların çoğunda beklenen hedeflerden biri de hastalığı erken evrede yakalayarak hastalıktan ölüm oranlarını azaltmaktır. Bu beklentinin aksine, Surveillance, Epidemiology and End Results programının analizleri; 1973-1985 yılları ile 1986-1998 yılları arasında yayımlı hastalık ve ölüm oranları arasında fark olmadığını göstermiştir (5). Bu analizlerin sonuçları, hastalığı erken evrede yakalama

oranlarındaki artışla beraber ileri evre hastalıktan ölüm oranlarının da paralel olarak arttığını göstermiştir. Bu durumu 1970-1980'li yıllardan itibaren diyet, tütün ve diğer karsinojenlere maruz kalmanın tümör biyolojisini kötü etkilediği şeklinde yorumlayabiliriz.

2.2. ETYOLOJİ

Kontrollü çalışmalar göstermiştir; RHK uzun süreli obesitesi olan, düşük sosyoekonomik düzeyli ve kırsal kesimden insanlarda daha çok görülmektedir. Ancak bunun nedeni tanımlanamamıştır (6, 7, 8, 9). Bugün kabul edilen tek çevresel risk faktörü tütündür. Sigara kullanımının böbrek kanserleriyle yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu risk sigara içen erkeklerde %27-37 ve kadınlarda %10-24 arasında değişmektedir. Son yıllarda yapılan bir meta-analizde, 24 çalışma incelenmiş ve sigara kullanımının böbrek kanserinde etiyolojik bir faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir (10). Sigara içenlerde içmeyenlere göre 1.6-2.03 kat daha fazla böbrek kanseri görülmektedir. Ancak bunun da riski kontrollere göre sadece 1.4-2.3 tür. Her türlü tütün risk faktörü olmakla beraber çok içilmesi ve uzun süreli kümülatif doz daha etkilidir (6,11,12). Göreceli olarak risk sigara içme süresi ile ilişkilidir ve sigara bırakıldıktan sonra azalmaktadır. Bu da, sebep-sonuç ilişkisini gösteren bir bulgudur (11,12)..Tütün çiğneyenlerde bu riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). Kadınlarda sigara ile ilgili risk faktörünün daha az olduğu belirtilmiştir (12).

RHK'un diyet ya da meslekle ilgili bir ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Tipik batı tipi beslenme olan yüksek yağ ve protein ve düşük sebze ve meyve tüketiminin RHK ile bir ilişkisi olduğu gösterilmişse de bu risk çok yüksek değildir ve bu konuda çelişkili data mevcuttur (13.). Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda böbrek kanserinin obeziteyle ilişkili olduğu gösterilmektedir. Genel olarak bu ilişki kadınlarda daha belirgin olup, obezitenin ciddiyetiyle doğru orantılıdır (14). Vücut kitle indeksi fazla olanlarda böbrek kanseri riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Obezitenin böbrek kanseri riskini nasıl artırdığına dair kesinleşmiş bir mekanizma bilinmemektedir. Obezlerde östrojen artışı gibi hormonal değişiklikler olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları östrojenin böbrek kanserini indüklediğini göstermektedir. Obeziteyle birlikte karsinogenezde rol alan insülin benzeri büyüme faktörünün serbest formu artmaktadır.

Bir diğerk mekanizma, obezitenin aterosklerotik nefroskleroza yol aarak renal túbüllerde karsinojenlerin birikimine sebep olması olabilir. Kolesterol yükselmesinin böbrek kanseri oluşumundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kolesterol ve diğerk lipidlerin artışının immün sistemi baskılayarak tümör gelişimine neden olabileceğı düşünölmektedir (14). Obeziteyle beraber vitamin D seviyesindeki azalmanın da böbrek kanseri gelişiminde rolü olabilir.

Benzer olarak bu tümörün metal işçilerininde, fırında çalışanlarda ve asbestoz ve kadmiüma maruz kalanlarda biraz daha fazla göröldüğü belirtilmişse de bu veri çok kesin değıldir (15). Meslek nedeniyle asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (asfalt ve yangın söndürücü sektörü), organik çözücüler (benzidin, benzen, herbisitler ve vinil klorid) ve petrol ürünlerine maruz kalanlarda böbrek kanseri riski artmaktadır. Kadınlarda mesleksel faktörlerin böbrek kanseri gelişimindeki rolü net değıldir.

Potansiyel iatrojenik faktörler arasında eskiden kullanılan bir kontrast ajan olan Thorotrast, radyasyon tedavisi ve antihipertansif ajanlar sayılabilir. Ancak bunların da risk oranı düşüktür (16). Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle iyonize radyasyon alan hastalarda ikincil kanser olarak böbrek kanseri gelişme riski yüksektir. Kemik tüberkülozu ve ankilozan spondilit nedeniyle radyum-224 tedavisi alanlarda da böbrek kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (17).

Böbrek kanseri gelişiminde değışik ilaçların rolü olabilir. Analjeziklerin böbrek kanseriyle ilişkisi tartışmalıdır. Fenasetin içeren ilaçların renal pelviste ürotelyal kanserlere neden olabileceğı bilinmekle beraber, bunların böbrek parankim kanserleriyle ilişkisi zayıftır. Diüretik kullanan kadınlarda böbrek kanseri riski 5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalarda hidroklorotiyazid ve furosemidin adenokansere neden olduğı gösterilmiştir. Östrojenlerin böbrek kanserine neden olduğuna dair laboratuvar çalışmaları olmasına rağmen; epidemiyolojik çalışmalarda bu bilgiyi desteklememektedir. Birçok çalışma son dönem böbrek hastalığında ve TS gibi familyal sendromlarda bu riskin arttığını belirtmişlerdir (18).

Böbrek kanseri görölme oranlarının toplumlara göre farklılıklar göstermesinden sorumlu faktörlerden biri de beslenme alışkanlıklarıdır. Et ve süt ürünlerinin fazla tüketilmesi böbrek kanseri riskini artırmaktadır. Hamburger, sosis gibi gıdalarla sığır, domuz ve kuzu etini fazla tüketenlerde risk 1.5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalarda kırmızı etin kanserle ilişkisi olan heterosiklik aminlerin artışına

neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu gıdaların fazla tüketilmesi yüksek protein ve yağ alımına neden olarak; böbrek kanseri için bir risk olan kronik böbrek hastalıklarına yatkınlığı artırmaktadır. Meyve ve sebze tüketiminin fazla olması böbrek kanseri riskini azaltmaktadır (19). Özellikle C ve E vitaminleriyle kalsiyum ve demir preparatlarının koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve böbreğin kazanılmış kistik hastalığı gelişen hastalarda böbrek kanseri gelişme riski yüksektir (18). Özellikle erkek hastalarda bu risk artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğindeki bu karsinogenik mekanizmanın üremik durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Üriner sistem infeksiyonu hikayesi olanlarda böbrek kanseri insidansının 1.9 kat arttığı bildirilmektedir (20). Bakteriyel infeksiyonun neden olduğu inflamasyonda açığa çıkan reaktif oksijen deriveleri ve nitrozaminler DNA hasarı yaparak karsinogenezde rol oynamaktadır. Son zamanlarda herpes virüslerle böbrek tümörleri arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

Böbrek taşları ve böbrek travmaları gibi patolojilerle böbrek kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen; bu patolojilerde böbrek kanseri gelişme riski kesin olarak ortaya konamamıştır.

İsveç'te yapılan bir çalışmada, böbrek ve diğer organ nakilleri yapılan hastalar takip edilmiş ve böbrek nakli yapılan 5004 hastanın 19'unda renal hücreli karsinom görülmüştür (21). Bu nedenle böbrek nakli yapılan hastalarda erken tanı için ultrasonografiyle takip önerilmektedir.

Böbrek kanserlerinde hem sporadik hem de ailesel formlar mevcuttur. Özellikle aile hikayesi olanlarda renal hücreli karsinom gelişme riski 4 kat artmaktadır. Ailesel sendromlarla görülen böbrek kanserlerinde genetik faktörler söz konusu olup, her iki böbrekte ve multipl olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar VHL ve tuberöz skleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (22).

VHL sendromu_böbrek, beyin, spinal kord, göz, sürrenal bez, pankreas, iç kulak ve epididimde multipl tümörlerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalık özellikle genç yaşlarda şeffaf hücreli böbrek kanseri görülmektedir. Hastaların %40'ında böbreklerde bilateral kist ya da tümör mevcuttur. VHL sendromundan sorumlu tümör baskılayıcı gen 3 numaralı kromozomun kısa kolundadır. Tuberöz

skleroz cilt lezyonları, nöbetler, mental retardasyon, böbrek. karaciğer ve pankreasta kistlerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda renal hücreli karsinom riski yüksektir.

Renal hücreli karsinomun diğer bir genetik formu herediter papiller renal hücreli kanserdir. Burada 7 kromozomdaki M protoonkogeninde germinal mutasyon söz konusudur. Sporadik papiller renal karsinomların bazılarında bu genin somatik mutasyonu bildirilmiştir (23).

2.3. PATOLOJİ

Birçok RHK makroskopik olarak yuvarlak ya da ovaloid yapıdadır. Çevresinde komprese olmuş parakim ya da fibroz doku vardır. Üst üriner sistemin değişici epitel karsinomlarının aksine birçok RHK gros olarak infiltratif görünebilir (24). Tümör çapı ortalama 5-8 cm olmakla beraber; birkaç milimetreden bütün abdomeni dolduracak kadar büyük de olabilir. Yarıya kesildiği zaman sarı ya da kahverenginde tümör dokusu gözlemlenir. İçinde fibrotik, nekrotik ya da hemorajik alanlar vardır ve çok azı gros olarak uniform görünürler. Olguların %10-25'inde kistik dejenerasyon gözlemlenir. Çizgisel ya da plak şeklinde kalsifikasyon olguların %10-20'sinde görülür.

Nükleer özellikler oldukça değişkendir; bu nedenle nükleer büyüklük ve yapıya, belirgin nükleolusun olup olmamasına göre çeşitli sınıflamalar ortaya konmuştur. Fuhrman sisteminin adaptasyonu bugün sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sınıflama tümör evresinden bağımsız olarak prognozu öngörebilmektedir. Genel olarak bakıldığında RHK'da tümör grade'i örneğin değişici epitel karsinomunda olduğu kadar önemli görünmemektedir.

Tablo 1: Fuhrman Nükleer Grade'leme Sistemi

Grade 1	küçük yuvarlak çekirdek (10µm'den küçük),belirsiz nükleol
Grade 2	daha iri (15µm) çekirdek,10x büyütme ile seçilemeyen veya zorlukla seçilen nükleol
Grade 3	iri (20µm) çekirdek,10x büyütme ile rahatça izlenen belirgin nükleol
Grade 4	geniş ve düzensiz pleomorfik çekirdekler,tek veya çok sayıda belirgin makronükleol

RHK'da agresif lokal davranış sık görülen bir özelliktir ve kendini çeşitli şekillerde gösterir. Toplayıcı sistemin ya da renal kapsülün invazyon ve perforasyonu olguların yaklaşık %20'sinde görülür. Diğer organlara ve karın duvarına olan invazyonlar doğal bir bariyer olan Gerota fasyası ile önlenmekle beraber, bazı yüksek grade'li tümörler bu bariyeri aşabilirler. RHK'un bir özelliğide venöz sisteme yayılmadır ki bu da olguların %10'unda bulunur. Bu oran diğer tümörlerden daha fazladır (25,26). Bunun en manifest şekli vena kava inferiorunda tümör trombusünün olması ve bunun bazı olgularda sağ atriuma kadar çıkmasıdır. Bu tümör trombusleri arteriyel kan akımı ile yüksek derecede vasküler hale gelirler (27).

Birçok RHK unilateral ve unifokaldir. Bilateral tutulum eş zamanlı ya da farklı zamanlarda olabilir. Oranı %2-4 arasında değişmekle beraber VHL ve diğer familial formlarda daha sıktır. Multisentrisite olguların %10-20 sinde görülür ve papiller histolojide ve familial RHK'da daha sıktır (24). Satellit lezyonlar genellikle küçük olup, preoperatif incelemede, intraoperatif US'da ve inspeksiyonla görülmeleri oldukça zordur. Bu durum parsiyel nefrektomi sonrası lokal rekürrense neden olan en önemli faktördür (28).

Bütün renal hücreli karsinomlar, özellikle adenokanserler, renal tübüler epitelyal hücrelerden köken alırlar. Birçok RHK ortak ultrastrüktürel özellikler taşır. Örneğin, yüzey mikrovillusları ve kompleks intrasellüler bağlantılar taşırlar ve proksimal tüp hücreleri normaldir (24). Benzer olarak, lektinler ve diğer hücre yüzey antijenleri ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalar bunun proksimal kıvrıntılı tüplerden köken aldığını gösterir. Ancak son zamanlardaki data göstermiştir ki; bu bilgiler özellikle yaygın tip olan şeffaf hücreli varyant için geçerlidir. Papiller ve kromofobik gibi diğer tipler nefronun daha distal kısımlarından gelişirler (29). Hemen hemen tüm RHK'lar keratin 8 ve 18 eksprese ederler. %50'si de vimentin salgılar ki bu da sıklıkla sarkomatoid diferansiasyon ile birlikte görülür (30). Bazıları RHK'un primitif bir renal epitelyal hücreden köken aldığını iddia eder ki bu, üzerinde çok çalışılması gereken bir konudur (24).

1990'ların başından beri RHK'un histopatolojik klasifikasyonu major bir revizyona uğramıştır. Geleneksel olarak RHK 4 sınıfa ayrılırdı: şeffaf hücreli, granüler hücreli, tübülopapiller, ve sarkomatoid. RHK'daki moleküler genetik gelişmelerine ve histolojik ve ultrastrüktürel bulguların daha kapsamlı

yorumlanmasına bağlı olarak, Kovacs tarafından yeni bir sınıflama Şeması ortaya konmuştur. Bu yeni sistem 1995 yılında Weiss ve arkadaşları tarafından yeniden gözden geçirilmiŐ ve bu konudaki klinisyen ve araŐtırmacıların oluŐturduęu bir konsensus toplantısında kabul görmüŐtür (29).Major değişiklikler; kromofob hücreli karsinom adıyla yeni bir subtip ortaya konması, granüler hücreli tümörlerin yeniden sınıflanması, ve sarkomatoid lezyonların ayrı bir türden ziyade diğer histolojik subtiplerden derive olan kötü diferansiye elemanlar olduğudur (29,31,32).

Renal hücreli karsinomlar; immünhistokimya, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmaların getirdiği bilgi birikimi sonucu 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden sınıflandırılmıştır. Artık bu baŐlık altında, birbirinden biyolojik davranış olarak farklı olan neoplazilerin bir arada bulunduğu kabul edilmektedir. Histolojik özellikleri esas alınmak suretiyle gruplanmış olan renal neoplazilerin, gelecek yıllarda moleküler tanısal tetkikler sayesinde daha ileri bir sınıflamaya tabii tutulmaları söz konusudur ve bu geliŐmeler uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tümör geliŐim ve yayılımının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Renal Hücreli Tümörler'in 2004 DSÖ (WHO)'ya Göre Histolojik Sınıflaması

- Papiller adenom
- Onkositom
- Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
- Multiloküler Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom
- Papiller renal hücreli karsinom
- Kromofob renal hücreli karsinom
- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
- Renal medüller karsinom
- Xp 11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom ile beraberlik gösteren renal karsinom
- Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom
- Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan

Şeffaf hücreli RHK tüm tümörlerin %70-80'ini oluşturur. Makroskopik görünümü karakteristiktir. Tümör hemoraji ve nekroza bağlı alacalı görünümde, solid, lobüle ve sarıdır. Tümör iyi sınırlı olabilir veya perirenal yağ doku veya renal veni invaze edebilir. Kistik dejenerasyon yaygındır, fakat bazı tümörler predominant olarak kistik (%15) (33).

Şeffaf hücreli RHK'un arşitektürel özellikleri tanıda önemlidir (33).Çoğu tümör baskın olarak kompakt alveoler yapı gösterir. Tübüler veya kistik alanlar yaygın olarak alveoler patern ile birlikte (34). Tipik olarak, düzenli bir ağ oluşturan son derece ince kan damarlarını karsinom hücre kümeleri çevreler (33). Tümör tanısı, şeffaf hücrelerin yokluğunda bile karakteristik vasküler ağın saptanmasına dayanmaktadır, ki bu vasküler stroma tümör metastaz yaptığında bile genellikle korunur (35). Şeffaf hücreli RHK mikroskopik kistler oluşturmak için belirgin bir eğilim gösterir. Karakteristik vasküler patern ve kistler doğru tanıya götürür.

Tümörlerin büyük kısmı şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşurken, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerde yaygındır ve bazı tümörlerde baskındır (33). Eozinofilik hücreler özellikle nekroza yakın fokal alanlarda belirgin olabilir. Çoğu tümör hücresinin sitoplazması, dokunun işlenmesi sırasında çözünen ve karakteristik şeffaf sitoplazmayı sağlayan, lipidler ve glikojenden zengindir. Tümör hücre nüveleri yuvarlaktır ve santral olarak yerleşmiştir. Nükleer pleomorfizm, tümör grade'ine bağlı olarak değişir (34).

Şeffaf hücreli RHK sıklıkla çok sayıda sitokeratin ve vimentin antikoruyla reaksiyon verir ve genellikle EMA pozitifdir. RCC antijeni (proksimal tübül epitel hücrelerinde eksprese edilir) ve CD 10 (tübül epitel hücrelerinin fırçası kenarlarında eksprese edilir) antikorları şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK'un yüksek bir oranında reaktivite gösterir, fakat onkositom ve kromofob RHK reaktivite göstermez (36).

Şeffaf hücreli karsinomların yaklaşık %5'inde sarkomatoid diferansiasyon oluşur (37,38).

Vakaların büyük kısmında, rezidüel epitelial komponent saptanabilir. Histolojik olarak bu tümörler sıklıkla, malign fibröz histiositom veya fibrosarkoma benzeyen işçi hücrelerin tabakalarından oluşur. Nadir varyantlar hemanjioperistom, osteojenik sarkom veya rhabdomyosarkomun özelliklerine sahiptir. Nadir olarak,

osteoklast benzeri dev hücreler de görülebilir. Tanının doğrulanması için, epitelial malignitenin tipik fokusu, sarkomatoid alanlarla birlikte olmalıdır. Sitokeratin genellikle pozitif iken, vimentin ekspresyonu değişkendir (39). Sarkomatoid şeffaf hücreli RHK, sıklıkla 1 yıldan daha az yaşam intervali ile kötü prognoza sahiptir (38). Daha güncel olarak, benzer kötü prognoz rabdoid morfoloji gösteren tümörler için tanımlanmıştır. Rabdoid diferansiasyon, şeffaf hücreli tümörlerin yaklaşık %3 'ünde görülür ve genellikle 8 aylık ortalama yaşamla birlikte ve en yüksek klinik evrede ortaya çıkar.

Kromozom 3 değişiklikleri ve VHL mutasyonları şeffaf hücreli RHK'da siktir (40,41). Ayrıca bu genin inaktivasyonu ve mutasyonu sporadik olguların %75'inde görülür.

Papiller RHK'lar ikinci sıklıkta görülen histolojik tiptir (29). Tüm RHK'ların %10-15'ini oluşturmakla beraber son dönem böbrek yetmezliği ve kazanılmış renal kistik hastalık gibi özel durumlarda daha çok görülür (42). Mikroskopik olarak bu kategorideki bir çok tümör, papiller ya da tübüler biçimde sıralanmış bazofilik ya da eozinofilik hücrelerden oluşmuştur.

Küçük papiller tümörler genellikle otopside görülen iyi enkapsüle, düşük grade'li ve düşük malignite potansiyeline sahip lezyonlardır. Bu lezyonlar büyük papiller karsinomdaki genetik değişiklikleri taşımakla birlikte adenom olarak tanımlanırlar. Gerçekte de birçok patolog, eğer adenom diye bir tanımlama yapılacaksa bunun küçük ve iyi diferansiye papiller tümörler için kullanılması gerektiğine inanmaktadır (24).

Papiller RHK'un sitogenetik anormallikleri karakteristik olup kromozom 7 ve 17'nin trizomisi ve Y kromozomu kaybıdır. Papiller RHK'da VHL mutasyonları nadir olup, bu da tümörigeneziste farklı yolların devreye girdiğini gösterir. Papiller RHK daha çok hipovasküler olma eğimindedir. Bunun muhtemel nedeni primer proanjiogenik molekül olan VEGF'nin VHL mutasyon yoklugunda regüle edilememesidir. Hepatosit growth faktör'ün reseptörünü kodlayan ve 7. kromozomda yerleşmiş MET-proto onkogeninin aktive edici mutasyonları papiller RHK'da sık ve patolojiktir. Papiller RHK'un diger bir tipik özelliği, multisentrisite eğilimidir ki bu bazı serilerde %40'lara kadar çıkar.

Papiller RHK'un prognozu çelişkilidir. Birçok çalışma bunun düşük grade'li hastalık olduğu fikrinde birleşir. Hatta bir literatür taramasında bu tümörlerin %80'inin böbrege sınırlı olduğu gösterilmiştir (43,44,45,,24). Diğer taraftan daha yeni bir çok çalışma yüksek grade'li ve ileri tümörleri de rapor etmiştir (46). Bu antitenin tanımlanması ve yorumlanmasındaki farklılıklar, bu konudaki çelişkili sonuçları yaratan en önemli faktördür.

Kromofob Hücreli Karsinoma toplayıcı kanalların kortikal bölümünden köken alan ayrı bir histolojik tiptir (29). Tüm RHK'ların %4-5'ini oluştururlar (32) Tümör hücreleri göreceli olarak transparan bir sitoplazma özelliği gösterirler. İçinde ince retiküler bir patern vardır ki buna "bitki hücresi görüntüsü" denir. Bu klasik varyantın kromofobik görüntüsü bu histolojik subtipin adını veren özelliktir. Ancak, kromofobik RHK'un eosinofilik varyantları da tanımlanmıştır ve bu, olguların %30'unu oluşturur (47). Her iki tipte de tipik bir perinükleer bir daire bulunur. Elektron mikroskopunda gözlemlenebilen 150-300 nm'lik mikroveziküller RHK'un en tipik görüntüsüdür. Bu mikroveziküller Hale'nin kolloidal demiri ile boyanırlar; bu da RHK'una özgü bir mukopolisakkaridin varlığına işaret eder (47). Bir çok RHK değişik sitokeratinler için pozitif boyanma verir, ancak çoğu vimentin için negatiftir (48). Genetik analiz kromozom 1,2,6,10,13,17 ve 21'de LOH gösterir, flow sitometrik analizde ise bir çok olguda hipodiploid DNA içeriği saptanır. Bir çalışma bu histoloji tipte p53 mutasyon artışı rapor etmiştir. Ayrıca, kromozom3 anormallikleri ve VHL mutasyonları nadirdir (49).

Toplayıcı kanal ya da Bellini kanal karsinomu, RHK'un oldukça ender bir türüdür ve tüm RHK'lann %1'inden azını oluşturur (50). Rapor edilen bir çok olgu genç yaşta olup genellikle 3., 4. ve 5. dekadlarda görülür (50). Bu tümörler normalde medulladan köken almakla beraber, infiltratif olup sıklıkla kortekse de uzanırlar. Mikroskopik olarak bu tümörler dilate tübül ve papiller yapıların karışımından oluşmuştur. Tipik olarak tek tabakalı küboidal hücrelerle donanmış olup parke taşı görüntüsü verirler. Rapor edilen olguların çoğu tanı sırasında ileri evre ve yüksek grade'dedir ve genellikle konvansiyonel tedavilere cevap vermezler.

Renal medüller karsinoma göreceli olarak yeni bir histolojik subtiptir ve hemen daima sickle-cell genetiği ile birlikte görülür. Sıklıkla genç yaştaki (en çok üçüncü dekada) siyahi Amerikalılarda görülür (51). Renal medüller karsinomanın renal

papilla kenarındaki kaliks duvarından köken aldığı düşünülür ve oldukça infiltratiftir. Bir çok olgu tanı anında hem lokal invazif durumda hem de metastatik olur. Hastaların çoğu tedavilere cevap vermez ve bir kaç ay içinde de ölürlür.

2.4. TANI

2.4.1. Semptomlar

Renal kitleler böbreklerin retroperitoneal yerleşimine bağlı olarak erken evrede genel olarak asemptomatiktir. RHK'ya bağlı semptomlar birkaç nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. Bunlar tümörün lokal olarak büyümesi ile ortaya çıkan kitle etkisine, hemorajiye, metastatik lezyonlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı görülebilmektedir. Klasik bilgi olarak RHK'de klinik bulgular yan, sırt veya karın ağrısı, palpe edilebilir bir kitle ve hematüriden oluşan bir triad olarak tanımlanmaktadır (52). Bu triad genelde ileri evre hastalığın bir göstergesidir. Metastatik hastalığa sekonder semptomlar örneğin dispne, kilo kaybı, gece terlemeleri, ateş veya palpe edilebilir servikal lenf nodları, öksürük, baş ağrısı, kemik ağrıları yaklaşık %30 kadar hastada tanı koydurucu olabilir. Venöz tutulurnun göstergesi olarak erkek hastalarda varikosel ve her iki cinste de alt ekstremitte ödemleri görülebilir.

Hastaların yaklaşık %20'sinde paraneoplastik sendromlar görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar tanı esnasında karışıklığa yol açabileceği gibi önemli morbiditelerin ortaya çıkmasına da neden olabilirler. Böbrek tarafından salgılanan Vit D3,renin, eritropoetin ve çeşitli prostoglandinler malign hücreler tarafından da fazlasıyla salgılanabilmektedir. Bunların yanısıra parathormon, hCG, insülin, çeşitli sitokinler ve inflamatuvar mediatörler de RHK hücreleri tarafından salgılanabilmektedir. RHK, paraneoplastik eritrositozun en sık nedenidir. Eritrositoz, bölgesel renal hipoksinin sağlam böbrek dokusundan eritropoetin salgısındaki indüklemesi nedeniyle ortaya çıkmış olabilir (53). Parathormon benzeri peptidlerin üretimi ve bunların neden olduğu osteolizis, Vit D3 ve prostoglandinlerin etkisi ile RHK hastalarında %10-15 oranında hiperkalsemi izlenmektedir (54,55). Hiperkalsemiye bağlı olarak görülebilen semptomlar bulantı, kusma ve halsizliktir. Fizik muayene bulgusu olarak da tendon reflekslerinde azalma izlenebilmektedir. Hipertansiyon tümör dokusu tarafından fazla miktarda renin salgılanmasına veya

tümörün kitle etkisi ile renal arter ya da dalları na basması ile RHK hastalarının yaklaşık %40 kadarında ortaya çıkabilir (56). Stauffer tarafından 1961 'de non-metastatik hepatik disfonksiyon tanımlanmıştır (57). Hastaların %3-20'sinde görülebilen bu sendrom da olgularda alkalin fosfataz yüksekliği, pıhtılaşma zamanı bozuklukları, albümin düzeylerinde düşme, hepatik transaminazlarda ve bilirubin düzeylerinde yükselme görülebilmektedir. Ancak RHK'da bu sendromun varlığından bahsetmeden önce hepatik metastazlar mutlaka ekarte edilmelidir. Paraneoplastik sendromlardan hiperkalsemi dışındakilerde medikal tedavinin yeri yoktur. Nefrektomi ve/veya immunoterapi ile tüm bu semptom ve bulgular gerileyebilir.

2.4.2. Görüntüleme

Klasik RHK semptom triadı olan flank ağrısı, palpe edilebilir kitle ve hematüri olguların çok az bir kısmında izlenir (%6- 10) (58). Semptomlar genelde daha büyük boyutlu veya çevre dokulara yayılmış olan tümörlerde gözlenir. Olguların %50'den fazlası başka nedenlerle yapılan incelemeler sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. Ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) giderek artan kullanımı ile rastlantısal saptanan tümör oranı ve sayısı artmışve buna paralel olarak daha küçük boyutlu ve daha erken evre de saptanan tümörlerin sayısında da bir artış gözlenmiştir. BT ve MRG tekniklerindeki ilerleme ve tetkik sayılarındaki artış da bu ilerlemede katkı sağlamaktadır.

Direk üriner sistem grafisi (DÜSG);Renal tümörler için fazla yol gösterici olmamakla birlikte, tümöral oluşumdaki kalsifikasyonlar izlenebilir. RHK'lerde %2-35 oranında kalsifikasyon bulunabilir. DÜSG'de görülen santral yerleşimli kalsifikasyonlardan %87, periferik yerleşimli kalsifikasyonlardan %10-15 oranında malignite sorumlu tutulmaktadır (59).

İntra-venöz pyelografi (İVP)'nin tek başına doğruluk oranı %75 dir (59,60). Kaliksler ve pelviste itilme, çekilme ve dolma defekti şeklinde bulgular görülebilir. Tümör kalsifikasyonları görüntülenebilir. Böbrek fonksiyonu hakkında bilgi sağlaması avantajıdır.

Retrograt pyelografi; nonfonksiyone böbreklerde veya anatomik boşlukların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Tümöre bağlı dolma defektleri izlenebilir (59).

Ultrasonografi; kolay uygulanabilir, non-invaziv ve ucuz bir tanı aracıdır. Renal kitlenin boyutları ile kistik veya solid oluşu tesbit edilebilir (61). Tümör trombüslerini ve vena kavadaki trombüsleri gösterebilir. Retroperiton ve perirenal dokular hakkında bilgi verir. Basit kistlerde %98 oranında tanı koydurucudur (60). İğne biyopsisi endikasyonunu azaltır. Renal hücreli kanserler genellikle hiperekojen olarak izlenirler, 2 cm. çapı aştıklarında ise izoekoik dahi olsalar kolaylıkla görülebilirler. Kontrast madde verilerek yapılan renal ultrasonografilerde kitle hakkında daha detaylı bilgiler alınabilmektedir (62,62).

Bilgisayarlı Tomografi (BT); Renal hücreli kanserlerin teşhisinde ultrasonografi ve IVP den daha hassastır. BT ile tanıdaki doğruluk oranı %95 iken; renal anjiyografide bu oran %89 dur (59). Vena kava ve renal ven tutulumları tesbit edilebilir. Kitlenin lokalizasyonu, lokal invazyonu, çevre organlara yayılımı hakkında bilgi verir. Birçok vakada BT ve akciğer grafisi ile radyolojik evreleme yapılabilmektedir (64). BT ile kitle-kist ayrımı hemen hemen %100'e varan doğrulukla yapılabilmektedir (60). Renal hücreli kanserler, BT ile görüntülemeye Hounsfield ünitesi (HU) olarak normal böbrek parankimine göre genel bir yoğunluk azalması şeklinde görüntü verirler. Böbrek parankimi normalde 30-50 HU yoğunlukta izlenir. Kontrastlı incelemede ise kitle çoğu zaman hipodens kalmasına rağmen vaskülariteye bağlı opaklaşma görülebilir. Kontrast madde verildiğinde böbrek parankimi 100-120 HU olarak izlenir. Tümör ise genellikle 60-70 HU değerlerinde gözlenir (60,65). BT incelemesi ile kitlenin görüntülenmesinin yanı sıra perirenal bölge, retroperiton, renal damarlar, lenf nodları, vena kava ve diğer organlarda görüntülenir (66). BT de gözlenen 2 cm. den büyük hiler ve retroperitoneal lenf nodları çoğunlukla malign potansiyel taşırlar. Küçük çaptaki lenf nodları inflamatuvar özellikte olabilirler (65). BT ile renal vendeki tümör trombüs tutulumu %78 oranında tesbit edilebilir. Bu oran inferior vena kava tutulumu için %96'dır (65). Perirenal tutulum %79 oranında, lenf nodu tutulumu %87 oranında ve komşu organ tutulumları da %96 oranında tesbit edilebilir (59). Metastaz düşünülüyorsa ilgili organlar için BT gerekebilir (Akciğer, beyin, pelvik organlar, v.s.). Şayet nefron koruyucu cerrahi planlanıyorsa tümörü daha iyi ve üç boyutlu değerlendirmek için 3 boyutlu spiral BT çekilebilir (67,68).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG);En az yan etkili ve en gelişmiş görüntüleme yöntemidir. Kitle ayrımı ve yapısının değerlendirilmesinde efektif (69, 70). Çevre dokulara yayılımı %96 oranında gösterebilir. Renal yetmezliği olan veya kontrast madde alerjisi olan kişilerde rahatlıkla uygulanabilir (71). Tanıda BT ile aynı değerdedir. Evrelemede ise MRG daha üstündür (72). Vasküler yapılar ve invazyon daha iyi görüntülenebilir (73). Renal ven tutulumu ve vena kava trombüsleri kontrast madde gereksinimi olmadan izlenebilir (74, 75). MR anjiyografi ile nefron koruyucu cerrahi için planlama yapılabilir (67). Pacemaker taşıyan hastalarda kontrendikedir. Parsiyel nefrektomi düşünülen vakalarda tümör morfolojisini ve histolojisini ortaya koymada kullanılabilir (76).

Sintigrafi; Kemik metastazlarını belirlemede ve evrelemede yararlıdır. Kemikteki lezyonların radyografi ile teyidi gerekebilir. Ayrıca alkalen fosfataz değerleri de göz ardı edilmemelidir. İVP çekilemeyen veya kontrast madde alamayan kişilerde dinamik ve statik böbrek sintigrafisi yapılabilir. Böbrekteki kitlenin damarlanması ve böbrek fonksiyonu konusunda fikir verir. Kitlelerin hipertrofik Bertini kolonları ile ayırıcı tanısının kolaylıkla yapılmasını sağlar (60).

Renal Anjiyografi; Renal hücreli kanserlerin günümüzde artık çoğunlukla BT ile değerlendirilmeleri sonucu kullanımı azalmıştır. Selektif Renal Anjiyografi (SRAG) ve Dijital Substraction Anjiyografi (DSA) ile neovasküler yapılar, arterio-venöz fistüller, vena kava ve renal ven tutulumları tesbit edilebilir. Ancak böbrek tümörlerinin %10'nunun hipervasküler olmadığı unutulmamalıdır (59). İnvaziv bir girişim olması, hospitalizasyon gerektirmesi, hemoraji, anevrizma oluşumu, emboli gibi komplikasyonları olması nedeniyle oldukça az tercih edilen bir tanı yöntemidir. Nefron koruyucu cerrahi veya soliter böbrek nedeniyle parsiyel nefrektomi düşünülüyorsa yapılması daha uygundur. SRAG %89 tanı oranı ile böbrek tümörlerinde BT'den sonra ikinci sırada yer almaktadır (59).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET);Renal hücreli kanserlerde yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (77). Metastazı olan hastalarda tedavinin seyri ve etkinliği hakkında yol gösterici olabilir (67).

Vena Kavagrafi; Vena kavadaki tümör trombüslerini ve ekstresek invazyonu göstermede yardımcıdır (60). Günümüzde MRG ile kontrast madde verilmeksizin aynı sonuçlar alınmaktadır.

Lenfanjiografi; Günümüzde invaziv bir işlem olduğu için kullanımı çok azalmıştır. BT, MRG ve USG ile lenfatikler değerlendirilebildiğinden bugün için değeri kalmamıştır (60).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB);İnce iğne ile USG veya BT eşliğinde biyopsi yapılabilir. Renal kitlelerde, BT ve MRG'in tanı koydurucu etkisinin artması ve alınan örneğin yeterli tanı koyduramaması nedenlerinden dolayı sınırlı bir etkiye sahiptir. Renal kitlelerde İİAB sonucu renal hücreli kanser tesbit etme oranı %80-90 arasında değişmektedir (65,78). Böylece %5-15 oranında BHK gözden kaçmaktadır (78). Böbrek hücreli kanserlerde tedavi seçeneği cerrahi olduğu için; ancak metastatik kanser, lenfoma, abse, soliter böbrek gibi tedaviyi değiştirecek durumlarda etkili olabilir. Kanama, tümör ekimi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar akılda tutulmalıdır (79,80). İnce lümenli iğne-kullanıldığında komplikasyonlar daha düşük oranlarda görülmesine karşı yeterli doku temini güçleşmektedir. Laktik dehidrogenazın aspirasyon sıvısında düşük olması benign bulgu lehine değerlendirilir. Şüpheli olmayan böbrek kitlelerinde biyopsi endikasyonu yoktur(60).

Sonuç olarak uygulamada yapmamız gerekenleri özetlemek gerekirse şunları söyleyebiliriz. Renal kitlelerin tanısında pratikte ultrasonografi genellikle ilk tanı aracımız olmaktadır. Kitlenin yapısı ve evreleme için ise BT ve PA akciğer grafisi genellikle yeterlidir. Ancak kitlenin yapısını net ayıramadığımız durumlarda veya venöz, vena kava, ve diğer invazyonları daha net belirlemek için MRG tetkiki gerekebilir. Diğer tetkikler daha çok ikinci derecede önem taşımaktadır (İvp, PET, Sintigrafi) veya bazıları (Renal anjiyografi, lenfanjiyografi, kavografi) pratikte hemen hemen hiç kullanılmamaktadır. İnce iğne biyopsileri ise benign, malign ayırımında kısıtlı bir yere sahip görünmektedir. Yeterli doku temini ve yeterli tanı her zaman mümkün olmayabilir.

2.5. EVRELEME

Renal hücreli kanserlede (RHK) evreleme geleneksel olarak tümörün anatomik yayılımına (tümör büyüklüğü, komşu organ tutulumu, vasküler invazyon) göre yapılmaktadır. Fizik inuayene, tomografik değerlendirme ve diğer uygun görüntüleme yöntemleri kullanılarak primer tümör, lokal ve uzak yayılımlar

değerlendirilerek klinik evrelendirme yapılır. Uzak metastazları değerlendirmek için biyokimyasal testler akciğere ait görüntüleme yöntemleri, gerektiğinde izotopik tetkiklerden yararlanır.

Patolojik evrelendirme için patolojik inceleme ve anatomik invazyonun değerlendirmesi gereklidir. Primer tümörün, böbreğin, gerota fasyasının, periferik yağ dokusunun, renal venin (RV) ve uygun olan lenf düğümlerinin eksizyonu gereklidir.

Hastalığın anatomik yayılımı ve tutulumunu gösteren tümör evresi; RHK sonucu ve klinik davranış için önemli bir prognostik faktördür. İlk formlal evrelendirme sistemi 1958'de Flock ve Kadesley tarafından tümör fiziksel özelliği ve tümör yayılımı temel alınarak yapılmıştır (81). Daha sonra vasküler yayılımda bunun üzerine eklenerek Robson 1969'da yeni bir evrelendirme sistemi oluşturmuştur. Başlangıçta Robson evrelendirme sistemi sıklıkla kullanılmış olmasına rağmen sonradan prognoz ile korelasyonunun çok az olduğu gösterilmiştir (82). Bunlara zıt olarak "International Union Against Cancer (IUAC) kuruluşunun önerdiği, lokal ilerleme, nodal tutulum ve uzak metastazı ayrı olarak değerlendirerek anatomik sınırların daha ayrıntılı belirlendiği TNM sistemi daha dikkate değerdir, hastalığın yaygınlığı daha doğru sınıflandırılmıştır (83). Başlangıçta çok sayıda evre olan TNM sistemi Robson sistemine göre karmaşık kabul edilmiş ve 1992 yılında gözden geçirilip sadeleştirilmiştir. Bu değişikliklerle bu evrelere sistemi önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edildi (84).

RHK'in tedavi sonuçlarının sunulması ile 1997 yılında IUAC, "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" TNM sisteminde bir revizyona giderek en yaygın kullanılan sistemi yerleştirdi (85). T1 evresinde 2.5 cm ye kadar olan tümör çapı 7 cm ye çıkartıldı. Çünkü küçük eşik değeri istatistiksel olarak anlamlı sağ kalım vermiyordu (86-87). Ek olarak diafragma üzerinde vena cavayı tutan tümör trombüsü T4 yerine T3c olarak değiştirildi. Benzer olarak diafragma altı inferior vena cava trombüs tutulumu ve renal ven tutulumu birlikte T3b olarak değiştirildi (85). Mayo klinik RHK kayıtları kullanılarak 1997 TNM revizyonu doğrulamasının yapıldığı retrospektif çalışmada T1, T2, T3a, T3b ve T3c hastalık için 10 yıllık kansere özgü sağ kalımı %91, %70, %53, %42 ve %43 idi (88).

Tümör çapı 5 cm den az, 5-10 cm arası, 10 cm den büyük alındığında 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %84, %50, ve %0 olarak çalışmalarda gösterilmiştir (89). T1 tümörde eşik değerinin 7 cm alınması tartışma konusu olmuştur. Son zamanlarda cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda 4.5, 5, 5.5, 8 ve 10 cm lik çaplar eşik değer olarak alınıp değerlendirildi. Bu çalışmalarda optimal eşik değer için fikir birliği sağlanamadı fakat primer tümör çapının prognoz için önemli bir belirteç olduğu gösterildi (90). Küçük T1 tümörler için nefron koruyucu cerrahinin (NKC) yaygın olarak kullanılması T1 eşik değerini yalnız prognostik değer olarak değil aynı zamanda NKC için uygunluk olarak önemli hale getirdi. Hafez ve ark. tarafından yapılan NKC için optimal eşik değer çapını belirledikleri çalışmada 4 cm den küçük tümörlerin büyük tümörlerden daha iyi sağ kalım verdiğini gösterildi (91). Son 10 yıl içinde büyük klinik serilerin ışığında 4 cm ve küçük tümörlerde NKC'nin etkili ve güvenle uygulandığı gösterildi (91-92). Bu çalışmaların sonucunda 2002 TNM sınıflamasında 4 cm eşik değer alınarak T1 kategorisi T1 a ve T1 b olarak değiştirildi (93). 4 cm den küçük tümörlerde NKC uygulanmasına rağmen; anatomik olarak uygun, yeterli cerrahi marjın elde edilebildiği büyük tümörlü hastalarda da NKC uygulanabilirliği gösterildi (92).

RHK de yeni tanı konmuş olgularda venöz sistem invazyonu %4-9 arasındadır (94-95). Moizadeh ve Libertino nefrektomi ve trombektomi uyguladıkları 153 hastanın kayıtlarını incelemişler ve renal ven tutulumu olan hastalarda inferior vena kava (IVC) tutulumu olan hastalardan daha uzun sağ kalım olduğunu göstermişlerdir (94). Kim ve ark. 226 nefrektomi ve RV veya IVC tümör trombektomisi uyguladıkları hasta ile venöz tutulum olmayan 654 hastayı karşılaştırdı (95). Bu grupta lokalize RHK (N0, M0) ile RV (T3b) veya diafragma altı VCI trombüsü olan (T3b) hastalar arasında kansere spesifik sağ kalım benzerdi. Her nasılsa diafragma üstü VCI tutulumlu (T3c) hasta çok değişkenli analizde performans durumu (ECOG-PS) ve grade kontrolü yapıldığında daha kötü sağ kalım gösterdi. Trombüs olmayan, RV tutulumu (T3b), diafragma altı VCI tutulumu (T3b), diafragma üstü VCI tutulumu olan RHK olan hastalarda 3 yıllık kansere spesifik sağ kalım sırasıyla %89, %76, %63, %23 idi. Metastatik RHK için tedavi alan hastalar venöz tutulum seviyesi ile ilgili olmaksızın benzer prognoza sahiptir. Tümörün lokal evre ve grade değerlendirmesinin venöz tutulumundan daha iyi bir prognostik faktör

olduğu sonucuna varıldı. Bu ve diğer çalışmalar göz önüne alındığında 1997 de supdiafragmatik tümör trombüsünün düşük evrelenmesi uygun görüldü (95-96). Son alışmalar göstermektedir ki venöz tutulumlu RHK ve böbreğe sınırlı RHK de 5 yıllık sağ kalım hızı %47 ve %69'dur (96-97).

RHK olan hastaların çok azında teşhis anında sürrenal bez tutulumu vardır (98-99). Sürrenal bez tutulumu TNM evrelendirme sisteminde T3a olarak (gerota fasiasına aşmadan perirenal yağ dokusuna yayılım) sınıflandırılmıştır. Tsui ve ark. 270'i T3 olan 643 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada 5 yıllık kansere özgü sağ kalımı %42 olarak bildirdiler (100). Bu çalışmada sürrenal bezle ilgili primer tümör lokalizasyonu esas alındığında %60 direk, %40 hemotojen tutulum bildirdiler. Ficarra ve ark. 675 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada 5 yıllık kansere özgü sağ kalımı T3a için %57, T3b için %47 olarak bildirdi (101). Bu çalışmalarda ve diğerlerinde T3a sınıflaması içinde yer alan sürrenal beze direk yayılıma karşı renal sinüs yağ tutulumunun sağ kalım açısından fark yaratıp yaratmadığı karşılaştırılmamıştı. Han ve ark. bu iddiayı araştırdı ve sürrenal tutulumu olan 27 RHK li hastanın sürrenal tutulumu olmadan perinefrik yağ tutulumu olan 18 hastadan daha kısa sağ kalıma sahip olduğunu bildirdi (102). Sürrenal tutulumu olan hastalarda medyan sağ kalım 12.5 ay, 5 yıllık kansere özgü sağ kalım %0 olmasına karşın sürrenal tutulumu olmadan perinefrik yağ dokusu tutulumu olan hastalarda medyan sağ kalım 36 ay, 5 yıllık kansere özgü sağ kalım %36 idi. Üstelik T3a ve sürrenal tutulumu olan hastalarda sağ kalım T4 hastalardan daha iyi değildi. Bu gözlem temel alındığında sürrenal tutulum T4 olarak reklasitiye edilmesi önerilebilir. Sürrenal tutulum ile tümör grade, lenf nodu tutulumu, metastatik hastalık arasında karşılıklı ilişki olmasına rağmen çok değerşenli analizler sürrenal tutulumun kötü prognoz için bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Aynı taraf adrenal tutulumunun doğrudan veya kan yoluyla olmasının prognostik önemini değerlendiren çalışma bulunamamıştır.

RHK de genel olarak reyjone1 lenf nodu (LN) tutulum riski yaklaşık %20 ve bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım hızı %11-35 dir (103-104-105). LN tutulumu primer tümör evresi, boyutu, renal ven tutulumu, metastazlar ve yapılan lenf diseksiyonu genişliğine bağlı değerrenmektedir (103-106). Klinik olarak lokalize hastalıkta %2-9 oranında nodal tutulum olmasına karşın metastatik veya renal ven tutulumunda %45 kadar yüksek oranda olmaktadır (103). Pantuck ve ark immunoterapiye cevap ve sağ

kalım ilişkisinde lenfadenopatinin etkisini retrospektif olarak değerlendirdi (103-104). 900 hasta gözden geçirildiğinde lenf nodu pozitifliğini; LN büyük, yüksek grade'li, sarkomatoid özellik gösterip lokal ilerleyen tümörlerle birlikte sık izlediler. Lenfadenopatili hasta da metastaz olasılığı 3-4 kez daha sıktır. Metastatik RHK ve LN tutulumu olan hastalar sadece metastatik hastalığı olanlara göre daha kötü 5 yıllık sağkalım hızına sahiptir (%15 e karşı %23). Benzer olarak nodal hastalık immünoterapiye daha az cevap vermektedir. Daha da önemli olarak nodal tutulumu olup lenf diseksiyonu yapılan hastalar, LN tutulumu olup diseksiyon yapılmayanlara göre daha iyi immünoterapi cevabı ve sağkalıma sahiptir (103-104). Vasselli ve ark. preoperatif LN tutulumu olmayan hastaların LN tutulumu olanlara göre anlamlı bir median sağ kalım zamanı gösterdiğini bildirdi (105). Minimal ve genişletilmiş LN diseksiyonu yapılan hastalarda çıkarılmayan LN olanlara göre daha iyi bir sağ kalım vardır. EORTC 30881 nolu çalışmada klinik olarak lokalize hastalığı olan 772 hasta standart lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan olarak randomize edilmiştir. Verilerin hala olgunlaşmamış olmasına rağmen, 5 yıllık medyan izlemde LN diseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastalar arasında sağ kalım ve progresyon açısından fark bulunmadı (107).

TNM evrelendirmesinde regional lenfadenektominin en az 8 lenf nodu içermesi gerektiği önerilmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi lenfadenektominin terapötik rolünün tartışmalı olmasına rağmen, RHK de evrelemedeki önemi tartışılmazdır (107). Son zamanlarda TNM'de N1 ve N2 alt sınıflandırması da sorgulanmaktadır. Terrone ve ark. yaptığı bu çalışmada TNM evrelemede lenf nodu tutulumunun klinik sonuçla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (108). Bir yerine dört pozitif lenf nodunun klinik sonuç ile ilişkili olduğu, metastatik lenf nodunun çıkarılan lenf noduna oranı ile elde edilen lenf nodu dansitesinin pN1 ve pN2 arasında daha iyi bir ayırım sağlayacağını bu çalışmalarında belirttiler.

RHK'da TNM SINIFLAMASI

- T : Primer Tümör.
- Tx : Primer tümörün varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir.
- To : Primer tümör saptanamamıştır.
- T1a : Böbrekte sınırlı ve en büyük çapı 4 cm olan tümör.
- T1b : Böbrekte sınırlı ve en büyük boyutu 4-7 cm olan tümör.
- T 2 : Böbrekte sınırlı ve en büyük boyutu > 7 cm olan tümör.

T 3 : Tümör majör venlere veya adrenal beze veya perinefritik dokuya invazedir ancak Gerota fasyasını aşmamıştır

T3a : Tümör adrenal beze veya perinefritik dokuya invazedir.

T3b : Tümör renal vene/venlere ya da diyafram altında vena kava'ya yayılım göstermiştir.

T3c : Tümör gros olarak diyafram üstünde vena kava'ya yayılım göstermiştir.

T4: : Tümör gerota fasyasını aşmıştır.

N : Rejyonel lenf nodları.

Nx : Rejyonel lenf nodlarının varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir.

N0 : Klinik değerlendirme ile belirgin lenf nodu saptanmamıştır.

N1 : Tek rejyonel lenf nodu metastazı mevcut.

N2 : Birden çok rejyonel lenf nodu metastazı mevcut.

M : Uzak metastaz.

Mx : Uzak metastaz varlığı kesin olarak değerlendirilememektedir.

M0 : Uzak metastaz yok.

M1 : Uzak metastaz var.

Tablo 2: TNM Evreleri (AJCC sınıflamasına göre)

Evre 1	T1,N0,M0
Evre 2	T2,N0,M0
Evre 3	T1,N1,M0
	T2,N1,M0
	T3a,N0,M0
	T3a,N1,M0
	T3b,N0,M0
	T3b,N1,M0
	T3c,N0,M0
	T3c,N1,M0
	T1,N0,M0
Evre 4	T4,N0,M0
	T1,N1,M0
	Her T,N2,M0
	Her T,Her N,M1

RHK ve normal böbreklerde böbrek displazileri tanımlanmıştır. Günümüzde böbrekte prekanseröz olduğu kabul edilen lezyonlara renal intraepitelyal neoplazi (RİN) adı verilmektedir. Özellikle parsiyel nefrektomi sonrası kalan böbrek parankiminde preneoplastik lezyonların varlığı parsiyel nefrektomi sonrası lokal nüks gelişimine neden olabilir. Böbrekte görülebilen prekanseröz lezyonlar ve özellikleri Tablo'da gösterilmiştir. Parsiyel/radikal nefrektomi spesimenlerinde ya da herhangi bir nedenle yapılmış böbrek biyopsisinde RİN saptanan olgular USG ile yakından izlenmelidirler.

Böbrekte görülebilen prekanseröz lezyonlar:

1. VHL hastalığında şeffaf hücreler ile döşeli kistler
2. Edinsel böbrek kistlerinde 2 sıradan daha kalın şeffaf hücre nodülleri
3. Papiller böbrek adenomu
4. Böbrek onkositozisi
5. Böbrek displazisi/karsinoma in situ

Prekanseröz lezyonların özellikleri:

1. Morfolojik olarak RHK'a benzerlik göstermeleri
2. RHK ile aynı lokalizasyonda yerleşmeleri
3. Mikroinvaziv karsinom gelişimi
4. RHK ile benzer moleküler/sitogenetik özellikler göstermeleri
5. İnvaziv karsinomdan daha sıklıkta, şiddette ve yaygınlıkta görülmesi

2.6. TEDAVİ

RHK'un tedavisi hastalığın evresine bağlı olarak değişmektedir. İlk başvuruda hastaların %30'u metastatik, %20 kadarı da lokal yayılım göstermiştir. Hastalığın lokalize olması halinde kür mümkündür ve hastaların prognozu da iyidir. T1-2 evresi ve sadece renal vende tümör trombusünün olduğu T3b tümörlerde prognozun cerrahi sonrası iyi olduğu görülür. Tedavi hastalığın lokalize veya metastatik olmasına göre değişir.

2.6.1. Lokalize Hastalığın Tedavisi

2.6.1.1. Açık Radikal Nefrektomi

Lokalize RHK'un etkili tek tedavisi cerrahidir. Radikal Nefrektomi (RN) ilk kez Robson tarafından tanımlanmıştır ve bu operasyonda tümörlü böbrek Gerota fasyası ile birlikte, ipsilateral adrenal bez ve proksimal üreter ile birlikte, bölgesel lenfadenektomi yapılarak çıkarılır (109).

RN erken evre olguların çoğunu tedavi etmektedir. RN sonrası 5 yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalık için %75-95, perinefrik yağ veya adrenal tutulumu olanlar için %65-80, vena kava trombüsü olanlar için %40-60, lenf nodu tutulumu olanlar için %10-20 ve metastatik hastalığı olanlar için ise 0-5%'dir (110).

Radikal cerrahi girişim çeşitli yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Böbrekte bulunan tümörün lokalizasyonuna, yayılımına ve hastanın yapısına bağlı olarak değişir. RN lokalize, erken evre hastalığı olan olguların çoğunu tek başına tedavi etmektedir. Günümüzde RN, büyük boyutlarda tümörü olan; nefron koruyucu cerrahi (NKC) ya da laparoskopik cerrahi için uygun olmayan olgularda; vena kavaya uzanımı olan komplike tümör trombüs varlığında; birlikte ek başka cerrahi girişimin gerektiği (örneğin renal arter stenozu gibi) ya da tek organ metastazının olduğu ve metastatektomi de yapılması planlanan olgularda yapılmaktadır. (111)

RHK'a bağlı ipsilateral adrenal tutulumu %1.2-10 olarak bildirilmiştir (112) ve adrenalectomi yapılması mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmak için RN'nin bir parçası olarak yapılmaktadır. Adrenal tutulum insidansı, artan tümör evresi ile birlikte ve tümörün böbrek üst polünden köken alması durumlarında artmaktadır. (113) Ancak, günümüzde USG ve BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla kullanılmasına bağlı olarak, daha çok sayıda küçük boyutta rastlantısal RHK olgusu saptandığı için, özellikle radyolojik olarak adrenalde belirgin yayılımı olmayan, lokalize, düşük evreli ve böbrek üst polünden köken almamış tümör olgularında RN ile birlikte adrenalectomi yapılması önerilmemektedir.

Adrenal, gerota fasyası içinde perirenal yağ dokusundan fibröz bir septum ile ayrılır. Bunun sonucu RN sırasında yerinde bırakılması mümkündür. Adrenalectominin yapılmaması operasyon süresini kısalttığı gibi özellikle sağ taraftaki operasyonlarda adrenalectomi ile adrenal venden kaynaklanabilecek kanamalar da önlenmiş olur. RHK'da adrenal yayılımı direkt, hematojen ya da

lenfojen yollarla olabilir. Radikal nefrektomiden en fazla fayda sağlayacak olan grubun aynı taraf adrenalinde metastazı olanların olacağı tartışmasızdır. Adrenalde tümörün direkt yayılım dışında saptanmış olması durumunda hastalığın sistemik olduğunun hatırlanması gerekir ve bunlara yapılacak adrenalectomi yalnızca palyatif amaçlı olur.

RN sırasında adrenalectominin yapılması genel olarak iki nedene bağlanır; adrenalın böbreğe olan yakınlığı ve standart görüntüleme yöntemlerine karşın adrenal tutulumunun günümüzde net olarak ortaya konamamasıdır. BT'de adrenal izlenememesi, itilmiş olarak saptanması ya da büyümüş olarak saptanması halinde radikal cerrahiye adrenalectominin de eklenmesi önerilir. Bu olguların ancak %26'sında tutulumun olduğu saptanmıştır (114).

RHK'da RN ile birlikte lenfadenektominin yapılması konusunda değişik görüşler vardır. Lenfadenektominin mutlaka yapılmasını savunanlar genellikle üstte diyafragma kurusundan, aşağıda aort bifürkasyonuna kadar uzanan tüm lenf bezlerinin çıkarılması gerektiğini belirtirler. Yaygın olarak yapılacak olan bir lenf nodu diseksiyonu ile daha fazla miktarda mikrometastatik lenf nodları saptanabilecek ve bu da sağkalımın artmasına neden olabilecektir (115).

Lenf nodu pozitif olan olguların yaklaşık %20'si 5 yıl süre ile yaşamaktadırlar (116). Yalnızca bölgesel lenf bezlerinde metastazı olan olgularda lenf nodu diseksiyonu yapılmasının küratif potansiyeli olabilir. Pozitif nodların insidansı cerrahi rezeksiyonun sınırlarına, patolojik incelemenin doğruluğuna ve hastalığın evresine bağlıdır (117).

Başka bir yerde metastatik yayılım saptanmamış olguların %7.5- 22.5'inde pozitif lenf nodları saptanmaktadır (118). Klinik evre T1-3 N0 M0 RHK olgularında kuşku bırakılmayan lenf nodu tutulum insidansı %3.3 olarak bildirilmiştir. EORTC Genito-üriner grubu çalışmasında lenfadenektomi yapılmasının perioperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmadığı saptanmıştır (119). Lokalize RHK olup da, RN öncesi radyolojik incelemelerde patolojik görünümlü lenf nodu tutulumu olmayan olgulardan RN ile birlikte lenfadenektomi yapılan ve yapılmayanların 5-yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur (sırasıyla %79ve %78). Bundan ötürü günümüzde radyolojik olarak saptanmayan ve palpe edilemeyen lenf nodu olan olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (109,120).

Radikal cerrahi sonrasında lokal rekürrens %1-2 gibi çok ender görülen bir durumdur. Bu klinik sorunun saptanması kötü bir prognozu ifade eder. Günümüzde bu durumun standart bir tedavisi de tanımlanmamıştır. Ancak nüks kitle için agresif cerrahi önerilir. Bu agresif cerrahi sırasında da cerrahi sınırlarda tümörün izlenmemesine kadar eksizyon yapılmalıdır. Eğer negatif cerrahi sınır sağlanamaz ise bu hastaların intraoperatif radyoterapiden fayda göreceği düşünülebilir. Son zamanlarda bu lokal nükslerde cerrahi ve sonrasında uygulanan biyolojik tedavilerle olumlu yanıtların alındığı gösterilmiştir. Renal fossadaki lokal rekürren tümörlerin, metastaz özellikleri gösteren tümörlerdeki biyolojik davranışı gösterdiği, lokal ve/veya uzak yayılım yaptığı bilinir. Bu nedenle de cerrahi + biyolojik tedavilerin en uygun seçenek olduğu düşünülür.

RHK'un VKI'a doğrudan yayılımı, RN yapılan olguların %4- 10'unda saptanmaktadır (121). VKI tutulumu ilk kez 1688'de Blancardus tarafından tanımlanmıştır (122). Nefrektomi sırasında venakavotomi yapılarak tümör trombusünün çıkarılmasını ise Berg 1923'de tanımlamıştır (123). VKI'daki tümör trombusu varlığı özellikle obstrüksiyon yapıyorsa semptomların oluşumuna neden olmaktadır. Bu olgularda trombusun yaygınlığına bağlı olarak rekürren pulmoner emboli, alt ekstremitte ödemi, renal ve hepatik disfonksiyon, malabsorbsiyon, varikosel, penil ve skrotal ödem, tromboze hemoroidier ve karın duvarı venlerinde dolgunluk saptanabilir. Özellikle orta yaşlı bir erkek hastada akut varikosel gelişimi obstrükte venöz akımı akla getirmelidir. Ayrıca proteinuri ve mikroskobik ve/veya makroskopik hematüride saptanabilir (124). RHK ile birlikte eşlik eden tümör trombusunun varlığının ve yaygınlığının saptanması doğru bir evrelere ve cerrahinin planlanması için oldukça önemlidir. Ultrasonografi (US), trombus tanısında kullanılacak invazif olmayan ve basit bir yöntemdir. Özellikle tümörün vena kavadaki proksimal yöndeki uzanımı net olarak izlenebilir. Ancak kişiye bağımlı bir görüntüleme yöntemi olması, bağırsak gazı ve obezitenin VKI görünümünü etkilemesi ana dezavantajlarıdır (125). Bilgisayarlı tomografi (BT), gross olarak renal ven ve VKI'daki tümör trombusunu gösterebilir ama tümörün VKI'daki proksimal uzanımının sınırlarını net olarak ortaya koyamayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dual faz MR anjiyografi ve vena kavografi ile trombusun vena kavadaki uzanımı ve sınırları ameliyat öncesi dönemde gösterilebilir (126).

İnvazif olmaması, hastayı radyasyona maruz bırakmaması, üç boyutta görüntü kesitleri alınabilmesi, MRG'nin avantajlarıdır. Ameliyat öncesi yapılacak olan MRG'nin VKI'daki trombüsü saptamadaki duyarlılığının US ve BT'ye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (128). Tümör trombüsünün üst ucunun uzanımı net olarak değerlendirilemediğinde, vena kavada tam obstrüksiyon olduğunda ya da MRG yapılamadığında, venokavografi yapılabilir (129,130). Ayrıca ameliyat öncesi ya da sırasında yapılacak olan transösefagial ekokardiografi ile özellikle intrakardiyak tümör trombüsünün sınırları MRG'ye göre daha net olarak belirlenebilir (131). Böbrek tümörlerinde renal ven tutulumunun sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (132). Subhepatik trombüsü olanlarda 5-yıllık sağkalımın %35, intrahepatik trombüslerde %18 ve atrial trombüslerde %0 olarak bildirilmiştir (133). Bazı yazarlar da trombüsün prognozu etkilemediğini, asıl belirleyici faktörün tümör evresi olduğunu savunurlar (134). Vena kavada trombüsü ve sistemik metastazları olan olgularda cerrahinin rolü tartışmalıdır (135). Bu olgularda kaval obstrüksiyona bağlı semptomlar şiddetli ise ya da girişimde bulunulmadığında erken dönemde hastanın kaybedileceği düşünülüyorsa bu hastalarda cerrahi yapılmalıdır. VKI duvarını invaze etmiş tümörlerde bile agresif rezeksiyon yapılmasının sağkalım üzerine olumlu etki yapacağı düşünülmektedir (136). En iyi sağkalım vena kavada serbest olarak yüzmekte olan trombüsü olan olgularda saptanmaktadır. Bu olgularda 5-yıllık sağkalım %30 olarak bildirilmiştir (137). Nodal tutulum ve uzak metastaz olmadan oluşan trombüsler cerrahi olarak tedavi edilebilirler. Tümör VKI duvarına invaze olduğunda sağkalım cerrahi rezeksiyonun tam olmasına bağlıdır (121). Vena kavadaki trombüse bağlı oluşabilecek pulmoner emboliyi önlemek için suprarenal VKI'a tümör filtresi takılabilmektedir (138).

2.6.1.2. Açık Parsiyel Nefrektomi

Son yıllarda özellikle rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu tümörlerde RN'ye alternatif olarak tanımlanan nefron koruyucu cerrahi (NKC) bu tümörlerin tedavisinde önemli bir gelişmedir. Parsiyel nefrektomi (PN) ilk kez Czerny tarafından 1887'de yapılmıştır (139). Vermooten ise böbrek tümörlerinde konservatif cerrahi endikasyonlarını 1950 yılında tanımlamıştır (140). Günümüzde USG ve BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle,

böbrek tümörleri daha küçük boyutlu olarak, erken evrede, rastlantısal olarak saptanmaktadır (141). Bundan ötürü günümüzde bu tümörlerin cerrahi tedavisinde nefron koruyucu cerrahi (NKC) en çok uygulanan cerrahi yöntemdir. Günümüzde NKC yapılması genellikle 4 cm ve daha küçük tümörlerde önerilmesine karşın, dikkatli olarak seçilmiş olgularda 7 cm'den küçük tümörlere de yapılmasının uygun olabileceğine dair görüşler vardır. Tümör boyutu 4 cm ve daha küçük olan tümörlerde NKC yapılması sonrası 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %95 olarak bildirilmiştir. Bu da aynı tümörlere RN yapılmasının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Tümör boyutu 4-7 cm arasında olup da NKC ve RN ile tedavi edilen olguların kansere özgül ve uzak yayılsız sağ kalımları arasında fark saptanmamıştır. Bundan ötürü tümör boyutu 4-7 cm olan seçilmiş olgularda NKC yapılması önerilebilir. Günümüzde elektif NKC için tümör boyutunun sınır değeri konusunda tam bir fikir birliği yoktur ancak tümör boyutu <7 cm olan seçilmiş olgularda NKC önerilebilir. PN'de renal tümörün tamamen rezeksiyonu ve geride mümkün olduğunca çok fonksiyonel parankimin bırakılması amaçlanır. RHK için PN yapılmasında çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Bunlar basit enükleasyon, polar segmental nefrektomi, kama (wedge) rezeksiyon, transvers rezeksiyon ve ekstrakorporeal PN sonrası ototransplantasyon yapılmasıdır. Bu yöntemlerde, erken vasküler kontrol yapılır, iskemik renal hasardan kaçınılır, tümörle birlikte birkaç milimetrelik normal parankim de çıkarılarak toplayıcı sistem tam olarak kapatılır, dikkatli hemostaz yapılır ve böbrekte oluşan defekt yağ, fasya, periton ile kapatılır. Ameliyat sırasında US, özellikle intrarenal yerleşimli, palpe edilemeyen tümörlerin lokalizasyonunu belirlemede oldukça yararlıdır. Lenf nodu metastazi varlığında PN yapılması uygun değildir, çünkü bu olgularda prognoz kötüdür. Büyük ve kuskulu lenf nodlarına renal parankim rezeksiyonuna başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. PN sonrası kalan parankimde tümör şüphesi var ise biyopsi yapılabilir. Eger pozitif biyopsi saptanırsa ek olarak biraz daha renal doku eksize edilmelidir.

Elektif NKC sonrası lokal nüks oranları %1 kadar düşük düzeydedir..

NKC ile tedavi edilen 107 olgulu bir seride 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları %88 ve %73 olarak bildirilmiştir. Von Hippel-Lindau (VHL) sendromunun multifokal olması nedeni ile, NKC sonrası sporadik RHK'a göre lokal

nüks daha fazla ve hastaliksız sağkalım daha kısadır. VHL hastalığında enükleasyon daha uygun olabilir. NKC sonrası hastalar yakından izlenmelidir. Tümör boyutu, yerleşimi, multifokal olması, cerrahi sınır ve patolojik değişkenler NKC sonrası sonuçları etkilemektedir.

Tümör boyutu hastalığın T evresinden bağımsız olarak çok önemli bir prognostik faktördür. PN ile tedavi edilmiş 4 cm'den küçük olguların 5 ve 10 yıllık kansere özgül sağkalımları 4 cm'den büyük tümörü olup da PN ile tedavi edilen olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Bundan ötürü tümör boyutu lokal nüks ve kansere bağlı sağkalımı etkileyen en önemli faktördür. Tümör boyutu 4-7 cm olup da PN yapılan olgularda hastaliksız sağkalım oranlarının RN yapılanlara benzer olduğu gösterilmiştir.

Her ne kadar böbrekte merkezi yerleşimli tümörlerin metastaz açısından artmış riski olduğu bildirilmişse de, son bilgiler PN ile tedavi edilen bu olgularda kansere özgül sağkalım ve nüks açısından artmış bir risk olmadığını göstermektedir.

PN sonrası cerrahi sınırı pozitif olan olgular, negatif olanlara göre anlamlı olarak azalmış hastalığa özgül sağkalıma sahiptirler. Standart PN'de tümöre komşu en az 1-2 mm'lik normal parankinin de spesimene dahil edilmesi önerilmektedir. Her ne kadar tümör enükleasyonu pozitif cerrahi sınır açısından artmış riske sahip olsa da, yeni bulgular kanser kontrol oranları açısından enükleasyon ile PN arasında benzer sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir. Enükleasyon sonrası tümör yatağından intraoperatif olarak frozen inceleme yapılması da önerilmektedir.

Multifokalite insidansı ortalama %10 olarak bildirilmiştir, tümör boyutundaki artış, pT2 ya da daha yüksek evreler, vasküler invazyonun olması, papiller ya da mikst histoloji multifokalite riskini arttıran risk faktörleridir.

Düşük tümör evresi ve nükleer derece, papiller ya da kromofob histoloji ve insidental olarak saptanan tümörler PN sonrası iyi prognostik faktörler olarak kabul edilirler. Küçük boyutlu tümörlerde RN ya da PN yapılmasının benzer kanser-spesifik sağkalım oranları olmasına sahiptir. NKC'nin en önemli avantajları başarılı kanser kontrolü ve renal parankimin korunmasıdır. Küçük boyutlu rastlanhsal RHK'ların artmış prevelansına ve artan cerrahi deneyime bağlı olarak, komplikasyon oranı belirgin olarak azalmış ve günümüzde RN ve PN toplam komplikasyon oranları arasında fark kalmamıştır.

Nefron koruyucu cerrahinin başarısını düşüren multifokalitenin gösterilmesinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinden preoperatif faydalanılacağı gibi peroperatuvar uygulanan USG ile de çoğu gözden kaçabilen lezyonlar da tanımlanabilmektedir. Bu da konservatif cerrahi yöntemlerde daha başarılı sonuçlar elde edilmesine neden olur.

2.6.1.3. Laparoskopik Radikal Nefrektomi

Günümüzde laparoskopi giderek artarak kullanılmakta, ürolojik tümörlerde ve özellikle RHK'da yapılmaktadır. İlk laparoskopik nefrektomi 1990 yılında Ralph Clayman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (142). Laparoskopik nefrektominin bildirilmesinden bir yıl sonra, Coptcoat ve arkadaşları aynı tekniği T2 tümörü olan bir olguda kullanmışlardır (143). Özellikle laparoskopik RN'nin (LRN) popülerite kazanması ile birlikte, NKC için uygun olmayan erken evre tümörlerde (T1-2N0M0) önerilmektedir. Azalmış postoperatif ağrı, iyileşmenin daha hızlı olması, azalmış hastanede kalma süresi ve azalmış kan kaybı LRN'nin açık cerrahiye olan avantajları arasında sayılabilir. Laparoskopik ve açık RN karşılaştırıldığında, 5-yıllık nüksüz sağkalım LRN ve açık RN için sırasıyla %92 ve %91, 5-yıllık kansere özgül sağkalım ise sırasıyla %98 ve %92 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar da LRN'nin uzun dönemde açık RN'ye benzer kanser kontrolü sağlama oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

LRN transperitoneal ya da retroperitoneal yaklaşımlarla yapılabilmektedir. Renal hilar kontrol ve operasyon süresi retroperitonoskopik yaklaşımda daha kısadır ancak hastanın sağkalımı, kan kaybı, hastanede kalma süresi, intraoperatif komplikasyonlar ve postoperatif analjezik gereksinimi açısından benzerdirler. Operasyonun en önemli dezavantajları kullanılan ekipmanın pahalı olması ve laparoskopi konusunda yetmiş cerrahi ekibin gerekliliğidir.

2.6.1.4. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi

Her ne kadar açık PN böbrek tümörlerinin NKCsinde altın standart ise de, laparoskopik PN (LPN) günümüzde seçilmiş olgularda giderek artan sıklıkla yapılmaktadır. LPN daha çok göreceli olarak küçük ve periferik yerleşimli böbrek tümörlerinde uygulanan etkili ve minimal invaziv bir yöntemdir. LPN sonrası

postoperatif narkotik kullanımı daha azalmış olmakta, hastalar daha erken dönemde hastaneden taburcu olabilmekte ve daha hızlı iyileşmektedirler. (144,145).

Gill ve ark böbrekte soliter olarak 7 cm ve daha küçük boyutta tümörü olan olgularda laparoskopik (n=100) ve açık (n=100) NKC sonrası perioperatif sonuçları karşılaştırmışlardır. İki yöntem arasında toplam postoperatif komplikasyon oranları arasında fark saptamaları da, LPN'de daha fazla majör intraoperatif komplikasyon oranı olduğunu (sırasıyla %5 ve %0, p=0.02) ve renal/ürolojik komplikasyon oranının daha yüksek olduğunu (sırasıyla %11 ve %2, p=0.01) saptamışlardır. Laparoskopik ve açık PN karşılaştırıldığında, median ameliyat süresi sırasıyla 3 ve 3.9 saat (p<0.001), kan kaybı sırasıyla 125 ve 250 ml (p<0.001) ve ortalama sıcak iskemik süresi 27.8 ve 17.5 dakika (p<0.001) olarak bildirilmiştir. Median analjezik gereksinimi sırasıyla 20.2 ve 252.5 mg morfin sülfat eşdeğeri (p<0.001), hastanede kalma süresi sırasıyla 2 ve 5 gün (p<0.001) ve ortalama iyileşme süresi sırasıyla 4 ve 6 hafta (p<0.001) olarak bildirilmiştir. Median preoperatif ve postoperatif *serum* kreatinin düzeyleri her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. (146).

LPN, açık cerrahiye bir alternatif olarak özellikle 4 cm'den küçük tümörlerde minimal invaziv olması ve nefron koruyucu olması gibi çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Ancak, laparoskopik yaklaşım daha uzun sıcak iskemik süresine ve daha çok majör intraoperatif komplikasyon oranlarına sahiptir. LPN'nin uzun dönem onkolojik sonuçları bilinmemektedir.

2.6.1.5. Ablatif Tedaviler

Günümüzde renal tümörler modern görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle giderek artan sıklıkla rastlanırsal, küçük boyutlu tümörler olarak saptanmaktadır. Görüntüleme ve ablasyon yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte bu lezyonların tedavisinde minimal invaziv yöntemler gündeme gelmiştir. Kriyoablasyon, radyofrekans ablasyonu ve yüksek enerjili odaklanmış ultrason (HIFU) gibi ablasyon yöntemleri RHK'ların tedavisinde kullanılmaktadır. Laparoskopik renal kriyoablasyon 1990'ların başından beri başarı ile uygulanmakta olup, kısa ve orta dönem sonuçları çok iyidir (147).Radyofrekans ablasyon (RFA) önce karaciğer tümörlerinin tedavisinde başarıyla kullanılmış, ardından laparoskopik

ya da perkütan yolla böbrek tümörlerinin ablasyon tedavisinde alternatif bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (149).

Her ne kadar henüz sınırlı klinik bilgi ve sınırlı izlem sürelerine sahip olsalar da, gelişmekte ve deneysel aşamada olan bu minimal invaziv tedavi yöntemleri standart yöntemlere göre daha kısa sürede iyileşme, daha iyi kozmetik sonuç, azalmış postoperatif ağrı ve sağlam renal parankimin korunması gibi renal tümörleri insitu olarak tedavi ederek morbiditeyi azaltacak bazı avantajlar sağlamaktadır. Bu teknolojiler özellikle küçük renal tümörlerde kullanıldıklarında düşük komplikasyon oranlarına sahiptirler. Uzun dönem onkolojik etkinliklerini değerlendirebilmek için, uzun izlem süreli başka çalışmalara gereksinim vardır. Literatürde yeterli sayıda yapılmış olan RN, NKC, laparoskopik yaklaşımlar ya da minimal invaziv yöntemleri karşılaştıran prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar henüz yoktur. Bundan ötürü birçok yayın retrospektif serilerdeki bulguları ve klinik deneyimleri aktarmaktadır.

2.6.2. Metastatik Hastalığın Tedavisi

2.6.2.1. Cerrahi ve İmmünoterapi

RHK'da çoklu ilaç rezistan- 1 geninin (mdr- 1 geni) bulunmasından ötürü birçok kemoterapötik ajana dirençlidir. Radyoterapi ise daha çok kemik ve beyin metastazlarının semptomatik tedavisinde yararlıdır. İlerlemiş olguların ortanca sağkalımları 6-8 ay, 5-yıllık sağkalımları ise <10 % kadardır. Bundan ötürü metastatik RHK'un tedavisi kolay değildir.

Metastatik olgularda nefrektomi sonrası metastazları gerileyen hastalar bildirildiğinden, bugün için kabul gören görüş bu olgularda da nefrektomi yapılması yönündedir. Spontan remisyonlar görülse de bunun oranı %1'i geçmemektedir. Bunun yanında tek metastazı olanlar da ayrı bir grubu oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda nefrektomi ile birlikte bu metastatik odağın çıkarılması durumunda bu hastaların da metastazı olmayan aynı evredeki tümörlü hastalar kadar yaşayabileceği belirtilmektedir. Bu hastalara metastatektomi sonrası adjuvan tedavi vermek gerekmektedir. Southwest Oncology Group (SWOG) ve EORTC Genito-üriner grup tarafından toplam 331 metastatik RHK olgusunda sitoredüktif nefrektomi ile birlikte interferon- α verilmesi ile yalnızca interferon- α verilmesi karşılaştırılmış, median sağkalım ilk grupta 13.6 ay ikinci grupta ise 7.8 ay olarak saptanmıştır (p=0.002).

Sonuç olarak, özellikle iyi performansı olan olgularda nefrektomi yapılması sağ-kalımı olumlu yönde etkilemektedir.

İnterferon tedavisi öncesinde yapılan nefrektomi tedaviye yanıt oranlarını belirgin olarak arttırır. Tedavi şeması ile ilgili olarak hergün, haftada 5 gün ya da 2-3 haftalık aralarla 5 ila 10 günlük kürler önerilse de bugün için bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. 10x10 ile 20x10 İÜ / gün arasındaki dozlarla en iyi yanıtın alındığı belirtilmiştir.

İnterferon-a bazı sitostatik ilaçlarla kombine edilerek metastatik RHK'unun tedavisinde kullanılmıştır. Bu amaçla RHK'da etkili olduğu düşünülen Vinblastin ile kombine edilerek kullanılmıştır. Bu kombinasyon ile elde edilen yanıtın tek başına interferon-a kullanımından daha iyi olduğu görülür. Vinblastinin kombine edildiği serilerde %14 ile 0/042 oranlarında tam ve kısmi yanıt tanımlanmıştır. Bu serilerde tam remisyon oranların %2-5 arasında değiştiği ve genel sonuca büyük oranda kısmi yanıt oranlarının etki ettiği dikkat çeker.

RHK'da en etkin tedavinin cerrahi olduğu tartışmasızdır. Ancak, bu hastalarda ilk tanı konduğunda %25-30'unda metastatik hastalığın olduğu ve yine aynı oranlardaki bir kısmında da lenf nodu tutulumunun olduğu görülür. Tanı konularak cerrahi uygulanan lokalize tümörlü hastaların bir kısmında daha sonra metastazların da geliştiği bilinmektedir. Metastatik hastalıklı olgularda tedavi verilmediği takdirde 1 ve 5 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %20 ve %0-5 arasında değişmektedir. Bu sonuçlar RN yapılan yüksek riskli hastalarda erken adjuvan tedavilere gerek olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

2.7. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Böbrek kanserleri ürolojik malignitelerin %3'ünü oluşturur ve en ölümcül olanlarındandır. Tanı anında ortalama %20-30 olgu metastatik olup %20-40 olguda lokalize hastalıkta yapılan nefrektomi sonrası metastaz gelişmektedir. İmmün bazlı tedavilere rağmen metastatik hastalıkta başarı oranları %15-25 arasında kalmaktadır. Prognostik faktörler hastalık progresyonunu belirlemede kullanılacak belirteçlerdir. RHK olgularında konvansiyonel kemoterapinin hemen hiç yeri yoktur ve immünoterapinin başarısı oldukça düşüktür. Prognostik faktörler ile bu tedavilerden yarar göremeyecek olguları öngörmek ve bu olguları yeni tedavi

yöntemlerine erken dönemde yönlendirilmek mümkün olabilir (150). Sadece evrelemenin prognostik değerinin sınırlılığı değişik prognostik belirleyicilerin araştırılmasına neden olmuştur (151).

2.7.1. Tümör ile ilişkili Prognostik Faktörler

2.7.1.1. Tümör Evresi

Tümörün anatomik yayılımını gösterir ve RHK'da en önemli prognostik faktörlerden biridir. (150).1997 sınıflamasında T1 sınırı 2,5cm den 7 cm'e çıkarılmıştır. 5 yıllık yaşam beklentisi 5 cm altı, 5-10 cm ve 10 cm üzeri tümör boyutlarında %84, %50, ve %0 olarak belirlenmektedir (152)

T1 tümör sınırının 7 cm olarak belirlenmesi tartışma konusudur.Çeşitli çalışmalarda üst sınır olarak 4.5, 5, 5.5, 8 ve 10 cm değerleri önerilmiştir. (153)Nefron koruyucu cerrahinin yaygılaşması ile son 10 yıl içinde 4 cm altındaki tümörlerde daha iyi sağkalım olduğu gözlenmiştir.2002 düzenlemesi ile TNM sisteminde T1 kategorisi 4cm ve altı T1a, 4 cm üzeri T1b olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir. (154,155)

Hafez ve arkadaşları 1999'da yayınladıkları çalışmanın sonuçlarında nefron koruyucu cerrahi uyguladıkları 485 böbrek tümörü olgusunda 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarını $\leq 0,4$ cm çaplı tümörler için %90, 4,1-7 cm arasında çapa sahip olan tümörler için %71 ve >7 cm çaplı tümörler için %62 olarak saptamışlardır. (156).2002 TNM siniflamasi ile getirilen 4 cm sınırı ile her geçen gün oranı artan rastlantısal saptanan ≤ 4 cm boyutlu böbrek tümörlerinde elektif nefron koruyucu cerrahi için uygunluk sınırını belirtmektedir. (156)

2.7.1.2. Venöz Tutulum

RHK,yeni tanı konulan olgularda %4-9 arasında venöz sistemi tutmaktadır (157,158). Çeşitli çalışmada renal ven ve inferior vena kava tutulumunun benzer prognozda olduğu fakat diyaframı aşan vena kava trombüslerinde prognozda belirgin kötüleşme olduğu saptanmıştır (158).Bazı araştırmacılara göre venöz tutulum kötü prognozu gösterirken (159,160), bazı araştırmacılara göre ise sağkalım farkı oluşturmaz (161).Renal ven duvarını invaze etmeyen ve tam olarak çıkarılan trombüsün prognozu etkilemediği belirtilmektedir (161-163). 3 yıllık kansere özgü

sağkalımın trombüs olmayanlarda, renal ven tutulumu olanlarda, diyafram altı vena kava trombüsü olan olgularda ve diyafram üstü vena cava trombüsü olan olgularda sırasıyla %89,%76,%63ve %23 olduğu belirtilmektedir (158).Metastaz varlığında ise trombüs varlığı ya da yokluğu arasında sağkalım açısından bir fark bulunmamaktadır (158,162). Böbreğe sınırlı hastalıkta renal sinüs venlerine yayılım metastatik hastalığa ilerleme riskini göstermektedir (163).

2.7.1.3. Lenf Nodu (LN) Tutulumu

Ortalama LN metastazı riski %20 ve 5 yıllık sağkalım %11-35 arasındadır (164-166). LN tutulumu riski, primer tümörün evresi ve boyutu, renal ven tutulumu ve metastaz durumuna bağlıdır. (164-167).Klinik olarak lokalize hastalıkta LN tutulumu olma olasılığı %2-9 arasındadır (167).Buna karşın metastatik hastalık ve renal ven tutulumunda %45'e kadar çıktığı saptamıştır. LN tutulumu olan hastalarda metastatik hastalık bulunma olasılığı 3-4 kat daha fazladır (164,165). Pantuck ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları 900 olguluk çalışmada lenfatik invazyon olan hastalarda immunoterapiye olan cevabın ve prognozun daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (164,165). Bundan başka LN tutulumu olan hastalarda yalnızca metastaz olanlara göre beş yıllık sağkalım süresinin daha düşük olduğu (%15'e karşın %23) gösterilmiştir (164,165). Lenf nodu diseksiyonu evreleme açısından yararlı iken prognostik değeri tartışmalıdır (150). Bazı araştırmacılara göre metastaz olmayan olgularda sağda yerleşimli böbrek tümörlerinde retrokaval ve interaortokaval, sol tarafta yerleşimli böbrek tümörlerinde paraaortik lenf nodlarını da kapsayan geniş lenf nodu diseksiyonunun prognozu olumlu etkilediği, fakat daha geniş alanları kapsayacak lenf nodu diseksiyonunun prognostik değerinin olmadığı ifade edilmiştir (160). LN tutulumu olan olgularda LN diseksiyonu yapılanlarda immunoterapiye cevabın yapılmayanlara göre daha iyi olduğu da gösterilmiştir (164,165). Buna karşın EORTC'nin 30881 sayılı lokalize böbrek tümöründe yapılan yalnızca radikal nefrektomi ve nefrektomi ile beraber LN diseksiyonu grupları arasında prognoz farkı gözlenmemiştir (168).

2.7.1.4. Adrenal Bez Tutulumu

Bazı olgularda tanı anında aynı taraf adrenal bez tutulumu saptanmakta olup (169,170),doğrudan adrenal bez tutulumu T3a kategorisinde değerlendirilmektedir. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada 5 yıllık kansere özgü sağkalım T3 evresi için %42 (171);bir diğer retrospektif çalışmada T3a için %57,T3b için %47olarak belirlenmişti r (172).Bu çalışmalarda adrenal bez tutulumu olarak ayırım yapılmamıştır.

Han ve arkadaşları 27 olguluk adrenal tutulum olan ve 187 olguluk perirenal yağ tutulumu olan serilerinde adrenal bez tutulumunun daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada adrenal tutulum olan olgularda ortalama sağkalım 12.5 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım %0 iken perirenal yağ tutulumu olan olgularda ortalama sağkalım 36 ay ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım %36 olarak belirtilmiştir (173).Adrenal bez tutulumu ile, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık arasında ilişki gözlenmişse de, adrenal tutulumun tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.

2.7.1.5. Metastaz Varlığı

Metastatik hastalıkta prognozu etkileyen faktörler olarak; performans durumu (Karnofsky skalası ya da ECOG),metastazların yeri ve sayısı, metastaz oluşumuna kadar geçen süre, kilo kaybı, birincil basamak kemoterapi, anemi, hiperkalsemi, trombositoz sıralanabilir (174,175).

Performans durumu daha kötü olan olguların prognozu daha kötüdür (176,177).ECOG-PS = 1 ve üzerinde olan RHK olgularında 5 yıllık sağkalım oranı %51saptanırken,ECOG-PS= 0 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %81 olarak saptanmıştır (177).Tek sayıda metastaz varlığında sağkalım daha uzundur (178-180).Bazı yazarlar ise bu fikre katılmamaktadır (161).12 ay içinde ortaya çıkan metastaz varlığında daha kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir (179,180).Akciğer yerleşimli metastazlarda prognoz diğer organlarda olan metastazlara göre daha iyidir (179,180).Rezeke edilebilecek durumda olan metastaz varlığında cerrahi, en iyi sonucu vermektedir. Metastatik hastalıkta Motzer ve arkadaşlarının geliştirdikleri modelde Karnofsky performans skoru düşüklüğü, LDH serum düzeyi yüksekliği, hemoglobin düzeyi düşüklüğü, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi

yüksekliği ve nefrektomi yapılmamış olması kriterlerine bakarak; 3 kriter ve fazlasının varlığında yüksek risk grubu, 1-2 kriter varlığında orta risk grubu, hiçbir kriterin yokluğunda düşük risk grubu tanımlarını oluşturmuşlardır. Bu gruplar için ortanca sağkalım süresi sırasıyla 4, 10 ve 20 ay olarak belirtilmiştir (176).

2.7.1.6. Tümör Derecesi

Tümör derecesi için en çok Fuhrman sistemi kullanılmakta olup, bu sistem, çekirdek ve çekirdekçik büyüklüğü ile sekülerinin değerlendirilmesine dayanır (182). Tsui ve arkadaşları derece 1, 2-3 ve 4 için beş yıllık kansere özgü sağkalım süresini sırasıyla %89,%65,%46 olarak bulmuşlardır (183). T1 tümörlerde beş yıllık sağkalım derece 1-4 için sırasıyla %91,%83,%60,%0 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla tümör derecesi bağımsız bir prognostik faktör olarak görünmektedir.

2.7.1.7. Histolojik Tipler

Berrak hücreli karsinom, %70-80 oranında en sık gözlenen RHK alt tipidir. Papiller tip histolojik karakteristiklerine göre Tip I ve Tip II olarak ayrılır. Tip I papilla ve tubüler yapıları çevreleyen az sitoplazmalı ve küçük oval çekirdekli hücreler ile papilla içerisinde yerleşmiş makrofajlar ve sık psammom cisimcikleri ile karakterize bazofilik bir tümördür. Tip II ise eosinofilik sitoplazmalı geniş çekirdek ve belirgin çekirdekçikli geniş hücrelerle kaplı papillalardan oluşan eosinofilik bir tümördür (184). Prognozu açısından kesin bir fikir birliği yoktur. Tip I daha az agresif özelliktedir. Tip II varlığı ise bağımsız kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (185). Kromofob tip RHK'ların %5'lik kısmını oluşturmaktadır (186). Çeşitli çalışmalarda prognozu en iyi olan tip olarak belirtilmektedir (187,188). Bununla beraber kromofob ve papiller tipler immünoterapiye iyi yanıt vermezler (189). Metastatik olanlarda ortalama yaşam süresi sırasıyla 11 ve 5.5 aydır (190). Kesin bir görüş birliği olan tek nokta; Bellini ya da toplayıcı kanal renal karsinomanın agresif ve kötü prognozlu bir tip olduğudur. Tüm RHK'ların %1'ini oluşturur ve erken dönemde metastaz yaparlar (190). Renal medüller karsinom genç zencilerde görülen ve çok kötü prognozu olan bir alt tipidir.

2.7.1.8. Somatoid Elemanların Olması

RHK olgularının %5'inde gözlenen ve yüksek derece yanında "spindle cell" varlığı ile karakterize bir gruptur. Her tip RHK'da sarkomatoid elemanlar gözlenebilir (191). Bu nedenle RHK sınıflamasında sarkomatoid tip terimi terk edilmiştir. RHK tipinden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (191,192). Yapılan bir çalışmada sarkomatoid elemanlı RHK'da 5 ve 10 yıllık yaşam süresi %22 ve %13 olarak saptanmıştır (193).

2.7.1.9. Nükleer Morfometri

Büyüklik, şekil, kromatin yapısı parametreleri ile belirlenir ve bazı yazarlarca bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (194-196). Nükleer morfometri çekirdek çapı, çekirdek çevresi, çekirdek düzenlilik faktörü, çekirdek elongasyon faktörü dikkate alınarak belirlenir ve Fuhrman derecesine göre daha objektif olarak kabul edilebilir (197,198).

2.7.1.10. Histolojik Tümör Nekrozu

Amin ve arkadaşları histolojik nekroz olan olgularda RHK'ya bağlı üç kat daha fazla ölüm olduğunu göstermişlerdir (187). Mayo Klinik çalışmasında ise tek taraflı şeffah hücreli RHK olgularında tümör nekrozu olanlarda iki kat fazla ölüm oranı saptanmıştır (199). California Üniversitesi (UCLA) çalışmasında histolojik nekrozun lokalize hastalıkta bağımsız kötü prognostik faktör olduğu metastatik hastalıkta ise önemi olmadığı belirtilmiştir (200).

2.7.1.11. Toplayıcı Sistem İnvazyonu

Uzzo ve arkadaşları RHK'da toplayıcı sistem invazyonunun T 1-2 tümörler için kötü prognoz göstergesi olduğunu, T3 ve üzeri tümörlerde prognostik anlamı olmadığını göstermişlerdir (201). Palapattu ve arkadaşları ise özellikle T1 tümörlerde daha belirgin olarak toplayıcı sistem invazyonunu bağımsız kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (202).

2.7.1.12. Tümör Proliferasyon Belirteçleri

AgNOR ribosomal RNA transkripsiyon aktivitesini ve hücre mitotik aktivitesini gösterir. Bazı yazarlarca prognostik faktör olarak (203,204), bazı yazarlarca ise histolojik derece ile ilgili bir faktör olduğu belirtilmiştir (205).

PCNA geç G1 ve S fazında sentezlenen bir protein olup %10'dan düşük PCNA indeksi iyi prognozu göstermektedir (206,207). CD44s ve PCNA ekspresyonunun yok yada düşük olduğu olgularda yüksek olduğu olgulara göre anlamlı uzun progresyonsuz period saptanmıştır (208). PCNA hastalıksız sağkalım üzerine etkili olup genel sağkalımı predikte etmez (209). Bu konuda yapılan serilerde kullanılan eşik değer değişik olduğu için sonuçların homojen yorumlanarak karşılaştırılması uygun olamamaktadır ve klinikte kullanımı bu nedenle sınırlıdır (150).

Ki67 hücre siklusunun G1 fazında saptanabilmeye başlanan S fazında giderek artan ve mitoz sonrası hızla düşen bir moleküldür. Histolojik derece ve evre ile ilişkili olup güçlü bir proliferasyon göstergesidir (150).

2.7.1.13. Kemorezistans Belirteçleri

Düşük "Multidrug Resistance 1" (MDR1) ekspresyonu normal böbrekle karşılaştırıldığında kısa hastalıksız sağkalım ve düşük genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (210,211). Bazı yazarlara göre ise MDR1 ekspresyonunun prediktif bir değeri yoktur (212). Yapılan sınırlı çalışmalarda "multidrugresistance associated protein" geni (MRP) ekspresyonu ile klinik sonuçlar arasında ilişki saptanmamıştır (210).

2.7.1.14. Diğer Potansiyel Prognostik Belirteçler

p53, bcl-2 gibi apoptotik belirteçlerin, anjiogenezisi gösteren VEGF'nin, kromozom anomalilerinin" DNA anöploidisinin CD44 gibi hücre adezyon moleküllerinin prognostik değeri üzerinde genel bir görüş birliği oluşmamıştır (150).

2.7.2. Hasta ile İlişkili Faktörler

Tanı anında semptomatik olan olgularda sağkalım asemptomatik aşamada tanı konan hastalardan daha kısadır (213,214).Asemptomatik tanı konan olgularda tümör evresi, derecesi, metastaz riski daha düşük olmaktadır (213,214).

RHK olgularında kilo kaybı, anoreksi, kırgınlık gibi kaşeksi semptomlarının varlığı ve kişinin genel sağlık durumu ilgili performans durumundaki kötülük, kötü prognoz göstergesidir (215). Metastatik hastalıkta ise metastaz sayısı ve yerleşimi, anemi, hiperkalsemi ve trombositoz prognostik değeri olan verilerdir (151) Trombositoz güçlü bir prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada lokalize ve metastatik RHK'da trombosit sayısının,'tümör evresi, derecesi, boyutu, renal ven tutulumu, perinefritik yağ invazyonu,nodal tutulum ve uzak metastaz ile net ilişkisi olduğu belirtilmiştir (216). Beş yıllık yaşam süresi trombosit sayısı 450000'den az olanlarda %70iken, 450000 ve üzerinde trombosit sayısı olan olgularda %38 bulunmuştur (216).

2.7.3. Tedavi ile İlişkili Faktörler

Southwest Oncology Group ve EORTC tarafından yapılan çalışmalarda metastatik hastalıkta nefrektominin olumlu etkisi belirtilmektedir. Metastatik RHK olgularında radikal nefrektominin performans durumunda artış ve ortanca sağkalımda %50 oranında artış sağladığı belirtilmektedir (217,218).Ayrıca nefrektomi sonrası spontan gerileme izlenen nadir olgular da bildirilmiştir (219).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1995-2007 yılları arasında böbrek tümörü nedeniyle opere edilen ve patolojik incelemesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, yapılmış olan radikal veya parsiyel nefrektomi materyalleri yeniden gözden geçirildi. Bunlardan “şeffaf” renal hücreli karsinoma tipinde tümör tesbit edilen ve klinik takibi bulunan 75 vaka çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara ait hematoksil-eosin (HE) boyalı kesitlerin yeniden gözden geçirilmesi sırasında her tümör için histolojik grade, patolojik evre ve lenfovasküler invazyon varlığı yeniden belirlendi. Histolojik grade'leme Fuhrman Nükleer Grade'leme Sistemi'ne (220), patolojik evreleme TNM 2002 Evreleme Sistemi'ne (221, 222) göre yapıldı. Tümör boyutu ve lokalizasyonu ile ilgili bilgiler patoloji rapor nüshalarından elde edildi. Tümör boyutu belirlenirken; 3 boyutlu değerlendirmedeki en yüksek değer alındı. Olgulara ait klinik takip bilgilerine Üroloji Anabilim Dalı hasta takip formlarından ulaşıldı. Hasta yaşı, cinsiyeti, tümörlerin boyut, lokalizasyon, multifokalite gibi makroskobik özellikleri, patolojik ve klinik evre, lenfovasküler invazyon durumu, klinik takip bilgileri kaydedilerek bir çalışma tablosu hazırlandı. Her tümörün histolojik özelliklerini en iyi gösterecek bir parafin blok immunohistokimya (IHK) analizleri için seçildi.

3.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

Her tümör için seçilen parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde, Glutatyon S-transferaz α (GST- α), MDM2, Ki-67 ekspresyonlarını değerlendirmek üzere immunohistokimyasal inceleme yapıldı. İnceleme Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan “Ventana otomatik immunboyama cihazı” ve bu cihaza uygun Ventana immunhistokimya kitleri kullanılarak, Streptavidin-Biotin Peroksidaz yöntemiyle yapıldı. Kullanılan primer antikorların klon, dilüsyon oranı, antijen “retrieval” yöntemi ve satın alındığı firma gibi özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Pozitif kontrol olarak; MDM2 için astrositoma, GST- α için normal böbrek dokusu, Ki-67 için lenf nodülü kullanıldı.

Tablo 3: Primer antikorların özellikleri

Antikor	Klon	Dilüsyon	Antijen “retrieval”	Ticari Kaynak
MDM2	1B10	1/200	CC1m	Novacastra
GST- α	38H11	1/150	CC1s	Novacastra
Ki-67	SP6	1/200	CC1m	Neomarkers

3.3. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

MDM2 ve Ki-67 için nükleer, GST- α için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi.

MDM2 ve GST- α için her vakada boyanma şiddeti (0,1,2,3) ve boyanma yaygınlığı belirlendi. Boyanma yaygınlığı ve şiddeti çarpılarak boyanma skoru elde edildi.

Tablo 4: MDM2 değerlendirme şeması

Boyanma şiddeti:		Boyanma yaygınlığı	
Yok	0	\leq %20	1
Zayıf	1	%21-60	2
Orta	2	$>$ %60	3
Kuvvetli	3		

Tablo 5: GST- α değerlendirme şeması

Boyanma şiddeti:		Boyanma yaygınlığı	
Yok	0	\leq %90	1
Zayıf	1	$>$ %90	2
Orta	2		
Kuvvetli	3		

GST- α ve MDM2 için boyanma skoru ortalaması saptandı ve her iki marker için vakalar arasında boyanma skoru ortalamasının altında ve üstünde olanlar olmak üzere 2 grup oluşturularak istatistiksel analizler yapıldı.

Ki-67 için her vakada 1000 tümör hücresi sayıldı ve pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi hesaplandı. Boyanma yüzdelerinin ortalaması alınarak, vakalar ortalamanın altında ve üstünde proliferasyon indeksi gösterenler olmak üzere 2 grup halinde istatistiksel incelemeye alındı.

Veriler SPSS programı yardımıyla hazırlanan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler yine bu program kullanılarak yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan-Meier metodu ile, hastaların özellikleri ve sağkalım arasındaki ilişki de log-rank testi kullanılarak belirlendi. Hastaların yaşam modelinin elde edilmesi amacıyla çok değişkenli cox regresyon metodu kuruldu ve bağımlı değişken olan sağkalım sürelerini açıklayabileceği düşünülen bir çok değişken (hastaların cinsiyeti, tümörün pT evresi, grade'i, lenfovasküler invazyon durumu, lenf nodu tutulumu durumu ve Ki-67, MDM2, GST- α ile immünohistokimyasal boyanma) modele dahil edildi. Bu modelde hazard oranları hesaplanarak, yaşam süreleri üzerine etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen 75 olgunun 52'si (%69) erkek, 23'ü (%31) kadın olup ortalama takip süresi 46,44 (1-144) aydır. 47 (%62.66) hastada takip süresi içinde nüks-metastaz izlenmemiştir, 28 (%37.33) hastada ise nüks-metastaz gelişmiştir. Nüks-metastaz gelişen hastaların 20'si (%71.4) ölmüştür, nüks-metastaz gelişen geri kalan 8 olgu ise sağdır. Takip süresi sonunda tüm olguların 53'ü (%70.6) halen hayatta iken 22'si (%29.33) ise hastalığa bağlı kaybedilmiştir.

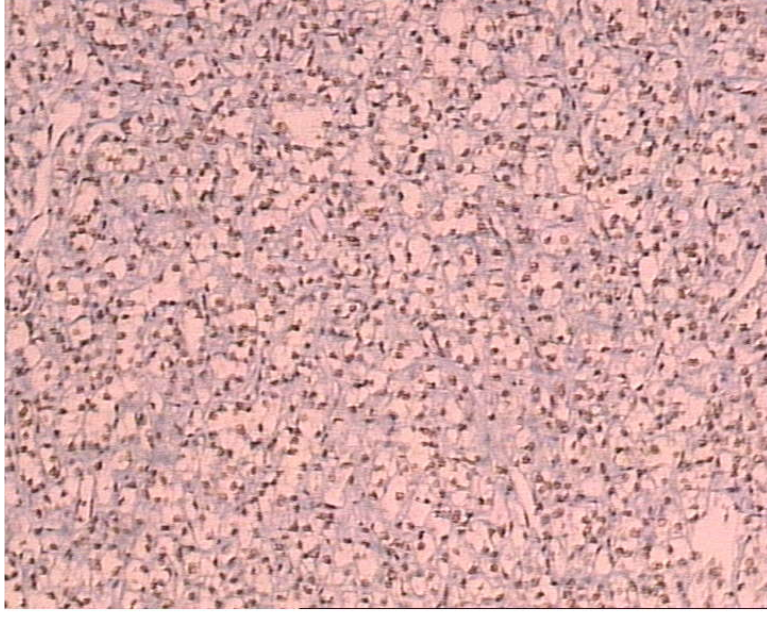
Olguların pT evrelere göre dağılımına bakıldığında, 32'si pT1 (12'si pT1a, 20'si pT1b) evresinde, 13'ü pT2 evresinde, 29'u pT3 (23'ü pT3a, 6'sı pT3b,) evresinde ve 1'i de pT4 evresindeydi.

Tablo 6: Hastaların pT evrelerine göre dağılımı

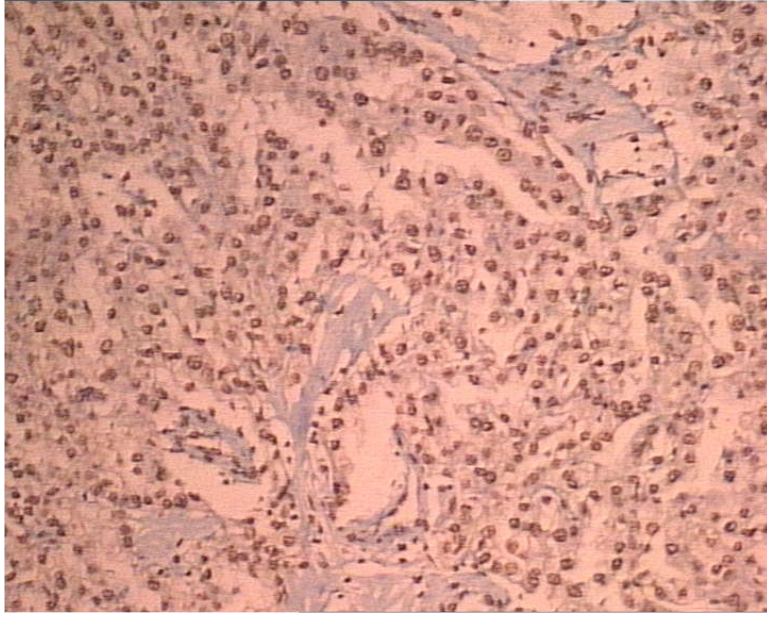
Patolojik T kategorisi		Hasta Sayısı	
pT1	pT1a	12	32
	pT1b	20	
pT2		13	
pT3	pT3a	23	29
	pT3b	6	
	pT3c	0	
pT4		1	

Hastaların pN evrelere göre dağılımına bakıldığında ise 75 hastanın 66'sının (%88) pN0 olduğu 9'unun (%12) ise pN1 olduğu görüldü.

Hastaların 52'si (%69.3) MDM2 antikoruyla pozitif boyanma gösterdi. Bu 52 hastanın 23'ü pT1 evresinde, 8'i pT2 evresinde, 21'i pT3 evresindeydi. pT4 olan 1 hasta MDM2 antikoruyla boyanma göstermedi.



Resim 1: MDM2 ile (-) immünohistokimyasal boyanma (MDM2x20)



Resim 2: MDM2 ile (+) immünohistokimyasal boyanma (MDM2x20)

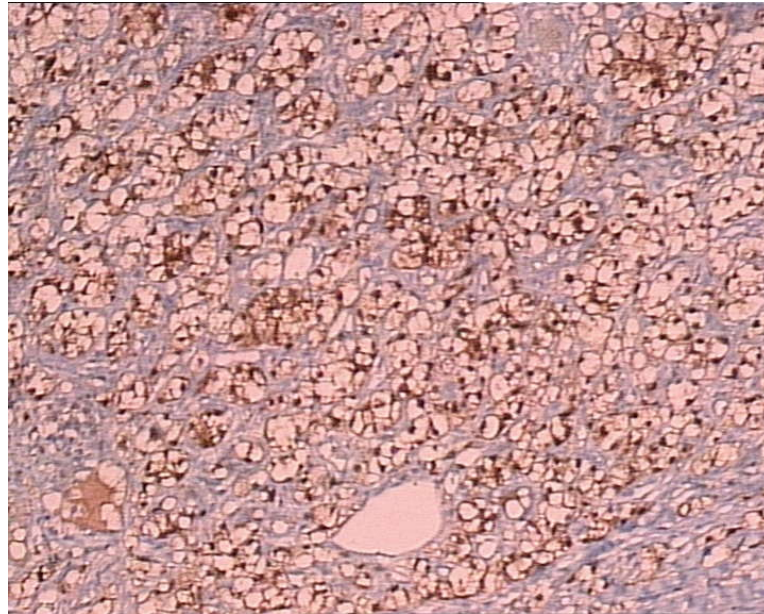
MDM2 antikoruyla pozitif boyanan hastaları pT evrelerine göre değerlendirdiğimizde ise; pT1 olan 32 hastanın 23'ünün (%71.9), pT2 olan 13 hastanın 8'inin (%61.5) ve pT3 olan 29 hastanın 21'inin (%72.4) MDM antikoruyla pozitif boyandığını tesbit ettik.

Tablo 7: pT evresine göre MDM2 antikoruna ile immunhistokimyasal boyanma

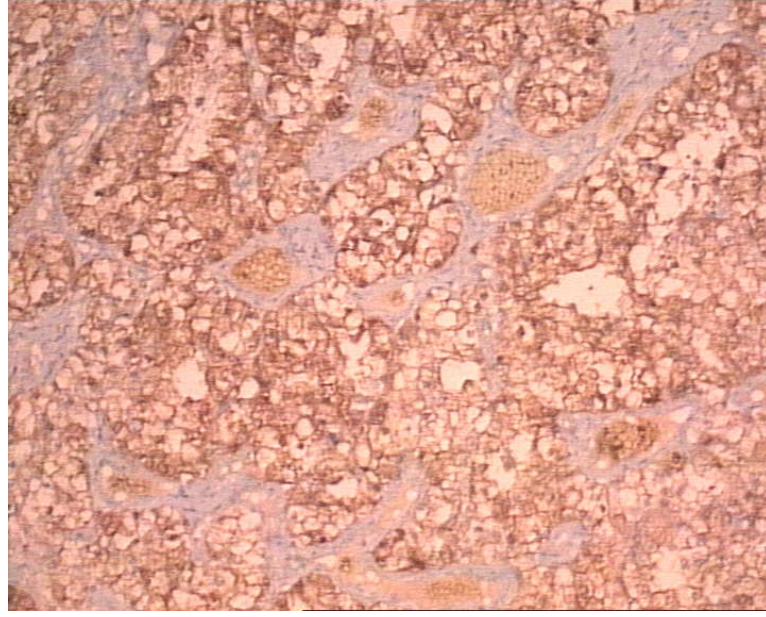
	n	MDM2 ile		
		Boyanma (-)	Boyanma (+)	
pT	pT1	32	9 (%28.1)	23 (%71.9)
	pT2	13	5 (%38.5)	8 (%61.5)
	pT3	29	8 (%17.6)	21 (%72.4)
	pT4	1	1 (%100)	0 (%0)

MDM2 antikoruna ile immünhistokimyasal boyanma düzeyleri ile pT evresi arasındaki ilişki analizinde, olgular pT evresine göre pT1,pT2 ve pT4’de 1 olgu olması nedeniyle pT3+4 olarak 3 gruba ayrıldı ve sonuçta MDM2 antikoruna ile immünhistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,789$). Olgular pT evresine göre erken evre (pT1+pT2) ve ileri evre (pT3+pT4) olarak 2 gruba ayrılarak yapılan istatistiksel analizde de MDM2 antikoruna ile immünhistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak yine anlamlı fark saptanamadı ($p=0,919$).

Hastaların 43’ü (%57.3) GST- α antikoruna ile pozitif boyanırken bu 43 hastanın 15’i pT1 evresinde,10’u pT2 evresinde, 18’i pT3 evresindeydi. pT4 olan 1 hasta GST- α antikoruna ile da boyanma göstermedi.



Resim 3: GST- α ile (-) immünhistokimyasal boyanma (GST- α x20)



Resim 4: GST- α ile (+) immünohistokimyasal boyanma (GST- α x20)

GST- α antikoruyla pozitif boyanan hastaları pT evrelerine göre değerlendirdiğimizde ise; pT1 olan 32 hastanın 15'inin (%46.9), pT2 olan 13 hastanın 10'unun (%76.9) ve pT3 olan 29 hastanın 18'inin (%62.1) MDM antikoruyla pozitif boyandığını tesbit ettik.

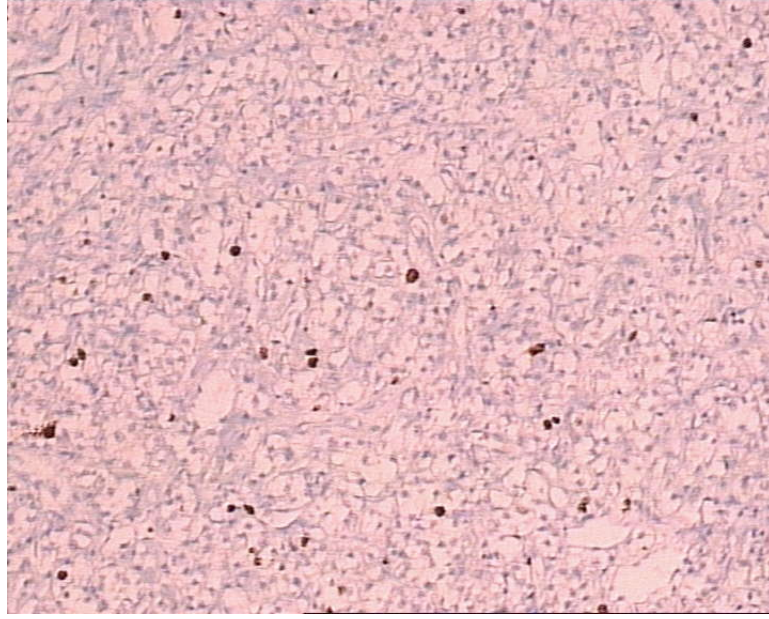
Tablo 8: pT evresine göre GST- α antikorunu ile immünohistokimyasal boyanma

		n	GST- α ile Boyanma (-)	GST- α ile Boyanma (+)
pT	pT1	32	17 (%53.1)	15 (%46.9)
	pT2	13	3 (%23.1)	10 (%76.9)
	pT3	29	11 (%37.9)	18 (%62.1)
	pT4	1	1 (%100)	0 (%0)

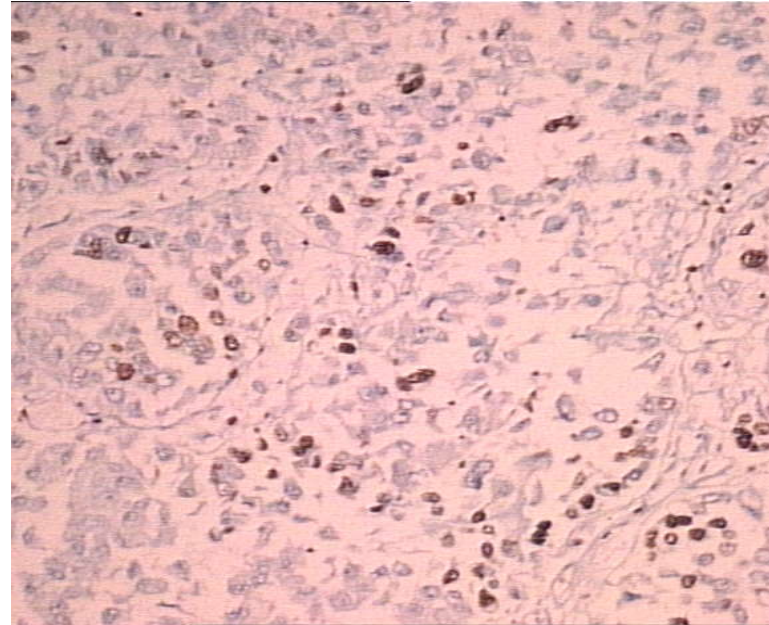
GST- α antikoruyla immünohistokimyasal boyanmayı pT evrelerine göre değerlendirmede MDM2'de olduğu gibi hastalar önce pT1,pT2 ve pT3+4 olarak 3 gruba,sonra da erken evre (pT1+pT2) ve ileri evre (pT3+pT4) olarak 2 gruba ayrıldı.Her iki durumda da GST- α antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri ile pT evresi arasındaki ilişki analiz edildi.Olguların pT evresi ile GST- α

antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. (sırasıyla $p=0,169$ ve $p=0.703$)

Hastaların 31'i (%41.3) de Ki-67 antikoruyla pozitif boyanma gösterdi. Bu 31 hastanın 10'u pT1 evresinde, 2'si pT2 evresinde, 17'si pT3 evresindeydi. pT4 olan 1 hasta da Ki-67 antikoruyla boyanma gösterdi.



Resim 5: Ki-67 ile (-) immünohistokimyasal boyanma (Ki-67 x20)



Resim 6: Ki-67 ile (+) immünohistokimyasal boyanma (Ki-67 x20)

Ki-67 antikoruyla pozitif boyanan hastaları pT evrelerine göre değerlendirdiğimizde ise; pT1 olan 32 hastanın 10'unun (%31.3), pT2 olan 13 hastanın 2'sinin (%15.4), pT3 olan 29 hastanın 17'sinin (%58.6) ve pT4 olan 1 hastanın Ki-67 antikoruyla pozitif boyandığını tesbit ettik.

Tablo 9: pT evresine göre Ki-67 antikoru ile immunhistokimyasal boyanma

	n	Ki-67 ile	
		Boyama (-)	Boyama (+)
pT1	32	22 (%68.8)	10 (%31.3)
pT2	13	11 (%84.6)	2 (%15.4)
pT3	29	12 (%41.4)	17 (%58.6)
pT4	1	0 (%)	1 0 (%)

Ki67 antikoruyla immünhistokimyasal boyanma düzeyleri ile pT evresi arasındaki ilişki de MDM2 ve GST- α antikoruyla yapılarak analiz edildi. Olguların pT evresine göre yapılan 2 gruplandırma şeklinde de Ki67 antikoruyla immünhistokimyasal boyanma düzeyleri ile pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Sırasıyla p=0,004 ve p=0.002)

Olgular Fuhrman nükleer derecelendirme sistemine göre 4 Grade'e ayrıldı. Hastaların 7'sinin (%9.3) Fuhrman grade 1,39'unun (%52) Fuhrman grade 2,17'sinin (%22.7) Fuhrman grade 3 ve 12'sinin (%16) ise Fuhrman grade 4 olduğu tesbit edildi.

Tablo 10: Fuhrman nükleer grade'e göre hasta sayıları

Fuhrman Grade	Hasta Sayısı
Grade 1	7 (%9.3)
Grade 2	39 (%52)
Grade 3	17 (%22.7)
Grade 4	12 (%16)

Fuhrman nükleer grade'e göre MDM2 antikoruyla pozitif boyanmayı incelediğimizde; Grade 1 olan hastaların %71.4'ünün (5/7), Grade 2 olan hastaların

%62.2'sinin (27/39), Grade 3 olan hastaların %76.5'inin (13/17), Grade 4 olan hastaların %58.3'ünün (7/12) MDM2 antikoruyla pozitif boyandığını tesbit ettik.

Tablo 11: Fuhrman grade'e göre MDM2 antikoru ile immunhistokimyasal boyanma

		n	MDM2 ile Boyanma (-)	MDM2 ile Boyanma (+)
Fuhrman Grade	1	7	2 (%28.6)	5 (%71.4)
	2	39	12 (%30.8)	27 (%69.2)
	3	17	4 (%23.5)	13 (%76.5)
	4	12	5 (%41.7)	7 (%58.3)
Toplam		75	23 (30.7)	52 (69.3)

MDM2 antikoruyla immünhistokimyasal boyanma düzeyleri ile Fuhrman grade arasındaki ilişki analiz edildiğinde olguların Fuhrman grade'i ile MDM2 antikoruyla immünhistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,776)

Fuhrman nükleer grade'e göre GST- α antikoruyla pozitif boyanmayı incelediğimizde ise; Grade 1 olan hastaların %42.9'unun(3/7), Grade 2 olan hastaların %59.0'unun (23/39), Grade 3 olan hastaların %58.8'inin (10/17), Grade 4 olan hastaların %58.3'ünün (7/12) GST- α antikoruyla pozitif boyandığını tesbit ettik.

Tablo 12: Fuhrman grade'e göre GST- α antikoru ile immunhistokimyasal boyanma

		n	GST- α ile Boyanma (-)	GST- α ile Boyanma (+)
Fuhrman Grade	1	7	4 (%57.1)	3 (%42.9)
	2	39	16 (%41.0)	23 (%59.0)
	3	17	7 (%41.2)	10 (%58.8)
	4	12	5 (%41.7)	7 (%58.3)
Toplam		75	32 (42.7)	43 (57.3)

GST- α antikoruyla immünhistokimyasal boyanma düzeyleri ile Fuhrman grade arasındaki ilişki de analiz edildi ve olguların Fuhrman grade'i ile GST- α

antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,882$).

Fuhrman nükleer grade'e göre Ki67 antikoruyla pozitif boyanma incelendiğinde ise; Grade 1 olan hastaların %14.3'ünün (1/7), Grade 2 olan hastaların %30.8'inin (12/39), Grade 3 olan hastaların %52.9'unun (9/17), Grade 4 olan hastaların %75.0'inin (9/12) Ki67 antikoruyla pozitif boyandığını tesbit ettik.

Tablo 13: Fuhrman grade'e göre Ki-67 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma

	n	Ki67 ile Boyanma (-)	Ki67 ile Boyanma (+)
Fuhrman Grade	1	7	6 (%85.7)
	2	39	12 (%30.8)
	3	17	8 (%47.1)
	4	12	9 (%75.0)
Toplam	75	32 (58.7)	43 (41.3)

Ki67 antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri ile Fuhrman grade arasındaki ilişki analiz edildi. Olguların Fuhrman grade'i ile Ki67 antikoruyla immünohistokimyasal boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,015$).

Olgular lenfovasküler invazyon (lvi) varlığına göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların 7'sinde (%9.3) lvi vardı, 68'inde ise lvi yoktu. Lenfovasküler invazyon varlığıyla; MDM2, GST- α ve Ki67 ile immünohistokimyasal boyanma arasındaki ilişki de istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçta lvi varlığıyla; MDM2, GST- α ve Ki67 ile immünohistokimyasal boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 14: Lenfovasküler invazyon durumuna göre immünohistokimyasal boyanma

LVI	MDM2 ile Boyanma (-)	MDM2 ile Boyanma (+)
(-)	21 (%30.9)	47 (%69.1)
(+)	2 (%28.6)	5 (%71.4)
	GST- α ile Boyanma (-)	GST- α ile Boyanma (+)
(-)	28 (%41.2)	40 (%58.8)
(+)	4 % (57.1)	3 (%42.9)
	Ki67 ile Boyanma (-)	Ki67 ile Boyanma (+)
(-)	40 (%58.8)	28 (%41.2)
(+)	4 % (57.1)	4 % (57.1)

Olgular ayrıca lenf nodu tutulumu durumuna göre lenf nodu tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Daha öncede bahsedildiği gibi olguların 66'sında lenf nodu tutulumu yoktu, 9'unda ise vardı. Lenf nodu tutulumu durumu ile çalışmamızda kullanılan immünohistokimyasal boyalarla (MDM2, GST- α ,Ki67) boyanma arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 15: Lenf nodu tutulumuna göre MDM2 ile immüno boyanma

		n	MDM2 ile	MDM2 ile
			Boyanma (-)	Boyanma (+)
N	N (-)	66	20 (%30.3)	46 (%69.7)
	N (+)	9	3 (%33.3)	6 (%66.7)

Tablo 16: Lenf nodu tutulumuna göre GST- α ile immüno boyanma

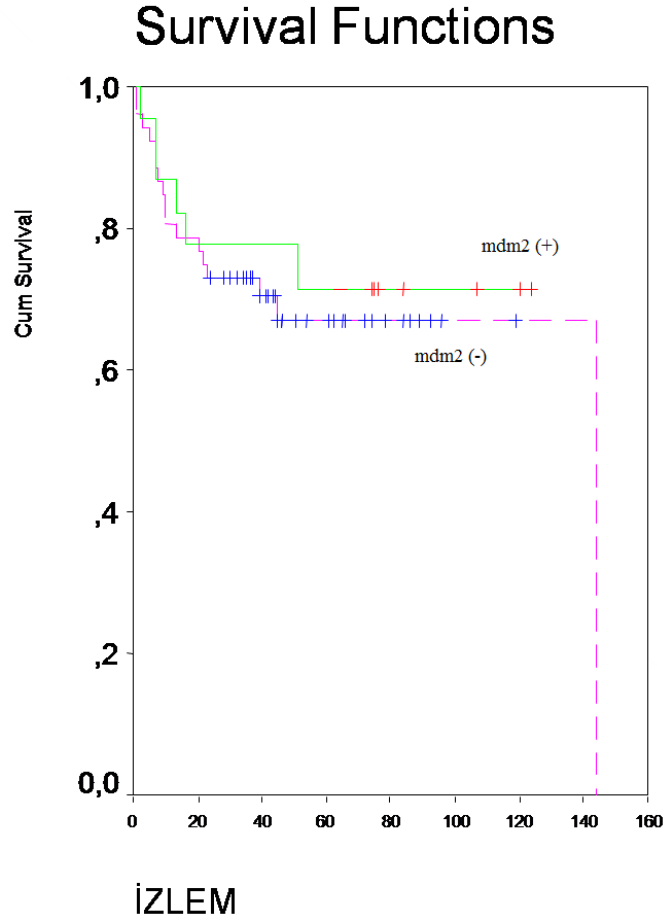
		n	GST- α ile	GST- α ile
			Boyanma (-)	Boyanma (+)
N	N (-)	66	27 (%40.9)	39 (%59.1)
	N (+)	9	5 (%55.6)	4 (%44.4)

Tablo 17: Lenf nodu tutulumuna göre Ki-67 ile immüno boyanma

		n	Ki-67 ile	Ki-67 ile
			Boyanma (-)	Boyanma (+)
N	N (-)	66	39 (%59.1)	27 (%40.9)
	N (+)	9	5 (%55.6)	4 (%44.4)

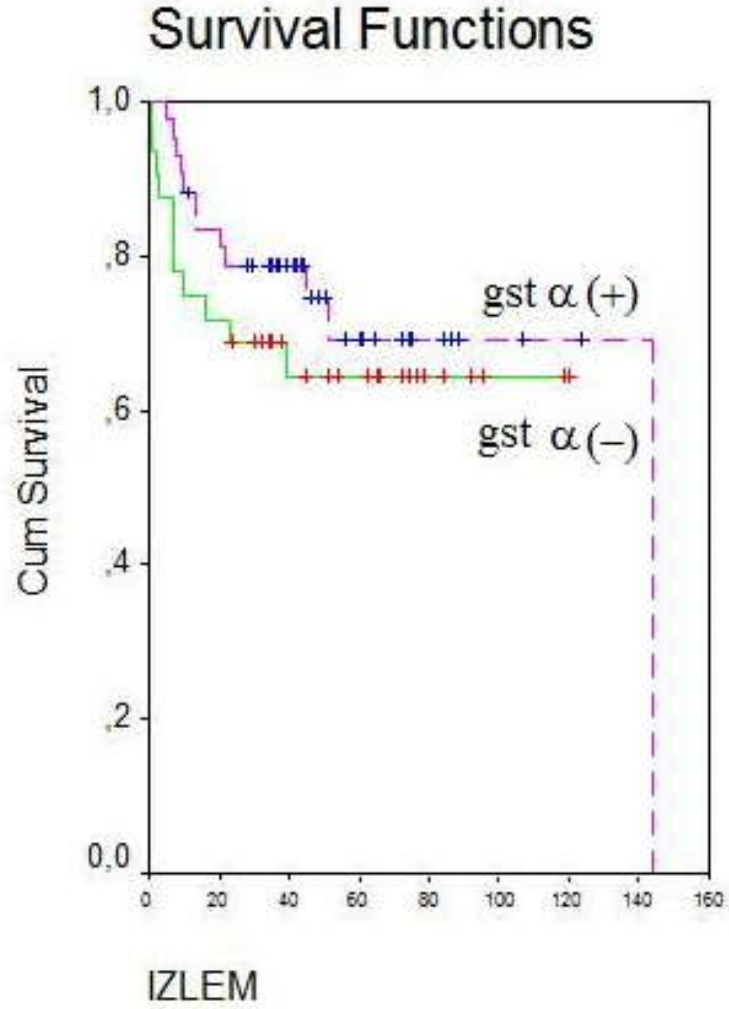
Lenf nodu tutulumu durumu ile MDM2, GST- α ve Ki67 ile immünohistokimyasal boyanma arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamadı (sırasıyla p= 0.853,p=0.484,p=0.840).

Çalışmamıza alınan olguların ortalama sağkalım süresi 103.4 ay olup bu süre MDM antikoruyla pozitif olarak boyanmayan 23 olguda 93.7 ay, pozitif olarak boyanan 52 olguda ise 101.8 ay olarak gerçekleşti, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,648$).



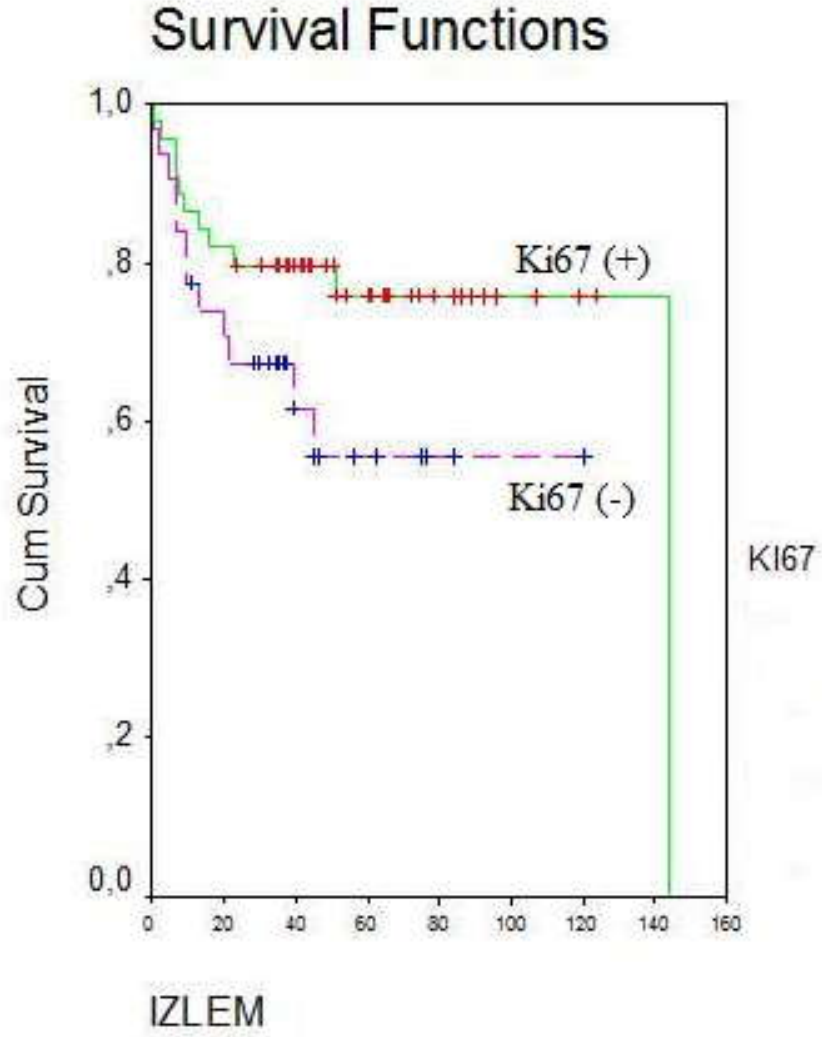
Şekil 1: MDM2 antikoruyla immünohistokimyasal boyanmaya göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

GST- α antikoruyla pozitif olarak boyanmayan 32 olguda ortalama sağkalım süresi 81.4 ay, pozitif olarak boyanan 43 olguda ise 106.9 ay olarak gerçekleşti, aradaki fark istatistiksel olarak yine anlamsızdı ($p=0,368$).



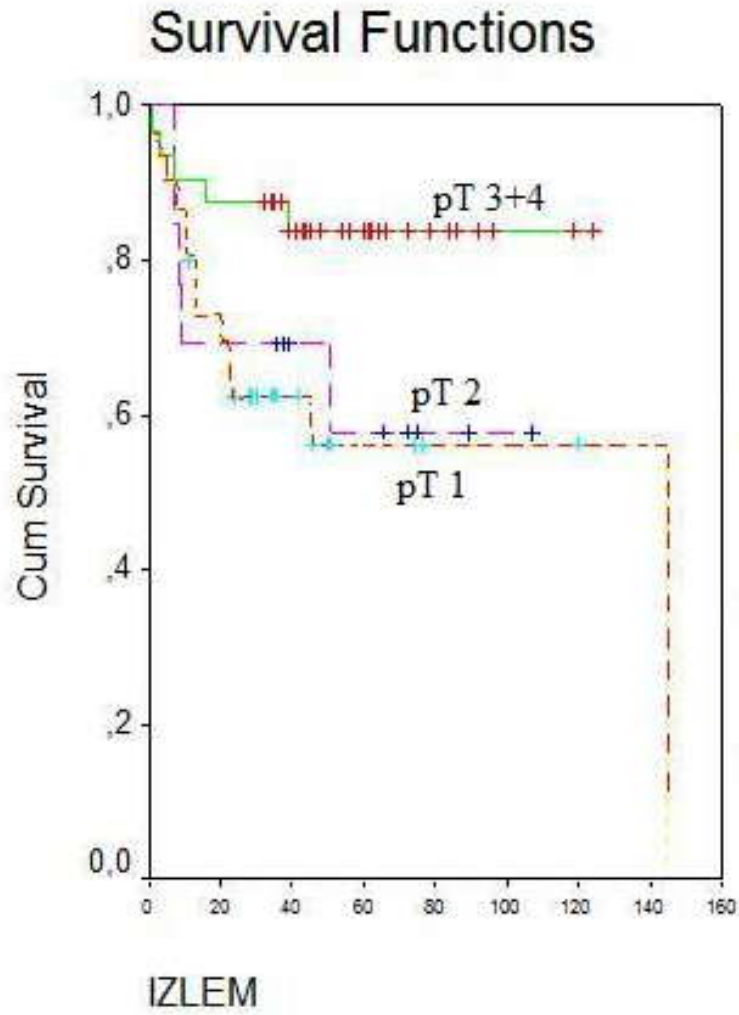
Şekil 2: GST- α antikoruyla immünohistokimyasal boyanmaya göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Ki-67 antikoruyla pozitif olarak boyanmayan 44 olguda ortalama sağkalım süresi 113.6 ay, pozitif olarak boyanan 31 olguda ise 74.8 ay olarak gerçekleşti, aralarında fark olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,099$).



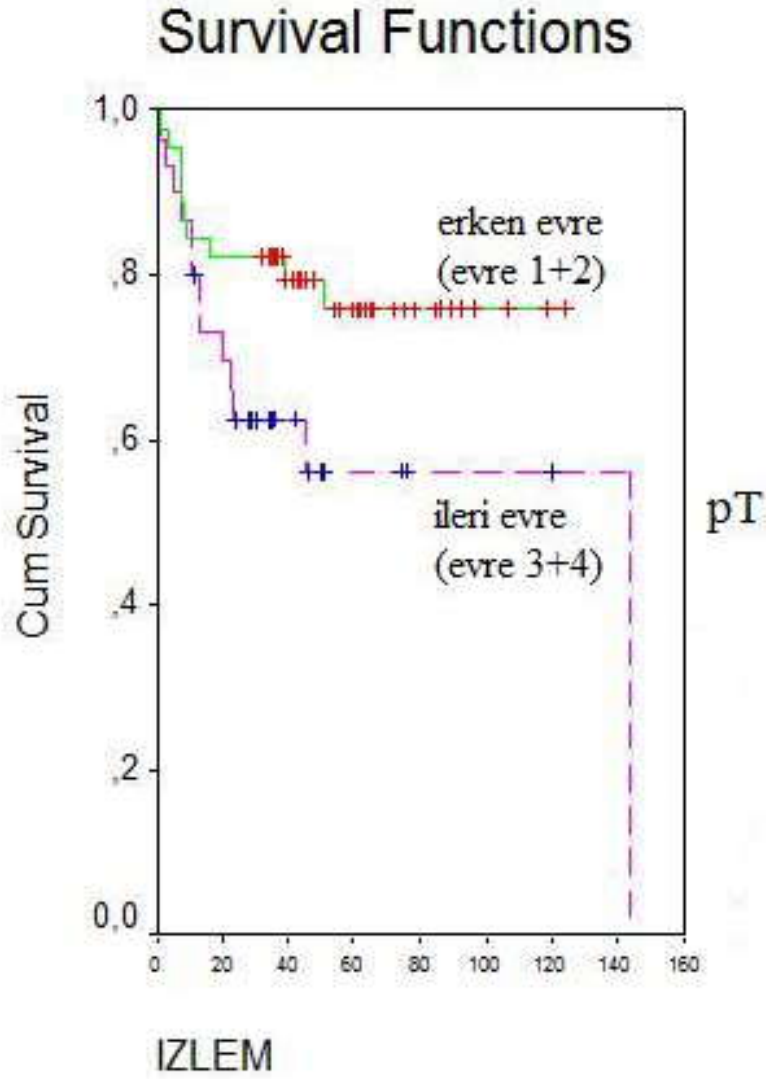
Şekil 3: Ki67antikoruyla immünhistokimyasal boyanmaya göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Hastalar pT evresine göre pT1,pT2 ve pT3+pT4 olarak 3 gruba ayrılıp evrenin sağkalıma etikisine bakıldı.pT1 olgularda ortalama sağkalım süresi 106 ay, pT2 olgularda ortalama sağkalım süresi 70 ay ve pT3+4 olgularda ortalama sağkalım süresi ise 88 ay olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.077$).



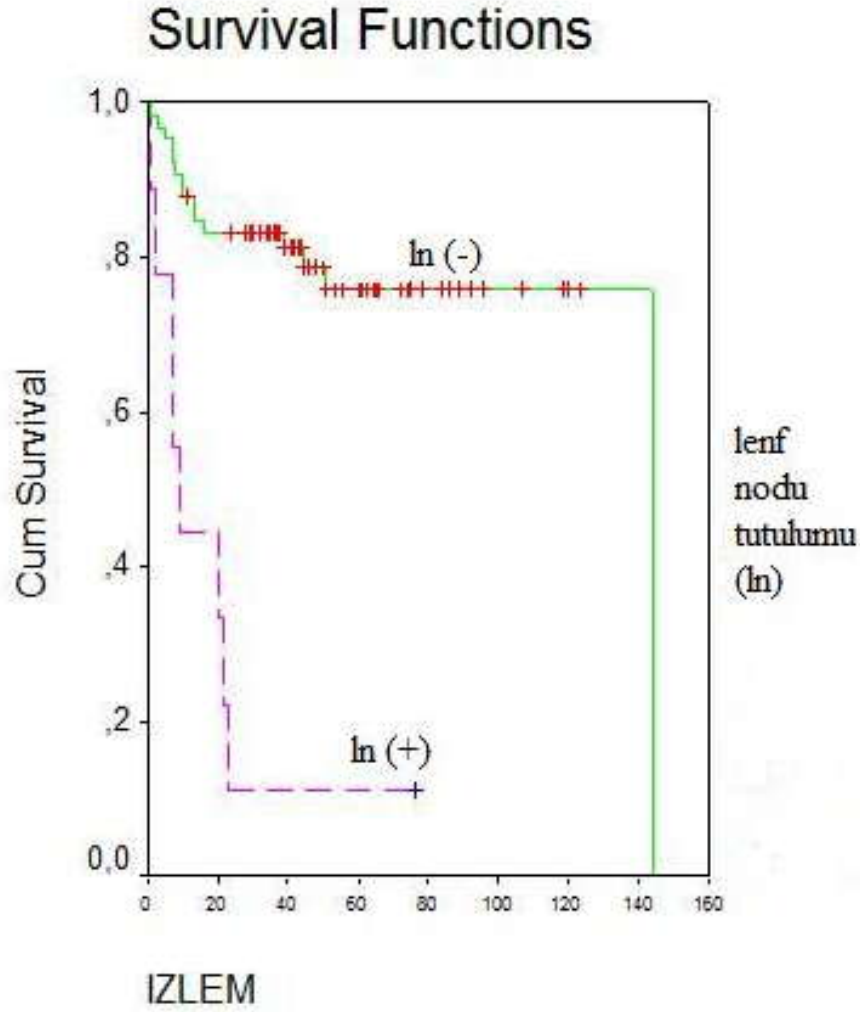
Şekil 4: pT evresine göre (pT1,pT2,pT3+4) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Hastalar pT evresine göre erken evre (pT1+pT2) ve ileri evre (pT3+pT4) olarak 2 gruba ayrılarak evrenin sağkalıma etkisine bakıldığında erken evre olgularda ortalama sağkalım süresi 98 ay, ileri evre olgularda 88 ay ve olarak bulundu. Aradaki fark bu şekilde de istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p=0.078$)



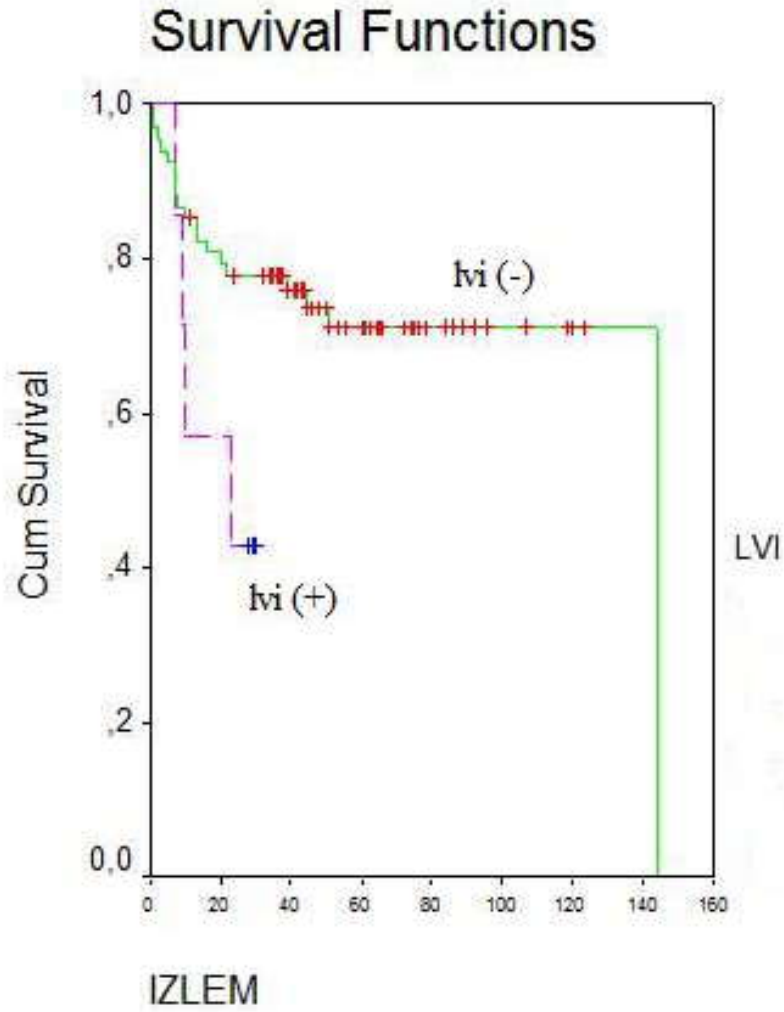
Şekil 5: pT evresine göre (erken evre, ileri evre) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Hastalar lenf nodu tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılarak lenf nodu tutulumunun sağkalıma etkisine bakıldı. Lenf nodu tutulumu olan olgularda ortalama sağkalım süresi 19 ay, olmayan olgularda 114 ay ve olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak güçlü bir şekilde anlamlıydı ($p=0.001$).



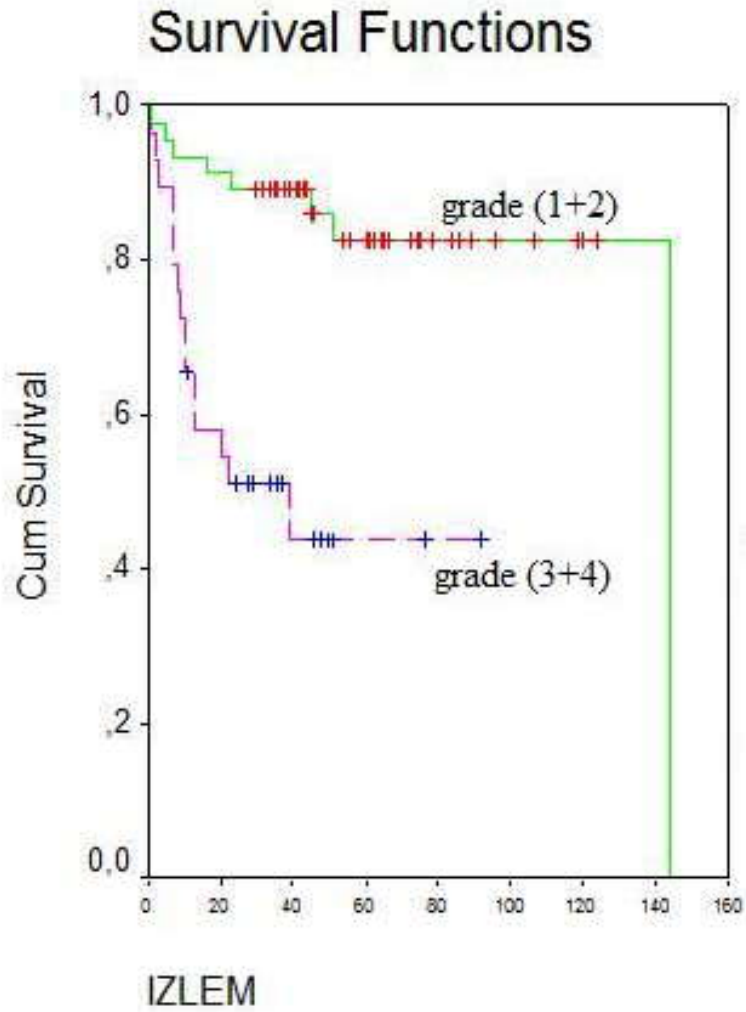
Şekil 6: Lenf nodu tutulumuna göre (1-lenf nodu tutulumu olanlar,2-lenf nodu tutulumu olmayanlar) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Hastalar lenfovasküler invazyon (LVI) durumuna göre lenfovasküler invazyon olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve lenfovasküler invazyonun sağkalıma etkisine bakıldı. Lenfovasküler invazyon olan olgularda ortalama sağkalım süresi 20 ay, olmayan olgularda 107 ay olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.049$).



Şekil 7: Lenfovasküler invazyon durumuna göre göre sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Hastalar Fuhrman nükleer grade göre düşük grade'li (Grade 1+2) ve yüksek Grade'li olarak 2 gruba ayrıldı ve grade'in sağkalıma etkisine bakıldı. Düşük grade'li olgularda ortalama sağkalım süresi 123 ay, yüksek grade'li olgularda 48 ay olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak güçlü bir şekilde anlamlıydı ($p=0.001$).



Şekil 8: Fuhrman nükleer grade'e göre (düşük grade, yüksek grade) sağkalım olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier tahminleri

Tümör evresi, histolojik grade, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, yaş ve MDM2, GST- α , Ki-67 ile immünoboyanmayı içeren çok değişkenli analizde nükleer grade ve lenf nodu tutulumu sağkalım için anlamlı bulunmuş, MDM2, GST- α , Ki-67 ile immünoboyanmanın sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Düşük grade'li (grade 1+grade 2) hastalar, yüksek grade'li (grade 3+grade 4) hastalara göre 3 kat ($p=0,045$) ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalar olan hastalara göre 4,8 kat ($p=0,002$) sağkalım avantajına sahip olarak bulunmuşlardır.

5. TARTIŞMA

Erişkinlerde görülen RHK tüm malign tümörlerin %2-3'ünü oluşturur (223).Tüm renal malignitelerin yaklaşık %85-90'i RHK dur (224). Maligniteler arasında erkeklerde 12.,kadınlarda 17. sırada yer alır (225). RHK'un en sık görüldüğü yaş grubu 6. dekaddır ve olguların sadece %3'ü 40 yaşından önce görülür.

Çalışmamızdaki 75 olgunun, yaş ortalaması 57.5 olup, 33 ve 77 yaşları arasında değişmektedir. Olguların %48'si 6. ve 7. dekadda saptanmıştır. Çalışmamızdaki olgularda literatürle uyumlu olarak 6. dekadda pik yapmaktadır ve 40 yaşından küçük hastalar olguların %6.6'sını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda RHK'da E/K:2.2/1 olarak saptanmıştır. Literatürde de erkeklerde yaklaşık 2 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir. Olgularımızdan 37'sinde tümör sağ tarafta iken, 38 olguda sol yerleşimli olup, sol/sağ=1'dir.Literatürde sağ taraf daha baskın olmak üzere, birbirine yakın rakamlar saptanmıştır.

Bu çalışmada Şeffaf hücreli RCC hastalarında mdm2, gst- α ve Ki67 ile immünohistokimyasal boyanmanın kötü prognoz grubunu öngörme değeri üzerinde durulmuştur.

Yapılan çok sayıda çalışmada tümörün patolojik evresinin en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmektedir (226,227,228). Tümör boyutu, perinefritik yağ doku ve/veya aynı taraf adrenal bezin invazyonu, renal ven veya vena kavaya trombus yayılımı, bölgesel lenf bezlerinin metastatik tutulumu ve uzak metastaz gibi tümörün böbrek parankimini aştığı gösteren parametreler evrelemede kriter olarak kullanılmaktadır. Bu açıdan tümör boyutu RHK'da belirleyici olan bir prognostik parametredir (229,230,231).

Bu çalışmada ortalama tümör boyutu 7,7 cm'dir.

Perirenal yağ doku ve/veya aynı taraf adrenal bezin invazyonu, renal ven veya vena kavaya trombus yayılımı ve bölgesel lenf bezlerinin metastatik tutulumunu gösteren olguların prognozu anlamlı olarak kötüdür. Perirenal yağ doku invazyonu, organ sınırlı tümörlerle karşılaştırıldığında yaşamda %15-20 azalmaya neden olur (232). Çok sayıda çalışmada pT3a,%10 oranında saptanmıştır (226,233,234). Bizim çalışmamızda perinefritik yağ doku tutulumu 23 olguda

(%30.6) izlenmiştir.

Vena kava içine tümör trombusunun kranial yayılımı, daha yüksek metastatik yayılım olasılığı ile birlikte. Bissada ve arkadaşları, inferior vena kava içine yayımla birlikte olan nonmetastatik RHK'larda trombusun tam olarak çıkartılması ile, potansiyel kürabil bir durumun sağlanabileceğini bildirmişlerdir (235). Bu olgularda pozitif lenf düğümü ve uzak metastazı olanlarda yaşam oranının belirgin olarak düştüğü belirtilmiştir. Hastalığın bu evresindeki diğer bir olumsuz prognostik faktör neoplastik trombusla venöz duvarın infiltrasyonudur (226). Çok sayıda çalışmada pT3b, %20-25 oranında saptanmıştır (226,233,234). Çalışmamızda renal ven invazyonu 6 olguda (%8) saptanmıştır. Bu kaynaklarda belirtilenlerle uyumsuzdur.

Çok sayıda çalışmada pT4 (Gerato fasiası tutulumu) %1-2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olguların 1'sinde (%1.3) gerato fasiası tutulumu mevcuttur. Patolojik tümör evresi değerlendirildiğinde olgularımızın 12 (%16)'sinin pT1a, 20 (%26.6)'sinin pT1b, 13 (%17.3)'ünün pT2, 23 (%30.7)'sinin pT3a, 6 (%8)'sinin pT3b, 1 (%1.3)'sinin pT4 olduğu saptanmıştır. Olgular pT1 (%42.7), pT2 (%17.3) ve pT3-4 (%40.0) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu 3 grup arasında sağkalım avantajını incelediğimizde istatistiksel olarak fark bulamadık.

RHK'da bölgesel lenf düğümlerinin tutulumu, perirenal yağ doku tutulumu ve vena kavaya tümör ekstansiyonundan daha çok yaşam süresini etkiler. Pozitif lenf düğümlü hastalarda 5 yıllık sağ kalım %8-35'dir. Klinik olarak negatif lenf düğümlü hastalarda, lenfadenektomi olguların yalnızca %3 'ünde patolojik tutulumu göstermektedir (236). Ficarro ve arkadaşlarının 675 olguyu içeren bir serisinde pozitif lenf düğümü %12 oranında saptanmıştır (226). Çalışmamızdaki olguların 9'unda (%12) lenf nodu metastazı saptanmıştır. 7 olgu pN1 iken, 2 olgu pN2 olarak değerlendirilmiştir. Olgularımızı lenf nodu tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayırıp çok değişkenli cox regression modeliyle analiz ettiğimizde lenf nodu tutulumu olan hastaların olmayanlara göre 13.4 kat sağkalım dezavantajına sahip olduğunu gördük.

RHK'da nükleer gradeleme önemli bir diğer prognostik faktördür (237,238,239). Ficarra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Fuhrman klasifikasyonuna göre G1 %25, G2 %35, G3 %33 ve G4 %7 oranında saptanmıştır. Bu olgularda 5 ve 10 yıllık kanser spesifik yaşam oranları sırası ile G1 'de %94 ve

%88, G2'de %86 ve %75, G3'de %59 ve %40, G4'de %31 'dir. Fuhrman'a göre nükleer gradeleme ile primer tümörün patolojik evresi, perirenal yağ doku tutulumu, renal ven invazyonu, lenfatik ve uzak metastaz arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (226). Tsui K. ve arkadaşları ise 5 yıllık yaşam oranlarını G1 için %89, G2 için %65 ve G3-G4 için %46 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda Fuhrman klasifikasyonuna göre G1 %9.3, G2 %52, G3 %22.7, G4 %16 olarak saptanmıştır. Olgularımızı düşük grade'li (G1+G2) ve yüksek grade'li (G3+G4) olarak iki gruba ayrılıp çok değişkenli cox regression modeliyle analiz ettiğimizde düşük grade grubundaki hastaların sağkalım hızının yüksek grade grubundaki hastalara göre 3 kat daha fazla olduğunu tesbit ettik ki bu literatürle uyumludur.

Günümüzde RHK'li hastalar için en önemli prognostik parametrelerin tümör evresi ve nükleer grade olduğu düşünülmektedir (226,228). RHK'da biyolojik davranış ve klinik sonuçlarda geniş değişkenlikler gösterdiği bilinmektedir. Benzer evre ve grade'li hastaların yaşam sürelerinde anlamlı farklılıklar olabilir. Tümörün potansiyel biyolojik davranışını yansıtan optimal evreleme ve gradeleme sistemleri için çalışmalar sürerken ek prognostik parametreler de araştırılmaktadır. DNA ploidy yanısıra, sellüler proliferasyon, apoptozis, angiogenesis gibi parametrelerin RHK.'da prognozla ilişkisi incelenmektedir (240,241). RCC nin klinik sonuçları ön görülemez olduğundan daha iyi prognostik göstergelerin gereği duyulmaktadır.

Hücre proliferasyonu, tümör progresyonu ve prognozunun değerlendirilmesinde en basit ve en yaygın olarak kullanılan değişkendir ve Ki-67 ekspresyonu tümör proliferasyonun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ki-67 hücre siklusunun G1, G2, G3 ve M fazlarında eksprese edilen, G0 fazında olmayan nükleer bir antijendir (242). Birçok çalışmada Ki-67 indeksinin, RHK'da güçlü prognostik faktörlerden biri olduğu kanıtlanmıştır (243-247). Çok sayıda çalışmada kanser spesifik yaşam süresi ile Ki-67 skoru arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmış olup, kötü prognozlu hastaları saptamak için güçlü bir marker olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (243-247). Bazı çalışmalarda ise prognoz üzerine belirleyici etkisinin olmadığı görülmüştür (231,248-250).

Ki-67 skoru ile grade arasında anlamlı ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (241,245-250). Oda ve arkadaşlarının çalışmasında rastlantısal olarak bulunan RHK'larda tümör grade'i ile Ki-67 skoru arasında anlamlı ilişki

saptanmamıştır (251). Haitel ve arkadaşları Ki-67 indeksi ortalamasını Fuhrman grade I'de %6.5, grade II'de %9.2, grade III'de %13.4, grade IV'de %27.1 olarak bulmuşlardır (255).Bizim çalışmamızda da Ki-67 \leq %15 ve $>$ %15 olan olgular ile grade arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çok sayıdaki çalışmada RHK'larda evre ile Ki-67 skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (245,247,251). Rioux-Leclercq ve arkadaşlarını çalışması ile Haitel A. ve arkadaşlarının çalışmasında Ki67 skoru patolojik tümör evresi (pT) ile değerlendirilmiş olup anlamlı ilişki saptanmıştır (246,250). Yuba ve arkadaşları ise Ki-67 skoru ile evre arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (249). Bizim çalışmamızda da Ki-67 \leq %15 ve $>$ %15 olan olgular ile evre arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (Patolojik tümör evresi pT1 olan olgularda Ki-67 ile boyanma yüzdesi %31.3, pT2'lerde %15.4, pT3-4'lerde %63.3 olarak saptanmıştır.)

İnsan genomu sürekli olarak hücrenin onkogenik transformasyonuna ve tümörögenезisine yol açan çeşitli formlarda endojen ve eksojen streslere maruz kalır.Genomik yapının bütünlüğünü genotoksik saldırılardan korunabilmesi için çeşitli kompleks sistemler gelişmiştir. p53 geni hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve genomik bütünlüğün korunmasında kritik öneme sahip bir tümör süpressör genidir. p53 proteini (TP53) bir transkripsiyon faktörü olarak DNA'ya bağlanma, hücre döngüsünün düzenlenmesi, DNA tamiri, farklılaşma, genomik plastisite ve apoptozis gibi bir çok farklı fonksiyona sahiptir. Bu yüzden p53 geni kanser biyolojisi alanında en fazla çalışılan tümör süpresör genlerden biridir.p53 proteini sinyal yolağında birçok protein tarafından uyarılabilir veya aktive edilebilir. Örneğin fonksiyonel p53 proteini hücreleri malign transformasyondan hücre döngüsünün kontrolü ve DNA tamirindeki görevli genleri aktive ederek veya hücre çoğalmasını, apoptozisi uyararak veya hücre döngüsünün G1 fazında durdurarak inhibe eder. Bundan dolayı p53 hücrelerin karsinojenlere karşı yanıtı düzenler. Germline mutasyonlara bağlı p53 yolağındaki etkilenmelerin artmış karsinogenezisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (252,253)

Fare embriyo hücrelerinde bir dakikada hücrenin ikiye bölünmesini sağlayan gene, Murine Double Minute-2 (MDM2) geni adı verilir. Bu genin insandaki karşılığının yumuşak doku sarkomlarında sıklıkla amplifiye olduğu ve malign davranışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. (254,255).

MDM2'nin birçok tümör süpresör yolakla etkileştiği gösterilmiştir. Bunlar arasında Rb, p53 ailesi, p73, büyüme baskılayıcı p14/p19 yer alır (256-258). Özellikle p53 yolağı genomik stabilitenin sağlanmasında ve hücrelerin onkojenik transformasyonunun engellenmesinde ana rol oynar. Gen mutasyonlarına bağlı p53 fonksiyon kaybı insanlarda görülen malignensilerde sık görülen bir durumdur. (259) p53 mutasyonunun olmadığı tümörlerde bile, p53 fonksiyonlarının virus proteinleri veya artmış MDM2 proteini aşırı ekspresyonu gibi durumlara bağlı etkilendiği görülmüştür. (260,261)

MDM2 onkogen ekspresyonu p53 proteini tarafından indüklenir ve MDM2 proteini normal p53 proteininin negatif regülatörü olarak işlev görür. MDM2 p53 yolağında negatif olarak rol alan anahtar bir proteindir, p53'ün degradasyonunu hedefler ve MDM2'nin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu çeşitli tipteki insan kanserlerinde sıklıkla gözlenir(261). MDM2 düzeylerindeki artış p53 transkripsiyonel aktivitesinin direkt inhibisyonuyla, bu durumda hasarlanmış hücrenin hücre siklüsü kontrol noktasından kaçarak karsinojenik hal almasıyla sonuçlanır.

MDM2'nin aşırı ekspresyonunun yol açtığı karsinogeneze yatkınlık genetik olarak modifiye hayvanlarda daha önce test edilmiştir. MDM2 transjenik farelerde nontransjenik farelere göre çeşitli dokularda ortalama 4 kat daha fazla MDM2 düzeylerine rastlanmış ve bu farelerde diğerlerine göre yaşam boyu malignensi gelişme riski rölatif olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (262).

Bunların dışında insanlarda görülen diğer kanserlerle ilgili yapılan çalışmalarda MDM2 SNP309 GG polimorfizmi bazı gruplar tarafından meme ca, kolorektal ca, over ca, peritoneal ca, özefagus epidermoid ca, gastrik ca, endometriyal ca 'da artmış riskle ilişkili bulunurken bazı gruplar tarafında akciğer ca, over ca, oligodendoglialtümörler, meme ca'da benzer ilişkinin olmadığı yönünde yayınlar yapılmıştır (263-273).

İnsan MDM2 geni kromozom 12q13-14'de lokalizedir. Genomik boyutu 34 kb'dir ve sabit ve p53'e yanıt veren intronik promoter'ı içeren iki promoter'ı vardır.

Literatürde RCC'de MDM2 ile yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Haitel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (239) MDM2 nin kötü prognoz grubunu öngörme değeri üzerinde durulmuştur. 97 şeffaf hücreli RCC hastasından, 18 i (%19)

mdm2 için immunohistokimyasal boyanmıştır ki bu oran bizim çalışmamızda %69 düzeyindedir. Bunun nedeni çalışmada cut off değerinin %1 pozitif nükleus olması olarak düşünülebilir. Haitel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MDM2 ile tümör evresi veya grade'i arasında bir ilişki bulunamamıştır. Mdm2 immünoboyanması progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Histolojik grade, tümör evresi, lenf nodu pozitifliği, uzak metastaz varlığı ve mdm2/p53 ortak ekspresyonunu içeren çok değişkenli analizde, mdm2/p53 eş varlığı, uzak metastaz varlığı ve tümör grade'i progresyonsuz sağ kalım için anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar mdm2 aşırı ekspresyonunun RCC de herhangi bir prognostik ekisi olmadığını söyleyen Moch ve ark. (275) sonuçları ile çelişmektedir. Bu sonucun nedeni, Moch ve ark çalışmasında yalnızca pT3 hastalar mevcutken Haitel ve arkadaşlarının çalışmasında olguların üçte birinin organa sınırlı hastalığa sahip olması olabilir. Bunun yanı sıra Haitel ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yalnızca %20 sinde metastaz varken Moch ve ark (275).çalışmasında bu sayı %38 dir. Sağkalım analizi için Haitel ve arkadaşları progresyonsuz geçen süreyi kullanırken Moch ve ark. toplam sağkalımı kullanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada ise MDM2 ile immünoboyanma ile tümör evresi ve grade'i arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.789$ ve $p=0.776$). Ayrıca histolojik grade, tümör evresi, lenf nodu pozitifliği, lenfovasküler invazyon pozitifliği, yaş, cinsiyet mdm2 ile immünoboyanmayı içeren çok değişkenli analizde histolojik grade, lenf nodu tutulumu ve cinsiyet sağkalım için anlamlı bulunmuş, MDM2 ile immünoboyanmanın sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

GST'nin keşif tarihi 1970'e dayanmaktadır. Bu protein ksenobiyotiklerin ve karsinojenlerin glutatyon ile konjugasyonu ve detoksifikasyonunu sağlayarak hücre korunmasında rol oynayan bir enzim ailesine aittir. GST, ayrıca renal tümörleri indüklediği düşünülen potent mutajen ve karsinojenlerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. (275,276) Böbrek tümörlerinde GST izoenzimlerinin saptanması enzim assay, immunblot, northern blot (mRNA) ve immünhistokimyasal analiz gibi çeşitli metodlarla olabilir(277,278). Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda RCC alt tipleri için ayrıntılı sınıflama yapılmamıştır. Bir çalışmada kullanılan cDNA mikroassay analizine dayanarak farklı RCC alt tiplerinin gen ekspresyon paternlerinin anlamlı farklılıklar gösterdiği söylenebilir. Buna göre RCC'nin şeffah hc'li alt tipinde GST- α geninin up-regüle olduğu düşünülmektedir(279).

1991'de Di Ilio ve ark. (280) 26 RCC olgusunun 25'inde total GST enzim aktivitesinde azalma olduğunu bildirmiştir. Yazarlar bu azalmayı esas olarak GST- α aktivitesindeki düşüşle açıklamışlarsa da GST- α_1 , α_2 , ve α_3 izoenzim düzeylerindeki olası değişimleri saptayamamışlardır. Klone ve ark. (286) 30 olgunun 27'sinde GST- α -mRNA düşüşü ve 9 vakanın 8'inde protein düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan yöntemler de farklı izoenzimleri saptamada yetersizdir. (281) Benzer şekilde Clairmont ve ark (282) western blot yöntemini kullandıkları çalışmada 14 RCC olgusunun 11'inde GST- α ekspresyonunda düşüş tesbit etmiştir.

Grignon ve ark (278) immunhistokimya analizi kullanarak RCC'li 46 vakanın hepsinde pozitif GST- α immun reaktivitesi saptamıştır. Benzer şekilde Shang-Tian Chuang ve ark. (283) çalışmasında da cDNA mikroarray, immunhistokimyasal analiz ve doku mikroarray yöntemleri kullanılmış olup şeffaf hc'li RCC'lerin büyük kısmında anlamlı GST- α overekspresyonu saptanmıştır. Ek olarak, GST- α düzeylerinin diğer 4 RCC alt tipine düşük veya sabit olduğu görülmüştür. Sarkomatoid transformasyon gösteren RCC'lerde de diferansiyasyon ile uyumlu olarak GST- α immun reaktivitesinde azalma tesbit edilmiştir (281). Yüksek dereceli RCC 'lerin %50 'sinde (7/14) azalmış GST- α ekspresyonu saptanmıştır. Bu bulgular RCC'deki dediferansiyasyon sürecinin olası yansımaları olup tanısız ve terapötik öneme sahiptir. Protein seviyeleri yükselmiş olsa bile, GST- α 'nın enzimatik aktivitesinde azalma olması da muhtemeldir. Bu da ancak enzimatik assay yöntemiyle saptanabilir. Bu ihtimali aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gen ekspresyon mikroarray yöntemi son zamanlarda tümör belirteçlerini saptamada başarıyla kullanılmakta olup problemlili tanılarda yardımcı olabilmektedir. Yakın zamanda cDNA mikroarray yöntemi yardımıyla değişik RCC alt tiplerine özgü birçok genin overekspresyonu gösterilmiştir. (279,284,285) Şeffaf hc'li RCC'de GST- α_2 ve GST- α_3 mRNA ekspresyonundaki artış gösterilmişse de bu bulgular immunhistokimyasal analiz gibi diğer yöntemlerle doğrulanmalıdır. GST- α immunboyama yöntemi RCC alt tiplerinin ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Farklı RCC alt tipleri için belirteçler saptanmıştır (279,286): papiller RCC için α - metilaçil koenzim A; kromofob RCC ve onkositomlar için ron, TCC için sitokeratin 19. GST- α bu belirteçlerle beraber tanıda kullanılabilir. Primeri bilinmeyen metastatik

tümörlerde GST- α pozitifliği böbrek kaynaklı olabileceğinin kuvvetli bir göstergesi olacaktır.

GST- α 'nın akciğer, kolon, mide, karaciğer, mesane, over ve meme kanserlerindeki farklı ekspresyonlarını tanımlayan çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Akciğer, kolon ve mide tümörlerinde GST- π artışıyla beraber GST- α düşüşü saptanmıştır(287). Hepatoslüler kanser (HCC)'de total GST düzeyleri yükselirken GST- α ve GST- π birbirine eşittir(293). Mc Quaid ve ark (289) mesane ve üreterik karsinomlarda GST- π transkripsiyonunda artış bildirmiştir. Tiltman ve Ali (290) müsinöz over kanserinde intrasitoplazmik GST- α boyanmasının detoksifikasyon fonksiyonunda artışla uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Meme ca'da GST- π artışı gösterilmiştir(286). Görüldüğü gibi müsinöz over ca dışındaki diğer tümörlerde GST- α değil GST- π artışı saptanmaktadır.

Günümüzde GST- α 'nın RCC gelişimindeki rolü belirsizdir. Bu genin tümör hücrelerinin büyümesine yardımcı olduğu düşünülmektedir

cDNA mikroarray, immunhistokimyasal analiz ve doku mikroarray yöntemleri ile şeffaf hc.'li RCC'lerin büyük çoğunluğunda GST- α ekspresyonunda anlamlı artış saptanmaktadır. Bu bulgular GST- α 'nın şeffaf hc.'li RCC tanısında moleküler belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Biz yaptığımız çalışmada patolojik tanısının şeffaf hc.'li RCC olduğunu bildiğimiz 75 olguda GST- α ile immünhistokimyasal boyanma ile tümör evresi ve grade'i arasında istatistiksel olarak ilişki bulunup bulunmadığını araştırdık ve ne tümör evresiyle ne de grade ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (sırasıyla $p=0.169$ ve $p=0.882$). Ayrıca histolojik grade, tümör evresi, lenf nodu pozitifliği, lenfovasküler invazyon pozitifliği, yaş, cinsiyet ve GST- α ile immünoboyanmayı içeren çok değişkenli analizde histolojik grade, lenf nodu tutulumu ve cinsiyet sağkalım için anlamlı bulunmuş, GST- α ile immünoboyanmanın sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

6. ÖZET

ŞEFFAF HÜCRELİ BÖBREK KANSERLERİNDE MDM2,GST- α ,Ki-67 EKSPRESYONU VE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Bu çalışmamızda şeffaf hücreli böbrek kanserlerinde Ki-67, MDM2 ve GST- α ile immünohistokimyasal boyanma ile tümör evresi, nükleer grade, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon varlığı gibi prognostik histopatolojik parametrelerin ilişkileri araştırılmış ve bu belirteçlerin prognozun belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı incelenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Kliniğimizde 1995-2007 yılları arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan ve patolojisi şeffaf hücreli böbrek kanseri olan 75 hastanın patoloji materyalleri yeniden gözden geçirildi. Her tümör için seçilen parafin bloklardan hazırlanan kesitlerde Ki-67, MDM2, GST- α , ekspresyonlarını değerlendirmek üzere immunohistokimyasal inceleme yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda incelenen 75 olgunun 52'si (%69) erkek, 23'ü (%31) kadın olup, ortalama takip süresi 46,44 (1-114) aydır. 47 (%62.66) hastada takip süresi içinde nüks-metastaz izlenmemiştir, 28 (%37.33) hastada ise nüks-metastaz gelişmiştir. Nüks-metastaz gelişen hastaların 20'si (%71.4) hastalığa bağlı kaybedilmiştir. Takip süresi sonunda tüm olguların 22'si (%29.33) ölmüştür.

pT evresi ile MDM2, GST- α ve Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki analizinde olgular pT evresine göre pT1,pT2 ve pT3+4 olarak 3 gruba ayrıldı ve sonuçta MDM2 ve GST- α ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken ($p=0,789$ ve $p=0,169$), Ki-67 ile pT evresi arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0,004$). Fuhrman grade'i ile MDM2, GST- α ve Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde MDM2 ve GST- α ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken ($p=0,776$ ve $p=0,882$), Ki-67 ile grade arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0,015$).

Lenfovasküler invazyon varlığıyla; MDM2,GST- α ve Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki de istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçta lvi varlığıyla; MDM2,GST- α ve Ki67 ile immünohistokimyasal boyanma arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulunamadi. Lenf nodu tutulumu durumu ile MDM2, GST- α ve Ki67 ekspresyonu arasinda istatistiksel olarak bir iliski bulunamadi (sirasıyla $p= 0.853$, $p=0.484$, $p=0.840$)

Çalışmamıza alınan olguların ortalama sağkalım süresi 103.4 ay olup bu süre MDM2 ekspresyonu olmayan 23 olguda 93.7 ay, olan 52 olguda ise 101.8 ay olarak bulundu,aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,648$). GST- α ekspresyonu olmayan 32 olguda ortalama sağkalım süresi 81.4 ay, olan 43 olguda ise 106.9 ay olarak gerçekleşti, aradaki fark istatistiksel olarak yine anlamsızdı ($p=0,368$). Ki-67 ekspresyonu olmayan 44 olguda ortalama sağkalım süresi 113.6 ay,olan 31 olguda ise 74.8 ay olarak gerçekleşti,burada da aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p=0,099$)

Tümör evresi, histolojik grade, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, yaş ve MDM2, GST- α , Ki-67 ile immünoboyanmayı içeren çok değişkenli analizde nükleer grade ve lenf nodu tutulumu sağkalım için anlamlı bulunmuş, MDM2, GST- α , Ki-67 ile immünoboyanmanın sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Sonuç: Şeffaf hücreli böbrek kanserlerinde Ki-67 ekspresyonu ile tümör evresi ve nükleer grade arasında ilişki saptanırken aynı ilişki MDM2 ve GST- α ekspresyonunda saptanamamıştır. Ki-67, MDM2 ve GST- α ile immünohistokimyasal boyanma ile prognoz arasında bir ilişki bulunamamıştır.

7. ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF MDM2, GST- α , Ki-67 EXPRESSION WITH PROGNOSIS IN CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Purpose: In this study we have evaluated the relationship between prognostic histopathologic parameters such as tumor stage, nuclear grade, lymph node metastasis, lymphovascular invasion with the immunostaining of clear renal cell cancer by Ki-67, MDM2, GST- α .

Patients and Method: We have retrospectively evaluated the medical records of 75 patients who underwent radical or partial nephrectomy and pathologically diagnosed as clear renal cell cancer between 1995-2007. We have performed immunohistochemical examination to observe the expressions of Ki-67, MDM2 and GST- α in all paraffin blocks which was chosen for all tumors, separately.

Results: Of the 75 patients 52 (69%) and 23 (31%) were male and female, respectively. The mean followup time was 46,44 (1-114) months. We did not detect any relapse and metastasis in 47 (62,66%) patients. Relapse and metastasis developed in 28 (37,33%) patients. 20 (71,4%) of these patients were died due to renal cell cancer. During the followup period a total of 22 (29,33%) patients died.

We have subgrouped the patients tumor stage as pT1, pT2 and pT3+4. We did not detect any significant association between MDM2 and GST- α positive staining and tumor stage ($p=0,789$ and $p=0,169$, respectively), however Ki67 expression demonstrated a statistically significant difference ($p=0,004$). Similar to the previous findings, the association of MDM2 and GST- α with nuclear grade was not statistically significant ($p=0,776$ and $p=0,882$, respectively). Ki67 was the only marker which demonstrated a significant association with nuclear grade ($p=0,015$).

The association of lymphovascular invasion with positive staining of the tumor by MDM2, GST- α and Ki67 was not statistically significant. Alike to LVI, lymph node involvement did not exhibit any statistically significant relation with MDM2, GST- α and Ki67 positive staining ($p= 0.853$, $p=0.484$, $p=0.840$, respectively).

The estimated mean survival interval (EMSI) was 103 months for all patients in our study. The 52 MDM2 (+) and 23 MDM2 (-) staining patients did not show any statistically significant difference (93,7 vs 101,8 months, respectively, $p=0,648$). 43 patients who had tumors positively stained with GST- α did not demonstrate any significant differences according to EMSI with negatively stained patients (106,9 vs 81,4 months, $p=0,368$, respectively). These findings were similar for the patients with Ki67 (+) and Ki67 (-) stained renal tumors (74,8 vs 113,6 months, $p=0,099$, respectively).

The multivariate analysis which included tumor stage, nuclear grade, lymph node involvement, lymphovascular invasion, age and immunostaining with MDM2, GST- α , Ki-67 demonstrated nuclear grade and lymph node involvement as significant prognostic factors. None of the immunomarkers affected the survival significantly.

Conclusion: Ki67 expression demonstrated a significant association with tumor stage and nuclear grade, differently from MDM2 ve GST- α expression. We did not find any relation between Ki-67, MDM2, GST- α immunostaining and prognosis.

8. KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon 2004.
2. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumors. *Histopathology* 1993;22:1-8.
3. Presti JCI, Moch H, Gelb AB, et al. Initiating genetic events in small renal neoplasms detected by comparative genomic hybridization. *J Urol.* 1998;160:1557-1561.
4. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271-275.
5. Hock LM, Lynch J, Bajali KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol.* 2002;167:57-60
6. Kantor AF: Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117:415-417.
7. Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL: A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986;124:926-941.
8. Muscat TE, Hoffmann D, Wynder EL: The epidemiology of renal cell carcinoma: A second look. *Cancer* 1995;75:2552-2557.
9. Yuan JM, Gago-Oominguez M, Ross RK, Yu MC: Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *J Cancer* 1998;77: 1508-1513.
10. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114:101-108.

11. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S: Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:5231-5233.
12. McLaughlin TK, Chow WH, Mandel JS, et al: International renal cell cancer study, VIII: Role of diuretics, other antihypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1997;63:216-221.
13. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, et al: Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.* 2003;151:56-62.
14. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006;118:728-738.
15. Kolonel LN: Association of cadmium with renal cancer. *Cancer* 1976;37:82-84
16. Wenz W: Tumors of the kidney following retrograde pyelography with colloidal thorium dioxide. *N Y Acad sci* 1967;145:806-810.
17. Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM. Epidemiology of kidney cancer. *Eur Urol.* 2006;50 (Suppl 5):558-565
18. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol.* 2003;59:153-159.
19. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control.* 2003;14:705-714.
20. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol.* 2004;159:42-48.
21. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nation wide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003;89:1221-1227.
22. Kirkali Z, Obek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EUA Update Series.* 2003;1:189-196

23. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: Towards unification of a classification system. *J Urol*, 1999;162: 1246- 1258
24. Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed): *Urological Pathology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 464-470.
25. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. *UroI* 1972;107:711-716
26. Schefft P, Novick AC, Straffon RA, Stewart BH: Surgery for renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J Urol* 1978;120:28-31.
27. Goldfarb DA, Novick AC, Long Ro et al: Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning *J Urol* 1990; 144:1100-1104
28. Campbell SC, Fiehter J, Noviek AC, et al: Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study of the roles of ultrasonography and histopathological Frozen sections. *J Urol* 1996a;155:11911195
29. Storkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no.1 Union Internationale Contre le Caneer (UICC) and the American Joint Committee on Caneer (AJCC). *Caneer* 1997;80: 987-989.
30. DeLong W, Grignon DJ, Eberwein P, et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: An immunohistochemical study of 18 cases. *Arch Pathol Lab. Med* 1993; 117:636-640
31. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ: Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:624-635.
32. Oyasu R:Renal cancer:Histologic classification update.*Int J Clin Oncol* 1998;3:125-133
33. Delahoot B, Eble JN; Board of Education of the Royal College of Pathologists of Australasia. Renal cell neoplasia. *Pathology*. 2002 Feb;34 (1):13-20.

34. Jose I. Diaz, Linda B. Mqra, Ardeshir Hakam. The Mainz classification of renal cell tumors. *Cancer Control*. 1999 Dec;6 (6):571-579.
35. Renal Neoplasia: WHO 2003. The Increasing Influence of Molecular Pathology. Brett Delabunt. Department of Pathology and Molecular Medicine, Wellington School of Medicine and Health Sciences, Wellington, New Zealand. www.iap-aus.org.au
36. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD 10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2000 Feb; 24 (2):203-10.
37. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahoot 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*. 1997 Sep 1;80 (5):987-9.
38. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of borderlyng histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr;28 (4):435-41
39. Delahoot B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology*. 1999 Aug;31 (3):185-90. Review.
40. Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H, Oshiro Y, Tamiya S, Oda Y, Naito S, Tsooeyoshi M. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm. *Histopathology*. 2002 Dec;41 (6):538-48.
41. Shannon B, Stan Wisniewski Z, Bentel J, Cohen RJ. Adult rhabdoid renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Dec; 126 (12): 1506-10.
42. Ishikawa I, Kovacs G: Incidence of papillary renal cell tumours in patients with chronic haemodialysis. *Histopathology* 1993;22:135-139.
43. Biath RA, Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ: Cinical comparison between vascular and avascular renal cell carcinoma. *J Urol* 1976 15:514-519

44. Boczko S, Fromowitz PB, Bard RH: Papillary adenocarcinoma of the kidney: A new perspective. *Urology* 1979;14:491-495.
45. Mydlo JH, Bard RH: Analysis of papillary renal adenocarcinoma. *Urology* 1987;30:529-534.
46. Lager DJ, Huston BJ, Timmerman TG, Bonsib SM: Papillary renal tumors: Morphologic, cytochemical, and genotypic features. *Cancer* 1995; 76:669-673.
47. Theones W, Storkel ST, Rumpelt HJ, et al: Chromophobe cell renal carcinomas: Report on 32 cases. *J Pathol* 1988; 155:277-287.
48. Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, et al: Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma: A comparative morphologic, histo-chemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:1081-1086.
49. Schwerdtle RF, Storkel S, Neuhaus C, et al: Anelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996;56: 2927-2930.
50. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DK: Collecting duct carcinoma of kidney: A case report and review of the literature. *J Urol* 1992; 147:1096-1098.
51. Davis P, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi PK: Metanephric adenoma: Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 1101-1114.
52. Jayson M, Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1994;51:203.
53. Hoeking WG. Hematologic abnormalities in patients with renal diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1:229.
54. Walther MM, Patel B, Choyke P, et al. Hypercalcemia In patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol* 1997; 158:733.
55. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216.

56. Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP: Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. *Semin Urol*1989;7:158.
57. Stauffer MH. Nefrogenic hepatosplenomegali. *Gastroenterology* 1961;40:694.
58. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002;7:135-140
59. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji. Güneş Kitabevi.2000,685-687, 1998.
60. Polat Ö: Ürogenital sistem tümörleri. Eser Ofset, p. 94-98, 1999.
61. Caskey CI: Ultrasound techniques for evaluating renal masses, renal obstruction, and other upper urinary tract pathology. *Ultrasound*, 16: 23- 39, 2000.
62. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumorso *J Ultrasound Med.* 2005 Dec;24: 1635-40.
63. Kawata N, Igarashi T, Ichinose T, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of recurrent renal cell carcinoma in contralateral kidney. *Int J Urol.* 2006 Mar; 13 (3):325-8.
64. Bechtod RE, Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 24: 507- 522, 1997.
65. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin A W, Peters CA: *Campbell's Urology.* Saunders, p. 130- 151, p. 2699- 270 1,2002.
66. Wang JH, Min PQ, Wang PJ, et al. Dynamic CT Evaluation of Tumor Vascularity in Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 May; 186 (5): 1423-30.
67. Tanagho E. A., McAninch I.W.: *Smith's General Urology.* McGraw-Hill, p. 64-95, p. 351- 354, 2004
68. Johnson PT, Halpem EJ, Kuszyk BS, et al.: Renal artery stenosis: CT angiography- comparison of real time volume- rendering and maximum intensity projection algoritms. *Radiology*, 211: 337- 343, 1999.

69. Arrive L, Hricak H, Tavares NJ, et al.: Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: Differentiation with MR imaging. *Radiology*, 172: 139-143, 1989.
70. Yuh WT, Barloon TJ, Sickels WJ, et al.: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol*, 14: 602-605, 1989.
71. Choyke PL: Detection and staging of renal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 5: 29- 47, 1997.
72. Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HO, et al.: Renal carcinoma: Detection of venous extension with gradient echo MR imaging. *Radiology*, 182: 269-272, 1992.
73. Prince MR, Schoenberg SO, Ward JS, et al.: Hemodynamically significant atherosclerotic renal artery stenosis: MR angiographic features. *Radiology*, 205: 128136, 1997.
74. Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, et al.: Magnetic resonance imaging for assesment of ve na cava tumor thrombi: A comperative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol*, 144: 1100-1104, 1990.
75. Kallmann DA, King BF, Hallery RR, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. *J Comput Assist Tomogr*, 16: 240- 247, 1992.
76. Roy C, Sauer B, Lindner V, et ai. MR Imaging of papillary renal neoplasms: potemial application for characterizaion of small renal masses. *Eur Radiol*. 2006 Jun 7; 450-4
77. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Imaging*. 2006 Mar; 50:23-7.
78. Herts BR, Baker ME: The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol*, 13: 254- 261, 1995.

79. Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk. of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 154: 115-117, 1990.
80. Vassiliades VG, Bernardino ME: Percutaneous renal and adrenal biopsies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 14: 50- 54,1991
81. Flocks RH, Kadesky M. Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol.* 1958;79 (2): 196-201.
82. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611-1623.
83. Basil B, Dosoretz DE, Prout GR Jr. Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1985; 134: 450-4.
84. Hofrnoekel G, Tsatalpas P, Muller H. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995 15; 76 (2): 296-306.
85. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997; 80 (5): 992-3.
86. Guinan P, Frank W, Saffrin R, Rubenstein M. Staging and survival of patients with renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1994; 10 (1):47-50.
87. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1990; 144:238-41.
88. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, et al. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001 15;91 (2):354-61.
89. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol.* 1990; 143 (3):468-73.
90. Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2003; 30 (3):467-80.

91. 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.* 1999; 162 (6): 1930-3.
92. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol.* 2004; 171:2181-5.
93. Sobin LH and Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 6th ed. UICC International Union against cancer. New York: Wiley-Liss, p 193,2003.
94. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol.* 2004;171:598-601.
95. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004; 171:588-91
96. Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol.* 1996; 155 (2):448-50.
97. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol.* 2003; 169 (3):909-16.
98. Kletseher BA, Qian J, Bostwick DG, et al. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol.* 1996; 155 (6): 1844-6.
99. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000; 163 (2):437-41.
100. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000; 163 (4): 1090-5.
101. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol.* 2002;41(2): 190-8.

102. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, et al. TNM na renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol.* 2003; 169 (3):899-903.
103. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et ai. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol.* 2003;169 (6):2076-83.
104. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et ai. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer.* 2003 15;97 (12):2995-3002.
105. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166 (1):68-72
106. Terrone C, Guercio S, De Luca S, et ai. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;91 (1):37-40.
107. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 3088.EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol.* 1999;36 (6):570-5.
108. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49:324-331.
109. Kirkali Z, Van Poppel H. Developments in organ preserving treat ments for renal cell cancer: Open Surgery. *Eur Urol.* 2004;3:9-13.
110. Lam JS,Shvarts O,Pantuck AJ.Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma.*Eur Urol.*2004;45 (6):692-705)
111. Kirkali Z. Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma. In Kurth KH, Mickisch GH, Schroeder FH eds, *Renal, Bladder and Prostate Cancer, an Update.* Bath: Parthenon Publishing Group, 1999:15-22.)
112. Tsui KH, Shvarts O, Barbark Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000;163:437-41

113. Campbell CM, Middleton RG, Rigby OF. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Urology* 1983;21:403-5).Shalev M, Cipolla B, Gtille F, et al. Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol.* 1995;153:1445-17.
114. Kirkali Z, VanPoppel H, Tuzel E, et al. A prospective survey of surgical approaches in clinically localized renal cell carcinoma a preliminary attempt at surgical quality control. *Urooncology* 2002;2 (4):169-74.
115. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol.* 1991;146:1224-7.
116. Wood DP. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1991;18:421-6.
117. Kirkali Z, VanPoppel H, Tuzel E, et al. A prospective survey of surgical approaches in clinically localized renal cell carcinoma preliminary attempt at surgical quality control. *Urooncology* 2002;2 (4):169-74
118. Wood DP. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1991;18:421-6
119. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Preliminary results of the EORTC Randomized Phase III Protocol 30881. *Eur Urol.* 1999;36:570-5.
120. Minervini A, Lilas L., Morelli G, et al. Regionallymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88 (3):169-72.
121. Hateher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991;145:20-4
122. Vaidya A, Ciando G, Soloway MS. Surgical techniques for treating renal neoplasm invading the inferior vena cava. *J Urol.* 2003;169:435-444).
123. Libertino JA. Renal cell cancer with extension into the vena cava. In: Rob and Smiths *Operative Surgery: Urology*, McDougal WS (ed). London: Butterworths, 1986:127.

124. Nelson JB and Marshal FE Surgical treatment of locally advanced renal cell carcinoma. In: Vogelzang NI, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000:183
125. Horan JJ, Robertson CN, Choyke PL, et al. The detection of renal cell carcinoma into the renal vein and inferior vena cava: a prospective comparison of venography and magnetic resonance imaging. *J Urol.* 1989;142:943-948.
126. Pritchett TR, Raval JK, Benson RC, et al. Preoperative magnetic resonance imaging of vena caval thrombus: experience with 5 cases. *J Urol.* 1987;138:1220-4.
127. Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, et al. Renal cancer: Preoperative evaluation with dual phase three-dimensional MR-angiography. *Radiology* 1997;205:767-71
128. Kallman DA, King BF, Hattery RR, et al. Renal vein and inferior vena tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI, and vena cavography. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16:240-247
129. McCullough DI., Talner LB. Inferior vena cava extension of renal carcinoma: a lost cause? Roentgenography and pathologic findings in surgical patients. *Am J Roentgenol.* 1974;121:819-826.
130. Novick AC, Campbell SC, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED. *Campbell's Urology* Saunders, Philadelphia, 2002:2672-2731.
131. Glazer A, Novick AC.. Preoperative transesophageal echocardiography or assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and magnetic resonance imaging. *Urology* 1997;49:32-4
132. Thrasher JB, Paulson DE Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am.* 1993;20:247-62
133. Skinner DG, Prichett TR, Lieskovsky G, et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma: surgical resection provides meaningful long-term survival. *Am Surg.* 1989;210:387-94

134. Kim HI., Zisman A, Han KR, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004;171:588-91
135. Slaton JW, Balbay MD, Levy DA, et al. Nephrectomy and vena caval thrombectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1997;50:673-7).
136. Hateher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol.* 1991;145:204)
137. Montie JE. Surgery for renal cell carcinoma. In Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange D eds. *Principles and practice of genitourinary surgery.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:839-62
138. Jibiki M, Iwai T, Inoue Y, et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39:829-835.
139. Czerny HE. Cited by Herczele: Ueber Nierenexstirpation. *Beitr Z Klin Chir* 1890;6:484-486.
140. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear-cell carcinoma. *J Urol.* 1950;64:200-221.
141. Canda AE, Sahin MO, Tüzel E ve ark. Rastlantisal renal hücreli karsinomların önemi. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2001;7 (3-4):105-109.
142. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol.* 1991;146:278-282
143. Copteoat M, Joyee A, Rassweiler J, et al. Laparoscopic nephrectomy: the Kings clinical experience [abstract 881]. *J Urol.* 1992;147
144. Batler RA, Campbell SC, Funk JT, et al. Hand-assisted vs retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. *J Endourol.* 2001;15:899- 902.
145. Desai M, Strzempkowski B, Martin S, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal vs retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2005; 173:38-41

146. Gill IS, Martin SF, Desai M, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol.* 2003;30:551-579.
147. Gilli S, Novick AC, Soble H, et al. Laparoscopic renal cryoablation: Initial clinical series. *Urology* 1998;52:543-551.
148. Lee DI, McGinnis DE, Feld R, Strup SE. Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: Intermediate results. *Urology* 2003;61:8388.
149. Mirza AN, Fornage BD, Sneige N, et al. Radiofrequency ablation of solid tumors. *Cancer J* 2001;7:95-99.
150. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell *J Urol.* 2003;169:821-827.
151. Lane BR, Kattan MW. Predicting outcomes in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2005;15:289-297.
152. Giuliani L, Giberti C, Martorana G, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol.* 1990;143:46873.
153. Kontak JA and Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2003;30:467-80.
154. Hafez KS, Fergany AF and Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: Impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol.* 1999;162:1930-3.
155. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol.* 2004;171:2181-5.
156. Fiearra V, Prayer-Galetti T, Novella G, et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2003;43 (6):663-669.
157. Moinzadeh A and Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol.* 2004;171:598-601.

158. Kim HL, Zisman A, Han KR, et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol.* 2004;171:588-91.
159. Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal AV, et al. Renal cell carcinoma extending to the renal vein and inferior vena cava: results of surgical treatment and prognostic factors. *J Surg Oncol.* 1995;59:94-100.
160. Giberti C, Oneto F, Martorana G, et al. 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. Elfving P, Mandahi N, Lundgren R, et al. Prognostic implications of cytogenetic findings in kidney cancer. *Br J Urol.* 1997;80:698-706
162. Glazer AA and Noviek AC. Long-term follow up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol.* 1996;155:448-50.
163. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, et al. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:451-8.
164. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol.* 2003;169:2076-83.
165. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97:2995-3002.
166. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:68-72.
167. Terrone C, Guercio S, De Luea S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;91:37-40.
168. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genito urinary Group. *Eur Urol.* 1999;36:570-5.

169. Kletseher BA, Qian J, Bostwick DG, et al. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol.* 1996;155:1844-6.
170. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 2000;163:437-41.
171. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000;163:1090-5.
172. Fiearra V, Righetti R, Pilloni S, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol.* 2002;41:190-8.
173. Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol.* 2003;169:899-903.
174. Elson PJ, Witte RS and Trump D L. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1988;48:7310-3.
175. Fossa SD, Kramar A and Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1994;30:1310-4.
176. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:2530-40.
177. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of RCC using an integrated Staging System. *J Clin Oncol.* 2001;19:1649-57.
178. Miyao N, Oda T, Shigyou M, et al. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1997;31:292-6.
179. Negrier S, Eseudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med.* 1998;338:1272-8.

180. Kavolius JP, Mastorakos DP, Payloyieh C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2261-6.
181. Hanninen EL, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol.* 1996;155:19-25.
182. Fuhrman SA, Lasky LC and Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-63.
183. Tsui KH, Shyarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000;163:1090-5.
184. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D, et al. Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet.* 2002;39 (1):1-5.
185. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol.* 2001;32:590-5.
186. Lam JS, Shyarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy *J Urol.* 2005;173:1853-1862.
187. Amin MB, Tamboli P, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:281-91.
188. Moch H, Gasser T, Amin MB, et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604-14.
189. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear cell histology. *J Clin Oncol.* 2002;20:2376-81.
190. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol.* 2002;167:71-4.

191. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:523-8.
192. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contrele Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80:977-80.
193. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:275-84.
194. Delahunt B, Becker RL, Bethwaite PB, et al. Computerized nuclear morphometry and survival in renal cell carcinoma: comparison with other prognostic indicators. *Pathology* 1994;26: 353-8.
195. van der Poel HG, Mulders PF, Oosterhof GO, et al. Prognostic value of karyometric and clinical characteristics in renal cell carcinoma. Quantitative assessment of tumor heterogeneity. *Cancer* 1993;72:2667-74.
196. Carducci MA, Piantadosi S, Pound CR, et al. Nuclear morphometry adds significant prognostic information to stage and grade for renal cell carcinoma. *Urology* 1999;53:44-9.
197. Monge JM, Val-Bernal JF, Buelta L, et al. Selective nuclear morphometry as a prognostic factor of survival in renal cell carcinoma. *Histol Histopathol.* 1999;14:119-123.
198. Nativ O, Sabo E, Bejar J, et al. A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1996;78:33-38.
199. Frank I, Blute ML, Chevillie JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002;168:2395-400.
200. Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinical, pathological, and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma (abstract). *Prac Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:416.

201. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles I, et al. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol.* 2002;167:2392-6.
202. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol.* 2003;170:768-72.
203. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, et al. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol.* 1998;68:11-8.
204. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol.* 1993;170:471.
205. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, et al. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996;77:164-71.
206. Cronin KJ, Williams NN, Kerin MJ, et al. Proliferating cell nuclear antigen: a new prognostic indicator in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994;152:834-6.
207. Rini BI and Vogelzang NJ. Prognostic factors in renal carcinoma. *Semin Oncol.* 2000;27:213-20.
208. Fischer C, Georg C, Kraus S et al. CD44s, E-cadherin and PCNA as markers for progression in renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 1999;19 (2):1513-7.
209. Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, et al. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:296-306.
210. Oudard S, Levalois C, Andrieu JM, et al. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation to clinical outcome. *Anticancer Res.* 2002;22:121-8.
211. Hofmockel G, Bassukas ID, Wittmann A, et al. Is the expression of multidrug resistance gene product a prognostic indicator for the clinical outcome of patients with renal cancer? *Br J Urol.* 1997;80:11-7.

212. Duensing S, Dallmann I, Grosse J, et al. Immunocytochemical detection of glycoprotein: initial expression correlates with survival in renal cell carcinoma patients. *Oncology* 1994;51:309-13.
213. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, et al. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1995;27:319-23
214. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* 2000;163:426-30.
215. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas IG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003;170:1742-6.
216. Bensalah K, Tostain J, Vincendeau S, et al. Prognostic significance of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;171:200-752
217. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
218. Flanigan RC, Yanaver PM. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 2001;19:98-102.
219. Wyczolkowski M, Klima W, Bieda W, et al. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2001;66:119-20.
220. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655–663)
221. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edn. Springer-Verlag, New York, 2002
222. Wiley and Sons. *TNM classification of malignant tumors*. 6th edition: New York. UICC (2002)
223. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin.* 1998 Jan-Feb;48 (1):6-29. *CA Cancer J Clin* 1998 Nov-Dec;48 (6):329.

224. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1997 Dec 1;80 (11):2167-74.
225. Eble J.N, Sauter g, Epstein J.I, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Tumours of the kidney.IARC Press, Lyon, 2004;9-87
226. Yusim I., Mermershtaĭn W, Neulander E, Eidelberg I, Gusakova I, Kaneti J. Influence of Age on the Prognosis of patients with Renal cell carcinoma (RCC). *Onkologie* 2002 25:548-550.
227. Ficarra V. Righetti R, Piloni S, D'amico A, Maffei N, Novella G, Zanolla L, Malossini G, Mobilio G. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol*. 2002 Feb;41(2):190-8.
228. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*. 2000 Aug 1;89 (3):604-14.
229. Tsui KB, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldgrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000 Apr;163 (4):1090-5; quiz 1295.
230. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002 Dec;168 (6):2395-400.
231. Schips L, Lipsky K, Zigeoer R, Salfeliner M, Winkler S, Langner C, Rehak P, Pummer K, Hubmer G. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology*. 2003 Dec;62 (6):1024-8. Review.

232. Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD, Weiss LM, Medeiros LI. Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997 Nov 1;80 (9):1768-75.
233. Licht MR, Novick AC, Goonnastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994 Jul;152 (1):39-42.
234. 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*. 1999 Dec; 162 (6): 1930-3.
235. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol*. 2001 Aug;166 (2):453-6.
236. Igarashi T, Tobe T, Nakatsu HO, Suzuki N, Murakami S, Hamano M, Maruoka M, Nagayama T, Matsuzaki O, Ito H. The impact of a 4 cm. cut off point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *J Urol*. 2001 Apr;165 (4):1103-6.
237. Heney NM, Nocks BN. The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J Urol*. 1982 Jul;128 (1):18-20.
238. Lohse CM, Blute ML, Zincke H, Weaver AL, Cheville JC. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2042 patients. *Am J Clin Pathol* 118:887-886,2002.
239. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27 (5):612-24
240. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony, Fahmy W, Gunham M, RuH GW, Chaudhary VB. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*. 2003 Jan;61 (1):89-92.

241. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schroder FH, de Prijck L. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol.* 1999 Dec;36 (6):570-5.
242. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, Lubensky IA, Ro J, Shanks J, Pacelli A, Jung SH. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contrele Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80 (5):990-1. Review.
243. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contrele Cancer (ULCC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80 (5):977-80.
244. Onodera Y, Matsuda N, Ohta M, Goto R, Fujii N, Yamada Y, Ikeuchi T, Kai Y. Prognostic significance of tumor grade for renal cell carcinoma. *Int J UroL.* 2000 Jan;7 (1):4-9.
245. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80 (5):981-6. Review,
246. Delaboot B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 1998 Feb;15 (1):68-76. Review.
247. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000 Mar;182 (3):311-22. Review.
248. Rioux-Leclercq N, Epstein JI, Bansard N, Turlin B, Patard JJ, Manunta A, Chan T, Ramee MP, Lobel B, Moulinoux JP. Clinical significance of cell proliferation, microvessel density, and CD44 adhesion molecule expression in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2001 Nov;32 (11):1209-15.
249. 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. *Bm Int.* 2004 May;93 (7):1087-93.

250. Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E, Kazimoglu H, Mungan U. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001 Dec;8 (12):697-703.
251. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, Guille F, Ramee MP, Lobel R. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology*. 2000 Apr;55 (4):501-5.
252. Visapaa H, Bui M, Huang Y, Seligson D, Tsai H, Pantuek A, Figlin R, Rao N, Beldegrun A, Horvath S, Palotie A. Correlation of Ki-67 and p53 expression to clinical outcome in renal clear cell carcinoma.
253. Cheville JC, Zincke H, Lohse CM, Sebo TJ, Riehle D, Weaver AL, Blute ML. pT1 clear cell renal cell carcinoma: a study of the association between MIB-1 proliferative activity and pathologic features and cancer specific survival. *Cancer*. 2002 Apr 15;94 (8):2180-4.
254. Yuba H, Okamura K, Ono Y, Ohshima S. Growth fractions of human renal cell carcinoma defined by monoclonal antibody Ki-67. Predictive values for prognosis. *Int J Urol*. 2001 Nov;8 (11):609-14.
255. Haitel A, Wiener HG, Migschitz B, Marberger M, Susani M. Proliferating cell nuclear antigen and MIB-1. An alternative to classic prognostic indicators in renal cell carcinomas? *Am J Clin Pathol*. 1997 Feb;107 (2):229-35
256. Oda T, Takahashi A, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Itoh N, Sato MA, Kon S, Tsukamoto T. Cell proliferation, apoptosis, angiogenesis and growth rate of incidentally found renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2003 Jan; 10 (1): 13-8.
257. Bond GL. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene: from a molecular and cellular explanation to clinical effect. *Cancer Res*. 2005; 65:5481-5484.
258. Bond GL. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene*. 2007; 26:1317-1323.
259. Cordon-Cardo C, Latres E, Drobnjak M, et al. Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1994; 54:794-9.

260. Leach FS, Takino T, Meltzer P, et al. p53 mutation and MDM2 amplification in human soft tissue arcomas. *Can Res* 1993; 53:2231-34.
261. Xiao ZX, Chen J, Levine AJ, Modjtahedi N, Xing J, Sellers WR, Livingston DM. Interaction between the retinoblastoma protein and the oncoprotein MDM2. *Nature*, 1995; 375:694–698.
262. Dobbstein M, Wienzek S, Konig C, Roth J. Inactivation of the p53-homologue p73 by the mdm2-oncoprotein. *Oncogene*. 1999; 18:2101–2106.
263. Zhang Y, Xiong Y, Yarbrough WG. ARF promotes MDM2 degradation and stabilizes p53: ARF-INK4a locus deletion impairs both the Rb and p53 tumor suppression pathways. *Cell*. 1998; 92:725–734.
264. Soussi T, Beroud C. Assessing TTP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 233–240.
265. Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2002;9 (1):26-29.
266. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a TP53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358:80–83.
267. Jones SN, Hancock AR, Vogel H, Donehower LA, Bradley A. Overexpression of Mdm2 in mice reveals a TP53- independent role for Mdm2 in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:15608–15612.
268. Brenda J. Boersma, Tiffany M. Howe, Julie E. Goodman, Harry G. Yfantis, Dong H. Lee, Stephen J. Chanock, Stefan Ambs. Association of Breast Cancer Outcome With Status of p53 and MDM2 SNP309. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 98, No. 13; July 5, 2006.
269. Gareth L Bond, Chiara Menin, Roberta Bertorelle, Pia Alhopuro, Lauri A Aaltonen MDM2 SNP309 accelerates colorectal tumour formation in women. *J. Med. Genet*. 2006; 43:950-952

270. Campbell IG, Eccles DM, Choong DY. No association of the MDM2 SNP309 polymorphism with risk of breast or ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2006; 240:195–197
271. Vijaya Galic, Julia Willner, Melissa Wollan, Ruchi Garg, Rochelle Garcia, Barbara A. Goff, Heidi J. Gray and Elizabeth M. Swisher. Common Polymorphisms in TP53 and MDM2 and the Relationship to TP53 Mutations and Clinical Outcomes in Women with Ovarian and Peritoneal Carcinomas. *GENES, CHROMOSOMES & CANCER*, 2007; 46:239–247
272. Yuan Hong, Xiaoping Miao, Xuemei Zhang, Fang Ding, Aiping Luo, Yongli Guo, Wen Tan, Zhihua Liu, and Dongxin Lin. The Role of P53 and MDM2 Polymorphisms in the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 20
273. Ahmed Idbaiha, Blandine Boisseliera, Yannick Mariea, Marc Sansona. Influence of MDM2 SNP309 alone or in combination with the TP53 R72P polymorphism in oligodendroglial tumors. *Brain Research* 2008; 1198:16-20.
274. Ma H, Hu Z, Zhai X, Wang S, Wang X, Qin J, Jin G, Liu J, Wei Q, Shen H. Polymorphisms in the MDM2 promoter and risk of breast cancer: a case-control analysis in a Chinese population. *Cancer Lett.* 2006; 240:261–267.
275. Ohmiya N, Taguchi A, Mabuchi N, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H, MDM2 promoter polymorphism is associated with both an increased susceptibility to gastric carcinoma and poor prognosis. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24:4434–4440.
276. Walsh CS, Miller CW, Karlan BY, Koeffler HP. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene and sporadic endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2007; 104:660–664.
277. Christine S. Walsh, Carl W. Miller, Beth Y. Karlan, H. Phillip Koeffler. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene and sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001 Jan; 147 (1):164-9.
278. Andrea Haitel, Helene G. Wiener, Ulrike Baethge, Michael Marberger, and Martin Susani. mdm2 Expression as a Prognostic Indicator in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Comparison with p53 Overexpression and Clinicopathological Parameters. *Clinical Cancer Research.*, 2000; 6:1840–1844

279. Moch, H., Sauter, G., Gasser, T. C., Buchholz, N., Bubendorf, L., Richter, J., Jiang, F., Dellas, M., and Mihatsch, M. J. p53 protein expression but not mdm-2 protein expression is associated with rapid tumor cell proliferation and prognosis in renal cell carcinoma. *Urol. Res.*, 25 (Suppl. 1): S25–S30, 1997
280. Tsuchida S, Sato K. Glutathione transferases and cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1992;27:337-384.
281. Dekant W, Vamvakas S. Mechanisms of xenobiotic-induced renal carcinogenicity. *Adv Pharmacol.* 1992;23:297-337.
282. Mickisch G, Bier H, Bergler W, et al. P-170 glycoprotein glutathione and associated enzymes in relation to chemoresistance of primary human renal cell carcinomas. *Urol Int.* 1990;45:170-176.
283. Grignon DJ, Abdel-Malak M, Mertens WC, et al. Glutathione S-transferase expression in renal cell carcinoma: new marker of differentiation. *Mod Pathol.* 1994;2:186-189.
284. Takahashi M, Yang XJ, Sugimura J, et al. Molecular subclassification of kidney tumors and the discovery of new diagnostic markers. *Oncogene.* 2003;22:6810-6818.
285. Di Ilio C, Aceto A, Bucciarelli T, et al. Glutathione transferase isoenzymes in normal and neoplastic human kidney tissue. *Carcinogenesis.* 1991;12:1471-1475.
286. Klone A, Weidner U, Hussatter R, et al. Decreased expression of glutathione S-transferase alpha and pi genes in human renal cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 1990;12:2179-2183.
287. Clairmont A, Ebert T, Weber H, et al. Lowered amounts of the tissue-specific transcription factor LFB1 (HNF1) correlate with decreased levels of glutathione S-transferase alpha messenger RNA in human renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1994;54:1319-1323.

288. Shang-Tian Chuang, DO, Peiguo Chu, MD, PhD, Jun Sugimura, MD, Maria S. Tretiakova, MD, PhD, Veronica Papavero, MD, Kim Wang, MD, MinHan Tan, MD, Fan Lin, MD, PhD, Bin T. Teh, MD, PhD, and Ximing J. Yang, MD, PhD. Overexpression of Glutathione S-Transferase- α in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005;123:421-429
289. Higgins JPT, Shinghal R, Gill H, et al. Gene expression patterns in renal cell carcinoma assessed by complementary DNA microarray. *Am J Pathol*. 2003;162:925-932.
290. Young AN, Amin MB, Moreno CS, et al. Expression profiling of renal epithelial neoplasms. *Am J Pathol*. 2001;158:1639-1651.