



ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara İli 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HIF-1 ALFA, HIF-2 ALFA
VE HAF EKSPRESYON PROFİLİ VE PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Arş.Gör.Dr.Merve Meryem KIRAN

Ankara, 2017



ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara İli 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HIF-1ALFA, HIF-2 ALFA
VE HAF EKSPRESYON PROFİLİ VE PROGNOTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Arş.Gör.Dr.Merve Meryem KIRAN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Nuran SÜNGÜ
Yrd. Doç. Dr. Hayriye TATLI DOĞAN

Ankara, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her konuda yardımcı olan tez çalışmamda da beni çok destekleyen kıymetli hocalarım ve danışmanlarım Yrd. Doç. Dr. Nuran Süngü'ye, Yrd. Doç. Dr. Hayriye Tatlı Doğan'a, bilgi ve birikimlerini her zaman paylaşan hocalarım Doç. Dr. Nilüfer Onak Kandemir'e, Doç. Dr. Berrak Gümüşkaya Öcal'a, Doç. Dr. Nazmiye Dinçer'e, Yrd. Doç. Dr. Aydan Kılıçarslan'a,

Eğitimimin ilk aşamalarında büyük katkıları ve emekleri olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD'nden hocalarım Prof. Dr. Nusret Akpolat, Prof. Dr. A. Ferda Dağlı, Doç. Dr. Neşe Karadağ, Doç. Dr. Emine Şamdancı, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur Akatlı, Yrd. Doç. Dr. Nurhan Şahin'e,

Asistanlık hayatımdaki katkılarından dolayı değerli uzmanlarım Dr. Aylin Kılıç Yazgan, Dr. Sibel Orhun Yavuz, Dr. Ayşegül Aksoy Altınboğa, Dr. Hilal Ahsen, Dr. Aysun Yeşilirmak, Dr. Fatma Yıldırım, Dr. Ayşenur Yılmaz, Dr. Mehmet İnan ve Dr. Emre Karakök'e,

Asistanlık hayatım, tez sürecim de dahil her anımda yanımda olan canım arkadaşlarım ve uzmanlarım Dr. Özge Başaran Aydoğdu, Dr. Vedia Öztürk, Dr. Seda Maralı'ya,

İstatistik konusunda desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Ekonometri ABD öğretim üyesi Doç. Dr. Murat Atan'a,

Tez aşamasındaki büyük emek ve özverilerinden dolayı başta Biyolog Şule Ayık, Biyolog Mesut Kalkan ve Gülnur Çiftçi olmak üzere, bütün yardımları için tüm patoloji laboratuvarı personeline,

Her zaman yanımda olup desteklerini ve emeklerini asla esirgemeyen sevgili annem Zeynep Hamurcu'ya, babam Bekir Hamurcu'ya, kardeşlerim Esmâ E. Hamurcu ve M. Yusuf Hamurcu'ya, her zaman bana inanan ve destekleyen sevgili eşim Süleyman Kıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Merve Meryem KIRAN
Ankara, 2017

İÇİNDEKİLER

1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2 GENEL BİLGİLER:.....	13
2.1 Böbrek Anatomisi:.....	13
2.2 Böbrek Yapısı:.....	13
2.2.1 Genel Yapı:.....	13
2.2.2 Renal Dolaşım:.....	14
2.2.3 Renal Sinirler:.....	15
2.3 Embriyoloji:.....	15
2.4 Histoloji:.....	16
2.5 Fizyoloji.....	18
2.6 Böbrek Tümörlerine Genel Bakış.....	18
2.6.1 Etiyoloji.....	20
2.6.2 Klinik Özellikler.....	20
2.6.3 Görüntüleme.....	21
2.7 Renal Hücreli Karsinom Tipleri.....	21
2.7.1 Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom.....	21
2.7.1.1 Genel Özellikler.....	21
2.7.1.2 Genetik Profil.....	23
2.7.2 Düşük Malignite Potansiyeline Sahip Multiloküler Kistik Renal Neoplazi.....	24
2.7.2.1 Genel Özellikler.....	24
2.7.2.2 Genetik Profil.....	25
2.7.3 Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	26
2.7.3.1 Genel Özellikler.....	26

2.7.3.2 Genetik Profil.....	28
2.7.4 Herediter Leiomyomatozis Ve Renal Hücreli Karsinom İlişkili Renal Hücreli Karsinom.....	29
2.7.4.1 Genel Özellikler.....	29
2.7.4.2 Genetik Profil.....	29
2.7.5 Kromofob Renal Hücreli Karsinom.....	29
2.7.5.1 Genel Özellikler.....	29
2.7.5.2 Genetik Profil.....	31
2.7.6 Toplayıcı Kanal Karsinomu.....	31
2.7.6.1 Genel Özellikler.....	31
2.7.6.2 Genetik Profil.....	32
2.7.7 Renal Medüller Karsinom.....	32
2.7.7.1 Genel Özellikler.....	32
2.7.7.2 Genetik Profil.....	33
2.7.8 Mit Ailesi Translokasyonu İlişkili Renal Hücreli Karsinom.....	33
2.7.8.1 Genel Özellikler.....	33
2.7.8.2 Genetik Profil.....	34
2.7.9 Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili Renal Hücreli Karsinom.....	34
2.7.10 Müsinöz Tübüler Ve İğsi Hücreli Karsinom.....	35
2.7.11 Tübülökistik Renal Hücreli Karsinom.....	36
2.7.12 Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili Renal Hücreli Karsinom.....	36
2.7.13 Şeffaf Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	36
2.7.14 Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom.....	37
2.7.15 Onkositom.....	37
2.7.15.1 Genel Özellikler.....	37
2.7.15.2 Genetik Profil.....	38

2.7.16 Papiller Adenom.....	38
2.8 Renal Hücreli Karsinom Derecelendirmesi.....	38
2.9 Renal Hücreli Karsinom Evrelemesi.....	42
2.10 Prognostik Faktörler.....	42
2.11 HIF-1 α ve HIF-2 α	43
2.12 HAF.....	44
2.13 Renal Hücreli Karsinomlarda Tedavi.....	44
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1 Olgü Seçimi.....	46
3.2 Hematoksilen-Eozin (H&E) Kesitlerin Değerlendirilmesi.....	46
3.3 Parafin Blokların Hazırlanması.....	47
3.4 İmmünohistokimyasal Çalışma Prosedürü.....	47
3.5 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	48
3.6 İstatistiksel Analizler.....	55
4 BULGULAR.....	57
4.1 Klinik Bilgiler.....	57
4.2 HIF-2 α	58
4.3 HAF.....	60
4.4 HIF-1 α Sitoplazmik.....	63
4.5 HIF-1 α Nükleer.....	66
4.6 Sağ Kalım.....	69
5 TARTIşMA.....	74
5.1 Genel Bilgiler.....	74

5.2 HIF-1 α	75
5.2.1 HIF-1 α Sitoplazmik.....	76
5.2.2 HIF-1 α Nükleer.....	77
5.3 HIF-2 α	78
5.4 HAF.....	79
6 SONUÇLAR.....	82
7 KAYNAKLAR.....	83
8 ÖZGEÇMİŞ.....	88

ÖZET

Böbrek kanserleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre erkeklerde 9. ve kadınlarda 14. en sık görülen kanser tipidir. Dünya çapında 16. en sık kanserden ölüm nedenidir.

Tümör hücreleri ve tümör metastazları düşük oksijen seviyeleri/ hipoksiye maruz kalmaktadır. Hipoksiye cevapta HIF-1 α ve HIF-2 α olmak üzere iki önemli mediatör vardır. HIF'ler hipoksi altında hücresele strese karşı en önemli düzenleyiciler ve tirozin kinaz yolağı üyeleridir. Hipoksi ilişkili Faktör (Hypoxia associated factor-HAF); HIF-1 α 'nın HIF-2 α 'ya dönüşümünde rol almaktadır. HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF seviyeleri düşük sağkalım, tümör agresifliğı, tümör boyutu ve invazyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Bu araştırmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi/ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 2006-2014 yılları arasında renal hücreli karsinom tanısı alan 239 olgu TMA bloklar yapılarak kesitlerine immünohistokimyasal olarak HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF antikorumları uygulandı.

Çalışmamızda HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonu ile pelvikaliksiyer sistem infiltrasyonu ve histolojik subtip arasında ilişki saptandı. HIF-1 α nükleer ekspresyonu ile histolojik tip ve ISUP nükleer derecesi arasında anlamlı ilişki izlendi. HAF ile histolojik tip ve ISUP nükleer derece arasında ilişki izlendi. HIF-2 α ekspresyonu ile histolojik subtip, tümör boyutu, renal sinüs infiltrasyonu ve adrenal glanda metastaz arasında ilişki saptandı. Çalışmamızda HIF-1 α nükleer ekspresyonu azaldıkça HAF ekspresyonu artış göstermiş olup bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı. Ayrıca HAF ekspresyonu arttıkça HIF-2 α ekspresyonunda da artış izlendi.

Renal hücreli karsinom olgularında HIF-1 α nükleer, HIF-2 α ve HAF ekspresyonunun kötü prognoz, HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonunun iyi prognoz ile ilişkilendirildiğı yayınlar mevcuttur. Ancak doku üzerinde yapılmış çalışmalar sınırlı ve olgu sayısı kısıtlılığı söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Renal Hücreli Karsinom, HIF-1 α , HIF-2 α , HAF

Bu çalışma için gerekli maddi destek Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlandı.

ABSTRACT

Kidney cancer is the 14th most frequent type of cancer among males and 9th in females according to World Health Organization (WHO) researches. The 16th most common cause of cancer related death in worldwide.

Tumor cells and tumor metastases are exposed to low oxygen levels/ hypoxia. In hypoxia response, there are two important mediators, HIF-1 α and HIF-2 α . HIFs are the most important regulators of cellular stress and members of the tyrosine kinase pathway. Hypoxia associated factor (HAF); has a role conversion of HIF-1 α to HIF-2 α . HIF-1 α , HIF-2 α and HAF levels associated with poor survival time, tumor aggressiveness, tumor size and invasion.

In this study, 239 patients diagnosed with renal cell carcinoma between 2006-2014 in Ankara Yıldırım Beyazıt University/ Ankara Atatürk Training and Research Hospital Department of Pathology were subjected to immunohistochemistry of HIF-1 α , HIF-2 α and HAF antibodies by TMA blocks.

In this study HIF-1 α cytoplasmic expression was correlated with pelvicalyceal system infiltration and histological subtype. There was a significant correlation between HIF-1 α nuclear expression and histological type and ISUP nuclear grade. Relationship between HAF and histological type and ISUP nuclear grade was observed. HIF-2 α expression was correlated with histological subtype, tumor size, renal sinus infiltration and adrenal gland metastasis. In our study, HAF expression increased with decreasing HIF-1 α nuclear expression in accordance with the literature, and a statistically significant negative correlation was detected between these two. In addition, as the expression of HAF increased, the expression of HIF-2 α was also increased and the relationship between them was statistically significant.

There are publications in which HIF-1 α nuclear, HIF-2 α and HAF expression are associated with poor prognosis and HIF-1 α cytoplasmic expression is associated with good prognosis in renal cell carcinoma patients. However, number of studies which subjected on tumor tissues and case numbers are limited.

Key words: Renal cell carcinoma, HIF-1 α , HIF-2 α , HAF

SİMGELER VE KISALTMALAR

RHK: Renal Hücreli Karsinom

VHL: Von Hippel Lindau

HIF-1 α : Hipoksi İndükleyici Faktör-1 α

HIF-2 α : Hipoksi İndükleyici Faktör-2 α

HAF: Hipoksi İlişkili Faktör

ISUP: “International Society of Urologic Pathologists”

H&E: Hematoksilen ve Eosin

PBS : Fosfat tamponlu salin

TMA: “Tissue Microarray”

WHO/ DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLULAR DİZİNİ

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Renal hücreli karsinomlar (RHK) renal tübül epitelinden köken almaktadır. Böbrek kanserleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre erkeklerde 9. ve kadınlarda 14. en sık görülen kanser tipidir. Dünya çapında 16. en sık kanserden ölüm nedenidir. Böbrek tümörleri tüm kanser tipleri içinde %2-3 oranında görülmektedir[1].

Görüntüleme metodlarının kullanımındaki artışa bağlı olarak saptanması da artmıştır. National Cancer Institute (NCI)'nin raporuna göre her yıl 63,920 yeni vaka görülmekte ve her sene 13,860 RHK'a bağlı ölüm vakası bildirilmektedir. Lokalize hastalıkta 5 yıllık yaşam oranı %91.8 iken metastatik hastalıkta bu oran %12.1'e gerilemektedir [1].

Böbrek kanserleri oldukça heterojen bir gruptur. 2004 WHO klasifikasyonunda morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklere göre; şeffaf hücreli(%70), papiller(%10-15), kromofob(%5), toplayıcı duktus tipi(<%1) şeklinde 4 kategoride sınıflandırılmıştır. Daha sonra International Society of Urological Pathology (ISUP)'da daha nadir görülen tubulokistik RHK, kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili RHK, şeffaf hücreli papiller RHK, MiT translokasyon ilişkili RHK, herediter leiomyomatozis sendromu ilişkili RHK ve daha nadir görülen tiroid benzeri folliküler RHK, Süksinat Dehidrogenaz B eksiliği ilişkili RHK, Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonlu RHK olmak üzere toplam 8 yeni tümör alt tipi daha tanımlanmıştır[2]. WHO 2016 sınıflamasında ise şeffaf hücreli RHK, düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal hücreli neoplazi, papiller RHK, kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom-ilişkili RHK, kromofob RHK, toplayıcı kanal karsinomu, renal medüller karsinom, MiT ailesi translokasyonu ilişkili RHK, Süksinat Dehidrogenaz eksikliği ilişkili RHK, müsinoz tübüler ve iğsi hücreli karsinom olarak 10 tümör alt tipi tanımlanmıştır[3].

Böbrek kanserleri diyalize bağlı kazanılmış kistik böbrek hastalığı, obezite, hipertansiyon ve sigara ile ilişkilendirilmiştir. Büyük çoğunluğu sporadik görülmekle birlikte %2-3 kadarı kalıtım ile gelişmektedir. Genetik olarak en sık Von- Hippel Lindau(VHL)

tümör sendromu ile birlikte görülmektedir(tüm renal karsinomların %5 kadarı)[3].

Yapılan moleküler çalışmalarda Hipoksi İndükleyici Faktör (Hypoxia induced factor-HIF) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) yollarının renal kanser gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir[3].

Tümör hücreleri ve tümör metastazları düşük oksijen/ hipoksiye maruz kalmaktadır. Hipoksiye cevapta HIF-1 α ve HIF-2 α olmak üzere iki önemli mediatör vardır. HIF'ler hipoksi altında hücrel strese karşı en önemli düzenleyiciler ve tirozin kinaz yolağı üyeleridir. Hipoksi İlişkili Faktör (Hypoxia associated factor-HAF); HIF-1 α 'nın HIF-2 α 'ya dönüşümünde rol almaktadır. HAF'ın bir çok tümörde overekspresyonu görülmektedir. Akut hipoksi boyunca HAF seviyeleri düşmekte ve uzun süreli hipoksi durumunda seviyesi yükselmektedir. HAF tümör kök hücrelerinin gelişimi ve tümörün agresif davranışından sorumlu tutulmaktadır. HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF seviyeleri düşük sağkalım, tümör agresifliği, tümör boyutu ve invazyonu ile ilişkilendirilmiştir[3].

Renal hücreli karsinomların %2 kadarından sorumlu tutulan VHL geni HIF'in α subünitine bağlanır. HIF-1 α ; VHL defektif RHK olgularında TGF- α ve EGFR yolağını aktive eder. VHL geni ve HIF ilişkisi oksijen seviyeleri ile düzenlenir. Çalışmalarda HIF-2 α 'nın VHL geni sağlam olan RHK olgularında tümörögenezden ve TGF- α / EGFR yolağının aktivasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz-B (PI3K/Akt) yolağının EGFR'ın onkogenik uyarımı ile aktive olması ile HIF-1 α seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir[4].

Renal karsinomlar radyorezistans ve %80 kadarı da kemorezistans tümörlerdir. Anti-VEGF, RAF inhibitörleri progresyonun önlenmesinde kullanılmaktadır. Terapodik ajanlar için yapılan çalışmalarda EGFR inhibitörlerinin metastatik renal karsinomlarda etkinliğinin aktivitesinin gösterilmesi ile EGFR potansiyel bir tedavi hedefi olmuştur [5].

Bu çalışmada amacımız RHK tanısı almış olgulara ait dokularda HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF ekspresyon seviyeleri ile prognostik belirteçlerin(yaş, histolojik tip, cerrahi sınır durumu, nükleer derece, tümör nekrozu v.b.) arasındaki ilişkiyi incelemek ve HIF-1 α , HIF-2 α ekspresyon seviyeleri ile HAF ekspresyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Böbrek Anatomisi

Böbrekler 12. Torakal ve 3. Lumbar vertebralar arasında retroperiton yerleşimlidir. Böbreklerin her biri erkeklerde 125-170 gram ağırlıkta kadınlarda 115-155 gramdır. Her böbrek 11-12 cm uzunluk, 5-7.5 cm genişlik ve 2.5-3 cm kalınlıktadır. Boyut ve ağırlık bireyler arasındaki yapısal farklılıklara göre değişebilmektedir[6].

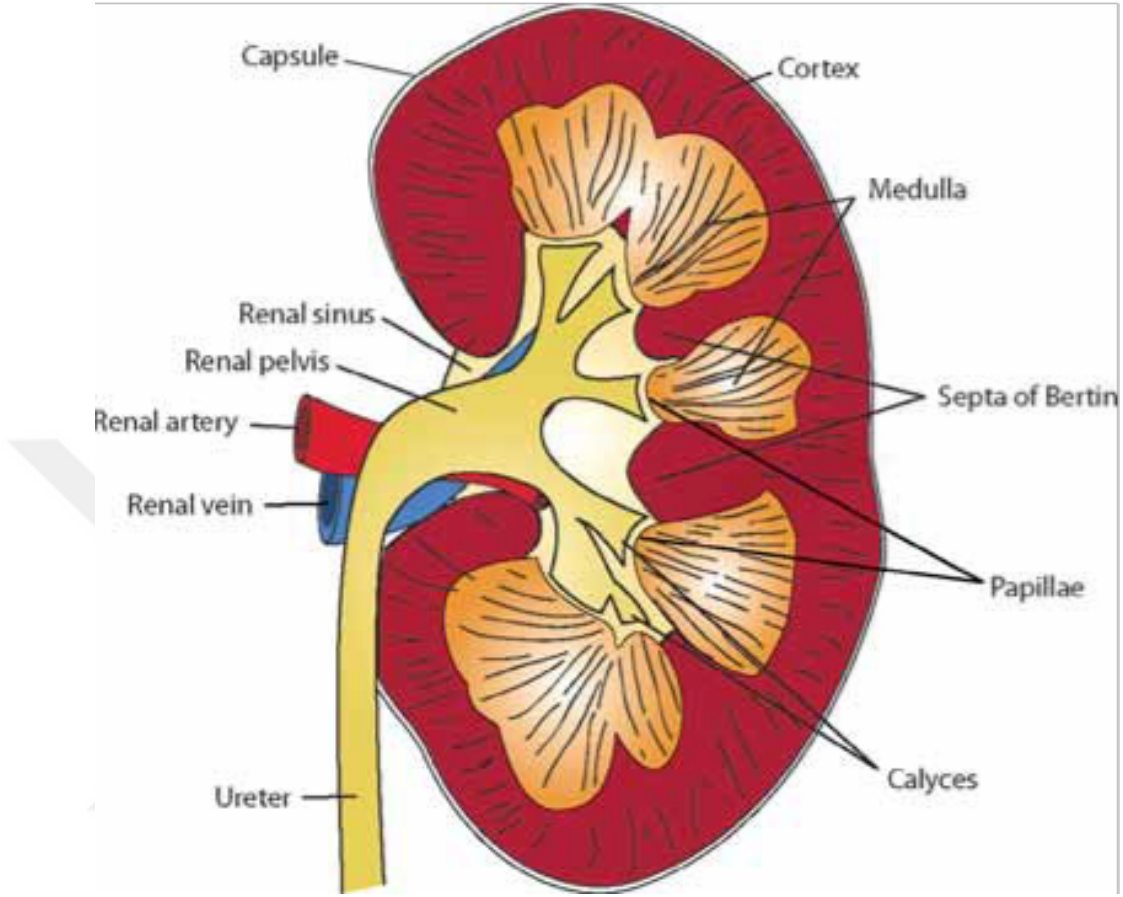
Böbreklerin kanlanması ana renal arterin anterior ve posterior dallarının birleşmesi sonucu oluşur. Böbrek kan akımı toplayan renal venin ise segmental bir dağılımı yoktur ve böbrek boyunca anastomozlaşır[7].

2.2 Böbrek Yapısı

2.2.1 Genel Yapı

Böbrek dışta korteks ve içte medulla tabakalarından oluşur. Dıştan böbrek kapsülü ile sarılı olan böbreğin idrar yapımında ana rol oynayan kısmı korteksidir. Böbreğe gelen idrarın süzülmesi afferent ve efferent olmak üzere iki arteriol içeren damar yumaklarını(glomerül) içerirLP. [8]. Glomerüllerin çevresi “Bowman kapsülü” ile sarılıdır. Glomerül ve Bowman kapsülü birlikte renal korpuskül olarak adlandırılır. Renal korpuskül ile tübüller nefron yapısını oluşturur. Her nefron renal cisimcik, henle kulbu, proksimal kıvrımlı tübül, distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı tübül içermektedir[9].

Medulla piramid isimli konik yapılar ile bölünmüş görünümündedir. Bu piramidler toplayıcı tübüller ve henle kulpu içerir. Her piramidin tabanı kortikomedüller bileşkede yerleşimli iken apeksi renal pelvistedir[9]. Renal medulla toplayıcı kanalları ihtiva etmektedir[9].



Şekil2.1. Böbreğin yapısı, “Histology for Pathologist” [10]Figür 34.30’dan alınmıştır.

2.2.2 Renal Dolaşım

Renal arter Aort’un abdominal kısmından Lomber 1 ve 2. vertebra seviyesinde ayrılır. Anterior ve posterior dallara ayrılır. Böbrek hilusunda anterior dal 4 segmente ayrılır. Renal sinüs içerisinde segmental arter interlober arterlere, kortikomedüller bileşkede ise arkuat arter dallarını verir. Daha sonra arkuat arter korteks içerisinde interlobüler arter dallarını verir. İnterlobüler arterden ayrılan dallar ise bowman kapsülüne giren afferent arteriolleri oluşturur.

Bu kapiller yumak tekrar birleşerek efferent arteriolleri oluştururken ardından interlobüler venler, arkuat ven, interlober ven, segmental veni oluşturur. Sonuçta renal ven

olarak vena cava inferiora dökülür[8, 9, 11]. Arkuat arter anastomozlaşmazken arkuat ven anastomoz oluşturur[11].

Lenfatik drenaj ikili bir sistem içermektedir. Ana lenfatik akım kan damarlarını takip eder ve paraaortik lateral lenf nodlarında sonlanır[11].

2.2.3 Renal sinirler

Sempatik lifler nervus splanchnicus minor ve nervus splanchnicus minimus'tan, parasempatik lifler nervus vagus'tan alınır[8, 11].

2.3 Embriyoloji

Üriner ve genital embriyogenez yakın ilişkilidir. Her ikisi de intermediate mezodermden gelişir. Nefrojenik kordun kaudal parçasından 3 nefrojenik yapı gelişir: Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Pronefroz ve mezonefroz geçici evrelerdir ancak ürogenital sistemin gelişmesinde önem taşımaktadır[11].

Nefrojenik korddan ilk gelişen yapı pronefrozdur. 3. gestasyonel haftada nefrojenik kordun kaudal kısmından gelişir. Pronefrik tübüller kaudal olarak büyüyerek diğer pronefrik üniteler ile birleşirler ve pronefrik kanalları yani mezonefrik kanalları oluşturmaları nedeniyle önemlidir[11].

Mezonefrik kanal hücreleri prolifer olmaya devam eder ve 4. gestasyonel haftada mezonefrik böbreği oluşturur. Mezonefrik böbrek küçük embriyolarda görülebilir. Tam gelişmiş mezonefrik nefronlar; proksimal tübüller aracılığıyla mezonefrik kanallarla birleşen glomerüller içerir. Mezonefrik böbrek 4. gestasyonel ay sonuna kadar fonksiyoneldir[7, 11].

Erişkin metanefrik böbrek gelişimi 4-5. gestasyonel haftalarda mezonefrik kanalın ürogenital sinüs ile etkileşimi sonucunda başlar. Nefrojenik mezodermin sakral kısmı ile üreter tomurcuğu etkileşime girer ve bir çok resiprokal indükleyici aşamalar sonrasında üreter tomurcuğu bölünerek erişkin metanefrik böbreği oluşturur[11, 12].

Metanefroz hücreleri iki embriyonik oluşumdan köken alır; nefronlar blastemal

kökenden gelirken üreter, pelvis, kaliksler, kortikal ve medüller toplayıcı tübüller üreter tomurcuğundan köken alır. Üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem etkileşimi ardından üreter tomurcuğu bir dizi dallanmalar ve füzyonlar sonucunda 14. gestasyonel haftada renal toplayıcı sistem gelişir. 13-14. gestasyonel haftalarda kaliksler ve renal piramidler oluşmuş ve lobar yapı görülür hale gelmiştir. 20-22. gestasyonel haftalarda böbrek erişkin böbreğin minyatürü halini almıştır[11, 12].

7. gestasyonel haftanın erken döneminden itibaren gelişen nefronlar ile 9. gestasyonel haftada renal işlevler görülmeye başlar. Nefrogenez 32-34. gestasyonel haftalarda tamamlanır. Matürasyon ise erişkin döneme dek devam eder[7, 11].

2.4 Histoloji

Erişkin böbreği korteks ve medulla adlı iki kısımdan oluşmaktadır.

Korteks kortikal labirentler ve medüller raylar olarak iki kısımda incelenir. Kortikal labirentler glomerüller, proksimal ve distal tübüller ile toplayıcı tübüllerin başlangıç bölümlerini içerir. Bunun dışında interlobüler arterler, venler, kapiller damarlar ve lenfatik damarları içermektedir. Medüller raylar ise proksimal ve distal tübüllerin düz kısımlarını ve toplayıcı tübülleri içerir[11].

Nefron böbreğin yapısal ve işlevsel birimidir. Nefron yapısını glomerül, Bowman kapsülü, proksimal ve distal tübüller, henle kulbu ve metanefrik blastemden köken alan yapılar oluşturur[7].

Glomerül ve Bowman kapsülünden renal korpuskül oluşmaktadır. Afferent arteriol ile Bowman kapsülüne giren damar yapısı kapiller bir damar ağı oluşturmaktadır. Bowman kapsülü iki katlı epitelyal tabakalanma içermektedir. İçteki viseral epitel ve dışta pariyetal epiteldir[7, 9].

Glomerüller yalnızca kapiller bir yumak değildir. Hücreler ve çevresinde matriks içermektedir. Kapiller damarlar çevresinde podosit isimli epitelyal hücreler ile çevrilir[9].

Pariyetal epitel viseral epitel ile afferent arteriolün glomerüle girdiği vasküler kutupta devamlılık halindedir. Pariyetal ve viseral epitel arasında Bowman boşluğu/üriner boşluk isimli bir alan mevcuttur. Bu alan ve Bowman kapsülünün pariyetal tabakası lümen içerisinde ve proksimal tübül epiteli ile devam etmektedir[7, 9].

Glomerül plazmanın ultrafiltrasyonundan sorumludur. Glomerüler filtrasyon bariyeri pencereci endotel, periferai glomerüler bazal membran ve podositlerden oluşur[7].

Proksimal tübüller parankimin major komponentidir . Proksimal tübüller kıvrımlı(pars convoluta) ve düz(pars recta) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Proksimal tübül hücreleri eozinofilik, granüler sitoplazmalı kuboidal-kolumnar epitel hücreleridir. Luminal fırçamsı kenarlar belirgin PAS pozitif mikrovilluslar içerir[7].

Henle kulbu kalın inen kol, ince inen kol, kalın çıkan kol ve ince çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır. Henle kulbunun ince kolu basık tek sıralı epitelle döşelidir. Tip 1 epitel oldukça ince, basit hücreler olup kısa luplu nefronlarda bulunur. Tip 2 epitel dış medulladaki uzun luplu nefronlarda bulunur. Tip 2 hücreler apikal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Tip 3 epitel medulladaki uzun luplu nefronlarda bulunur. Tip 4 epitel hücreleri mikrovillus içermeyen yassı epitel hücreleri olup uzun lupları döşer[7].

Distal tübüller henle kulbunun kortekse girmesi ve kıvrımlanması sonrasında oluşur. Distal kıvrımlı tübülleri döşeyen hücreler tek katlı kübik, soluk eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Jukstaglomerüler bölgede epitel yüksek prizmatik epitel hücreleridir. Bu hücrelerin nükleusları yakın yerleşimli olup koyu renkli görünüm nedeniyle maküla densa ismini alır[7].

Toplayıcı tübüller, toplayıcı kanal ile distal kıvrımlı tübüller arasında bulunur. Bu alan ATP sensitif potasyum kanallarını içerir[7].

Toplayıcı kanallar kortekte başlayıp papilla uçlarına doğru uzanır.Bu alan iç medullada Bellini kanallarını oluşturan area cribrosa olarak adlandırılır. Toplayıcı kanallar boyunca heterojen bir hücre dağılımı görülür[7].

2.5 Fizyoloji

Böbreğin iki ana fonksiyonu bulunur;

- 1- Böbrekler vücuttaki su-elektrolit dengesinin sağlanması, üre, ürik ait, kreatinin gibi son ürünlerin uzaklaştırılması gibi hücre dışı ortamın korunması
- 2- Renin-Anjiotensin II, Prostaglandinler, Eritropoetin ve Kalsitriol gibi hormon üretimi

2.6 Böbrek Tümörlerine Genel Bakış

İlk renal neoplazi 200 yıl önce raporlanmıştır. Yıllar içinde farklı tümör tiplerinin böbrekte görüldüğü saptanmıştır. İmmünohistokimya, elektron mikroskopi, sitogenetik ve moleküler tanısal yöntemler gibi yardımcı yöntemlerin gelişmesi ile yıllar içinde farklı alt tipleri tanımlanmıştır (Tablo 2.1)[6].

Renal tümörlerin büyük çoğunluğu epitelyal ve maligndir. Böbreğin epitelyal tümörlerinin %90 kadarını renal hücreli karsinomlar oluşturur[6].

Renal hücreli karsinomlar böbrek tübül epitelinden kaynaklanmaktadır. Böbrek tümörleri erkeklerde 9. ve kadınlarda 14. en sık görülen kanser tipidir[3]. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir(2:1 oranında). En yüksek görülme sıklığı Çek Cumhuriyeti'ndedir. Her sene yaklaşık 63,920 yeni vaka saptanmakta ve yaklaşık 13,860 RHK hastası hayatını kaybetmektedir. RHK dünya genelinde 16. en sık kanserden ölüm nedenidir[3]. Lokalize hastalıkta 5 yıllık yaşam oranı %91.8 iken metastatik hastalıkta bu oran %12.1'e gerilemektedir[13]. RHK her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 6. ve 7. dekadlarda izlenmektedir[6].

Tablo 2.1: Böbrek Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflaması[3].

Renal Hücreli Tümörler

Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Hücreli Neoplazi

Papiller Renal Hücreli Karsinom

Kalıtısal Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinom-İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Toplayıcı Kanal Karsinomu

Renal Medüller Karsinom

MiT ailesi translokasyonu ilişkili Renal Hücreli Karsinom

Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom

Tübülökistik Renal Hücreli Karsinom

Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Şeffaf Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom

Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom

Papiller Adenom

Onkositom

Metanefrik Tümörler

Nefroblastik Tümörler

Mezenkimal Tümörler

Mikst Epitelyal ve Stromal Tümörler

Nöroendokrin Tümörler

Renal Hematopoetik Neoplaziler

Germ Hücreli Tümörler

Metastatik Tümörler

2.6.1 Etiyoloji

Çevresel faktörler renal karsinom gelişiminde önemli bir rol almaktadır. Sigara içimi renal karsinom gelişim riskini 2 katına çıkarmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda 20 paket/yıl'ın üzerinde sigara içmiş bireylerde yaş ve cinsiyetten bağımsız ileri evre hastalık görülme riskinin arttığı görülmüştür. Obezite, özellikle kadın cinsiyette, riski artırmaktadır. Kazanılmış kistik hastalıkta uzun dönem hemodiyaliz sonrası risk artışı izlenmektedir. Hipertansiyon, Östrojen tedavisi, petrol ürünleri maruziyeti, ağır metaller ve asbestoz da diğer risk faktörlerindedir[3, 14].

Renal neoplazilerin büyük bölümü sporadik olmakla birlikte RHK olgularının küçük bir kısmı(%2-3) da kalıtsal olabilmektedir. Renal neoplaziler ile ilgili moleküler çalışmalar devam etmektedir[14].

2.6.2 Klinik Özellikler

Böbreklerin retroperitoneal organlar olması nedeniyle, böbrek tümörlerinin büyük çoğunluğu ilerlemiş evrelerde bile asemptomatik seyrederek. Bu nedenle bu hastaların bir kısmının tanısı rastlantısal olarak konulmaktadır. Hematüri, yan ağrısı ve kitle RHK'un klasik triadıdır. Hastaların %15'inden azında klasik triad izlenirken %40 kadar hastada genitoüriner sistem semptomları görülmez[6].

RHK hastaların 1/3'ünde paraneoplastik sendromlar ile kendini gösterir. Bazı paraneoplastik belirti ve sendromlar nonspesifiktir ancak diğerleri tümör hücrelerinden salgılanan spesifik proteinlerin artışı nedeniyle ortaya çıkar. Gece terlemesi, ateş, anoreksi, bulantı, nöropati, kas hassasiyeti, kilo kaybı, yorgunluk gibi semptomlar görülmektedir. Bu semptomlar direkt tümör hücreleri tarafından salgılanmakta ya da immün sistem hücrelerinden salınan aralarında TNF- α ve IL-6 bulunan sitokinler nedeniyle ortaya çıkar. Nonmetastatik hiperkalsemi tümör hücreleri tarafından üretilen paratiroid hormon benzeri peptid salınımı sonrası ortaya çıkar. Eritrositoz ise tümör hücrelerinde eritropoetin üretilmesi nedeniyle görülebilir. Prolaktin veya gonodotropin salgısı üretimi sonucunda hastalarda jinekomasti izlenebilir. Yine RHK olgularında ACTH, testesteron, gonodotropin, follikül

stimulan hormon, renin, prolaktin gibi hormonlarda tümör hücrelerinden salınmasına bağlı artış ve artan hormonun özelliğine göre klinik yansıması izlenebilir[3, 6].

Ayrıca hastalarda sistemik amiloidoz(%3-5), lökositoklastik vaskülit, subakut nekrotik myelopati, miyopati, hiperglisemi, hipertrofik pulmoner osteoartropati ve ektramembranöz glomerülo nefrit gibi daha nadir klinik bulgular da görülebilir[6].

2.6.3 Görüntüleme

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeleri takiben RHK'nın insidental saptanma sıklığı artmıştır. İnsidental saptanan vakaların evresi daha düşük ve 5 yıllık sağ kalım oranı daha yüksektir. Daha küçük tespit edilen tümörler daha az invaziv olmakta ve bu olgularda radikal ameliyatlara yerine parsiyel nefrektomi, laparoskopik rezeksiyon, radyofrekans ablasyon ve kriyoterapi uygulanabilmektedir[6].

Ultrason görüntüleme (USG) başlangıç görüntüleme için idealdir ancak 3 cm'den daha küçük tümörleri saptamada yetersizdir. Bilgisayarlı tomografi(BT) evreleme ve lezyon karakteristiğini saptama için standarttır. Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) küçük, kistik lezyonların daha ayrıntılı incelenmesinde önemlidir[6].

2.7 Renal Hücreli Karsinom Tipleri

2.7.1 Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom

2.7.1.1 Genel Özellikleri

Şeffaf hücreli RHK olguları tüm renal kanserlerin %65-70 kadarını oluşturan morfolojik olarak heterojen bir grup malign neoplazidir. Bu neoplaziyi oluşturan hücreler şeffaf yada eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Tipik olarak damardan zengin, VHL gen inaktivasyonu ve Hipoksi indüklenmiş faktör(HIF) artışı ile karakterli genetik arka plana sahiptir[3].

Şeffaf hücreli RHK soliter kortikal tümörler olup her iki böbreği de eşit oranda tutabilmektedir. Multifokalite ya da bilateralite %5'den daha az olguda görülmektedir ve sıklıkla herediter kanser sendromları ile ilişkilidir[3].

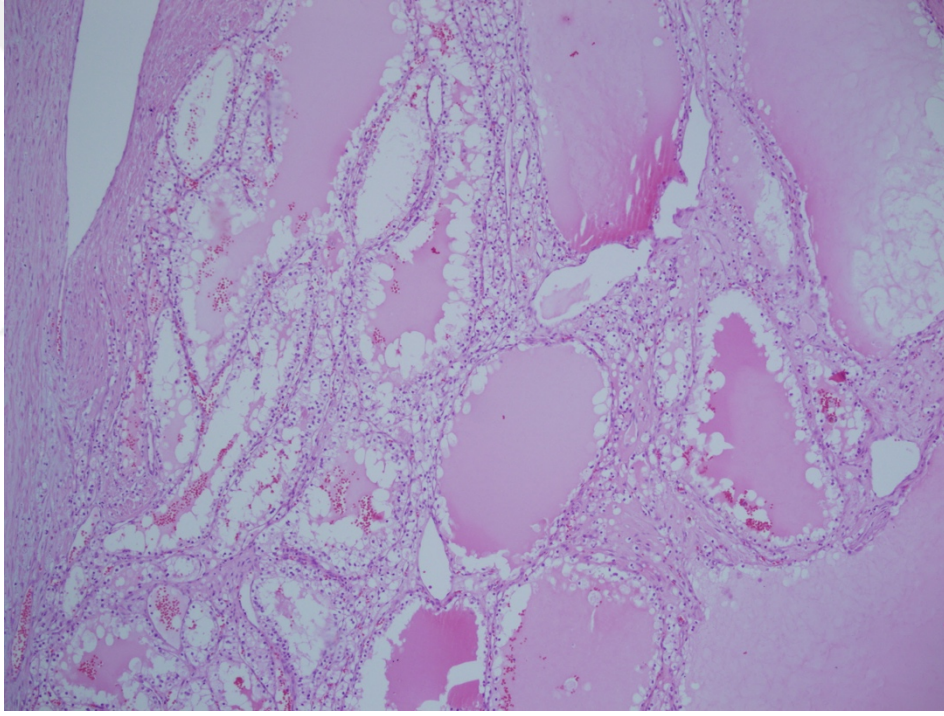
Makroskopik olarak tümör bir psödokapsül ile komşu börek parankiminden net sınırlar ile ayrılmıştır. Diffüz renal tutulum nadirdir. Korteksten protrüde olmuş şekilde izlenen tümör renal sinüs ve renal veni invaze edebilir. Kesit yüzü tümör hücrelerindeki yoğun lipid birikimi nedeniyle altın sarısı görünümündedir. Kist, nekroz ve hemoraji sıklıkla görülebilirken nadiren kalsifikasyon veya ossifikasyon da izlenebilmektedir[3].

Mikroskopik olarak şeffaf hücreli RHK en çok alveolar ve asiner büyüme paternine sahiptir. Nadiren tübüler veya psödopapiller büyüme paterni de izlenebilir. Tipik olarak küçük, ince duvarlı damar ağına sahiptir ve bu damar ağı tümörün morfojik olarak tanınmasında önemli bir role sahiptir. Alveolar paternde lümen belirgin değildir ancak asiner paternde lümen eritrosit veya asidofilik seroz sıvı ile doludur. Her iki paternde mikro yada makrokistik alanlar içerebilir. Tümör hücreleri yoğun lipid içeriği nedeniyle rutin tespit ve takip işlemleri sonrasında şeffaf görünürler (Şekil 2.2). Ancak yüksek dereceli tümörlerde, nekroz ve hemoraji çevresinde tümör hücreleri daha eozinofilik sitoplazmalı izlenirler. Nükleus yuvarlak ve kromatin dağılımı homojendir. Tümör derecesine bağlı olarak nükleol belirginliği ve boyutu değişebilir[3].

Rabdoid ve sarkomatoid değişiklikler kötü prognozla ilişkili ve olguların %5’den azında izlenmektedir[15]. Bazı tümörlerde merkezde fibromiksoid stroma, kalsifikasyon ve ossifikasyon görülebilir. Genel olarak şeffaf hücreli RHK olgularında tümör çevresinde hafif-orta şiddette inflamatuvar hücresel yanıt görülebilir. Yoğun lenfositik ve nötrofilik yanıt ise nadirdir[3].

İmmünohistokimyasal olarak tüm renal epitelyal tümörlerde özellikle şeffaf hücreli RHK olgularında nükleer PAX8 ekspresyonu izlenmektedir. PAX2; PAX8 ile benzer dağılıma sahip olmakla birlikte PAX8 daha sensitif bir belirteçtir[16]. Karbonik Anhidraz IX(CA-IX) tipik membranöz ekspresyon paterni göstermektedir ve tüm şeffaf hücreli RHK olgularının %75-100 kadarında eksprese edilir. CA-IX’un şeffaf hücreli RHK’da izlenen komplet membranöz ekspresyon paterni şeffaf hücreli papiller RHK olgularında görülen bazolateral ekspresyon paterninden farklıdır[17]. Şeffaf hücreli RHK sitokeratin AE1/AE3, CAM5.2, Epitelyal Membran Antijen (EMA) gibi epitelyal belirteçleri eksprese ederler. CK7

ekspresyonu ise oldukça nadirdir[17]. Yüksek dereceli ve kistik komponent içeren şeffaf hücreli RHK olgularında birkaç hücrede izole boyanma ya da küçük hücre grupları şeklinde boyanma şeklinde sınırlı ekspresyon izlenmektedir. CD10 proksimal tübül belirteci olup şeffaf hücreli RHK'da membranöz boyanma gösterir. Şeffaf hücreli RHK'da vimentin pozitifdir ve özellikle yüksek dereceli alanlarda daha yoğun boyanma göstermektedir. RHK belirteci proksimal tübüllerin fırçamsı kenarındaki glikoproteine karşı olan bir belirteçdir. Şeffaf hücreli RHK olgularının %72-84 kadarında eksprese edilir ancak diğer renal tümörler ve non-renal tümörlerde de ekspresyonu izlenmektedir[3].



Şekil 2.2. Şeffaf hücreli RHK odağı (H&E x 100)

2.7.1.2 Genetik Profil

Şeffaf hücreli RHK patogenezinde 3.kromozom üzerinde Von-Hippel Lindau ailesel kanser sendromunda VHL tümör supresör gen mutasyonu/delesyonu görülür. VHL germline mutasyonlarında damardan zengin RHK ve hemanjioblastom gibi neoplazilerin gelişimi görülür. VHL inaktivasyonu ise renal kist gelişimine neden olur.

RHK olgularında %90 oranında VHL'nin biallelik inaktivasyonu ya da heterozigosite kaybı(LOH) görülür. Ayrıca olguların %50 kadarında ek ilişkili mutasyonlar izlenir. Sporadik RHK olguları çeşitli VHL gen alterasyonları içerip %10 kadarında VHL promoter metilasyonu izlenir.

VHL geni tarafından kodlanan VHL proteini (pVHL) hedef proteinler üzerinde efektör etkiye sahiptir. Bu hedef proteinlerden olan HIF- α bir transkripsiyon faktörüdür. Normoksi durumunda pVHL'nin en iyi bilinen fonksiyonu HIF'e bağlanması iken pVHL hipoksi ya da mutasyon durumunda destabilize olur ve degrade olarak tümör supresör etkisini kaybeder[18]. Bunun sonucunda HIF- α ile HIF-1 beta bağlanarak nükleusta transloke olur ve HIF hedef genleri aktifleştirir[19].

Şeffaf hücreli RHK olgularında ek olarak BAP1 geninde fonksiyon kaybı mutasyonu görülmektedir[20, 21]. BAP1 kromatin yeniden modellenmesinden sorumludur ve tipik olarak yüksek derece ve kötü prognoz ile ilişkilidir[20, 21].

Ayrıca 5. kromozomun kısa kolunda (5p) sayıca artış, şeffaf hücreli RHK'ların %70'inde görülebilmektedir. 14q, 4p, 9p kaybı da şeffaf hücreli RHK olgularında görülebilen allelik kayıplardır.

2.7.2 Düşük Malignite Potansiyeline Sahip Multiloküler Kistik Renal Neoplazi

2.7.2.1 Genel Özellikler

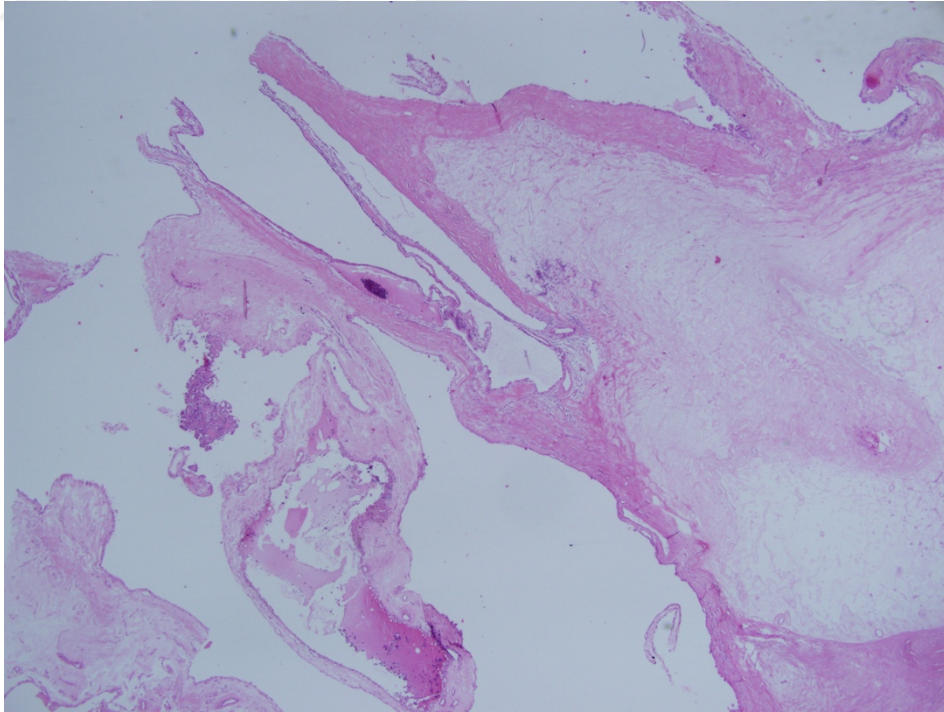
Düşük malignite potansiyeline sahip multiloküler kistik renal neoplazi tüm renal tümörlerin %1'den azını oluşturmaktadır. Genellikle tek taraflı gelişim paterni gösteren ekspansil bir nodül oluşturmayan şeffaf hücreli tümör adaları içermeyen çok sayıda septalar ile ayrılmış kistik yapılardan oluşan neoplazidir. Olguların %90'ı insidental olarak görüntüleme işlemleri sırasında ortaya çıkmaktadır. Orta yaşlı erişkinlerde erkeklerde daha sık olarak izlenmektedir. Şimdiye dek rekürrens ya da metastaz bildirilmemiştir. Makroskopik olarak kesit yüzünde ince septalarla ayrılmış çok sayıda jelatinöz, seröz, şeffaf sıvı ile dolu kistler içerdiği izlenmektedir[3].

Mikroskopik olarak kist yüzeyi tek sıralı tümör hücreleri ile döşelidir. Bu hücreler şeffaf sitoplazmalı ve küçük nükleuslu olup nükleol içermezler (ISUP Grade 1-2). Nadiren kist döşeyici epitelde granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşan sıralanma artışı ya da papiller çıkıntılar izlenebilir (Şekil 2.3). Aradaki fibröz septada kalsifikasyon veya ossifikasyon görülebilir[3].

İmmünohistokimyasal olarak PAX8 ve CA-IX ile güçlü immün reaktivite gösterir[22]. Ayırıcı tanıda akılda kistik nekroz gösteren şeffaf hücreli RHK, tübülökistik karsinom, kistik nefroma, benign multiloküler renal kortikal kist ve kistik konfigürasyon gösteren şeffaf hücreli papiller renal karsinom akla gelmelidir.

2.7.2.2. Genetik Profil

Düşük malignite potansiyeline sahip multiloküler kistik renal neoplazi olgularının %25'inde VHL mutasyonu ve %74'ünde 3p delesyonu bildirilmiştir[2].



Şekil 2.3. Düşük Malignite Potansiyeline Sahip Multiloküler Kistik Renal Neoplazi odağı (H&E x 20)

2.7.3 Papiller Renal Hücreli Karsinom

2.7.3.1 Genel Özellikler

Papiller RHK renal tübüler epitelden gelişmektedir. Tüm RHK olgularında %18.5 ile 2. en sık görülen tipidir. Pediatrik yaş grubundan ileri yaşa kadar görülebilen geniş bir yaş aralığına sahiptir. Spesifik etiyojisi olmamakla birlikte son dönem böbrek hastalığı ve kazanılmış kistik böbrek olgularında daha sık görülmektedir. Nadiren genetik sendromlar ile ilişkilendirilmiştir. Renal korteks yerleşimlidir ve nadiren multifokal gelişim paterni sergileyebilir. Multipl olgular genellikle böbrekte skar ile ilişkilidir. Multipl ve bilateral olgularda herediter papiller RHK ilişkili sendromlar akla gelmelidir[3].

Olguların %50'si asemptomatik olup klasik triad yalnızca %5-10 kadar hastada görülmektedir. Spontan hemoraji ve iskemik nekroz %8 vakada izlenmektedir. Papiller RHK olguları görüntüleme yöntemleri sırasında insidental olarak saptanmaktadır[3].

Şeffaf hücreli RHK'da olduğu gibi papiller RHK da esas olarak vasküler yayılım gösterir ve renal sinüs aracılığıyla renal ven, inferior ve superior vena cava ile akciğerlere ulaşabilir. Perirenal yağ doku aracılığıyla retroperitoneal yayılabilir. Lenfoid yayılım papiller RHK olgularında şeffaf hücreli RHK olgularına göre daha siktir.

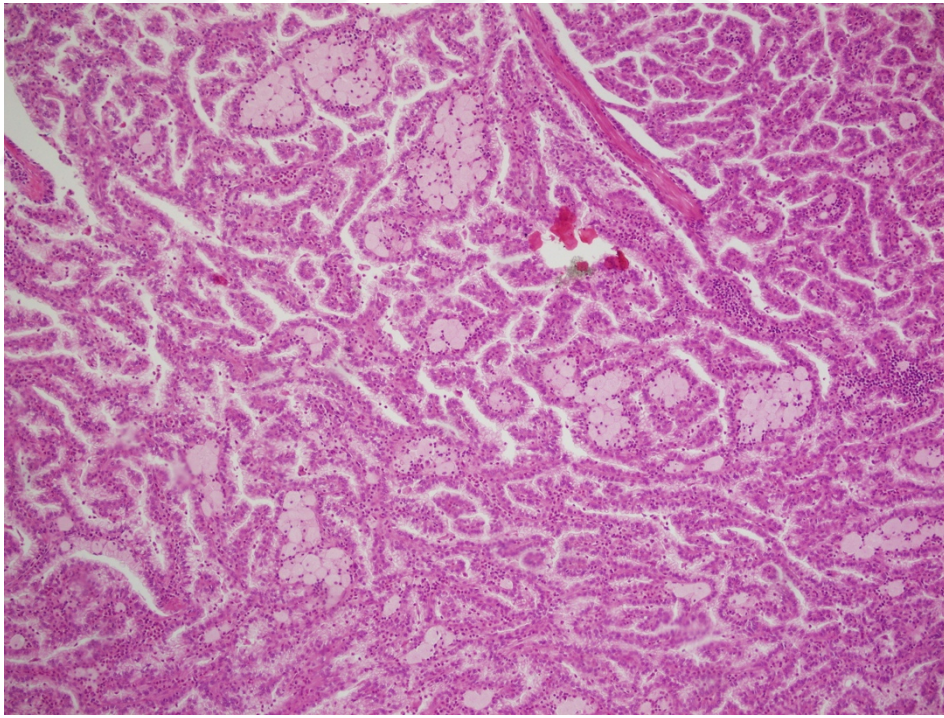
Makroskopik olarak papiller RHK psödokapsüle sahip iyi sınırlı kitle şeklindedir. Tümör kesit yüzü intratümöral hemoraji içermesine ve oranına göre gri, sarı, kahverengi görünebilir ve nekroz, kistik değişiklikler içerebilir[3].

Mikroskopik olarak ortada köpüksü makrofajlar ile dolu fibrovasküler kor içeren papilla yapıları içerir. Nadiren bu fibrovasküler korlar ödem veya hyalinize bağ doku ile şişmiş olabilir. Bazı olgularda tümör baskın olarak tübüler morfoloji ya da solid bir görünüme neden olabilecek sıkı gruplar halinde olabilir. Olguların %5 kadarında sarkomatoid değişiklikler izlenebilir. Papiller yapı sergileyebilen MiT ailesi translokasyonlu RHK, herediter leiomyomatosis ve RHK ilişkili RHK, toplayıcı kanal karsinomu ve müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır[3].

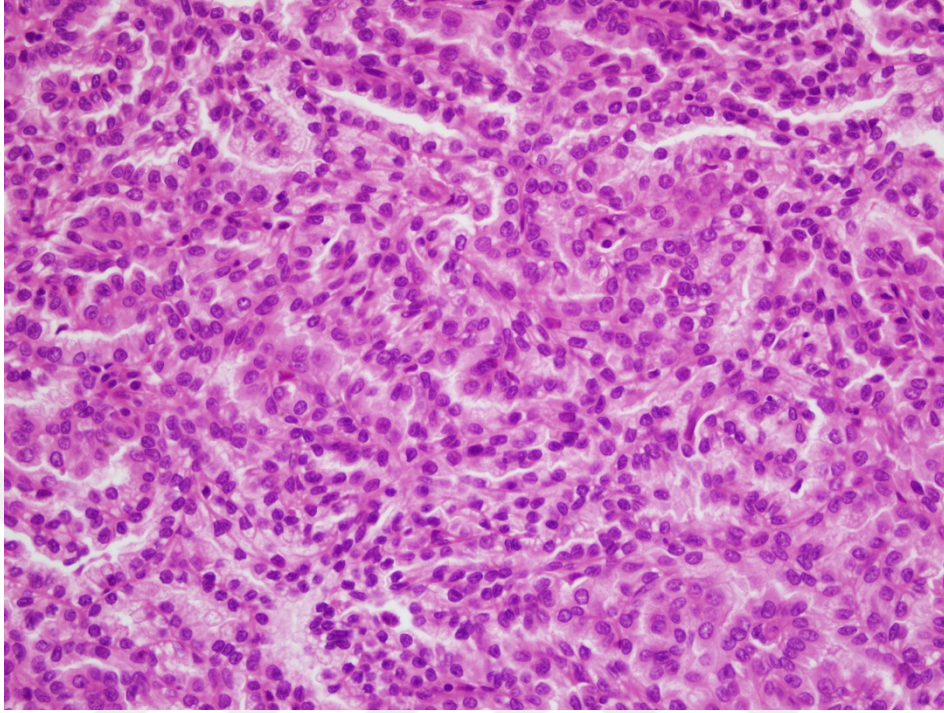
Genel olarak 2 alt tip tanımlanmıştır. Tip1 papiller RHK olgularında papiller yapılar soluk sitoplazmalı hücrelerden oluşan tek tabaka ile döşelidir. Tip2 papiller RHK olgularında ise hücrelerde eozinofilik sitoplazmalı, yüksek dereceli nükleus yapısı ve psödostratifikasyon izlenmektedir. Ayrıca iki kategorinin de özelliklerini gösteren bir grup mevcuttur. Tip2 tümörlerin üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5)[3].

Nekroz, hemoraji ve sitoplazmada hemosiderin yüklü granüller görülmesi, özellikle tip1 papiller RHK olgularında siktir.

İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin AE1/AE3, CAM5.2, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin(HMW-CK), EMA, AMACR, RHK, Vimentin, CD10 ve CK7 ekspresyonu izlenir[3].



Şekil 2.4. Papiller RHK odağı, tip 1 (H&E x 100)



Şekil 2.5. Papiller RHK odağı, tip 2 (H&E x 400)

2.7.3.2 Genetik profil

Papiller RHK olgularında 17. kromozomda trizomi, 7. kromozomda trizomi/ tetrazomi veya Y kromozomu kaybı görülmesi karakteristiktir. Sporadik papiller RHK olgularının %13'ünde MET mutasyonları görülebilmektedir[23].

Tip 1 ve 2 tümörler farklı genetik alterasyonlar göstermektedir. Tip 1 tümörler tipik olarak 7p ve 17p kazanımı gösterirler. Tip 2 tümörler ise kromozom 5, 8, 10, 11, 15, 18 ve 22'de genetik alterasyonlar gösterir. Ayrıca kromozom 1p, 3p, 5q, 6,7, 9p, 12, 16,17 ve 20'de heterozigite kaybı her iki tipte de izlenebilir[3].

Papiller RHK olgularının çoğu sporadik görülmekle birlikte ailevi papiller RHK ve Birtt-Hogg-Dube sendromu ile ilişkili de olabilirler[23].

2.7.4 Herediter Leiomyomatozis Ve Renal Hücreli Karsinom İlişkili Renal Hücreli Karsinom

2.7.4.1 Genel Özellikler

Herediter leiomyomatozis ve RHK ilişkili RHK oldukça nadirdir. Hastalar özellikle kollarda ve gövdede yerleşimli ağrılı kutanöz lezyonlara sahiptir. Korteks boyunca ve medullada yerleşim gösteren unilateral solid kitle şeklinde yerleşimlidir. Kistik komponent içerebilir[24].

Mikroskopik olarak yaygın papiller morfoloji ya da infiltratif görünümde bir toplayıcı kanal karsinomu morfolojisi izlenebilir. Tübülökistik, tübüler, solid ve mikst gelişim paterni de gösterebilir. Tümör hücreleri eozinofilik sitoplazmalı, iri nükleuslu ve inklüzyon benzeri nükleollü ve nükleus çevresi şeffaflanma gösterir[24]. Tanı Fumarat Hidrataz(FH) germ-line mutasyonunun gösterilmesi ile kesinleştirilir.

2.7.4.2 Genetik profil

Herediter leiomyomatozis ve RHK ilişkili RHK olgularında 1.kromozomun 10. Ekzonunda lokalize FH germ-line mutasyonu görülür. Bunun sonucunda oksidatif fosforilasyon bozulur ve hücreler aerobik glikoliz yapamaz hücrede onkoprotein olan fumarat birikir. Artan fumarat hipoksi indüklenen faktör prolin hidrosilaz fonksiyonunu artırır ve HIF1- α seviyeleri hücrede artar[3].

2.7.5 Kromofob Renal Hücreli Karsinom

2.7.5.1 Genel Özellikler

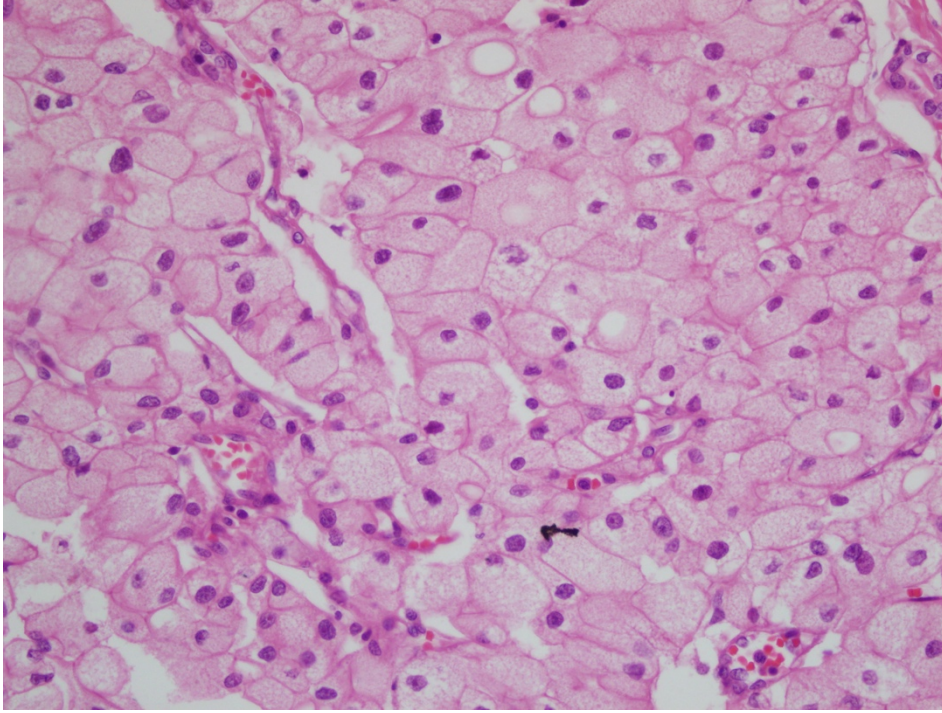
Kromofob RHK tüm renal karsinomların %5-7 kadarını oluşturur ve çoğunlukla sporadiktir. En sık 6.dekatta görülmekte ve insidental olarak saptanmaktadır[23].

Tümör boyutu genelde büyük olup ortalama tümör çapı 7 cm'dir. Tümör makroskopik olarak enkapsüle, iyi sınırlı, santral skar içeren ve ten renginden kahverengine değişen bir renk tonuna sahiptir[3].

Mikroskopik olarak hyalinize vasküler sptalar ile ayrılan solid tabakalar şeklinde büyüme paterni göstermekte ancak küçük adalar, tübüler, mikrokistik, trabeküler ve fokal papiller alanlar içerebilir. Klasik kromofob RHK olgularında iri, granüler sitoplazmalı ve belirgin hücre sınırları(bitki hücresi benzeri) gösteren tümör hücreleri izlenmektedir. Kromofob RHK eozinofilik varyantında tipik olarak ince oksifilik granüller içeren küçük hücreler görülür. Nükleus belirgin irregüler, kırışik(kuru üzüm benzeri),kalın kromatin içeren görünümündedir. Nükleus çevresinde koilositik atipi benzeri şeffaflanma tipiktir (Şekil 2.6). Sarkomatoid değişiklikler %2-8 oranında görülebilmektedir[3].

Onkositom ve kromofob RHK benzer morfolojik özellikler gösterebilir ve bazen her ikisi bir arada izlenebilir. Bu genellikle Birt-Hogg-Dube sendromunda renal onkositozis de izlenirken benzer morfoloji sporadik vakalarda da görülebilir[23].

Hale kolloidal demir histokimyasal boyamasında diffüz sitoplazmik boyanma izlenirken onkositomda luminal boyanma görülür. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri CK7, KIT, parvalbumin ve böbrek spesifik cadherin ile pozitifdir. Vimentin ile negatifdir[3].



Şekil 2.6. Koromofob RHK odağı (H&E x 400)

2.7.5.2 Genetik profil

Kromofob RHK olgularında Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21. kromozomda kayıp izlenir. Mitokondrial DNA somatik mutasyonları oldukça sıktır. Ayrıca TP53, PTEN ve TERT mutasyonları da %27, %9 ve %12 oranlarında izlenir[3].

2.7.6 Toplayıcı Kanal Karsinomu

2.7.6.1 Genel Özellikler

Toplayıcı kanal karsinomu nadir görülmekte ve tüm renal karsinomların %1 kadarını oluşturmaktadır[23]. Erkeklerde kadınlardan daha çok görülmekte ve geniş bir yaş aralığında ortaya çıkabilmektedir. Bellini'nin toplayıcı kanal esas hücrelerinden gelişir. Hastaların 2/3'ü semptomatiktir. Hastaların %80 kadarında lenf nodu tutulumu, akciğer, karaciğer, kemik, adrenal ve beyin metastazı görülmesi sıktır[3].

Toplayıcı kanal karsinomu sıklıkla derin medullayı tutar. Tümör tipik olarak solid, beyaz renklidir. Hemoraji ve nekroz içerebilir. Boyutları oldukça büyük, sınırları düzensizdir. Satellit nodül görülmesi özellikle subkapsüler alanda sıktır[3].

Mikroskobik olarak komşu stromada desmoplastik değişiklikler oluşturan tübüler, tübülopapiller ve kistik gelişim gösteren invaziv duktal komponente sahip tümöral gelişim izlenmektedir. Papiller gelişim paterni ve mikrokistik varyant varlığında glomerül paterni izlenebilir. Tümör hücreleri kübodal, kolumnar ve kabara çivisi şeklinde, eozinofilik, şeffaf veya granüler sitoplazmalı ve belirgin hücre sınırlarına sahip, iri veziküler, pleomorfik nükleuslu, belirgin tek nükleollü hücrelerdir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon, komşu böbrek parankiminde intratübüler displazi görülmesi sıktır[3].

Toplayıcı kanal karsinomu; medüller tutulum, belirgin tübüler morfoloji, desmoplastik stromal yanıt, yüksek dereceli sitolojik atipi, infiltratif büyüme paterni göstermesi ve bulunduğu böbrekte diğer renal veya ürotelyal karsinom çeşitlerinin bulunmaması şeklinde 6 tanı kriterine sahiptir[3].

İmmünohistokimyasal olarak CK7, HMW-CK ve Vimentin ile pozitif immün reaksiyon vermektedir. Ayrıca tanıda PAX2, PAX8, OCT3/4, p63 ve INI-1 paneli kullanılabilir[3].

2.7.6.2 Genetik Profil

Toplayıcı kanal karsinomuna dair genetik alterasyon bilgisi oldukça az ve sınırlıdır. Daha çok DNA kaybı şeklinde genetik değişiklikler izlenir. Toplayıcı kanal karsinomunda 8p, 6p, 9p, 13p ve 21p'de heterozigosite kaybı, 1, 6, 14, 15 ve 22 nolu kromozomlarda monozomi, 4, 7, 8 ve 17. kromozomlarda trizomi tanımlanmıştır[3].

2.7.7 Renal Medüller Karsinom

2.7.7.1 Genel Özellikler

Renal medüller karsinom(RMK) oldukça nadir bir tümör tipi olup şimdiye dek literatürde yaklaşık 200 vaka bildirilmiştir. Daha çok genç erişkin erkeklerde ve siyah ırkta izlenmektedir. Olguların tama yakını semptomatiktir. İlk başvuru anında genelde metastaz mevcut olup sağ kalım 1 gün-26 ay arasındadır. Genellikle orak hücreli anemi ve hemopatiler ile ilişkilidir[3, 23].

Daha sık sağ böbreği tutmakta ve kesit yüzü gri-beyaz renkli sklerotik görünümündedir. Mikroskopik olarak toplayıcı kanal karsinomu ile benzer morfolojik özelliklere sahiptir. İntrasitoplazmik müsin birikimi sıktır. Adenoidkistik, retiküler ve mikrokistik görünüm RMK ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte solid ve diffüz rabdoid morfoloji de izlenebilir. Miksoid stromal cevap, nötrofil baskın inflamatuvar yanıt ve mikroabse formlarının görülmesi sıktır[3].

İmmünohistokimyasal olarak vakaların %50 kadarında tümör hücreleri PAX8, CK7, CAM5.2, Ulex europaeus agglutinin-1(UEA-1) ile pozitif immün reaksiyon vermektedir. Ayrıca INI-1 kaybı ve kök hücre belirteci olan OCT3/4 ekspresyonu da tanıda yardımcıdır[3].

2.7.7.2 Genetik Profil

RMK olgularında hipoksi ilişkili sinyal yolları tutulmuş ve HIF-1 α seviyeleri yüksektir. RMK ve ürotelyal karsinomun gen ekspresyon profilinde benzerlikler saptanmıştır. Ayrıca olgularda nadiren ABL gen amplifikasyonu, kromozom 22 kaybı ve INI-1 lokusunda heterozigosite kaybı bildirilmiştir[3].

2.7.8 Mit Ailesi Translokasyonu İlişkili Renal Hücreli Karsinom

2.7.8.1 Genel Özellikler

MiT ailesi translokasyonu ilişkili RHK MiT transkripsiyon faktörü ailesine ait TFE3 ve TFEB gen füzyonu ile ilişkilidir[3]. Pediatrik yaş grubunda görülen RHK olgularının %40'ı, erişkin dönemdeki olguların %1.6-4 kadarı Xp11 translokasyonu içermekte, t(6;11) translokasyonu içeren RHK olgu sayısı ise literatürde 50 vakayı geçmemektedir[23]. Sitotoksik kemoterapi ajanlarına maruz kalmak risk faktörüdür.

Makroskopik olarak spesifik özellik göstermemektedir. Mikroskopik olarak papiller morfolojide gelişim paterni gösterir. Tümörü oluşturan belirgin psammoma cisimcikleri içeren epitelyal şeffaf hücrelerdir. Xp11 translokasyonu içeren RHK olguları şeffaf hücreli RHK, papiller RHK, düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi, onkositom ve epitelooid anjiolipomu da morfolojik olarak anımsatabilir. Bazı TFE3 gen füzyonu içeren RHK olgularında melanin pigmenti görülebilir ve TFE3 reorganizmanı içeren perivasküler epitelooid hücreli tümörlerle karışabilir. T(6;11) füzyonu gösteren RHK olgularında tipik olarak iri epitelooid hücre grupları ve çevresinde bazal membran benzeri materyal bulunan küçük hücre kümeleri içeren bifazik neoplazi görülür[3].

İmmünohistokimyasal olarak diğer RHK olgularının aksine epitelyal belirteçler ile boyanma göstermezler. Ancak PAX8 ve diğer renal tübüler belirteçler ile pozitif immün reaksiyon verirler. T(6;11) füzyonu gösteren RHK olguları catepsin-K, Melan-A ve HMB45 gibi melanin belirteçleri ile pozitif boyanma gösterirken Xp11 translokasyonlu RHK olguları melanin belirteçleri ile negatiftir ve %60'ında catepsin-K ekspresyonu izlenir[3].

Xp11 translokasyonlu RHK olgularında TFE3 immünohistokimyasal belirteci ile nükleer boyanma oldukça spesifik ve sensitif olmakla birlikte TFE3 break-apart FISH çalışmaları daha kullanışlıdır. Aynı şekilde TFEB antikoru immünohistokimyasal olarak t(6;11) füzyonu gösteren RHK olgularında oldukça sensitif olmakla birlikte FISH çalışmaları daha kullanışlıdır[3].

2.7.8.2 Genetik Profil

Xp11 translokasyonu RHK olgularında TFE3 geni ile ASPSCR1(ASPL), PRHK, NONO(p54nrb), SFPQ(PSF) ve CLTC genlerinden birinin füzyonu görülür. En sık görülen PRHK ile TFE3 arasında gerçekleşen t(X;1)(p11.2;q25) ve ASPSCR1 ile TFE3 arasında gerçekleşen t(X;17)(p11.2;q25) translokasyonlarıdır[23].

2.7.9 Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili RHK (SDH-eksikliği RHK) tüm böbrek neoplazilerinin %0.05-0.2 kadarını oluşturan genelde genç erkek erişkinlerde görülen nadir herediter bir tümördür[23]. SDH geninde görülen germ-line mutasyon sonucu ortaya çıkar. SDH geninde meydana gelen mutasyon sonucunda mitokondrial kompleks II'de fonksiyon bozukluğu meydana gelir. SDH ilişkili RHK genellikle insidental olarak saptanır ve çok nadir metastaz yapar. [3].

SDH ilişkili RHK olguları sıklıkla iyi sınırlı solid kitle şeklinde ortaya çıkar. Kesit yüzü kahve-kırmızı renklidir. Mikroskopik olarak lobüle, iyi sınırlı tümör izlenir. Tümör içerisinde arada normal tübüller görülebilir. Arada dağılmış kistler ve soluk eozinofilik materyal görülebilir. Tümör hücreleri düzgün nükleer sınırlara ve iyi dağılmış kromatine sahiptir, nükleol belirginliği yoktur. En belirgin histopatolojik görüntü sitoplazmik vakuoller ve gevşek eozinofilik inklüzyonlardır. Yüksek dereceli tümör dönüşümünde nükleer atipi artar, sitoplazma densesir ve inklüzyonlar kaybolur ve bazen sarkomatoid değişiklikler izlenebilir[3].

İmmünohistokimyasal olarak tanı verilebilmesi için SDHB kaybının gösterilmesi

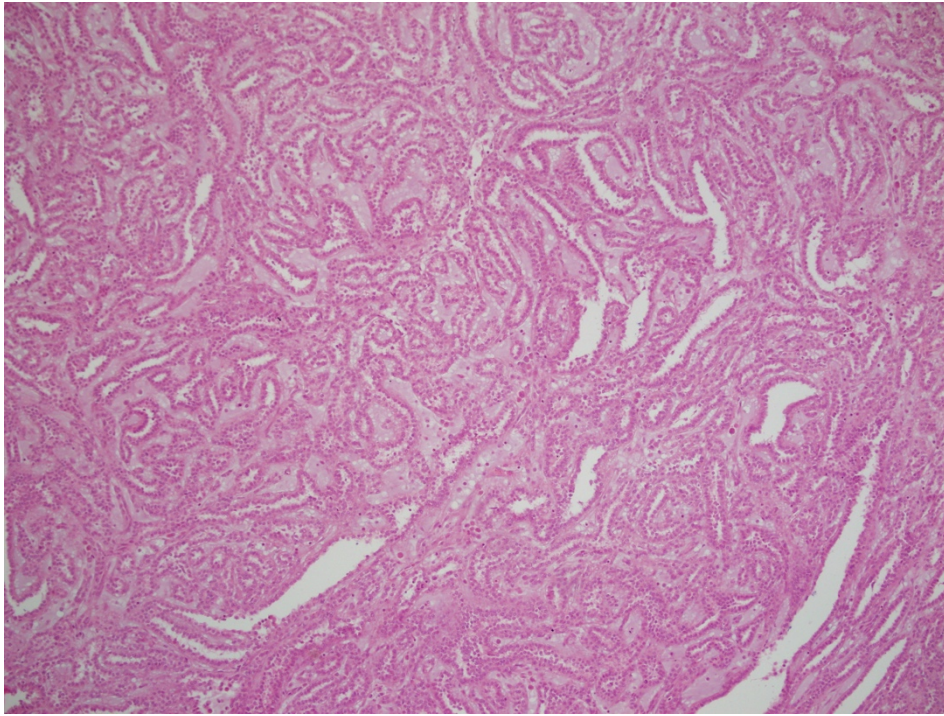
gerekir. Olgularda PAX8 ve böbrek spesifik cadherin ile pozitiflik görülebilir ancak nöroendokrin belirteçler ile boyanma izlenmez[3].

2.7.10 Müsinöz Tübüler Ve İğsi Hücreli Karsinom

Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom tüm renal neoplazilerin %1'den azını oluşturur[3]. Kadınlarda daha sık görülür ve ortalama görülme yaşı 58(13-81)'dir. Tümör genellikle korteks yerleşimli iyi sınırlı solid kitle şeklindedir. Kesit yüzü kahve-pembe renklidir[6].

Mikroskopik olarak iğsi hücreli stromada anastomozlaşan ve uzayan kör tübüller izlenir. Hücreler küboidal, fokal şeffaflanma, onkositik değişiklikler ve sitoplazmik vakuoller içerir. Stroma genellikle bazofilik müsin içeren köpüksü görünümündedir (Şekil 2.7)[6].

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri CK7, PAX2 ve AMACR belirteçleri ile pozitifdir[6].



Şekil 2.7. Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Renal Hücreli Karsinom odağı (H&E x 100)

2.7.11 Tübülökistik Renal Hücreli Karsinom

Tübülökistik RHK tüm renal neoplazilerin %1'den azını oluşturan nadir bir tümördür. Genellikle insidental olarak görüntüleme yöntemleri sırasında saptanır ve %70 sol böbrekte görülür. Tümör soliter, iyi sınırlı ve multikistik renal kitle şeklindedir. Kesit yüzü barındırdığı çok sayıda kist nedeniyle süngerimsi görüntüdedir[3].

Mikroskobik olarak tümör kistler arasında küçük-orta boyutlu tübüllerden oluşur. Hücreler onkositom benzeri eozinofilik sitoplazmaya sahiptir ve stroma fibrotiktir[3].

2.7.12 Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK, son dönem böbrek yetmezliği ve kazanılmış kistik hastalık ile birlikte en sık görülen(%36) malignitedir. Kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK sıklıkla bilateral(%20) ve multifokaldir(%50). Tümör iyi sınırlı, kesit yüzü ten-sarı renklidir ve hemoraji ya da nekroz nadiren izlenir[3, 23].

Mikroskobik olarak tümör alveolar, asiner, tübüler, mikrokistik, papiller ve solid büyüme paternlerinde, intra-intersitoplazmik vakuoller nedeniyle kribriform bir görünüm sergiler. Tümör hücreleri eozinofilik sitoplazma ve belirgin nükleole sahiptir ancak şeffaf sitoplazmalı hücreler de izlenebilir. Kalsiyum oksalat kristalleri sıktır[6].

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde RHK, CD10 ve AMACR ekspresyonu izlenirken CK7 beliteci ile negatiftir[6].

2.7.13 Şeffaf Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreli papiller RHK tüm renal neoplazilerin %1-4 kadarını oluşturur ve cinsiyet ayrımı göstermeksizin 18-88 yaş arasında izlenebilir. Genellikle sporadik izlenmekle birlikte son dönem böbrek yetmezliği ve VHL sendromu ile ilişkili olgular da mevcuttur. Tümör genellikle küçük boyutlu, enkapsüle ve iyi sınırlıdır ve kistik değişiklikler sık görülür[3].

Mikroskobik olarak şeffaf hücreli papiller RHK'da tübüler, papiller, asiner ve solid patern değişik oranlarda izlenir. Tümör hücreleri fibröz yada düz kas içeren stromada

küboidal, alçak kolumnar, şeffaf sitoplazmalı hücrelerdir ve genellikle yuvarlak görünümde, apikal yerleşimli nükleusa sahiptirler[3].

İmmünohistokimyasal olarak CK7 ile diffüz immün reaksiyon verirken CA-IX apikalde boyanma izlenir. PAX2 ve PAX8 belirteçleri ile pozitif iken CD10 ile negatiftir[3].

2.7.14 Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinom

Sınıflandırılmayan RHK ayrı bir alt tip değil bir alt gruba tam uymayan RHK olgularıdır. Sınıflandırılmayan RHK ile ilgili kesin insidans bilinmemekle birlikte yapılan çalışma serilerinde tüm RHK olgularının %5'den azını oluşturmaktadır. Daha sık erkeklerde, 21-91 yaş aralığında görülmektedir ve mortalite oranı klasik RHK'un 1.7 katıdır. Genellikle tümör ileri evrede yakalanır ve tanı anında %60 olguda tümör çapı 7 cm'in üzerindedir[6].

Mikroskopik olarak sınıflandırılmayan RHK diğer iyi tanımlanmış alt tiplere benzer histomorfolojik görünüme sahip değildir. Birkaç alt tipin özelliklerini bir arada gösterebilir. Pür sarkomatoid diferansiyasyon gösteren, epitelyal komponenti seçilemeyen vakalar da bu gruba dahil edilebilir[6].

İmmünohistokimyasal olarak PAX2, PAX8, RHK ve CD10 gibi renal kökeni destekleyen belirteçler kullanışlıdır[3].

2.7.15 Onkositom

2.7.15.1 Genel Özellikler

Onkositom tüm renal neoplazilerin %5-9 kadarını oluşturur. Erkeklerde daha fazla görülür ve genellikle insidental olarak saptanır. Ortasında santral skar bulunması nedeniyle USG, MRI ya da BT'de santral skar izlenebilirse tanıyı desteklemekle birlikte spesifik bir radyolojik görüntüsü yoktur. Makroskopik olarak kesit yüzü tipik Mahogany kahvesi renginde genellikle santral yerleşimli bir skar içeren tümörlerdir[6].

Mikroskopik olarak gevşek bağ doku içeren bir stromada onkositik hücrelerden oluşan küçük hücre grupları izlenir. Mikro ve makroist yapıları görülmesi siktir. Onkositik hücreler

eozinofilik dens granüler sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu ve küçük nükleole sahip hücrelerdir. Binükleer hücreler görülebilir. Nadir vakalarda onkoblastlar ve psödorozet formasyonları izlenebilir[6].

İmmünohistokimyasal olarak onkositomlar KIT, e-cadherin, S100, PanCK ve LMW-CK belirteçleri ile pozitif immün reaksiyon verir. CK7 ve Vimentin belirteçleri ile negatiftir. Hale kolloidal demir boyamasında onkositik hücrelerde lüminal pozitif boyanma izlenir[6].

2.7.15.2 Genetik Profil

Onkositomlarda Y kromozomunda, kromozom 1'de kayıp, mozaizm sıklıdır. En sık t(5;11)(q35;q13) translokasyonu görülmektedir[3].

2.7.16 Papiller Adenom

Papiller adenom otopsi spesmenlerinde 21-40 yaş aralığında %10, 70-90 yaş aralığında ise %40 oranında saptanmıştır. Papiller adenom kronik tütün tüketen ve uzun süre hemodiyaliz tedavisi alan kimselerde daha sıklıdır. Papiller adenomdan RHK gelişebilir ve herediter papiller RHK hastalarının böbrek spesmenlerinde fazlaca rastlanır[6].

Mikroskobik olarak tübüler, papiller veya tübülopapiller bir yapı sergiler. Arada köpüksü makrofajlar ve psammoma cisimleri görülebilir[3].

İmmünohistokimyasal olarak tüm adenomlar EMA, LMW-CK, HMW-CK ve AMACR eksprese ederler[3].

2.8 Renal Hücreli Karsinom Derecelendirmesi

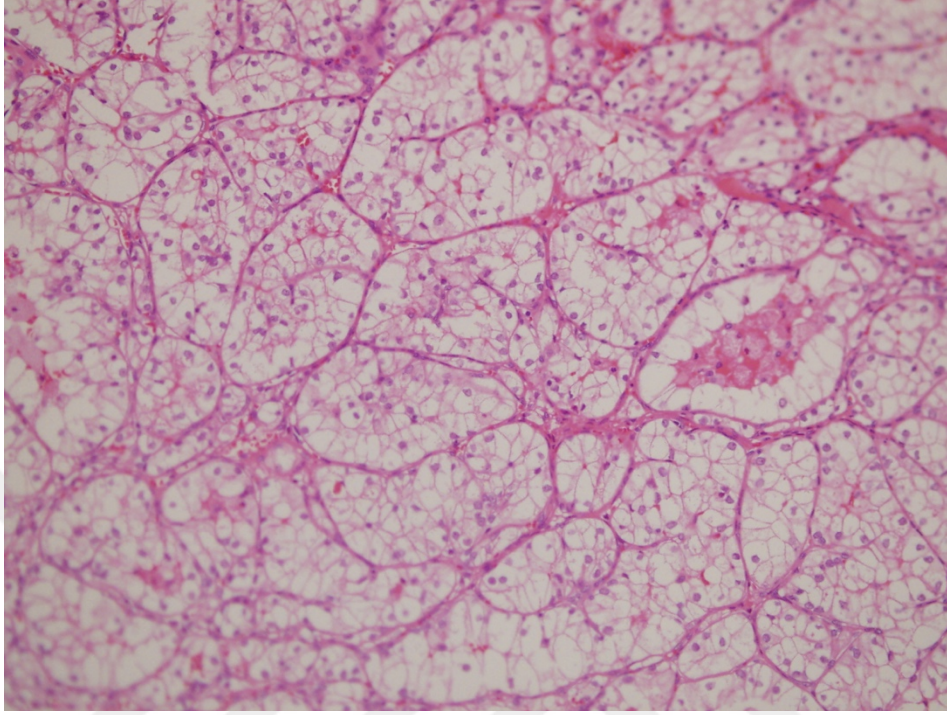
Renal hücreli karsinom derecelendirmesinde bir çok sistem önerilmiştir. Bunlar arasında en çok kabul göreni Fuhrman ve arkadaşlarının önerdiği sistemdir. Bu sistemdeki doğrulama ve tekrarlanabilirlik sorunları nedeniyle WHO/ International Society of Urological Pathology (ISUP) derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmiştir (Tablo2.2).

Tablo 2.2: WHO/ISUP şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK derecelendirme sistemi[3].

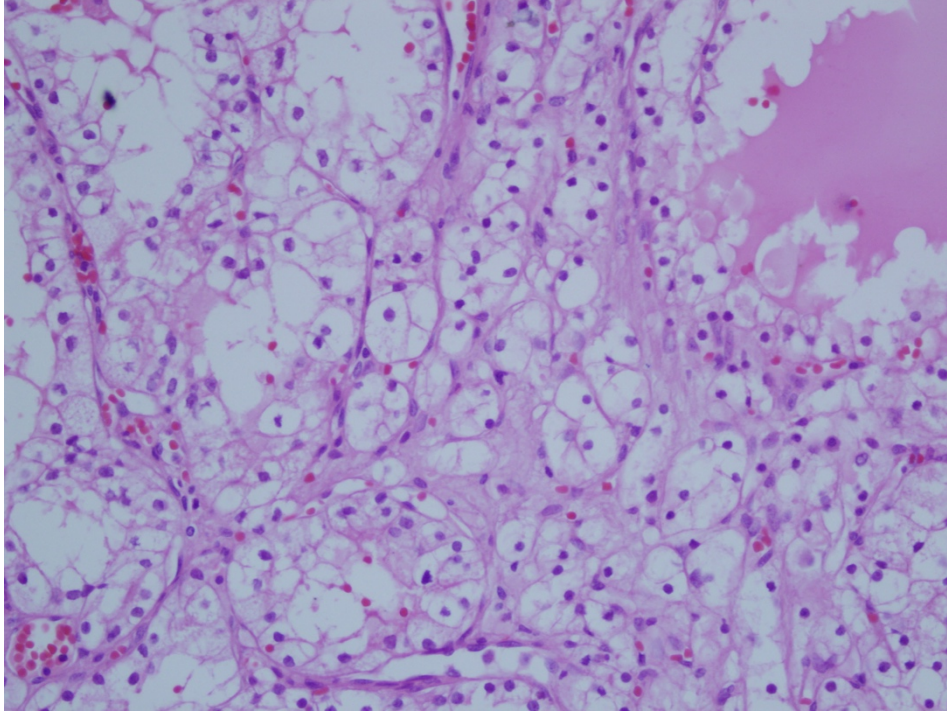
Derece	Tanım
1	Nükleol görünür değil ya da x400 büyütme alanında bazofilik olarak görülebilir nitelikte
2	Nükleol belirgin, eozinofilik, x400 büyütme alanında görülebilir ancak x100 büyütme alanında belirgin değil
3	Nükleol belirgin, eozinofilik ve x100 büyütme alanında görülebilir nitelikte
4	Nükleusta pleomorfizm, tümör dev hücreleri, rabdoid ve/veya sarkomatoid değişiklikler

Bu sistemde derece 1-3; nükleol belirginliği ve derece 4 ise nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri, rabdoid ve/veya sarkomatoid hücre varlığı ile değerlendirilmektedir(Şekil 2.8, Şekil 2.9, Şekil 2.10 ve Şekil 2.11).

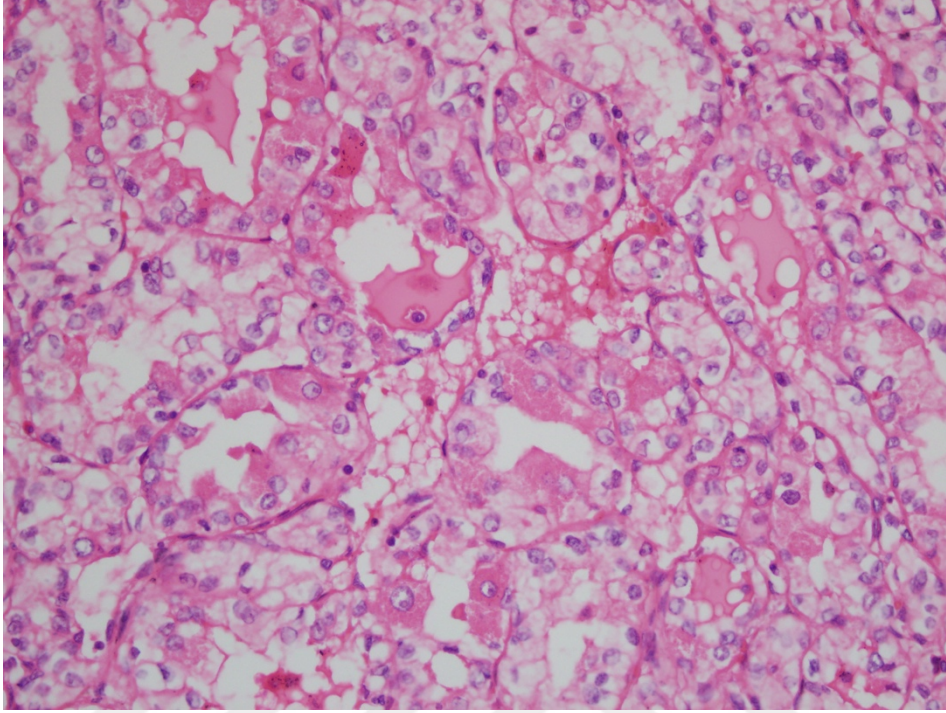
Bu derecelendirme sistemi şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK için prognostik bir belirteç olmakla birlikte diğer RHK alt tipleri için henüz doğrulanmamıştır[25]



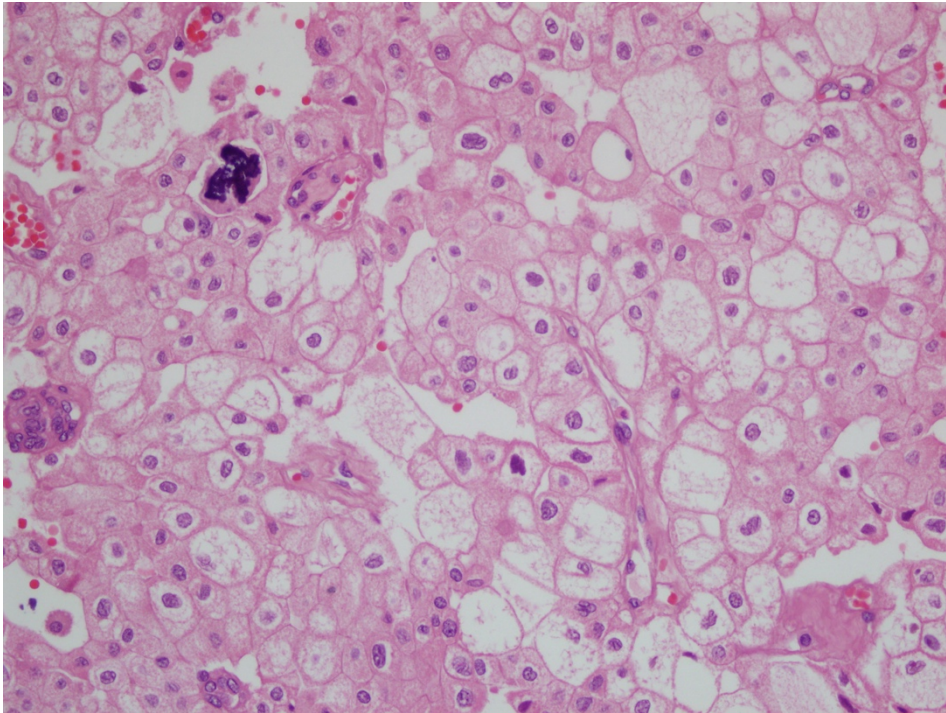
Şekil 2.8. Şeffaf hücreli RHK, WHO/ISUP nükleer derece 1 (H&E x 400)



Şekil 2.9 Şeffaf hücreli RHK, WHO/ISUP nükleer derece 2 (H&E x 400)



Şekil 2.10 Şeffaf hücreli RHK, WHO/ISUP nükleer derece 3 (H&E x 400)



Şekil 2.11 Kromofob hücreli RHK, WHO/ISUP nükleer derece 4 (H&E x 400)

2.9 Renal Hücreli Karsinom Evrelemesi

Böbrekte sınırlı tümörler için 2010 evreleme sisteminde tümör boyutuna göre iki kategori bulunuyordu (pT1a/1b ve pT2a/2b). Ayrıca bölgesel yayılım (pT3) periferik perinefrik yağ doku ve renal sinüzoidal yağ doku invazyonu ve renal ven invazyonu (pT3a), diyafram altındaki vena cava tutulumu (pT3b) ve diyafram üzerindeki vena cava tutulumu (pT3c) olarak evrenmektedir. Uzak organ metastazı (pT4) adrenal glanda direkt invazyon ve gerato fasyası tutulumunu içermektedir[3, 25]. 2016 WHO sınıflamasında halen bu sistem kullanılmaktadır.

2.10 Prognostik Faktörler

RHK olgularında prognoz hasta ile ilişkili faktörler, tümör tipi ve patolojik evre ile doğrudan koreledir. Aynı tümör evresine sahip tümörler arasındaki prognostik belirteç olarak tümör derecesi, tümör nekrozu varlığı, sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon değerlendirilmektedir. Şeffaf hücreli RHK olgularında prognostik faktör olarak immünohistokimyasal ve moleküler belirteçler keşfedilmiş ancak klinikte rutin kullanım alanı henüz bulamamıştır[3].

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon görülmesi RHK olgularında kötü prognozla ilişkilidir. Sarkomatoid değişiklikler gösteren RHK olgularının 5 yıllık sağ kalım oranı %15-22 arasındadır ve rabdoid morfoloji gösteren olgularda ortalama yaşam süresi 8-31 ay arasındadır[3].

RHK olgularında WHO/ ISUP derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmiştir (Tablo2). Bu sistemde derece 1-3; nükleol belirginliği ve derece 4 ise nükleer plemorfizm, tümör dev hücreleri, rabdoid ve/ veya sarkomatoid hücre varlığı ile değerlendirilmektedir. Bu derecelendirme sistemi şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK için prognostik bir belirteç olmakla birlikte diğer RHK alt tipleri için henüz doğrulanmamıştır[25].

Olgularda %10'un üzerinde tümör nekrozu görülmesi kötü prognozla ilişkilidir. TNM evrelemesinde evre 1 ve evre 2 tümörlerde tümör hacminin %20'sinde tümör nekrozu

görülmesi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir[26].

2.11 Hipoksi İndükleyici Faktör-1 α (HIF-1 α) ve Hipoksi İndükleyici Faktör-2 α (HIF-2 α)

HIF izoformları(HIF-1 α , HIF-2 α ve HIF-3 α) hipoksik strese hücrel adaptasyonu gösteren belirteçlerdir. HIF izoformları hedef genleri aktive ederek damar yapılanması ve fonksiyonlarında değişiklikler üzerinde etki ederler.

HIF-1 α bir heterodimerik transkripsiyon faktörü olup α ve beta olmak üzere iki subuniteye sahiptir. Bu iki subunitenin kendi transkripsiyonunu regüle edebilen bHLH-PAS protein ailesi üyesidir[27].

HIF-2 α , HIF-3 α 'nın aksine, %48 oranında HIF-1 α ile aminoasit uyumu göstermekte ve HIF-1beta ile dimerize olabilmektedir. Ancak bu yüksek benzerlik oranına rağmen HIF-1 α ve HIF-2 α farklı dokularda üretilmekte ve farklı fonksiyonlara sahiptir. HIF-1 α periferik lenfositler haricinde tüm vücutta görülebilirken HIF-2 α yalnızca akciğer, kalp, plasenta ve böbrek gibi dolaşımın aktif olduğu bölgelerde görülebilmektedir[27]. HIF-2 α proliferasyon ve anjiogenez üzerinde daha baskın etki gösterirken HIF-1 α glikolitik yolağın ana düzenleyicisidir. Ayrıca HIF-1 α lokus kaybı, FIH aktivitesinin HIF-2 α 'dan ziyade HIF-1 α üzerinde daha etkili olması, HAF'ın HIF-1 α üzerinde etkisi, heat-shock protein 70'in HIF-1 α 'ya bağlanması, c-myc ve p53 genleri üzerinde resiprokal etkiye sahip olmaları HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın diğer fonksiyonel farklarıdır.

Normoksi durumunda pVHL hücrel proteozom aracılığı ile HIF izoformlarını yıkıma uğratar. Hipoksi durumunda HIF hedef genlerinin aktivasyonu izlenir. VHL'nin inaktive olduğu durumlarda ise normoksi olsa dahi pVHL fonksiyonunu gerçekleştiremez; HIF izoformlarında stabilizasyon ve HIF hedef genlerinde aktivasyon, buna bağlı anjiogenez, glikoz metabolizmasında bozulma, proliferasyon gibi etkiler görülür[28].

Çalışmalarda HIF izoformlarında ve buna bağlı hedef genlerde izlenen aktivasyonun özellikle şeffah hücreli RHK gelişiminde kritik role sahip olduğu gösterilmiştir. RHK

olgularında HIF-1 α nükleer ekspresyonu kötü prognoz ile, HIF-2 α ekspresyonu ise kötü prognoz, proliferasyon ve tümör metastazı ile ilişkilendirilmiştir[27].

2.12 Hipoksi İlişkili Faktör (HAF)

Hipoksi İlişkili Faktör (HAF) diğer bilinen ismi ile SART1(skuamöz cell carcinoma antigen recognised by T-cells) öncelikle proliferasyon yapan hücrelerde tespit edilmiş bir nükleer proteindir. HAF snRNP(küçük nükleer ribonükleoprotein) kompleksidir. DNA'ya bağlandığında EPO ve VEGF aktivitesinde artışa neden olmaktadır[29].

HAF, oksijen durumundan bağımsız olarak HIF-1 α 'yı yıkıma uğratar. Yapılan in-vivo çalışmalarda HAF overekspresyonu durumunda, VHL durumu ve oksijen durumundan bağımsız olarak, HIF-1 α seviyelerinde azalma izlenmiştir. Ancak HAF seviyeleri ile HIF-2 α seviyeleri arasında ilişki gözlenmemiştir[30].

HAF tüm proliferasyon yapabilen tümöral ve labil hücrelerde üretilmektedir. Çalışmalarda in-vitro modellerde hücre proliferasyonu üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak in-vivo xenograft modellerde tümör büyümesinde inhibisyon yaptığı saptanmıştır. Çalışmalarda saptanan bu durum tümör supresör etkisini gösterdiği yönünde yorumlanmış ancak bu durum bazı tümörlerde saptanan yüksek HAF seviyelerini açıklamamaktadır[31, 32].

Aynı şekilde HIF-1 α tümörögenizde suçlanırken ortamda HIF-2 α varlığında HIF-1 α 'nın tümör supresör etki gösterdiği izlenmiştir[32]. Ayrıca nöroblastom hücre kültürlerinde HAF'ın HIF-1 α 'dan HIF-2 α 'ya dönüşümünde rol aldığı ancak RHK olgularında bu etkinin izlenmediği yönünde çalışmalar mevcuttur[30, 33]. Bu nedenle HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF'ın tümör gelişimi üzerindeki etkisi için hala aydınlatılmayı bekleyen noktalar söz konusudur.

2.13 Renal Hücreli Karsinomlarda Tedavi

Renal hücreli karsinomlarda tedavi tümör büyüklüğü ve tutulan yapılara bağlı olarak parsiyel ya da total nefrektomidir. Olgularda metastaz varlığı sıktır.

Ancak metastaz varlığı ya da ileri evre hastalıkta anti-tümöral tedavi seçenekleri devreye

girmektedir. RHK'lar kemorezistan ve radyorezistan tümörlerdir.

VHL-HIF-VEGF yolağı için trozin kinaz inhibitörlerinden sorafenib, sunitinib ve axitinib gibi ajanlar, mTOR inhibitörü olan temsirolimus, evorilimus ve monoklonal anti-VEGF antikoru bevacizumab kullanılmaktadır. Bu kemoterapödik ajanlar hastalısız sağı kalımı uzatmaktadır. Ayrıca HIF-1beta'yı stabilize ederek HIF-1 α ve HIF-2 α 'yı inhibe eden acriflavine üzerinde çalışmaları devam etmektedir.

Yeni moleküler çalışmaları ile anti-tümöral tedavilerin geliştirilmesinde önem taşımakta ve umut vermektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Retrospektif kohort olarak planlanan bu araştırmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi / Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde 2006-2014 yılları arasında parsiyel/ total nefrektomi spesmenlerinde RHK tanısı alan olguların bölümün patoloji rapor veri tabanından taraması yapıldı. Veri tabanından elde edilen 300 olguya ait H&E kesitler yeniden incelendi. H&E kesitlerine ve bloklarına ulaşılamayan, yeterli tümör dokusu içermeyen yaklaşık 50 vaka çalışma dışında bırakıldı. çalışmaya dahil edilebilecek 252 olgu saptandı. TMA bloklarından dokuların dökülmesi nedeniyle 13 olgu değerlendirilememiş olup sonuçta çalışmamızda 239 olgu incelendi.

Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakóltesi / Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.06.2015 tarih ve 126 sayılı kararı ile etik kurulu onayı alındı. Bu çalışma için gerekli maddi destek Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri(BAP) birimi tarafından sağlandı.

3.2 Hematoksilen-Eozin (H&E) Kesitlerin Değerlendirilmesi

Arşivden çıkarılan 300 olguya ait H&E kesitler yeniden incelendi. Tümör dokularına ait ISUP nükleer derecelendirme ve subtipleme yenilendi. H&E kesitlerine ve bloklarına ulaşılamayan, yeterli tümör dokusu içermeyen yaklaşık 50 vaka çalışma dışında bırakıldı. çalışmaya dahil edilebilecek 252 olgu saptandı. TMA bloklarından dokuların dökülmesi nedeniyle 13 olgu değerlendirilememiş olup sonuçta çalışmamıza 239 olgu dahil edilmiştir.

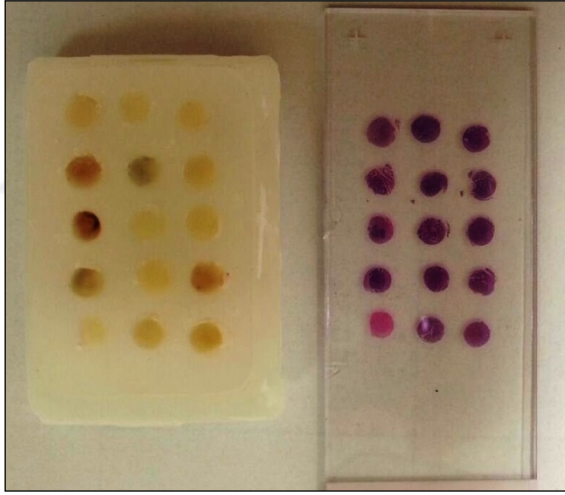
Tümör histolojik subtipi ve ISUP nükleer derecesi,tümör boyutu, sarkomatöz diferansiyasyon varlığı, tümör nekrozu varlığı, cerrahi sınırların durumu, lenfovasküler invazyon, major ven infiltrasyonu, adrenal gland tutulumu, tümörün makroskopik yerleşimi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, pelvikaliksiyer sistem infiltrasyonu, gerota fasyası tutulumu, üreter tutulumu, perinefrik yağ dokuya infiltrasyonu, metastaz, sağ kalım parametreleri kaydedildi.

Aynı taraf adrenal gland tutulumu adrenal invazyon olarak değerlendirilirken karşı taraf adrenal gland tutulumu metastaz olarak kabul edilmiştir.

3.3 Parafin Blokların Hazırlanması:

Olgulara ait tümörü temsil eden bir parafin blok seçildi. Seçilen tümör örneğinin mümkün olduğu kadar nekroz içermeyen, canlı tümör alanları içeren, fiksasyonu ve doku takibi iyi olmasına dikkat edildi.

İmmünohistokimya için uygulama yapılacak iki ayrı alan lam ve parafin blok üzerinde belirlenerek işaret kalemi ile çizildi. "Tissue microarray" cihazı (TMA) ile her olgudan iki kor olacak şekilde örnekleme yapıldı ve özel base moundlarda hazırlanan parafin bloklara yerleştirildi. Her birinde en fazla 7 tümör olgusunun yer aldığı 36 adet parafin blok hazırlandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Hazırlanan TMA bloğu ve elde edilen H&E boyalı kesit.

3.4 İmmünohistokimyasal Çalışma Prosedürü

Tüm olgulara 1/100 dilüsyon oranında HIF-2 α (Genetex- ep190b klonu) ve HAF (Genetex) antikoruna Avidin- Biotin- Peroksidaz yöntemi kullanılarak uygulandı. TMA ile hazırlanan formalin fikse parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı lamlara 3-4 μ kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler, 37-40 $^{\circ}$ C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra 65 $^{\circ}$ C'lik etüvde 45 dakika bekletilerek parafinin erimesi sağlandı. Daha sonra 20 dakika ksilolde

tutularak deparafinize edildi. Alkolde dehidrate ve distile suda hidrate edildi.

Manuel olarak çalışılan HIF-2 α ve HAF antikoru için antijen geri kazanımı işlemi yapıldı. 90 ml distile suya 10 ml sitrat buffer solüsyonundan eklenerek dilüe edildi. Sitrat solüsyonu ısıtıcıda 60 dakika kaynatıldı. Dışarda oda sıcaklığına gelene kadar 20 dakika bekletildi. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi. Dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 10 dakika 37°C etüvde metanolde hazırlanmış %3'lük H₂O₂ uygulaması yapıldı. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi. Lamlar pH 7,4 olarak hazırlanmış Fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için lamlardaki kesitlerin etrafı sınırlayıcı kalem ile çizildi. Herbir lama Large Volume Ultra V Blok damlatıldı ve 7 dakika bekletildi. Sonra solüsyon lamlar üzerinden uzaklaştırıldı. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara HIF-2 α ve HAF için oda sıcaklığında, ancak nemli ortamda 50 dakika inkübasyon yapıldı. Lamlar üzerindeki antikoru distile su ile uzaklaştırılıp PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi.

HIF-1 α (Novus-H1alpha67) antikoru için TMA ile hazırlanan formalin fikse parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı lamlara 4-5 μ kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler, 70 °C'lik etüvde 20-30 dakika bekletilerek parafinin erimesi sağlandı. Ventana Bench Mark GX immünohistokimya cihazında deparafinizasyon yapıldı. Sitrat solüsyonu ile antijen retrieval işlemi sonrası HIF-1 α antikoru manuel olarak uygulanarak bir gece inkübasyona bırakıldı. Sabah Ventana Amplification Kit ile zenginleştirme işlemi yapıldı. Ardından BMK Ultraview DAB parafin kit'i kullanılarak boyama yapıldı.

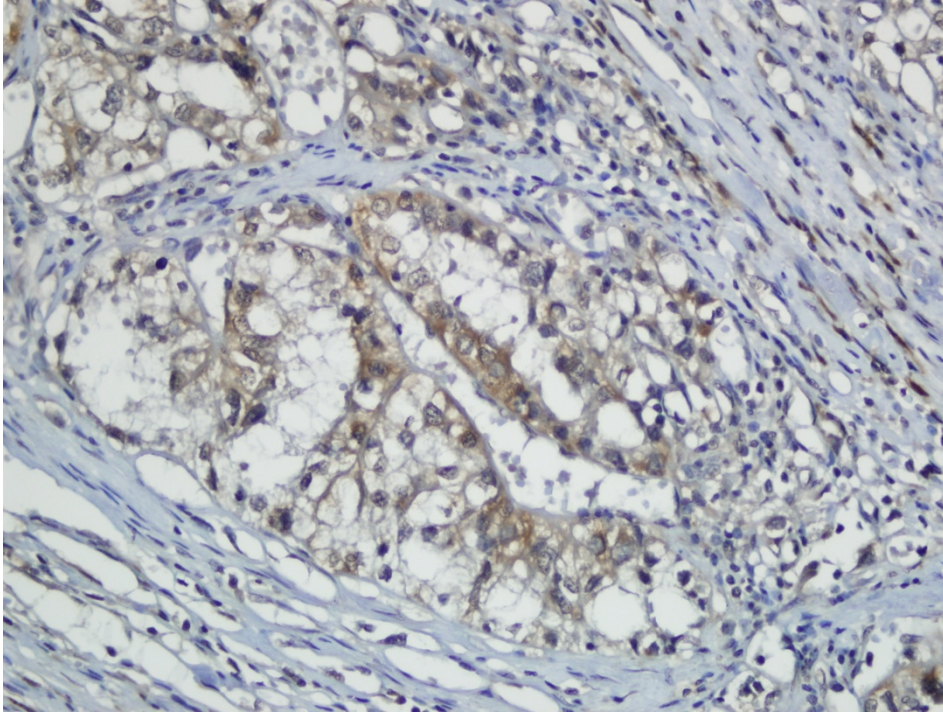
3.5 İmmünohistokimyasal Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

TMA ile hazırlanan parafin bloklardan elde edilen kesitlere ve olgulara ait parafin bloklardan elde edilen tam yüzey kesitlere HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF antikoru uygulandı ve ekspresyon varlığı ışık mikroskopunda değerlendirildi. HIF-1 α antikoru için sitoplazmik ve nükleer boyanma varlığı ayrı ayrı değerlendirildi. HIF-2 α ve HAF antikoru için ise yalnızca sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Kontrol dokusu olarak HIF-1 α antikoru için

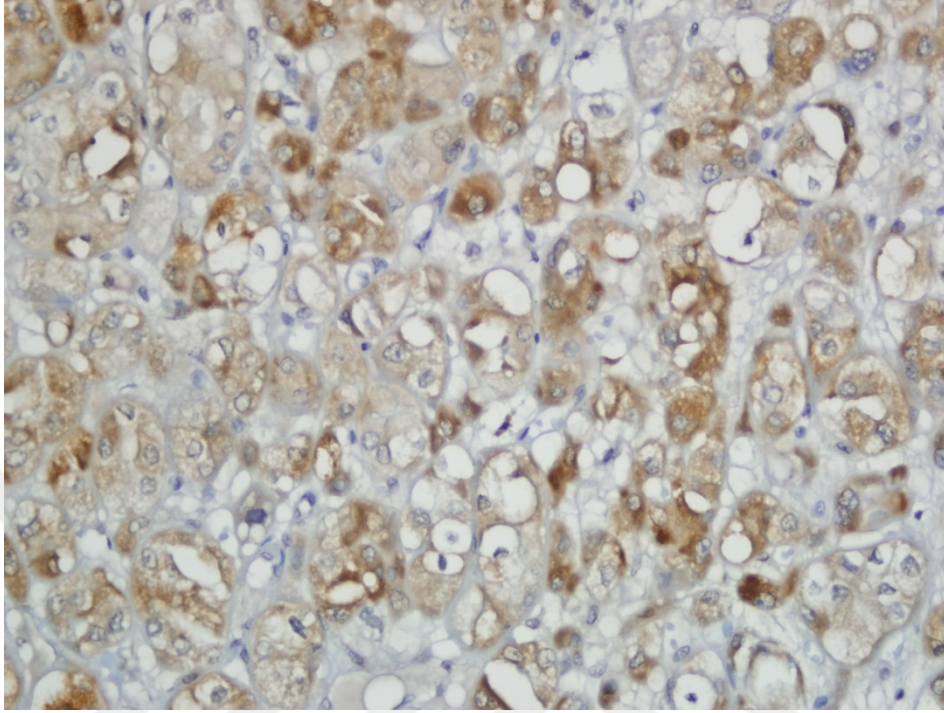
meme karsinomu, HIF-2 α için plasenta, ve HAF için non-tümöral böbrek dokuları kullanıldı.

Olgular boyanma şiddeti ve boyanmanın yaygınlığı açısından ayrı ayrı değerlendirildi. tümör hücrelerinde boyanma şiddeti 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (kuvvetli) olarak derecelendirildi. Boyanma yaygınlığı ise 0 (%0-9), 1 (%10-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75) ve 4 (%76-100) olmak üzere 5 dereceli skorlama sistemi ile değerlendirildi. Boyanma şiddeti ve yaygınlığının skorları çarpılarak sonuç skor elde edildi.

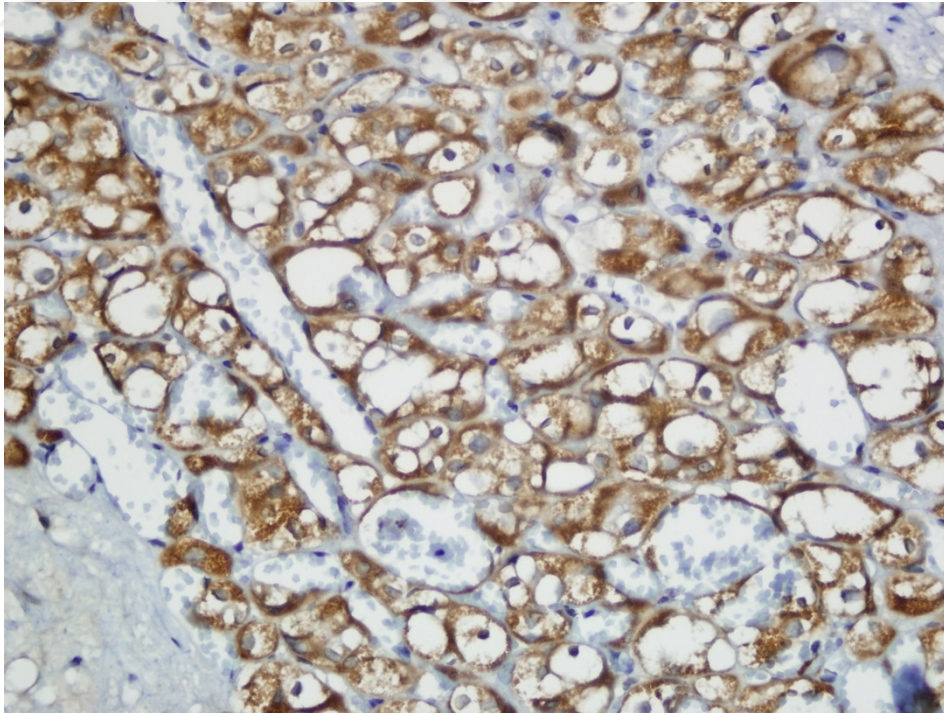
Sonuç skor değerleri 0-1 negatif, 2-3 zayıf pozitif, 4-8 orta şiddette pozitif ve 9-12 kuvvetli pozitif olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmelerde negatif, zayıf pozitif ve orta-kuvvetli pozitif boyanma gösteren olgularda boyanma yaygınlık ve yoğunlukları klinik ve histopatolojik veriler ile karşılaştırıldı (Şekil 3.2- Şekil 3.13) .



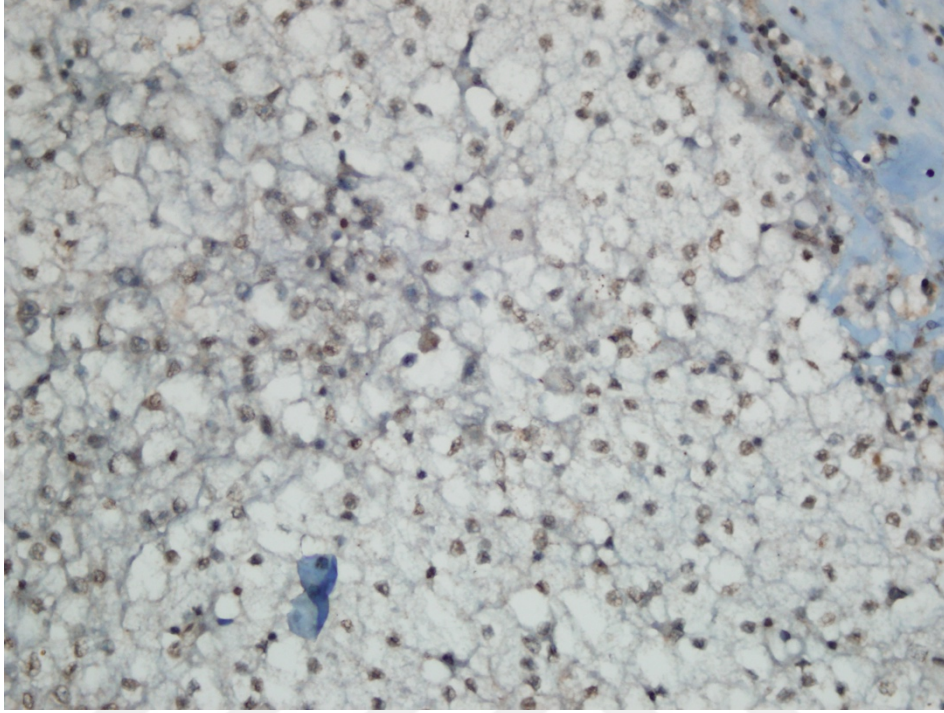
Şekil 3.2. Şeffaf hücreli RHK, HAF ekspresyonu, 1+ (x200)



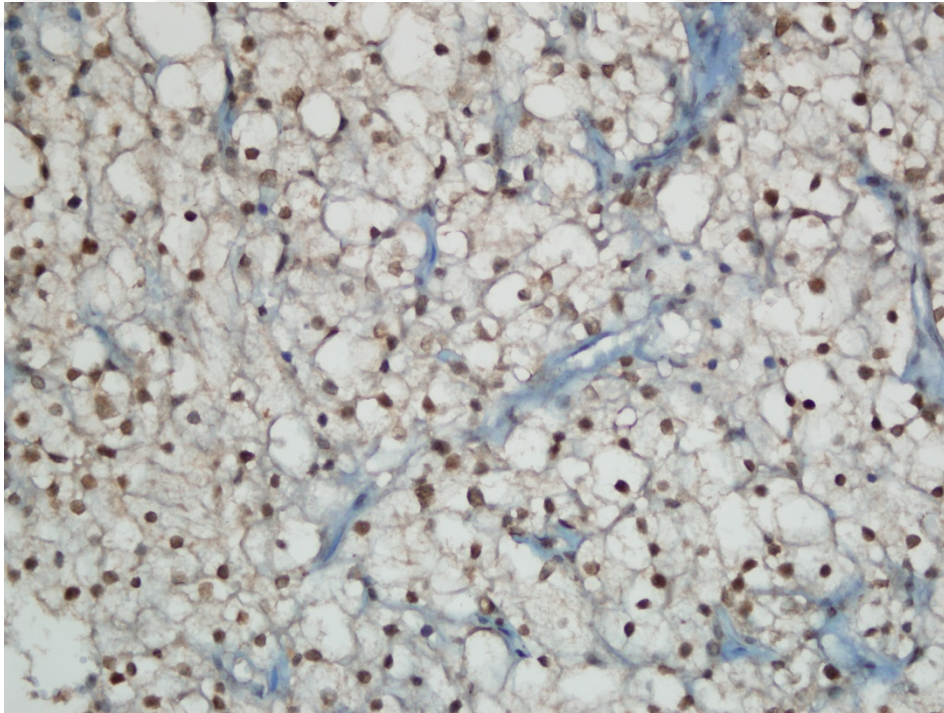
Şekil 3.3. Kromofob hücreli RHK, HAF ekspresyonu, 2+ (x400)



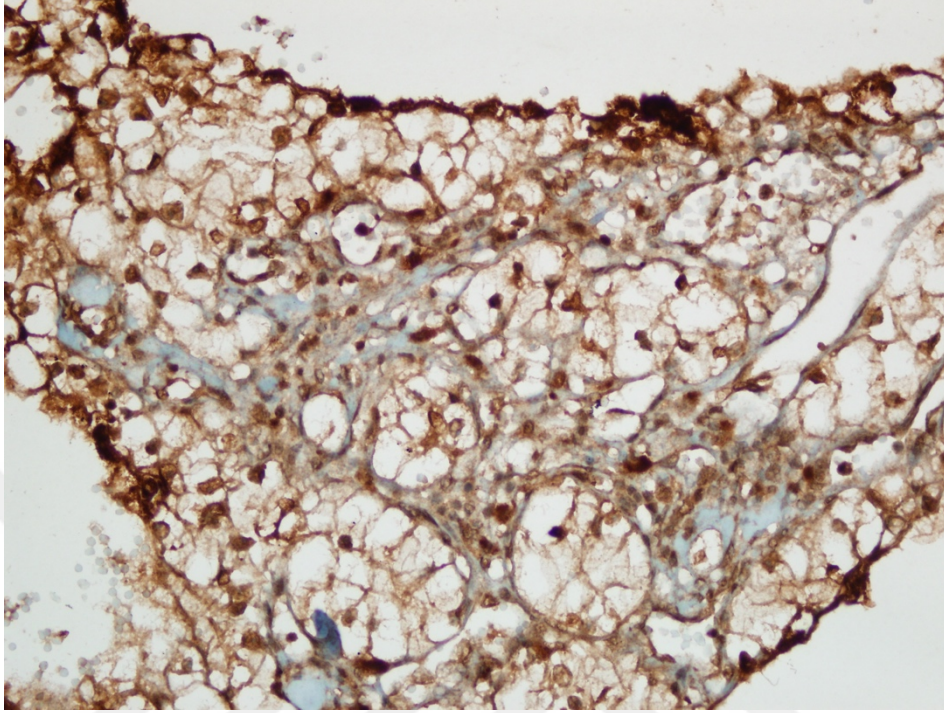
Şekil 3.4. Koromofob hücreli RHK, HAF ekspresyonu, 3+ (x400)



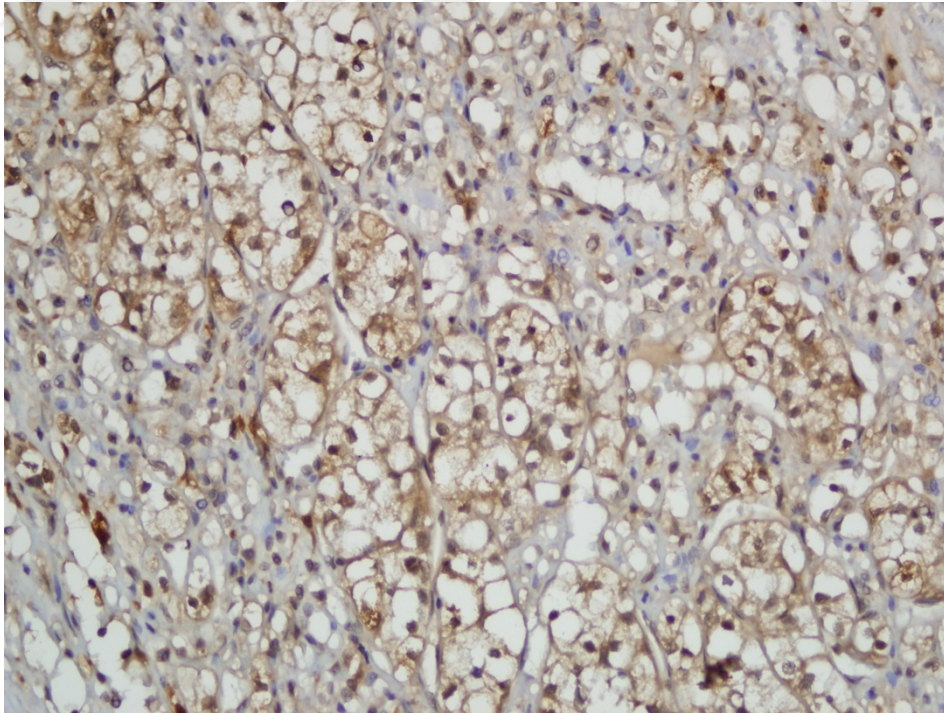
Şekil 3.5. Şeffaf hücreli RHK, HIF-1 α nükleer ekspresyonu, 1+ (x400)



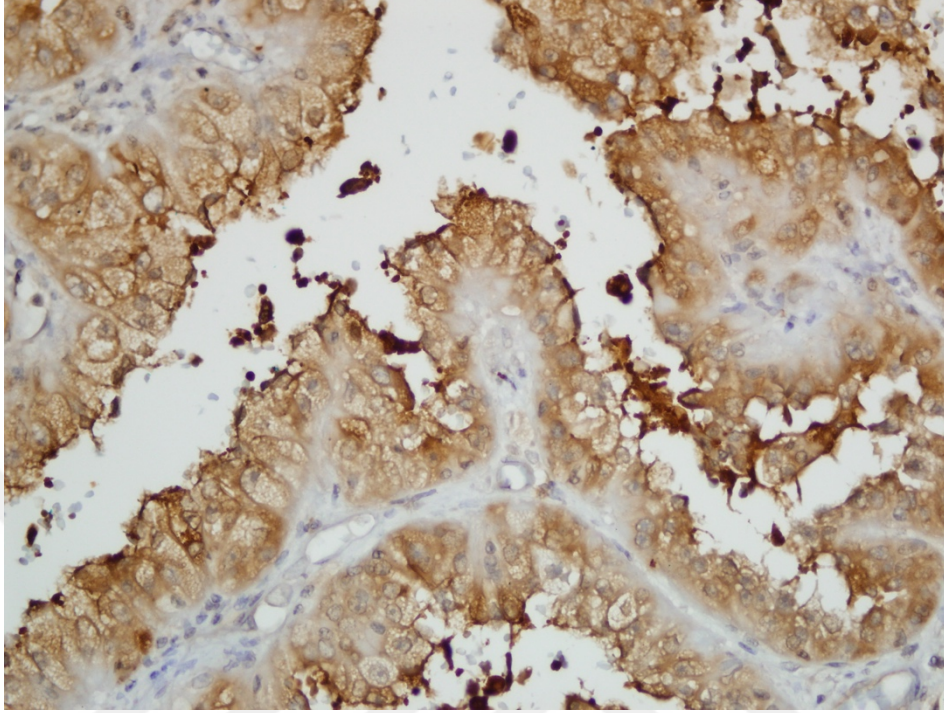
Şekil 3.6. Şeffaf hücreli RHK, HIF-1 α nükleer ekspresyonu, 2+ (x400)



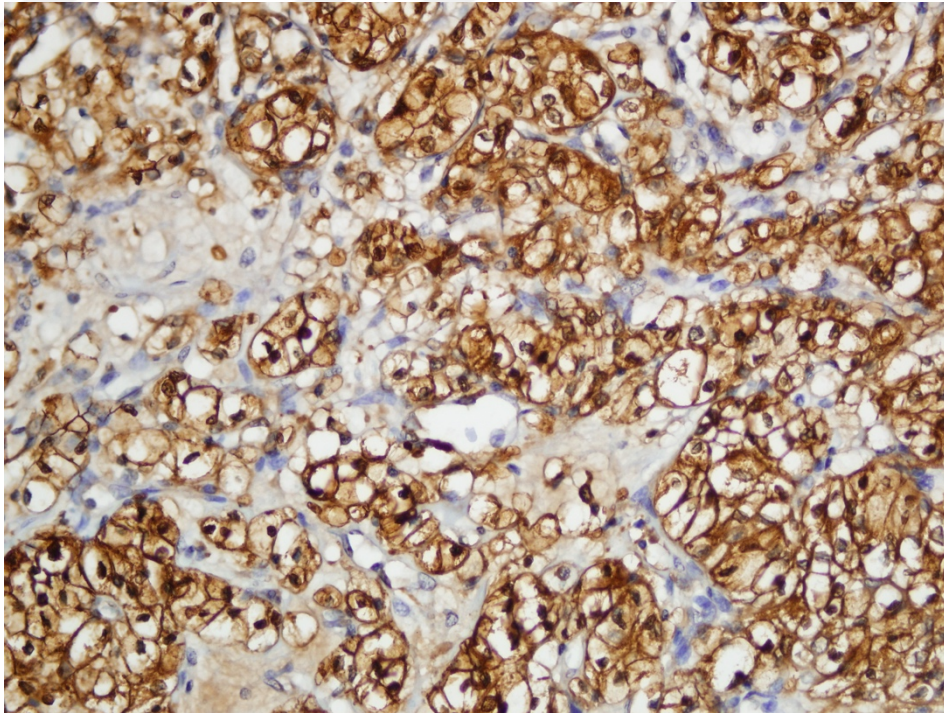
Şekil 3.7. Şeffaf hücreli RHK, HIF-1 α nükleer ekspresyonu, 3+ (x400)



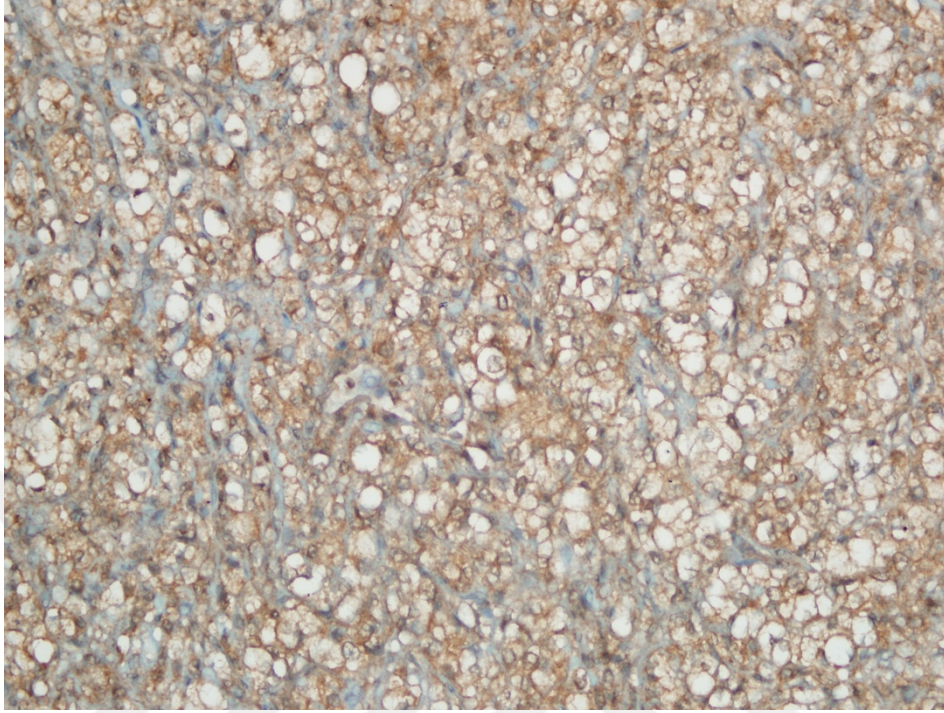
Şekil 3.8. Şeffaf hücreli RHK, HIF-2 α ekspresyonu, 1+ (x400)



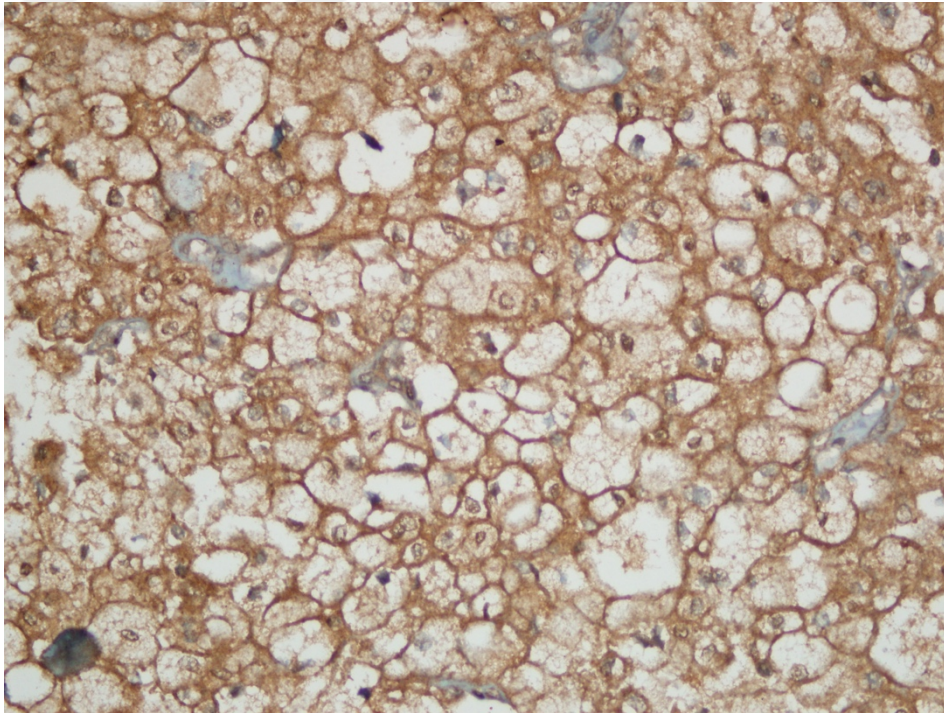
Şekil 3.9. Papiller RHK, HIF-2 α ekspresyonu, 2+ (x400)



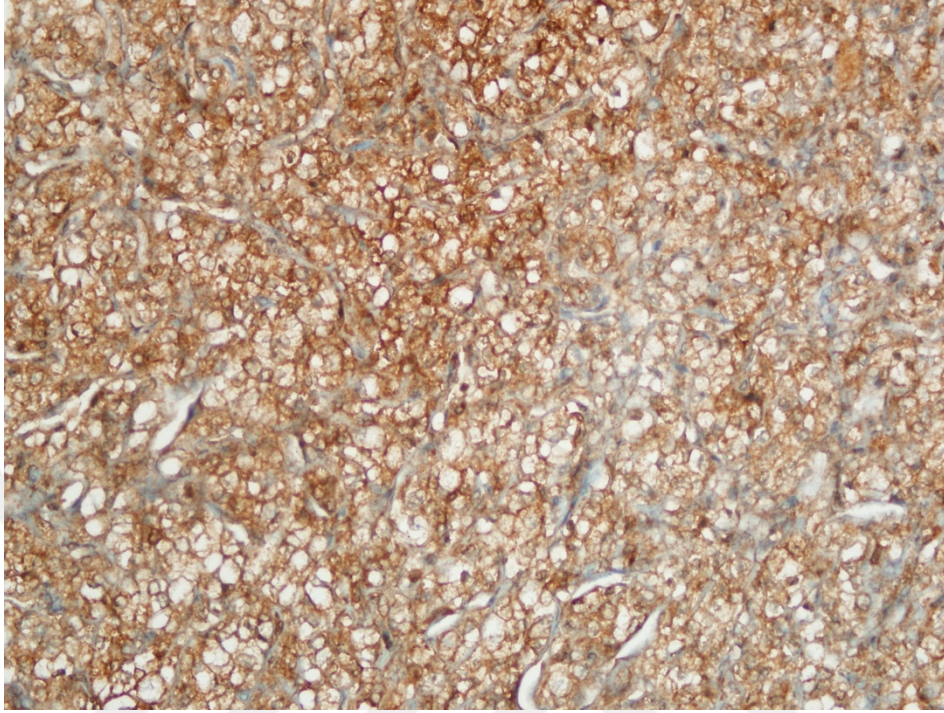
Şekil 3.10. Şeffaf hücreli RHK, HIF-2 α ekspresyonu, 3+ (x400)



Şekil 3.11. Şeffaf hücreli RHK, HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonu, 1+ (x200)



Şekil 3.12. Kromofob hücreli RHK, HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonu, 2+ (x400)



Şekil 3.13. Şeffaf hücreli RHK, HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonu, 3+ (x200)

3.6 İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca (minimum; maksimum) verildi ve ek bilgi olarak ortalama±standart sapma değerleri belirtildi. Kategorik değişkenlerde dağılımı göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde (%) verildi.

Belirtilen değişkenlerin HIF-1 α sitoplazmik ve nükleer, HIF-2 α , HAF sitoplazmik skorları sınıflarında dağılımı Pearson ki kare testi ile incelendi. Gruplarda boyut değişkeninin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

HIF-2 α , HAF ve HIF-1 α skorları arasındaki ilişki Spearman rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlı ilişki belirlenmesi durumunda, korelasyon katsayısı 0.00 – 0.19 aralığında ise “ilişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki”, 0.20 – 0.39 aralığında ise “zayıf (düşük) ilişki”, 0.40 – 0.69 aralığında ise “orta düzeyde ilişki”, 0.70 – 0.89 aralığında ise “kuvvetli (yüksek) ilişki” ve 0.90 – 1.0 aralığında ise “çok kuvvetli ilişki” şeklinde yorumlandı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Olgulara ait TMA bloklardan elde edilen kesitlere uygulanan immünohistokimyasal çalışma sonucunda elde edilen HIF-2 α , HAF, HIF-1 α sitoplazmik ve HIF-1 α nükleer skor değerleri 0-1: Negatif, 2-3: Hafif, 4-8: Orta ve 9-12: Kuvvetli olarak sınıflandırıldı. Kuvvetli grubunda az sayıda birey yer aldığından orta ve kuvvetli birleştirildi. Her bir skor için belirtilen sınıflarda dağılım Tablo 3.1' de verilmiştir.

Ayrıca olgulara ait sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1: HIF-2 α , HAF, HIF-1 α sitoplazmik ve HIF-1 α nükleer skorları sınıflarında dağılım

Değişkenler	Negatif (0 – 1) n (%)	Hafif (2 – 3) n (%)	Orta + Kuvvetli (4 – 12) n (%)
	HIF-2 α	37 (15.5)	56 (23.4)
HAF	99 (41.4)	88 (36.8)	52 (21.8)
HIF-1 α sitoplazmik	179 (74.9)	28 (11.7)	32 (13.4)
HIF-1 α nükleer	155 (64.9)	42 (17.6)	42 (17.6)

4 BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Çalışmada yer alan 239 olgunun %68.6'sı (n= 164) erkek, %31.3'ü (n= 75) kadındır. Olgulara ait yaş ortancası 60.0 (min= 27; maks= 87) yıl, yaş ortalaması 58.5± 11.7 yıldır.

Olguların 146 (%61)'sı şeffaf hücreli, 27(%11.3)'si kromofob hücreli, 48(%20.1)'i papiller RHK ve olguların 18 (%7.5)'i diğer alt tiplere aittir. Olguların 24'ü ISUP nükleer derece 1, 88'i nükleer derece 2, 81'i nükleer derece 3 ve 46'sı nükleer derece 4'tür. Olgulara ait demografik bilgiler tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Olgulara ait demografik veriler

	var	yok	kayıp veri
Sarkomatoid komponent	12	227	
Tümör nekrozu	93	146	
Böbrekte sınırlı	197	42	
Renal sinüs infiltrasyonu	39	200	
Gerota fasyası tutulumu	5	233	1
Major ven infiltrasyonu	16	223	
Pelvikaliksiyer sistem infiltrasyonu	22	217	
Adrenal gland metastazı	2	237	
Cerrahi sınır tutulumu	23	216	
Perinefrik yağ doku infiltrasyonu	40	199	
Üreter tutulumu	2	235	2
Metastaz	54	185	
Sağ kalın	196	40	

4.2 HIF-2 α

HIF-2 α ekspresyonu negatif olan grupta tümör boyutu ortancası 4.5 (min= 2.3; maks= 17.0), hafif olan grupta 5.0 (min= 2.0; maks= 18.0) ve Orta + Kuvvetli olan grupta ise 5.5 idi (min= 1.5; maks= 15.0) (Tablo 4.1). HIF-2 α ekspresyon seviyeleri arttıkça tümör boyutunda artış izlendi ancak anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı (p=0,607) (Tablo 4.2).

Adrenal glanda metastaz HIF-2 α negatif ve hafif eksprese olan olgularda saptanmazken orta+kuvvetli eksprese olan olguların %1.4' ünde (n= 2) metastaz mevcuttu. Ancak vaka sayılarında kısıtlılık nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HIF-2 α negatif olanların %13.5 (n= 5)' inde, hafif olanların %19.6 (n= 11)' sında ve orta+kuvvetli olanların %15.8 (n= 23)' inde renal sinüsü infiltrasyon vardır ($\chi^2= 0.701$; p= 0.704).

HIF-2 α ekspresyon seviyeleri ile lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır tutulumu, perinefrik yağ dokuya infiltrasyon varlığı arasında ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: HIF-2 α skor durumu ile prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	HIF-2 α			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
Histolojik tip					
Şeffaf hücreli	21 (14.3)	37 (25.3)	88 (60.3)	6.174	0.404
Kromofob	3 (0.03)	5 (18.5)	19 (70.3)		
Papiler	12 (25)	9 (18.75)	27 (56.25)		
Diğer	1 (5.5)	5 (27.7)	12 (66.6)		
Boyut					
Ortanca	4.5	5.0	5.5	0.998**	0.607
(min; maks)	(2.3; 17.0)	(2.0; 18.0)	(1.5; 15.0)		
Ort \pm ss	5.7 \pm 3.6	6.3 \pm 3.8	6.0 \pm 3.1		
Böbrekte sınırlı					
Aşmış	3 (8.1)	9 (16.1)	30 (20.5)	3.268	0.195
İçinde	34 (91.9)	47 (83.9)	116 (79.5)		

Renal sinüs infiltrasyonu					
Yok	32 (16)	45 (22.5)	123 (61.5)	0.701	0.704
Var	5 (12.8)	11 (28.2)	23 (58.9)		
Gerota fasyası tutulumu					
Yok	36 (97.3)	53 (94.6)	144 (99.3)	*	
Var	1 (2.7)	3 (5.4)	1 (0.7)		
Major ven invazyonu					
Yok	37 (16.5)	53 (23.7)	133 (59.6)	3.956	0.138
Var	0 (0.0)	3 (18.75)	13 (81.25)		
Pelvikaliksiyer sistem invazyonu					
Yok	33 (89.2)	52 (92.9)	132 (90.4)	0.425	0.809
Var	4 (10.8)	4 (7.1)	14 (9.6)		
Adrenal gland invazyonu					
Yok	36 (97.3)	56 (100.0)	142 (97.3)	*	
Var	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (2.7)		
Adrenal glanda metastaz					
Yok	37 (100.0)	56 (100.0)	144 (98.6)	*	
Var	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)		
Metastaz					
Yok	37 (100.0)	55 (98.2)	146 (100.0)	*	
Var	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)		
Sarkomatoid komponent					
Yok	35 (94.6)	51 (91.1)	141 (96.6)	2.585	0.275
Var	2 (5.4)	5 (8.9)	5 (3.4)		
Tümör nekrozu					
Yok	22 (59.5)	30 (53.6)	94 (64.4)	2.039	0.361
Var	15 (40.5)	26 (46.4)	52 (35.6)		

* Gözlelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez. / **Kruskal Wallis testi sonucudur.

Tablo 4.3: HIF-2 α skor durumu ile prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi

1. Değişkenler	HIF- 2 α			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
ISUP nükleer derece					
1	1 (4.1)	8 (33.3)	15 (62.5)	8.166	0.226
2	15 (17)	14 (15.9)	59 (67)		
3	15 (18.5)	23 (28.3)	43 (53)		
4	6 (13.04)	11 (23.9)	29 (63)		
Lenfovasküler invazyon					
Yok	32 (86.5)	49 (87.5)	127 (87.0)	0.021	0.990
Var	5 (13.5)	7 (12.5)	19 (13.0)		
Cerrahi sınır tutulumu					
Yok	34 (91.9)	51 (91.1)	136 (93.2)	0.272	0.873
Var	3 (8.1)	5 (8.9)	10 (6.8)		
Perinefrik yağ doku infiltrasyonu					
Yok	33 (89.2)	47 (83.9)	118 (81.4)	1.314	0.518
Var	4 (10.8)	9 (16.1)	27 (18.6)		
Üreter tutulumu					
Yok	36 (97.3)	54 (98.2)	145 (100.0)	*	
Var	1 (2.7)	1 (1.8)	0 (0.0)		
Renal ven invazyonu					
Yok	36 (100.0)	53 (96.4)	136 (93.2)	3.122	0.210
Var	0 (0.0)	2 (3.6)	10 (6.8)		

* Gözelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez.

4.3 HAF

HAF ekspresyon durumu ile histolojik tip arasında anlamlı derecede ilişki olduğu saptandı (p= 0.002). Orta+kuvvetli olanların şeffaf hücreli (%42.3) olma oranı, negatif (% 71.7) olanların şeffaf hücreli olma oranından anlamlı düzeyde düşüktü. HAF ekspresyonu orta+kuvvetli olanlarda kromofob tip (%25.0) hafif (%5.7) ve negatif (% 9.1) olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4.4).

Çalışmamızda yüksek nükleer derece gösteren olgularda HAF ekspresyonu daha fazla idi. ISUP nükleer derece 2 olguların çoğu(%51.1) negatif iken derece 4 olguların çoğu(%76) hafif ya da orta+kuvvetli şiddette HAF ekspresyonu gösteriyordu. ISUP nükleer derece 2 olan olgularda HAF ekspresyonu negatif olan olgu sayısı, orta-kuvvetli eksprese olanlara göre anlamlı olarak yüksekti . ($\chi^2= 18.213$; $p=0.006$). ISUP nükleer derece 4 olguların çoğu (%76) hafif ya da orta+kuvvetli HAF ekspresyonu gösterdiği gibi, orta kuvvetli eksprese olan olgu sayısı (%39,1) negatif olanlara göre (%23,9) anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.5).

Renal sinüs infiltrasyonu , major ven invazyonu , pelvikaliksiyer sistem invazyonu, metastaz ve tümör nekrozu varlığı ile HAF ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Ancak HAF negatif olanların %17,2'sinde, hafif olanların %22,7'sinde ve orta kuvvetli olanların ise %32,7'sinde metastaz vardı ($\chi^2= 4,697$; $p=0.096$).

Tablo 4.4: HAF ekspresyon seviyeleri ile prognostik belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	HAF			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
Histolojik tip					
Şeffaf hücreli	71 (48.6) ^a	53 (36.3) ^{a, b}	22 (15,1) ^b	21.007	0.002
Kromofob	9 (33.3) ^a	5 (18.5) ^a	13 (48.1) ^b		
Papiller	13 (27,1) ^a	22 (45.8) ^a	13 (27,1) ^a		
Diğer	6 (33.3) ^a	8 (44.4) ^a	4 (22.2) ^a		
Boyut					
Ortanca	5.0	5.0	5.0	0.197**	0.906
(min; maks)	(1.5; 17.5)	(1.7; 17.0)	(1.5; 18.0)		
Ort±ss	6.0±3.2	6.0±3.4	6.2±3.5		
Böbrekte sınırlı					
Aşmış	14 (14.1)	16 (18.2)	12 (23.1)	1.915	0.384
İçinde	85 (85.9)	72 (81.8)	40 (76.9)		
Real sinüs infiltrasyonu					
Yok	85 (85.9)	75 (85.2)	40 (76.9)	2.237	0.327
Var	14 (14.1)	13 (14.8)	12 (23.1)		

Gerota fasyası tutulumu						
Yok	97 (99.0)	86 (97.7)	50 (96.2)	*		
Var	1 (1.0)	2 (2.3)	2 (3.8)			
Major ven invazyonu						
Yok	94 (94.9)	81 (92.0)	48 (92.3)	0.735	0.692	
Var	5 (5.1)	7 (8.0)	4 (7.7)			
Pelvikaliksiyer sistem invazyonu						
Yok	87 (87.9)	83 (94.3)	47 (90.4)	2.325	0.313	
Var	12 (12.1)	5 (5.7)	5 (9.6)			
Aynı taraf adrenal gland invazyonu						
Yok	98 (99.0)	88 (100.0)	48 (92.3)	*		
Var	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (7.7)			
Karşı taraf adrenal glanda metastaz						
Yok	99 (100.0)	87 (98.9)	51 (98.1)	*		
Var	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.9)			
Sarkomatoid komponent						
Yok	95 (96.0)	83 (94.3)	49 (94.2)	*		
Var	4 (4.0)	5 (5.7)	3 (5.8)			
Tümör nekrozu						
Yok	62 (62.6)	54 (61.4)	30 (57.7)	0.354	0.838	
Var	37 (37.4)	34 (38.6)	22 (42.3)			

* Gözelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez. / **Kruskal Wallis testi sonucudur./^{a, b} : Farklı harfler farklılığı göstermektedir.

Tablo 4.5: HAF ekspresyon seviyeleri ile prognostik belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	HAF			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
ISUP nükleer derece					
1	11 (45.8) ^a	10 (41.6) ^a	3 (12.5) ^a	18.213	0.006
2	45 (51.1) ^a	33 (37.5) ^{a,b}	10 (11.3) ^b		
3	32 (39.5) ^a	28 (34.5) ^a	21 (25.9) ^a		
4	11 (23.9) ^a	17 (36.9) ^{a,b}	18 (39.1) ^b		
Lenfovasküler invazyon					
Yok	89 (89.9)	75 (85.2)	44 (84.6)	1.244	0.537
Var	10 (10.1)	13 (14.8)	8 (15.4)		
Cerrahi sınır tutulumu					
Yok	94 (94.9)	78 (88.6)	49 (94.2)	2.963	0.227
Var	5 (5.1)	10 (11.4)	3 (5.8)		
Perinefrik yağ doku infiltrasyonu					
Yok	83 (84.7)	74 (84.1)	41 (78.8)	0.911	0.634
Var	15 (15.3)	14 (15.9)	11 (21.2)		
Üreter tutulumu					
Yok	96 (98.0)	87 (100.0)	52 (100.0)	*	
Var	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Renal ven invazyonu					
Yok	94 (95.9)	81 (93.1)	50 (96.2)	*	
Var	4 (4.1)	6 (6.9)	2 (3.8)		
Metastaz					
Yok	82 (44.3)	68 (36.7)	35 (18.9)	4.697	0.096
Var	17 (31.4)	20 (37.03)	17 (31.4)		

* Gözlelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez. /^{a,b}: Farklı harfler farklılığı göstermektedir.

4.4 HIF-1 α SİTOPLAZMİK

Histolojik tip ile HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulundu(p=0.045). HIF-1 α ekspresyonu kromofob hücreli RHK'larda daha fazla

izlendi. Şeffaf hücreli RHK olgularının %20.6'sı, kromofob hücreli RHK olgularının 40.7'si, papiller RHK olgularının %20.8'si hafif ve orta+kuvvetli sitoplazmik HIF-1 α ekspresyonu gösteriyordu (Tablo 4.5).

Pelvikaliksiyer sisteme infiltrasyon varlığı ile HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($\chi^2= 7.620$; $p= 0.022$). HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonu orta+kuvvetli şiddette izlenen olgularda pelvikaliksiyer sisteme infiltrasyon negatif olgulardan daha yüksekti (sırasıyla %21.9 ve %7.8).

HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon varlığı ile adrenal gland metastazı, adrenal glanda invazyon, böbrekte sınırlılık, renal sinüs infiltrasyonu, sarkomatoid komponent varlığı, ISUP nükleer derece, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır tutulumu, perinefrik yağ doku infiltrasyonu, renal ven invazyonu, major ven invazyonu, tümör nekrozu ve metastaz varlığı arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri ile prognostik belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	HIF-1 α sitoplazmik			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
Histolojik tip					
Şeffaf hücreli	116 (79.5)	16 (11)	14 (9.6)	12.906	0.045
Kromofob	16 (59.2)	4 (14.8)	7 (25.9)		
Papiller	38 (79.2)	4 (8.3)	6 (12.5)		
Diğer	9 (50)	4 (22.2)	5 (27.8)		
Boyut					
Ortanca	5.0	7.0	4.5	2.597**	0.273
(min; maks)	(1.5; 17.5)	(1.7; 15.0)	(2.1; 18.0)		
Ort \pm ss	5.6 \pm 3.1	7.1 \pm 3.8	6.3 \pm 4.0		
Böbrekte sınırlı					
Aşmış	27 (15.1)	6 (21.4)	9 (28.1)	3.513	0.173
İçinde	152 (84.9)	22 (78.6)	23 (71.9)		

Renal sinüs infiltrasyonu							
Yok	152 (84.9)	23 (82.1)	25 (78.1)		0.972	0.615	
Var	27 (15.1)	5 (17.9)	7 (21.9)				
Gerota fasyası tutulumu							
Yok	176 (98.9)	27 (96.4)	30 (93.8)		*		
Var	2 (1.1)	1 (3.6)	2 (6.3)				
Majör ven invazyonu							
Yok	168 (93.9)	27 (96.4)	28 (87.5)		2.250	0.325	
Var	11 (6.1)	1 (3.6)	4 (12.5)				
Pelvikaliksiyer sistem infiltrasyonu							
Yok	165 (76)	27 (12.4)	25 (11.5)		7.620	0.022	
Var	14 (63.6) ^a	1 (4.5) ^{a, b}	7 (31.8) ^b				
Aynı taraf adrenal gland invazyonu							
Yok	176 (98.3)	28 (100.0)	30 (93.8)		*		
Var	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (6.3)				
Karşı taraf adrenal glanda metastaz							
Yok	177 (98.9)	28 (100.0)	32 (100.0)		*		
Var	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Sarkomatoid komponent							
Yok	172 (96.1)	25 (89.3)	30 (93.8)		2.467	0.291	
Var	7 (3.9)	3 (10.7)	2 (6.3)				
Tümör nekrozu							
Yok	111 (62.0)	15 (53.6)	20 (62.5)		0.757	0.685	
Var	68 (38.0)	13 (46.4)	12 (37.5)				
ISUP derece	nükleer	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta Kuvvetli n (%)	+	χ^2	p
1		15 (62.5)	4 (16.6)	5 (20.8)			
2		74 (84)	8 (9)	6 (6.8)		10.133	0.119
3		61 (75.3)	8 (9.8)	12 (14.8)			
4		29 (63)	8 (17.3)	9 (19.5)			
Lenfovasküler invazyon							
Yok	158 (88.3)	23 (82.1)	27 (84.4)		1.035	0.596	
Var	21 (11.7)	5 (17.9)	5 (15.6)				

Cerrahi sınır tutulumu					
Yok	166 (92.7)	25 (89.3)	30 (93.7)	0.501	0.778
Var	13 (7.3)	3 (10.7)	2 (6.3)		
Perinefrik yağ doku infiltrasyonu					
Yok	150 (83.8)	22 (81.5)	26 (81.3)	0.190	0.909
Var	29 (16.2)	5 (18.5)	6 (18.8)		
Üreter tutulumu					
Yok	177 (98.9)	26 (100.0)	32 (100.0)	*	
Var	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Renal ven invazyonu					
Yok	168 (94.4)	26 (96.3)	31 (96.9)	0.468	0.791
Var	10 (5.6)	1 (3.7)	1 (3.1)		
Metastaz					
Yok	140 (78.2)	22 (78.6)	23 (71.9)	0.648	0.723
Var	39 (21.8)	6 (21.4)	9 (28.1)		

* Gözlelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez.

4.5 HIF-1 α NÜKLEER

HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile histolojik tip arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı ($\chi^2 = 24.858$; $p < 0.001$). HIF-1 α nükleer boyanması şeffaf hücreli tipte diğer tiplere göre daha yüksek oranda görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). HIF-1 α nükleer orta+kuvvetli olanların %83.3'ünde ($n = 35$), hafifi olanların %73.8'inde ($n = 31$) ve negatif olanların ise %51.6'sında ($n = 80$) histolojik tip şeffaf hücreli tipteydi (Tblo 4.7).

HIF-1 α nükleer ekspresyon varlığı ile tümör boyutu, böbrekte sınırlılık, renal sinüs infiltrasyonu, sarkomatoid komponent varlığı, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır tutulumu, perinefrik yağ doku infiltrasyonu, renal ven invazyonu, major ven invazyonu, pelvikaliksiyer sistem invazyonu, adrenal gland invazyonu, adrenal glanda metastaz varlığı, tümör nekrozu ve metastaz varlığı arasında fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.7: HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile prognostik belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	HIF-1 α nükleer			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
Histolojik tip					
Şeffaf hücreli	80 (51.6) ^a	31 (73.8) ^b	35 (83.3) ^b	24.858	<0.001
Kromofob	23 (14.8) ^a	4 (9.5) ^{a,b}	0 (0.0) ^b		
Papiler	42 (27.1) ^a	3 (7.1) ^b	3 (7.1) ^b		
Diğer	10 (6.5) ^a	4 (9.6) ^a	4 (9.6) ^a		
Boyut					
Ortanca	5.3	5.3	4.1	4.212**	0.122
(min; maks)	(1.5; 18.0)	(1.5; 17.0)	(1.5; 16.0)		
Ort \pm ss	6.3 \pm 3.5	6.1 \pm 3.3	5.1 \pm 2.7		
Böbrekte sınırlı					
Aşmış	32 (20.6)	4 (9.5)	6 (14.3)	3.202	0.202
İçinde	123 (79.4)	38 (90.5)	36 (85.7)		
Renal sinüs infiltrasyonu					
Yok	126 (81.3)	36 (85.7)	38 (90.5)	2.196	0.334
Var	29 (18.7)	6 (14.3)	4 (9.5)		
Gerota fasyası tutulumu					
Yok	149 (96.8)	42 (100.0)	42 (100.0)	*	
Var	5 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Major ven invazyonu					
Yok	144 (92.9)	39 (92.9)	40 (95.2)	0.305	0.859
Var	11 (7.1)	3 (7.1)	2 (4.8)		
Pelvikaliksiyer sistem invazyonu					
Yok	138 (89.0)	39 (92.9)	40 (95.2)	1.782	0.410
Var	17 (11.0)	3 (7.1)	2 (4.8)		
Adrenal gland invazyonu					
Yok	151 (97.4)	42 (100.0)	41 (97.6)	*	
Var	4 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)		

Adrenal glanda metastaz					
Yok	153 (98.7)	42 (100.0)	42 (100.0)	*	
Var	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Metastaz					
Yok	154 (99.4)	42 (100.0)	42 (100.0)	*	
Var	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Sarkomatoid komponent					
Yok	146 (94.2)	40 (95.2)	41 (97.6)	0.820	0.664
Var	9 (5.8)	2 (4.8)	1 (2.4)		
Tümör nekrozu					
Yok	90 (58.1)	31 (73.8)	25 (59.5)	3.499	0.174
Var	65 (41.9)	11 (26.2)	17 (40.5)		

* Gözelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez. / **Kruskal Wallis testi sonucudur. /^{a,b}: Farklı harfler farklılığı göstermektedir.

HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile ISUP nükleer derecesi arasında ilişki saptanmıştır ($\chi^2= 16.657$; $p= 0.011$)(Tablo 10). HIF-1 α nükleer ekspresyonu ile ISUP nükleer derece arasında yalnızca derece 3 olgular arasında negatif ile hafif ekspresyon gösteren olgular arasında ilişki saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte ISUP nükleer derece 4 olgularda orta-kuvvetli HIF-1 α nükleer ekspresyonu gösteren olguların sayısı diğerlerine göre daha azdı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile prognostik belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	HIF-1 α nükleer ekspresyonu			Test istatistiği	
	Negatif n (%)	Hafif n (%)	Orta + Kuvvetli n (%)	χ^2	p
ISUP nükleer derece					
1	11 (45.8) ^a	8 (33.4) ^a	5 (20.8) ^a	16.657	0.011
2	48 (54.5) ^a	19 (21.6) ^a	21 (23.9) ^a		
3	61 (75.3) ^a	8 (9.9) ^b	12 (14.8) ^{a,b}		
4	35 (76.1) ^a	7 (15.2) ^a	4 (8.7) ^a		

Lenfovasküler invazyon						
Yok	133 (85.8)	37 (88.1)	38 (90.5)		0.690	0.708
Var	22 (14.2)	5 (11.9)	4 (9.5)			
Cerrahi sınır tutulumu						
Yok	133 (85.8)	37 (88.1)	38 (90.5)		0.028	0.986
Var	22 (14.2)	5 (11.9)	4 (9.5)			
Perinefrik yağ doku infiltrasyonu						
Yok	125 (80.6)	39 (92.9)	34 (82.9)		3.527	0.171
Var	30 (19.4)	3 (7.1)	7 (17.1)			
Üreter tutulumu						
Yok	152 (98.7)	42 (100.0)	41 (100.0)		*	
Var	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
Renal ven invazyonu						
Yok	145 (94.8)	40 (95.2)	40 (95.2)		0.025	0.988
Var	8 (5.2)	2 (4.8)	2 (4.8)			
Metastaz						
Yok	119 (76.8)	31 (73.8)	35 (83.3)		1.190	0.552
Var	36 (23.2)	11 (26.2)	7 (16.7)			

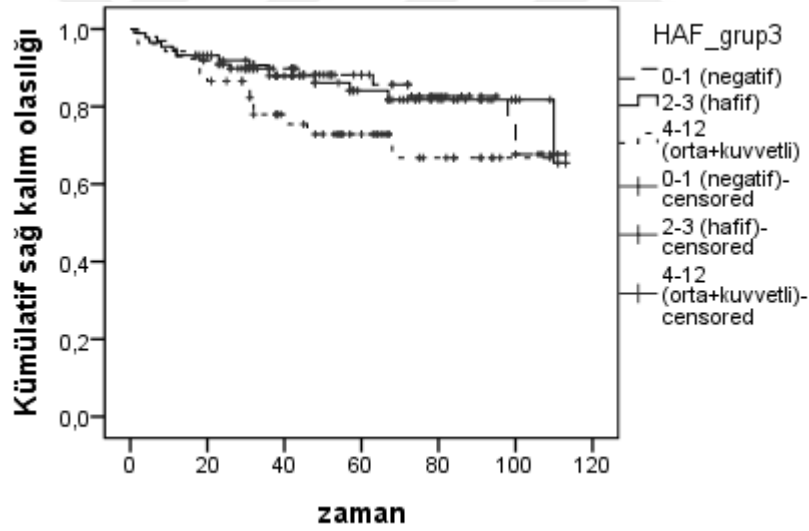
* Gözelerdeki sayı yetersiz olduğundan test sonucu verilemez. /^{a, b}: Farklı harfler farklılığı göstermektedir.

4.6 SAĞ KALIM

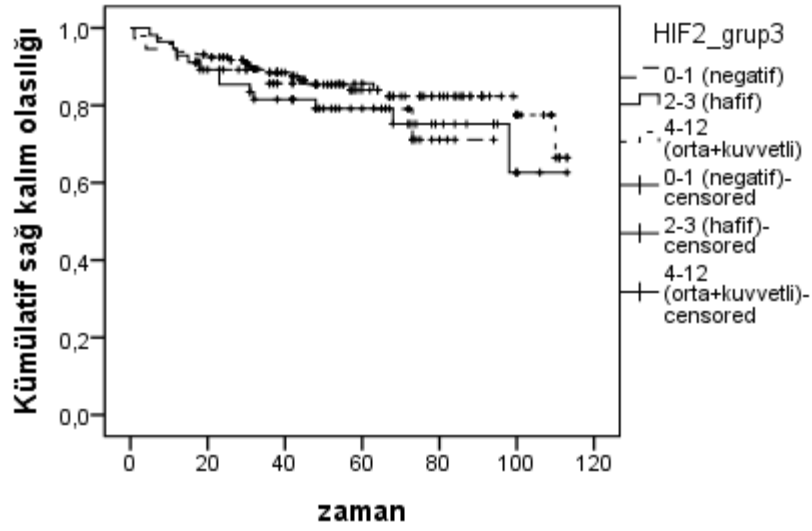
Çalışmamızda Kaplan-Meier yöntemi ile olguların yaşam süreleri ile HIF-1 α nükleer, HIF-1 α sitoplazmik, HAF ve HIF-1 α ekspresyon seviyeleri incelendi ve ilişki saptanmadı (Tablo 4.9) (Grafik 4.1- Grafik 4.4).

Tablo 4.9: HIF-1 α nükleer, HIF-2 α , HIF-1 α sitoplazmik ve HAF skorlarına göre belirlenen gruplarda ay olarak yaşam süresi karşılaştırılması (n=239).

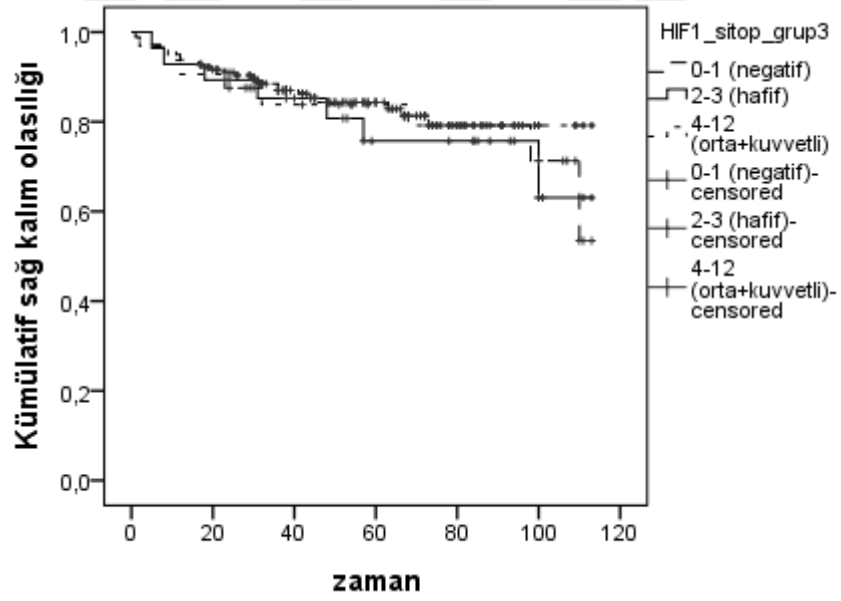
	Negatif Ort \pm Std error	Hafif Ort \pm Std error	Orta Kuvvetli Ort \pm Std error	Logrank test sonucu	
				χ^2	p
HIF-2 α	79.0 \pm 5.1	90.2 \pm 5.5	97.3 \pm 3.0	1.604	0.448
HAF	97.1 \pm 3.7	97.6 \pm 3.8	83.4 \pm 5.8	4.497	0.106
HIF-1 α sitoplazmik	94.7 \pm 3.0	91.3 \pm 7.3	95.3 \pm 6.6	0.347	0.841
HIF-1 α nükleer	93.9 \pm 3.2	90.5 \pm 6.0	97.8 \pm 4.7	1.033	0.596



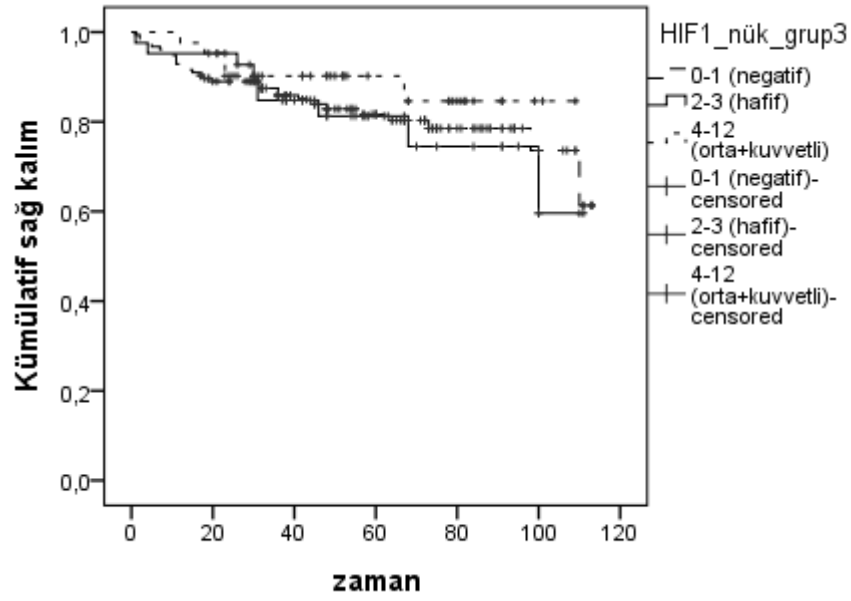
Grafik 4.1: HAF ekspresyon seviyeleri ve sağ kalım ilişkisi



Grafik 4.2 HIF-2 α ekspresyon seviyeleri ve sağ kalım ilişkisi



Grafik 4.3 HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri ve sağ kalım ilişkisi

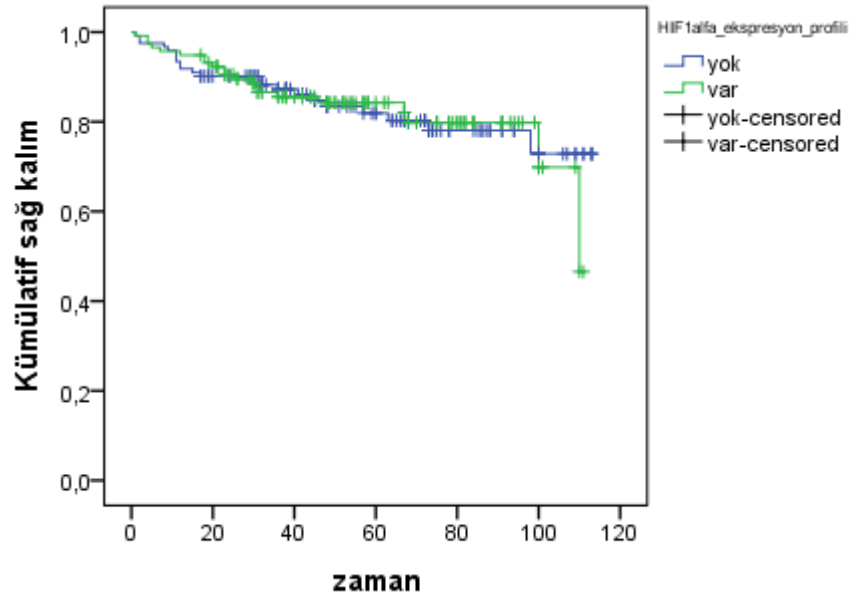


Grafik 4.4 HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ve sağ kalım ilişkisi

Ayrıca HIF-1 α nükleer ekspresyon varlığı baz alınarak yapılan sağ kalım analizinde ekspresyon izlenen olgularda ortalama sağ kalım 93.6 ± 3.5 ay iken negatif olgularda 94.5 ± 3.5 ay olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.916$)(Tablo 4.10) (grafik 4.5).

Tablo 4.10: HIF-1 α nükleer ekspresyon varlığı ve sağ kalım arasındaki ilişki

	Var Ort \pm Std error	Yok Ort \pm Std error	Logrank test sonucu	
			χ^2	p
HIF1 α eks.	93.6 \pm 3.5	94.5 \pm 3.5	0.011	0.916



Grafik 4.5 HIF-1 α nükleer ekspresyon varlığı ve sağ kalım ilişkisi

Çalışmamızda HIF-2 α ekspresyon seviyeleri arttıkça HAF ekspresyonunda da artış izlenmiş olup HIF-2 α ile HAF skorları arasında önemsenmeyecek düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlendi ($\rho= 0.146$; $p= 0.024$)(Tablo 4.11). HIF-1 α nükleer ekspresyonu azaldıkça HAF ekspresyonu artış göstermiş olup bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı ($\rho= -0.180$; $p= 0.005$). HIF-1 α nükleer ekspresyonu ve HIF-2 α ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı ($p= 0.414$).

Tablo 4.11: HIF-2 α , HAF ve HIF-1 α nükleer skorları arasındaki ilişki

(n=239)	HAF rho; p	HIF-1 α nükleer rho; p	HIF-1 α sitoplazmik rho; p
HIF-2 α	0.146; 0.024	-0.053; 0.414	0.099; 0.127
HAF		-0.180; 0.005	0.260; <0.001
HIF-1 α nükleer			-0.182; 0.005

*Spearman rho korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

5 TARTIŞMA

5.1 Genel Bilgiler

Böbrek kanserleri WHO araştırmalarına göre erkeklerde 9. ve kadınlarda 14. en sık görülen kanser tipidir[34]. Dünya çapında 16. en sık kanserden ölüm nedenidir. Böbrek tümörleri tüm kanser tipleri içinde %2-3 oranında görülmektedir. NCI'nın raporuna göre her yıl 63,920 yeni vaka görülmekte ve her sene 13,860 RHK'a bağlı ölüm vakası bildirilmektedir[1].

Çalışmamızda olguların 146 (%61)'si şeffaf hücreli, 27(%11.3)'si kromofob hücreli, 48(%20.1)'i papiller RHK ve olguların 18 (%7.5)'i diğer alt tiplere ait olup oranlar literatür ile uyumlu idi[3, 35].

Renal hücreli karsinom en sık 6.-7. dekatta ve daha çok erkek cinsiyette görülebilmektedir[36]. Çalışmada yer alan 239 olgunun %68.6'sı (n= 164) erkek, %31.3'ü (n= 75) kadın, olgulara ait yaş ortancası 60.0 (min= 27; maks= 87) yıl, yaş ortalaması 58.5± 11.7 yıl olup literatür ile uyumlu idi [ortanca 60.0 (min= 31.0; maks= 87.0) yıl ve yaş ortalaması 58.6± 11.8 yıl][36].

RHK olgularında Tümör-Nod-Metastaz Kanser Evreleme Sistemi (TNM)'nde evre belirlenmesinde tümör boyutu kullanılmaktadır[37]. Tümör boyutunun 3 cm'den küçük olmasının klinik iyi gidiş ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur[38]. Tümör boyutu milimetrik olabileceği gibi daha büyük boyutlara oluşabilir. Çalışmamızda en küçük tümör boyutu 1.5 cm ve en büyük tümör boyutu 18 cm olarak saptandı.

RHK olgularında lokalize hastalıkta 5 yıllık yaşam oranı %91.8 iken metastatik hastalıkta bu oran %12.1'e gerilemektedir[39, 40]. Olgularımızın en uzun takip süresi 113 ay olup sağ kalım süreleri 1-113 ay arasında değişmektedir. Çalışmamızda genel sağ kalım oranı %82 olup ortalama sağ kalım süresi 53.8 aydır.

Sarkomatoid/rabdoid diferansiyasyon varlığı bağımsız kötü prognostik bir faktördür

ve patoloji raporlarında belirtilmesi gereken bir parametredir[13]. Çalışmamızda 12(%5) olguda sarkomatoid diferansiyasyon varlığı izlenmiştir. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 12 olgunun 8'i şeffaf hücreli tip, 1'i papiller, 1'i kromofob ve 2'si diğer alt tip grubundandır.

Çalışmamızda olguların %22.6'sında metastaz izlenmiştir. Metastaz izlenen olguların literatür ile benzer şekilde en sık akciğer (%10.4) ve lenf nodu(%7.9) 'na metastaz yaptığı saptandı[41].

5.2 HIF-1 α

HIF-1 α basic helix--loop-helix-Per-ARNT-Sim (bHLH-PAS) protein ailesinin üyesi bir transkripsiyon faktörüdür[42]. HIF-1 α ve beta olmak üzere 2 subuniteye sahiptir. Ekspresyonu oksijen bağımlı olan HIF-1 α 'nın aksine HIF-1 beta oksijenden bağımsız olarak sürekli eksprese edilir[42]. HIF-1 α , diğer 2 tipten farklı olarak, oksijen homeostazının ana düzenleyicisidir[43].

Tümör hücreleri hipoksi durumunda bir çok yolağı aktive ederek ortama adapte olmaya başlar. Bu yollardan en bilineni ise HIF-1 α yolağıdır[43]. Aktive olan HIF-1 α hayati biyolojik yolları aktive ederek tümör gelişimi ve ilerlemesine neden olmaktadır. HIF-1 α tümör hücrelerinde başta Glikoz transporter (GLUT) yolağı üzerinden metabolizmayı oksidatif fosforilasyondan daha az enerji üretimine neden olan glikolitik yolağı kaydırır. Bu nedenle tümör hücreleri daha yüksek oranda glikoz tüketir[4]. Ayrıca pro-angiogenik faktörler ile tümörde yeni damar oluşumu ve büyümeye, TGF-beta ve EGF gibi büyüme faktörlerini aktive etmesi aracılığıyla tümör metastazına neden olmaktadır[44]. Hipoksi solid tümörlerde yetersiz damar yapılanması nedeniyle mikroçevrede ortaya çıkan karakteristik bir bulgudur. Hipoksi nedeniyle kemorezistans ve radyorezistans ortaya çıkmaktadır[45].

Şimdiye kadar indirek olarak HIF-1 α yolağını etkileyerek inhibe eden terapötik ajanlar geliştirilmeye çalışılmış ve faz çalışmaları da halen devam etmektedir[46, 47]. Ancak HIF-1 α regülasyonu oldukça kompleks olup üzerinde çalışmaların artırılmasına ihtiyaç vardır[48].

5.2.1 HIF-1 α Sitoplazmik

Biz çalışmamızda farklı hücrel lokalizasyonlarda boyanmanın farklı yorumlanması nedeniyle HIF-1 α 'ya yönelik hem sitoplazmik hem nükleer ekspresyon varlığını değerlendirdik[49]. Literatürde HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyelerinin şeffaf hücreli RHK olgularında tümör supresör etki göstermesi nedeniyle iyi prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[13, 50].

Lidgren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RHK subtipleri arasında HIF-1 α ekspresyonu açısından fark bulunmamıştır[50]. Çalışmamızda histolojik tip ile HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulundu(p=0.045). Orta+kuvvetli sitoplazmik HIF-1 α ekspresyonu gösteren olguların %43.8'i şeffaf hücreli, %21.9'u kromofob ve %18.8'i papiller RHK alt tipindeydi.

Literatürde pelvikaliksiyer sisteme invazyon ile HIF-1 α ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılmış çalışma mevcut değildir. Ancak bizim çalışmamızda pelvikaliksiyer sisteme infiltrasyon varlığı ile HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($\chi^2= 7.620$; p= 0.022). HIF-1 α sitoplazmik ekspresyonu orta+kuvvetli şiddette izlenen olgularda pelvikaliksiyer sisteme infiltrasyon negatif olgulardan daha yüksekti (sırasıyla %21.9 ve %7.8).

HIF-1 α 'nın sitoplazmik boyanması üzerine çok az sayıda çalışma vardır ve sitoplazmik boyanma değerlendirilmesi üzerinde görüş birliği sağlanamamıştır[27]. Minardi ve ark 50 vaka içeren bir seride yaptıkları çalışmada sitoplazmik HIF-1 α ekspresyonun yüksek nükleer derece RHK ve sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada prognoz, lenfovasküler invazyon ve evre ile ilişkisiz olduğu raporlanmıştır[51]. Lidgren ve arkadaşlarının 216 olgu içeren çalışmalarında ise sitoplazmik HIF-1 α ekspresyonun daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Şeffaf hücreli RHK olgularında kuvvetli HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon varlığının daha iyi genel sağ kalım ile ilişkili olduğu ve lokal invaziv tümörlerde HIF-1 α ekspresyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir[50].

Literatürde bildirilen bir meta-analiz çalışmasında HIF-1 alfa sitoplazmik ekspresyonu ve sağ kalım üzerine yapılan çalışmalar değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon varlığının bağımsız prognostik bir belirteç olduğu ve uzun süreli sağ kalım arasında ilişki saptanmıştır[13, 27]. Bizim

çalışmamızda HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri ve genel sağ kalım arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 25 şeffaf hücreli RHK olgusu içeren bir çalışmada HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon varlığının kanser spesifik sağ kalım üzerinde pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir[13]. Ancak bizim çalışmamızda vaka sayılarındaki kısıtlılık nedeniyle sarkomatoid diferansiyasyon ve HIF-1 α ekspresyon seviyeleri arasında ilişki istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon varlığı ile adrenal gland metastazı, adrenal glanda invazyon, böbrekte sınırlılık, renal sinüs infiltrasyonu, ISUP nükleer derece, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır tutulumu, perinefrik yağ doku tutulumu, renal ven invazyonu, major ven invazyonu, tümör nekrozu ve metastaz varlığı arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

5.2.2 HIF-1 α Nükleer Ekspresyon

Yapılan çalışmalarda HIF-1 α nükleer ekspresyon varlığının diğer tiplerden ziyade şeffaf hücreli RHK olgularında görüldüğü ve yüksek seviyelerdeki ekspresyonunun kötü prognostik (genetik instabilite, invazyon, metastaz, andiferansiye histoloji gibi) belirteç olduğu bildirilmiştir[13, 33, 52]. Çalışmamızda HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile histolojik tip arasında anlamlı düzeyde ilişki saptandı ($\chi^2= 24.858$; $p<0.001$). HIF-1 α nükleer boyanması şeffaf hücreli tipte diğer tiplere göre daha yüksek oranda görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Maldewinjs ve arkadaşlarının 150 olgu içeren çalışmasında nükleer HIF-1 α ekspresyonunun nükleer derecesi yüksek tümörlerde daha az, nükleer derecesi düşük tümörlerde ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir[53]. HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile ISUP nükleer derecesi arasında ilişki saptanmıştır ($\chi^2= 16.657$; $p= 0.011$)(Tablo 10). HIF-1 α nükleer ekspresyonu ile ISUP nükleer derece arasında yalnızca derece 3 ve negatif ile hafif ekspresyon gösteren olgular arasında ilişki saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte ISUP nükleer derece 4 olgularda orta-kuvvetli HIF-1 α nükleer ekspresyonu gösteren olguların sayısı diğerlerine göre daha azdı.[13].

HIF-1 α nukleer ekspresyon varlığı ile tümör boyutu, böbrekte sınırlılık, renal sinüs infiltrasyonu, sarkomatoid komponent varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, periferik yağ doku tutulumu, renal ven invazyonu, major ven invazyonu, pelvikaliksiyer sistem tutulumu, adrenal gland invazyonu, adrenal glanda metastaz varlığı, tümör nekrozu ve metastaz varlığı arasında ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Biswas ve ark'nın 168 olgu üzerindeki çalışmasında nukleer HIF-1 α ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek HIF-1 α ekspresyonu gösteren olguların kanser spesifik sağ kalımının kısa olduğu bildirilmiştir. Ayrıca HIF-1 α 'nın HIF-2 α ile ko-ekspresyonunun HIF-1 α 'nın tümör supresör etki göstermesine neden olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışma geniş bir arşiv çalışması olup yıllar içerisinde değişen fiksatif çeşidi ve antijenite kaybı nedeni ile kısıtlılık içermektedir[54]. Motzer ve ark 292 olguluk seride yapmış oldukları çalışmada 149 vakaya immünohistokimyasal olarak HIF-1 α antikoru uygulanmış olup ekspresyon seviyeleri ile progresyonsuz sağ kalım arasında ilişki saptanmıştır. Düşük HIF-1 α seviyeleri ile tümör progresyon süresi ve genel sağ kalım arasında ilişki saptanmış ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır[55].

Daha önce yapılan bir meta-analiz çalışmasında nukleer HIF-1 α ekspresyonu gösteren olguların genel sağ kalım sürelerinin ekspresyon izlenmeyen olgulardan daha kısa olduğu bildirilmiştir[27]. Biswas ve arkadaşlarının 168 olgu içeren çalışmasında ise HIF-1 α ekspresyon seviyeleri ile genel sağ kalım arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir[54]. Çalışmamızda HIF-1 α nukleer ekspresyon seviyeleri ile genel sağ kalım arasında ilişki saptanmadı.

5.3 HIF-2 α

HIF-2 α ve HIF-1 α oldukça benzer bir yapıya sahip olmakla birlikte HIF-2 α uzun süreli hipoksiye cevapta, neoplazi, invazyon ve metastaz gelişiminde rol almaktadır[13].

Biswas ve arkadaşlarının çalışmasında HIF-2 α 'nın RHK gelişiminde daha fazla tümörojenik etkisi olduğu ve kemorezistans/radyorezistans ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[4, 56]. Yapılan çalışmalarda HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın şeffaf hücreli RHK oluşumunda farklı rolleri olduğu bildirilmiştir[57]. HIF-1 α ve HIF-2 α hedef genleri p53 ve c-myc üzerinde

resiprokal etki göstermektedir. HIF-1 α c-myc aktivitesini azaltırken p53 aktivitesini artırmakta, HIF-2 α ise bunun tersi etki göstermektedir[36].

Tümör boyutunda artışın ileri evre ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[3, 38]. Çalışmamızda HIF-2 α ekspresyonu gösteren grupta negatif gruba göre tümör boyutu daha büyük olup HIF-2 α negatif olan grupta tümör boyut ortancası 4.5, zayıf ekspresyon gösteren grupta 5.0 ve Orta + Kuvvetli şiddette ekspresyon gösteren grupta ise 5.5'tur. Bu bulgu tümör boyutu artışı ile HIF-2 α ekspresyon seviyelerinde artış varlığını ve HIF-2 α ekspresyonunun ileri evre ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Biswas ve ark. yaptığı çalışmada yüksek HIF-2 α eksprese eden olguların tümör boyutunun ve ISUP nükleer derecesinin daha büyük olduğu bildirilmiştir[54].

Literatürde bildirilen bir meta-analiz çalışmasında HIF-2 α ekspresyon varlığının daha kısa kanser spesifik sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[27, 33]. Ancak Biswas'ın yaptığı 168 olgu içeren seride HIF-2 α ekspresyonunun sağ kalım ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir[54]. Bizim çalışmamızda HIF-2 α ekspresyon varlığının genel sağ kalım ile ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç vaka sayılarındaki yetersizlik nedeniyle izlenmiş olabilir.

Literatürde çalışmalarda HIF-2 α 'nın metalloproteinaz aktivitesi ile metastaz ve invazyonda rol aldığı bildirmektedir[58]. Çalışmamızda adrenal glanda metastaz, HIF-2 α negatif ve zayıf ekspresyon izlenen olgularda görülmezken orta+kuvvetli ekspresyon izlenen olguların %1.4'ünde vardır. Ayrıca HIF-2 α negatif olanların %13.5 (n= 5)'inde, hafif olanların %19.6 (n= 11)'sında ve orta+kuvvetli olanların %15.8 (n= 23)'inde renal sinüsü infiltrasyon vardır ($\chi^2= 0.701$; p= 0.704). Bu sonuç HIF-2 α 'nın kötü prognoz ve invazyon ile ilişkisini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda ayrıca pelvikalksiyer sistem invazyonu, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır tutulumu, perinefrik yağ dokuya infiltrasyon varlığı ile HIF-2 α ekspresyon seviyeleri arasında ilişki saptanmamıştır (p<0,005).

5.4 HAF

HAF; anijogenez üzerinde VEGF ve EPO gibi HIF-1 α hedef genlerini aktive ederek etki ettiği gösterilmiş bir multifonksiyonel DNA ubikuitin ligaz'dır[59]. Tümöral hücrelerde overekspresyonu gösterilmiştir[30, 33]. HAF normoksi, hipoksi veya büyüme hormonu

stimülasyonu altında HIF-1 α regülasyonunda rol almaktadır[32, 60]. Ayrıca normoksi durumunda HAF ve pVHL yolakları HIF-1 α regülasyonu üzerinde birbirine paralel etkiler göstermektedir[32]. Ancak HIF-1 α 'nın aksine HAF'ın HIF-2 α üzerinde etkisi yoktur[30]. Ayrıca çalışmalarda HIF-1 α ve HIF-2 α 'nın resiprokal bir ilişkisi olduğu bir izoformun arttığı durumlarda diğer izoformun ekspresyon seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır[30, 31]. Bu HAF'ın HIF-1 α üzerinde etki göstermesi ile açıklanabilir.

Literatürde şimdiye dek daha çok hücre dizilerinde çalışmalar yapılmış olup şeffaf hücreli RHK subtipinde immünohistokimyasal olarak yapılan az sayıda çalışma mevcuttur[31, 32]. Bu çalışmalarda tümörlerde yüksek oranda HAF ekspresyonunun varlığı gösterilmiştir[31]. Ancak HAF ekspresyonu ve subtip arasında ilişkiyi gösteren bilginiz dahilinde bir çalışma yoktur. Çalışmamızda HAF ekspresyonu ile histolojik tip arasında anlamlı derecede ilişki olduğu saptandı ($p= 0.002$). HAF ekspresyonu (hafif, orta+kuvvetli) şeffaf hücreli RHK olgularının %51.3'ünde, kromofob RHK olgularının %64'ünde ve papiller RHK olgularının %72.9'unda izlendi.

HAF ekspresyon seviyeleri ve nükleer derece arasındaki ilişkiye yönelik spesifik çalışma literatürde bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ISUP nükleer derece 2 olgularda HAF negatif ve hafif ekspresyon gösteren olgular arasında fark yoktur. Ancak negatif ve orta-kuvvetli HAF ekspresyonu gösteren olgular arasında anlamlı fark izlenmiştir ($\chi^2= 18.213$; $p=0.006$). ISUP nükleer derece 4 olgularda negatif ve orta-kuvvetli şiddette HAF eksprese eden olgular arasında anlamlı farklılık izlendi. ISUP nükleer derece 2 olguların çoğu(%51.1) negatif ve derece 4 olguların çoğu(%39.1) orta-kuvvetli şiddette HAF ekspresyonu izlendi. Çalışmamızda orta-kuvvetli şiddette ekspresyon gösteren olguların negatif olgulara göre daha yüksek nükleer derece gösteriyordu. Yüksek dereceli olgularda boyanma oranı daha yüksekti. Bu sonuç literatürde daha yüksek dereceli tümörlerde yüksek HAF ekspresyon seviyelerinin görülmesi ile uyumludur[32].

Literatürde hücre dizilerinde mRNA seviyelerini ve hücre davranışlarını inceleyen bir çalışmada HAF overekspresyon seviyelerinin invaziv gidiş, metastaz ile ilişkili olduğu saptanmıştır[32]. Çalışmamızda HAF ekspresyon seviyeleri ile metastaz varlığı arasında ilişki saptandı. HAF negatif olanların %31.4'ünde, zayıf ekspresyon gösteren olguların

%37.03'ünde ve orta+kuvvetli şiddette ekspresyon gösteren olguların ise % 31.4'ünde metastaz vardı ($p= 0.096$). Ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde HAF ekspresyonunun invaziv gidiş ile ilişkili olduğunu bildirir Messenger RNA (mRNA) seviyelerini inceleyen çalışmaları mevcuttur. Tümör dokusu üzerinde ve RHK prognostik faktörleri ile ilişkisini inceleyen çalışma literatürde mevcut değildir. Bizim çalışmamızda renal sinüse infiltrasyon, periferik doku infiltrasyonu, major ven invazyonu, pelvikaliksiyer sistem tutulumu ve tümör nekrozu varlığı ile HAF ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

HAF oksijen durumundan bağımsız olarak HIF-1 α 'yı yıkıma uğratar. Yapılan in-vivo çalışmalarda HAF overekspresyonu durumunda VHL durumu ve oksijenden bağımsız olarak HIF-1 α mRNA seviyelerinde azalma izlenmiştir[29]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HIF-1 α nükleer ekspresyonu azaldıkça HAF ekspresyonu artış göstermiş olup bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı ($p=0.005$).

HAF'ın HIF-2 α üzerinde direk yıkıcı etkisi yoktur ve HIF-1 α 'yı HIF-2 α 'ya çevirerek etki eder. HAF ekspresyonundaki artış HIF-2 α seviyelerinde artışa ve HIF-2 α 'nın hedef genlerinde aktiviteye neden olur. Ancak bu çalışmaların tamamı çeşitli tümör tiplerine ait hücre dizilerinde yapılmış olup tümör dokusundaki ekspresyon skorları üzerine çalışma mevcut değildir[29, 30, 33]. Bizim çalışmamızda tümör dokuları üzerinde HAF ekspresyonu arttıkça HIF-2 α ekspresyonunda da artış izlenmiş olup aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.024$).

Literatürde çalışmalarda HIF-1 α ve HIF-2 α arasında mRNA seviyeleri üzerinde çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda HIF-2 α 'nın tümörögenез için kilit rol oynadığı ve HIF-2 α overekspresyonu izlenen hücre dizilerinde HIF-1 α ekspresyonunun izlenmediği bildirilmiştir[61]. Ayrıca HIF-1 α seviyelerinde artış ile HIF-2 α seviyeleride azalma izlendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur[33]. Bizim çalışmamızda HIF-1 α ve HIF-2 α arasında ilişki saptanmadı.

Şimdiye dek HAF ve prognoz arasında ilişkiye yönelik çalışmalar yapılmasına karşın bizim bilgilerimiz dahilinde renal karsinom olgularında HAF ekspresyonu ve sağ kalım üzerine bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızda HAF ile genel sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır.

6 SONUÇLAR

HIF-1 α 'nın sitoplazmik ekspresyonu iyi prognoz, nükleer boyanması ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda HIF-1 α sitoplazmik ekspresyon seviyeleri ile pelvikaliksiyer sisteme infiltrasyon arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup bu sonuç literatürün aksine kötü prognoz ile ilişkilidir[13].

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak HIF-1 α nükleer ekspresyon seviyeleri ile histolojik tip arasında ve ISUP nükleer derecesi anlamlı düzeyde ilişki saptandı. Ancak çalışmamızda HIF-1 α 'nın nükleer ve sitoplazmik ekspresyon seviyeleri ile genel sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır[27].

Çalışmamızda HIF-2 α ekspresyonu gösteren grupta negatif gruba göre daha büyük tümör saptanmış olup bu sonuçlar HIF-2 α 'nın kötü prognoz ile ilişkisini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda HIF-2 α ekspresyon varlığının genel sağ kalım ile ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda da HAF ekspresyon seviyeleri ve ISUP nükleer dereceleri arasında ilişki ve HAF ekspresyon seviyeleri ile metastaz varlığı arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak kötü prognozu göstermektedir.

Şimdiye dek HAF ve prognoz arasında ilişkiye yönelik çalışmalar yapılmasına karşın bizim bilgilerimiz dahilinde renal karsinomlarda HAF ve sağ kalım üzerine bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızda HAF ile genel sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bu sonuçların daha homojen ve geniş çalışma grupları ile teyid edilmesi gerekebilir.

Bizim çalışmamızda HIF-1 α ile HAF ekspresyonu arasında ters yönlü ilişki saptandı. Ayrıca HIF-2 α ekspresyon seviyeleri arttıkça HAF ekspresyonunda da artış izlenmiş olup aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi[29].

Sonuçta çalışmamızda HIF-1 α , HIF-2 α ve HAF ekspresyonunun kötü prognostik belirteçler ile ilişkili olduğu saptandı.

7 KAYNAKLAR

1. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, SEER Cancer Statistics Review. 1975-2014, National Cancer Institute: Bethesda.
2. Moch, H., An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Semin Cancer Biol*, 2013. 23(1): p. 3-9.
3. Moch H, H.P., Ulbright TM, Reuter VE(Eds). Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health organization classification of tumors. . 2016, Lyon: IARC Press.
4. Biswas, S., et al., Effects of HIF-1alpha and HIF2alpha on Growth and Metabolism of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma 786-0 Xenografts. *J Oncol*, 2010. 2010: p. 757908.
5. Pu, Y.S., et al., Characterization of membranous and cytoplasmic EGFR expression in human normal renal cortex and renal cell carcinoma. *J Biomed Sci*, 2009. 16: p. 82.
6. Bostwick DG, C.L.E., *Urologic Surgical Pathology*. . 2nd ed., Philadelphia: Elsevier.
7. Clapp WL, Croker BP. Kidney. In: Mills ES (ed.) *Histology For Pathologists*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007.p.839-908.
8. LP., W., Gray's anatomy, in Abdominal urinary organs. 1995: London. p. 1815-27.
9. Junqueira LC, C.J., *Basic Histology*, Tenth Edition. 2003: McGraw-Hill Companies.
10. in *Histology for Pathologists*, S.E. Mills, Editor. 2012, Wolters Kluwer. p. 891-1045.
11. Bonsib SM. Non-neoplastic diseases of the kidney. In: Bostwick DG, C.L.E.U.S.P.n.e.P.M.E.p.-.
12. *Steinberg's Surgical Pathology*, S.E. Mills, Editor. 2015, Wolters Kulwer Health. p. 1859-1860.
13. Ku JH, P.Y., Myung JK, Moon KC, Kwack C, Kim HH., Expression of hypoxia inducible factor-1alpha and 2alpha in conventional renal cell carcinoma with or without sarcomatoid differentiation. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2011. 29: p. 731-737.
14. *Steinberg's Surgical Pathology*. 6th ed, ed. S.E. Mills. Vol. 2. 2015: Wolters Kluwel Helath. 1968-2018.

15. de Peralta-Venturina M, M.H., Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M et al., Sarkomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001. 25: p. 275-84.
16. Luu VD, B.G., Strukmann K, Casagrande S, von Teichman A, Wild PJ et al., Loss of VHL and hypoxia provokes PAX2 upregulation in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2009. 15: p. 3297-304.
17. Tan PH, C.L., Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE et al., ISUP Renal tumor panel. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: p. 1518-31.
18. Jr, K.W., Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2: p. 673-82.
19. Gossage, L., VHL and HIF in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Molecular Abnormalities and Potential Clinical Applications. 2015: p. 57-110.
20. Sato Y, Y.T., Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T et al., Integrated molecular analysis of clear cell renal cell carcinoma. *Nat Genet*, 2013. 45: p. 860-7.
21. Renal cell carcinoma: molecular targets and clinical applications, ed. F.R. Bukowski R, Motzer RJ. 2015, New York: Springer. 153-165.
22. Williamson SR, H.S., Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R et al., Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2012. 36(1425-33).
23. Urological cancer management, ed. A.-B.S. Al-Mamari SA. 2015, Switzerland: Springer. 125-134.
24. Merino MJ, T.-C.C., Pinto P, Linehan WM, The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma(HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31: p. 1578-85.
25. Trpkov K, G.D., Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez- Beltran A et al members of the ISUP renal tumor panel, Handling and staging of renal cell carcinoma; the international society of urological pathology consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: p. 1505-1517.
26. Renshaw AA, C.J., Quantitative tumor necrosis is an independent predictor of overall survival in clear cell carcinoma. *Pathology*, 2015. 47: p. 34-7.

27. Fan, Y., et al., Prognostic Significance of Hypoxia-Inducible Factor Expression in Renal Cell Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(38): p. e1646.
28. Fan Y, L.H., Ma X, Gao Y, Chen L, Li X et al, Prognostic significance of hypoxia-inducible factor expression in renal cell carcinoma. *Medicine*, 2015. 94(38): p. 1-8.
29. Koh MY, P.G., HAF: a new player in oxygen-independent HIF-1 alpha degradation. *Cell Cycle*, 2009. 8(9): p. 1359-1366.
30. Koh, M.Y., B.G. Darnay, and G. Powis, Hypoxia-associated factor, a novel E3-ubiquitin ligase, binds and ubiquitinates hypoxia-inducible factor 1alpha, leading to its oxygen-independent degradation. *Mol Cell Biol*, 2008. 28(23): p. 7081-95.
31. Guan, Z., et al., HAF drives the switch of HIF-1alpha to HIF-2alpha by activating the NF-kappaB pathway, leading to malignant behavior of T24 bladder cancer cells. *Int J Oncol*, 2014. 44(2): p. 393-402.
32. Koh, M.Y., et al., Hypoxia-induced SUMOylation of E3 ligase HAF determines specific activation of HIF2 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2015. 75(2): p. 316-29.
33. Koh, M.Y., et al., The hypoxia-associated factor switches cells from HIF-1alpha- to HIF-2alpha-dependent signaling promoting stem cell characteristics, aggressive tumor growth and invasion. *Cancer Res*, 2011. 71(11): p. 4015-27.
34. Albiges, L., et al., Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2015. 51(17): p. 2580-6.
35. Kurukkal, S.N. and S.S. Al-Busaidy, Pathology, Genetic Profile and Hereditary Syndromes. 2015: p. 125-134.
36. Schödel J, G.S., Maher ER, Moch H, Ratcliffe RJ, Russo P, Mole DR., Hypoxia, Hypoxia-inducible transcription factors and renal cancer. *European Urology*, 2016. 69(4): p. 646-657.
37. Goktas S, K.M., Renal hücreli kanserde evreleme ve prognostik faktörler, cerrahi tedavinin ve sitoredüktif cerrahinin rolü. *TürkiyeKlinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 2015. 8(3): p. 51-59.
38. Bhindi B, L.C., Mason RJ, Westerman ME, Cheville JC et al., Are we using the best tumor size cut point for renal cell carcinoma staging?

39. Grikos N, K.V., Trimaris I, Raptis P, Hastazeris K, Stavropoulos NE., Clinico-pathological prognostic factors of renal cell carcinoma: A 15-year review from single center in Greece. *Urol Ann*, 2014. 6(2): p. 116-121.
40. Chin AL, L.J., Figlin RA, Belldegrun AS., Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol*, 2006 Winter. 8(1): p. 1-7.
41. Pal SK, G.S., Li N, Suralow E, peeples M, Zichlin ML et al., Real-World survival outcomes and prognostic factors among patients receiving first targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a SEER-Medicane data analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2016.
42. Gordan, J.D. and M.C. Simon, Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev*, 2007. 17(1): p. 71-7.
43. Liao, D. and R.S. Johnson, Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2007. 26(2): p. 281-90.
44. Baldewijns, M.M., et al., VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J Pathol*, 2010. 221(2): p. 125-38.
45. Semenza, G.L., Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003. 3(10): p. 721-32.
46. Kizaka-Kondoh, S., et al., The HIF-1-active microenvironment: an environmental target for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009. 61(7-8): p. 623-32.
47. Semenza, G.L., Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2012. 33(4): p. 207-14.
48. Masoud, G.N. and W. Li, HIF-1alpha pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2015. 5(5): p. 378-89.
49. Lessi, F., et al., VHL and HIF-1alpha: gene variations and prognosis in early-stage clear cell renal cell carcinoma. *Med Oncol*, 2014. 31(3): p. 840.
50. Lidgren A, H.Y., Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A and Ljungberg B., Hypoxia-Inducible Factor 1alpha Expression in Renal Cell Carcinoma Analyzed by Tissue Microarray. *European Urology*, 2006. 50: p. 1272-1277.
51. Minardi D, L.G., Filosa A, Milanese G, Zizzi A, Di Primio R. et al, Prognostic role of tumor necrosis, microvessel density, vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1 alpha in patients with clear cell renal cell carcinoma after radical nephrectomy in a long term follow-up. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2008. 21: p. 447-455.

52. Wiesener M. S., M.M.H., Berger I, Morgan N.V., Roigas J, Schwiertz A et al., Constitutive Activation of Hypoxia-inducible Genes Related to Overexpression of Hypoxia-inducible Factor-1 α in Clear Cell Renal Carcinomas. *Cancer Research*, 2001. 61: p. 5215-5222.
53. Maldewijns MM, T.V., Van den Eynden GG, Van Laere SJ, Bluekens AM, Roskams T, van Poppel H et al. , High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile. *Br J Cancer*, 2007. 96(12): p. 1888-1895.
54. Biswas, S., et al., CD31 angiogenesis and combined expression of HIF-1alpha and HIF-2alpha are prognostic in primary clear-cell renal cell carcinoma (CC-RCC), but HIFalpha transcriptional products are not: implications for antiangiogenic trials and HIFalpha biomarker studies in primary CC-RCC. *Carcinogenesis*, 2012. 33(9): p. 1717-25.
55. Motzer RJ, H.T., Hudes GR, Figlin RA, Martini JF, English PA. et al., Investigation of novel circulating proteins, germ line single-nucleotide polymorphisms, and molecular tumor markers as potential efficacy biomarkers of first-line sunitinib therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014. 74: p. 739-750.
56. Zhao, J., et al., The emerging role of hypoxia-inducible factor-2 involved in chemo/radioresistance in solid tumors. *Cancer Treat Rev*, 2015. 41(7): p. 623-33.
57. Koh, M.Y. and G. Powis, Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci*, 2012. 37(9): p. 364-72.
58. Petrella BL, L.J.a.B.C., Identification of Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase as a Target of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in von Hippel Lindau Renal Cell Carcinoma. *Oncogene*, 2005. 24(6): p. 1043-1052.
59. Wang, R., et al., Ubiquitination is absolutely required for the degradation of hypoxia-inducible factor--1 alpha protein in hypoxic conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016. 470(1): p. 117-22.
60. Qing, G. and M.C. Simon, Hypoxia inducible factor-2alpha: a critical mediator of aggressive tumor phenotypes. *Curr Opin Genet Dev*, 2009. 19(1): p. 60-6.
61. Damjanovic SS, I.B., Beleslin Cokic BB, Antic JA, Bankovic JZ, Milicevic IT et al. Tuberous sclerosis complex protein 1 expression is affected by VHL Gene alterations and HIF-1 α production in sporadic clear-cell renal cell carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, 2016. 101: p. 323-331.

8 ÖZGEÇMİŞ

Merve Meryem Kıran 1988 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2006 yılında girdiği İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2012 yılında mezun oldu. Kasım 2012 - Ocak 2013 yılları arasında Kayseri-İncesu'da pratisyen hekim olarak çalıştı. Ocak 2013-Ağustos 2014 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD'nda araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2015-2016 yıllarında Münih'te Ludwig Maximillians Universität Pathologie Institute'de Pediyatrik Patoloji alanında moleküler çalışmalar yaptı. 2014 Ağustos'tan beri Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.