



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL KORTİKAL KARSİNOMLARIN PATOGENEZİNDE MMR
PROTEİN KAYIPLARININ ROLÜNÜN İMMUNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müzeyyen Zeyneb TUNCA

ANKARA, 2017



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL KORTİKAL KARSİNOMLARIN PATOGENEZİNDE MMR
PROTEİN KAYIPLARININ ROLÜNÜN İMMUNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Müzeyyen Zeyneb TUNCA**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Ayşen TERZİ**

ANKARA, 2017

**14/03/2017 tarih ve KA17/70 nolu sayı
Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu
tarafından onaylanmış ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Patolojiye ilk adım attığım günden beri bize patolojiyi sevdiren, her alanda yol gösteren, çalışma ortamımızı ailemiz gibi hissettiren, patoloji hayatımızda ilerlerken her anımızda desteğini esirgemeyen hocalarıma; başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. B.Handan ÖZDEMİR olmak üzere çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Özlem ÖZEN'e, Prof. Dr. Nihan HABERAL REYHAN'a çok teşekkür ederim.

Tez aşamasında konu seçimimde destek olduğu, yol gösterdiği için ve hep destek verdiği için Prof. Dr. B. Handan ÖZDEMİR hocama ayrıca çok teşekkür ederim.

Tezimde teknik aşamada karşılaştığım sorunda desteği için Prof. Dr. Nihan HABERAL REYHAN hocama çok teşekkür ederim.

Değerli ablalarım Doç. Dr. Ebru Şebnem AYVA'ya, Doç. Dr. Ayşen TERZİ' ye, Yrd. Doç. Dr. Merih TEPEOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Eda YILMAZ AKÇAY'a, Yrd. Doç. Dr. Pelin BÖRCEK'e, Yrd. Doç. Dr. Gonca ÖZGÜN' e bana öğrettikleri, her konuda yardımlarını esirgemedikleri ve destek verdikleri için çok teşekkür ederim.

Tez danışmanım Doç. Dr. Ayşen TERZİ' ye, tezimin her aşamasında bana destek olduğu, her ihtiyacım olduğunda beni hoşgörü ile karşıladığı, tezimin her camında tek tek yol gösterdiği, her yönüyle desteğini ve güvenini hissettirdiği için, ayrıca hayatta ilerlerken bana yol gösterecek bir çok noktaya ışık tuttuğu ve bana yol gösterdiği için çok teşekkür ederim.

Zorlandığım anlarda hep fikirlerine başvurduğum, sözleri ile beni yönlendiren, tezimin yazım aşamasında da desteklerini hep hissettiğim, değerli ablalarım Doç. Dr. Ebru Şebnem AYVA ve Yrd. Doç. Dr. Eda YILMAZ AKÇAY'a ayrıca çok teşekkür ederim.

Patoloji asistanlığım boyunca çok şey öğrendiğim, yardımlarını umutmayacağım, karşılaştığım sorunlarda hep çözümlerini sunan başta Uzm. Dr. Alev OK ATILGAN'a ve Uzm. Dr. Semih KAZANCI olmak üzere Uzm. Dr. Firdevs Zeynep TAŞLICA TAŞTEPE'ye ve Uzm. Dr. Ebru DENİZ'e çok teşekkür ederim. Asistanlığa başladığım ilk günlerimde yanımdan ayrılmayıp benim yükümü hep hafifletmeye çalışan, destek veren kıdemlilerim Uzm. Dr. Alev OK ATILGAN'a ve Uzm. Dr. Semih KAZANCI'ya ayrıca çok teşekkür ederim.

Çok sevdiğim, beraber çalışırken keyif aldığım, patoloji yolculuğunda kardeşlerim Dr. Çiğdem SERCAN'a, Dr. Duygu TÜRKBEY ŞAHİN'e çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan dolayı mutlu olduğum, her zaman neşeleri ile etraflarına mutluluk veren biyolog arkadaşlarım Ayşegül YÜCEL POLAT, Ceren GÜLGÖR'e, Melis DENİZ'e, aramızdan ayrılan Özlem DEMİRKAN'a ve Funda GERÇEKER'e çok teşekkür ederim. Tez sırasında karşılaştığım sorunlarda desteklerini esirgemeyen Ayşegül YÜCEL POLAT'a, Melis DENİZ'e ayrıca teşekkür ederim.

Güler yüzleri, her daim yardımları için Ayten ŞAHİN'e, Neşe GÜNEŞ'e, Ümit YILMAZ'a, teşekkür ederim. İş dışında da her zaman yardımına koşan, kardeş desteği ve samimiyeti ile yardım ve desteğini esirgemeyen, Ayten ŞAHİN'e ayrıca çok çok teşekkür ederim.

Patoloji mutfağında birlikte çalıştığım arkadaşlarım Halil ÖZCAN'a, Fatma YALÇIN'a, Leyla BAŞKAN'a, Esra ASLAN'a, Hatice ÖZEN'e, Şeyma ÖZER'e, Yasemin ATILGAN'a, Cansu YANAL'a, Büşra KUMRU'ya, Büşra CAN'a, Merve KÜÇÜKYAVUZ'a, Ebubekir BİRBEN'e ve tezimde teknik aşamada desteğini esirgemeyen, Birgül Ceylan Öztürk'e, arşiv konusunda yardımcı olan Gülizar DANIŞMAN'a çok teşekkür ederim.

Güler yüzleri, samimiyetleri ve yardımları için Mustafa Akdemir'e, Huriye Aksu'ya teşekkür ederim. Güvenliğimiz Necip Aktaş'a ve eski güvenliğimiz Gülden Ünal'a teşekkür ederim.

Yoğun tez sürecinde ve hayatta hep desteklerini hissettiğim, her zaman manevi destekleri ile yanımda olan, can arkadaşlarım Uzm. Dr. Tuğba ÖZDEMİRKAN ve Uzm. Dr. Semih KAZANCI 'ya çok teşekkür ederim.

Evlatları olduğum için mutluluk duyduğum, her anımda hep destek olan, doğru ve yanlış tüm adımlarımda beni yalnız bırakmayan, güçlerinin yettiğinin ötesinde benim için herşeyi yapan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, kalpleri benim için hep titreyen, annem Ayşe TEMİZ'e, dedem Mehmet TEMİZ ve anneannem Sıdika TEMİZ'e çok teşekkür ederim. Yeni ailem annem Ayşenur TUNCA, babam Yılmaz TUNCA'ya yanımda oldukları ve destekleri için çok teşekkür ederim. Kızımı büyütürken yanında olamadığım her anda anne kucağı ile evladımı sımsıkı saran, kalbimin beraber olduğu annelerim AYŞE TEMİZ ve AYŞENUR TUNCA'ya ayrıca çok teşekkür ederim.

Her anımda, iyi günümde, kötü günümde, bana hep destek olan ve olacağına inandığım, sevgisi ile beni hep mutlu eden, bana olan inancı ile adımlarımı kuvvetlendiren, tez aşamasında tüm desteği ile yanımda olan, sevgili eşim Yavuz TUNCA'ya ve dünyada yaşanabilecek en büyük mutluluğu bana yaşatan, hayatımızın rengi, neşesi, sevinci kızım Elif Firuze TUNCA'ya çok teşekkür ederim. Hepiniz iyi ki varsınız, iyi ki sizlerle karşılaşmışım. Sizleri çok seviyorum...

Müzeyyen ZEYNEB TUNCA

ANKARA, Ağustos 2017

ÖZET

Renal hücreli karsinomlar (RCC) böbreğin en sık görülen malign tümörleridir. Patogenezinde birçok farklı sporadik veya ailevi mutasyonun rolü olduğu bilinmektedir. Tümör içi heterojenite ile beraber gelişiminde etkili farklı moleküler mekanizma ve sitogenetik anomaliler kesin histopatolojik sınıflamayı ve ayırıcı tanıyı güçleştirmekte, değişken prognoz ve tedavi yanıtlarını karşılayacak özgül teröpatik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. "Minor Mismatch Repair" (MMR) genleri hücre bölünmesi ve kazanılmış DNA hasarlarının tanınması ve onarılması sürecinde rol almaktadır. Literatürde renal hücreli tümörlerde MMR protein kaybını belirleyen kriterler ve farklı histolojik alt tipler konusunda tutarsızlık gösteren ve vaka sayısı açısından yetersiz az sayıda araştırma bulunmaktadır.

Çalışmamızda renal kortikal tümörlerdeki MMR protein kaybının, sıklığı, belirleyici kriterleri ve sağkalım dahil klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi incelenmiş, MMR gen ürünlerindeki değişikliklerin farklı histolojik alt tiplerin ve morfolojik özelliklerin belirlenmesindeki katkısı araştırılmıştır.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2017 yılları arasında incelenmiş RCC tanısı almış parsiyel ve radikal nefrektomi materyallerinden seçilmiş 100 olguda MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 proteinlerinin immunohistokimyasal olarak ekspresyon kayıpları incelenmiştir.

MMR proteinleri dörtlü antikor paneli ile değerlendirildiğinde, olguların %73'ünde çeşitli derecelerde ekspresyon kaybı saptanmıştır. Ekspresyon kaybı kriterlerini belirlemek için yapılan istatistiksel değerlendirmelerde stabilite (%10'dan az kayıp) ve instabilite esas alınarak yapılan karşılaştırmalar daha anlamlı sonuçlar vermiştir. Tümör çapı, histolojik derece, klinikopatolojik evre ve tanı yaşı arttıkça MMR proteinlerinde instabilite sıklığı artmaktadır. Sağkalım ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Tümörde onkositik hücre özelliklerinin bulunması, nekroz varlığı ve şeffaf hücreli dışı histolojik alt tip, artmış instabilite sıklığı ile anlamlı ilişki göstermektedir. Kromofob RCC'ların tamamı MSH2-MSH6 kaybı göstermiştir.

MMR gen ürünlerindeki kayıplar özellikle kromofob RCC'ların oluşum/gelişim mekanizmalarında anlamlı bir role sahiptir. RCC'larda tanı ve histolojik tiplendirme sorunlarına neden olan temel histomorfolojik özelliklerden biri olarak, onkositik hücre

morfolojisi, MSH2-MSH6 heterodimer protein kayıplarının bir yansıması olabilir. MSI'ye neden olan MMR gen ürünü defektlerinin, RCC'larda daha ileri yaşlarda ve nekroz içeren, histolojik derecesi daha yüksek ve daha büyük çaplı tümörlerde görülmesi, özellikle kromofob dışı RCC alt tiplerinde tümör progresyonunda rol oynadığı ve Linch ilişkili olmadığı izlenimi yaratmaktadır. Ancak, geniş hasta serilerinden oluşan çok merkezli çalışmalar ve genetik analizler ile bu konuda daha net sonuçlara ulaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, MMR protein kaybı, MSH2-MSH6, MLH1-PMS2, immünohistokimya

ABSTRACT

Evaluation of the Role of MMR Protein Loss by Immunohistochemistry in the Pathogenesis of Renal Cortical Carcinomas

Renal cell carcinomas (RCC) are the most common malign tumors of the kidney. It is known that there are many different sporadic or familial mutations in the pathogenesis. Intratumoral mutational heterogeneity together with different molecular mechanisms and cytogenetic anomalies that are effective in the development of tumor make definitive histopathological classification and differential diagnosis difficult. Also specific therapeutic approaches are required for providing variable prognostic and therapeutic response. “Minor Mismatch Repair” (MMR) genes are involved in the process of recognition and repair of cell division and acquired DNA damage. There are scant few studies in the literature that are insufficient in terms of the number of cases and inconsistent with criteria and different histological subtypes for determining MMR protein loss in renal cell tumors.

In our study, the relationship between MMR protein loss, frequency, diagnostic criteria and clinicopathological parameters including survival in renal cortical tumors were investigated and the contribution of changes in MMR gene products in determining different histological subtypes and morphological characteristics was examined.

Immunohistochemical expressions of MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 proteins in 100 selected RCC-diagnosed cases of partial and radical nephrectomy materials examined at Başkent University Faculty of Medicine Department of Medical Pathology between 2006-2017 were investigated.

When MMR proteins were evaluated with tetrad antibody panel, expression loss of various degrees was determined in 73% of cases. Stability (less than 10% loss) and instability-based comparisons gave more meaningful results in statistical evaluations to determine the criteria of loss of expression. As the tumor diameter, histological grade, clinicopathological stage and age of diagnosis increase, instability frequency of MMR proteins increases. There was no significant correlation with survival. The presence of oncocytic cell features in the tumor, the presence of necrosis and histological subtypes of non- clear cell RCC are significantly associated with increased instability. All of the chromophobe RCCs showed MSH2-MSH6 loss.

Losses in MMR gene products have a significant role especially, in the developmental mechanisms of chromophobe RCCs. Oncocytic cell morphology may be a reflection of the MSH2-MSH6 heterodimer protein losses as one of the basic histomorphological features that cause diagnostic and histological typing problems in RCC.

The appearance of MMR gene product defects that causes MSI in RCC cases “which are at older ages and have necrosis, high histologic grade and larger diameter” gives the impression that MMR gene product defects plays a role in tumor progression especially in non-chromophobe RCC subtypes and this is not related with Lynch syndrome. However, multicenter studies and genetic analyzes of large patient series can provide distinct results.

Key words: Renal cell carcinoma, MMR protein loss, MSH2-MSH6, MLH1-PMS2, immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR	xiii
TABLolar	xiv
ŞEKİLLER	xvii
RESİMLER	xviii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Böbrek Embriyolojisi	4
2.2. Böbreklerin Anatomisi	9
2.2.1. Böbreklerin Örtüleri	10
2.2.2. Böbreklerin Yapısı	11
2.2.3. Böbreklerin Komşulukları.....	12
2.2.4. Böbreklerin Damarları ve Sinirleri.....	12
2.3. Böbrek Histolojisi ve Fizyolojisi	13
2.4. Böbreklerin Makroskopik Örneklemeşi.....	16
2.5. Böbrek Tümörlerinin İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	17
2.6. Böbrek Tümörlerinin Etyolojisi ve Risk Faktörleri	20
2.6.1. Obezite	20
2.6.2. Tütün Kullanımı (Sigara içiciliği)	21
2.6.3. Hipertansiyon	21
2.6.4. Kazanılmış Kistik Böbrek Hastalığı.....	21
2.6.5. Mesleki Maruziyet.....	22
2.6.6. Analjezik Kullanımı	22
2.6.7. Genetik Yatkınlık	22
2.7. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması (WHO 2016).....	24
2.8. Renal Hücreli Karsinomlar	25
2.8.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom	25
2.8.2. Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazi	28

2.8.3. Papiller Renal Hücreli Karsinom	29
2.8.4. Kromofob Renal Hücreli Karsinom	32
2.8.5. Şeffaf Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	34
2.8.6. Herediter Leiomyomatozis ve RCC Sendromu İlişkili RCC	35
2.8.7. Toplayıcı Duktus Karsinomu	36
2.8.8. Renal Medüller Karsinom	37
2.8.9. MİT Ailesi Translokasyonu Renal Hücreli Karsinom	37
2.8.10. Suksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili Renal Hücreli Karsinom	39
2.8.11. Müsinöz Tübüler ve İgşi hücreli Karsinom.....	39
2.8.12. Tübülokistik Renal hücreli Karsinom	40
2.8.13. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili Renal Hücreli Karsinom.....	40
2.8.14. Sınıflandırılmayan Renal hücreli Karsinom.....	41
2.9. Renal Hücreli Karsinomun Evrelendirmesi	44
2.10. Renal Hücreli Karsinomun Derecelendirilmesi	45
2.11. Renal Hücreli Karsinomda Diğer Prognostik Faktörler.....	47
2.11.1. Tümörün Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiasyon Göstermesi.....	47
2.11.2. Histolojik Tümör Nekrozu	47
2.11.3. Anjiolenfatik İnvazyon.....	47
2.12. Renal Hücreli Karsinomlarda Tedavi.....	48
2.13. Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirteçler Hakkında Bilgiler	48
2.13.1. MMR Proteinleri	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Olguların Genel Özellikleri.....	54
3.2. Hematoksilen & Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi.....	54
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri	55
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	56
3.5. İstatistiksel Analiz.....	59
4. BULGULAR	60
4.1. Klinikopatolojik Parametreler	60
4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	68
4.2.1. İmmunohistokimyasal Olarak MMR Protein Kaybının Global Değerlendirme Sonuçları ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki	69

4.2.2. Tümörlerin İmmunohistokimyasal Olarak Global Değerlendirme ile MMR Protein Stabilitesini Etkileyen Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi.....	73
4.2.3. İmmunohistokimyasal Olarak Global Değerlendirme ile MMR Protein Kaybı, İkili Değerlendirme ile MSH2-MSH6 ve MLH1-PMS2 Protein Kaybı Durumu ile Histolojik Alt Tipler Arasındaki İlişki	73
4.2.4. Şeffaf Hücreli, Papiller veya Onkositik Histomorfoloji Varlığı ile İmmunohistokimyasal Olarak Global Değerlendirme ile MMR Protein Kaybının, İkili Değerlendirme ile MSH2-MSH6 ve MLH1-PMS2 Kayıplarının Karşılaştırılması	76
4.2.5. İmmunohistokimyasal belirteçlerin korelasyonu	81
4.2.6. Hastaların Genel Sağlık Düzeyi, Klinikopatolojik Parametreler ile Sağlık Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	83
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇ	97
7. KAYNAKÇA.....	99

KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMACR	Alfa Methyl Acyl Coenzyme A Racemase
CAIX	Karbonik anhidraz IX
CD10	Cluster of differentiation 10
CK	Cytoceratine
EMA	Epitelyal Membran Antigen
HIF	Hipoxia İnducible Factor
HNPCC	Hereditör Non polipozis Colorectal Cancer
HMWCK	High Molecular Weight Cytoceratine
IARC	International Agency for Research on Cancer
IHK	İmmunohistokimya
ISUP	International Society of Urological Pathology
MMR	Mis Match Repair
NCI	National Cancer Institute
PAX 2	Paired Box 2
PAX8	Paired Box 8
RCC	Renal hücreli karsinom
RT- PCR	Revers Transkriptaz- Polimeraz Chain Reaction
SDHB	Süksinat Dehidrogenaz Binding Protein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VHL	von Hippel-Lindau

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Türkiye’de her iki cinsiyet birlikte bakıldığında böbrek kanserlerinin insidans, mortalite ve 5 yıllık prevalansı	19
Tablo 2.2. Herediter Renal Hücreli Karsinomların Özellikleri	23
Tablo 2.3. Böbrek Tümörlerinin WHO 2016 Histolojik Sınıflaması	24
Tablo 2.4. Böbrek Kanserlerinin TNM Evrelemesi - Primer Tümörün Patolojik Olarak Sınıflandırılması (AJCC 2017)	44
Tablo 2.5. Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Olarak Sınıflaması (AJCC 2017).....	45
Tablo 2.6. Uzak metastaz (AJCC 2017).....	45
Tablo 2.7. Böbrek tümörlerinin TNM sınıflamasına göre evrelendirilmesi (AJCC 2017)	45
Tablo 2.8. Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi	46
Tablo 2.9. Şeffaf Hücreli ve Papiller RCC için WHO/ISUP Derecelendirme Sistemi	46
Tablo 4. 1. Olgularının klinik ve patolojik özellikleri (1)	62
Tablo 4.2. Olguların klinik ve patolojik özellikleri (2)	64
Tablo 4.3. Tümör histolojik alt tipleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması	66
Tablo 4.4. Tümörlerin histolojik alt tipleri ile WHO/ISUP Histolojik Derecelendirme sistemine göre histolojik derecelerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.5. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre TNM evrelerinin dağılımı	67
Tablo 4.6. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre histopatolojik parametrelerin karşılaştırılması	67
Tablo 4.7. MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 antikorlarının tümörlerdeki ekspresyon ifadeleri ve yüzdeleri.....	69
Tablo 4.8.1. Klinikopatolojik verilerin tümörlerin immunohistokimyasal global değerlendirme ile belirlenen MMR protein kaybı durumları ile karşılaştırılması	71
Tablo 4.8.2. Klinikopatolojik verilerin tümörlerin immunohistokimyasal global değerlendirme ile belirlenen MMR protein kaybı durumları ile karşılaştırılması	72
Tablo 4.9. Tümörlerin immunohistokimyasal olarak global değerlendirme ile MMR protein stabilitesini etkileyen risk faktörleri açısından Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi	73

Tablo 4.10. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal global değerlendirilme ile MMR protein stabilite durumunun karşılaştırılması	74
Tablo 4.11. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre global değerlendirme ile MMR protein kaybı oranlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 4.12. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal olarak ikili değerlendirme ile MSH2-MSH6 stabilite durumunun karşılaştırılması	75
Tablo 4.13. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal olarak ikili değerlendirme ile MLH1-PMS2 kaybı sıklıklarının karşılaştırılması	76
Tablo 4.14. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre global değerlendirme ile MMR protein stabilitesinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.15. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre global değerlendirme ile MMR protein kaybı oranlarının karşılaştırılması	78
Tablo 4.16. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MSH2-MSH6 stabilite durumunun karşılaştırılması	79
Tablo 4.17. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MSH2-MSH6 kayıp oranlarının karşılaştırılması	80
Tablo 4.18. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MLH1-PMS2 stabilite durumunun karşılaştırılması	80
Tablo 4.19. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MLH1-PMS2 kayıp oranlarının karşılaştırılması	81
Tablo 4.20. İmmunohistokimyasal belirteçlerin birbirleri ile korelasyonu-1	81
Tablo 4.21. MSH2 ile MSH6'nın stabilite durumlarına göre karşılaştırılması.....	82
Tablo 4.22. MLH1 ile PMS2'nin stabilite durumlarına göre karşılaştırılması	82
Tablo 4.23. İmmunohistokimyasal belirteçlerin birbirleri ile korelasyonu- 2.....	83
Tablo 4.24. MSH2-MSH6 kompleksi ile MLH1-PMS2 kompleksinin stabilite durumlarına göre karşılaştırılması.....	83

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Gelişimin değişik dönemlerinde embriyonun nefrik tübül oluşumunu gösteren şematik transvers kesitleri: A.21. gün, B.25.gün.	4
Şekil 2.2. A. İntermediate mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisi, B. 5 haftalık embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüllerinin şematik çizimi.....	5
Şekil 2.3. A.5 haftalık embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital sırttan geçen ve mezonefrik sisteme ait bir boşaltım tübülünün oluşumunu gösteren transvers kesit B. Gonad ve mezonefroz arasındaki ilişkiyi gösteren çizim.....	5
Şekil 2.4. Son bağırsak ve kloaka arasındaki ilişki	7
Şekil 2.5. Renal pelvis, kaliksler ve metanefrozun toplayıcı kanallarının gelişimi.....	8
Şekil 2.6. Metanefrik boşaltım biriminin gelişimi.....	8
Şekil 2.7. Böbreğin anatomik yapısı.....	10
Şekil 2.8. Böbreğin örtüleri	11
Şekil 2.9. Böbreğin damarları.....	13
Şekil 2.10. Nefronun yapısı	14
Şekil 2.11. Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları.....	18
Şekil 2.12. Türkiye’de erkeklerde, en sık tanı alan kanserler.....	19
Şekil 2.13. Türkiye’de erkeklerde, en sık ölüme yol açan kanserler	20
Şekil 2.14. DNA hasarı ve tamir mekanizmaları	49
Şekil 2.15. MMR proteinlerinin çeşitli fonksiyonları.....	50
Şekil 2.16. MMR sistemi	51
Şekil 2.17. DNA MMR mekanizması ve moleküler basamakları	53

RESİMLER

	Sayfa
Resim 2.1. Şeffaf hücreli RCC (x100 büyütme).....	26
Resim 2.2. Papiller Tip 1 RCC (x100 büyütme).....	31
Resim 2.3. Onkositik özellikler gösteren Papiller Tip 2 RCC (x100 büyütme).....	31
Resim 2.4. Kromofob RCC (x100 büyütme).....	33
Resim 2.5. Şeffaf hücreli Papiller RCC (x100 büyütme)	35
Resim 2.6. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RCC (x100 büyütme).....	42
Resim 2.7. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RCC (x40 büyütme).....	43
Resim 2.8. Sınıflandırılmayan RCC (x100 büyütme).....	43
Resim 3.1. Onkositik morfoloji- Şeffaf hücreli Papiller Karsinom (x400 büyütme).....	55
Resim 3.2. MMR Protein Stabil (x100 büyütme).....	57
Resim 3.3. MMR Protein İnstabil; Subklonal-Düşük Kayıp (x100 büyütme)	58
Resim 3.4. MMR Protein İnstabil; Klonal Kayıp (x40 büyütme)	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrek kanseri WHO 2012 dünya verilerine göre erkeklerde en sık 9. Kanser, kadınlarda en sık 14. Kanser olarak bildirilmektedir. Renal hücreli karsinomlar böbreğin en sık görülen malign tümörleridir. Renal karsinomların çoğu sporadik olarak görülmesine rağmen, %2-4'ü ailesel geçişlidir. Çeşitli genetik hastalıklar da renal kanser ile ilişkili olarak görülmektedir (1).

Renal kortikal tümörler heterojen bir tümör grubu oluşturmaktadır. Bu tümörlerin histopatolojisi tümör tiplerinin gelişiminde etkili, farklı kompleks moleküler mekanizmalar ve sitogenetik anomaliler ile ilişkilili bulunmaktadır (2-5). Renal hücreli karsinomlarda en sık genetik değişiklik, en sık görülen, tüm renal neoplazilerin %70-80'nini oluşturan şeffaf hücreli karsinomlarda görülen, 3. Kromozomun kısa kolunda lokalize VHL tümör süpresör gen mutasyonlarıdır. Ancak zaman içinde patogeneizde rolü olduğu belirlenen birçok farklı sporadik veya ailevi mutasyon saptanmıştır (1-6).

Şeffaf hücreli RCC sitokin aracılı immunoterapi yaklaşımlarına (IL-2, IFN- α gibi) tutarlı cevap gösteren tek histolojik alt tip olarak karşımıza çıkmakla birlikte hala tedavilerdeki başarı sınırlıdır (5, 7, 8). Ayrıca renal kansere yönelik efektif onkolojik tedavilerin geliştirilmesinde tümörlerin kendi içinde genetik olarak heterojen olması engel olarak bildirilmektedir. Tümör içi heterojenite multipl genlerin tek bir tümör içinde farklı klonal popülasyonlarda çoklu bağımsız inaktive edici mutasyonlar göstermesinden kaynaklanmaktadır (9). Heterojenite ile beraber gelişimde etkili farklı moleküler mekanizma ve sitogenetik anomaliler kesin histopatolojik sınıflama ve ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Üstelik farklı morfolojik alt tiplerin değişken prognoz ve tedavi yanıtlarını karşılayacak özgül teröpatik yaklaşımlara ihtiyaç vardır (10).

“Mismatch Repair” (MMR) genleri hücre bölünmesi ve DNA baz-baz eşleşmesi sırasında oluşan replikasyon hataları gibi kazanılmış DNA hasarlarının tanınması ve onarılması sürecinde yer almaktadır. MMR genlerinin ekspresyonu ve dizisindeki değişiklikler ile gelişen DNA tamir genlerindeki mutasyonların genetik instabilite olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile sonuçlandığı bilinmektedir (11-18).

Mikrosatellit instabilite (MSI), aynı bireylerin normal DNA'sı ile karşılaştırıldığında, tümör DNA'sında çeşitli büyüklüklerde basit dizilimli nükleotid tekrarları ile karakterizedir. Mikrosatellit dizilerinde hatalı DNA eşleşme tamiri olan tümör hücrelerinde hatalı eşleşme tamiri (MMR), dolayısıyla genetik instabiliteden söz edilir.

Böylece MMR yolağındaki hataların ölçümü ve mutasyona neden olan fenotiplerin belirlenmesi için mikrosatellitler belirteç olarak kullanılmaktadır (10, 11).

MMR yolağında görevli olduğu belirlenmiş 4 anahtar gen; E. Coli MMR genlerinin homoloğu olarak mutL homologue 1 (MLH1), mutS homologue 2 (MSH2), mutS homologue 6 (MSH6) ve postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) olarak isimlendirilmektedir. Bu genlerin ürünü olan proteinler de aynı şekilde isimlendirilmektedir. MSH2 ve MSH6 proteinleri hatalı bazlarının ilk olarak belirlenmesinde ve DNA tamirinin başlamasında heterodimerik kompleks olarak çalışmaktadır. MLH1 ve PMS2 ise diğer heterodimerik kompleksi (mutL alfa) oluşturmakta ve bu süreç ATP bağımlı konformasyonel değişiklik ile sonuçlanmaktadır. Bu konu ile ilgili literatürde yapılan araştırmalarda MMR gen ürünleri immunohistokimyasal belirteç olarak çalışılmıştır. Özellikle MLH 1 ve MSH 2 belirteçlerinin kaybı, özellikle kolorektal karsinom ve kolon dışı bir grup kansere erken yaşlarda kazanılmış yatkınlık yaratan Lynch (klasik bilinen adı ile herediter nonpolipozis kolorektal kanser) sendromu ile ilişkili gösterilmiştir (19, 20).

Literatürde, kolorektal karsinomlarda mikrosatellit instabilitenin belirlenmesinde, PCR (polimeraz chain reaction) yöntemi ile karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, immunohistokimyasal yöntemlerin MSI belirlemede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (21). Daha önceki çalışmalarda, heterodimer olarak çalışan MLH1/PMS2 ve MSH2/MSH6 komplekslerinin ana elemanları olan MLH1 ve MSH2 proteinleri immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiş, ancak daha sonraki çalışmalarda ikincil proteinlerin de (PMS2 ve MSH6) izole mutasyonları bulunabildiği, üstelik MLH1'in reaktif aberan pozitiflik gösterebildiği bildirilmiştir (22, 23). Bu nedenle bu proteinler dörtlü olarak değerlendirildiğinde immunohistokimyasal tekniğin sensitivitesinin arttığı ve PCR yöntemi ile yapılan MSI testine eş değer prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (21). MMR protein ekspresyonunu PCR-MSI (mikrosatellit instabilite) analizi ile birlikte konfirme eden ve Kappa istatistiksel analizi kullanılarak dörtlü immunohistokimyasal panel kullanımı ile MSI testi arasında mükemmel derecede uyum saptanmıştır (24, 25). Bu nedenle bizim çalışmamızda bu çalışmalar baz alınarak dörtlü immunohistokimyasal panel uygulanmıştır. Literatürde, benzer şekilde, renal kortikal kanserlerde, sınırlı sayıda vaka serilerinde MLH1 ve MSH2 belirteçlerini kapsayan ikili immunohistokimyasal çalışmalar az da olsa mevcuttur (10, 26). Ancak renal hücreli karsinomlarda dörtlü immunohistokimyasal panel ile yapılmış MSI araştırması bizim bilgilerimize göre literatürde bulunmamaktadır.

Literatürde renal hücreli tümörlerde henüz, mikrosatellit instabiliteyi belirleyen kriterler ve farklı histolojik alt tipler konusunda tutarsızlık gösteren ve vaka sayısı açısından yetersiz çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Buna karşın RCC 'ların patogeneğinde MSI'nin rol oynadığına ve MSI'nin çeşitli yöntemlerle saptanmasının, tümör progresyonu esnasında gelişen somatik değişikliklerin araştırılmasında ve moleküler patolojisinin anlaşılmasında katkısı olduğuna dair bulgular mevcuttur (26-29).

Bu çalışmada dördü immunohistokimyasal panel ile renal kortikal tümörlerdeki MMR protein kaybının sıklığının belirlenmesi, MMR protein kaybını belirleyen kriterlerin ve MMR protein kaybına etki eden klinikopatolojik parametrelerin geniş bir vaka serisinde araştırılması ve MMR gen ürünlerindeki değişikliklerin farklı histolojik alt tiplerin ve morfolojik özelliklerin belirlenmesine katkısının incelenmesi hedeflenmiştir.

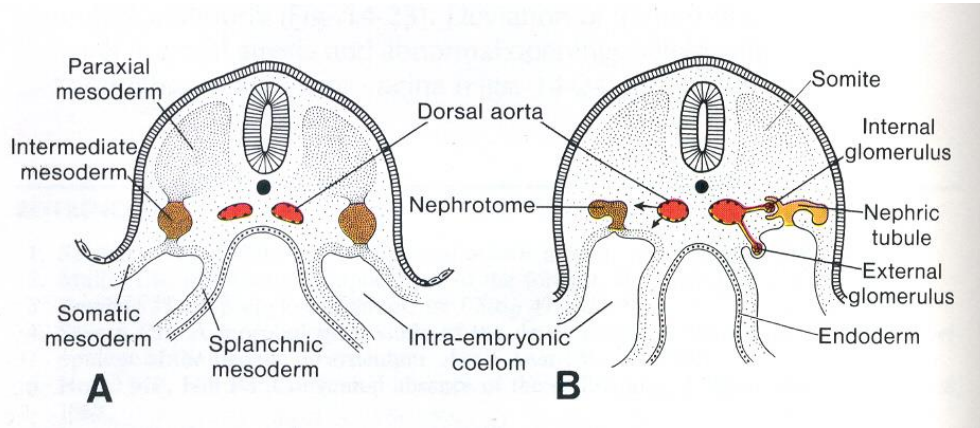
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi

Ürogenital Sistem birbirinden tamamen farklı işlevlere sahip iki kısımdan; üriner ve genital sistemden oluşmaktadır. Ancak embriyolojik ve anatomik olarak üriner sistem ve genital sistem; özellikle gelişimin erken döneminde birbiriyle çok yakın ilişkilidir. Her ikisi de karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (intermediate mezodermden) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa (kloakaya) açılır (30, 31).

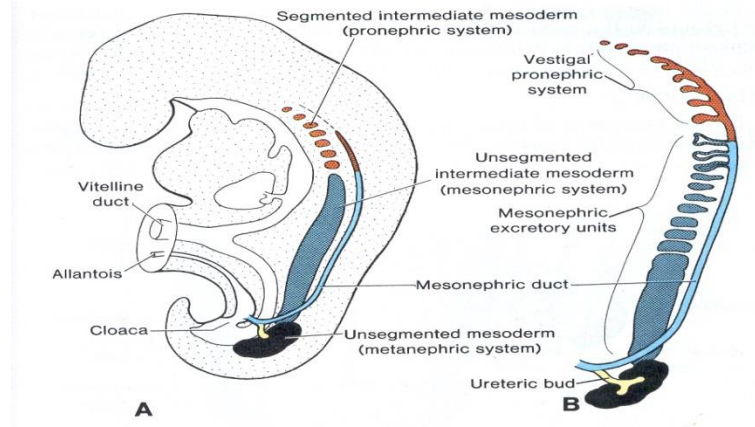
Gelişimin daha ileri evrelerinde, bu iki sistemin birbirleriyle olan yakın ilişkisi erkeklerde daha belirgindir. Başlangıçta bir üriner kanal gibi fonksiyon gören primitif boşaltım kanalı, daha sonra genital kanal haline dönüşür. Daha da ötesi, erişkinde üriner ve genital organlar idrar ve semeni ortak bir kanal, penil üretra yoluyla dışarı atar (30, 31).

Dördüncü haftanın başında servikal bölgedeki intermediate mezoderm, somitle olan ilişkisini kaybeder ve nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur. Bu ilkel boşaltım birimleri sadece rudimenter boşaltım tübüllerini meydana getirirler ve fonksiyon görmezler (Şekil 2.1, 2.2) (30, 31).



Şekil 2.1. Gelişimin değişik dönemlerinde embriyonun nefrik tübül oluşumunu gösteren şematik transvers kesitleri: A.21. gün, B.25.gün.

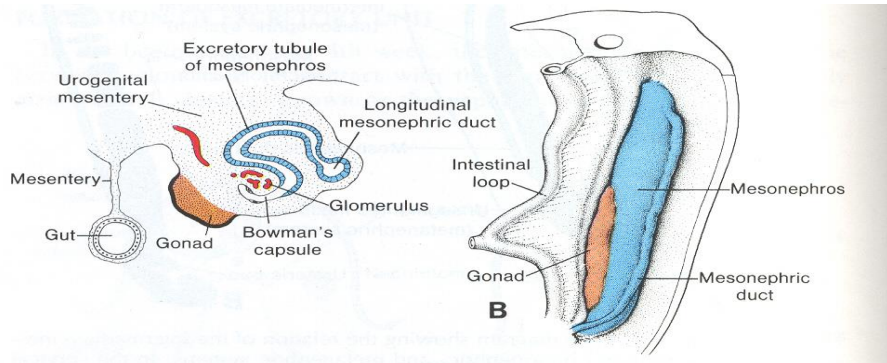
(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2423284/>)



Şekil 2.2. A. İntermediate mezodermin pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerinin ilişkisi, B. 5 haftalık embriyoda pronefrik ve mezonefrik sistemlerin boşaltım tübüllerinin şematik çizimi

(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2423284/>)

İntermediate mezoderm torasik, lumbar ve sakral bölgelerde kölom boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybeder, orijinal segment başına iki, üç ve hatta daha fazla boşaltım tübülü oluşturur (Şekil 2.2). Sonuçta, segmente olmayan mezodermden, nefrojenik doku kordonlarını meydana getirir. Bunlar da, boşaltım (böbrek) tübüllerini ve kölom boşluğunun arka duvarında her iki tarafta uzunlamasına yer alan ürogenital kabarıklıkları meydana getirir (Şekil 2.3) (30, 31).



Şekil 2.3. A.5 haftalık embriyonun alt torasik bölgesindeki ürogenital sırttan geçen ve mezonefrik sisteme ait bir boşaltım tübülünün oluşumunu gösteren transvers kesit B. Gonad ve mezonefroz arasındaki ilişkiyi gösteren çizim.

(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2423284/>)

İnsanlarda intrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru birbirinden farklı üç böbrek sistemi peşpeşe ve kısmen de üst üste gelecek şekilde oluşur: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir. İkinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon gösterebilir; üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler meydana gelir (30, 31).

Pronefroz:

Gelişimin dördüncü haftasının başında, embriyonun servikal bölgesinde nefrojenik kordun kranial kısmında bir miktar hücre topluluğu olarak karşımıza çıkarlar (30). Servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilirler. Bu hücre topluluğuna nefrotom adı verilir. Bunlar devamında lümen kazanarak pronefrik tübüleri oluşturur. Daha kaudaldakiler oluşmadan önce, ilk oluşan nefrotomlar regrese olduğundan 4 haftanın sonunda pronefrik sisteme ait tüm yapıların izleri kaybolmuş olur (Şekil 2.2) (30, 31).

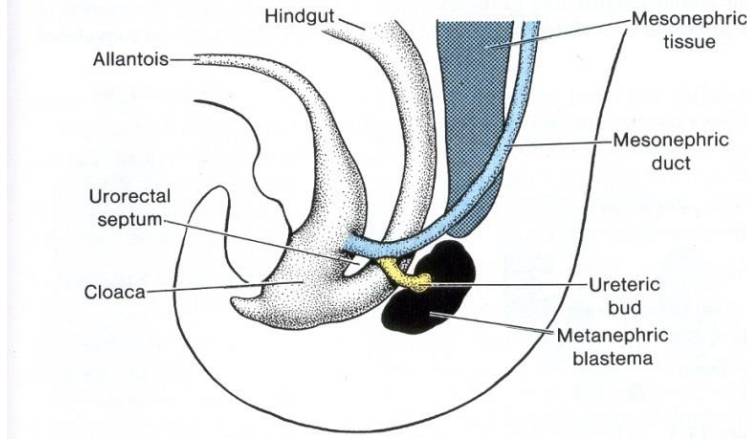
Mezonefroz:

Mezonefroz ve mezonefrik kanallar üst torasikle üst lumbar (L3) segmentlerin intermediate mezodermiden gelişirler. Gelişimin 4. Haftasının başlarında yani pronefrik sistemin regresyonu sırasında mezonefroza ait ilk boşaltım tübüleri belirlemeye başlar. Bu tübüller bolca hızla uzarlar, S şeklinde bir halka halini alırlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler (Şekil 2.3). Burada tübüller Bowman kapsülünü oluştururlar. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. Tübülüs lateralden mezonefrik veya Wolffian kanalı olarak bilinen longitudinal toplayıcı kanala girer ve bunlar da kloakaya açılır (Şekil 2.2, 2.3) (30, 31).

İkinci ayın ortasında, mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir (Şekil 2.3). Bu sırada gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık adı verilir (Şekil 2.3). Kaudaldeki tübüller farklanmaya devam ettiğinden, kranial tübüller ve glomerüller degenaratif değişiklikler gösterir ve 2.ayın sonunda büyük bir çoğunluğu tümüyle yok olur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda, testislerin efferent kanalcıklarını oluşturmak üzere yer almak üzere sebat ederse de, kızlarda tümüyle kaybolur (30, 31).

Metanefroz veya Kalıcı Böbrek:

Üçüncü üriner organ olan metanefroz veya kalıcı böbrek 5. Haftada belirir. Ortalama dört hafta sonra da fonksiyon görür hale gelirler. Mezonefrik sistemde olduğu gibi, bu sistemin boşaltım birimi de metanefrik mezodermiden gelişir (Şekil 2.4). Ancak, kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır (30).



Şekil 2.4. Son bağırsak ve kloaka arasındaki ilişki

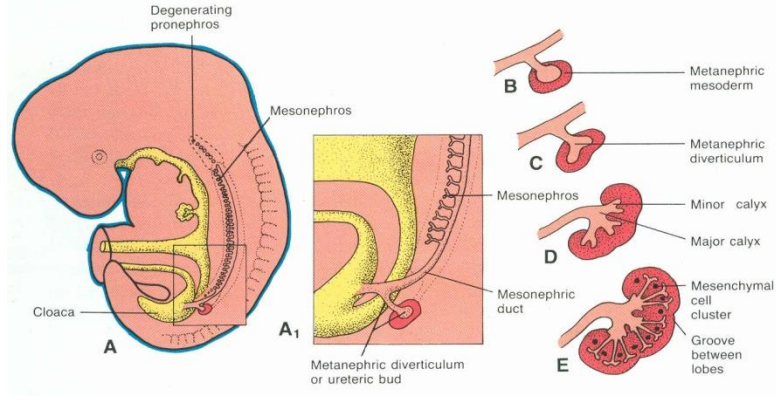
(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2423284/>)

Toplayıcı Sistem

Kalıcı böbrekler genel olarak iki kaynaktan gelişirler: Metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) ve ara mezodermin metanefrik kısmı (metanefrik blastem). Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan gelişir (Şekil 2.3, 2.4). Bu tomurcuk, metanefrik doku içine penetre olur (Şekil 2.4). Penetrasyonun ardından üreter tomurcuğu genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır (30, 31).

Kalikslerin her biri, metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar 12 ve daha fazla sayıda tübül oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. Bu sırada periferde de 5. Ayın sonunda kadar bir miktar tübül daha oluşur. İkinci jenerasyondaki tübüller genişleyerek, üç ve dördüncü jenerasyona ait tübülleri absorbe ederek renal pelvisin minör kalikslerini oluştururlar (31, 32).

Gelişimin daha sonraki evrelerinde, 5. ve takibeden jenerasyonun toplayıcı tübülleri hatırı sayılır şekilde boyca uzarlar ve minör kaliksler içine doğru toplanarak renal piramidleri meydana getirirler. Özetlersek üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve sayısı yaklaşık 1-3 milyon arasında değişen toplayıcı tübül gelişir (Şekil 2.5) (30, 31).

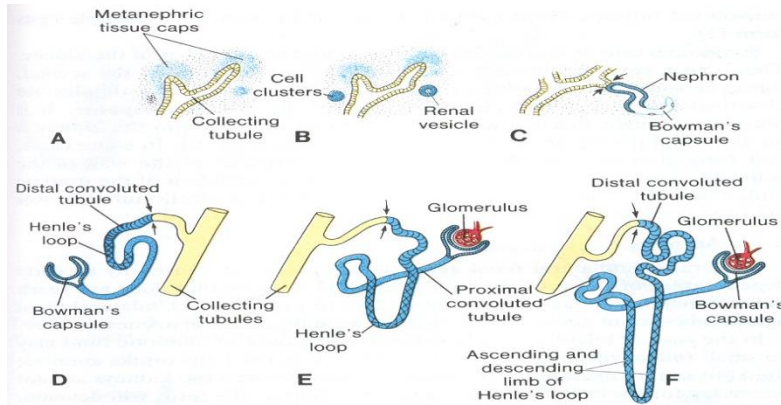


Şekil 2.5. Renal pelvis, kaliksler ve metanefrozun toplayıcı kanallarının gelişimi

(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2423284/>)

Boşaltım Sistemi

Yeni oluşan her kollektör tübül dış uçtan bir metanefrik dolu şapkası ile örtülüdür. Bu metanefrik doku içindeki hücreler, tübüllerin indükleyici etkisiyle renal vezikül olarak bilinen küçük kesecikler oluştururlar; daha sonra bunlardan da küçük tübüller meydana gelir (Şekil 2.6). Bu tübüller glomerül adı verilen kapiller yumaklarıyla birlikte nefronları veya boşaltım birimlerini oluşturur. Her nefronun proksimal ucu glomerül tarafından derin şekilde yaylandırılmış Bowman kapsülünü oluşturur. Tübülün distal ucu ise, Bowman kapsülünden toplayıcı kanallara geçişi sağlayacak şekilde, toplayıcı kanallardan biriyle ilişki kurar. Boşaltıcı tübüllerin uzamaya devam etmesi sonucu proksimal kıvrıntılı tübüller, Henle halkası ve distal kıvrıntılı tübüller meydana gelir (Şekil 2.6). Özetlersek, böbrek iki farklı kaynaktan; boşaltım birimlerinin olduğu metanefrik mezoderm ve toplayıcı sistemin kaynaklandığı üreter tomurcuğundan oluşur (30, 31).



Şekil 2.6. Metanefrik boşaltım biriminin gelişimi

(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2423284/>)

Doğumda böbrekler, lobüle bir görünümde dir. Süt çocukluğu döneminde nefronların büyümeye devam etmesi ile bu lobüle görünüm kaybolur. Ancak nefronların sayısında bir artış olmaz. Yeni doğanda yaklaşık iki milyon nefron vardır. Glomerüler filtrasyon fetal hayatın 9. haftasında başlamış olsa dahi böbreklerin tam anlamıyla fonksiyon görmesi ve filtrasyonunun artması doğumdan sonra gerçekleşir (30, 31).

Böbreklerin pozisyonu ve kanlanmasıdaki değişiklikler:

Gelişimlerinin başlangıcında pelvisde sakrumun ventralinde yer alan böbrekler, ilerleyen dönemde abdomenin üst kısımlarına doğru yer değiştirirler. Pelvisdeyken birbirlerine yakın olarak dururken, karın boşluğu büyüdükçe böbrekler yavaş yavaş yayılarak birbirlerinden uzaklaşırlar. Böbrek yükselirken yaklaşık 90 derece medial yönde döner. Böbreklerin bu yer değiştirmesi böbreklere doğru büyüyen embriyonun kaudal vücut kısmından kaynaklanmaktadır. Başlangıçta böbrek hilusu ventrale bakmaktadır. Dokuzuncu haftada böbrekler son halini aldıklarında suprarenal bezlerle temas ederler ve retroperitoneal yerleşimlidirler (30, 31).

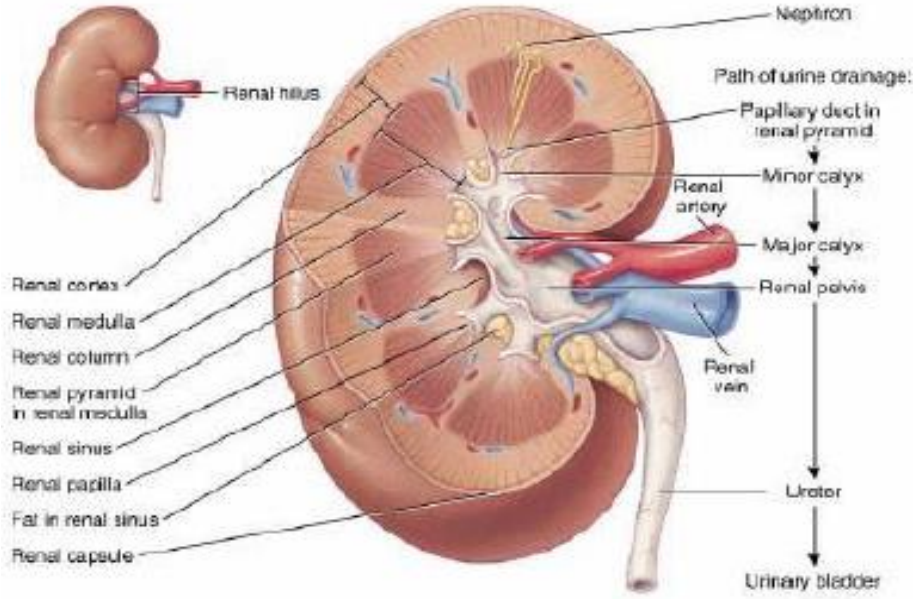
Pelvis içindeyken arteriyel kan dolaşımını yakınındaki damarlardan alırlar. Başlangıçta renal arterler ana iliak arterlerin dallarıdır. Daha sonra böbreklerin kanlanması, aortanın distal dallarından olmaktadır. Yukarı doğru yer değiştirdikçe aortanın yeni dallarından kan alırlar. Kaudaldeki damarlar involüsyona uğrayıp kaybolurlar. Dokuzuncu haftada son yerlerine ulaştıklarında kalıcı böbrek arterleri abdominal aortanın dallarıdır. Sağ renal arter, soldakinden daha uzundur ve daha yukarıdadır (30, 31).

2.2. Böbreklerin Anatomisi

Böbrekler, karın arka duvarının üst kısmında, columna vertebralis'in her iki yanında, retroperitoneal konumda yerleşmiştir. Sağ böbrek T12- L3, sol böbrek T11-L2 düzeyinde yer almaktadır. Sağ tarafta karaciğer olduğundan sağ böbrek sol böbreğe oranla biraz daha aşağıdadır. Her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı erişkin erkeklerde 125- 170 gr, kadınlarda ise 115- 155 gr kadardır (33, 34) .

Her böbreğin ön ve arka iki yüzü, konveks bir dış kenarı, konkav bir iç kenarı vardır. İç kenarda böbreğe girip çıkan oluşumlar için dikine bir yarık (hilum renale) bulunur. Hilum renaleden böbreğin içine doğru sinüs renalis olarak adlandırılan bir boşluk uzanır. Sol hilum renale transpilorik planda (L1 düzeyinde) linea mediana posteriordan 5 cm kadar dış yanda yer alır. Hilum renaledeki yapılar önden arkaya doğru v. renalis, a. renalisin 2-3 dalı, pelvis renalis- ureter, a. renalisin bir dalı şeklinde sıralanmıştır.

Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlar, damarları ve fasya renalisdir. Ayrıca adiposa tabakası ve pararenal yağ tabakası da yardımcı olur (33, 34) (Şekil 2.7).



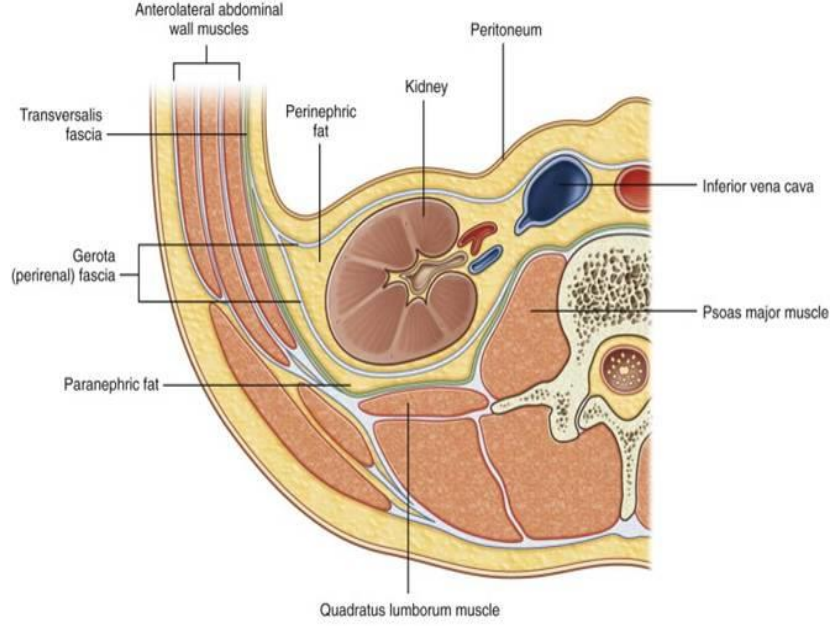
Şekil 2.7. Böbreğin anatomik yapısı

(<http://80.251.40.59/sports.ankara.edu.tr/koz/ana-fiz/uriner.pdf>)

2.2.1. Böbreklerin Örtüleri

Her bir böbrek üç bağ doku örtüsüne sahiptir. Bu örtüler dıştan içe doğru fasia renalis, capsula adiposa ve capsula fibrosa'dır. Fasia renalis (perirenal fasya) en dış örtü olup karın duvarındaki ekstraperitoneal bağ dokusunun yoğunlaşması ile oluştuğu kabul edilir. Yukarıda ve dış yanda ön ve arka yaprakları birleştiği halde aşağıda üreterin ön ve arkasında uzanır. İç yanda ise renal damarların tunika adventisyası ile kaynaşır. Dışında böbrek arkasında daha gelişmiş olarak corpus adiposum pararenale bulunur. Fasya renalis önde parietal periton ile sarılıdır (Şekil 2.8) (35).

Capsula adiposa (perirenal yağ kapsülü), fasia renalis ile böbrek parankimini saran fibröz kapsül arasında yer alır. Hilum renaleden girerek sinüs renalisteki yağlı gözeli doku ile uzanır. Capsula fibrosa (renal kapsül) böbrek parankimi ile sıkı temas halindeki sağlam genişleme yeteneği az olan fibröz bir örtüdür (Şekil 2.8) (35).



Şekil 2.8. Böbreğin örtüleri

(<http://bedahdasar.blogspot.com.tr/2016/03/anatomi-ginjal.html>)

2.2.2. Böbreklerin Yapısı

Böbreği kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak incelediğimizde üç ayrı bölümden oluştuğunu görürüz. Dış kısmına korteks renalis, orta kısmına medulla renalis, iç kısmına pelvis renalis denilir (Şekil 2.7) (33-35).

Pelvis renalis tepesi hilum renaleden çıkmış, üreterle uzanan, gövdesi sinüs renalis içine oturmuş, kas ve zardan yapılmış, huni şekilli bir bölümdür. İki ya da üç tane olan kaliks renalis majorların birleşmesi ile pelvis renalis meydana gelir. Sayıları 4- 14 arasında olan kaliks renalis minorların 2 ya da 3 tanesi bir araya gelerek kaliks renalis majörü (calix major) oluşturur. Küçük- büyük kaliksler, pelvis renalis ve üreter arbor excretorius'u (boşaltım ağacı) oluştururlar (35).

Medulla renalis piramis renalis denilen, tabanları cortex renalis, tepeleri küçük kalikslere oturan pyramidal oluşumlar olan 8- 10 adet koni şeklinde yapılar, oluşturur. Bir piramis renalis ve etrafını saran kortikal cevher bölümüne bir böbrek lobu denilir (33, 34).

Böbrek kitlesinin 1/3'ünü oluşturan cortex renalis çok sayıda düz ve kıvrımlı borucuklar, kan damarları ve corpusculum renale'lerden oluşur. Korteksin böbrek kapsülüne yakın olan bölümüne zona eksterna, Malpighi piramidlerine yakın iç bölümüne zona interna denir. Malpighi piramidleri arasında da daha koyu renkli kortikal bir doku

bulunur. Pyramidleri birbirinden ayıran bu kolonlar columna renales (Bertin kolonları) olarak adlandırılır (35).

Böbreğin kanal sistemine baktığımızda glomerülden süzülen idrarı toplayan Bowman kapsülü vardır. Buradan idrarın süzülerek toplanmasına yardımcı olan proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve en son olarak toplayıcı kanal yapıları izler. Bu kanal yapıları renal pelviste bir araya toplanır (33, 34).

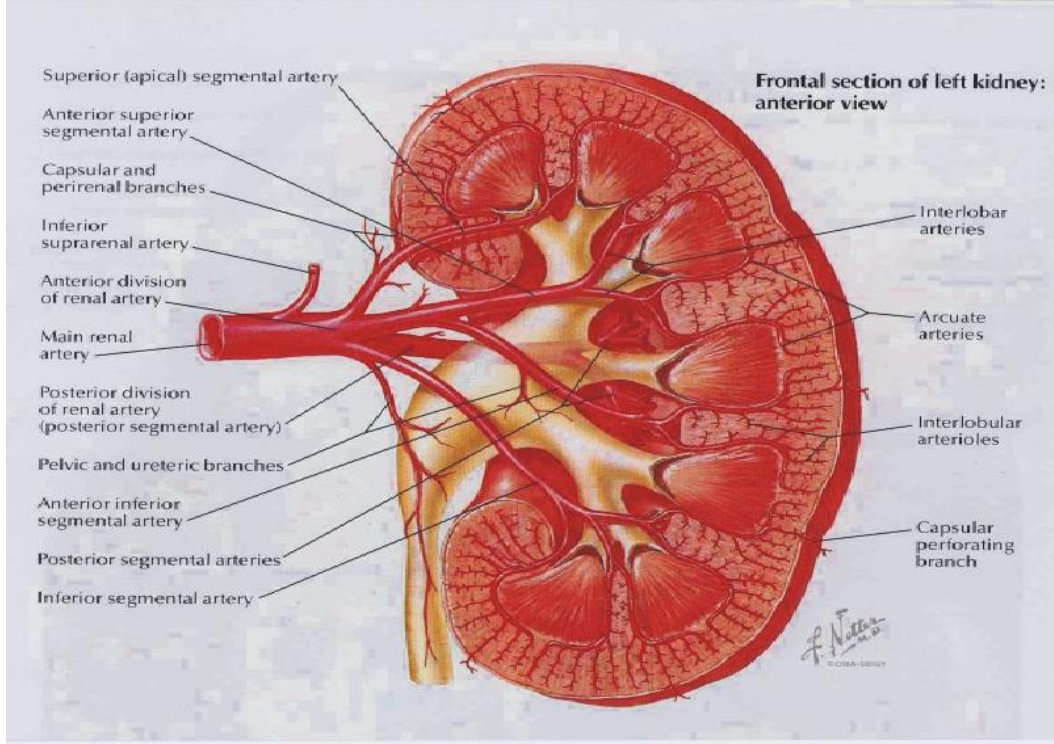
2.2.3. Böbreklerin Komşulukları

Sağ böbreğin ön komşuluğu yukarıdan aşağıya doğru sağ böbrek üstü bezi, karaciğer, duodenumun ikinci bölümü, sağ kolik fleksura, ince bağırsaklar, vena kava inferiorun iç yan kenarı, sol böbreğin ön komşuluğu yukarıdan aşağıya doğru sol böbrek üstü bezi, mide, dalak, pankreasın kuyruğu, sol kolik fleksura ve ince bağırsaklardır. Arka yüz komşulukları ise yukarıdan aşağıya doğru diyafragma, 12. Kaburga, n.subkostalis, m.psoas major, m.quadratus lumborum, m.transversus abdominis, n. ilio hypogastricus, n. ilioinguinalistir (33, 34).

2.2.4. Böbreklerin Damarları ve Sinirleri

Böbreğin damar yapısına baktığımızda aorta abdominalisin dalı olan renal arterler böbrek hilusuna gelince 5 adet segmental dala ayrılır. A.segmentalis denilen bu dallar, sinüs renaliste a.interlobaris denilen dallara ayrılır. Bu arterlerde a.arcuata denilen arterleri oluştururlar. Arcuat arterlerden a.interlobularis'ler çıkar. A.interlobularis'lerden yanlara doğru çıkan arteriola glomerularis afferentler glomerul yumağına girerek rete kapillare glomerulareyi oluşturur. Bu yumağın diğer ucundan çıkan arteriola glomerularis efferenslerin oluşturduğu pleksustan, v.interlobularisler başlar. V.interlobularisler de arterleri takip ederek sırasıyla v. arcuata, v.interlobularis, v.segmentalis ve sonuçta v. renalis olarak v.cava inferiora açılır (Şekil 2.9) (33, 34).

Lenf drenajına baktığımızda, böbrekten çıkan lenf damarları v.renalis'i takip ederek aortanın yan tarafındaki nodi lymphatici lumbales'e açılır. Sinirleri, sempatikleri T10-L1'den, parasempatikleri n.vagus'dan alır (33, 34).



Şekil 2.9. Böbreğin damarları

(<http://bedahdasar.blogspot.com.tr/2016/03/anatomi-ginjal.html>)

2.3. Böbrek Histolojisi ve Fizyolojisi

Böbreğin yüklediği görevler şu şekilde sıralanmaktadır;

1) Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması: Böbreğin esas görevi vücudun ihtiyacı olmayan metabolizma ürünlerini, ilaçları, dışardan alınan yabancı maddeleri idrarla uzaklaştırmaktır (36, 37).

2) Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi: Bu sayede vücut sıvılarının osmolalitesi korunur ve elektrolit konsantrasyonu düzenlenir (36, 37).

3) Asit - baz dengesinin düzenlenmesi: Asit sekresyonunun kontrolü ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek böyle bir etki yapar (36, 37).

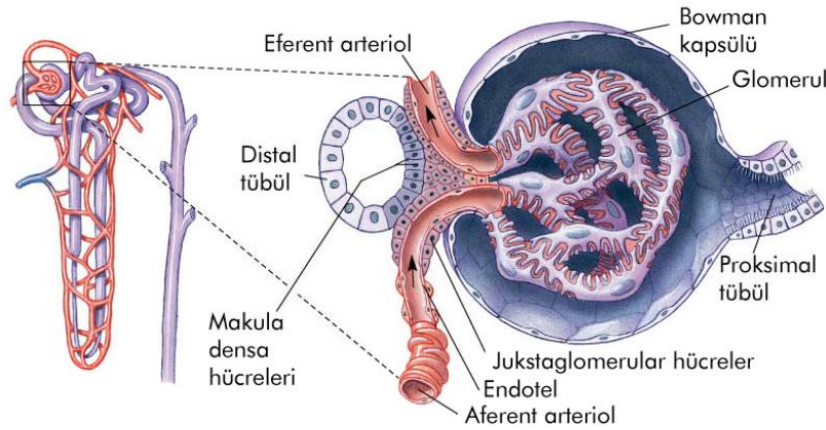
4) Arteriye kan basıncının düzenlenmesi: Uzun süreli arter kan basıncının düzenlenmesine su ve sodyum atılımını ile önemli bir katkıda bulunurken, kısa süreli arter kan basıncının düzenlenmesine anjiotensin II gibi vazoaktif faktörlerin yapımına neden olan renin salgılayarak yapar (36, 37).

5) Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması: Renin, prostoglandinler, kininler, eritropoetin salgılayarak ve vitamin D'in aktif formunun oluşmasında rol oynar (36, 37).

6) Glikoneojenez: Uzun süreli açlıklarda amino asit, laktat, pirüvat, gliserol ve laktat, α -ketoasitler gibi öncü maddelerden glikoneojenez ile glikoz sentezlenir. Glikoneojenezin yaklaşık % 10'u böbreklerde olur (36, 37).

7) Eritrosit yapımının uyarılması: Eritropoetin salgılayarak eritrosit yapımı uyarılır (36, 37).

Bu işlevleri yerine getiren böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefron olarak adlandırılmaktadır. Her bir böbrek 1- 4 milyon nefron içerir. Her bir nefron kapiller yumak olan glomerül, proksimal kıvrımlı tubulus, henle kulpunun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı yapılardan oluşur. Embriyolojik yapısı nefronlardan farklı olan toplayıcı tubulus ve kanallar, nefronlardan üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler (Şekil 2.10) (36, 38).



Şekil 2.10. Nefronun yapısı

(<http://www.ybu.edu.tr/sinancanan/contents/files/471Bosaltim-Hems 2012.pdf>)

Glomerül, afferent ve efferent arteriollerden oluşan kapiller bir yumaktır ve Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı yapıyla çevrilidir (Şekil 2.10). Bowman kapsülünün iç tabakası kapiller yumağı örter (visseral tabaka). Dış tabakası glomerülün en dışını sarar (parietal tabaka) ve tek katlı yassı epitelle örtülüdür. Bu iki tabaka arasında, kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar bulunur. Glomerül kapillerlerindeki endotel hücreleri pencerelidir. Bunların dış yüzeyini örten podositler arasında kalın bir bazal lamina vardır ve kesintisizdir. Bu tabakanın kapillerdeki kanla idrar boşluğunu birbirinden ayıran bir filtrasyon engeli oluşturduğu sanılmaktadır. Bazal lamina yaprağının bulunduğu bölgelerde kapiller duvarına tutunan mezangial hücreler vardır. Bu hücreler makrofaj gibi davranarak süzme işlemi sırasında bazal laminaya biriken maddeleri temizlediği sanılmaktadır (38).

Proksimal kıvrımlı tubuluslar tek katlı kübik ya da silindirik epitelle örtülü olup içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondrilerden dolayı asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Ayrıca sitoplazmalarında mikrovillüsler yanı sıra endositik vakuoller ve endotelde fırçamsı kenarlar bulunur (38).

Henle kulpu proksimal kıvrımlı tubulusa yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince inen kısım ile bir ince çıkan kısım ve distal tubulusa benzeyen çıkan kalın bir kısımdan oluşmaktadır. Nefronun bu bölümünün lümeni, duvar epitelinin yassı olması nedeniyle geniştir. Nefronların çoğu kortikomedüller sınırda bulunur. Bütün nefronlar: süzme, emilim ve salgılama işlemlerinde rol alır (38).

Distal kıvrımlı tubulus tek katlı kübik epitelle döşelidir. Proksimal tübülden yapı olarak biraz daha farklıdır. Buradaki hücreler proksimal tubulustaki hücelere göre daha küçüktür. Bu nedenle kesitlerde distal tubulus duvarlarında daha çok nükleus ve hücre görülür. Fırçamsı kenarlar bulunmaz. Distal kıvrımlı tubulus hücrelerinin bazal membranlarında ki yoğun invajinasyonlar ve bunlarla ilgili mitokondriler, buradaki hücrelerin iyon taşınmasında rol oynadıklarını göstermektedir. Kortekste ilerlerken kendi nefronlarına ait glomerüllere değdikleri yerlerde yapısal değişime uğrarlar. Bu hücreler silindirik hale gelir, hücreler bir araya toplanırlar. Mikroskopik olarak preparatlarda bu bölüm nükleusların yakın yerleşimi nedeniyle koyu renkli görünür. Ve bu bölüm makula densa adını alır. Makula densenin görevi distal tubulustaki osmolariteye ilişkin verileri afferent arteriole bildirmektir. Ayrıca distal tubuluslardan geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tubuluslara boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramidin uçlarına doğru genişler. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (38).

Toplayıcı tubulus ve kanallar kübik epitelle döşelidir. Küçük olanların çapı 40µm' dir. Medullanın derinliklerine gidildikçe tubulus hücrelerinin boyu uzar ve silindirik hale gelir. Piramitlere yaklaştıkça toplayıcı kanalın çapı 200 µm' ye ulaşır. Sitoplazmalı az sayıda organel içerir ve elektron geçirgen özellik taşır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü oynar (38).

Jukstaglomerüler hücreler, glomerüllerin bitişiğinde afferent arteriolün tunika mediasındaki modifiye düz kas hücreleridir. Bu hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol alır. Makula densa, juksta glomerüler hücrelerin yer aldığı afferent arteriol kısmına çok yakındır. Arteriolün bu bölümü makula densa ile birlikte jukstaglomerüler aparatı oluşturur. Bu hücreler elektron mikroskopisinde

incelendiğinde; yoğun granüllü endoplazmik retikulum, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve çapları 10- 40 nm' i bulan salgı granülleri şeklinde izlenir. Jukstaglomerüler hücreler, anjiotensinojen denilen plazma proteinini anjiotensin I denilen deka peptide dönüştürecek olan renin hormonunu üretir (38).

Renal intertisyum hem kortekste, hem de medullada idrar tubulusları ile kan ve lenf damarları arasındaki boşluklarda özelleşmiş hücreler bulunur. Bu intertisyel hücrelerin bir bölümü medullada daha sık görülmekte ve prostoglandin ve ara maddenin üretildiği bölümü oluşturmaktadır (38).

2.4. Böbreklerin Makroskopik Örnekleme

Nefrektomi materyali, patoloji laboratuvarına kesinlikle açılmadan ve taze gönderilmelidir. Hemen gönderilemiyorsa, gönderilene kadar buzdolabında (+4 0 C'de) saklanmalıdır. Ameliyat esnasında renal arter, renal ven ve üreter bağlanırken, sütür ipliklerinin biraz uzun bırakılması sağlanmalıdır (39, 40) .

Materyalin kapsülü soyulmadan ilk olarak renal ven, arter ve üreterin saptanmalıdır. Dış yüzey rüptür açısından dikkatle incelenmelidir. Gelen materyalin sağ/sol olduğu, boyutu, ağırlığı ve anatomik yapıları, üreter uzunluğu ve çapı belirtilmelidir. Herhangi bir fissür ya da kuşkulu alan varsa tanımlanmalıdır. Tüm pediatrik materyallerin ve bazı erişkin materyallerin dış yüzeyi veya en azından tümör kuşkulu alanlar (renal sinüs alanı, perirenal bölge gibi) kesilmeden önce çini mürekkebi ile boyanmalıdır. Nefron koruyucu cerrahi materyallerde (parsiyel nefrektomi) parankim ve perinefrik yağ doku cerrahi sınırları mutlaka boyanmalıdır. Materyal, perinefrik doku ile birlikte kesilmelidir. Lateral yüzeyden hiler bölgeye doğru (sagittal planda, böbreği ön ve arka olmak üzere 2 yarıya ayıracak şekilde) kesilmelidir. Bu kesit ile tümörün yeterince görünmesi beklenmektedir. Böbrek boyutu, tümöral lezyonların sayısı, lokalizasyonu ve boyutu, kesit yüzü, yayılımı; diğer lezyonların özellikleri; özellikle pediatrik materyallerde tümör içindeki nekroz alanının oranı; normal renal parankimin görünümü; pelvis, kaliksler ve sinüs yapılarının durumu (renal ven invazyonu, palpabl lenf düğümleri); varsa adrenal bezin özellikleri tanımlanmalıdır. Tümörün yerleşim yerini ve boyutunu gösteren bir fotoğraf çekildikten sonra %10'luk tamponlu formalinde 24 saat tespite bırakılmaktadır (39, 40).

Perirenal ve hiler bölge lenf nodları açısından incelenir, varsa ayıklanır. Ayrıca gönderilen lenfadenektomi materyali varsa, ayıklanan lenf düğümlerinin sayısı ve boyutları verilmeli, kapsül invazyonu varsa not edilmelidir. Her bir lenf düğümü 3-4 mm aralıklarla dilimlenir. Tespitten sonra lenf düğümlerinin tümü işleme alınır. Her bir lenf düğümü

tercihen 1 kasette işleme alınır. Hilusta arter, ven ve üreter tespit edilmelidir. Renal ven ile dalları ve pelvikalisyal sistemde tümör trombusu veya invazyon olup olmadığı değerlendirilmelidir. İnvazyon ve invazyon kuşkulu tüm alanlar ile trombüsün varsa damar duvarına yapıştığı alanlar örneklenmelidir. Renal arter, ven ve üreterin rezeksiyon sınırları örneklenir. Tümörün her üç boyutu ölçülür ve en büyük çapı belirtilir. Tümörde renk, kistik dejenerasyon, kanama veya nekroz varsa kaydedilir. Daha sonra, böbreğin her iki tarafı 4-5 mm aralıklar ile paralel olarak (transvers planda) dilimlenir. Her bir dilim ayrı ayrı, tümör-normal böbrek, perinefrik yağ, renal sinüs ilişkisi açısından incelenir. Renal kapsül ve perinefrik yağ bölgesinde cerrahi sınırlar değerlendirilir. Gerota fasiası, adrenal bez invazyonu araştırılır. Buralardan örneklemeler yapılır. Parsiyel nefrektomilerde cerrahi sınır (renal parankim ve perinefrik yağ sınırı) çok önemlidir. Renal ven invazyonunda venöz duvarın kesildiği kenar cerrahi sınırdır. Renal sinüste tümör varlığı değerlendirilir ve bu bölgeden fazla örnekleme yapılır. Tümör ve normal parankim ilişkisi örneklenir (39, 40) .

Makroskopik örneklemede standartlara göre alınacak örneklem tümör ile önemli anatomik yapıların ilişkisi baz alınarak yapılmaktadır. Öncelikle nekroz içeren farklı alanlara dikkat ederek ve farklı görünümdeki alanlar mutlaka örneklenecek tümörün en büyük çapına göre cm başına en az 1 parça alınmalıdır. Örnekleme yapılırken tümör-perinefrik yağ-Gerota fasiası ilişkisinden tercihen en az 1 parça, tümör-sinüs ilişkisinden en az 1 parça, tümör-parankim ilişkisinden en az 1 parça, tümör-pelvikalisyal sistem ilişkisinden en az 1 parça, normal böbrek dokusundan 1-2 parça alınmalıdır. Tümör ile devamlılığı olan dokuların da (yağ doku, renal arter ve ven, üriner trakt gibi) anatomik bütünlüğünü koruyarak bu kesitlerde yer almasını sağlamak gerekmektedir. Hiler damarlar, pelvis, üreter ve lenf düğümü diseksiyonu gerçekleştirilir. Adrenal bez tanımlanır ve en az 1 parça örnek alınır. Ayrıca her iki taraf böbreğin 4-5 mm aralıklarla dilimlenerek, her bir dilimin ayrı ayrı değerlendirilip, tümör invazyonunun (özellikle renal sinüs yağ dokusuna) araştırılması gerekir (39, 40) .

2.5. Böbrek Tümörlerinin İnsidansı ve Epidemiyolojisi

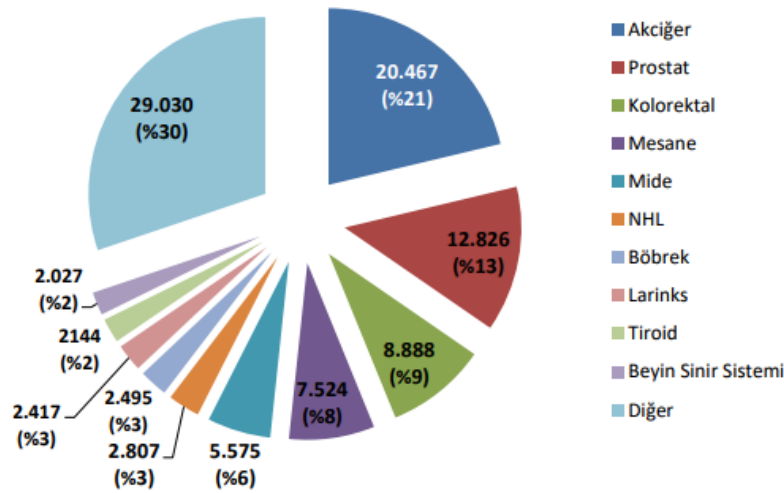
İnsidans ve mortalite hızları farklı sosyoekonomik gelişim seviyelerinden oluşan birçok ülkede giderek artış göstermektedir (1).

Böbrek kanseri 2012 yılında tüm dünyada erkeklerde en sık görülen 9. kanser (214000 vaka) ve kadınlarda en sık 14. Kanser (124000 vaka) olarak saptanmıştır. Yeni vakaların %34'ü Avrupa, %19'u Kuzey Amerika olmak üzere yaklaşık %70'i yüksek

sosyoekonomik seviyesi olan ülkelerde görülmektedir. Renal hücreli karsinom erkeklerde kadınlardan daha sık rastlanmakta olup (2:1), çocuklarda ise nadir görülmektedir. En yüksek insidans hızı Çek Cumhuriyeti'ndedir. Kuzey ve Doğu Avrupa'da, Kuzey Amerika ve Australya'da sıklık artmaktadır. En düşük insidans hızı Afrika ve Doğu Asya'dadır (1).

Böbrek kanserinden 2012 yılında 143 000 ölüm (erkeklerde 91000, kadınlarda 52000) vakası bildirilmiştir. Böbrek kanseri tüm dünyada ölümlerin en sık 16. sebebidir. Fatalite hızları iyi gelişmiş ülkelerde, düşük ve orta sosyoekonomik seviyesi olan ülkelere göre daha düşüktür (mortalite/insidans hızı: 0,4). Teşhis edilen vakaların sadece % 3.1'i, ölümlerin ise 5.7'si Afrika'da saptanmıştır (1, 41).

Ülkemizdeki en son resmi rakamlar değerlendirildiğinde bir yıl içerisinde yaklaşık 96.200 erkek ve 67200 kadının kanser teşhisi aldığı tahmin edilmektedir. Son 5 yıl verileri değerlendirildiğinde; kanser sıklığında herhangi bir artış ya da azalış olmadığı söylenebilir. Türkiye'de yılda 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmekte olup bir günde yaklaşık 450 kişinin kanser teşhisi almaktadır. Türkiye'de görülmekte olan kanserin sıklığı Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre daha düşüktür. Türkiye'de erkeklerde en sık görülen kanserler arasında böbrek tümörleri 2495 vaka ile %3 sıklıkta görülmektedir (Şekil 2.11)(42).



Şekil 2.11. Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları

(T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2014)

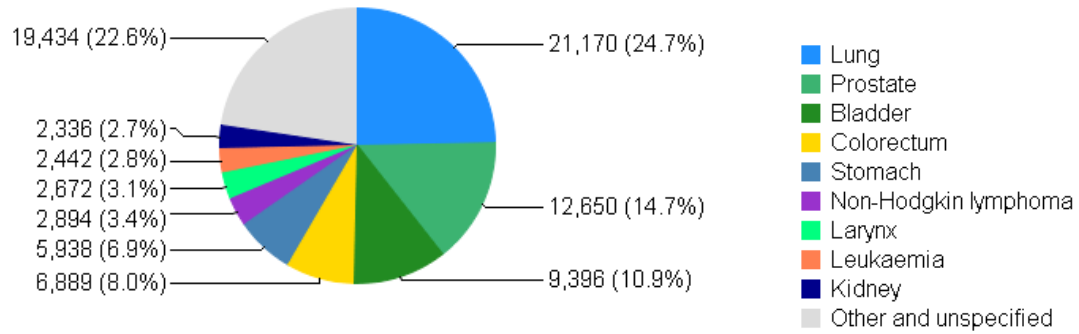
WHO Globocan verilerine göre 2012 yılında yeni tanı alan böbrek tümörü olgusu 3992 (%2,7) olup, tüm kanserler arasında 11. sırada yer almaktadır. Erkeklerde en sık

görülen kanserler arasında 9. sırada, kadınlarda ise 11. Sırada görülmektedir (Şekil 2.12 ve 2.13). Ayrıca 2012 yılında 2656 ölüm sayısı ve % 2,9 sıklık ile kanserlerden ölüm sıklığında 11. Sırada yer almaktadır (Tablo 2.1) (41).

Tablo 2.1. Türkiye’de her iki cinsiyet birlikte bakıldığında böbrek kanserlerinin insidans, mortalite ve 5 yıllık prevalansı

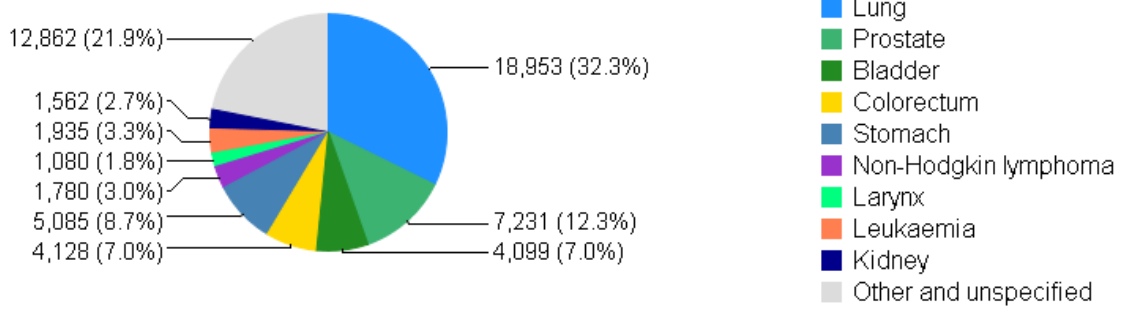
Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	1502	1.0	2.1	503	0.5	0.7	3258	1.1	5.9
Nasopharynx	779	0.5	1.0	397	0.4	0.6	2027	0.7	3.7
Other pharynx	408	0.3	0.6	289	0.3	0.4	955	0.3	1.7
Oesophagus	2536	1.7	3.5	2340	2.5	3.3	2295	0.7	4.1
Stomach	10120	6.8	14.2	8662	9.4	12.2	12910	4.2	23.3
Colorectum	11930	8.1	16.6	7158	7.8	10.0	25672	8.4	46.3
Liver	2227	1.5	3.1	2117	2.3	3.0	1318	0.4	2.4
Gallbladder	1260	0.9	1.8	1175	1.3	1.7	1389	0.5	2.5
Pancreas	3174	2.1	4.5	3064	3.3	4.3	2221	0.7	4.0
Larynx	2849	1.9	4.0	1151	1.3	1.6	7572	2.5	13.7
Lung	24489	16.6	34.7	21915	23.9	31.1	20813	6.8	37.6
Melanoma of skin	1552	1.0	2.1	630	0.7	0.9	4110	1.3	7.4
Kaposi sarcoma	221	0.1	0.3	105	0.1	0.2	477	0.2	0.9
Breast	15230	10.3	39.1	5199	5.7	13.4	52360	17.1	186.9
Cervix uteri	1686	1.1	4.3	663	0.7	1.7	4671	1.5	16.7
Corpus uteri	3787	2.6	10.1	951	1.0	2.5	13987	4.6	49.9
Ovary	2400	1.6	6.3	1588	1.7	4.2	5816	1.9	20.8
Prostate	12650	8.5	40.6	7231	7.9	22.8	32100	10.5	117.2
Testis	1320	0.9	3.2	492	0.5	1.3	4939	1.6	18.0
Kidney	3992	2.7	5.6	2656	2.9	3.8	8501	2.8	15.3
Bladder	10757	7.3	15.2	4690	5.1	6.6	27548	9.0	49.7
Brain, nervous system	4488	3.0	6.1	2719	3.0	3.7	6304	2.1	11.4
Thyroid	8510	5.8	10.9	941	1.0	1.4	32017	10.4	57.8
Hodgkin lymphoma	1608	1.1	2.1	771	0.8	1.1	4397	1.4	7.9
Non-Hodgkin lymphoma	5007	3.4	6.8	3084	3.4	4.3	7704	2.5	13.9
Multiple myeloma	2078	1.4	2.9	1637	1.8	2.3	3240	1.1	5.8
Leukaemia	4135	2.8	5.8	3271	3.6	4.6	3747	1.2	6.8
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	147964	100.0	205.1	91826	100.0	128.9	306662	100.0	553.5

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.



Şekil 2.12. Türkiye’de erkeklerde, en sık tanı alan kanserler

(WHO GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)



Şekil 2.13. Türkiye’de erkeklerde, en sık ölüme yol açan kanserler

(WHO GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)

2.6. Böbrek Tümörlerinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Renal hücreli tümörler için yapılan çalışmalara rağmen hala etiyojisi tam olarak açık değildir. Kromozom anomalileri, hormonlar, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, obezite, genetik yapı, çevresel atıklar, kimyasal ajanlar, mesleki alanlarda karşılaşılan kimyasal ajanlar etiyojide araştırılmıştır (43, 44).

2.6.1. Obezite

Vücuttaki yağ oranının böbrek kanserinin sebeplerinden biri olduğuna dair inandırıcı kanıt mevcuttur. Aşırı kiloluluk, obez olmak kadın ve erkeklerde böbrek kanseri için önemli bir risk faktörüdür (45). Aşırı kiloluluk ve obeziteye atfedilen renal kanser vakalarının oranı USA’da yaklaşık %40, Avrupa ülkelerinde ise %40’a ulaşmaktadır (46).

Uluslararası bir çalışmada obezite (özellikle kadınlarda) , hipertansiyon, tek başına (karşılanmamış) östrojen tedavisi ve asbest ve petrol ürünleri ile ağır metallere maruziyet gibi risk faktörlerinin önemli olduğuna dikkat çekilmiştir (47). Obezitenin renal karsinogenezi etkileme mekanizması net değildir. Seks steroid hormonları direkt endokrin reseptör aracılı mekanizma ile renal hücre proliferasyonunu etkileyebilir. Azalmış sex-hormon bağlayıcı globulin ve progesteron, insülin rezistansı, IGF-1 gibi büyüme faktörlerinin artan seviyelerinin eşlik ettiği kombine endokrin hastalıklar ile beraber görülen obezite renal karsinogenez ile ilişkili olabilir. Kuzey Amerika ve Avrupa’da yapılan prospektif çalışmalarda kırmızı et, işlenmiş gıda, tavuk eti, deniz ürünleri kullanımı ile renal hücreli karsinom riski arasında ilişki bulunamamıştır (48, 49).

2.6.2. Tütün Kullanımı (Sigara içiciliği)

Tütün kullanımı en önemli risk faktörüdür. Meta analizler hiç sigara tüketmeyenler ile karşılaştırıldığında tütün kullanımının böbrek kanseri riskini arttırdığını göstermektedir (50). Yapılan çalışmalarda sigara içenlerin içmeyenlere oranla iki kat daha fazla renal hücreli karsinom insidansına sahip olduğu gösterilmiştir (47). RCC rölatif riskinin 19 vaka-kontrol çalışması (8032 olgu, 13800 kontrol) ve 5 kohort (1326 olgu, 1457754 katılımcı) çalışması sonucunda 1.38 olduğu gösterilmiştir. Bu risk erkeklerde 1.54, kadınlarda 1.22 düzeyinde saptanmıştır. Ayrıca günlük tüketilen sigara sayısı ile ilişkili doz bağımlı risk artışı bulunmaktadır (50).

Risk sigara kullanımının bırakılması ile 5 yıllık süre içerisinde azalmaktadır (1). Pasif sigara içiciliğinde de kanser insidansında artış görülmüştür. Metabolik genlerdeki polimorfizm prokarsinojenleri aktive ederek ya da karsinojen detoksifikasyonu yoluyla sigara ile etkileşime girerek kanser riskini etkiler (51).

Kanser kayıtlarının RCC ve renal pelvisin ürotelyal karsinomu arasında tipik olarak farklılık göstermemesi nedeniyle sigara kullanımının neden olduğu böbrek kanseri hakkındaki epidemiyolojik datanın sıklıkla önyargı içermekte olduğu da unutulmamalıdır(1).

2.6.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon veya tedavisi renal kanser riski ile ilişkilidir. Diüretik içeren hipertansif ilaçların kullanımı, artan risk ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon ve renal kanser arasındaki ilişki obeziteden bağımsızdır (1).

2.6.4. Kazanılmış Kistik Böbrek Hastalığı

Bu durum sıklıkla son dönem böbrek hastalığına bağlı uzun dönem hemodiyaliz hastalarında gelişmektedir. Renal kanser insidansının son dönem böbrek hastalarında belirgin olarak arttığı (%3-7) bildirilmiştir (52). Son dönem böbrek hastalığında görülen renal kanser klasik renal kanserden farklı spesifik özelliklere sahiptir. Papiller renal hücreli karsinomun son dönem böbrek hastalığında en sık görülen alt tip olduğu düşünülmüştür. Ancak son olarak kazanılmış kistik böbrek hastalığı ile ilişkili renal kanser karakteristik alt tip olarak kabul edilmektedir. Fakat diğer alt tipler de (şeffaf hücreli, papiller, kromofob renal hücreli karsinom) kistik ve kistik olmayan son dönem böbrek olgularında bildirilmektedir (1).

2.6.5. Mesleki Maruziyet

Trikloroetilen metal yağ giderici ve kimyasal katkı amaçlı yaygın olarak kullanılan solventtir (53). Trikloroetilene maruziyet ve şeffaf hücreli renal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen metaanalizde belirgin rölatif risk artışı (tüm gruplarda 1,3 ve yüksek maruziyet gruplarında 1,6 kat) saptanmıştır (54). IARC trikloroetileni böbrek kanseri nedenleri arasında Grup 1 olarak klasifiye etmiştir (1).

2.6.6. Analjezik Kullanımı

Uzun süreli analjezik kullanımının (özellikle fenasetin ve aspirin) kronik böbrek yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir. Bu tür hastalar, böbrek parenkimal ve üroepitelyal tümör gelişimi için risk altındadır. Epidemiyolojik çalışmalar, uzun süreli aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) ve asetaminofen kullanımı ile RCC için bir risk artışı göstermiştir. Geniş seriye sahip prospektif bir çalışmada 77.525 kadının 16 yıl boyunca ve 49.043 erkeğin 20 yıl boyunca takip edilerek RCC gelişme riskinin kullanılan analjezik ajana göre farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Düzenli aspirin veya asetaminofen kullanımı ile RCC gelişimi arasında ilişki olmadığı, uzun süreli ve sıklıkla aspirin dışı NSAII kullanımının RCC için büyük risk oluşturduğu gösterilmiştir (55).

2.6.7. Genetik Yatkınlık

Çoğu renal karsinom sporadik olarak görülmesine rağmen, %2-4'ü ailesel geçişlidir. Çeşitli genetik hastalıklar renal kanser ile ilişkilidir. Renal kanser hastasının 1. dereceden akrabalarında renal kanser riski hemen hemen 2 katına çıkmıştır. Sık görülen renal kanser histolojik alt tiplerine ilişkin ailesel kanser sendromları bulunmaktadır (Tablo 2.2) (1).

Tablo 2.2. Hereditör Renal Hücreli Karsinomların Özellikleri (1)

Sendrom	Kromozom	Gen	Protein	Tümör Tipi	Böbrek Dışı Klinik Tablo	
					Dermis	Diğer Organlar
Von Hippel-Lindau Sendromu	3p25	VHL	Von Hippel-Lindau Proteini	Multipl, bilateral Şeffaf hücreli RCC, renal kistler		Retinal ve santral sinir sistemi hemanjyoblastomlar feokromasitoma, pankreatik ve renal kistler ; nöroendokrin tümörler, epididim ve parametrium kistleri iç kulağın endolenfatik sak tümörleri
Hereditör Papiller RCC	7q31	MET	MET	Multipl, bilateral Papiller RCC(tip1)		
Hereditör Leiomyomatozis ve RCC	1p42		FH	Tip1 dışı Papiller RCC	Leiomyom	Uterin leiomyom ve leiomyosarkomlar
Ailesel Papiller Tiroid Kanseri	1q21	-	-	Papiller RCC, onkositomlar		Papiller Tiroid Kanseri
Hiperparatiroidizm- çene tümör sendromu	1q25	HRPT 2	Parafibr-omin	Mikst epitelyal ve stromal tümörler, Papiller RCC		Paratiroid Tümörleri ;fibroosseöz çene tümörleri
Birt- Hogg- Dubé Sendromu	17q11	FCLN	Folliculin	Multiple Kromofob RCC,Hibrid Kromofob Onkositom, Papiller RCC	Fasial Fibrofollikülo ma	Pulmoner Kist, Spontan Pnömotoraks
Tüberoskleroz	9q34 16p13	TSC1 TSC2	Hamartin Tuberin	Multipl, bilateral anjiomiyolipomlar, lenfanjioleiomiyomatozis, nadir RCC	Anjiyofibrom, Subungual Fibrom	Kardiak rabdomiyom, Adenomatoz küçük bağırsak polipleri, pulmoner ve renal kistler, kortikal tuber, subependimal dev hücre astrositoma
Konstitüsyonel Kromozom 3 translokasyonları	3p13-14	-	-	Multiple, bilateral şeffaf RCC		

2.7. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması (WHO 2016)

Böbrek tümörlerinin WHO tarafından yapılan 2016 yılına ait sınıflaması Tablo 2.3'te belirtilmiştir (1).

Tablo 2.3. Böbrek Tümörlerinin WHO 2016 Histolojik Sınıflaması

Renal Hücreli Tümörler Şeffaf Hücreli RCC Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazi Papiller RCC Hereditör Leiomyomatozis ve RCC ilişkili RCC Kromofob RCC Toplayıcı Tübül Karsinomu Renal Meduller Karsinom MİT ailesi Translokasyon RCC Süksinat Dehidrogenaz Yetersizliği RCC Müsinöz Tübüller ve İgşi Hücreli Karsinom Tübülökistik RCC Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RCC Şeffaf Hücreli Papiller RCC RCC, Sınıflandırılmayan Papiller adenom Onkositom	Mezenkimal Tümörler Çocuklarda Gelişen Mezenkimal Tümörler Şeffaf Hücreli Sarkom Rabdoid Tümör Konjenital Mezoblastik Nefroma İnfanın Ossifiye Renal Tümörü Erişkinlerde Gelişen Mezenkimal Tümörler Leiomyosarkom Aniosarkom Rabdomiyosarkom Osteosarkom Sinovyal Sarkom Ewing Sarkom Anjiomiyolipom Epiteloid Anjiomiyolipom Leiomyom Hemajiom Lenfanjiom Hemajioblastom Juxtaglomerüler hücreli Tümör Renomedüller İnterstitiyel Hücreli Tümör Schwannoma Soliter Fibröz Tümör
Metanefrik Tümörler Metanefrik Adenom Metanefrik Adenofibrom Metanefrik Stromal Tümör	Mikst epitelyal ve stromal tümör ailesi Erişkin Kistik Nefroma Mikst Epitelyal ve Stromal Tümör
Çocuklarda görülen Nefroblastik ve Kistik Tümörler Nefrojenik Kalıntılar Nefroblastoma Kistik parsiyel diferansiye nefroblastom, Pediyatrik Kistik Nefroma	Nöroendokrin Tümörler İyi diferansiye Nöroendokrin Tümör Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Paraganglioma
Metastatik Tümörler	Renal Hematopoetik /Germ hücreli Tümörler

2.8. Renal Hücreli Karsinomlar

2.8.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreler veya eozinofilik sitoplazmadan oluşan morfolojik olarak heterojen bir grup malign neoplazidir. Bu neoplaziler tipik olarak damar oluşumu, VHL inaktivasyonu ve HIF artışı gösteren karakteristik moleküler alt yapıya sahiptir (1).

Sporadik olarak görülmektedir. Nadiren çeşitli ailesel formlar görülür (1).

Böbrek tümörlerinin yaklaşık %60-80'i insidental olarak US, CT veya MRI'da saptanmaktadır. En sık semptomlar hematüri ve yan ağrısıdır. Kilo kaybı ve ateş ilerleyen evrelerde görülür. Sıklıkla renal sinüs venleri, renal venler ve vena cava ile hematojen yolla (pulmoner metastaz, vb.) yaparlar (56, 57). Lenfatik metastazları hiler, aortik, kaval lenf nodlarına yayılım ve direkt torasik lenf nodlarına yayılım şeklindedir (58).

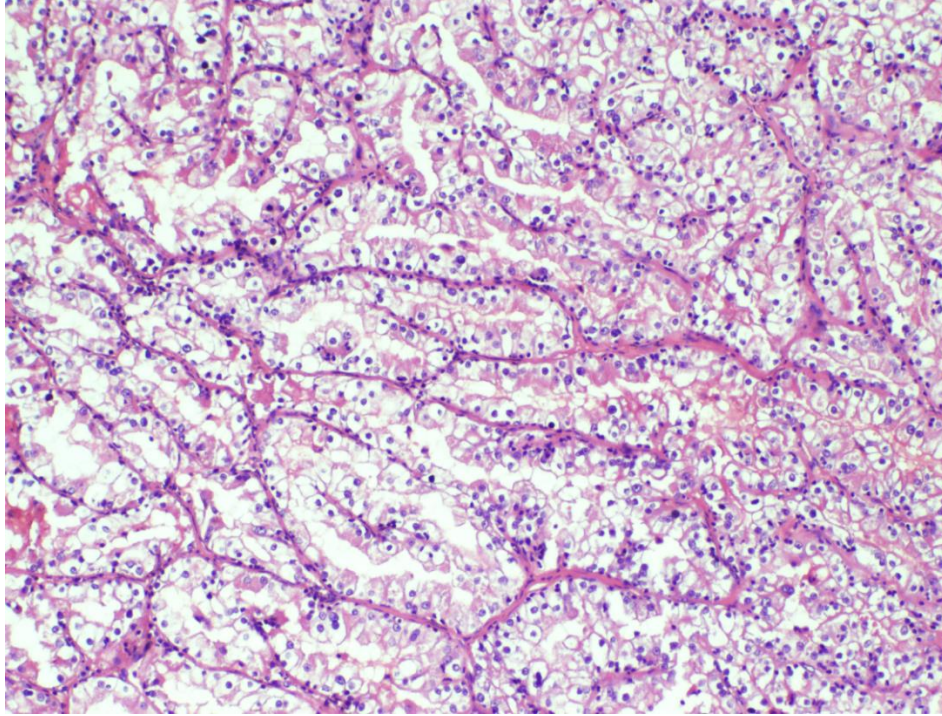
Her iki böbrekte eşit olarak görülen soliter kortikal tümördür. Multifokalite ve/veya bilateralite %5'ten az vakada görülür. Multifokalite, bilateralite ve erken yaşta başlangıç VHL sendromu gibi herediter kanser sendromlarının klasik özelliğidir (59).

Şeffaf hücreli RCC'lar renal korteksten köken alan tipik globüler tümörlerdir. Böbrek parankimi ile sınırı keskindir, psödokapsül içerir. Diffüz infiltrasyon nadirdir. Lezyonları büyük boyutlara ulaşabilir ancak son yıllarda radyolojik işlemlerin yaygın kullanımı ile küçük lezyonların yakalanması artmaktadır. Büyük tümörlerde renal sinüs ve renal ven ile yayılım görülebilmekte olup %30'unda renal ven invazyonu makroskopik olarak saptanmaktadır. Makroskopik olarak lipid içeriğinden dolayı altın sarısı rengindedir. Kist, nekroz ve kanama sıktır. Kistik dejenerasyon, kalsifikasyon ve ossifikasyon görülebilir (1, 60).

Mikroskopik olarak en sık solid alveolar ve asiner patern içerir. Ayrıca kistik, papiller/pseudopapiller ve tubuler patern oluşurabilirler. Tanıda yardımcı önemli bir özelliği düzenli, küçük, ince duvarlı kan damarları ağının varlığıdır. Alveolar paternde lümen görülmez ama asiner paternde asidofilik seröz sıvı veya eritrositler ile dolu santral yuvarlak luminal boşluk bulunur. Alveoler ve asiner yapılar dilate olup makro veya mikrokistik patern gösterebilir. Nadiren farklı bir tübüler patern ve fokal psödopapiller yapısal özellik görülebilir (Resim 2.1) (1, 61).

Sitoplazma rutin histolojik işlemler ile çözülen lipid ve glikojen ile doludur. Böylece belirgin hücre zarı ile çevrili karakteristik şeffaf sitoplazmaya sahiptir (Resim 2.1). Çoğu şeffaf hücreli RCC'lar eozinofilik sitoplazmalı hücrelere sahiptir. Bu özellikle yüksek dereceli tümörlerde ve nekroz veya hemoraji alanlarının yakınında görülür (1, 60, 61). Nükleus eşit miktarda dağılan kromatin paternine sahip ve yuvarlak görünümündedir.

Histolojik dereceye bağılı olarak nükleol belirsiz ve küçük veya belirgin veya büyük olabilir. Bizar nükleus veya nükleolü olmayan oldukça büyük nükleus nadiren görülebilir. Nadir histolojik bulgular olarak sarkomatoid ve rabdoid değişiklikler tümörlerin %5'inde görülebilir. Bu bulgular kötü prognoz ile ilişkilidir (1, 62).



Resim 2.1. Şeffaf hücreli RCC (x100 büyütme)

İmmunohistokimyasal paneline baktığımızda PAX8 neredeyse tüm şeffaf hücreli RCC'larda ve aynı şekilde diğer renal epitelyal neoplazilerde nükleer dağılım ile eksprese olur (1). PAX2 antikoru PAX8 ile benzer dağılım gösterir fakat PAX8 daha sensitif bir markerdir (63-65). CAIX karbondioksit transportu ve pH regülasyonunda önemli rol oynar. Karakteristik olarak tümörlerin %75-100'ünde diffüz membranöz dağılım gösterir. Buna rağmen yüksek dereceli tümörlerde azalmış ekspresyon görülebilir (66-69). Şeffaf hücreli RCC' lardaki komplet sitoplazmik membranöz CAIX boyanma paterni şeffaf hücreli papiller RCC'da görülen bazolateral pozitiflikten farklıdır (70).

Şeffaf hücreli RCC' lar CKAE1/AE3, CAM5.2 ve EMA gibi epitelyal belirteçler eksprese eder. CK7 ekspresyonu nadir görülür ve yüksek dereceli tümörler veya kistik komponenti olan tümörlerde izole hücreler veya hücre kümeleri ile sınırlıdır. CK7 şeffaf hücreli RCC'u diffüz pozitiflik görülen kromofob RCC'lardan ayırmada kullanılır (70). Proksimal tübül belirteçi olan CD10 ile membranöz pozitiflik görülür. Buna rağmen diğer

tümörlerde de en az fokal immunoreaktivite görülebilir (71). Vimentin yüksek dereceli alanlarda daha yoğun olarak pozitiflik gösterir (72). RCC markerı proksimal renal tübüllerin fırçamsı kenarında bulunan 200 kDa glikoprotein antijenine karşı gelişen monoklonal antikordur. Bu karsinomların %72-84'ünde sitoplazmik ve membranöz RCC immunoreaktivitesi görülür fakat diğer böbrek tümörleri ve böbrek dışı neoplazilerde de immunoreaktivite görülebilir (73, 74).

VHL tümör supresör geni ilk olarak VHL ailesel kanser sendromu olan ailelerde 3p25-26 geninde değişiklik (pozisyonel klonlama- kopyalama) ile tanımlanmıştır. Sporadik şeffaf hücreli RCC'ların çoğunda biallelik genetik değişiklik gösterir. VHL geni %20 vakada promotor bölge metilasyonu ile epigenetik olarak susturulmuştur. VHL geni ile kodlanan protein- VHL proteini hedef proteinlere çeşitli efektör proteinleri göndermek için adaptör protein olarak görev almaktadır. Bu hedef proteinler HIF α ; oksijen bağımlı ubiquitin aracılı proteolitik degradasyon için transkripsiyon faktörüdür (75).

Sporadik ve herediter RCC'larda çok sayıda, farklı somatik VHL mutasyonları bildirilmiştir. VHL protein fonksiyon kaybı tümör başlangıcı, progresyonu ve metastazına katkıda bulunmaktadır. Hücre stresini oluşturan durumlar olmadığında, HIF α hidroksile hale gelir ve böylece VHL kompleksi HIF α 'yı tanır ve bu kompleksi yıkmak için hedef alır. Hipoksi durumunda (HIF α hidroksile değildir) VHL kompleksi hedef olarak HIF α 'yı yıkamaz; böylece hipoksi ilişkili genler için (VEGF, PDGF ve GLUT1'i kodlayan genler gibi) transkripsiyon faktörü olarak rol alan HIF α , HIF1 α ve HIF2 α birikir. VHL gen mutasyonunda benzer mekanizma meydana gelir. HIF2 α 'nın artışı tumorogenezdeki kritik yolağtan sorumludur. Bu nedenle VHL yolağını hedef alan çeşitli tedaviler; sutinib, pazopanib vb. mevcuttur (1, 76).

Kromozom 3p kaybı başta olmak üzere kötü prognoz ile ilişkili diğer genetik özellikler kromozom 14q'da allelik kayıplar, 4p ve 9p kaybıdır (77, 78).

Renal kansere yönelik efektif onkolojik tedavilerin gelişimindeki bir diğer engel tümörlerin kendi içinde genetik olarak heterojen olmasıdır. Tümör içi heterojenite multipl genler için bildirilmiştir. Bu genler tek bir tümör içinde farklı klonal popülasyonlarda çoklu bağımsız inaktive edici mutasyonlar ile karşılaşmaktadır (9).

VHL sendromunun neredeyse evrensel klasik klinik tablosudur. Buna rağmen şeffaf hücreli RCC'lar diğer ailesel renal hücreli kanser sendromları (Cowden sendromu, Birt-Hogg- Dube sendromu, tuberoskleroz ve süksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili RCC) ile ilişkili olarak da görülür (79).

Şeffaf hücreli RCC tanılı hastaların prognozu patolojik evre ile ilişkilidir. Aynı evredeki tümörler arasında ileri prognostik parametreler tümör histolojik derecesi, tümör nekrozu ve sarkomatoid ve rabdoid diferansiasyon varlığıdır (80). Şeffaf hücreli RCC'lar için potansiyel prognostik faktörler olarak immunohistokimyasal ve moleküler biomarkerlar araştırılmakta olup rutin kullanımda klinik pratikte henüz yeri yoktur (70).

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiasyon kötü prognoz ile ilişkilidir. Sarkomatoid değişiklik gösteren tümörler için 5 yıllık sağkalım %15-22 iken, rabdoid morfoloji için ortalama 8-31 aydır (80). Şeffaf hücreli RCC'lar için çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiş olup; 4'lü WHO/International Society of Urological Pathology (ISUP) gradeleme sistemi onaylanmış ve kullanılmıştır (80-82). Tümör nekrozunun varlığı bağımsız prognostik belirteçtir (80, 83). Genel olarak total tümör volümünün %10'undan fazla tümör nekrozu daha kötü prognoz ile ilişkilidir. TNM evre 1 ve 2 tümörlerde nekroz sınırı tümör volümünün %20'sidir (83).

2.8.2. Düşük Malignite Potansiyelli Multiloküler Kistik Renal Neoplazi

Eski adı ile multiloküler kistik RCC tümüyle çeşitli sayılarda kist ve ekspansil büyüme göstermeyen tek veya grup halinde şeffaf hücreler içeren septalardan oluşan tümördür. Bu neoplazi morfolojik olarak düşük dereceli şeffaf hücreli RCC'lardan farklıdır ancak rekürrens ve metastaz henüz bildirilmemiştir (1).

Genellikle unilaterale soliter lezyondur. Tüm renal tümörlerin %1'den azını oluşturmaktadır. Orta yaştaki erişkinlerde görülür. Erkek/kadın oranı 1.2:1, 2.1:1'dir. Vakaların en az %90'ı diğer nedenler ile yapılan radyolojik görüntüleme insidental olarak farkedilir. Tipik özellikler gösteren tümörün rekürrens veya metastazı bildirilmemiştir (1).

Tümör ince septalar ile ayrılan ve şeffaf, seröz veya jelatinöz sıvı ve nadir olarak hemorajik debris ile dolu çeşitli büyüklükte kistler içerir. Solid, gros olarak farkedilebilen mural tümör nodülleri tanı ile uyumsuzdur (1).

Kistler nükleol içermeyen, küçük nükleuslu, bol şeffaf sitoplazma içeren tek sıralı hücreler ile döşelidir (WHO/ISUP grade 1 veya 2). Nadir vakalarda kistler granüler sitoplazmalı, küçük intrakistik papillasyonlar gösteren çok sıralı döşenme gösterebilir. Septalar kalsifikasyon veya ossifikasyon gösteren fibröz doku içerir. Tanıda önemli bir özellik fibröz septaların kisti döşeyen hücrelere benzer tümör hücre kümeleri (ekspansil büyüme göstermeyen) içermesidir. Nekroz, vasküler invazyon ve sarkomatöz transformasyon tanı ile uyumsuzdur. Kistik dejenerasyon, yoğun hyalinizasyon ve

hemosiderin birikimi gösteren şeffaf hücreli RCC yanlılıkla düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi ile karıştırılmamalıdır (1).

Neoplastik hücreler şeffaf hücreli RCC gibi PAX8, CAIX ile kuvvetli immunoreaktiftir (1). Ayırıcı tanıda kistik nekroz içeren RCC, böbreğin tübülokistik karsinomu, kistik nefroma, belirgin kistik yapı gösteren şeffaf hücreli papiller RCC ve benign multiloküler renal kortikal kistler yer almaktadır (1).

VHL mutasyonları bu tümörlerin %25'inde saptanmaktadır (1). Kromozom 3p delesyonu şeffaf hücreli RCC vakalarının %89'unda ve düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazilerin %74'ünde bu iki tümör arasında delesyon durumu açısından herhangi bir farklılık içermedikleri görülmektedir. Bu bulgular bu iki tümörün genetik olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (1).

Prognoz mükemmeldir. Takip süresi 5 yıldan uzun olan 200'den fazla hasta içeren çok sayıda yayının verilerinde bu morfolojik kriterlere sahip vakalarda rekurens veya metastaz bildirmemektedir (1).

2.8.3. Papiller Renal Hücreli Karsinom

Renal tübüler epitelden gelişen malign tümördür. Papiller veya tübüler yapı içerir ve sıklıkla iyi sınırlıdır. Eski sınıflama ile tübülopapiller RCC, renal papiller adenokarsinom, kromofil RCC olarak adlandırılmaktadır. Papiller RCC ikinci en sık görülen RCC alt tipidir. Büyük serilerde papiller RCC oranı %18.5 olarak saptanmıştır (84). Hastalar pediatrik yaş grubundan ileri yaş grubuna kadar aralıkta yer almaktadır. Erişkinler arasında ortalama yaş dağılımı (59-63 yaş) şeffaf hücreli RCC 'lara benzerdir. Pediatrik hastalar arasında papiller RCC oranı erişkinlerde görülen renal parankimal tümör serilerinden daha yüksektir (84-87).

Nadiren genetik sendromlar ve etkilenen ailelerde yüksek derecede geçiş gösteren herediter papiller RCC sendromu ile ilişkili olabilir (88). Lokalizasyonu renal kortekste olup multifokal olarak görülebilmektedir. Multifokal papiller RCC renal skar ile ilişkili olabilir. Çoklu ve/veya bilateral tümör varlığında herediter papiller RCC ilişkili sendromlar düşünülmelidir (1).

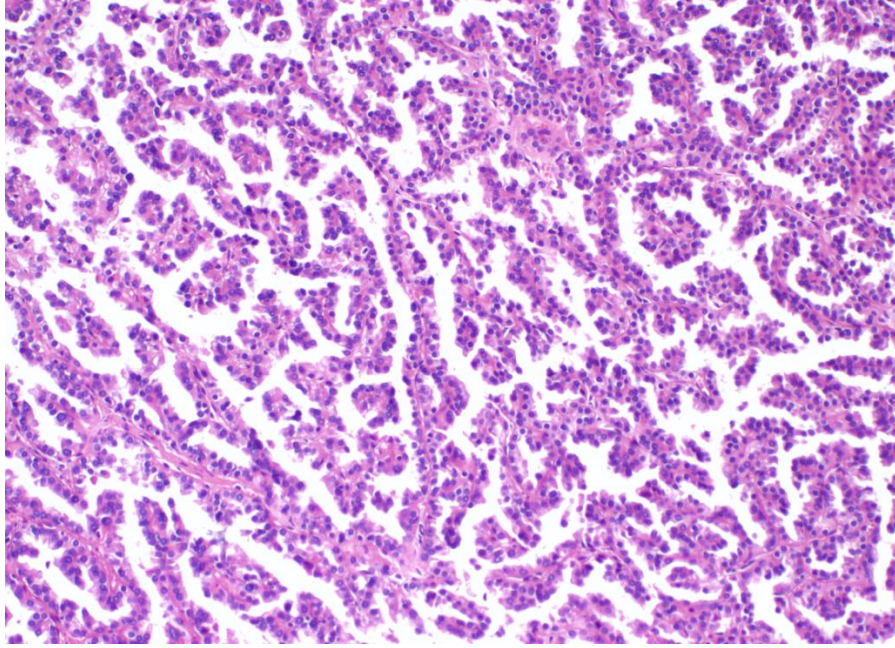
Diğer RCC alt tiplerine benzer klinik özellikler gösterir. Buna rağmen tipik abdominal kitle, yan ağrısı, hematüriden oluşan klinik triadı %5-10 vakada görülür. Papiller RCC' lar şeffaf hücreli RCC' lardan daha fazla iskemik nekroz ve spontan kanamaya (%8 olgu) maruz kalmaktadır (89). Son güncel serilerde görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan papiller RCC' ların yaklaşık %50'si asemptomatik olarak bildirilmektedir (84).

Görüntüleme de %30 vakada kalsifikasyon odakları içermekte olup, radyolojik olarak spontan tümör nekrozuna sekonder hipovaskülerite görülmektedir (90). Şeffaf hücreli RCC'ların tümör yayılımı baskın olarak vasküler olup renal sinüs, renal ven, inferior ve superior vena kava aracılığı ile akciğere dir. Tümör retroperitoneal yayılım ile sonuçlanan perirenal yağ dokuya infiltre olabilir. Renal hilus lenf nodlarına lenfatik yayılım görülebilir ve şeffaf hücreli RCC'lerden daha sık olarak rastlanmaktadır (1).

Cerrahi spesmenlerde papiller RCC'ler iyi sınırlı olup belirgin psödokapsül içerir. Tümör genellikle frajil olup daha büyük tümörler ise fibrozis ve nekroz ve/veya kistik dejenerasyon odakları içerir. Renal skar veya papiller RCC ile ilişkili herediter tümör sendromları sıklıkla multifokaldir (1).

Histopatolojik olarak genellikle belirgin psödokapsüllü, sıklıkla köpüksü makrofajlar ve psammom cisimler içeren yoğun fibrovasküler kordlardan oluşan papiller oluşumlardır. Nadiren kordlar ödem sıvısı veya hyalinize bağ doku ile genişlemiştir (91). Bazı tümörler baskın olarak tübüler morfoloji gösterir veya papilla solid görünüm içerecek şekilde sıkı paketlenmiş gibi yapılanma gösterebilir Sarkomatoid değişiklik hemen hemen %5 tümörde izlenebilir. Papiller yapı içeren tümörler eğer RCC'nin bilinen morfolojik alt tiplerine (MIT ailesi translokasyon RCC, herediter leiomyomatozis ve RCC ilişkili RCC, toplayıcı tübül karsinomu, müsinoz tübüler ve içsi hücreli karsinom) ait özellikler gösteriyor ise yanlışlıkla papiller RCC tanısı almamalıdır (1).

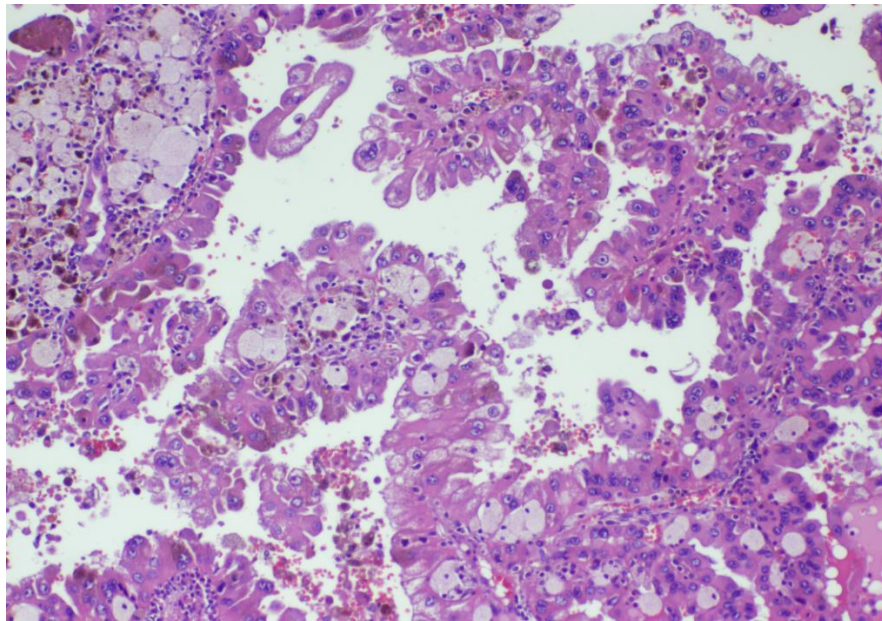
Papiller RCC klasik olarak 2 alt tipe incelenmektedir; Tip 1 karsinomlar papiller kordlarda tek sıralı nükleer dizilim gösteren hücreler ile döşeli papillaya sahiptir. Tip 2 karsinomlar nükleer psödostratifikasyon varlığı ile karakterizedir. Yüksek nükleolar derece ve bol eozinofilik sitoplazmalı hücreler içermektedir (Resim 2.2 ve Şekil 2.3) (92). Bir grup tümör ise mikst morfoloji gösterir. Artan deneyim ve moleküler çalışmalar ile iyi tanımlanmış tek bir antiteye uymamakta fakat, tip 2 dizayn hala daha kullanışlı bir morfolojik antite olarak kalmaktadır. İlerleyen çalışmalar bu kategorideki tümörlerin karakterizasyonunu açıklayacaktır. Bol ince granüler, düzgün dağılım gösteren eozinofilik sitoplazma ve onkositom benzeri nükleus (sıklıkla düşük nükleolar derecede) içeren papiller RCC'ler onkositik papiller RCC olarak bilinmektedir (93, 94). Nükleuslar tipik olarak tek sıralı olup lineer düzenlenim gösterir. Bu morfolojideki tümörler henüz tam olarak karakterize edilememiştir. Nekroz ve kanama sıktır. Özellikle tip 1 tümörlerde tümör hücre sitoplazmasında hemosiderin granülleri izlenebilir (1).



Resim 2.2. Papiller Tip 1 RCC (x100 büyütme)

Papiller RCC'lar sıklıkla CKAE1/AE3, CAM5.2, HMWCK, EMA, AMACR, RCC antijeni, Vimentin ve CD10 ile pozitif immunohistokimyasal panel içerir. CK7 ekspresyonu tip 1 papiller RCC'lerde tip 2 tümörlerden daha sık görülmektedir (95-97) .

Kromozom 7'de trizomi ve tetrazomi, kromozom 17'de trizomi, Y kromozom kaybı karakteristik olarak papiller RCC'ler ile ilişkilidir. Sporadik papiller RCC'lerin yaklaşık %13'ü MET mutasyonuna sahiptir (98, 99) .



Resim 2.3. Onkositik özellikler gösteren Papiller Tip 2 RCC (x100 büyütme)

Tip 1 ve tip 2 papiller RCC' ler farklı genetik profile sahip olup farklı kromozom kayıpları ve alterasyonları görülmektedir (100).

Çoğu papiller RCC' lar sporadiktir. Buna rağmen özellikle tip1 papiller RCC' lar ailesel papiller RCC'ların ve Brit- Hogg- Dube sendromunun bir parçası olabilir (1).

Şeffaf hücreli RCC, toplayıcı tübül karsinomu, herediter leiomyomatozis ve RCC- ilişkili RCC'den daha iyi gidiş göstermektedir. Papiller RCC tiplendirmesinin ayrıca prognostik önemi bulunmaktadır. Tip 1 tümörler tip 2 morfolojiden daha iyi prognoza sahiptir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon düşük sağkalım ile ilişkilidir ve WHO/ISUP RCC derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (80).

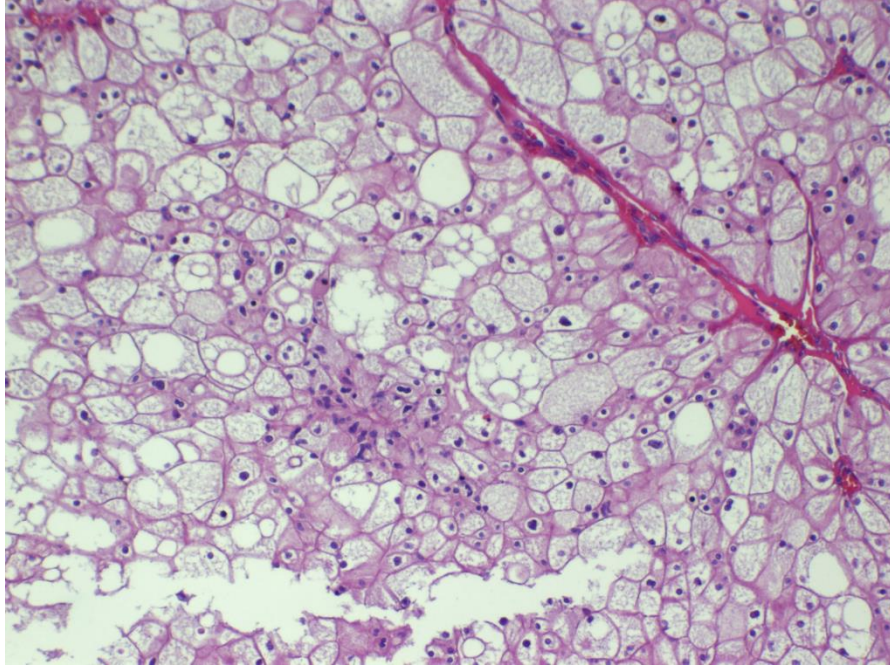
2.8.4. Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Tüm RCC vakalarının %5-7'sini oluşturur (101, 102). Çoğu sporadik olarak görülür. Fakat nadiren herediter formlar görülebilir. Geniş bir yaş aralığında görülebilir. Peak insidansı 6. dekattır. Erkeklerde daha sık görülür. Çoğu insidental olarak farkedilir (101, 103-105).

Ortalama 7 cm'e varan çapa varan tümörler, iyi sınırlı ama enkapsüle değildir. Keist yüzeyleri soluk krem-kahverenkli görünümde olup kahverengi rengin yoğunluğu eozinofilik hücrelerin konsantrasyonu ile koreledir. Santral skar bazen görülür. Çoğu tümör böbreğe sınırlıdır (101, 103, 104).

Tümör hücreleri tipik olarak solid- tabaka şeklinde patern gösterir. Sıklıkla hyalinize vasküler inkomplet septa ile ayrılır. Diğer yapısal paternleri yuvalanma, daha az sıklıkla tübüler, mikrokistik, trabeküler ve nadiren fokal papiller alan şeklindedir (101, 103, 104). Klasik kromofob hücreli RCC retiküler sitoplazmalı, belirgin hücre membranlı (bitki hücresi zarı gibi) büyük soluk hücrelerden oluşur. Kromofob hücreli RCC' nin eozinofilik varyantı baskın olarak soluk oksifilik granülarite içeren küçük hücrelerden oluşur. Bu iki hücre tipi sıklıkla karışık halde bulunur. Eozinofilik hücreler merkezde ve soluk hücreler tabaka veya yuvaların çevresinde yerleşmiştir. Nükleus sıklıkla belirgin buruşuk görünümde olup kaba kromatin, sık binükleasyon, perinükleer halo (koiloistik atipi) içerir. Buna rağmen yuvarlak, düzgün nükleus nadiren eozinofilik hücreler içerisinde görülür. Sarkomatoid değişiklik %2-8 sıklıkla görülür (Resim 2.4) (101) .

Onkositom eozinofilik kromofob hücreli RCC'ye benzer görünüme sahiptir. Onkositom ve kromofob hücreli RCC arasındaki histoloji ile örtüşen az sayıda tümör grubu görülebilir. Bunlar sıklıkla Brit- Hogg- Dubé sendromu ve renal onkositozisde görülür Bu morfolojideki tümörler sporadik olarak görülebilir (106-109).



Resim 2.4. Kromofob RCC (x100 büyütme)

Ultrastrüktürel olarak çok sayıda sitoplazmik mikrovezikül ile karakterizedir. Bu özellik defektif mitokondriyal gelişim ile ilişkilidir. Bu mikroveziküller soluk hücrelerde çok sayıda iken, eozinofilik hücrelerde de bol görülür (110).

İmmunohistokimyasal olarak KIT, parvalbumin, böbrek- spesifik kadherin pozitifdir CK7 sıklıkla diffüz pozitifdir fakat boyanma eozinofilik hücrelerde fokal olabilir. Vimentin genelde negatiftir. Hale'in koloidal demir boyası ile diffüz retiküler yada granüler boyanma sitoplazmik önemli bir özelliktir. CD117 ile sıklıkla periferik sitoplazmik belirginleşme içeren diffüz pozitiflik gösterir (1).

Kromozom Y, 1, 26, 10, 13, 17 ve 21 kaybı gösterir. Eozinofilik varyantları az sayıda genetik kayıp gösterebildiği gibi genetik kayba rastlanmayabilir TP53'ün %27-32 vakada ve PTEN' in ise % 9 vakada mutasyonu gösterilebilir (1).

Brit- Hogg-Dubé sendromu follikülin geninde mutasyon ile karakterize OD bir hastalıktır. Özellikle hibrid onkositik/ kromofob tümörlerde kromofob hücreli RCC'nin yüksek insidansı ile ilişkilendirilmektedir (1).

İyi prognoza sahiptir. 5 yıllık sağkalım hızı %78-100' dür (101, 102). Tümör evresi, sarkomatoid değişiklik, nekroz ve küçük damar invazyonu bağımsız olarak sonucu etkiler. Kromofob hücreli RCC'lar kendi özelliği olan nükleer atipiden dolayı derecelendirilmez (111, 112). Alternatif bir derecelendirme sistemi önerilmekte olup henüz sonuçlanmamıştır(1).

2.8.5. Şeffaf Hücreli Papiller Renal Hücreli Karsinom

Farklı bir immunofenotipi olan ve tübüler veya papiller yapılanma içeren, baskın olarak bazal membrandan uzak yerleşim gösteren belirgin lineer nükleer dizilim gösteren şeffaf epitelyal hücrelerden oluşan sakin renal epitelyal neoplazidir (113, 114).

Tüm renal tümörlerin yaklaşık %1-4' ünü oluşturmaktadır (115, 116). Yaşları 18-88 arasındaki bireyler etkilenmektedir. Cinsiyetler arasında saptanma sıklığı açısından bir fark yoktur. Tümör sporadik olarak, son dönem böbrek hastalığı ve VHL sendromu ile ilişkili olarak da görülebilir(113, 114).

Sıklıkla asemptomatik hastalarda insidental olarak saptanır. Bazı vakalarda karın veya yan ağrısı bulunur. Renal kortekste lokalizedir (117).

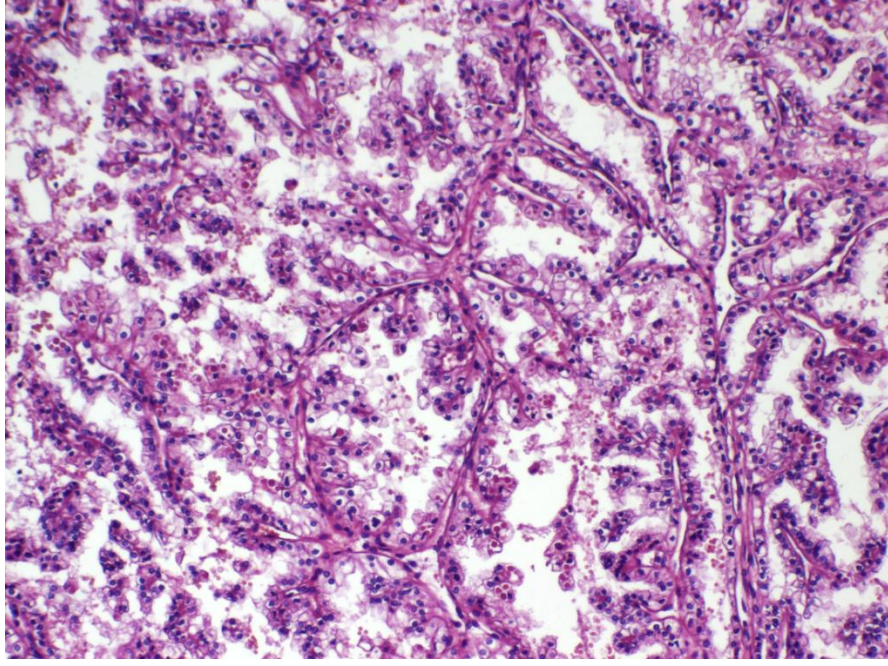
Küçük, iyi sınırlı ve enkapsüle gros görünümüne sahiptir (115, 118). Kistik değişiklik sıktır. Tümörlerin %95'inden fazlası başvurduğu anda pT1'dir. Nadiren multifokal veya bilateral tümörler bildirilmiştir (1).

Tübüler, papiller, asiner, kistik, rozet, solid paternler değişen oranlarda görülür. Tümör hücreleri kuboidal- kısa kolumnar olup, yuvarlak ve genellikle uniform nükleusa ve belirsiz nükleole sahiptir. Nükleus bazalden uzakta çizgisel sıralanma göstermektedir. Çoğu tümör WHO/ISUP'a göre Grade 1 veya 2'dir. Şeffaf sitoplazmanın apikal çıkıntıları görülebilmektedir. Nadiren büyük hücre grupları görülebilir. Sıklıkla eozinofilik sekresyon bulunur. Fibröz ve/veya düz kas stroması değişen miktarlarda vardır. Bu histolojik spektrumdaki bazı tümörler ve belirgin düz kas içeriğinin varlığı (önceden renal anjiomyoadenomatöz tümör) artık bu antiteye ait olarak kabul edilmektedir. Tümör nekrozu, perirenal invazyon, lenfovasküler invazyon yoktur (Resim 2.5) (1).

Tümör hücreleri CK7 ile diffüz pozitif olup, CAIX pozitifliği kupa şeklinde patern göstermektedir. Rasemaz negatiftir. PAX2, PAX8, 34βE12 pozitif, CD10 ise sıklıkla negatif veya fokal pozitifdir (1, 113).

Şeffaf hücreli RCC' lara benzer şekilde asiner patern, solid yapılanma, belirgin ince vaskülarite içerir. Diğer taraftan şeffaf hücreli RCC ise şeffaf hücreli papiller benzeri alanlar gösterebilir. İnce iğne biyopsi ile tanı verirken dikkat etmek gerekir (1).

Şeffaf hücreli RCC ve papiller RCC'den farklı moleküler profile sahiptir. Karşılaştırmacı genomik hibridizasyon sporadik olarak gelişenler ile son dönem böbrek hastalığında görülen şeffaf hücreli papiller RCC'ler arasında farklılıkları ortaya koymuştur (118, 119). Bugüne kadar tanı alan vakalar için lokal rekurrens veya metastaz bildirilmemiştir (108, 120).



Resim 2.5. Şeffaf hücreli Papiller RCC (x100 büyütme)

2.8.6. Herediter Leiomyomatozis ve RCC Sendromu İlişkili RCC

Herediter Leiomyomatozis ve RCC sendromu ile ilişkili RCC' lar böbrek dışı leiomyomatozis zemininde gelişir. Fumarat hidrataz (FH) geninin germline mutasyonu ile gelişir (1). Nadir görülmektedir. Fumarat hidrataz bozukluğunda onkometabolit olan fumarat artar. Artan fumarat HIF prolin hidrosilaz fonksiyonunu bozarak HIF1 α 'nın düzeylerinde artış ile sonuçlanır (1).

Karakteristik morfolojik özellikleri saptandığında tanı konulmaktadır. FH gen germline mutasyonu varlığında tanı konfirme edilmektedir. Herediter Leiomyomatozis ve RCC ilişkili renal kistler esas olarak renal korteksi etkilemekle birlikte renal kortekste dağınık yerleşimli olmakta ve renal medullada da görülebilmektedir (1).

Herediter Leiomyomatozis ve RCC hastaları kütanöz lezyonlara (kol ve toraksta yerleşimli) sahiptir. Bu lezyonlar ağırlı olabilir (Ailesel leiomyomatozis cutis et uteri veya Reed sendromu). Deri ve uterus leiomyomları %85 vakada görülmektedir (121). Etkilenen kadınlar çok sayıda erken dönemde uterin leiomyom geliştirme riskine sahiptir. Aynı zamanda renal kanser ve erken kistik lezyonlar gelişebilmektedir (1).

Tümör çapı 2,5-12 cm'ye kadar ulaşabilir. Tipik olarak bol eozinofilik stoplazmalı, büyük nükleuslu, perinükleer şeffaflanma içeren, belirgin inklüzyon benzeri eozinofilik nükleol içeren büyük hücrelerden oluşan papiller histolojiye sahiptir. Tübüler, tübülokistik, solid veya mikst patern içerebilir. Karakteristik nükleer özellikleri sadece fokal olabilir

(122). Fumarat hidrataz kaybı ve sistein-S-(2-succino) sisteinin aşırı ekspresyonu immunoistokimyasal olarak gösterilir (1).

Prognozu kötüdür. Diğer herediter RCC'lerin tersine küçük tümörlerde bile metastazlar bildirilmiştir. Aile bireyleri için genetik danışmanlık önerilmektedir (1).

2.8.7. Toplayıcı Duktus Karsinomu

Bellini toplayıcı duktusunun esas hücrelerinden köken alan malign epitelyal tümördür. Renal tümörlerin %1-2'sini oluşturan nadir görülen neoplazidir. Geniş bir yaş aralığında görülür. Yayınlarda ortalama hasta yaşı 43- 63' tür (1).

Sıklıkla derin medullada yerleşimlidir. Çoğu tümör büyük boyutlarda çapa ulaştığı için medüller yerleşimi doğrulamak kolay değildir. Tümörün sınırları düzensizdir. Kortekse ve böbrek dışına da yayılım gösterir. Çapı 2,5- 15 cm arasındadır. Renal sinüs invazyonu sıktır. Lenf nodu metastazı yaygın olup tanı aldığı anda %70'inden fazlası evre pT3 veya daha ileridir (1).

Histopatolojik olarak tübüler, tübülopapiller, tübülokistik patern gösterir. İnvaziv duktal paterne ve çevre stromada desmoplastik yanıtı sahiptir. İrregüler, elonge, dallanan tübüller tek sıralı epitel ile döşelidir. Hücreler kuboidaldir. Sıklıkla kolumnar ve hobnail hücrelerde bulunur. Sitoplazma soluk eozinofilik veya şeffaf olup, belirgin hücre zarına sahiptir. İntrasellüler veya intraluminal müsin görülebilir. Nükleus büyük veziküler, oldukça pleomorfik olup tek belirgin tek nükleole sahiptir. Mitoz çok sayıda olup, sıklıkla anormaldir. İtici tarzda büyüdüğü gibi etraf parankimi infiltre eden tümör hücreleri de görülür. Sarkomatoid ve rabdooid transformasyon sıktır. Çevre parankimde intratübüler displazi görülür (1).

Tanı koymada 6 önemli kriter önem taşımaktadır. Bunlar; medüller yayılım, baskın tübüler morfoloji, desmoplastik stromal reaksiyon, sitolojik olarak yüksek derece, infiltratif büyüme paterni ve diğer RCC alt tiplerinin veya ürotelyal karsinomun bulunmamasıdır (1).

İmmunohistokimyasal olarak CK7 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler (CK19 ve 34βE12) pozitifdir. Vimentin koekspresyonu olabilir. PAX2, PAX8, OCT3/4, SMARCB1(INI1) ve p63 tanıda önemli paneldir. Metastatik adenokarsinomdan ayırıcı tanı yapmak oldukça güçtür. Genetik profil hakkındaki bilgi az ve sınırlıdır. Agresif klinik seyrine bağlı olarak çoğu tümör kötü gidişlidir. Akciğer, karaciğer, kemik, adrenal ve beyin metastazı sıktır. Tanı anında yüksek metastatik prevalansı olup immuno ve kemoterapiye cevap sınırlıdır. Hastaların 2/3'ü 2 yıl içerisinde kaybedilir (1).

2.8.8. Renal Medüller Karsinom

Renal medüllada yer alan oldukça agresif bir tümördür. Orak hücre anemisi ve ilişkili hemoglobinopatiler ile birlikteliği görülür. Medüller karsinoma benzer morfolojik, immunofenotipik veya moleküler özelliklere sahip yüksek dereceli adenokarsinom orak hücre anemisi veya hastalığı (aile hikayesi yok ve serum elektroforezi negatif) bulunmayan bir bireyde görülüyor ise renal medüller fenotip gösteren sınıflandırılmayan RCC olarak varsayılarak tanı almalıdır (1).

Bu nadir tümör tipinden yaklaşık 200 vaka tanımlanmıştır. Genç erişkinlerde sıktır. Çoğu vaka siyah ırkta, az sayıda vaka İspanyol veya Brazilya kökenlilerde görülür. Genellikle 2.-3.dekatta sıktır. Çoğu vaka metastaz ile gelir ve aylar ile sınırlı sağkalıma sahiptir (1).

Eritrositlerde oraklaşma ve iskemik hasarı arttıran hiperozmolarite, düşük pH ve staz bulunan hiposik mikroçevreye sahip medullada görülür. Medüller epitelin kronik rejeneratif proliferasyonu HIF, p53, VEGF alterasyonu ile ilişkili neoplastik değişikliğini destekler (1).

Ortalama 7 cm çapta, 4-12 cm çap arasında değişen, sınırları düzensiz, gri- beyaz sklerotik kesit yüzeyine sahip tümör olup nekroz içerebilir. Toplayıcı tübül karsinomu ile örtüşen özellikleri vardır. Nekroz, desmoplazi, inflamasyon izlenen tübül, gland, tübülopapiller yapı içeren infiltratif yüksek dereceli adenokarsinomdur. Sitolojik atipi vurgulu olup, belirgin nükleol ve eozinofilik sitoplazma izlenir. Tümör tabaka benzeri yapı gösterebilir veya tamamen rabdoid morfolojide olabilir. Mikroabse oluşumu ile birlikte nötrofil baskın inflamatuvar infiltrat ile ilişkili mikzoid stromal cevap sıklıkla görülür (1).

Tümör değişen derecelerde PAX8 pozitifdir. Poliklonal CEA, CK7, CAM5.2 vakaların %50'sinden fazlasında pozitifdir. INI1(SMARCB1) ekspresyon kaybı, OCT3/4 kök hücre marker kazanımı tanıda yardımcıdır (1).

Hipoksi ile indüklenebilen sinyal yolları ile ilişkili genlere ait genetik profil gösterir. HIF1 α ekspresyon artışı gösterilmiştir (1).

2.8.9. MİT Ailesi Translokasyonu Renal Hücreli Karsinom

MİT ailesi transkripsiyon faktörlerinin iki üyesine ait TFE3 ve TFEB genetik füzyonuna sahiptir. Xp11 translokasyonu ile ilişkili RCC; TFE3 gen füzyonu, t(6;11) translokasyonu ile ilişkili RCC ise MALAT1- TFEB gen füzyonu gösterir. Sitotoksik kemoterapi maruziyeti MİT ailesi translokasyonu için risk faktörüdür (1).

Pediyatrik RCC' ların hemen hemen %40'ı Xp11 translokasyon RCC' larından oluşmakta olup erişkin RCC 'lar içerisinde sıklık ise %1,6-4'tür. t (6;11) RCC 'lar Xp11 translokasyon RCC' larından daha az sıklıkta görülür. Literatürde Xp11 translokasyon RCC' larından 50 vaka raporlanmıştır. Ortalama ve ortanca yaş 31'dir (1).

Belirgin, ayırt edici bir makroskopik görünümü yoktur. Xp11 translokasyon RCC' ları için en ayırt edici histopatolojik patern; bol psammom cisimcikleri içeren epitelooid şeffaf hücrelerden oluşan papiller yapılanmadır (123). Şeffaf hücreli RCC, papiller RCC, düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi, onkositom ve epitelooid anjiomiyolipoma benzer özellikler gösterir (124). TFE3 gen füzyonu gösteren renal kanserlerin bazıları melanin pigmenti içerebilir; bu özelliğin varlığı TFE3-rearranged pigment perivasküler epitelooid hücre tümörleri ile örtüşebilir (1).

Translokasyon (6;11) RCC ise; büyük epitelooid hücre yuvaları ve bazal membran materyali etrafında kümelenen küçük hücrelerden oluşan bifazik neoplazidir. Karakteristik olarak periferindeki tek nativ renal tübülü içine alır. Xp11 translokasyon RCC ve t(6;11) RCC morfolojileri benzerdir (1).

Çoğu RCC'dan farklı olarak MİT ailesi translokasyon RCC'ları CK ve EMA gibi epitelyal belirteçleri daha az eksprese eder. Fakat PAX8 ve diğer renal tübüler belirteçleri tutarlı bir şekilde eksprese eder. Translokasyon (6;11) RCC' lar Melan A ve HMB45 gibi melanoma markerlarını ve sistein proteaz katepsin K belirtecini eksprese etmekte iken sadece bazı Xp11 translokasyon RCC'leri melanositik marker pozitifliği göstermekte ve Katepsin K'yı yaklaşık %60 eksprese etmektedir. TFE3 ile kuvvetli nükleer immunoreaktivite Xp11 translokasyon RCC için oldukça sensitif ve spesifiktir (125, 126). Ancak TFE3 break-apart FISH analizi fiksasyon problemlerine daha az duyarlı olduğu için daha kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır. Benzer olarak TFEB protein için nükleer immunoreaktivite t(6;11) RCC 'lar için oldukça spesifiktir; fakat TFEB-break apart FISH analizi fiksasyondan daha az etkilenmektedir ve formalin fikse, parafine gömülü materyal için tanıyı doğrulamada önerilen testtir (1). En sık görülen iki Xp11 translokasyon RCC alt tipi t(X;1)(p11,2;q21) ve t(X;17) (p11,2;q25) translokasyonudur (1).

Xp11 translokasyon RCC hastaları için sağkalım şeffaf hücreli RCC hastaları ile benzer olup, papiller RCC hastalarından belirgin olarak daha kötüdür. Çok değişkenli analizlerde yalnızca uzak metastazlar ve teşhis anındaki ileri yaş bağımsız olarak sağkalımı azaltmaktadır Ancak lokal olarak ileri evre kötü prognozu göstermemektedir. Bildirilen t(6;11) RCC' lar genel olarak Xp11 translokasyon RCC' larından daha iyi gidişlidir. Yaklaşık olarak literatürde bildirilen 50 t(6;11) RCC vakasından 4'ü metastatik olup 3

vaka kaybedilmiştir. Çoğu neoplazi düşük evrelidir (pT1 veya pT2) ve iyi prognozludur. Tanı sonrası 20 veya 30 yıl içerisinde geç metastaz yapma eğilimi vardır (1).

2.8.10. Suksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili Renal Hücreli Karsinom

Hereditör olup çoğu vaka SDH genlerinden birinde germline mutasyon ile oluşur. Neoplazi SDH genlerinden birinde double-hit inaktivasyonu ile gelişen mitokondriyal kompleks II disfonksiyonu varlığında meydana gelir (1).

Tüm renal kanserlerin %0,05-0,2'sini oluşturan oldukça nadir görülen bir tümördür. Ortalama görülme yaşı 38 olup 14- 76 yaşları arasındaki bireylerde görülür (1).

İyi sınırlı lobüle veya itici paternde gelişim göstermekte olup arada normal renal tübülleri koruyarak ilerler. Neoplastik hücreler düzgün nükleer konture ve arada eşit miktarda dağılan kromatin paterni ve belirsiz nükleole (nöroendokrin benzeri) sahiptir. Genellikle solid, yuva şeklinde veya tübüler patern gösterir (1).

Farklı bir histopatolojik özelliği bol olduğunda köpüksü görünüme sahip eozinofilik veya soluk materyal içeren sitoplazmik vakuollerin veya inklüzyonların varlığıdır. Özellikle yüksek dereceli nükleusa sahip bazı vakalarda inklüzyonlar seyrek olup seri kesitler ile farkedilebilmektedir. Sitoplazma eozinofilik ve heterojen görünümde olup ince granüler yapı yoktur. Artan nükleer atipi, yoğun sitoplazma ve farklı sitoplazmik inklüzyonların kaybında, nadiren sarkomatoid değişim yüksek dereceli transformasyon lehinedir (1).

SDHB (süksinat dehidrogenaz binding) mitokondriyal kompleks II disfonksiyon belirteci ile immunohistokimyasal ekspresyon kaybı izlenir. Çoğu vaka (%75) uniform düşük derecelidir. Metastaz sıklığı uzun dönem takipte %11'dir. Dediferansiyasyon varlığı; sarkomatoid değişim veya yüksek nükleer derece, koagülasyon nekrozu gelişiminde metastaz hızı %70'tir. Geç rekürrens bildirilmektedir (1).

2.8.11. Müsinöz Tübüler ve İğsi hücreli Karsinom

Tüm renal neoplazilerin %1'inden azını oluşturur. Hastalar 13-81 yaşları arasındadır. Kadınlarda daha sık görülür. Genellikle renal kortekste gelişir; medullada da görülebilir. Bazı tümörler nefrolitiazis ile ilişkilidir. Makroskopik olarak iyi sınırlı ve soliddir (1).

İğsi hücreler ve mikzoid stroma içerisinde dağılmış tübüler yapılar ile karakterize renal epitelyal neoplazidir. Histopatolojik olarak sıklıkla elonge ve anastomozlaşan sakin tübüler yapılar ve iğsi hücrelere geçiş gösterir. Tübüler hücreler genellikle kuboidal olup,

fokal şeffaf hücreler, onkositik değişiklik ve sitoplazmik vakuolizasyon görülebilir. Nükleus sıklıkla düşük derecelidir; yüksek nükleer derece ve sarkomatoid değişiklik nadiren tanımlanmıştır. Stroma bazofilik- nadiren eozinofilik müsin içerir; köpüksü görünümündedir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri CK7, PAX2, AMACR ile pozitifdir (1).

Çoğu tümör sakin seyirli olup rekurrens nadir görülür. Lenf nodlarına metastaz bildirilmiştir. Yüksek dereceli transformasyon gösteren tümörlerin uzak metastaz gösterebildiği ve fatal olabildiği gösterilmiştir. Klasik sakin morfoloji gösteren birkaç vakada metastaz görülmüştür (1).

2.8.12. Tübülökistik Renal hücreli Karsinom

Sık rastlanmayan kistik renal epitelyal malignitedir. Tüm renal karsinomların %1'inden azını oluşturur. Hastalar 30- 94 yaşları arasındadır. Tümörlerin %60'ından çoğu insidental olarak saptanır. Karın ağrısı, hematüri görülebilir. Nadir vakalar son dönem böbrek yetmezliği ile birlikte olabilir. Daha çok sol böbrekte görülür (%70). Sıklıkla renal korteks veya kortiko medüller bileşkeyi ilgilendirir. Çoğunluğu soliter, iyi sınırlı, 0,7 -17 cm çapları arasında multikistik renal kitlelerdir (1).

Tümörler arada daha büyük boyutta kistler ile karışık tek sıralı, basıklaşmış kuboidal- kolumnar ve hobnail epitel ile döşeli küçük-orta büyüklükte tübüller içerir. Orta-büyüklükte nükleol (WHO /ISUP Grade 3) içeren irregüler, geniş nükleus içerir. Sitoplazması bol eozinofilik olup onkositom benzeri özellikler içerir. Stroma fibrotiktir. Papiller RCC'a benzer yapılar görülebilir. Tanısı klasik özellikleri görüldüğünde verilmelidir. Kötü diferansiye veya sarkomatoid alanlar içerebilir. Kromozom 7 ve 17 'de kazanımlar ve kayıplar görülebilir. Bu nedenle papiller RCC ile yakın ilişkide olduğu düşünülmektedir (1).

2.8.13. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili Renal Hücreli Karsinom

Son dönem böbrek hastalığına sahip bireylerin böbreğinde en sık gelişen tümördür. Tümör çeşitli morfolojik paternler içerir; mikrokistik yapılanma ve bol intratümöral okzalit kristal birikimi ile karakterizedir (1).

Son dönem böbrek hastalığında gelişen tüm epitelyal tümörlerin %36'sını oluşturmaktadır. Sıklıkla uzun dönem hemodiyalize giren hastalarda gelişmekte olup sadece kazanılmış kistik hastalığa sahip bireylerde görülür. Bilateral olarak görülmektedir.

Çoklu kistler ile karakterize böbrekte çoğu tümör bu kistlerin içerisinde gelişirken, diğerleri kistler ile ilişkili değildir. Multifokalite %50, bilateralite %20 vakada görülür (1).

Aynı tümör içerisinde değişik kombinasyonlar ile alveoler, tübüler, multikistik, papiller ve solid patern gibi farklı büyüme paternleri görülebilir. En sık bulgu kribriform/mikrokistik/yaprak benzeri yapısal patern şeklinde intra veya intersitoplazmik lümen varlığıdır. Bol eozinofilik sitoplazma, belirgin nükleol içerir. Çeşitli ve bazen belirgin şeffaf hücre sitolojisi görülebilir. Kalsiyum okzalat kristalleri sıktır fakat her zaman stromada bulunmayabilir (Resim 2.6 ve Şekil 2.7). Sarkomatoid veya rabdoid özellikleri olan tümörler bildirilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak RCC, CD10, AMACR ekspresyonu sıktır. Tersine CK7 sıklıkla eksprese olmaz. Sessiz klinik davranışa sahiptir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarının periodik görüntüleme takiplerinde tümörün erken yakalanmaktadır. Buna rağmen sarkomatoid veya rabdoid özellikleri olan tümörler ve nadiren klasik özellikleri olan tümörlerde metastaz yapabilmektedir (1).

2.8.14. Sınıflandırılmayan Renal hücreli Karsinom

RCC' nin farklı bir tipi değildir fakat bilinen RCC alt tiplerinin herhangi birine uymayan tümörler için belirlenen tanı kategorisidir (1).

Bu tümörler belirgin olarak heterojen grupta karsinomlardır. Bu vakaların tamamı literatürde bildirilmediği için gerçek insidansı ve klinikopatolojik özelliklerini içeren bilgiye ulaşılamamaktadır. Genellikle bildirilen serideki tümörlerin %5'inden azını içermektedir. Hastalar 21- 91 yaşları arasındadır. Bildirilen vakaların %55'i erkektir. Mortalite hızı şeffaf hücreli RCC' ların 1,7 katıdır (1).

Klinik Özellikleri ve görüntüleme yöntemleri diğer RCC alt tiplerine benzerdir. Çoğu hasta ilerlemiş klinik evrede iken başvurur. Lokalizasyonu diğer RCC alt tiplerine benzerdir (1).

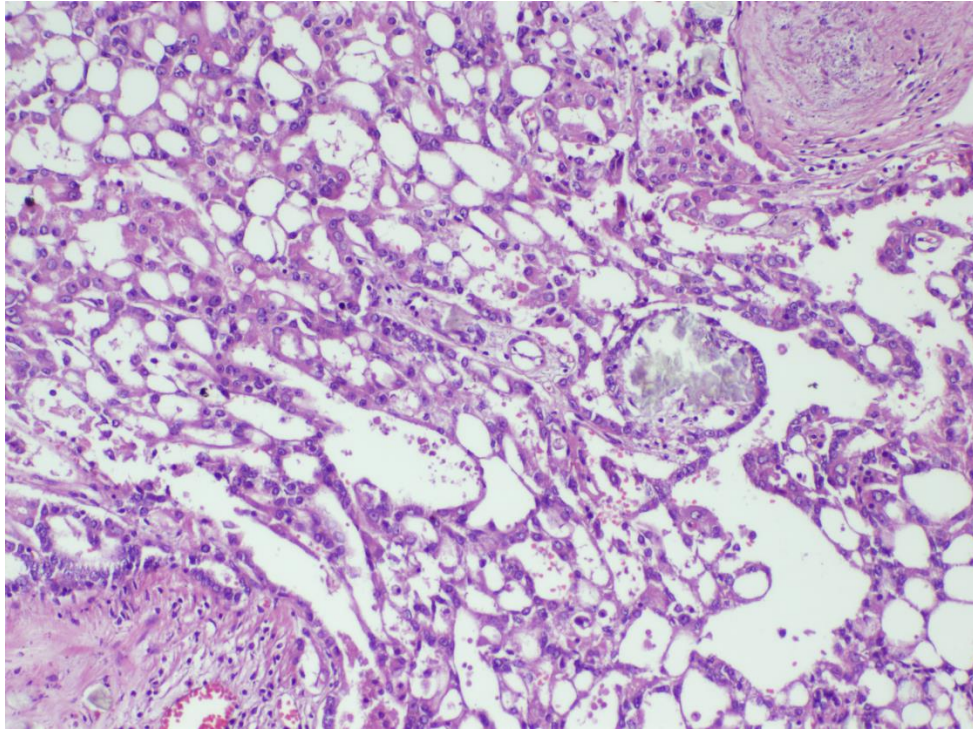
Genellikle büyüktür ve gros olarak böbrek parankiminin çoğunu kaplamaktadır. Bu tümörlerin %60'ı 7 cm üzerinde çapa sahiptir (1).

Tanımlanmış RCC alt tiplerinin herhangi birinin histopatolojik özelliklerine benzerlik göstermez. Birden fazla RCC alt tipine ait özellikler içeren tümörler bu kategoride sınıflandırılmalıdır; bunlar müsin üretimi veya tanımlanamayan epitelyal hücre alt tipleri içeren, düşük veya yüksek histolojik dereceli sınıflanamayan böbrek tümörleridir (Şekil 2.8). Sarkomatoid karsinom farklı bir antite olarak sınıflanmamalıdır bu nedenle saf sarkomatoid morfoloji gösteren ve tanımlanabilen epitelyal komponenti olmayan tümörlerde bu kategori içersine yerleştirilmelidir. Vasküler lenfatik invazyon ve nekroz

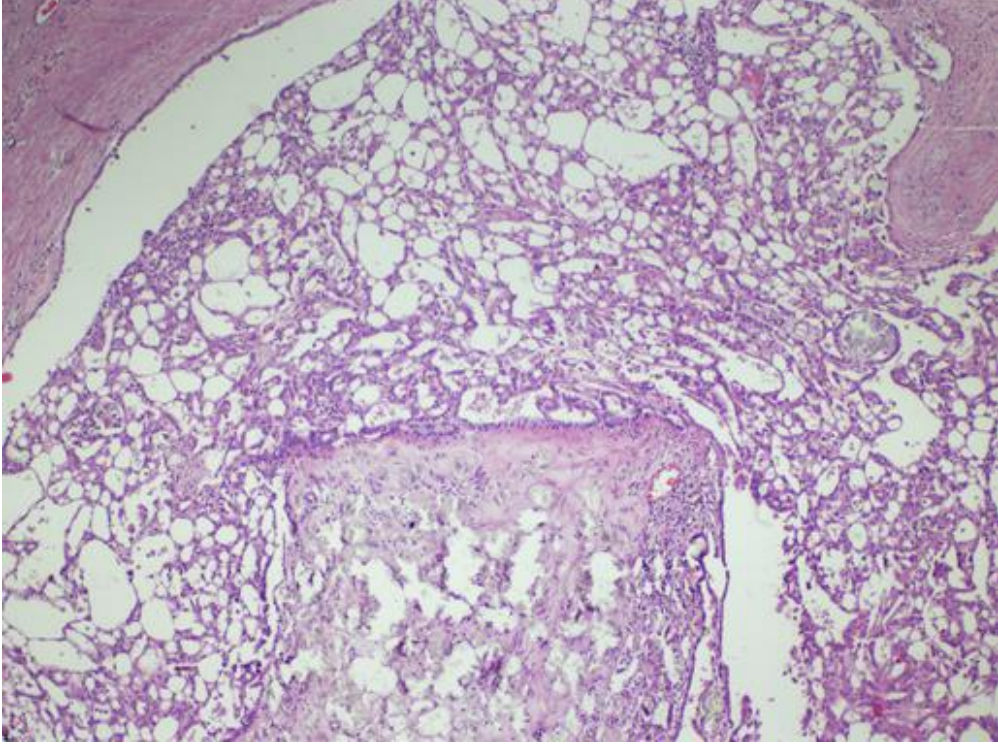
yaygındır. Metastazı dışlayabilmek için klinikopatolojik korelasyon gerekmektedir. Tanı doğrulanmadan önce metastatik karsinom ve invaziv ürotelyal karsinom ekarte edilmelidir. Renal histogenezi destekleyen immunohistokimyasal belirteçler; PAX8, PAX2, RCC ve CD10 kullanışlıdır (1).

Moleküler çalışmalar sınırlıdır. Bu tümörlerin heterojen doğasından dolayı prognostik ve diagnostik önemi olan stabil anormallikler bildirilmemiştir. Bilinen genetik instabilitelere sahip olam eğilimindedir (1).

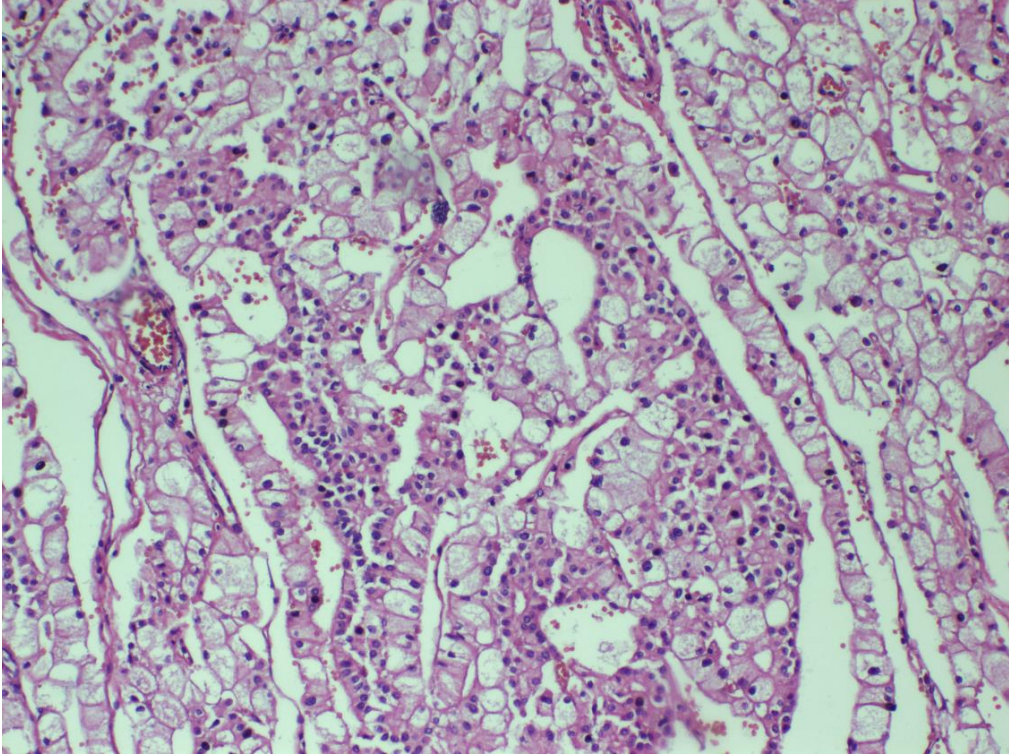
Bu konuda az sayıda bilgiye ulaşılmasına rağmen prognoz tanı anındaki nükleer grade ve evre ile ilişkilidir. Bazı tümörler tanı anında ileri evre ve ileri histolojik derece olmasından dolayı kötü prognoza sahiptir. Bazı yayınlarda seçilen şeffaf hücreli RCC vakalarından daha agresif davrandığı bildirilmiştir. Tanı anında lenf nodu veya uzak organ yayılımı göstermektedir. Hastaliksız veya kanser- spesifik sağkalımın bağımsız prognostik özellikleri nükleer derece, TNM klasifikasyonu, tümör koagülasyon nekrozu, tümör çapı ve mikrovasküler invazyondur (1).



Resim 2.6. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RCC (x100 büyütme)



Resim 2.7. Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RCC (x40 büyütme)



Resim 2.8. Sınıflandırılmayan RCC (x100 büyütme)

2.9. Renal Hücreli Karsinomun Evrelendirmesi

İlk olarak 1969 yılında, Rabson ve arkadaşları tarafından, sağ kalımla uyumlu evreleme yapılmıştır (127). Ancak daha sonra tedavi için ortak bir dil sağlamak amacıyla ve prognozdaki bulgular eşliğinde değerlendirerek American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer (UICC)'ın işbirliği ile 1997 yılında yeni bir sınıflama yapılmıştır (128, 129). Günümüze kadar çeşitli güncellemeler yapılan bu sistem, 2017 yılında 'American Joint Committee on Cancer tarafından güncellenmiştir ve yayınlanmıştır. Primer tümör boyutu T, lenf nodu tutulumu N ve uzak metastaz M ile temsil edilmektedir (Tablo 2.4- 2.7) (130).

Tablo 2.4. Böbrek Kanserlerinin TNM Evrelemesi - Primer Tümörün Patolojik Olarak Sınıflandırılması (AJCC 2017) (130)

T	Kriterler
Kategorisi	
Tx	Saptanamayan tümör
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tümörün en geniş çapı ≤ 7 cm, böbreğe sınırlı
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 4 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı >4 cm fakat ≤ 7 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >7 cm, böbreğe sınırlı
T2a	Tümörün en geniş çapı >7 cm fakat ≤ 10 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı >10 cm
T3	Tümör major venlere veya perinefrik dokuya yayılmış fakat aynı taraf adrenal beze yayılmamış ve Gerota fasyasını geçmemiş
T3a	Tümör renal ven veya segmental dallarına yayılmış veya pelvikaliksiyel sistemi veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokuyu invaze etmiş fakat Gerota fasyasını aşmamıştır
T3b	Tümör diyafragma altında vena kavaya uzanmaktadır
T3c	Tümör diyafragma üzerinde vena kavaya uzanmaktadır veya vena kava duvarını invaze etmiştir
T4	Tümör Gerota fasyasını aşmıştır (aynı taraf adrenal beze yayılım görülür)

Tablo 2.5. Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Olarak Sınıflaması (AJCC 2017) (130)

N Kategorisi	Kriterler
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı

Tablo 2.6. Uzak metastaz (AJCC 2017) (130)

M Kategorisi	Kriterler
M0	Uzak metastaz mevcut değil
M1	Uzak metastaz varlığı

Tablo 2.7. Böbrek tümörlerinin TNM sınıflamasına göre evrelendirilmesi (AJCC 2017) (130)

Evre	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1- 2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.10. Renal Hücreli Karsinomun Derecelendirilmesi

Renal hücreli karsinomlarda Skinner ve arkadaşları ilk olarak nükleer yapıyı değerlendirerek derecelendirme yapmışlardır (131). Renal hücreli neoplazi için günümüze kadar çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiş ancak yeni tanımlanan RCC morfoloğlarının çoğu için geçerli olamamıştır. Derecelendirme sınıflamaları içinde Fuhrman ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır (132). Bu

derecelendirmede tümör hücrelerindeki nükleer boyut, şekil, nükleol belirginliği göz önünde tutulmuş, mitoz bu sistemde değerlendirmeye katılmamıştır (Tablo 2.8) (132).

Tablo 2.8. Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi (132)

Grade 1	Yuvarlak, yaklaşık olarak 10 µm çapında uniform nükleus, nükleolus yok ya da çok küçük
Grade 2	Yaklaşık olarak 15 µm çapında, hafif düzensiz konturlara ve x400 büyütme ile görünen nükleollere sahip nükleus
Grade 3	Yaklaşık olarak 20 µm çapında, orta-belirgin derecede düzensiz konturlara ve x100 büyütme ile görünen büyük nükleollere sahip nükleus
Grade 4	Nükleus, grade 3'te görülen nükleusa benzer özellikte, kaba kromatine sahip multilobuler ya da multipl/ bizaar nükleus

Buna rağmen Fuhrman sisteminin yorumlanması, geçerliliği ve tekrarlanabilirliği konusunda problemler olması nedeniyle bu sistem yerine 4 kademeli WHO/ISUP derecelendirme sistemi kullanılması önerilmektedir (80, 81, 133). Grade 1- 3 tümörler için nükleolar belirginlik temel alınmıştır. Grade 4 için nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon varlığı kriter olarak alınmıştır (Tablo 2.9).

Histolojik derece için en fazla nükleer pleomorfizm gösteren tek büyük büyütme sahası içerisinde bu kriterler belirlenmelidir. Bu derecelendirme sistemi şeffaf hücreli ve papiller RCC için prognoz hakkında belirteç olarak kabul edilmektedir. Kromofob RCC'lar için kullanışlı olmadığı gösterilmiştir. Diğer renal hücreli neoplaziler için prognostik marker olarak geçerli bulunmamasına rağmen sistem diğer tümörlerin de morfolojik özelliklerinin açıklanmasında kullanılabilir (80).

Tablo 2.9. Şeffaf Hücreli ve Papiller RCC için WHO/ISUP Derecelendirme Sistemi (80)

Grade 1	Nükleolus yok ya da ve x400 büyütmede belirsiz ve bazofilik
Grade 2	x400 büyütme ile görünen ve eozinofilik, x100 büyütme ile görünen fakat belirgin olmayan büyük nükleol
Grade 3	x100 büyütme ile belirgin ve eozinofilik nükleol
Grade 4	Şiddetli nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücre ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon

2.11. Renal Hücreli Karsinomda Diğer Prognostik Faktörler

2.11.1. Tümörün Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiasyon Göstermesi

RCC'da sarkomatoid differansiasyon tabakalar ve demetler halinde malign işçi hücrelerden oluşmaktadır. Tüm histolojik alt tiplerde görülebilir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Nadiren sarkomatoid içerik özgün sarkom tiplerine; osteojenik sarkom, kondrosarkom, rabdomiyosarkom, vb. benzeyebilir (130, 134).

Sarkomatoid komponentin miktarı tartışmalıdır. Bazı otörlere göre küçük büyütme alanı kadar ya da net sarkom benzeri alan gerekmektedir. Sarkomatoid komponent yüzdesi kansere spesifik mortalite ile ilişkili bulunmuş olup, tümördeki sarkomatoid alanın derecesini belirlemek ve patoloji raporunda belirtmek önem taşımaktadır (130, 134).

Rabdoid differansiasyon egzentrik yerleşimli granüler eozinofilik inklüzyon ve büyük egzentrik yerleşimli nükleus ve belirgin eozinofilik nükleol varlığı ile genişlemiş bol eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Sarkomatoid differansiasyon gibi tüm RCC alt tiplerinde sık görülebilen dediferansiasyon yolağında yer alır. Tüm komponentler aynı tümörde görülebilir. Rabdoid differansiasyon varlığı histolojik alt tip, histolojik derece, evreden bağımsız kötü prognoz kriteridir ve patoloji raporunda belirtilmelidir (130, 134).

2.11.2. Histolojik Tümör Nekrozu

Koagülasyon nekrozu prognoz ile ilişkilidir. Mikroskopik incelemede dejenere ve ölü hücrelerden oluşan homojen tabaka ve demetler veya nükleer ve sitoplazmik debris ile karışık granüler pembe renkli koagulum ile karakterizedir. Kanama, hyalinizasyon ve skar gibi dejeneratif değişiklikler; ve iskemik nekroz nekroz olarak algılanmamalıdır. Koagülasyon nekrozunun miktarı raporlanmalıdır (134, 135).

2.11.3. Anjiolenfatik İnvazyon

Mikroskopik lenfovasküler invazyon komşu böbrek parankiminde küçük vasküler boşluklar içerisinde tümör varlığıdır. Belirtilen insidansı çeşitli saptama yöntemleri (immunohistokimyal veya Hematoksiler Eozin boyama) ile değişkenlik göstermektedir. Yayınların çoğunda tümör çapı, derecesi, pT kategorisi ve lenf nodu ve uzak metastaz varlığı gibi diğer prognostik parametreler ile koreledir. Hastaliksız veya kansere özgü sağkalım gibi sonuçlar ile ilişkili olup saptandığında raporda belirtilmelidir (80).

2.12. Renal Hücreli Karsinomlarda Tedavi

Temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Tercih edilen prosedür transabdominal veya torakoabdominal radikal nefrektomidir. Bu yöntem ile böbreğin tamamı, çevre yağ dokusu, Gerota fasyası ve adrenal bez çıkarılır. Gittikçe artan oranda laparoskopik cerrahi de kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem ile tümör evresi, renal kapsül invazyonu ve renal ven invazyonunu saptama açısından patoloğun değerlendirmesinde büyük zorluklar çıkarmaktadır. Bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmaması ise tartışma konusudur. Bu yöntemde; renal venin 4-6 cm yukarısını ve aşağısını kapsayacak şekilde diseksiyon yapılır. Bu zamana kadar cerrahiye ek olarak verilen kemoretafi ve radyoterapinin yararı gösterilmemiştir (39).

Evre 1 tümörlerde parsiyel nefrektomi tercih edilir. Evre 2 ve 3 tümörlerde tercih radikal nefrektomi olmalıdır. Akciğer metastazı tedavisinde de cerrahi yöntem tavsiye edilir. Tek taraflı ve soliter kitlelerde; hiler lenf nodu metastazının olmaması ve eşlik eden yaygın nekroz varlığında akciğere yapılan sınırlı cerrahinin sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir. Metastatik renal hücreli karsinomlarda immün bazlı tedavi de (IL ve IFN- α gibi) kullanılmaktadır. Son yıllarda hedefe yönelik tedavi de gündemdedir. Sunitinib (reseptör tirozin kinaz inhibitörü), bevacizumab (antikör blokör vasküler endotelyal büyüme faktör A), temsirolimus ve everolimus (mTOR inhibitörleri) metastatik RCC tedavisinde umut verici ajanlardır (39).

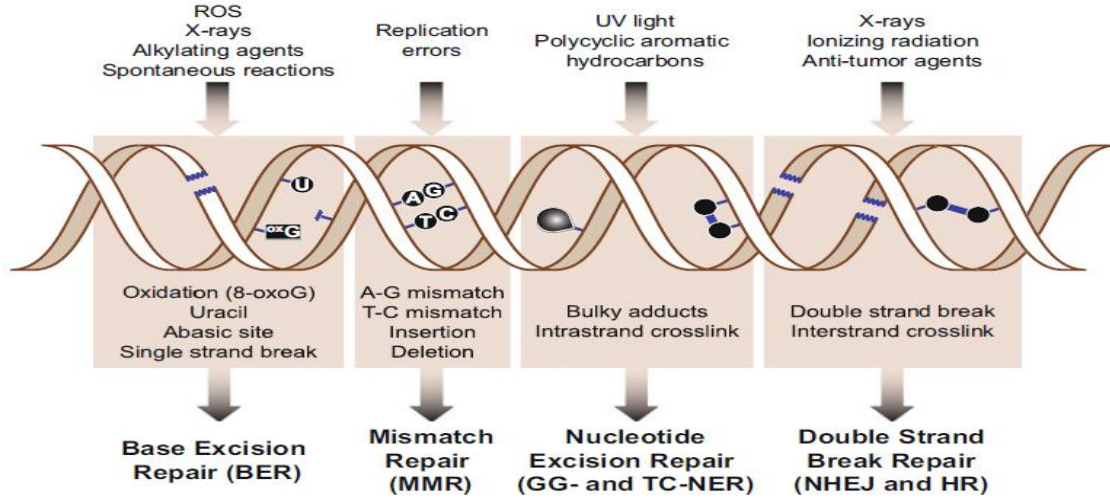
2.13. Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirteçler Hakkında Bilgiler

2.13.1. MMR Proteinleri

DNA hasarı fiziksel ve kimyasal ajanlara maruziyetin sonucu olarak hücrelerde zamanla gerçekleşir ve birikir. Diğer bir DNA hasarı kaynağı ise; normal DNA metabolizması veya aberan DNA işlem reaksiyonları; DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve tamiri esnasında meydana gelen hatalardır. Nükleotid hatalı birleşmesi DNA sentezi sırasında birçok faktöre bağlı olarak değişen hızlarda DNA baz- baz hatalı eşleşmesine yol açar. Genel olarak replikatif DNA polimeraz yüksek derecede replikasyon için uygun iken, “translesion DNA polimeraz (replikaz ile genom duplikasyonunun tamamlanması öncesi DNA hasarı onarımı için ek süre tanır), spesifik olarak DNA hasarı bölgelerini bypass ederek düşük derecede replikasyona uygundur. DNA hasarı tamir edilmezse, somatik veya germline hücrelerde mutasyonlar gelişecektir. Böylece hücresel fenotipte değişiklik ve disfonksiyon görülecektir. Bu zararlı etkileri önlemek ve genom içeriğini korumak için

normal hücrelerde hatalı eşleşen baz çiftlerini ve DNA hasarını onaracak çoklu kompleks mekanizmalar devreye girer ve mutasyonlar önlenir (136).

DNA hasarını onaran sistemler; baz eksizyon onarımı (BER), hatalı eşleşme tamiri (MMR), nükleotid eksizyon onarımı (GG- ve TC- NER), çift zincirli DNA kırıklarının onarımı (NHEJ ve HR)' dir. Bu sistemlerden önemli biri de DNA hatalı eşleşme tamir (MMR) sistemidir (Şekil 2.14) (136, 137).

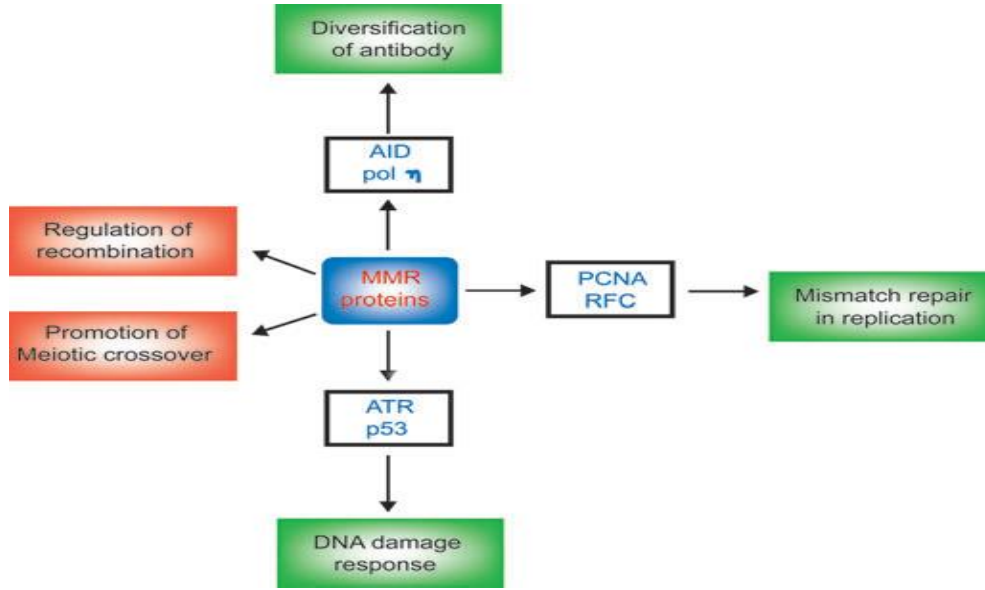


Şekil 2.14. DNA hasarı ve tamir mekanizmaları

(137) (<http://www.springer.com/978-94-007-4589-6>)

MMR; DNA replikasyonu sırasındaki hatalı eşleşmeleri düzelterek bölünen hücrelerde kalıcı hale gelmeden mutasyonları düzeltir. Replikasyon ile ilişkili hata sayısını azaltır. MMR'deki hatalar ise spontan mutasyon hızını artırır. MMR genleri çift zincir DNA kırıklarının onarımı- transkripsiyon aracılı tamir yolağında, apoptozis ve rekombinasyonda ek görevler alır. Aynı zamanda DNA hasarına cevap olacak hücre siklus arresti, regülasyonu ve programlanmış hücre ölümü- p53 bağımlı apoptotik cevap için de gereklidir (Şekil 2.15). MMR inaktivasyonu ile herediter ve sporadik kanserler meydana gelmektedir (136, 138-141).

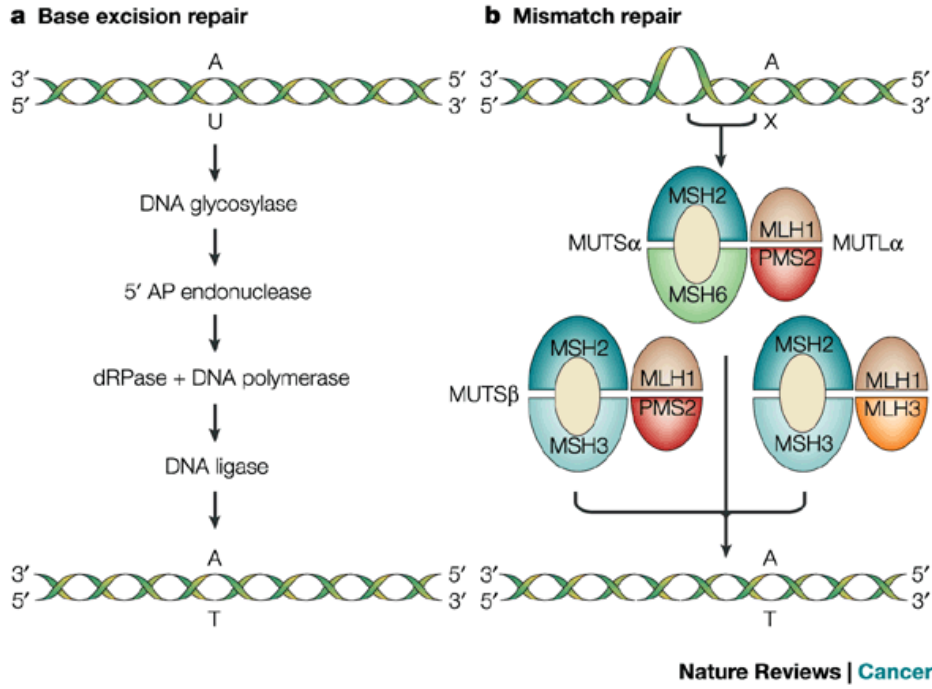
Prototipik E.coli MMR yolağı yaygın olarak çalışılmış, biyokimyasal ve genetik olarak tanımlanmıştır. E.coli MMR ökaryotik MMR'yi anlamak için kullanışlı ve önemli bir sistem oluşturmuştur. MMR; prototipi olan E.coli MMR ile insan hücrelerindeki MMR arasında güçlü benzerlikler olan biyolojik bir yolaktır (139, 140) .



Şekil 2.15. MMR proteinlerinin çeşitli fonksiyonları (141)

Anahtar genler olan 4 MMR geni E.coli MMR genlerinin homologu oldukları için mutL homologue 1 (MLH1), mutS homologue 2 (MSH2), mutS homologue 6 (MSH6) ve postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) olarak isimlendirilmektedir (19).

MSH2 ve MSH6 proteinleri hatalı eşleşen bazların ilk olarak belirlenmesi ve DNA tamirinin başlatılmasında heterodimerik kompleks olan mutS α ' yı oluşturur. MSH2-MSH6 heterodimeri; mutS α hatalı baz-baz eşleşmelerini ve bir veya iki nükleotidlik küçük "insersiyon delesyon loop" larını tanır. MSH2- MSH3 heterodimeri; MutS β ise büyük "insersiyon delesyon loop" larını tanır. Hatalı eşleşen bazlara bağlanma ile mutS- DNA kompleksinin oluşumu ATP bağımlı konformasyonel değişiklik ile sonuçlanır. Devamında MLH1 ve PMS2'den oluşan heterodimerik kompleks olan mutL α 'nın devreye girmesini sağlar. MLH1 ve PMS2 heterodimeri MutS α ve mutS β ile başlayan onarımı destekler. Sonuçta oluşan mutS-mutL DNA heterodupleks üçlü kompleks hatalı zincirin ekzonükleaz aracılı yıkımını aktive etmek için gereklidir. Bu yıkım 5'- 3' ekzonükleolitik aktivite yönünde ekzonükleaz 1 (Exo1) ile gerçekleştirilir. Exo 1 için giriş noktası mut L α 'nın PCNA (proliferating cell nuclear antigen)/ replikasyon faktör C (RFC)- bağımlı endonükleaz aktivitesi aracılığıyla tek- zincir DNA kesimi ile gerçekleştirilir. Exo 1 ile bırakılan büyük boşluk DNA polimeraz δ ile yeniden sentezlenir. Bu sentez için PCNA ve replikasyon protein A (RPA) gibi en az iki protein kullanılır. Son olarak MMR kalan DNA zincirinin DNA ligaz 1 ile onarılması ile tamamlanır (19, 137) (Şekil 2.16 ve 2.17).



Şekil 2.16. MMR sistemi

(https://www.nature.com/nrc/journal/v1/n1/box/nrc1001-022a_BX2.html)

MMR sisteminde meydana gelen fonksiyon bozuklukları kansere yatkınlık yaratan genomik instabilite olan mikrosatellit instabilite ile sonuçlanır. Mikrosatellitler; insersiyon veya delesyon ile tekrarlayan mono veya dinükleotid dizilerinden oluşan ifade edilmeyen (transkribe olmayan) DNA'dır. Genomda dağınık şekilde yerleşimli bu uzun DNA dizileri; tekrarlayıcı yapısından dolayı replikasyon hatalarına duyarlı olmaktadır. Aynı zamanda genetik mutasyon hızı ve riski için basit bir göstergedir. Çünkü mutasyonlar bu uzun tekrarlayan dizilerde meydana gelecektir. Kanser ile ilişkili genlerde mutasyon sonucu gerçekleşen bu durum ise Mikrosatellit instabilite olarak adlandırılır (19).

Mikrosatellit instabilite HNPCC (Lynch) Sendromu ilişkili tümörlerde (kolorektal, endometrial, gastrik, ovaryan, pankreatik, üreter/renal pelvis, bilier tract, beyin tümörleri gibi) görülebilmektedir. MSI; HNPCC Sendromu'nda gelişen kolorektal kanserlerde %90'dan fazla sıklıkta görülmekte, sporadik kolorektal kanserlerinin ise %15-20' sinden sorumlu olmaktadır. Endometriyal sporadik kanserlerdeki MSI sıklığı % 17-32'dir. HNPCC sendromlu hastalardaki endometriyal tümörlerin %75'inden fazlasından MSI sorumludur. Ovaryan kanserlerde ise %50 oranında saptanmaktadır (24, 142, 143) .

MMR defektleri rutin uygulamada MSI testi ve MMR- immunohistokimyasal inceleme ile tespit edilmektedir.

PCR ile gerçekleştirilen MSI tarama testi NCI (National Cancer Institute)'nin önerdiği ve Bethesda paneli olarak bilinen iki mononükleotid tekrarı (BAT-25 ve BAT-26) ve üç dinükleotid tekrarından (D2S123, D5S346, D17S250) oluşmaktadır. Eğer bir tümörde tekrarlar %30 ve üzerinde instabilite varsa veya en az 2 mononükleotid markerda instabilite görülüyorsa MSI-H (High), tekrarlar %30'dan az instabilite varsa veya 1 mononükleotid markerda instabilite görülüyorsa MSI-L (Low), hiçbir markerda instabilite yoksa MSS (mikrosatellite stable) olarak sınıflandırılmaktadır (19, 144).

İmmunohistokimyasal olarak en yaygın kullanımı olan kolorektal kanserler için CAP (College of American Pathologists) protokolüne göre 4 immunohistokimya belirteci çalışılmakta olup sınıflaması şu şekildedir (145).

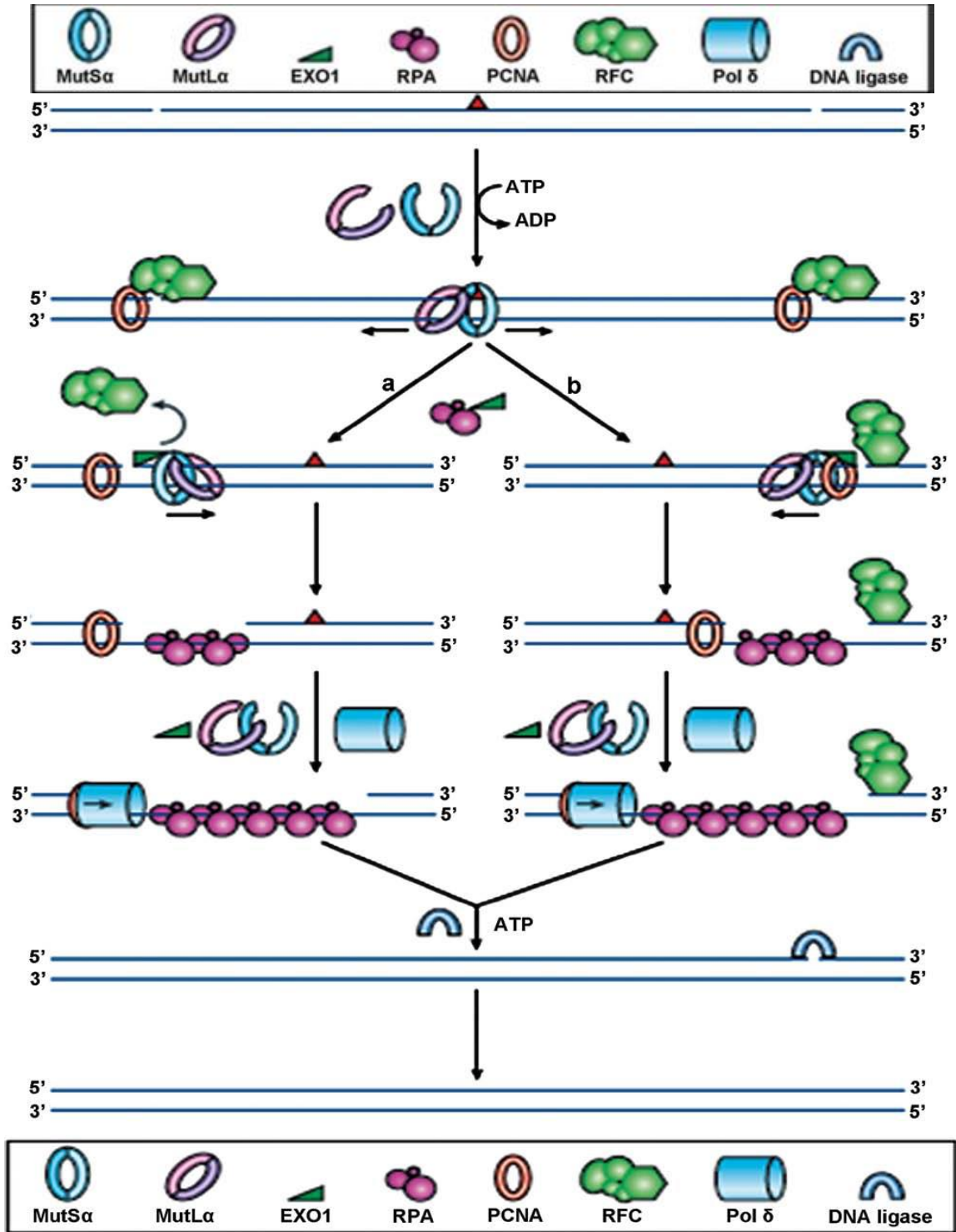
MMR proteinlerinde nükleer ekspresyon kaybı görülüyorsa; MSI-H olasılığı düşüktür.

MLH1 ve PMS2 nükleer ekspresyon kaybı görülüyorsa; MLH1 promoter metilasyon testi ve/veya BRAF mutasyonu araştırılır (Eğer MLH1 promoter metilasyonu veya BRAF mutasyonu varsa tümör sporadiktir. MLH1 promoter metilasyonu ve BRAF mutasyonu yoksa Lynch sendromu için yüksek olasılık vardır)

MSH2 ve MSH6 nükleer ekspresyon kaybı varsa; Lynch sendromu için yüksek olasılık (germline MSH2 delesyon/duplikasyon testi ve/veya sekanslaması bakılabilir. Eğer negatifse germline MSH6 delesyon/duplikasyon testi ve/veya sekanslaması bakılabilir)

Sadece MSH6 nükleer ekspresyon kaybı varsa; Lynch sendromu için yüksek olasılık (germline MSH6 delesyon/duplikasyon testi ve/veya sekanslaması bakılabilir)

Sadece PMS2 nükleer ekspresyon kaybı varsa; Lynch sendromu için yüksek olasılık (germline PMS2 delesyon/duplikasyon testi ve/veya sekanslaması bakılabilir)



Şekil 2.17. DNA MMR mekanizması ve moleküler basamakları (19)

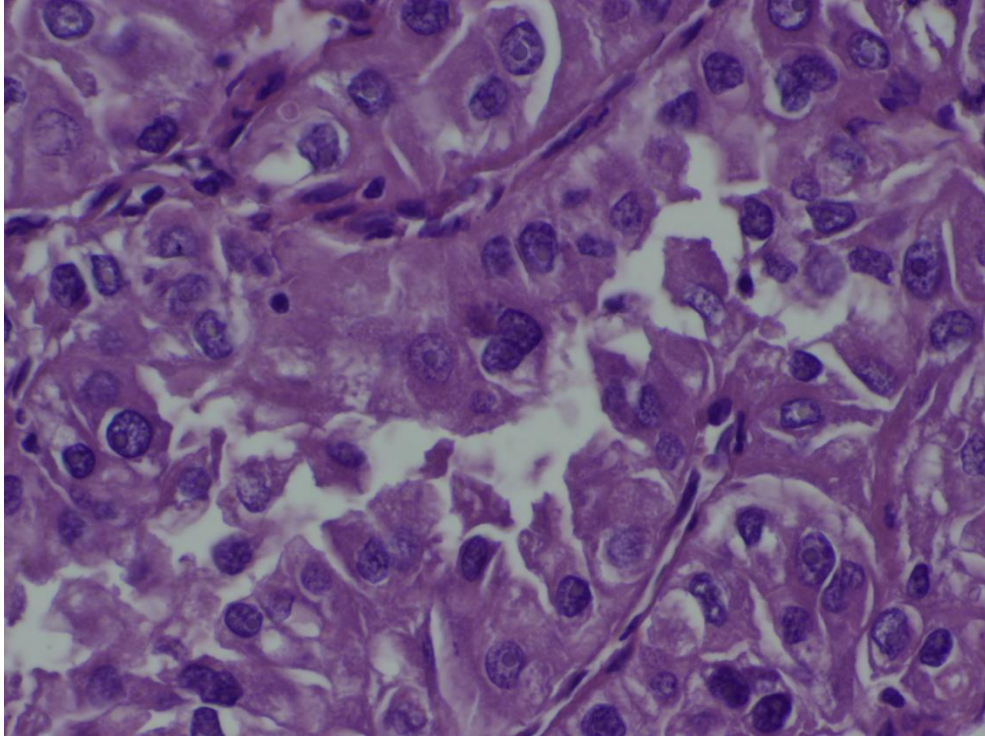
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Genel Özellikleri

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Ankara Hastanesi arşivinde yer alan, tüm patolojik materyaline ve klinik bilgilerine ulaşılabilen, 2006-2017 yılları arasında parsiyel veya radikal nefrektomi operasyonu geçirmiş ve renal hücreli karsinom tanısı almış 100 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Sadece renal korteks kökenli olan karsinomlar çalışmaya alınmış olup, seçim yapılırken 50 yaş altı tüm hastaların çalışmaya katılması ve olguların histopatolojik alt gruplarının mümkün olduğunca eşit dağılması amaçlanmıştır. Hastanenin elektronik hasta takip sisteminden hastaların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, takip süresi, klinik takip bilgileri (MR, CT tetkik sonuçları, metastaz veya rekürrens varlığı, postoperatif tedavileri) ve sağkalım bilgisi kaydedilmiştir. Sistemden sağkalım bilgisine ulaşamayan hastaların öldü/kaldı bilgisine telefon aracılığıyla hasta yakınlarından ulaşılmıştır. Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Hematoksilen & Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi materyallerinin, Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı preparatların tamamı yeniden değerlendirilerek, olguların tümü “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” tarafından 2017 yılında modifiye edilen TNM patolojik evrelendirme sistemine göre yeniden evrelendirilmiştir (130). Nükleolar özelliklerin temel alındığı WHO/ISUP Derecelendirme Sistemi kullanılarak olguların yeniden histolojik derecelendirmesi yapılmıştır (80). Ayrıca “WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2016” sınıflaması ve kriterlerine göre yeniden RCC alt tiplendirmesi yapılmıştır (1). Ayrıca renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ doku invazyonu, lenfovasküler invazyon ve nekroz varlığı histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Morfolojik kriterler belirlenirken 3 temel morfoloji esas alınmıştır: Şeffaf, papiller ve onkositik morfoloji. Onkositik morfoloji kriterleri; nükleer kontur düzensizliği, binükleasyon, nükleol belirginliği, kaba kromatin paterni, perinükleer halo ve granüler sitoplazma olarak belirlenmiştir (Resim 3.1).



Resim 3.1. Onkositik morfoloji- Şeffaf hücreli Papiller Karsinom (x400 büyütme)

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri

Her bir olgu için %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilmiş dokulara ait parafin bloklar kullanılmıştır. Tümör histolojik tipini en iyi temsil ettiği düşünülen veya birden çok tümör komponenti varsa tümünü içeren bloklar seçilmiştir. Seçilen blokların çoğunda, iç kontrol amaçlı kullanılmak üzere, tümör dışı böbrek parankim dokusu bulunmasına dikkat edilmiştir. Poly-l-lysine ile kaplı lamlara 3 µ (mikron) kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitlere aşağıda tariflenen şekilde immünohistokimyasal olarak MSH2, MSH6, PMS2, MLH1, CAIX ve yeniden alt tiplendirme için gereken olgulara ek olarak CK7 ve CD10 uygulanmıştır.

Hazırlanan kesitler 60°'lik etüvde 60 dakika bekletildikten sonra ksilende deparafinize, alkolde rehidrate ve distile suda hidrate edilmiştir. Kesitler primer antikorla inkübe edilmeden önce "antijen geri kazanım" işlemi uygulanmıştır. Bunun için 10mM ve pH8.0 olarak EDTA tampon solüsyonu hazırlanmıştır. Kesitler sıvı seviyesi lamları örtecek şekilde hazırlanan EDTA tampon solüsyonuna yerleştirilip 'DAKO, PT link, Denmark' cihazında 20 dakika kaynatılmıştır. EDTA solüsyonunun soğuması için oda sıcaklığında 20 dakika beklendikten sonra kesitler fosfatlanmış tamponlu tuz solüsyonunda (phosphate buffer saline-PBS) yıkanmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama işlemi 'DAKO Autostainer Link 48, Denmark' cihazında otomatik olarak yapılmıştır. Kesitler zemin boyamayı engellemek amacıyla peroksit bloklama solüsyonu (Envision FLEX Peroxidase-Blocking reagent) ile 10 dakika inkübe edilmiştir. Yıkama işleminin ardından kesitler kullanıma hazır anti-human PMS2 antikoru (monoklonal rabbit, clone EP51, RTU, DAKO), anti-human MLH1 antikoru (monoklonal mouse, clone ES05, RTU, DAKO), anti-human MSH6 antikoru (monoklonal rabbit, clone EP49, RTU, DAKO), anti-human MSH2 antikoru (monoklonal mouse, clone FE11, RTU, DAKO), anti-human CAIX antikoru (monoklonal Mouse, MRQ-54, dilüsyon oranı 1:200, Cell Marque), anti-human CK7 (monoklonal mouse, clone OV-TL12/30, RTU, DAKO), anti-human CD10 (monoklonal mouse, clone 56C6, RTU, DAKO) ile oda ısısında 20 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra primer antikorlarla muamele edilmiş camlara FLEX/HRP solüsyonları damlatılarak 20 dakika inkübe edilmiştir. Kesitlere kromojen solüsyonu olan Envision FLEX DAB+ çalışma solüsyonu damlatılıp oda ısısında 10 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkanmıştır. En son basamakta hematoksilin ile 5 dakika zıt boyama yapıp alkol, ksilen aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 antikorları ile yapılan immunohistokimyasal boyama kesitleri değerlendirilirken protein ekspresyon kayıp oranlarını saptamak için ekspresyon kaybının en yüksek olduğu alanlar seçilmiştir. Bu alanlarda pozitif tümör hücre yüzdesi araştırılmıştır. Antikorların tümör hücrelerinde nükleer ekspresyonu esas alınmıştır. İç kontrol olarak endotel hücreleri, lenfositler, stromal hücreler veya tübül epitel hücreleri kullanılmıştır. Her vakada ortalama 5 büyük büyütme alanında (x400) toplam 1000 hücre sayılmıştır. MMR protein kaybı belirlenirken cut off (sınır-eşik) değer %10 olarak belirlenmiştir. %10 ve altındaki nükleer boyanmalar klonal kayıp olarak nitelendirilmiştir. Bu sınır değeri saptanırken ve stabil, subklonal-düşük dereceli kayıp, subklonal-yüksek dereceli kayıp, klonal kayıp grupları oluşturulurken bu konuda yapılmış son çalışmalarda belirlenmiş eşik değerler kullanılmıştır (24, 25).

Tümör hücrelerinin boyanmama yüzdesi aşağıdaki gibi kategorize edilerek MMR protein (stabil ve instabil) grupları belirlenmiştir:

Stabil: Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi < %10 (Resim 3.2)

İnstabil (stabil dışı gruplar):

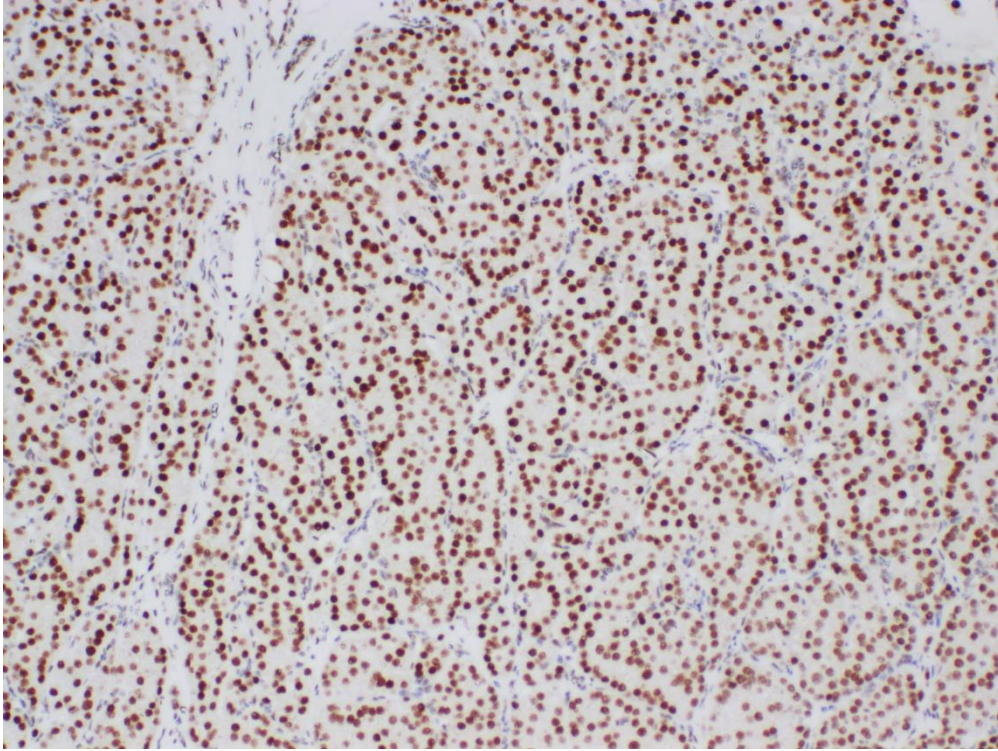
Subklonal-Düşük Kayıp: Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi %10- %49 (Resim 3.3)

Subklonal-Yüksek Kayıp: Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi %50-%89

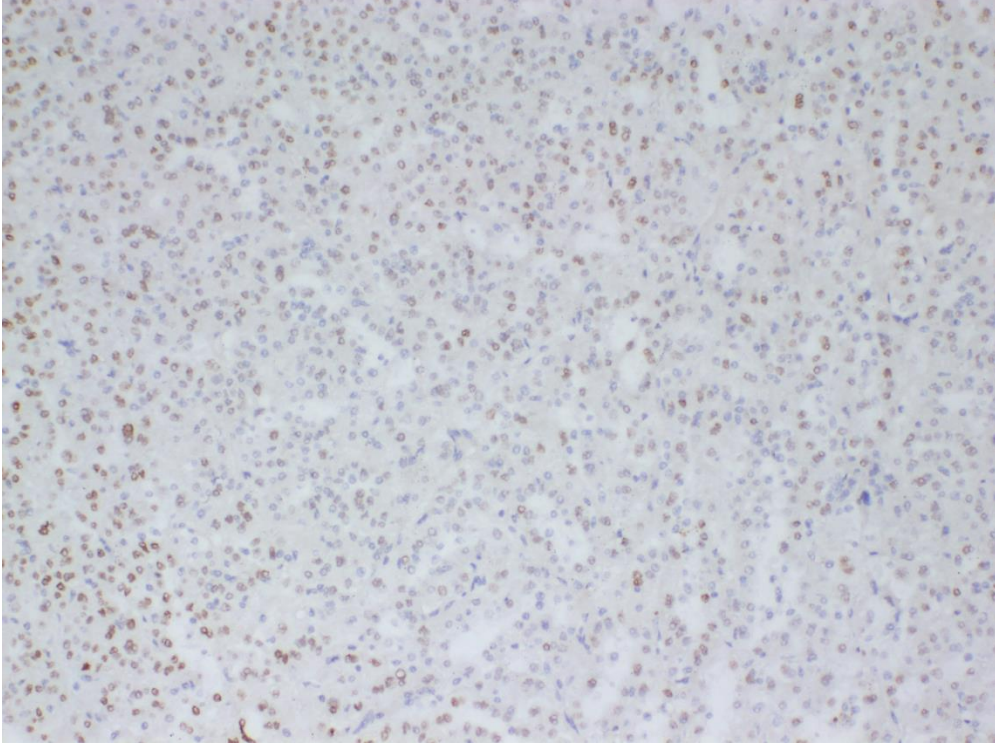
Klonal Kayıp : Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi ≥ 90 (Resim 3.4)

MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 antikorları ile yapılan immun boyamaların sonuçları ortak değerlendirilerek “global dördümlü değerlendirme ile MMR protein kaybı” şu şekilde belirlenmiştir:

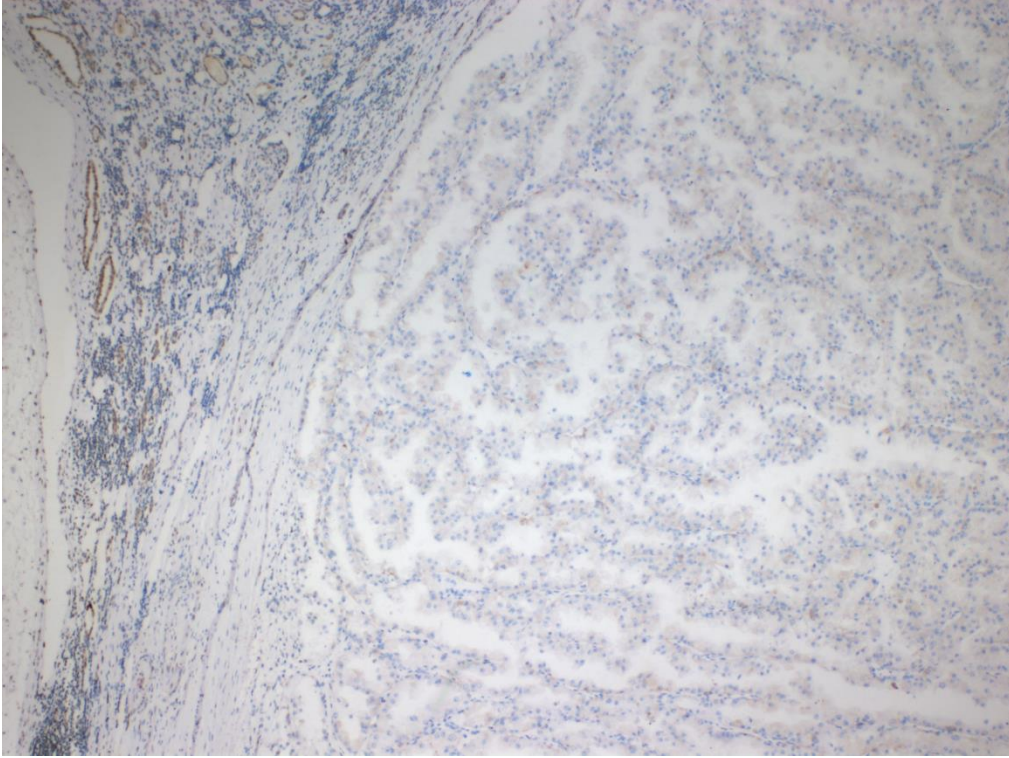
MMR proteinlerinin, en az birinde klonal veya herhangi bir düzeyde subklonal kayıp varsa ‘global değerlendirme ile instabil’, tamamı stabil ise ‘global değerlendirme ile stabil’ olarak gruplanmıştır. İnstabil alt gruplar ise en yüksek kayıp oranı esas alınarak, ‘global değerlendirme ile subklonal-yüksek kayıp’ veya ‘global değerlendirme ile subklonal-düşük kayıp’ şeklinde gruplandırılmıştır. Benzer gruplama MSH2/MSH6 ve MLH1/PMS2 ikili değerlendirmeleri için de kullanılmıştır.



Resim 3.2. MMR Protein Stabil (x100 büyütme)



Resim 3.3. MMR Protein İnstabil; Subklonal-Düşük Kayıp (x100 büyütme)



Resim 3.4. MMR Protein İnstabil; Klonal Kayıp (x40 büyütme)

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri ‘Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)’ for Windows yazılımı, version 20.0, SPSS INC, Chicago, IL, USA ile yapılmıştır. İmmünohistokimyasal bulgular, klinik, histopatolojik ve prognostik parametreler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gruplanabilen klinikopatolojik verilerin birbirleri ve immünohistokimyasal veriler ile karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Kantitatif değişkenler için değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak MMR protein kaybını öngörmedeki bağımsız belirleyiciler Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Model uyumu için Homer- Lemeshow testi kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal verilerin birbirleri ile karşılaştırılması ‘Spearman’s rho’ korelasyon testi ile yapılmıştır. Hastaların sağkalım hızları ve sağkalım eğrileri Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak saptanmıştır. “p” değeri 0,05’in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Parametreler

Çalışmamıza dahil edilen renal hücreli karsinom tanısı almış 100 hastanın 31'i (%31) kadın, 69'u (%69) erkektir. Hasta tanı yaşı esas alınarak bakıldığında, hastaların yaşlarının ortalaması $54,22 \pm 15,13$, ortancası ise 53,50 (24-82) olarak hesaplanmıştır. Hastaların %47'si (47) 49 yaş ve altında iken, %53'ü (53) 50 yaş ve üzeridir.

Hastaların klinik ve patolojik bazı özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Olgu serimizde ailesinde kanser öyküsü bulunan 14 hasta (%14) mevcut olup, bu 14 hastanın 7'si (%50) 1. derece akrabalarında kanser öyküsü bildirmiştir. Ailesinde kanser öyküsü bulunan hastaların 4 tanesi 50 yaş altı yaş grubunda yer almaktadır. Ancak bu olguların ikisinde MMR protein stabil olarak saptanmıştır. Serimizin en genç olgusunda (24 yaş) MSH2-MSH6 ile klonal kayıp gösteren kromofob RCC izlenmiş olup 2. derece iki akrabada akciğer kanseri öyküsü bulunmaktadır. Diğer olguda (45 yaş) aynı şekilde MSH2-MSH6 ile klonal kayıp gösteren kromofob RCC izlenmiş anne ve babada akciğer kanseri öyküsü bulunmaktadır. İkinci malignensisi bulunan 4 vakadan 2 tanesi aynı zamanda ailede ikinci derecede akrabada malignensi öyküsü bildirmektedir. Bunların 1 tanesi 50 yaş altı hasta grubunda olup, papiller tip1 RCC tanılı hastanın ikinci malignensisi daha genç yaşta geçirilmiş mide lenfoma olarak bildirilmiştir. Ancak bu olguda böbrek tümöründe MMR protein stabildir. Diğer 50 yaş üstü grupta yer alan şeffaf hücreli RCC tanılı hasta, ikincil tümörü ürotelyal karsinom olarak bildirilmiştir. Bu olguda MSH2-MSH6 ile subklonal yüksek kayıp, MLH1- PMS2 ile subklonal düşük kayıp saptanmıştır. Diğer 2 olguda ikincil malignensi tiroid karsinomu ve prostat karsinomudur. Akrabada veya ikincil malignensi öyküsü bildiren, özellikli toplam 16 olgunun RCC alt tipi 7 tanesinde şeffaf hücreli RCC, 6 tanesinde kromofob RCC'dur.

Hastaların %78'ine (78) radikal nefrektomi, %22'sine parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Tüm hastaların izlem sürelerinin ortalaması $30,64 \pm 24,05$ ay, ortancası 28 (0,03-120) ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 82'si (%82) halen yaşamakta olup, bunların ortalama izlem süresi $30,35 \pm 24,66$ ay, ortanca izlem süresi ise 27,50 (0,03-120,00) aydır. Hastaların %17'si (17) ortalama $33,50 \pm 21,25$, ortanca 35,00 (0,30-79,00) aylık izlem süresi içinde kaybedilmiştir. Sadece 1 hasta hakkında sağkalım bilgisine ulaşamamıştır.

Yeniden yapılan mikroskopik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler sonucu, tümörlerin 40'ı (%40) şeffaf hücreli RCC, 22'si (%22) kromofob RCC, 11'i (%11) tip1

papiller RCC, 11'i (%11) tip 2 papiller RCC, 8'i (%8) sınıflanamayan RCC, 7'si (%7) şeffaf hücreli papiller RCC, 1 tanesi (%1) ise kazanılmış kistik hastalık ilişkili RCC olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflanamayan 8 RCC'un 3'ü (%37,5) kombine tip (birden fazla RCC alt tipine ait özellikler içeren) olup, 5'i (%62,5) ise tanımlanamayan epitelyal hücre alt tipleri içermektedir.

Tümörler sadece içerdikleri pür veya heterojen histomorfolojik özelliklere göre gruplandırıldığında, 33 tümör pür şeffaf hücreli, 20 tümör pür onkositik ve 18 tümör pür papiller morfolojiye sahip iken, 29 tümör heterojen morfolojik özellikler sergilemekteydi. Olgu serimizde, fokal (\geq %10) veya diffüz, şeffaf hücreli solid yuvalanmalı veya alveoler alanlar içeren 60 tümör (%60), papiller gelişim paterni gösteren 47 tümör (%47) ve onkositik hücre özellikleri gösteren 33 tümör (%33) belirlendi.

Olguların 89'u (%89) tek tümör odağına, 11'i (%11) ise 2 ve üzeri tümör odağına sahiptir. Çok odaklı tümörlerde en büyük odak esas alınarak bakıldığında, 5 olgu papiller RCC tanısı almış olup, diğer olgular histomorfolojik alt tiplere göre dağılım göstermektedir. Tüm olguların tümör çaplarının ortalaması $6,03 \pm 3,62$ cm, ortancası ise 5,30 (0,80-20) cm'dir. Tümör çapı, 33 olguda (%33) 4 cm ve altında, 35 olguda (%35) 4 cm'in üzerinde fakat 7 cm'den büyük değil, 23 olguda (%23) 7 cm'in üzerinde fakat 10 cm'den büyük değil, 9 olguda (%9) ise 10 cm'in üzerindedir.

Olguların diğer klinik ve patolojik özellikleri Tablo 4.2' de bildirilmiştir.

İncelenen 31 tümörde (%31) nekroz görülürken, lenfovasküler invazyon bulgusu 11 (%11) olguda saptanmıştır. Perirenal yağ doku invazyonu olguların 19'unda (%19) görülmüş olup, 2 parsiyel nefrektomi olgusunda (%2) ise değerlendirilememiştir. Renal ven invazyonu, olguların 7'sinde (%7) saptanmış, 21'inde (%21) parsiyel nefrektomi materyalinin niteliğinden dolayı değerlendirilememiştir. Renal sinüs invazyonu hastaların 16'sında (%16) saptanmış, 64'ünde (%64) izlenmemiş olup, 20'sinde (%20) parsiyel nefrektomi materyalinin niteliğinden dolayı değerlendirilememiştir.

Tablo 4. 1. Olgularının klinik ve patolojik özellikleri (1)

Klinikopatolojik Bulgular		n=100 (%)
Cinsiyet	Kadın	31 (%31)
	Erkek	69 (%69)
Yaş Grupları	49 yaş ve altı	47 (%47)
	50 yaş ve üzeri	53 (%53)
Ailede Kanser Öyküsü Varlığı	Var	14 (%14)
	Yok	86 (%86)
Operasyon Tipi	Parsiyel nefrektomi	22 (%22)
	Radikal Nefrektomi	78 (%78)
Sağkalım Durumu	Ölmüş	17 (%17)
	Yaşıyor	82 (%82)
	Bilinmiyor	1 (%1)
Histolojik Alt Tip	Şeffaf Hücreli RCC	40 (%40)
	Papiller Tip1 RCC	11 (%11)
	Papiller Tip2 RCC	11 (%11)
	Kromofob RCC	22 (%22)
	Sınıflanamayan RCC	8 (%8)
	Şeffaf Hücreli Papiler RCC	7 (%7)
	Kazanılmış Kistik Hastalık İlişkili RCC	1 (%1)
Morfolojik Özellikler	Şeffaf hücre morfolojisi	
	Var	60 (%60)
	Yok	40 (%40)
	Papiller morfoloji	
	Var	47 (%47)
	Yok	53 (%53)
Tümör Odak Sayısı	Onkositik hücre morfolojisi	
	Var	33 (%33)
Tümör Çapı	Yok	67 (%67)
	Tek	89 (%89)
	2 ve üzeri	11 (%11)
	≤4 cm	33 (%33)
	>4 - ≤7 cm	35 (%35)
>7 - ≤10 cm	23 (%23)	
>10 cm	9 (%9)	

WHO/ISUP Histolojik Derecelendirme sistemine göre, olguların 6'sında (%6) histolojik derece 1 iken, 43'ünde (%43) histolojik derece 2, 18'inde histolojik derece 3, 11'inde histolojik derece 4 olarak belirlenmiştir. Kromofob RCC olgularında (22) histolojik derecelendirme yapılmamıştır.

Patolojik T evresine göre hastaların 29'u (%29) pT1a, 26'sı (%26) pT1b, 16'sı (%16) pT2a ve pT2b, 26'sı (%26) pT3a ve 3'ü (%3) pT4 olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 85'inde (%85) lenf nodu metastazı değerlendirilememiş, sadece 4 hastada (%4) lenf nodu metastazı saptanmış, diğer 11 hastada (%11) lenf nodu metastazı izlenmemiştir. Lenf nodu metastazı saptanan 4 olgunun 2'sinde paraaortik lenf nodlarına, diğer ikisinde ise interaortakaval bölge ve adrenal çevresi lenf nodlarına metastazı saptanmıştır. Ayrıca 18 hastada (%18) uzak organ metastazı izlenirken, 57 (%57) hastada uzak organ metastazı olmadığı saptanmış, 25 (%25) hastanın ise hayatta olmalarına karşın son 1,5 yıldır izlemiden düştükleri için uzak organ metastazı bilgisine ulaşamamıştır. Uzak organ metastazı izlenen 18 olgunun 8'inde (%44) tanı anında uzak metastaz saptanmış olup, bu 18 hastanın tamamı postoperatif farklı organlara veya aynı organa tekrarlayan metastaz geliştirmiştir. İncelenen olguların sadece 1'inde (%1) böbrek lojunda nüks görülmüştür.

Klinikopatolojik evreleme yapıldığında, hastaların 54'ü (%54) evre I, 13'ü (%13) evre II, 25'i (%25) evre III, 8'i (%8) evre IV olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 11'i (%11) postoperatif kemoterapi alırken, 4'ü (%4) postoperatif radyoterapi (RT) almıştır. Hastalara verilen kemoterapi rejimleri, oldukça çeşitli olup, interferon alfa, sutinib, aksitinib, pazopanib, zometa, everolimus, nivolumab gibi ilaçları içermektedir. Vertebra metastazı olan hastaya lumbal RT, femur başı ve vertebra metastazı olan hastalara 'cyberknife' RT ve sağ temporal lob metastazı olan hastaya ise stereotaktik RT uygulanmıştır.

Tablo 4.2. Olguların klinik ve patolojik özellikleri (2)

Klinikopatolojik Parametreler		n=100(%)
Nekroz varlığı	Var	31 (%31)
	Yok	69 (%69)
Lenfovasküler İnvazyon	Var	11 (%11)
	Yok	89 (%89)
Perirenal Yağ Doku İnvazyonu	Var	19 (%19)
	Yok	79 (%79)
	Bakılamaz	2 (%2)
Renal Ven İnvazyonu	Var	7 (%7)
	Yok	72 (%72)
	Bakılamaz	21 (%21)
Renal Sinüs İnvazyonu	Var	16 (%16)
	Yok	64 (%64)
	Bakılamaz	20 (%20)
Histolojik Derece (WHO/ISUP)	Belirtilemez	22 (%22)
	1	6 (%6)
	2	43 (%43)
	3	18 (%18)
	4	11 (%11)
Patolojik T evresi	pT1a	29 (%29)
	pT1b	26 (%26)
	pT2a+2b	16 (%16)
	pT3a	26 (%26)
	pT4	3 (%3)
Lenf nodu Metastazı Varlığı	Nx (değerlendirilemeyen)	85 (%85)
	Var	4 (%4)
Uzak Organ Metastazı Varlığı	Yok	11 (%11)
	Var	18 (%18)
	Yok	57 (%57)
Klinikopatolojik Evre	Bilinmiyor	25 (%25)
	Evre I	54 (%54)
	Evre II	13 (%13)
	Evre III	25 (%25)
	Evre IV	8 (%8)
Post-op kemoterapi	Var	11 (%11)
	Yok	89 (%89)
Post-op radyoterapi	Var	4 (%4)
	Yok	96 (%96)

Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre yaş grupları arasında olguların dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,05$). Şeffaf hücreli RCC'lu hastalar (%62) ve papiller RCC'lu hastalar (%63,6) diğer alt tiplerde RCC'lu hastalara göre daha yüksek sıklıkla 50 yaş ve üzeri yaş grubunda yer almakta iken, sınıflanamayan RCC'lu hastaların %25'i, şeffaf hücreli papiller RCC'lu hastaların ise sadece %14,3'ü bu yaş grubundadır. Kromofob RCC'lu hastalar yaş gruplarına göre eşit dağılım göstermiştir. Ancak olguların histopatolojik alt tiplerine göre cinsiyet ve sağkalım durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.3).

Tümörlerin histolojik alt tipleri ile WHO/ISUP Histolojik Derecelendirme sistemine göre histolojik dereceleri arasında ilişki araştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sınıflanamayan RCC'ların %50'sinde histolojik derece 4, şeffaf hücreli papiller RCC'ların ise %57,1'inde histolojik derece 3 olarak belirlenmiş, diğer alt tiplere göre daha yüksek histolojik dereceye sahip oldukları gözlenmiştir. Papiller RCC'ların %54,5'inde, şeffaf hücreli RCC'ların ise %62,5'inde Fuhrman'a göre histolojik derece 2'dir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5'te izlendiği gibi tümörlerin histolojik alt tipleri ile patolojik T evresi, lenf nodu metastaz varlığı, uzak metastaz varlığı ve klinikopatolojik evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.6'da görüldüğü üzere tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre nekroz, lenfovasküler invazyon, renal sinüs, renal ven ve perirenal yağ doku invazyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Tümör histolojik alt tipleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

Histolojik Tip (n=99)	Yaş Grupları		Cinsiyet			Sağkalım Durumu	
	49 yaş ve altı	50 yaş ve üzeri	Kadın	Erkek	Exitus	Yaşiyor	
Şeffaf Hücreli RCC	15(%37,5)	25(%62,5)	10(%25)	30(%75)	7(%17,5)	33(%82,5)	
Papiller RCC	8(%36,4)	14(63,6)	5(%22,7)	17(%77,3)	4(%18,2)	18(%81,8)	
Kromofob RCC	11(%50)	11(%50)	11(%50)	11(%50)	1(%4,5)	21 (%95,5)	
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	6(%85,7)	1(%14,3)	1(%14,3)	6(%85,7)	3(%42,9)	4(%57,1)	
Sınıflanamayan RCC	6(%75)	2(%25)	4(%50)	4(%50)	2(%28,6)	5(%71,4)	
	p=0,05		p>0,05			p>0,05	

Tablo 4.4. Tümörlerin histolojik alt tipleri ile WHO/ISUP Histolojik Derecelendirme sistemine göre histolojik derecelerinin karşılaştırılması

Histolojik Tip* (n=77)	Histolojik derece (WHO /ISUP)			
	1	2	3	4
Şeffaf Hücreli RCC	4(%10)	25(%62,5)	6(%15)	5(%12,5)
Papiller RCC	1(%4,5)	12(%54,5)	8(%36,4)	1(%4,5)
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	-	3(%42,9)	4(%57,1)	-
Sınıflanamayan RCC	1(%12,5)	3(%37,5)	-	4(%50)
	p=0,01			

Tablo 4.5. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre TNM evrelerinin dağılımı

Histolojik Tip (n=99)	Patolojik T evresi				Lenf Nodu Metastaz Varlığı				Uzak metastaz Varlığı (n=74)				Klinikopatolojik Evre			
	pT1	pT2	pT3	pT4	N0	N1	Nx		Yok	Var	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4		
Şeffaf Hücreli RCC	22(%55)	6(%15)	12(%30)	-	4(%10)	1(%2,5)	35(%87,5)		22(%75,9)	7(%24,1)	22(%55)	4(%10)	13(%32,5)	1(%2,5)		
Papiller RCC	13(%59,1)	4(%18,2)	3(%13,6)	2(%9,1)	2(%9,1)	1(%4,5)	19(%86,4)		15(%83,3)	3(%16,7)	13(%59,1)	3(%13,6)	4(%18,2)	2(%9,1)		
Kromofob RCC	12(%54,5)	4(%18,2)	6(%27,3)	-	2(%9,1)	1(%4,5)	19(%86,4)		13(%86,7)	2(%13,3)	12(%54,5)	4(%18,2)	4(%18,2)	2(%9,1)		
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	4(%57,1)	2(%28,6)	1(%14,3)	-	2(%28,6)	-	5(%71,4)		2(%40)	3(%60)	4(%57,1)	2(%28,6)	-	1(14,3)		
Sınıflanamayan RCC	3(%37,5)	-	4(%50)	1(%12,5)	1(%12,5)	1(%12,5)	6(%75)		4(%57,1)	3(%42,9)	2(%25)	-	4(%50)	2(%25)		
p	p>0,05				p>0,05				p>0,05				p>0,05			

Tablo 4.6. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre histopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

Histolojik Tip (n=99)	Nekroz Varlığı			Lenfovasküler İnvazyon			Renal Sinüs İnvazyonu (n=79)			Renal Ven İnvazyonu (n=78)			Perirenal Yağ Doku İnvazyonu (n=97)		
	Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Şeffaf Hücreli RCC	25(%62,5)	15(%37,5)	36(%90)	4(%10)	4(%10)	27(%79,4)	7(%20,6)	30(%88,2)	4(%11,8)	32(%80)	8(%20)				
Papiller RCC	14(%63,6)	8(%36,4)	18(%81,8)	4(%18,2)	4(%18,2)	14(%82,4)	3(%17,6)	15(%93,8)	1(%6,3)	16(%72,7)	4(%18,2)				
Kromofob RCC	20(%90,9)	2(%9,1)	20(%90,9)	2(%9,1)	2(%9,1)	14(%87,5)	2(%12,5)	15(%93,8)	1(%6,3)	18(%81,8)	4(%18,2)				
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	5(%71,4)	2(%28,6)	7(%100)	-	-	4(%80)	1(%20)	5(%100)	-	7(%100)	-				
Sınıflanamayan RCC	4(%50)	4(%50)	7(%87,5)	1(%12,5)	1(%12,5)	4(%57,1)	3(%42,9)	6(%85,7)	1(%14,3)	5(%62,5)	3(%37,5)				
p	p>0,05			p>0,05			p>0,05			p>0,05			p>0,05		

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

Çalışmada incelenen tümörlerin %37'si MSH2 antikoru ile stabil iken, %4'ü subklonal düşük kayıp, %16'sı subklonal yüksek kayıp, %43'ü ise klonal kayıp göstermektedir. Tümörlerin %32'si MSH6 antikoru ile stabil olup, %2'si subklonal düşük kayıp, %16'sı subklonal yüksek kayıp ve %50'si ise klonal kayıp göstermektedir (Tablo 4.7).

Olguların % 65'i MLH1 antikoru ile stabil iken, %8 'i subklonal düşük kayıp, %11'i subklonal yüksek kayıp ve %16'sı ise klonal kayıp göstermektedir. Ayrıca PMS2 antikoru ile tümörlerin %59'u stabil iken, %9 'u subklonal düşük kayıp, %20'si subklonal yüksek kayıp, %12'si ise klonal kayıp göstermektedir. (Tablo 4.7).

MSH2-MSH6 antikorumu ile yapılan ikili değerlendirilmede, incelenen tümörlerin %29'u stabil iken, %4 'ü subklonal düşük kayıp, %10'u subklonal yüksek kayıp, %57'si ise klonal kayıp göstermektedir (Tablo 4.7).

MLH1-PMS2 antikorumu ile yapılan ikili değerlendirilmede, incelenen tümörlerin %55'i stabil iken, %7'si subklonal düşük kayıp, %14'ü subklonal yüksek kayıp, %24'ü ise klonal kayıp göstermektedir (Tablo 4.7).

MMR proteinleri dörtlü antikor paneli ile global değerlendirildiğinde, olguların %27'si stabil iken, %4'ü subklonal düşük kayıp, %9'u subklonal yüksek kayıp, %60'ı ise klonal kayıp göstermektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 antikorlarının tümörlerdeki ekspresyon ifadeleri ve yüzdeleri

İmmunohistokimyasal Bulgular	n (%)	
MSH2	Stabil	37 (%37)
	Subklonal –Düşük Kayıp	4 (%4)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	16 (%16)
	Klonal Kayıp	43 (%43)
MSH6	Stabil	32 (%32)
	Subklonal –Düşük Kayıp	2 (%2)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	16 (%16)
	Klonal Kayıp	50 (%50)
MLH1	Stabil	65 (%65)
	Subklonal –Düşük Kayıp	8 (%8)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	11 (%11)
	Klonal Kayıp	16 (%16)
PMS2	Stabil	59 (%59)
	Subklonal –Düşük Kayıp	9 (%9)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	20 (%20)
	Klonal Kayıp	12 (%12)
MSH2-MSH6	Stabil	29 (%29)
	Subklonal –Düşük Kayıp	4 (%4)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	10 (%10)
	Klonal Kayıp	57 (%57)
MLH1-PMS2	Stabil	55 (%55)
	Subklonal –Düşük Kayıp	7 (%7)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	14 (%14)
	Klonal Kayıp	24 (%24)
MMR Protein Kaybı (Global Değerlendirme ile)	Stabil	27 (%27)
	Subklonal –Düşük Kayıp	4 (%4)
	Subklonal –Yüksek Kayıp	9 (%9)
	Klonal Kayıp	60 (%60)

4.2.1. İmmunohistokimyasal Olarak MMR Protein Kaybının Global Değerlendirme Sonuçları ile Klinikopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

İmmunohistokimyasal dörtlü global değerlendirme ile elde edilen MMR protein kaybı sonuçlarının klinikopatolojik veriler ile karşılaştırılmasına ait bulgular Tablo 4.8.1 ve Tablo 4.8.2.'de sunulmuştur.

Hastaların yaş grupları incelendiğinde, 50 yaş ve üzeri olan hastaların %84,9'u immunohistokimyasal olarak global değerlendirme ile çeşitli derecelerde MMR protein

kaybı (instabil) gösterirken, bu oran 49 yaş ve altı olan hastalarda %40,4 olup, yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,009$) (Tablo 4.8.1).

Tümör çaplarına göre bakıldığında, tümör çapları arttıkça MMR proteinlerinde stabilite sıklığı giderek azalmakta, buna karşın instabilite sıklığı artmaktadır. Tümör çapı 4 cm ve daha küçük olan olgular diğer olgulardan daha yüksek sıklıkta (%51,5) MMR protein stabil iken, tümör çapı 10 cm ve üzerinde olan olguların %88,9'u, diğer olgulardan daha yüksek sıklıkta, MMR protein instabil olup, tümör çapları ile immunohistokimyasal olarak MMR protein kaybı saptanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo 4.8.1).

Nekroz varlığına göre MMR protein kaybı karşılaştırıldığında, stabil olan grup ile instabil grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p=0,05$); nekroz görülen olgular görülmeyenlere göre daha yüksek sıklıkta (%87,1) instabil, nekroz izlenmeyen olgular izlenenlere göre daha yüksek sıklıkta (%33,3) stabildir (Tablo 4.8.1).

Tümörlerin histolojik derecesi (WHO/ISUP) ile MMR protein kaybı ilişkisi araştırıldığında, histolojik derece arttıkça MMR protein instabil olan tümör sıklığı artmaktadır. Histolojik derecesi 1 olan olgular %66,7 ile en yüksek MMR protein stabil olgu sayısına sahip iken, histolojik derecesi 3 ve 4 olan olgular %83,3 ve %81,8 ile en yüksek instabil olgu sayısına sahiptir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,05$) (Tablo 4.8.2).

Patolojik T evreleri ile MMR protein kaybının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0,004$). Ancak, pT1 olgulara göre pT2a +pT2b ve pT3 evresine sahip olgularda MMR protein instabilite görülme sıklığı oldukça yüksek olmasına karşın pT4 evresine ait olgularda bu sıklık en düşük seviyededir. Bu nedenle, istatistiksel anlamlılığa rağmen, pT evre artışı ile tutarlı bir MMR protein kaybı artışından söz edilememiştir. (Tablo 4.8.2).

Lenf nodu metastazı varlığına göre MMR protein kaybının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,038$). Ancak lenf nodu metastazı saptanan ve lenf nodu metastazı görülmeyen olguların tamamında MMR proteinlerinin instabil oluşu ve lenf nodu metastazı değerlendirilemeyen olguların yüksek sayıda oluşu nedeniyle bu değerlendirme sağlıklı kabul edilmemiştir (Tablo 4.8.2)

Tablo 4.8.1. Klinikopatolojik verilerin tümörlerin immunohistokimyasal global değerlendirme ile belirlenen MMR protein kaybı durumları ile karşılaştırılması

Klinikopatolojik Bulgular (n=100)		MMR Protein Kaybı (Global Değerlendirme ile)	
		Stabil	İnstabil (Subklonal – Düşük/Yüksek ve Klonal Kayıp)
Cinsiyet	Kadın	10(%32,3)	21(%67,7)
	Erkek	17(%24,6)	52(%75,4)
p>0,05*			
Yaş Grupları	49 yaş ve altı	19(%40,4)	28(%59,6)
	50 yaş ve üzeri	8(%15,1)	45(%84,9)
p=0,009			
Ailede Kanser Öyküsü Varlığı	Var	24(%27,9)	62(%72,1)
	Yok	3(%21,4)	11(%78,6)
p>0,05*			
Sağkalım Durumu	Ölmüş	24(%29,3)	58(%70,7)
	Yaşıyor	3(%17,6)	14(%82,4)
p>0,05*			
Tümör Çapı	≤4 cm	17 (%51,5)	16 (%48,5)
	>4-≤7 cm	6 (%17,1)	29 (%82,9)
	>7-≤10 cm	3 (%13,0)	20 (%87,0)
	>10 cm	1 (%11,1)	8 (%88,9)
p=0,002			
Nekroz varlığı	Var	4(%12,9)	27(%87,1)
	Yok	23(%33,3)	46(%66,7)
p=0,059			
Lenfovasküler İnvazyon	Var	2(%18,2)	9(%81,8)
	Yok	25(%28,1)	64(%71,9)
p>0,05*			
Perirenal Yağ Doku İnvazyonu (n=98)	Var	3(%15,8)	16(%84,2)
	Yok	23(%29,1%)	56(%70,9)
p>0,05*			
Renal Ven İnvazyonu (n=79)	Var	2(28,6%)	5(71,4%)
	Yok	14(19,4%)	58(80,6%)
p>0,05*			
Renal Sinüs İnvazyonu (n=80)	Var	6(%37,5)	10(%62,5)
	Yok	10(%15,6)	54(84,4)
p>0,05*			

Tablo 4.8.2. Klinikopatolojik verilerin tümörlerin immunohistokimyasal global değerlendirme ile belirlenen MMR protein kaybı durumları ile karşılaştırılması

Klinikopatolojik Bulgular (n=100)		MMR Protein Kaybı (Global Değerlendirme ile)	
		Stabil	İnstabil (Subklonal - Düşük/Yüksek ve Klonal Kayıp)
Histolojik Derece (WHO/ISUP) (n=78)	1	4(%66,7)	2(%33,3)
	2	18(%41,9)	25(%58,1)
	3	3(%16,7)	15(%83,3)
	4	2(%18,2)	9(%81,8)
			p=0,05
Patolojik T evresi	pT1a+ pT1b	21(%38,2)	34(61,8%)
	pT2a+2b	-	16(%100,0)
	pT3a	4(15,4%)	22(84,6%)
	pT4	2(%66,7)	1(%33,3)
			p=0,004
Lenf nodu Metastazı Varlığı	Nx (değerlendirilemeyen)	27(%31,8)	58(%68,2)
	Var	-	4(%100)
	Yok	-	11(%100)
		p=0,038	
Uzak Organ Metastazı Varlığı	Var	2(%11,1)	16(%88,9)
	Yok	19(%33,3)	38(%66,7)
		p>0,05*	
Klinikopatolojik Evre	Evre I	21(%38,9)	33(%61,1)
	Evre II	-	13(%100)
	Evre III	4(%16,0)	21(%84)
	Evre IV	2(%25)	6(%75)
		p=0,017	
Post-op kemoterapi	Var	1(%9,1)	10(%90,9)
	Yok	26(%29,2)	63(%70,8)
		p>0,05*	

*: Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.

Klinikopatolojik evrelere göre bakıldığında, Evre I'deki hastalarda en yüksek sıklıkla MMR protein stabilitesi izlenirken, evre arttıkça MMR protein instabilite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır (p=0,017) (Tablo 4.8.2).

Cinsiyet, ailede kanser öyküsü varlığı, sağkalım durumu, lenfovasküler invazyon, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs invazyonu, renal ven tutulumu veya uzak organ

metastazı varlığına göre MMR protein stabil olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.1 ve Tablo 4.8.2).

4.2.2. Tümörlerin İmmunohistokimyasal Olarak Global Değerlendirme ile MMR Protein Stabilitesini Etkileyen Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 4.9’ da izlendiği gibi, tümörlerde immunohistokimyasal olarak MMR protein kaybı olmasını etkileyen risk faktörleri araştırıldığında, incelemeye daha önce gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanan klinikopatolojik parametreler, tanı yaşı, tümör çapı, nekroz varlığı, patolojik T evresi ve klinikopatolojik evre dahil edilmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda, tanı yaşının 1 birim artışı ile 1,042 kat fazla MMR protein instabilite saptanma riski, tümör çapının 1 birim artışı ile 1,352 kat fazla MMR protein instabilite saptanma riski oluşmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 4.9. Tümörlerin immunohistokimyasal olarak global değerlendirme ile MMR protein stabilitesini etkileyen risk faktörleri açısından Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Tahmini Rölatif Risk (%95 Güven Aralığı)	p- değeri
Tanı Yaşı	1,042 (1,006-1,079)	0,023*
Tümör çapı	1,352 (1,063-1,719)	0,014*
Nekroz Varlığı	1,106 (0,251-4,873)	0,894
Patolojik T evresi	1,075 (0,470-2,460)	0,864
Klinikopatolojik Evre	0,811 (0,213-3,088)	0,758

4.2.3. İmmunohistokimyasal Olarak Global Değerlendirme ile MMR Protein Kaybı, İkili Değerlendirme ile MSH2-MSH6 ve MLH1-PMS2 Protein Kaybı Durumu ile Histolojik Alt Tipler Arasındaki İlişki

Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre global değerlendirme ile MMR protein stabilite durumu karşılaştırılığında, kromofob RCC’ların tamamında MMR protein instabilitesi saptanırken, şeffaf hücreli RCC’larda %57,5 ile en düşük sıklıkla instabilite gözlenmektedir. Şeffaf hücreli papiller RCC ‘ların % 71,4’ü, papiller RCC’ların %72,7’si, unklasifiye RCC’ların ise %75’i MMR protein instabilidir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$) (Tablo 4.10).

Ayrıca şeffaf hücreli RCC'ların MMR protein instabilite gösterme sıklığı (%57,5), diğer tüm histolojik alt tiplerinki (%83,3) ile karşılaştırıldığında, şeffaf hücreli dışı histolojik alt tiplerin daha yüksek sıklıkta instabilite gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır (p=0,009) (Tablo 4.10).

Tip 2 papiller RCC'ların %90,9'unda, Tip 1 papiller RCC'ların ise %54,5'inde MMR protein instabilitesi saptanmış olmasına karşın, bazı gruplardaki tümör sayılarının çok düşük olması nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal global değerlendirilme ile MMR protein stabilite durumunun karşılaştırılması

Histolojik Tip (n=99)	MMR proteinlerinin Stabilite Durumu	
	Stabil	İnstabl (Subklonal –Düşük + Subklonal – Yüksek ve Klonal Kayıp)
Şeffaf Hücreli RCC	17 (%42,5)	23 (%57,5)
Papiller RCC	6 (%27,3)	16 (%72,7)
Kromofob RCC	-	22 (%100)
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	2 (%28,6)	5 (%71,4)
Sınıflanamayan RCC	2 (%25)	6 (%75)
p=0,012		
Histolojik Tip (n=100)		
Şeffaf Hücreli RCC	17 (%42,5)	23 (%57,5)
Diğer histolojik alt tipler	10 (%16,7)	50 (%83,3)
p=0,009		
Histolojik Tip (n=22)		
Tip 1 papiller RCC	5 (%45,5)	6 (%54,5)
Tip 2 papiller RCC	1 (%9,1)	10 (%90,9)
p=0,149		

Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre global değerlendirme ile MMR protein kaybı oranları incelendiğinde, kromofob RCC'ların %90,9'u klonal kayıp, %4,5'i subklonal yüksek kayıp, %4,5'i subklonal düşük kayıp göstermektedir. MMR protein stabil tümör grubundan klonal kayıp gösteren gruba doğru gidişte kromofob RCC sıklığı giderek artmaktadır. Ancak şeffaf hücreli, papiller, şeffaf hücreli papiller ve sınıflanamayan RCC sıklıklarında benzer farklılıktan söz edilememektedir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre global değerlendirme ile MMR protein kaybı oranlarının karşılaştırılması

Morfoloji (n=99)	MMR Protein Kaybı Oranları			
	Stabil	Subklonal – Düşük Kayıp	Subklonal – Yüksek Kayıp	Klonal Kayıp
Şeffaf Hücreli RCC (40)	17(%42,5)	2(%5)	5(%12,5)	16(%40)
Papiller RCC (22)	6(%27,3)	1(%4,5)	2(%9,1)	13(%59,1)
Kromofob RCC (22)	-	1(%4,5)	1(%4,5)	20(%90,9)
Şeffaf Hücreli Papiller RCC (7)	2(%28,6)	-	-	5(%71,4)
Sınıflanamayan RCC (8)	2(%25)	-	1(%12,5)	5(%62,5)
p>0,05				

Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal olarak ikili değerlendirme ile MSH2-MSH6 stabilitesinin karşılaştırılmasında, kromofob RCC'ların tamamında instabilite saptanırken, şeffaf hücreli RCC'larda %52,5 ile en düşük sıklıkla instabilite gözlenmektedir. Şeffaf hücreli papiller RCC'ların % 71,4'ü, papiller RCC'ların n %72,7'si, sınıflanamayan RCC'ların ise %75'i MSH2-MSH6 instabildir. Bu bulgular ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,004) (Tablo 4.12).

Ayrıca şeffaf hücreli RCC'ların %52,5'i, şeffaf hücreli dışı alt tiplerin ise %83,3'ü instabilite göstermektedir. Şeffaf hücreli RCC tanısı alanlar ile almayanlar arasında MSH2-MSH6 kaybı saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,002) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal olarak ikili değerlendirme ile MSH2-MSH6 stabilite durumunun karşılaştırılması

Histolojik Tip (n=99)	MSH2-MSH6 Stabilite Durumu	
	Stabil	İnstabil (Subklonal –Düşük + Subklonal –Yüksek ve Klonal Kayıp)
Şeffaf Hücreli RCC	19 (%47,5)	21 (%52,5)
Papiller RCC	6 (%27,3)	16(%72,7)
Kromofob RCC	-	22 (%100)
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	2 (%28,6)	5 (%71,4)
Sınıflanamayan RCC	2 (%25)	6 (%75)
p=0,004*		
Histolojik Tip (n=100)		
Şeffaf Hücreli RCC	19 (%47,5)	21 (%52,5)
Diğer histolojik alt tipler	10 (%16,7)	50 (%83,3)
p=0,002*		

*:Yate's Düzeltmeli Ki-Kare Testi

Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre ikili değerlendirme ile MLH1-PMS2 kaybının karşılaştırılmasında, şeffaf hücreli papiller RCC'lar %71,4 ile en yüksek sıklıkta, papiller tip 1 ve tip 2 RCC'lar ve sınıflanamayan RCC'lar en düşük sıklıkta instabilite göstermektedir. Şeffaf ve kromofob RCC'larda instabilite %45 oranında görülmektedir. Buna rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Şeffaf hücreli RCC'lar ile şeffaf hücreli dışı RCC'lar arasında MLH1-PMS2 kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

4.2.4. Şeffaf Hücreli, Papiller veya Onkositik Histomorfoloji Varlığı ile İmmunohistokimyasal Olarak Global Değerlendirme ile MMR Protein Kaybının, İkili Değerlendirme ile MSH2-MSH6 ve MLH1-PMS2 Kayıplarının Karşılaştırılması

Global değerlendirme ile, şeffaf hücreli morfoloji içeren 60 tümör (%36,7), içermeyen 40 tümöre göre (%12,5), istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, daha yüksek sıklıkta MMR protein stabildir ($p=0,015$). Şeffaf hücreli morfoloji içermeyen tümörlerin %87,5'i instabildir (Tablo 4.14).

Tablo 4.13. Tümörlerin histolojik alt tiplerine göre immunohistokimyasal olarak ikili değerlendirme ile MLH1-PMS2 kaybı sıklıklarının karşılaştırılması

Histolojik Tip (n=99)	MLH1-PMS2 Stabilite Durumu	
	Stabil	İnstabil (Subklonal–Düşük + Subklonal–Yüksek ve Klonal Kayıp)
Şeffaf Hücreli RCC	22(%55)	18(%45)
Papiller RCC	14(%63,6)	8(%36,4)
Kromofob RCC	12(%54,5)	10(%45,5)
Şeffaf Hücreli Papiller RCC	2(%28,6)	5(%71,4)
Sınıflanamayan RCC	5(%62,5)	3(%37,5)
$p=0,589$		
Histolojik Tip (n=100)		
Şeffaf Hücreli RCC	22(%55)	18(%45)
Diğer Histolojik Alt Tipler	33 (%55)	27 (%45)
$p=1,0$		

Ayrıca global değerlendirme ile MMR protein kaybı oranları incelendiğinde, MMR protein stabil olguların %81,5'i, subklonal–düşük kayıp gösterenlerin %75'i, subklonal-yüksek kayıp gösterenlerin %66,7'si, klonal kayıp gösterenlerin ise %48,3'ü şeffaf hücreli morfoloji içermektedir. MMR protein stabil tümör grubundan klonal kayıp gösteren gruba doğru gidişte şeffaf hücreli morfoloji sıklığı giderek azalmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,028). Aynı şekilde, klonal kayba doğru gittikçe tümörlerin onkositik hücre morfolojisi gösterme sıklığı, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde giderek artmaktadır (p=0,001) (Tablo 4.15).

Onkositik hücre morfolojisi içeren tümörlerin sadece biri (%3) MMR protein stabil olup, bu tümörlerin %97'sinde global değerlendirme ile instabilite saptanmıştır. Onkositik morfoloji içermeyen tümörlerin ise %38,8'i MMR protein stabildir. RCC'ların onkositik hücre morfolojisi göstermesi ile MMR protein kaybı göstermesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,0001). Papiller morfoloji içerip içermemesi ile RCC'ların MMR protein kaybı gösterme sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.14 ve Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre global değerlendirme ile MMR protein stabilitesinin karşılaştırılması

Morfoloji (n)	Global Değerlendirme ile MMR Protein Stabilite Durumu	
	Stabil	İnstabil (Subklonal - Düşük + Subklonal – Yüksek ve Klonal Kayıp)
Şeffaf Hücreli Morfoloji		
Yok (40)	5(%12,5)	35 (%87,5)
Var (60)	22(%36,7)	38 (%63,3)
p=0,015*		
Papiller Morfoloji		
Yok (53)	14(%26,4)	39(%73,6)
Var (47)	13(%27,7)	34(%72,3)
p>0,05*		
Onkositik Hücreli Morfoloji		
Yok (67)	26(%38,8)	41(%61,2)
Var (33)	1(%3)	32(%97,0)
p=0,0001*		

*: Yate's düzeltilmeli Ki-kare testi

Tablo 4.15. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre global değerlendirme ile MMR protein kaybı oranlarının karşılaştırılması

MMR Protein Kaybı Oranları				
Morfoloji (n)	Stabil	Subklonal –Düşük Kayıp	Subklonal –Yüksek Kayıp	Klonal Kayıp
Şeffaf Hücreli Morfoloji				
Yok (40)	5(% 12,5/18,5)	1(% 2,5/25,0)	3(% 7,5/33,3)	31(% 77,5/51,7)
Var (60)	22(% 36,7/81,5)	3(% 5/75,0)	6(% 10/66,7)	29(% 48,3/48,3)
p=0,028				
Papiller Morfoloji				
Yok (53)	14(% 26,4/51,9)	3(% 5,7/75,0)	4(% 7,5/44,4)	32(% 60,4/53,3)
Var (47)	13(% 27,7/48,1)	1(% 2,1/25)	5(% 10,6/55,6)	28(% 59,6/46,7)
p>0,05				
Onkositik Hücreli Morfoloji				
Yok (67)	26(% 38,8/96,3)	3(% 4,5/75)	7(% 10,4/77,8)	31(% 46,3/51,7)
Var (33)	1(% 3/3,7)	1(% 3/25)	2(% 6,1/22,2)	29(% 87,9/48,3)
p=0,001				

Şeffaf hücreli morfoloji içermeyen tümörler, şeffaf hücreli morfoloji içeren tümörlere göre, anlamlı bir şekilde, daha yüksek sıklıkta (%87,5) MSH2-MSH6 instabildir (p=0,006) (Tablo 4.15). Ayrıca MSH2-MSH6 kayıp oranlarına göre tümör grupları incelendiğinde, stabil olanların %82,8'i, subklonal-düşük kayıp gösterenlerin %75'i, subklonal- yüksek kayıp gösterenlerin %70'i, klonal kayıp gösterenlerin ise %45,6'sı şeffaf hücre morfolojisi içermektedir. Klonal kayba doğru gidişte şeffaf hücreli morfoloji sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde giderek azalmaktadır (p=0,008) (Tablo 4.16).

Onkositik morfoloji içeren 33 tümörün 32 tanesi (%97'si) MSH2-MSH6 instabildir. Bunların 28 tanesinde (%84,8'inde) klonal kayıp saptanmıştır. Onkositik hücre özellikleri içermeyen tümörler (%41,8), onkositik morfoloji içeren tümörlerden (%3) daha yüksek sıklıkta MSH2-MSH6 stabildir. Bu bulgular eşliğinde onkositik morfoloji varlığı ile MSH2-MSH6 instabilitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,0001) (Tablo 4.15). Ayrıca MSH2-MSH6 protein kaybı oranlarına göre incelendiğinde, MSH2-MSH6 stabil olanların %96,6'sı, subklonal-düşük kayıp gösterenlerin %75'i, subklonal-yüksek kayıp gösterenlerin %70'i, klonal kayıp gösterenlerin ise %50,9'u onkositik morfoloji içermeyen tümörlerden oluşmaktadır. Klonal kayba doğru gidildikçe onkositik morfoloji gösterme sıklığı artmaktadır. Ancak MSH2-

MSH6 heterodimer kompleksini oluşturan proteinlerden en az birinde klonal kayıp gösteren tümörlerin sadece %49,1’inde onkositik morfoloji tespit etmişiz (Tablo 4.16).

Papiller morfoloji içerenler ile içermeyenler arasında MSH2-MSH6 protein kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.16 ve Tablo 4.17).

MLH1-PMS2 heterodimer kompleksini oluşturan proteinlerdeki immünohistokimyasal kayıp oranları ile şeffaf hücreli, papiller veya onkositik morfoloji içermek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.18 ve Tablo 4.19).

Tablo 4.16. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MSH2-MSH6 stabilite durumunun karşılaştırılması

Morfoloji	MSH2-MSH6 Stabilite Durumu	
	Stabil	İnstabil (Subklonal –Düşük + Subklonal – Yüksek ve Klonal Kayıp)
Şeffaf Hücreli Morfoloji		
Yok	5(% 12,5)	35(% 87,5)
Var	24(% 40,0)	36(% 60,0)
p=0,006*		
Papiller Morfoloji		
Yok	16 (% 30,2)	37(% 69,8)
Var	13(% 27,7)	34(% 72,3)
$p>0,05$		
Onkositik Hücreli Morfoloji		
Yok	28(% 41,8)	39(% 58,2)
Var	1(% 3,0)	32(% 97,0)
p=0,0001*		

*: Yate’s düzeltilmeli Ki-kare testi

Tablo 4.17. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MSH2-MSH6 kayıp oranlarının karşılaştırılması

Morfoloji	MSH2-MSH6 Protein Kaybı Oranları			
	Stabil	Subklonal –Düşük Kayıp	Subklonal – Yüksek Kayıp	Klonal Kayıp
Şeffaf Hücreli Morfoloji				
Yok	5(%12,5/17,2)	1(%2,5/25)	3(%7,5/30)	31(%77,5/54,4)
Var	24(%40/82,8)	3(%5/75)	7(%11,7/70)	26(%43,3/45,6)
p=0,008				
Papiller Morfoloji				
Yok	16(%30,2/55,2)	3(%5,7/75,0)	3(%5,7/30,0)	31(%58,5/54,4)
Var	13(%27,7/44,8)	1(%2,1/25)	7(%14,9/70)	26(%55,3/45,6)
p>0,05				
Onkositik Hücreli Morfoloji				
Yok	28(%41,8/96,6)	3(%4,5/75,0)	7(%10,4/70,0)	29(%43,3/50,9)
Var	1(%3/3,4)	1(%3/25)	3(%9,1/30)	28(%84,8/49,9)
p=0,0001				

Tablo 4.18. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MLH1-PMS2 stabilite durumunun karşılaştırılması

Morfoloji	MLH1-PMS2 Stabilite Durumu	
	Stabil	İnstabil (Subklonal –Düşük + Subklonal – Yüksek ve Klonal Kayıp)
Şeffaf Hücreli Morfoloji		
Yok	23(%57,5)	17(%42,5)
Var	32(%53,3)	28(%46,7)
p>0,05*		
Papiller Morfoloji		
Yok	29(%54,7)	24(%45,3)
Var	26(%55,3)	21(%44,7)
p>0,05		
Onkositik Hücreli Morfoloji		
Yok	38(%56,7)	29(%43,3)
Var	17(%51,5)	16(%48,5)
p>0,05		

*: Yate's düzeltmeli Ki-kare testi

Tablo 4.19. Şeffaf hücreli, papiller ve onkositik morfoloji varlığına göre immunohistokimyasal olarak MLH1-PMS2 kayıp oranlarının karşılaştırılması

Morfoloji	MLH1-PMS2 Protein Kaybı Oranları			
	Stabil	Subklonal – Düşük Kayıp	Subklonal – Yüksek Kayıp	Klonal Kayıp
Şeffaf Hücreli Morfoloji				
Yok	23(%57,5/41,8)	2(%5/28,6)	5(%12,5/35,7)	10(%25/41,7)
Var	32(%53,3/58,2)	5(%8,3/71,4)	9(%15/64,3)	14(%23,3/58,3)
p>0,05				
Papiller Morfoloji				
Yok	29(%54,7/52,7)	5(%9,4/71,4)	7(%13,2/50)	12(%22,6/50)
Var	26(%55,3/47,3)	2(%4,3/28,6)	7(%14,9/50)	12(%25,5/50)
p>0,05				
Onkositik Hücreli Morfoloji				
Yok	38(%56,7/69,1)	4(%6/57,1)	10(%14,9/71,4)	15(%22,4/62,5)
Var	17(%51,5/30,9)	3(%9,1/42,9)	4(%12,1/28,6)	9(%27,3/37,5)
p>0,05				

4.2.5. İmmunohistokimyasal belirteçlerin korelasyonu

MSH2 antikorunun MSH6 antikoruna ile ilişkisine bakıldığında, MSH2 antikoruna ile boyanma yüzdesi arttıkça (klonal kayıptan stabiliteye doğru) MSH6 antikoruna ile boyanan hücre yüzdesi artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup, MSH2 ekspresyonu ile MSH6 ekspresyonu arasında çok güçlü pozitif bir korelasyon saptanmıştır (p=0,0001) (r=0,791) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. İmmunohistokimyasal belirteçlerin birbirleri ile korelasyonu-1

Belirteçler (n=100)		MSH6(%)	MLH1(%)
MSH2 (%)	P	0,0001	-
	r*	0,791	-
PMS2 (%)	P	-	0,0001
	r*	-	0,657

r*: korelasyon katsayısı

MSH2 stabil olan tümörlerin %78,4'ü aynı zamanda MSH6 ile de stabil iken, MSH2 instabil olan tümörlerin %95,2'si aynı zamanda MSH6 ile de instabilite göstermektedir. Bu ilişki istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır (p=0,0001). MSH2'nin izole kayıp gösterme sıklığı %3 iken, MSH6 için bu oran %8'dir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. MSH2 ile MSH6'nın stabilite durumlarına göre karşılaştırılması

MSH6 Protein Kaybı		
MSH2 Protein Kaybı (n=100)	Stabil	İnstabil
Stabil	29 (%78,4)	8 (%21,6)
İnstabil	3 (%4,8)	60 (%95,2)
p=0,0001		

MLH1 ile PMS2 ilişkisine bakıldığında PMS2 antikoruna ile boyanma yüzdesi arttıkça (klonal kayıptan stabiliteye doğru) MLH1 antikoruna ile boyanan hücre yüzdesi artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup, MLH1 ekspresyonu ile PMS2 ekspresyonu arasında iyi derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,0001) (r=0,657) (Tablo 4.20)

PMS2 antikoruna stabil olan tümörlerin %93,2'si aynı zamanda MLH1 antikoruna ile de stabil iken, PMS2 antikoruna instabil olan tümörlerin %75,6'si aynı zamanda MLH1 antikoruna ile de instabilite göstermektedir. Bu ilişki istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır (p=0,0001). MLH1'in izole kayıp sıklığı %4 iken, PMS2 ile bu oran %10'dur (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. MLH1 ile PMS2'nin stabilite durumlarına göre karşılaştırılması

MLH1 Protein Kaybı		
PMS2 Protein Kaybı (n=100)	Stabil	İnstabil
Stabil	55 (%93,2)	4 (%6,8)
İnstabil	10 (%24,4)	31 (%75,6)
p=0,0001		

İkili değerlendirme ile, MSH2-MSH6 kaybı saptanmasının MLH1-PMS2 kaybı saptanması ile ilişkisine bakıldığında, MSH2-MSH6 ikilisi ile boyanma oranı arttıkça

MLH1-PMS2 ikilisi ile de boyanan hücre yüzdesi artmaktadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olup, MSH2-MSH6 protein kaybı ile MLH1-PMS2 kaybı arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,0001) (r=0,512) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. İmmunohistokimyasal belirteçlerin birbirleri ile korelasyonu- 2

Belirteçler (n=100)		MLH1- PMS2
MSH2- MSH6	P	0,0001
	r*	0,512

r*: korelasyon katsayısı

MSH2-MSH6 ikilisi stabil olan tümörlerin %93,1'i aynı zamanda MLH1-PMS2 ikilisi ile de stabil iken, MSH2-MSH6 ikilisi instabil olan tümörlerin %60,6'sı aynı zamanda MLH1-PMS2 ikilisi ile de instabilite göstermektedir. Bu bulgular ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0001). MSH2-MSH6 heterodimer kompleksinin MLH1-PMS2'den bağımsız izole kayıp gösterme sıklığı %28 iken, MLH1-PMS2 kompleksinin izole kayıp gösterme sıklığı sadece %2'dir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. MSH2-MSH6 kompleksi ile MLH1-PMS2 kompleksinin stabilite durumlarına göre karşılaştırılması

MSH2-MSH6 (n=100)	MLH1-PMS2	
	Stabil	İnstabil
Stabil	27(%93,1)	2(%6,9)
İnstabil	28(%39,4)	43(%60,6)
p=0,0001*		

*:Yate's Düzeltmeli Ki- Kare Testi

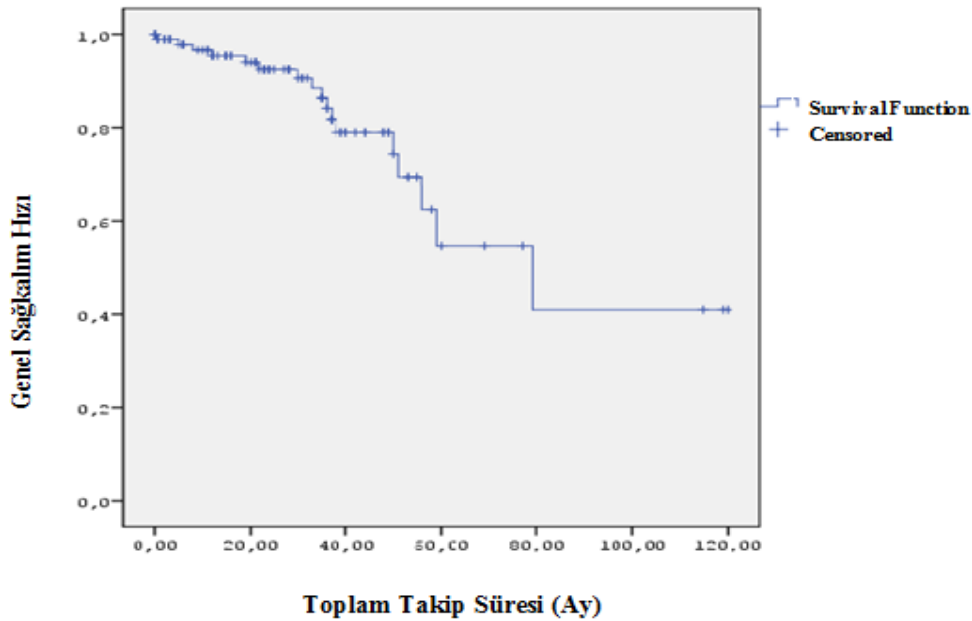
4.2.6. Hastaların Genel Sağkalım Düzeyi, Klinikopatolojik Parametreler ile Sağkalım Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşam süresi 78,96±8,53 ay olup ortancası 79 aydır. Sağkalım oranlarına bakıldığında; 1 yıllık sağkalım oranı %92, 3 yıllık sağkalım oranı %78, 5 yıllık sağkalım oranı %59, 10 yıllık sağkalım oranı ise %46'dır (Şekil 4.1).

Global değerlendirme ile MMR stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $91 \pm 16,04$ ay iken, instabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $77,06 \pm 9,28$ ay olarak bulunmuştur. MMR stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi instabil olan hastalardan daha yüksek olmakla birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

İkili değerlendirme ile, MSH2-MSH6 stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $96,44 \pm 13,27$ ay iken, instabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $70,53 \pm 9,26$ ay olarak bulunmuştur. MSH2-MSH6 ikilisi ile stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi instabil olan hastalardan daha yüksek olmakla birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

MLH1-PMS2 ikilisi ile stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $90,49 \pm 10,91$ ay iken, instabil olanların ortalama yaşam süresi $73,01 \pm 10,50$ ay olarak bulunmuştur. MLH1-PMS2 stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi instabil olanlardan daha yüksek olmakla birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



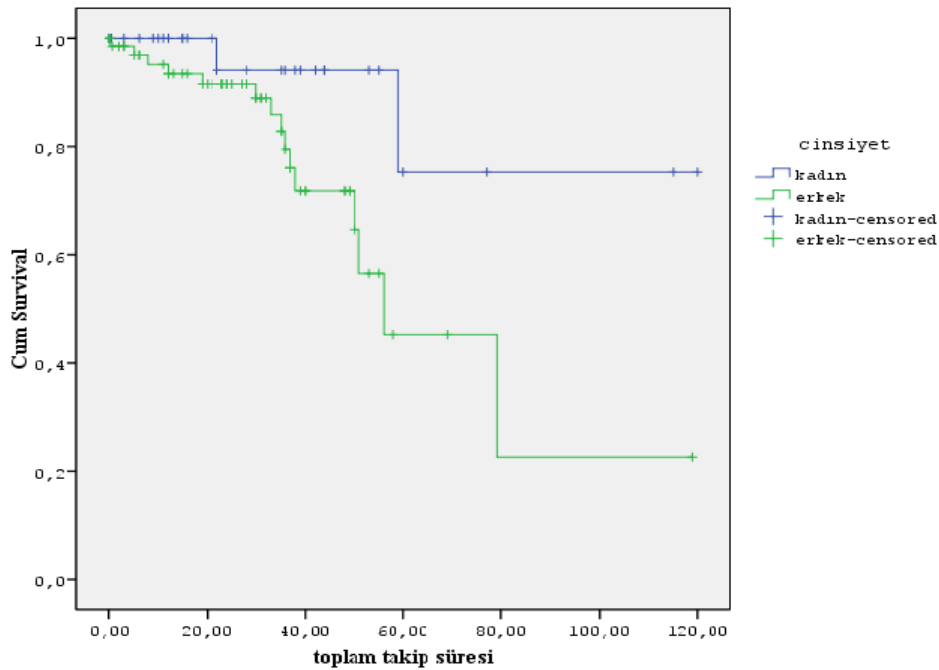
Şekil 4.1. Tüm hastaların genel sağkalım hızı

Kadınların ortalama sağkalım süresi $102,75 \pm 11,37$ ay, erkeklerin ortalama sağkalım süresi $66,57 \pm 9,54$ aydır. Erkeklerin ortalama sağkalım süresi kadınlara göre daha kısa olup, cinsiyetler arasında sağkalım süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,027$) (Şekil 4.2).

Tanı alma yaşı ile hastaların sağkalım süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, 49 yaş ve altı hastaların ortalama yaşam süresi $88,93 \pm 10,14$ ay, 50 yaş ve üzeri hastaların

ortalama yaşam süresi $49,68 \pm 2,13$ ay olup iki grup arasında ortalama yaşam süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Kromofob RCC olguları ortalama $108,56 \pm 6,23$ ay, papiller RCC olguları $98,76 \pm 9,49$ ay, şeffaf hücreli RCC olguları $61,93 \pm 13,29$ ay, şeffaf hücreli papiller RCC olguları $58 \pm 12,42$ ay, sınıflanamayan RCC olguları ortalama $42,90 \pm 9,29$ ay sağkalım süresine sahiptir. Kromofob ve papiller RCC olgularının ortalama yaşam süresi diğer alt tiplerden daha yüksek olmasına karşın, histolojik alt tipler arasında ortalama sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).



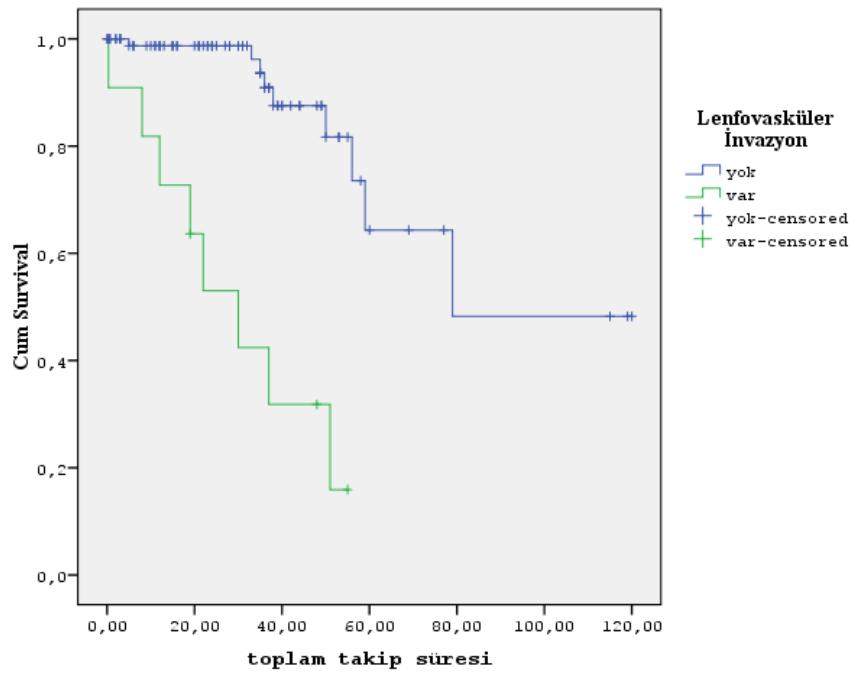
Şekil 4.2. Hastaların cinsiyetleri ile ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki

Şeffaf hücre morfolojisi içeren olgularda ortalama sağkalım süresi $69,39 \pm 9,30$ ay, şeffaf hücre morfolojisi görülmeyen olgularda ortalama sağkalım $68,37 \pm 4,02$ aydır. Şeffaf hücre morfolojisi görülme durumuna göre ortalama yaşam ömürleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Papiller morfoloji içeren olgularda ortalama sağkalım süresi $74,73 \pm 10,26$ ay, papiller morfoloji görülmeyen olgularda ortalama sağkalım süresi $84,97 \pm 12,79$ aydır. Papiller morfoloji görülme durumuna göre ortalama sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Onkositik morfoloji içeren olgularda ortalama sağkalım süresi $78,71 \pm 11,37$ ay, onkositik morfoloji görülmeyen olgularda ortalama sağkalım süresi $80,54 \pm 10,27$ aydır. Onkositik morfoloji görülme durumuna göre ortalama sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Lenfovasküler invazyon görülmeyen olgularda ortalama sağkalım süresi $87,58 \pm 9,15$ ay, lenfovasküler invazyon izlenen olgularda ortalama sağkalım süresi $29,87 \pm 5,74$ aydır. Lenfovasküler invazyon görülmeyen olgular, lenfovasküler invazyon izlenen olgulardan daha uzun sağkalım süresine sahip olup ortalama sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,0001$) (Şekil 4.3).

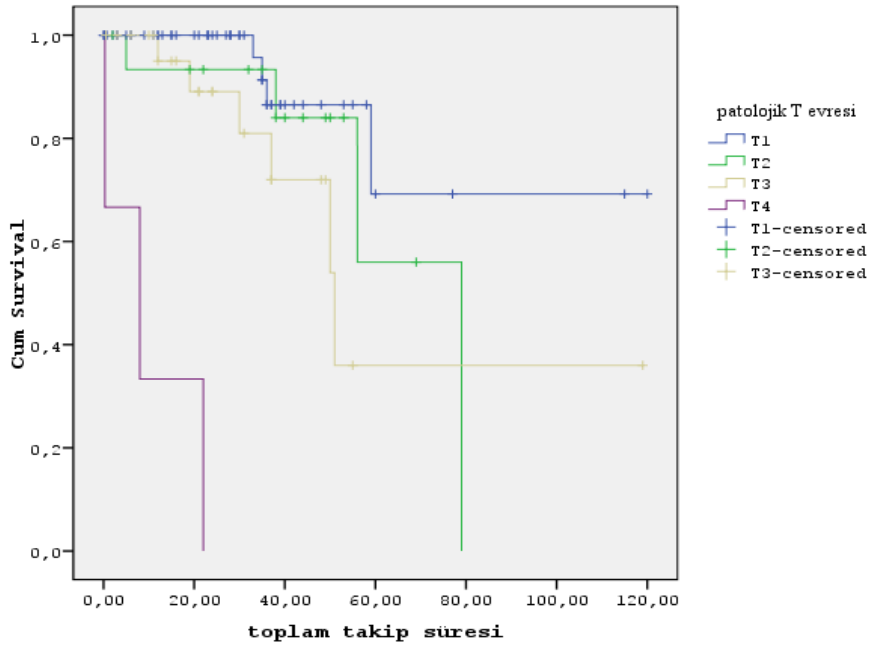


Şekil 4.3. Olguların lenfovasküler invazyon varlığı ile ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki

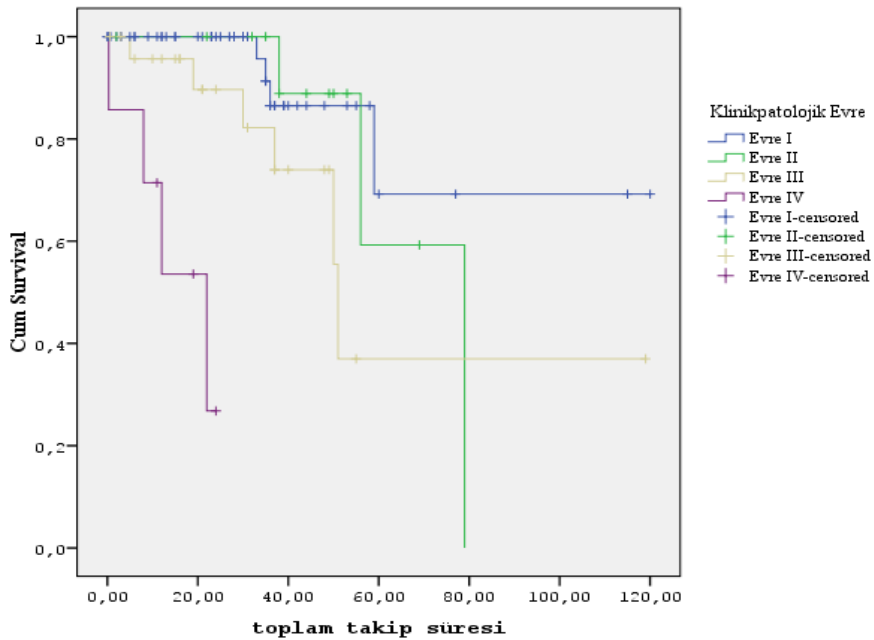
Patolojik T evresine göre, ortalama sağkalım süresi, pT1 hastaların $97,32 \pm 10,83$ ay, pT2 olanların $63,80 \pm 8,39$ ay, pT3 olanların $68,48 \pm 14,20$ ay, pT4 olanların $10,10 \pm 6,35$ ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların patolojik T evresi arttıkça ortalama sağkalım süresi azalmakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,0001$) (Şekil 4.4) .

Klinikopatolojik evresi I olan hastalarda ortalama sağkalım süresi $97,93 \pm 10,83$ ay, evre II hastalarda $67,63 \pm 8,04$ ay, evre III hastalarda $69,33 \pm 14,35$ ay ve evre IV olan hastalarda ise $15,65 \pm 3,34$ ay olarak bulunmuştur. Buna göre ileri evredeki hastaların

sağkalım sürelerinin, erken evredeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu görülmüştür ($p=0,0001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. Hastaların patolojik T evreleri ile ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki



Şekil 4.5. Hastaların klinikopatolojik evreleri ile ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

“Mikrosatellit instabilite (MSI), tümör gelişiminde önemli bir basamak olarak bilinmektedir. Literatürde, özellikle Lynch Sendromu ile ilişkilendirilen, kolon, endometriyum ve over kanseri gelişiminde etkisi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (10-21, 24, 25). Ancak renal hücreli tümörlerde, MSI’yi belirleyen kriterler ve farklı histolojik alt tipler ile ilişkisi konusunda tutarsızlık gösteren, sınırlı olgu serilerinde yapılmış, henüz çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Buna karşın, RCC’ların patogenezi MSI’nin rol oynadığına ve MSI’nin çeşitli yöntemlerle saptanmasının, tümör progresyonu esnasında gelişen somatik değişikliklerin araştırılmasında ve moleküler patolojisinin anlaşılmasında katkısı olduğuna dair bulgular mevcuttur (10, 26-29, 146-150). Bu çalışmaların çoğunda MMR proteinlerinden heterodimer komplekslerin sadece birincil komponentleri olan MLH1 ve MSH2 kayıpları immünohistokimyasal (İHK) yöntemle araştırılmıştır (11, 26, 150). Oysa (RT-PCR) tekniklerinin de kullanıldığı endometriyum kanserleri üzerinde yapılmış farklı çalışmalarda ikincil proteinler olan PMS2 ve MSH6’nın da izole kayıpları bulunduğu, MMR proteinlerindeki kayıpların bu dört protein için araştırılmasının daha sağlıklı sonuçlar vereceğine dair ipuçları olduğu bildirilmiştir (22-24). Bizim çalışmamızda, dörtlü İHK antikor paneli kullanılarak, renal kortikal karsinomlardaki MMR protein kaybının sıklığı, MMR proteinlerinin İHK ekspresyon kaybını belirleyen en uygun kriterler ve MMR protein kaybına etki eden klinikopatolojik parametreler geniş bir olgu serisinde araştırılmış, ayrıca MMR gen ürünlerindeki değişiklikler ile bazı histolojik alt tipler ve bunların belirlenmesinde güçlükler neden olan temel bazı morfolojik özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir.

RCC’larda MMR proteinlerindeki ekspresyon kaybının İHK antikorlar ile araştırılmasında karşımıza çıkan temel sorun tümör heterojenitesi olmuştur. Bunun yanında doku takibinden veya İHK tekniklerden kaynaklanan bazı sorunlar yaşanmış, ancak bunlar tetkiklerin tekrarlanması veya alternatif olarak seçilmiş parafin blokların kullanılması ile büyük oranda aşılmıştır. Heterojenite sorununu aşmak için İHK boyamalarda farklı histomorfolojik komponentleri bir arada bulunduran tümör kesitleri tercih edilmiştir. Bu kesitlerde ise ekspresyon kaybının en yüksek olduğu komponent veya alanlar esas alınarak nükleer pozitif ve negatif hücre yüzde oranları hesaplanmıştır. Nükleer boyanmaların şiddetindeki değişkenlik ise yorum gerektiren diğer bir faktör olmuştur. Genel patoloji uygulamalarında nükleer boyanmaların değerlendirilmesinde geçerli eğilimlere göre, en zayıf boyanmalar dahi pozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu değerlendirme

sürecindeki kriterlerin bulguları önemli derecede etkileyeceği açıktır. Bu konuda literatürde henüz yeterli birikim veya kabul görmüş bir eğilim oluşmadığı için kendi standartlarımızı belirlememiz gerekmiştir. Bu çerçevede, en anlamlı eşik değeri belirleyebilmek için, ekspresyon kayıp oranlarına göre 4 ana grup oluşturulmuştur. Ekspresyon kaybı kriterlerini belirlemek için yapılan çeşitli istatistiksel değerlendirmelerde, dört kademeli kayıp grupları (stabil, subklonal-düşük dereceli kayıp, subklonal-yüksek dereceli kayıp, klonal kayıp) veya klonal kayıp (%90 ve üzerindeki kayıplar) var/yok esas alınarak yapılan karşılaştırmalara göre stabilite (%10'dan az kayıp) ve instabilite (%10 ve üzerindeki kayıplar) durumunun daha anlamlı sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda ekspresyon kaybını belirleyen sınır-eşik değer olarak %10 kullanılmış ve istatistiksel değerlendirmelerimizin çoğunda stabilite ile instabilite karşılaştırılmıştır.

2014' te yayınlanmış CAP (College of American Pathologists) protokolünde, kolorektal kanserlerde MMR proteinlerinin İHK kaybının değerlendirilmesinde, tek tümör hücresinde dahi nükleer pozitiflik saptanmasının korunmuş ekspresyonu işaret ettiği vurgusu yapılmış, yamasal boyanmaların intakt ekspresyonda yaygın görüldüğü belirtilmiştir (145). Ancak literatürde endometrial kanserlerde MMR yetmezliklerinin tespitine yönelik RT-PCR ve İHK yöntemlerinin uyumluluğunun araştırıldığı bir çalışmada, MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 proteinlerindeki İHK kayıp oranları benzer şekilde gruplandırılmış ve subklonal kayıplar dahil MSI analizleri ile İHK değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmuştur. Bu çalışmada incelenen subklonal kayıplı 18 olguda kayıp oranları detaylı incelendiğinde, %25-50 kayıp gösteren 6 olgunun 3 tanesinde MSI saptanmış, %10 kayıp gösteren 3 olgunun sadece 1 tanesinde MSI saptanmıştır (24). Ayrıca, 2016 yılında American Journal of Surgical Pathology'de yayınlanmış kolorektal karsinomlarda Lynch Sendromu için riskli hastaların tanımlanmasında pratik yaklaşımları araştıran Rish K. Pai'nin 'review' yazısında, deneyimli patoloğların MMR proteinlerindeki İHK kayıplarını değerlendirirken %10'un üzerindeki kuvvetli nükleer boyanmaları korunmuş ekspresyon olarak kabul ettiklerini belirtmiştir (151).

Heterodimer olarak çalışan ikili proteinlerden birincil proteinlerin kaybının ikincil proteinlerde de kayıp oluşturduğu bilinmesine karşın, MLH1-PMS2 proteinlerindeki kayıplar tek başına MMR 'germline' mutasyonları için yeterli bulgu kabul edilmemektedir. Çünkü MLH1 gen mutasyonu olmaksızın ürününde 'promoter' metilasyonuna bağlı fonksiyon kayıpları olabilmekte ve bu durumlarda da MLH1 İHK ekspresyon kayıpları

saptanabilmektedir. Bu nedenle CAP protokolünde (2014), Lynch ilişkili kolorektal kanserlerin belirlenmesinde ek olarak hipermetilasyon testleri veya BRAF gen mutasyonu araştırılması önerilmektedir. Ancak, MSH2-MSH6'nın birlikte ekspresyon kaybı göstermeleri, MSH6 veya PMS2'nin izole kayıpları yüksek olasılıkla Lynch ilişkili kabul edilmektedir (145).

Bu bulgular ışığında, bizim çalışmamızda, İHK ekspresyon stabilitesini tanımlamak için %10'un altındaki kayıplar esas alınmıştır. Ayrıca Global değerlendirmelerde 4 proteinden en az birindeki %10 ve üzeri İHK kayıpları MMR instabilitesi olarak tanımlanmıştır. CAP protokolünde, kolon kansinomlarında, PMS2 kaybının aynı zamanda MLH1 kaybı ile ilişkili olduğu, MSH6 kaybı olan tümörlerin benzer şekilde MSH2 kaybı gösterdiği belirtilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da RCC'larda MSH2 ile MSH6 ekspresyonu arasında çok güçlü pozitif ($r=0,791$) bir korelasyon saptanmıştır ve PMS2 ile MLH1 ekspresyonu arasında iyi derecede ($r=0,657$) pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar çalışmamızın güvenilirliğini destekler nitelikte olup, RCC' lar üzerinde bu konuda gelecekte yapılacak İHK çalışmalar için ışık tutmaktadır.

MSI ve MMR gen ürünlerinin kaybına ilişkin yapılmış çalışmalarda, renal tümörlerde MSI ve MMR protein kaybı sıklığı ile ilgili oldukça değişken sonuçlara ulaşılmıştır. Yapılan bir çalışmada, renal tümörlü 38 tümörün MMR protein kaybı açısından MLH1 ve MSH2 antikoları ile İHK olarak incelenmesinde, 12 (%31,5) olguda MLH1 kaybı, 5 (%13) olguda MSH2 kaybı saptanmıştır (10). Literatürde sadece MLH1 ve MSH2 antikolarından oluşan ikili İHK panel ile değerlendirilmiş 51 renal tümör serisinde ise, %21,6 sıklıkla MMR defekti bildirilmiştir (26). Ayrıca 34 RCC olgusu üzerinde yapılmış ve Çince yayımlanmış bir PCR ile MSI analizi çalışmasında 15 hastada (%44,1) mikrosatellit değişikliklerin görüldüğü belirtilmiştir (148). Ancak bu çalışmanın detaylı olgu profiline ulaşamadığımız için hangi alt tiplerde incelendiğine dair bilgi sahibi olamadık. Bizim olgularımızın %35' inde MLH1 kaybı, %41'inde PMS2 kaybı, %63' ünde MSH2 kaybı, %68'inde ise MSH6 kaybı görülmüştür. Global değerlendirme ile, MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 antikolarından en az birindeki %10 ve üzeri kayıp esas alınarak bakıldığında ise, MMR protein kaybı oranı % 73 olarak saptanmıştır. Geniş bir vaka serisi içeren çalışmamızda daha yüksek sıklıkta MMR protein kaybı görülmüş olması, histopatolojik olarak RCC' un alt tiplerinin önemli bir kısmını içermesinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte tamamında klonal kayıp saptadığımız kromofob hücreli karsinom olgu sayısının literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Ayrıca literatürdeki iki çalışmaya da dahil edilen onkositomların bizim vaka

serimizde bulunmaması ve yapılmış olan diğer çalışmalarda tüm onkositomların MMR proteinleri ile kayıp göstermemesi bu farklılığa katkıda bulunmuş olabilir. Bu çalışmalarda ikincil proteinlerin değerlendirilmemiş olması da dikkate alındığında, bizim çalışmamızda izole PMS2 ve MSH6 kayıplarının (%10 ve %8, sırasıyla) diğerlerinden yüksek olmasının da global ve ikili MMR protein instabilite oranlarında artışa katkı yaptığı aşikardır.

MMR genlerinde “germline” mutasyonların yanı sıra farklı epigenetik mekanizmaların yol açtığı DNA MMR protein ekspresyonundaki defektlerin saptanmasına yönelik çalışmalarda MSI analizleri ile İHK boyamaları arasındaki uyum güncel bir araştırma konusudur. Literatürde sadece Bethesda mikrosatellit paneli kullanılarak yapılan PCR analizlerinde MSI (mikrosatellit instabilite) sıklığı daha düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmalardan birinde 33 RCC olgusunda %21 sıklıkla MSI saptanmıştır (149). Diğer bir çalışmada ise 89 RCC olgusunun %9’unda MSI saptanmıştır (146). Bu farklılıklar, MMR protein kaybı İHK olarak değerlendirilirken, yukarıda bahsettiğimiz gibi, standart kriterlerin bulunmayışı ile ilgili olabilir. Ancak, tüm bu veriler, RCC’larda MSI’nin küçümsenemeyecek sıklıkta bulunduğu ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında dikkate alınabilir bir onkojenik faktör olduğunun ipuçları olabilir.

Lynch sendromu, en sık görülen herediter kanser nedeni olup, MMR genlerindeki ‘germline’ mutasyonlar ile ilişkili olarak sıklıkla kolorektal kanser için yüksek risk oluşturmaktadır. Aynı zamanda bazı kolon dışı kanserlerle; özellikle endometriyal karsinomlarla ilişkisi bilinmektedir. Lynch ilişkili tümörlerin ortalama başlangıç yaşı 45’in altında olup, sporadik tümörlerdekinden belirgin olarak daha düşüktür (147). Amsterdam kriterlerine göre Lynch sendromu için tanı kriterleri arasında bir veya daha fazla akrabada görülen kanserin 50 yaş civarı saptanması yer almaktadır (152). Bu nedenle, literatürde MMR protein kaybı ile yaş ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmaya ulaşılmaktadır. Yapılan bir çalışmada 35 yaş ve altında kolorektal kanserli 31 hastanın %58’inde, 35 yaş üzeri olanlarda ise %12 sıklıkla MSI saptanmıştır (153). RCC’ lu 45 yaş ve altında 32 hastadan oluşan bir seride yapılan çalışmada ise genç hastalarda MSI görülmemiştir (154). Ayrıca, Thrash-Bringham ve arkadaşlarının RCC’ lu olgular ile yaptığı çalışmada, benzer şekilde, ileri erişkin yaşlarda MSI saptanmıştır (149). 51 hastalık bir başka renal hücreli tümör serisinde ise yaş ile MSI veya MMR protein kaybı arasında ilişki saptanmamıştır (10). Ayrıca, mikrosatellit tekrarlarındaki genomik instabiliteye bakılan 36 olguluk bir RCC serisinde %25 sıklıkla MSI saptanmış, ancak yaş ile ilişki görülmemiştir (155). Diğer yandan sadece bir olguluk sunumda 21 yaşındaki kromofob RCC tanılı hastada MSI bildirilmiş, ancak bu hastada Lynch sendromu ilişkisinden bahsedilmemiştir. Literatürde

benzer başka olgu bilgimiz dahilinde yoktur (156). Literatürde kolorektal kanser ile birliktelik gösteren RCC olgularının araştırıldığı bir çalışmada çok geniş bir hasta serisinde 179 hastada senkronize kolorektal karsinom ve RCC birlikteliği bulunmuş, bu hastaların yarısında ailesinde kanser öyküsü bildirilmiştir. Bu hasta grubunda sadece 10 olguda IHK değerlendirme yapılabilmiş ve sadece 1 tanesinin kolon tümöründe MSH6 kaybı saptanmıştır. Bu hastaların böbrek tümörlerinde kayıp bulunamamıştır. Bu çalışmada Amsterdam II kriterlerine göre Lynch sendrom ilişkili hasta bulunamamıştır (157).

Benzer şekilde bizim hasta serimizde de, en genç hasta yaşı 24 olmasına karşın, Amsterdam II kriterlerine göre Lynch sendromu ilişkili hasta yoktur. Akrabada veya ikincil malignensi öyküsü bildiren, özellikle toplam 16 olgunun 7 tanesi şeffaf hücreli RCC, 6 tanesi kromofob RCC olup, bu hastaların hiç birinde ikincil malignensi kolorektal karsinom değildir. Çalışmamızda, 50 yaş ve üzeri hastalarda, 49 yaş ve altı hastalara göre daha yüksek sıklıkla MMR protein kaybı saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizi, tanı yaşının 1 birim artışı ile 1,042 kat artmış MMR protein instabilite saptanma riski bulmuştur. Mikrosatellit instabil tümörlerin Lynch Sendrom'lu olmayan hastalarda ve daha ileri yaşlarda da görülebilmesi, tümör içi heterojenite ile beraber, sonradan kazanılan çoklu bağımsız inaktive edici ek mutasyonların etkin olması ile açıklanmıştır (9).

Bizim çalışmamızda yapılan çok değişkenli analizlerde, öne çıkan iki faktör; tanı yaşı ve tümör çapı olmuştur. Yaş ilerledikçe tümörlerin MMR protein kaybı gösterme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı ayrıca tümör çapı artışı ile benzer bir ilişkinin bulunduğu gözlenmiştir. Bu saptamalar, MMR gen defektleri dahil, sonradan kazanılan çoklu bağımsız genetik mutasyonların RCC'ların patogenezindeki rolünü destekler niteliktedir.

RCC'ların şeffaf hücreli ve papiller histomorfolojik alt tiplerinde, tümörün Fuhrman nükleer derecesinin bağımsız bir prognostik belirteç olduğu bilinmektedir. Kromofob RCC'larda bu ilişki gösterilememiştir (80, 81). Literatürde bulunan bir çalışmada, RCC'larda Fuhrman nükleer derece ile MLH1 ve MSH2 kaybı ilişkisine bakılmış, nükleer derece arttıkça kayıp sıklığının giderek azaldığı gözlenmiş, ancak istatistiksel anlam bildirilmemiştir (10). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise Fuhrman nükleer derece ile MLH1 ve MSH2 kaybı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (26). Ayrıca mikrosatellit tekrarlarındaki genomik instabiliteye bakılan 36 RCC olgusunda grade 1 hastaların %18.2'sinde, grade 2 hastaların %25'inde ve grade 3 hastaların %40'ında diğerlerinden daha yüksek sıklıkla MSI saptanmış ancak grade 1- 2 ve grade 3

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (155). Diğer bir çalışmada, 41 RCC olgusu üzerinde RT-PCR ile yapılan MSI analizi ve hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 and hPMS2 antikorlardan oluşan bir İHK panel ile MMR protein kaybı incelenmiş, yüksek dereceli RCC olgularında düşük dereceli tümörlere göre daha düşük hMSH3 mRNA seviyeleri ve protein ekspresyonu görülmüştür (158). Bizim çalışmamızda ise WHO-ISUP'a göre histolojik derece arttıkça MMR protein kaybı sıklığı giderek artmakta olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kromofob RCC'larda Fuhrman nükleer derecelendirme sisteminin prognostik değere sahip olmadığı bilinmektedir (101, 102). Bu karsinomlarda, nükleer derece yüksek olmasına karşın, diğer histolojik alt tiplere göre daha iyi prognostik gidiş bildirilmektedir (111, 112). Bizim serimizin 1/3'ünü oluşturan kromofob karsinomların neredeyse tamamında, MSH2-MSH6 ile klonal kayıplar saptanmıştır. Buna karşın, literatür bilgileri ile uyumlu olarak, çalışmamızda kromofob RCC en uzun sağkalım süresine sahip histolojik alt tip olarak öne çıkmıştır. Kaplan Meier Cox Regresyon yöntemi ile yapılan sağkalım analizlerinde MMR protein kaybı ile sağkalım ilişkisi bulunmasına karşın, global değerlendirme ile MMR stabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $91 \pm 16,04$ ay iken, instabil olan hastaların ortalama yaşam süresi $77,06 \pm 9,28$ ay olarak gözlenmiştir. Bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması, daha iyi prognoza sahip kromofob karsinomlarda MMR protein kaybının %100 sıklıkta görülmesi olabilir. Diğer yandan MMR protein kaybının, kötü prognoz ile ilişkili bazı klinikopatolojik parametreler ile anlamlı korelasyon göstermesi, kromofob dışı RCC'lardaki rolünün farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Histopatolojik alt tipler özellikle tedavi kararını belirlemede giderek önem kazanan güçlü bir prognostik faktördür (1, 130). Literatürde mevcut çalışmalarda genel olarak heterodimerlere ait tek bir protein immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Literatürde 51 renal tümörü içeren olgu serisinde MLH1 ve MSH2 kaybı için yapılan değerlendirmede 27 şeffaf hücreli RCC'un 2'sinde MLH1, 5'inde MSH2 kaybı; 10 papiller RCC olgusunun 2'sinde MLH1, 3'ünde MSH2 kaybı; 5 kromofob RCC'un sadece birinde MLH1 kaybı bildirilmiştir. Bu çalışmada yapılan PCR analizinde ise şeffaf hücreli RCC'ların 9'unda, papiller RCC'ların 7'sinde, kromofob RCC'ların 1'inde MSI saptanmıştır (10). Şeffaf, papiller ve multiloküle kistik RCC olgularını içeren 33 vakalık seriden oluşan bir çalışmada ise histopatolojik alt tipler ile mikrosatellit instabilite arasında bir ilişki bulunamamıştır (149). Literatürdeki diğer bir çalışmada, renal tümürlü 38 hastanın MLH1 ve MSH2 ile İHK ile incelenmesinde şeffaf hücreli RCC'ların %40'unda, papiller RCC'

ların %50'sinde MLH1 kaybı, şeffaf hücreli RCC' ların %20'sinde ve kromofob RCC'ların %25'inde MSH2 kaybı saptanmış olup, kromofob RCC'larda MLH1 kaybı, papiller RCC'da MSH2 kaybı görülmemiştir (26). Literatürdeki en yüksek vaka serisine sahip, 166 RCC olgusunda (104 şeffaf, 33 papiller, 32 kromofob RCC) MSI ve MMR protein ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek sıklıkta MLH1 ve MSH2 ile kayıp saptanmıştır. Bu çalışmada şeffaf hücreli RCC'ların %92'sinde, papiller RCC'ların %64,3'ünde ve kromofob RCC' ların %33,3'ünde MLH1 ile kayıp saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MSH2 antikoru ile yapılan değerlendirmede ise kromofob RCC'ların %8.3'ü, şeffaf hücreli RCC'ların %54.5'i ve papiller RCC' ların % 61.5'inde tam kayıp izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MLH1 ve MSH2' nin kombine kaybını ise tüm vakaların %50 (63/126) 'sinde saptadıklarını bildirmişlerdir (150). Bu çalışmada papiller tip RCC'larda diğer histotiplere göre daha yüksek oranda MSH2 kaybı saptanmış olup bu bulgu bizim bulgularımız ile kısmen örtüşmektedir. Çünkü çalışmamızda MSH2 ve MSH6 kaybı şeffaf hücreli dışı histolojik alt tiplerde şeffaf hücreli RCC'lara göre daha yüksek bulunmuştur; İkili değerlendirme ile, kromofob RCC'ların tamamında, MSH2-MSH6 heterodimer proteinlerden en az birinde klonal kayıp saptanmış, şeffaf hücreli RCC'ların %52,5'inde MSH2-MSH6 instabilitesi gözlenmiştir. Papiller RCC'ların %72,7'si, şeffaf hücreli papiller RCC' ların % 71,4'ü, sınıflanamayan RCC'ların ise %75'inde MSH2-MSH6 instabilitesi saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu kayıp sıklıkları literatürdeki sadece birincil heterodimerlere ait belirteçlerin kullanıldığı çalışma sonuçlarından daha yüksek olup, bu fark sadece MLH1 ve MSH2'ye değil, heterodimerleri olan PMS2 ve MSH6 kaybını da değerlendirmeye almamızdan kaynaklanmış olabilir. Böylece ikincil proteinlerin izole kayıpları da saptanarak MMR protein kayıp sıklıklarında, global değerlendirme ile toplam %18'lik bir artışa neden olmuştur. Literatürdeki MSI analiz sonuçları ile karşılaştırıldığında, farkın daha fazla görünmesi ise tamamen teknik farklılıklarından ve daha önce de vurguladığımız nedenlerden dolayı immunohistokimyasal değerlendirmelerde standart kriterlerin veya eşik-sınır değerlerin bulunmamasından kaynaklanmaktadır.

Bizim çalışmamızdaki önemli sonuçlardan biri de, diğer çalışmalardan farklı olarak, MSH2 - MSH6 antikoru ile yapılan ikili değerlendirmede kromofob RCC' ların tamamında kayıp izlenmesidir. Onkositik hücre morfolojisinin sadece kromofob karsinomlara özgül olmadığı, onkositomlarda ve RCC'ların diğer histotiplerinde de bulunabildiği, üstelik tanı ve tiplendirme güçlüklerine neden olduğu bilinen bir gerçektir.

Bu bulgu bizi ek olarak RCC’larda tanı ve tiplendirme sorunlarına neden olan temel morfolojik özelliklerin MMR protein kayıpları ile ilişkisini araştırmaya itmiştir. Literatürde eşine rastlamadığımız bu morfolojik analiz, çalışmamızı farklı kılan diğer önemli özellik olmuştur. Çalışmamızda, her bir tümör 3 temel morfolojik özellik, şeffaf hücreli, papiller ve onkositik hücre morfoloji, içermeleri açısından ayrıca gruplandırılmış; yapılan incelemelerde, onkositik hücre morfolojisi gösterenlerin neredeyse tamamında (%97 sıklıkla) MSH2-MSH6 instabilitesi saptanmıştır. Onkositik morfoloji göstermeyenler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Böylece MSH2-MSH6 defektinin onkositik morfolojinin gelişiminde ve onkogeneze gidiş, hatta malign transformasyon aşamasında etkin olabileceği düşünülmüştür. Ancak onkositomların ve hatta diğer organların onkositik özellik gösteren tümörlerinin de dahil edildiği geniş tümör serilerinde MMR protein kaybı profilinin araştırılması bu ilişkinin netleştirilmesine katkıda bulunabilir. Onkositomların çalışmaya dahil edilmemiş olması bu konuda sınırlılığımızı oluşturmaktadır. Literatürde renal hücreli tümörler üzerinde yapılan MMR protein kaybı çalışmalarının bir kısmı onkositom grupları içermektedir. Bu küçük olgu serilerinde ikili IHK paneller uygulanmış ve MMR kaybı bildirilmemiştir. Çalışmamızdaki kromofob karsinomların tamamında MMR protein ekspresyon kaybı saptanmış olması, IHK MMR protein kaybının bu iki antitenin ayırıcı tanısında da yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Buradan yola çıkılarak ileride kromofob dışı RCC’larda MSI’nin prognoz ile ilişkisini araştıran geniş hasta serilerinde yapılacak yeni çalışmalara gereksinim olduğu söylenebilir. Bu çalışmada, tümör çapı arttıkça MMR proteinlerinde instabilite sıklığının artması ve nekroz varlığı ile benzer şekilde anlamlı ilişki bulunması da göz önünde tutulduğunda, MSI’nin özellikle kromofob dışı RCC’larda tümör oluşumundan çok tümör gelişimi sırasında kazanılan ek mutasyonlar ile ilişkili, histomorfolojik yansımaları da olan prognostik bir gösterge olabileceği düşünülebilir.

Literatürde diğer klinikopatolojik parametreler ile MMR protein kaybı ilişkisini araştıran 51 olguluk renal tümör serisinde MSI analizi ve MSH2 ve MLH1 ile yapılan IHK çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (10). Ayrıca 89 RCC olgusunda Bethesda mikrosatellit paneli kullanılarak yapılan PCR analizlerinde tümörün klinikopatolojik evresi ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (146). Bir başka çalışmada, 36 RCC olgusunda RT-PCR ile mikrosatellit tekrarlarındaki genomik instabilite araştırılmış ve evre I olan hastaların % 50’sinde, evresi II olan hastaların %16.7’inde ve evresi III olan hastaların %40’ında MSI saptanmış ama ileri

evre ile erken evreler arasında MSI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülemediği (155). Ancak Baiyee Banner ve arkadaşlarının 38 renal tumorlu olguların serisinde yaptığı çalışmada ise klinikopatolojik evre arttıkça MSH 2 ve MLH 1 kaybının arttığı görülmüş ancak ileri evrelerdeki hasta sayısı yetersiz olduğu için tam olarak evre ile ilişkisi gösterilememiş ve istatistiksel anlamlı ilişki bildirilmemiştir (26). Literatürde, klinikopatolojik evre ile yakından ilişkili olan, pT evresi ile MSH2 kaybı arasındaki ilişkiyi değerlendiren tek bir çalışmaya rastlanmıştır olup, bu çalışmada MSH2 ile pT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda patolojik T evresi pT1 olan olguların %61,8'inde, pT2 olan olguların tamamında, pT3a olguların % 84,6'ında ve pT4 olan olguların ise %33,3'ünde MMR protein kaybı saptanmıştır. Evre pT4 olan olguların sayısı yetersiz olduğu için ileri evreler hakkında yorum yapılamamıştır.

Bizim çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, patolojik T evresi ve klinikopatolojik evre ile MMR protein kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Evre II ve III olgular diğer evredeki olgulardan daha yüksek sıklıkla MMR protein instabil bulunmuştur. Evre IV olgu sayımız az olduğu için, evre yükselişine paralel MMR protein instabilitesindeki artış Evre IV'de beklenen devamlılığı göstermemiştir. Diğer çalışmalarda, benzer gözlem yapılmasına karşın, olgu sayısının yetersizliği istatistiksel anlamlılığa ulaşmayı engellemiş olabilir. Bu bulgu da, RCC'larda zaman içinde kazanılan mutasyonlar ile gelişen MMR protein kaybının tümör progresyonuna ve özellikle pT evresinin dolayısıyla da klinikopatolojik evrenin ilerlemesine katkıda bulunduğu düşüncesini desteklemektedir.

Nekroz varlığının önemli bir prognostik belirteç olduğu bilinmektedir (1, 130). Nekroz görülen olgularda (%87,1) görülmeyen olgulara (% 66,7) göre daha yüksek sıklıkta MMR protein kaybı saptanmış olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde bu konuda benzer çalışmaya rastlanmamıştır. Kötü prognostik faktörler olarak bilinen tümör çapı artışı ve nekroz varlığı yine tümör progresyonuna MSI'nin katkısı olarak açıklanabilir.

6. SONUÇ

RCC'larda MMR proteinlerinde İHK ekspresyon kaybı kriterlerini belirlemek için stabilite (%10'dan az nükleer kayıp) ve instabilite (%10'dan fazla nükleer kayıp) güvenilir bir eşik-sınır değeri olarak kullanılabilir.

RCC'larda MMR protein kaybı sıklıklarının tespitinde İHK dördü panel (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) uygulaması etkin bir yöntemdir.

RCC'larda MMR protein defektleri, mevcut sınırlı literatür verilerine göre, bilinenden daha yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

MMR protein kaybı, kromofob RCC' lar başta olmak üzere, papiller, şeffaf hücreli papiller ve sınıflanamayan RCC'lar gibi şeffaf hücreli dışı RCC'larda daha yaygın izlenmiştir.

Morfoloji temel alınarak yapılan değerlendirmelerde onkositik morfoloji içermenin ve şeffaf hücre morfolojisi taşımamanın MMR protein kaybı ile ilişkili olabileceği yönünde ipuçları elde edilmiştir.

RCC'larda tanı ve histolojik tiplendirme sorunlarına neden olan temel histomorfolojik özelliklerden biri olan onkositik hücre morfolojisi, MSH2-MSH6 heterodimer defektlerinin bir yansıması olabilir.

Özellikle kromofob RCC'ların patogeneğinde MSI anlamlı bir role sahip olabilir.

Kromofob karsinomların tamamında MMR protein ekspresyon kaybı saptanmış olması, literatürde onkositomlarda, küçük serilerde de olsa, İHK MMR protein kaybının bulunmaması iki antitenin ayırıcı tanısında İHK MSH2 ve MSH6 antikorlarının yararlı bir belirteç olarak kullanılabilmesi hakkında ipuçları vermektedir. Ancak onkositomların ve onkositik özellik gösteren RCC'ların dahil edildiği geniş tümör serilerinde MMR protein kaybı profilinin araştırılması bu ilişkinin netleştirilmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda kromofob RCC en uzun sağkalım süresine sahip histolojik alt tip olarak öne çıkmıştır.

Kaplan Meier Cox Regresyon ile yapılan sağkalım analizlerinde MMR protein kaybı ile sağkalım ilişkisi bulunamamıştır.

Kortikal RCC'larda patolojik T evresi, klinikopatolojik evre artışı ve nekroz varlığı ile MMR protein kaybı sıklığı artmaktadır.

Tümörlerin WHO-ISUP'a göre histolojik dereceleri ile MMR protein kaybı gösterme sıklığı koreledir.

Bizim hasta serimizde AmsterdamII kriterlerine göre Lynch sendromu ile ilişkili hasta bulunamamıştır.

RCC'larda MMR gen ürünü defektlerinin, daha ileri yaşlarda ve histolojik derecesi daha yüksek ve daha büyük çaplı tümörlerde görülme eğilimi, özellikle kromofob dışı RCC alt tiplerinde tümör progresyonunda rol oynadığı izlenimi yaratmıştır. Ancak, daha geniş hasta serilerinde yapılacak, sitogenetik veya RT-PCR analizleri ile desteklenecek çok merkezli çalışmalar bu konuda daha net sonuçlara ulaşabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Cancer, I.A.f.R.o., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016: International Agency for Research on Cancer.
2. Kovacs, G., Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*, 1993. 22(1): p. 1-8.
3. Alimov, A., et al., Combined LOH/CGH analysis proves the existence of interstitial 3p deletions in renal cell carcinoma. *Oncogene*, 2000. 19(11): p. 1392-9.
4. Martinez, A., et al., Role of chromosome 3p12-p21 tumour suppressor genes in clear cell renal cell carcinoma: analysis of VHL dependent and VHL independent pathways of tumorigenesis. *Mol Pathol*, 2000. 53(3): p. 137-44.
5. Patel, P.H., R.S. Chaganti, and R.J. Motzer, Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2006. 94(5): p. 614-9.
6. Sangoi, A.R., et al., The use of immunohistochemistry in the diagnosis of metastatic clear cell renal cell carcinoma: a review of PAX-8, PAX-2, hKIM-1, RCCma, and CD10. *Adv Anat Pathol*, 2010. 17(6): p. 377-93.
7. Singer, E.A., G.N. Gupta, and R. Srinivasan, Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2011. 23(3): p. 283-9.
8. McDermott, D.F., Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 2009. 115(10 Suppl): p. 2298-305.
9. Gerlinger, M., et al., Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*, 2012. 366(10): p. 883-892.
10. Altavilla, G., et al., Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression in renal tumors. *Oncol Rep*, 2010. 24(4): p. 927-32.
11. Imai, K. and H. Yamamoto, Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*, 2008. 29(4): p. 673-80.
12. Dunlop, M.G., et al., Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*, 1997. 6(1): p. 105-10.
13. Prolla, T.A., DNA mismatch repair and cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 1998. 10(3): p. 311-6.
14. Peltomaki, P., DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res*, 2001. 488(1): p. 77-85.
15. Pedroni, M., et al., Microsatellite instability and mismatch-repair protein expression in hereditary and sporadic colorectal carcinogenesis. *Cancer Res*, 2001. 61(3): p. 896-9.
16. Thibodeau, S.N., et al., Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res*, 1996. 56(21): p. 4836-40.
17. Shia, J., Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn*, 2008. 10(4): p. 293-300.

18. Zhang, L., Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing. *J Mol Diagn*, 2008. 10(4): p. 301-7.
19. Richman, S., Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol*, 2015. 47(4): p. 1189-202.
20. Plazzer, J.P., et al., The InSiGHT database: utilizing 100 years of insights into Lynch syndrome. *Fam Cancer*, 2013. 12(2): p. 175-80.
21. Palomaki, G.E., et al., EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*, 2009. 11(1): p. 42-65.
22. Graham, R.P., et al., Heterogenous MSH6 loss is a result of microsatellite instability within MSH6 and occurs in sporadic and hereditary colorectal and endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39(10): p. 1370-6.
23. Kato, A., et al., Isolated Loss of PMS2 Immunohistochemical Expression is Frequently Caused by Heterogenous MLH1 Promoter Hypermethylation in Lynch Syndrome Screening for Endometrial Cancer Patients. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(6): p. 770-6.
24. Stelloo, E., et al., Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*, 2017. 28(1): p. 96-102.
25. Watkins, J.C., et al., Unusual Mismatch Repair Immunohistochemical Patterns in Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(7): p. 909-16.
26. Baiyee, D. and B. Banner, Mismatch repair genes in renal cortical neoplasms. *Hum Pathol*, 2006. 37(2): p. 185-9.
27. Nagy, A., I. Buzogany, and G. Kovacs, Microsatellite allelotyping differentiates chromophobe renal cell carcinomas from renal oncocytomas and identifies new genetic changes. *Histopathology*, 2004. 44(6): p. 542-6.
28. Leach, F.S., et al., Mismatch repair gene mutations in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*, 2002. 1(5): p. 530-6.
29. Willers, C.P., et al., Genetic instability of 3p12-p21-specific microsatellite sequences in renal cell carcinoma. *Br J Urol*, 1996. 77(4): p. 524-9.
30. Sadler, T.W., *Langman Medikal embriyoloji*. 2011: Palme Yayıncılık.
31. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, and M.G. Torchia, *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. Ninth Edition ed. 2011: Elsevier Health Sciences. 161-170.
32. T.W.Sadler, *Langman's Medikal Embriyoloji*. 7. ed. 1996: Palme Yayıncılık. 7.
33. Arıncı Kaplan, E.A., *Anatomi*. 2.baskı ed. Vol. 1. 1997, Ankara: Güneş Kitabevi 392-400
34. Murphy WM, B.J., Farrow GM, *Normal Anatomy*. 1994 ed, ed. S.L.H. Rosai J. AFIP.
35. Yıldırım, M., *Topografik Anatomi*. 1. Baskı ed., Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 258-262.

36. (Oner G, I.G.A., Hall JE Tibbi fizyoloji. 11th ed. ed. 2007, Ankara: Nobel Tıp.
37. Karabıyık L, İ.G., Keçik Y Renal Fizyoloji ve Anestezi, Temel Anestezi. 2012, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 319-340.
38. Aytekin Y, J.L., Carneiro J, Kelley RO Temel Histoloji. 7. baskı. Vol. 19. 1993, İstanbul: Barış Kitabevi.
39. Rosai, J., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book. 2011: Elsevier Health Sciences.
40. Patoloji Dernekleri Federasyonu, Ü.Ç.G., Ürolojik Tümörlerin Patolojik Değerlendirme Standartları Ve Kılavuzları Erişim: <http://www.turkpath.org.tr/files/uropatoloji.pdf> Erişim Tarihi: 23.03.2017 20.03.2017].
41. World Health Organization GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Erişim:(<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>). Erişim Tarihi: 20.04.2017.
42. Kanser İstatistikleri(http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2017_4_subat.pdf) Erişim Tarihi: 10.02.2017.
43. Murai, M. and M. Oya, Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. *Curr Opin Urol*, 2004. 14(4): p. 229-33.
44. Pesch, B., et al., Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*, 2000. 29(6): p. 1014-24.
45. Ljungberg, B., et al., The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60(4): p. 615-21.
46. Renehan, A.G., et al., Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008. 371(9612): p. 569-78.
47. Kumar V, A.A., Fausto N, Aster JC. , Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8. ed. 2014: Elsevier Health Sciences.
48. Lee, J.E., et al., Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(6): p. 1730-9.
49. Lee, J.E., et al., Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(23): p. 1695-706.
50. Hunt, J.D., et al., Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*, 2005. 114(1): p. 101-8.
51. Hu, J., A.M. Ugnat, and G. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research, Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer*, 2005. 41(5): p. 770-8.
52. Denton, M.D., et al., Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int*, 2002. 61(6): p. 2201-9.
53. Kelsh, M.A., et al., Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2010. 21(1): p. 95-102.

54. Scott, C.S. and J. Jinot, Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health*, 2011. 8(11): p. 4238-72.
55. Cho, E., et al., Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*, 2011. 171(16): p. 1487-93.
56. Bonsib, S.M., Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol*, 2007. 20(1): p. 44-53.
57. Hoffmann, N.E., et al., Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol*, 2008. 179(2): p. 474-7.
58. Weiss, L., et al., Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1988. 114(6): p. 605-12.
59. Neumann, H.P., et al., Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol*, 1998. 160(4): p. 1248-54.
60. MacLennan Greg, C.L., Bostwick David G, *Urologic Surgical Pathology*. 3 ed. Renal Tumors. 2014: Elsevier Saunders. 74-100.
61. Steinberg's *Diagnostic Surgical Pathology*. fourth ed, ed. C.D. Mills Stacey, Greenson J, Reuter W, Stoler M. 2004: theWolters Kluwer Company. . 1960-1978.
62. de Peralta-Venturina, M., et al., Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*, 2001. 25(3): p. 275-84.
63. Luu, V.D., et al., Loss of VHL and hypoxia provokes PAX2 up-regulation in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(10): p. 3297-304.
64. Ozcan, A., et al., PAX-2 in the diagnosis of primary renal tumors: immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma marker antigen and kidney-specific cadherin. *Am J Clin Pathol*, 2009. 131(3): p. 393-404.
65. Sharma, S.G., et al., The utility of PAX-2 and renal cell carcinoma marker immunohistochemistry in distinguishing papillary renal cell carcinoma from nonrenal cell neoplasms with papillary features. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010. 18(6): p. 494-8.
66. Al-Ahmadie, H.A., et al., Carbonic anhydrase IX expression in clear cell renal cell carcinoma: an immunohistochemical study comparing 2 antibodies. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(3): p. 377-82.
67. Genega, E.M., et al., Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol*, 2010. 134(6): p. 873-9.
68. Gupta, R., et al., Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(2): p. 241-7.
69. Stillebroer, A.B., et al., Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy. *Eur Urol*, 2010. 58(1): p. 75-83.
70. Tan, P.H., et al., Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37(10): p. 1518-31.
71. Boysen, G., et al., Identification and functional characterization of pVHL-dependent cell surface proteins in renal cell carcinoma. *Neoplasia*, 2012. 14(6): p. 535-46.

72. Moch, H., et al., Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 1996. 56(1): p. 27-30.
73. Bakshi, N., et al., Expression of renal cell carcinoma antigen (RCC) in renal epithelial and nonrenal tumors: diagnostic Implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007. 15(3): p. 310-5.
74. Ingold, B., et al., Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology*, 2008. 52(6): p. 674-81.
75. Kaelin, W.G., Jr., Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(9): p. 673-82.
76. Linehan, W.M., R. Srinivasan, and L.S. Schmidt, The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*, 2010. 7(5): p. 277-85.
77. Klatte, T., et al., Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(5): p. 746-53.
78. Schraml, P., et al., CDKNA2A mutation analysis, protein expression, and deletion mapping of chromosome 9p in conventional clear-cell renal carcinomas: evidence for a second tumor suppressor gene proximal to CDKN2A. *Am J Pathol*, 2001. 158(2): p. 593-601.
79. Ricketts, C.J., et al., Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol*, 2012. 188(6): p. 2063-71.
80. Delahunt, B., et al., The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37(10): p. 1490-504.
81. Delahunt, B. and J.N. Eble, History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med*, 2005. 25(2): p. 231-46, v.
82. Delahunt, B., et al., Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35(8): p. 1134-9.
83. Moch, H., et al., Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*, 2000. 89(3): p. 604-14.
84. Amin, M.B., et al., Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(3): p. 281-91.
85. Capitanio, U., et al., A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*, 2009. 103(11): p. 1496-500.
86. Ficarra, V., et al., Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol*, 2006. 50(4): p. 786-93; discussion 793-4.
87. Gudbjartsson, T., et al., Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol*, 2005. 48(4): p. 593-600.
88. Zbar, B., et al., Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol*, 1994. 151(3): p. 561-6.

89. Hora, M., et al., Rupture of papillary renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 2004. 38(6): p. 481-4.
90. Bard, R.H., B. Lord, and F. Fromowitz, Papillary adenocarcinoma of kidney. II. Radiographic and biologic characteristics. *Urology*, 1982. 19(1): p. 16-20.
91. del Vecchio, M.T., et al., DNA ploidy pattern in papillary renal cell carcinoma. Correlation with clinicopathological parameters and survival. *Pathol Res Pract*, 1998. 194(5): p. 325-33.
92. Delahunt, B. and J.N. Eble, Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*, 1997. 10(6): p. 537-44.
93. Hes, O., et al., Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol*, 2006. 10(3): p. 133-9.
94. Strigley, J.R. and B. Delahunt, Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: p. S2-S23.
95. Blel, A., et al., [Prognostic value of morphologic subdivision of papillary renal cell carcinoma and MUC1 expression]. *Prog Urol*, 2008. 18(9): p. 575-9.
96. Delahunt, B., et al., Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*, 2001. 32(6): p. 590-5.
97. Kim, M.K. and S. Kim, Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2002. 10(4): p. 332-8.
98. Jiang, F., et al., Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol*, 1998. 153(5): p. 1467-73.
99. Kattar, M.M., et al., Clinicopathologic and interphase cytogenetic analysis of papillary (chromophilic) renal cell carcinoma. *Mod Pathol*, 1997. 10(11): p. 1143-50.
100. Antonelli, A., et al., Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. 199(2): p. 128-33.
101. Amin, M.B., et al., Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(12): p. 1822-34.
102. Beck, S.D., et al., Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(1): p. 71-7.
103. Cheville, J.C., et al., Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol*, 2012. 36(6): p. 851-6.
104. Finley, D.S., et al., The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma. *J Urol*, 2011. 186(6): p. 2168-74.
105. Przybycin, C.G., et al., Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35(7): p. 962-70.

106. Pavlovich, C.P., et al., Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Urol*, 2005. 173(5): p. 1482-6.
107. Pavlovich, C.P., et al., Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(12): p. 1542-52.
108. Srigley, J.R., et al., The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37(10): p. 1469-89.
109. Tickoo, S.K., et al., Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol*, 1999. 23(9): p. 1094-101.
110. Gerharz, C.D., et al., Ultrastructural appearance and cytoskeletal architecture of the clear, chromophilic, and chromophobe types of human renal cell carcinoma in vitro. *Am J Pathol*, 1993. 142(3): p. 851-9.
111. Delahunt, B., et al., Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(6): p. 957-60.
112. Paner, G.P., et al., A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(9): p. 1233-40.
113. Aydin, H., et al., Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(11): p. 1608-21.
114. Gobbo, S., et al., Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(8): p. 1239-45.
115. Alexiev, B.A. and C.B. Drachenberg, Clear cell papillary renal cell carcinoma: Incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: A single institution study. *Pathol Res Pract*, 2014. 210(4): p. 234-41.
116. Williamson, S.R., et al., Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol*, 2013. 26(5): p. 697-708.
117. Zhou, H., et al., Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol*, 2014. 45(1): p. 59-64.
118. Adam, J., et al., Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology*, 2011. 58(7): p. 1064-71.
119. Inoue, T., et al., Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease. *Cancer Sci*, 2012. 103(3): p. 569-76.
120. Kuroda, N., et al., Clear cell papillary renal cell carcinoma: a review. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014. 7(11): p. 7312-8.
121. Stewart, L., et al., Association of germline mutations in the fumarate hydratase gene and uterine fibroids in women with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Arch Dermatol*, 2008. 144(12): p. 1584-92.

122. Merino, M.J., et al., The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(10): p. 1578-85.
123. Argani, P., et al., PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(12): p. 1553-66.
124. Argani, P., et al., Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(8): p. 1149-60.
125. Argani, P., et al., Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(6): p. 750-61.
126. Martignoni, G., et al., Differential expression of cathepsin K in neoplasms harboring TFE3 gene fusions. *Mod Pathol*, 2011. 24(10): p. 1313-9.
127. Robson, C.J., B.M. Churchill, and W. Anderson, The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 1969. 101(3): p. 297-301.
128. Gettman, M.T., et al., Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer*, 2001. 91(2): p. 354-61.
129. Dall'Oglio, M., et al., Assessment of stage T1 (TNM 1997) for renal cell carcinoma: is recommended the subdivision in T1a and T1b? *Int Braz J Urol*, 2003. 29(2): p. 106-11; discussion 111-2.
130. Amin MB, E.S., Greene FL, *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017, New York: Springer Science+Business Media
131. Skinner, D.G., et al., Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 1971. 28(5): p. 1165-77.
132. Fuhrman, S.A., L.C. Lasky, and C. Limas, Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982. 6(7): p. 655-63.
133. Goldstein, N.S., The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer*, 1997. 80(5): p. 977-80.
134. Zhang, B.Y., et al., A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2015. 115(3): p. 405-11.
135. Leibovich, B.C., et al., Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 2003. 97(7): p. 1663-71.
136. Li, G.M., Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*, 2008. 18(1): p. 85-98.
137. L. A. Mathews, L.A., Cabarcas, Stephanie M, Hurt, Elaine, *DNA Repair of Cancer Stem Cells. DNA Repair Pathways and Mechanisms*. 2013, Netherlands: Springer Science and Business Media.
138. Kolodner, R.D. and G.T. Marsischky, Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev*, 1999. 9(1): p. 89-96.

139. Kunkel, T.A. and D.A. Erie, DNA mismatch repair. *Annu Rev Biochem*, 2005. 74: p. 681-710.
140. Modrich, P. and R. Lahue, Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem*, 1996. 65: p. 101-33.
141. Jun, S.H., T.G. Kim, and C. Ban, DNA mismatch repair system. Classical and fresh roles. *FEBS J*, 2006. 273(8): p. 1609-19.
142. Liu, B., et al., Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. *Nat Genet*, 1995. 9(1): p. 48-55.
143. Arzimanoglou, II, et al., Microsatellite instability differences between familial and sporadic ovarian cancers. *Carcinogenesis*, 1996. 17(9): p. 1799-804.
144. Weissman, S.M., et al., Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns*, 2012. 21(4): p. 484-93.
145. Bartley, A.N., et al., Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*, 2014. 138(2): p. 166-70.
146. Rubio-Del-Campo, A., et al., Implications of mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 in patients with sporadic renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2008. 102(4): p. 504-9.
147. Jasperson, K.W., et al., Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 2010. 138(6): p. 2044-58.
148. Yu, L., D. Tang, and Y. Ding, [Microsatellite instability in renal cell carcinoma and its mechanisms]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2001. 23(1): p. 11-3.
149. Thrash-Bingham, C.A., et al., Genomic alterations and instabilities in renal cell carcinomas and their relationship to tumor pathology. *Cancer Res*, 1995. 55(24): p. 6189-95.
150. Stoehr, C., et al., Mismatch repair proteins hMLH1 and hMSH2 are differently expressed in the three main subtypes of sporadic renal cell carcinoma. *Pathobiology*, 2012. 79(3): p. 162-8.
151. Pai, R.K. and R.K. Pai, A Practical Approach to the Evaluation of Gastrointestinal Tract Carcinomas for Lynch Syndrome. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(4): p. e17-34.
152. Umar, A., et al., Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(4): p. 261-8.
153. Liu, B., et al., Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nat Med*, 1995. 1(4): p. 348-52.
154. Naoki Kanomata, J.N.E., Kevin C. Halling, Microsatellite instability is uncommon in young patients with renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 1998. 101: p. 123-127.
155. Uchida, T., et al., Genomic instability of microsatellite repeats and mutations of H-, K-, and N-ras, and p53 genes in renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 1994. 54(14): p. 3682-5.

156. Shuin, T., et al., A case of chromophobe renal cell carcinoma associated with low chromosome number and microsatellite instability. *Cancer Genet Cytogenet*, 1996. 86(1): p. 69-71.
157. Steinhagen, E., et al., Patients with colorectal and renal cell carcinoma diagnoses appear to be at risk for additional malignancies. *Clin Colorectal Cancer*, 2013. 12(1): p. 23-7.
158. Deguchi, M., et al., DNA mismatch repair genes in renal cell carcinoma. *J Urol*, 2003. 169(6): p. 2365-71.