

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

BÖBREĞİN EOZİNOFİLİK SİTOPLAZMALI TÜMÖRLERİNİN
AYIRICI TANISINDA İMMÜNOHİSTOKİMYANIN TANISAL
DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Şirin KÜÇÜK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nusret AKPOLAT

ELAZİĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

.....
.....
..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Doç. Dr. Nusret AKPOLAT

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Aiteme...

TEŞEKKÜR

Her ne kadar Tıp Fakültesine isteyerek girmemişse olsam, beni mikroskopik dünyasıyla cezbeden, bilinmeyeni keşfetme ve prognoza olan üstün katkılarıyla etkileyen patoloji bilim dalı, daha öğrencilik yıllarımda dikkatimi çekmişti. Bu patoloji serüveninde bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim H. ÖZERCAN ve diğer hocalarıma, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Nusret AKPOLAT'a,

Sadece iyi günde değil zor günlerde de yanımda olan dost bildiğim asistan arkadaşlarıma, bana burada yabancılık hissettirmeyen teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Uzakta da olsalar maddi ve manevi tüm olanaklarıyla bana destek olan; annem Günay ÖZER, babam Adem ÖZER ve kardeşim Şirvan ÖZER'e,

Beni her konuda destekleyen ve yanımda olan eşim İzzet Göker KÜÇÜK'e teşekkür ederim...

Dr. Şirin KÜÇÜK
ELAZIĞ-2010

ÖZET

Böbrek neoplazmalarının büyük bir kısmını epitelyal kökenli ve malign olanlar oluşturur. Malign böbrek tümörlerinin de %85-90'ını böbrek hücreli karsinomlar (BHK) oluşturur. Onkositomlar ise primer böbrek tümörlerinin % 3,2 ile % 7'sini oluşturur. BHK'lar kötü prognoza sahiptir ve alt tipleri arasında da sağkalım açısından anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Özellikle granüler-eozinofilik sitoplazmalı böbrek tümörlerinin ayrımı önem arz etmektedir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1988-2009 yılları arasında BHK ve onkositom tanısı alan 64 nefrektomi materyali çalışmaya alındı. Bu tümörlerden 23'ü klasik BHK, 15'i papiller BHK, 13'ü kromofob BHK ve 13'ü onkositom olgusuydu. Olgular histopatolojik tipleri, nükleer dereceleri, patolojik evreleri, yaş grupları ve cinsiyetlerine göre gruplandı. Bu tümörlere, immünohistokimyasal olarak CK7, CD117, EpCAM, Vimentin, BHKb ve GST- α uygulandı. Bu belirteçlerin, BHK alt tipleri ve onkositomlar arasındaki boyanma yaygınlıkları ve bu boyanma paternlerinin tanıya olan katkısı araştırıldı.

İstatiksel olarak; BHKb, GST- α , EpCAM, CD117, CK7 ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanırken ($p<0,05$) vimentin ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Klasik BHK ile pT arasında anlamlı bir ilişki saptanırken ($p<0,05$), yaş, cinsiyet, nükleer derece ve tümör çapları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ayrıca bu dört tümör alt tipindeki altı immünohistokimyasal belirtecin sensitivite ve spesifite değerleri karşılaştırıldı. GST- α 'nın kromofob ve papiller BHK'da, vimentinin ise onkositomda %100 sensitif olduğu bulundu. Yine CK7'nin dört tümör tipinde de yüksek sensitiviteye sahip olduğu görüldü (%80-96). EpCAM'ın kromofob BHK'da sensitivitesi %100'ken, papiller BHK'daki sensitivitesini.%33,3 bulundu. BHKb'nin ise papiller BHK'daki sensitivitesinin %93,3, onkositom'daki sensitivitesinin ise %87 olduğu görüldü. CD117 ile klasik BHK ve onkositomda yüksek sensitivitede olduğu saptandı.

Sonuç olarak klasik BHK tanısında BHKb pozitifliği ve CK7 ile CD117 negatifliği, kromofob BHK tanısında, EpCAM, CK7 ve CD117 pozitifliği ile GST- α , BHKb ve vimentin negatifliği papiller BHK'da, CK7 ve BHKb pozitifliği ile CD117 ve GST- α negatifliği ve onkositom tanısında ise CD117 pozitifliği ile CK7, GST- α

ve vimentin negatifliğinin önemli olduğu görüldü. Tanı problemi olan böbrek tümörlerinde morfolojik bulgulara ek olarak belirtilen immünohistokimyasal belirteçlerin birlikte kullanılmasının doğru tanıya ulaşmada büyük katkı sağlayacağı düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: BHK, onkositom, immünohistokimya.

ABSTRACT
THE VALUE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RENAL TUMORS
WITH EOSINOPHILIC CYTOPLASM

A majority of renal neoplasms consists of those with epithelial origin and malignant neoplasms. Of the malignant renal tumours, % 85-90 are renal cell carcinomas (RCCs). On the other hand oncocytomas, form % 3.2-7 of primary renal tumours. RCCs have poor prognosis and there are significant differences between survival rates of their subtypes. In particular, differential diagnosis of renal tumours with granular-eosinophilic cytoplasm, is of critical importance.

The study was conducted on 64 nephrectomy materials diagnosed as RCC and oncocytoma at the Pathology Department of Firat University of Medicine, Department of Pathology School from 1988 to 2009. Of these tumours, 23 were classical RCC, 15 were papillary RCC, 13 were chromophobe RCC and 13 were oncocytoma. The cases were grouped according to histopathologic types, nuclear degrees, pathological stages, age groups and sexes. These tumours were immunohistochemically applied CK7, CD117, EpCAM, Vimentin, RCCm and GST- α . The staining prevalence of these markers among RCC subtypes and oncocytomas, and the diagnostic contribution of staining patterns were examined.

A statistically significant relation was found between RCCm, GST- α , EpCAM, CD117, CK7 and tumour types ($p < 0.05$), while there was no such correlation with vimentin ($p > 0.05$). A significant relation was established between RCC and pT ($p < 0.05$), but not with age, sex, nuclear degree and tumour diameters.

Additionally, sensitivity and specificity values of these six immunohistochemical markers were compared for the four tumour subtypes. It was found that GST- α was 100% sensitive in chromophobe and papillary RCC, and vimentin was 100% sensitive in oncocytoma. Similarly, CK7 was established to be highly sensitive in all four tumour types (80-96%). EpCAM had 100% sensitivity in chromophobe RCC and 33,3% sensitivity in papillary RCC. It was seen that RCC marker was 93.3% sensitive in papillary RCC and 87% sensitive in oncocytoma. It was found that CD117 was highly sensitive in classical RCC and oncocytoma.

In conclusion, it was seen that positive RCCm and negative CK7 and CD117 were important in RCC diagnosis; positive EpCAM, CK7 and CD117 and negative GST- α , RCCm and vimentin were important in the diagnosis of chromophobe RCC; positive CK7 and RCCm and negative CD117 and GST- α were diagnostic in papillary RCC and positive CD117 and negative CK7, GST- α and vimentin were diagnostic in oncocytoma. We believe that use of the stated immunohistochemical markers in addition to morphological findings in renal tumours that pose diagnostic problems shall considerably contribute to correct diagnosis.

Key Words: RCC, oncocytoma, immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTAF SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbreğin Normal Yapısı ve Gelişimi	1
1.1.1. Embriyoloji	1
1.1.2. Anatomi	6
1.1.3 Histoloji	9
1.1.4. Fizyoloji	11
1.2. Böbrek Tümörleri	14
1.2.1. Böbrek Hücreli Tümörler	16
1.2.1.1. Benign Tümörler	16
1.2.1.1.1. Papiller/Tübülopapiller adenom	16
1.2.1.1.2. Onkositom	16
1.2.1.1.3. Onkositozis	17
1.2.1.2. Malign Tümörler	18
1.2.1.2.1. Böbrek Hücreli Karsinom	18
1.2.1.2.1.1. Epidemiyoloji	18
1.2.1.2.1.2. Etyoloji	18
1.2.1.2.1.3. Prekürsör lezyonlar	19
1.2.1.2.1.4. Böbrek hücreli karsinomların derecelendirilmesi	19
1.2.1.2.1.5. Böbrek hücreli karsinomların evrelendirilmesi	20
1.2.1.2.1.6. Böbrek hücreli karsinomlardaki prognostik faktörler	22
1.2.1.2.1.7. Berrak hücreli (klasik) böbrek hücreli karsinom	28

1.2.1.2.1.8. Multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom	32
1.2.1.2.1.9. Papiller (kromofil) böbrek hücreli karsinom	32
1.2.1.2.1.10. Kromofob böbrek hücreli karsinom	37
1.2.1.2.1.11. Müsinöz tübüler spindle hücreli karsinom	40
1.2.1.2.1.12. Sınıflandırılmayan tip böbrek hücreli karsinom	41
1.2.1.2.1.13. Herediter böbrek hücreli karsinom	41
1.2.1.2.2. Toplayıcı duktus karsinomu	42
1.2.1.2.3. Birt-Hogg-Dube sendromuyla birlikte görülen böbrek tümörleri	44
1.2.1.2.4. Böbrek medüller karsinomu	45
1.2.2. Nefroblastik Lezyonlar/Tümörler	46
1.2.2.1. Miks Epitelyal Ve Stromal Tümör	46
1.2.2.2. Kistik Nefroma	47
1.2.2.3. Nefroblastom (Willms Tümör)	48
1.2.2.4. Nefrojenik Kalıntılar ve Nefroblastomatozis	49
1.2.3. Çocukluk Çağında Görülen Mezaşimal Tümörler	50
1.2.3.1. Şeffaf Hücreli Sarkom	50
1.2.3.2. Rabdoid Tümör	51
1.2.3.3. Konjenital Mezoblastik Nefroma	52
1.2.3.4. İnfantlarda Görülen Ossifiye Böbrek Hücreli Karsinom	53
1.2.3.5. Metanefrik Neoplazi (Metanefrik Adenom ve Metanefrik Adenofibrom)	53
1.2.4. Nonepitelyal Tümörler	55
1.2.4.1. Anjiomyolipom	55
1.2.4.2. Lipom	57
1.2.4.3. Liposarkom	58
1.2.4.4. Leiomyom	58
1.2.4.5. Leiomyosarkom	58
1.2.4.6. Medüller Fibrom (Renomedüller İntertisyel Hücreli Tümör)	58
1.2.5. Diğer Mezaşimal Neoplazmalar	59
1.2.5.1. Hematolojik Maligniteler	59
1.2.5.2. Jukstaglomerüler Hücreli Tümör	60

1.2.5.3. Karsinoid Tümör	61
1.2.5.4. Diğer Nöroendokrin Neoplazmalar	62
1.2.5.5. Primitif Nöroektodermal Tümör	62
1.2.6. Metastatik Tümörler	63
1.2.7. İmmünohistokimyasal Belirteçler	63
1.2.7.1. Glutasyon S-Transferaz α :	63
1.2.7.2. EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule)	64
1.2.7.3. c-KIT (CD117)	65
1.2.7.4. CK7	65
1.2.7.5. Vimentin	66
1.2.7.6. Böbrek hücreli karsinom belirteci (BHKb)	66
2. GEREÇ VE YÖNTEM	68
3. BULGULAR	70
3.1. Cinsiyet	70
3.2. Yaş	70
3.3. Tümör çapı	71
3.4. Patolojik Evre	71
3.5. Nükleer Derece	72
3.6. İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri	72
3.6.1. BHKb	72
3.6.2. CK7	73
3.6.3. CD117	75
3.6.4. EpCAM	76
3.6.5. GST- α	77
3.6.6. Vimentin	78
4. TARTIŞMA	89
5. KAYNAKLAR	97
6. ÖZGEÇMİŞ	106

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Böbrek tümörlerinin histolojik tipleri	15
Tablo 2. Böbrek hücreli karsinomlarda Furhman derecelendirme sistemi	20
Tablo 3. Böbrek tümörlerinde TNM sınıflaması	22
Tablo 4. Evreleme grupları	22
Tablo 5. Böbrek hücreli karsinom ve onkositom olgularının histopatolojik tiplere ve cinsiyetlere göre dağılımı	70
Tablo 6. Tümör tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı	71
Tablo 7. Tümör çapı ile tümör tipleri arasındaki ilişki	71
Tablo 8. pT ile tümör tipleri arasındaki ilişki	72
Tablo 9. Böbrek hücreli karsinom olgularının nükleer derecesine göre gruplandırılması	72
Tablo 10. Böbrek tümörlerindeki BHKb'nin boyanma özellikleri	73
Tablo 11. Böbrek tümörlerindeki CK7'nin boyanma özellikleri	74
Tablo 12. Böbrek tümörlerindeki CD117'nin boyanma özellikleri	75
Tablo 13. Böbrek tümörlerindeki EpCAM'ın boyanma özellikleri	77
Tablo 14. Böbrek tümörlerindeki GST- α 'nın boyanma özellikleri	78
Tablo 15. Böbrek tümörlerindeki Vimentin'nin boyanma özellikleri	79
Tablo 16. Tümör alt tiplerindeki CK7, BHKb, GST- α , vimentin, CD117 ve EpCAM'ın boyanma özellikleri	80
Tablo 17. GST- α 'nın sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	85
Tablo 18. CD117'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	85
Tablo 19. CK7'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	86
Tablo 20. EpCAM'ın sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	86
Tablo 21. BHKb'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	87
Tablo 22. Vimentin'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri	87
Tablo 23. Tümör alt tiplerindeki CK7, BHKb, GST- α , vimentin, CD117 ve EpCAM'ın sensitivite, spesifite değerleri	88

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Üç boşaltım sisteminin şematik görünümü (pronefroz, mezonefroz, metanefroz) lateral, ventral	2
Şekil 2. Mezonefrik böbreğin gelişim aşamaları	4
Şekil 3. Metanefrik böbreğin gelişim aşamaları	5
Şekil 4. Böbreğin anatomik görünümü	7
Şekil 5. Böbreğin komşulukları	8
Şekil 6. Böbreğin kanlanması	9
Şekil 7. Böbreğin histolojik görünümü	11
Şekil 8. Böbreğin fizyolojik yapısı	12
Şekil 9. Böbrekte idrar oluşumu	14
Şekil 10. Böbrek tümörlerindeki BHKb'un boyanma özellikleri	73
Şekil 11. Böbrek tümörlerindeki CK7'nin boyanma özellikleri	74
Şekil 12. Böbrek tümörlerindeki CD117'nin boyanma özellikleri	76
Şekil 13. Böbrek tümörlerindeki EpCAM'ın boyanma özellikleri	77
Şekil 14. Böbrek tümörlerindeki GST- α 'nın boyanma özellikleri	78
Şekil 15. Böbrek tümörlerindeki vimentin'nin boyanma özellikleri	79
Şekil 16. Klasik BHK'un H&E, BHKb ve EpCAM boyalı preparatları	80
Şekil 17. Klasik BHK'un vimentin, GST- α , CD117 ve CK7 boyalı preparatları	81
Şekil 18. Kromofob BHK'un H&E, BHKb ve EpCAM boyalı preparatları	81
Şekil 19. Kromofob BHK'un vimentin, GST- α , CD117 ve CK7 boyalı preparatları	82
Şekil 20. Papiller BHK'un H&E, BHKb ve EpCAM boyalı preparatları	82
Şekil 21. Papiller BHK'un vimentin, GST- α , CD117 ve CK7 boyalı preparatları	83
Şekil 22. Onkositomun H&E, BHKb ve EpCAM boyalı preparatları	83
Şekil 23. Onkositomun vimentin, GST- α , CD117 ve CK7 boyalı preparatları	84

KISALTMALAR LİSTESİ

AML	: Anjomyolipom
BHD	: Birt-Hogg-Dube
BHK	: Böbrek hücreli karsinom
BHKb	: Böbrek hücreli karsinom belirteci
BİN	: Böbrek intraepitelyal neoplazi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: Sitokeratin
EM	: Elektron mikroskopi
EMA	: Epitelyal membran antijen
EpCAM	: Epitelyal hücre adezyon molekülü
FH	: Fumarat hidratat
FND	: Furhman nükleer derece
GST-α	: Glutasyon S-transferaz alfa
H&E	: Hematoksilen & Eozin
HRPT	: Herediter papiller böbrek karsinom sendromu
IHK	: İmmünohistokimyai
KBHK	: Klasik BHK
KRBHK	: Kromofob BHK
LMWCK	: Düşük molekül ağırlıklı keratin
NPD	: Negatif prediktif değer
OD	: Otozomal dominant
PBHK	: Papiller böbrek hücreli karsinom
PNET	: Primitif nöroektodermal tümör
PPD	: Pozitif prediktif değer
Sn	: Sensitivite
Sp	: Spesifite
TDK	: Toplayıcı duktus karsinomu
USG	: Ultrasonografi
VHL	: Von Hippel- Lindau
WHO	: Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ

Böbrek hücreli karsinomlar prostat ve mesane malignitelerini takiben ürolojik maligniteler içerisinde üçüncü sıklıkta görülür. Tüm malign tümörlerin %2-3'ünü, tüm böbrek tümörlerinin ise % 90'ını oluşturur (1-3). Böbrek hücreli karsinomlar, herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte 6 ve 7. dekadlarda insidansı artar. Erkek/kadın oranı 2-2,5/1'dir (1-13).

BHK'lar kötü prognoza sahiptir. Olguların %40'ında rekürrens görülürken, %30-50'sinde ise erken tanı konmasına rağmen metastaz tespit edilmektedir (1-5,14). BHK alt tipleri arasında prognoz açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. BHK'lar 5 yıllık sağkalım açısından karşılaştırıldığında klasik BHK'un %76, papiller BHK'un %86, kromofob BHK'un %100 ve onkositomun %100 sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır (1). Benzer morfolojik görünümlere sahip ve tanı problemlerine yol açan granüler-eozinofilik sitoplazmalı, böbrek tümörlerinin ayrımı bu açıdan prognostik önem arz etmektedir. Bu tümörlerin ayırıcı tanısında sıklıkla immünohistokimyasal tekniklere başvurulur (1-3)

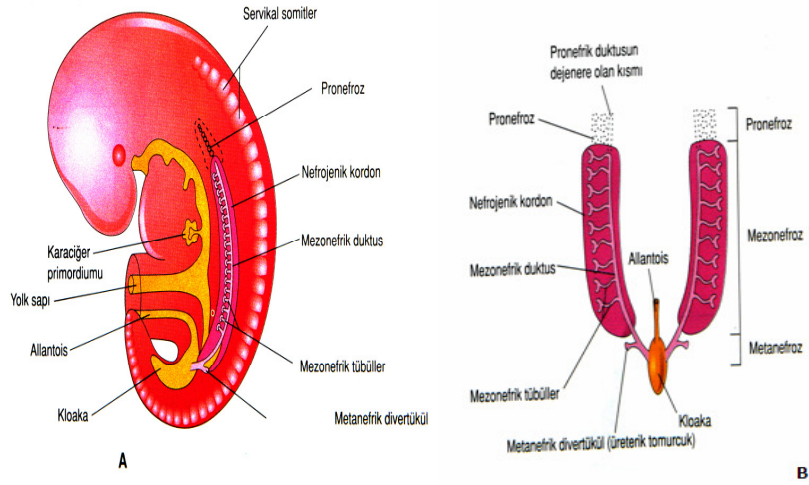
Bu çalışmada, klasik BHK, papiller BHK ve kromofob BHK'in eozinofilik-granüler sitoplazmalı varyantı ile onkositom olgularına immünohistokimyasal olarak CK7, CD117, EpCAM, vimentin, BHKb ve GST- α primer antikorları uygulandı. Bu belirteçlerin belirtilen tümörlerdeki tanısal değeri araştırıldı.

1.1. Böbreğin Normal Yapısı ve Gelişimi

1.1.1. Embriyoloji

İnsan embriyolojisinde yaşam boyunca kranialden kaudale doğru birbirinden farklı üç tip böbrek sistemi gelişmektedir. Bunlar sırasıyla pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur (1,3,15) (Şekil 1).

Pronefroz ilk oluşan, fonksiyonel olmayan insan embriyosunda, dördüncü haftanın başlangıcında ortaya çıkan primitif böbrek sistemidir (1,3,15). Embriyonun boyun bölgesinde az sayıda hücre kümesi ve kıvrılmış tübüler yapılar ile temsil edilirler (15). Pronefrik duktus, kaudal olarak uzanır ve kloaka'ya açılır. Rudimenter olan pronefrozlara ait yapılar, kısa bir süre içinde dejeneresyona uğrarlar. Ancak pronefrik duktusların çoğunluğu, belirli bir süre kalır ve daha sonra gelişen mezonefrik böbrek sisteminde bu yapılardan yararlanır (15).



*15 nolu kaynak

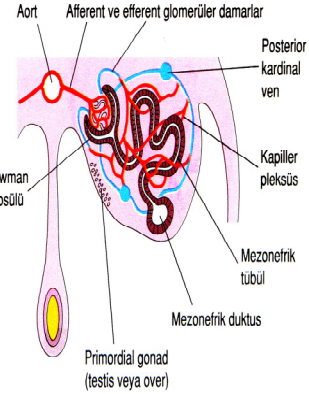
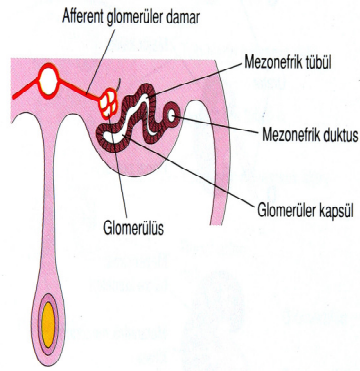
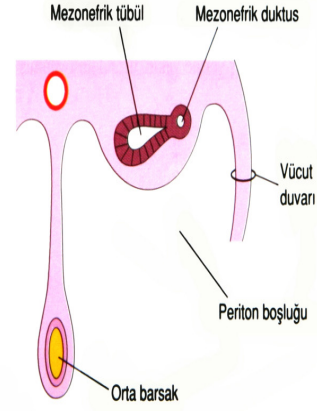
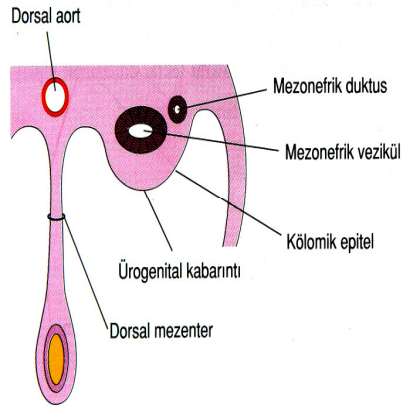
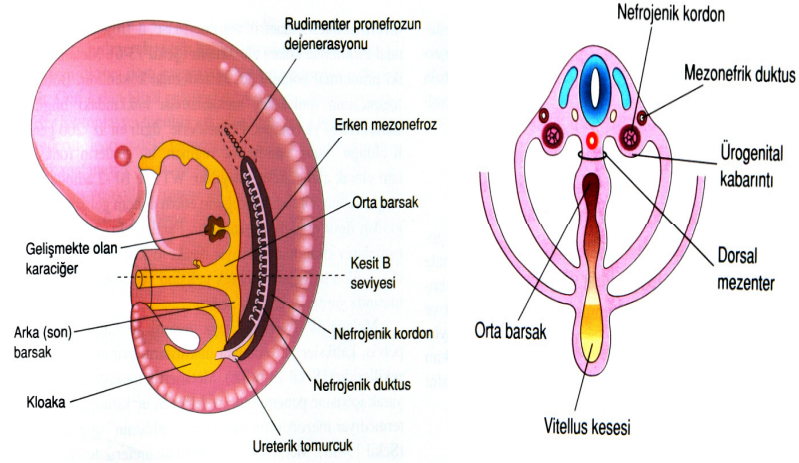
Şekil 1. Üç boşaltım sisteminin şematik görünümü (pronefroz, mezonefroz, matenefroz), **A:** lateral **B:** ventral.

Oldukça genişlemiş ve uzamış boşaltıcı organlar olan mezonefrozlar, dördüncü haftanın sonuna doğru, rudimenter yapılar olan pronefrozların kaudalinde, ortaya çıkarlar (15). Bu yapılar daha iyi gelişmiştir ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar ara böbrekler olarak, embriyoda fonksiyon görürler. Mezonefrik böbrekler glomerüller ve mezonefrik tübüllerden oluşmuşlardır. Mezonefrik tübüller, pronefrik duktustan köken alan, mezonefrik duktusa açılırlar (1,3,15). Mezonefrik duktus da kloakaya açılır. Mezonefrozlar, birinci trimesterin sonuna doğru dejenere olurlarken mezonefrik tübüller, erkeklerde testisin efferent duktullerine ve mezonefrik duktusa dönüşürler. (1,3,15). Mezonefrik duktus yetişkin erkek bireylerde önemli yapılara dönüşmektedir (15) (Şekil 2).

Metanefrozlar veya kalıcı böbrekler, beşinci haftanın başında gelişimine başlar ve yaklaşık dört hafta sonra da fonksiyonel hale gelirler (1,3,15). İdrar oluşumu fetal yaşam boyunca devam eder. Oluşan idrar amnion boşluğu içine verilir ve burada amnion sıvısı ile karışır (1,3,15). Olgun bir fetus günde birkaç yüz mililitre amnion sıvısı yutar ve bu sıvı barsaklardan emilir. Yıkım ürünleri, atılmak amacıyla, plasenta yoluyla anne kanına transfer edilir. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptirler. Bunlar metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk) ve intermediyer mezodermin metanefrik kitlesi (metanefrojenezik blastem)'dir. Metanefrik divertikül, mezonefrik duktusun, kloakaya giriş yerine yakın, dışa doğru yapmış olduğu bir

divertiküldür (15). Metanefrik mezoderm ise, nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken almaktadır. Metanefrozun her iki primordial bölümü de, mezodermal kökenlidir. Metanefrik divertikül veya ureterik tomurcuk, ureter, böbrek pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların ilkel şekilleridir. (15).Metanefrik mezoderm'e doğru uzayarak içerisine penetre olur. Genişleyen uç kısmı, üzerindeki intermediyer mezodermin metanefrik kitlesinin oluşumunu uyarır. Metanefrik divertikül veya ureterik tomurcuk arasındaki ilişkide, hücre yüzeyindeki N-bağlı oligosakkaritlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Metanefrik divertikülün sap kısmı üretere farklılaşır ve genişleyen kranial uç böbrek pelvisi oluşturur (15) (Şekil 3).

Düz toplayıcı tübüller, tekrar tekrar dallanarak toplayıcı tübüllerin bütün tiplerini meydana getirirler. İlk dört toplayıcı tübül jenerasyonları, birleşerek major kaliksleri oluştururlar. İkinci oluşan dört jenerasyon birleşir ve minör kaliksleri oluşturur (15). Geri kalan tübül nesilleri de toplayıcı tübüllerini oluşturur. Her bir toplayıcı tübülün ark oluşturulan son kısmı metanefrik mezoderm içerisindeki mezenşimal hücre kümelerini uyararak, küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar (15).

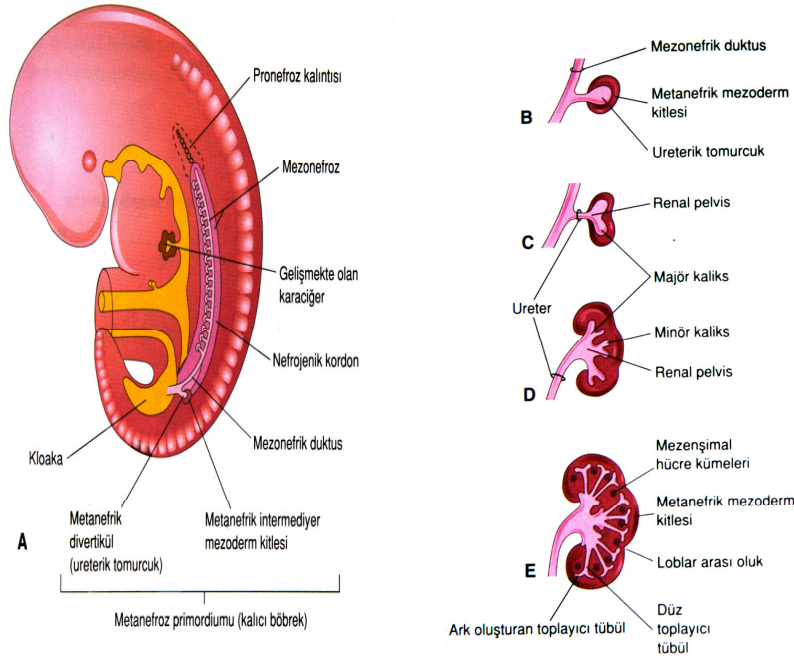


*15 nolu kaynak

Şekil 2. Mezonefrik böbreğin gelişim aşamaları

Bu veziküller uzarlar ve metanefrik tübüleri oluştururlar. Böbrek tübüleri bu şekilde gelişirken, onların proksimal uçlarında glomerüller gelişir. Böbrek cisimcik (glomerül+bowman kapsülü) ve onun proksimal kıvrıntılı tübülü, henle kulpu ve distal kıvrıntılı tübül hep beraber nefronu oluşturmaktadır (15). Her bir distal kıvrıntılı tübül, ark oluşturan bir toplayıcı tübül ile bağlantı kurar ve sonuçta tübüller birleşirler. Gebeliğin 10-18. haftaları arasında glomerüllerin sayıları yavaş yavaş artar ve 32. haftada sayıca en yüksek değere ulaşırlar (15).

Üriniferöz bir tübül (nefron+toplayıcı tübül), embriyolojik olarak iki farklı kökene sahiptir. Nefron; metanefrik mezodermden, toplayıcı tübüller; metanefrik divertikül'den köken almaktadır (15). Doku kültürü çalışmaları metanefrik divertikül dallanmasının, metanefrik mezoderm indüksiyonuna bağlı olduğunu, nefronların gelişiminin ise toplayıcı tübüllerin uyarısını gerektirdiğini göstermiştir (15).



*15 nolu kaynak

Şekil 3. Metanefrik (kalıcı böbrek) böbreğin gelişim aşamaları (A-E).

Fötal böbrekler, dıştan da görülebilen loblara ayrılmışlardır. Lobülasyon fötal periyodun sonuna doğru azalır ancak yenidoğanda bir infant da böbrek lobları hala ayırt edilmektedir (15). Yenidoğanların büyümesi sırasında, böbreklerde nefronların artması ve büyümeleri sonucu lobülasyon kaybolur. Böbreklerin loblu karakterinin

yetişkinlerde görülmesi beklenmezken bazı hayvan türlerinde olduğu gibi yetişkin insanlarda da çok nadir olarak böbrek lobları dıştan seçilebilir. Gebeliğin sonunda gelişmiş her bir böbrekte 800.000-1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. (1,3,15). Doğumdan sonra böbreklerde özellikle intertisyel doku artışı ve proksimal kıvrıntılı tübüllerin uzaması sonucu, hacim oldukça artar. Doğum zamanında, prematür yenidoğanlar hariç, nefron oluşumunun tamamlandığına inanılmaktadır (1,3,15). Böbreklerin fonksiyonel olgunlaşması doğumdan sonra gerçekleşmektedir. Glomerüler filtrasyon, fetal yaşamın 9. Haftasında başlar ve doğumdan sonra filtrasyon oranında artış görülür (1,3,15).

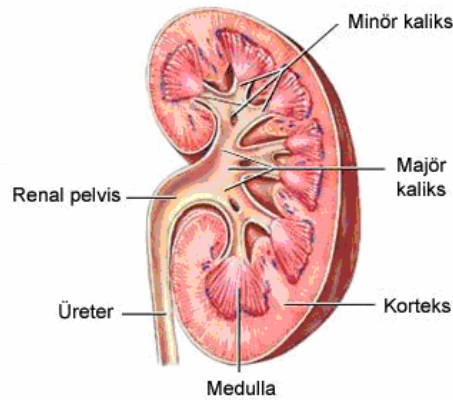
1.1.2. Anatomi

Böbrekler, kolumna vertebralisin her iki yanında, retroperitoneal konumda, karın arka duvarına yaslanmış olarak yer alırlar. Dikey eksenleri aşağı dışa doğru, yatay eksenleri yana arkaya doğrudur. Yetişkin bir insanda, böbreğin ortalama ağırlığı 130-150 gr, boyutları 12x6x3 cm'dir (1,3,16). Sağ böbrek T12-L3, sol böbrek T11-L2 düzeyinde yer alır. Her böbreğin ön ve arka iki yüzü, konveks bir dış kenarı ile konkav bir iç kenarı vardır. İç kenarda böbreğe girip çıkan yapılar için dikine bir yarık görünümünde hilum renale bulunur (16). Hilum renaleden böbreğin içine doğru sinus renalis olarak adlandırılan bir boşluk uzanır. Sol hilum renale, transplorik planda L1 düzeyinde linea mediana posteriordan 5 cm kadar dışyanda yer alır. Hilum renaledeki yapılar önden arkaya doğru v.renalis, a.renalisin 2-3 dalı, pelvis renalis, üreter, a.renalisin bir dalı şeklinde sıralanmıştır (16).

Herbir böbrek üç bağ doku örtüsüne sahiptir. Bu örtüler dıştan içe doğru faysa renalis, kapsula adiposa ve kapsula fibrosadır. Gerato fasyası en dış örtü olup, karın duvarındaki ekstraperitoneal bağ dokusunun yoğunlaşması ile oluştuğu kabul edilir (16). Yukarda ve dışyanda ön ve arka yaprakları birleştiği halde aşağıda üreterin ön ve arkasında uzanır. İç yanda ise böbrek damarlarının tunika adventisyası ile kaynaşır. Gerato fasyası dışında, böbrek arkasında daha gelişmiş olarak pararenal yağ kapsülü (korpus adiposum pararenale) bulunur. Gerato fasyası önde parietal periton ile sarılıdır (16). Kapsula adiposa (perirenal yağ kapsülü), gerato fasyası ile böbrek parankimini saran fibröz kapsül arasında yer alır. Hilum renaleden girerek sinüs renalisteki yağlı gözeli doku ile uzanır. Kapsula fibrosa (böbrek kapsülü)

böbrek parankimi ile sıkı temas halindeki, sağlam, genişleme yeteneği az, fibröz örtüdür (16).

Böbreğe frontal bir kesi yapıldığında, içten dışa doğru üç farklı bölge ayırt edilir. Bunlar pelvis renalis, medulla renalis ve korteks renalisdir. Pelvis renalis, tepesi hilum renaleden çıkmış, üreterle uzanan, gövdesi sinus renalis içine oturmuş, kas ve zardan yapılmış, huni şekilli bir bölümdür (16). Pelvis renalis proksimalde 2-3 büyük kaliksten oluşur. Küçük-büyük kaliksler, pelvis renalis ve üreteri oluştururlar. Böbrek kitlesinin yaklaşık 2/3'ünü kapsayan medulla renalis 8-18 piramidal yapı içerir. Tabanları korteks renalis, tepeleri küçük kalikslere oturan piramidal oluşumlara piramis renalis (malpighi piramidleri) denir (16). Böbrek kitlesinin 1/3'ünü kapsayan korteks renalis, çok sayıda düz ve kıvrıntılı borucuklar, kan damarları ve korpuskulum renalelelerden oluşur. Korteksin böbrek kapsülüne yakın olan bölümüne zona eksterna, malpighi pramidlerine yakın iç bölümüne zona interna denir (16). Malpighi piramidleri arasında da daha koyu renkli kortikal bir doku bulunur. Piramidleri birbirinden ayıran bu kolonlar kolumna renalis olarak adlandırılır. Her bir böbrek piramid, kendini saran korteks ve komşu kolumna renalis bölümü ile beraber lobus renalis oluşturur (16). Akciğer ve karaciğere benzer şekilde böbrek de segmental yapıya sahiptir. Böbrek segmentleri 5 tane olup şöyle adlandırılır: Segmentum superius, segmentum inferius, segmentum anterius superius, segmentum anterius inferius ve segmentum posterius (16) (Şekil 4).

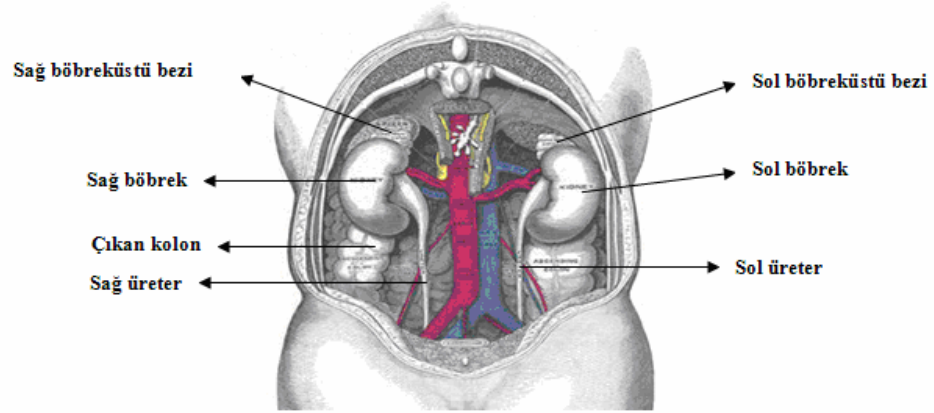


*17 nolu kaynak

Şekil 4. Böbreğin anatomik görünümü

Sağ ve sol böbreğin ön komşulukları farklı olduğu halde arka komşulukları ortaktır. Sağ böbreğin ön komşulukları yukarıdan aşağıya doğru sağ böbreküstü bezi,

karaciğer, duodenumun ikinci kısmı, sağ kolik fleksura, ince barsaklar ve içyan kenarı vena kava inferiorken sol böbreğin ön komşulukları yukarıdan aşağıya doğru sol böbreküstü bezi, mide, dalak ve ilgili damarları, pankreasın kuyruğu, sol kolik fleksura ve ince barsaklardır (16). Böbreklerin arka yüz komşulukları yine yukardan aşağıya doğru diafragma, 12. kaburga, n.subkostalis, m.psoas major, m.quadratus lumborum, m.transversus abdominis, n. İliohypogastricus ve n.ilioinguinalistir (16) (Şekil 5).

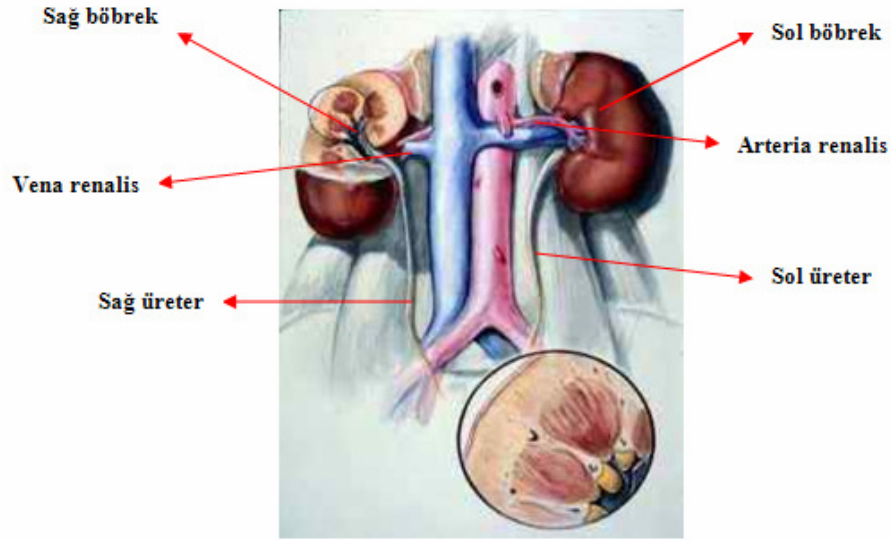


*18 nolu kaynak

Şekil 5. Böbreğin komşulukları

Böbreğin kanlanması a. renalisler tarafından sağlanır. A. renalisler a. mezenterika superiorun hemen aşağısında L2 düzeyinde aorta abdominalisin yan yüzlerinden çıkarlar (16). Herbir böbrek arteri, ilgili böbrek veninin arkasında uzanır. Sağ böbrek arteri, sol böbrek arterinden daha uzun olup v.kava inferior, v. renalis dekstra, kaput pankreatis, pars descendens duodeninin arkasından geçerek hiluma girer (16). Olguların %30'unda ilave böbrek arterleri bulunur. İlave böbrek arterler sıklıkla hiler veya polar özelliktedir. Alt polar arterler genellikle üreterin önünden geçtiklerinden kompresyon ve hidronefroza neden olabilirler (16). Herbir böbrek arteri hilum renalede, daha sonra segmental arterleri verecek olan ramus anterior ve ramus posteriora ayrılır. Ramus posterior, segmentum posteriusu r. anterior diğer 4 segmenti kanlandırır (16). Segmental arterler endarter niteliğinde olup tıkanması, ilgili segmentin nekrozu ile sonuçlanır. V. renalisler ilgili böbrekten çıkarak pelvis renalis ve a. renalisin önünden geçerek v. kava inferiora dökülürler (16). V. renalis sinistra sağdan daha uzun olup, v. testikularis sinistra, v. suprarenalis sinistra, v.

phrenika inferioru da drene eder; v. azygos sistemi ile bağlantısı vardır (16). Lenfatikleri, a. Renalisin orjinine yakın olarak yer alan nodi aortiki'e drene olur. İnnervasyonu plexus renalis (sempatikleri n. splanchnikus imus, n. splanchnikus lumbalis 1) ile sağlanır. Sempatik fonksiyon vazomotordur (16) (Şekil 6).



*19 nolu kaynak

Şekil 6. Böbreğin kanlanması

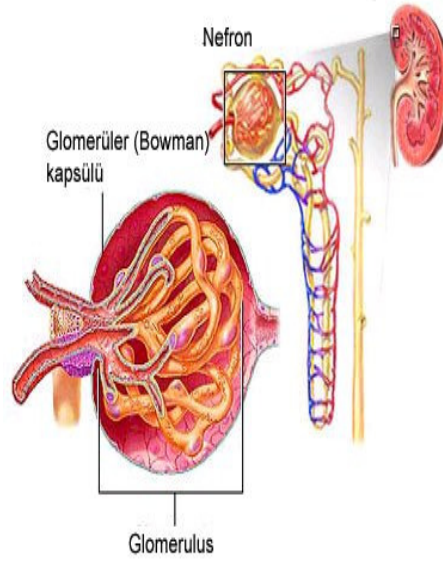
1.1.3 Histoloji

Böbreğin fonksiyonel birimi, nefrondan ve nefronun süzdüğü maddelerin boşaltıldığı toplayıcı kanaldan oluşan ürinifer tübüldür (20). Her böbrek korteksinde 1-4 milyon nefron bulunur (1,3,20). Nefron sırasıyla iki bileşene ayrılır, böbrek cisimciği ve böbrek tübülü. Böbrek cisimciği, glomerüler (bowman) kapsül adı verilen epitelyal hücrelerin bir çift tabakası ile sarılı olan ve glomerul olarak adlandırılan kapiller yumağından oluşur (1,3,20).

Kapsülün viseral yaprağı, glomerüler kapillerlerle komşu ve onu tamamen çevreleyen, ileri derecede farklılaşmış, dallanmış epitel hücreleri olan podositlerden oluşur (1,3,20). Kapsülün dış tabakası basit yassı epitel hücrelerinden oluşmuştur. (1,3,20). Böbrekte iki tip nefron vardır. Kortikal nefronlar böbreğin korteksine yerleşiktir. Jukstameduller nefronlar böbreğin korteks-medulla sınırında yer alırlar. Tüm nefronlar idrar oluşum sürecine katılırlar (20). Jukstameduller nefronlar böbrek

medulla ara dokusunda hipertonic bir çevre oluştururlar ve bu da konsantre idrar yapımı için gereklidir (20). Böbrek cisimciği her nefronun ilk parçasıdır (20). Burada, kan glomerul kapilleri boyunca süzölür ve oluşan filtrat glomeröler kapsölün visseral ve pariyetal hücre tabakaları arasında yer alan kapsöl boşluğu içine akar (1,3,20). Her böbrek cisimciği, glomerölün arteryal kan damarlarının girdiği çıktığı bir damar kutbuna sahiptir. Karşı sonlanma ise, proksimal kıvrıntılı tübölün doğduğu idrar kutbudur (1,3,20). Kanın süzölmesi glomeruler endotel tarafından gerçekleştirilir. Bu endotel deliklidir, kanda yer alan şekilli elemanlar ve plazma proteinleri dışındaki pek çok maddeye ileri derecede geçirgendir (1,3,20). Böylece kapsöl boşluğuna giren glomeröler filtrat, proteinlerin yokluğu dışında plazmaya benzerlik gösterir. (20).

Glomeröler filtrat böbrek cisimciğini terkeder ve toplayıcı tüböllere ulaşmadan önce nefronun farklı kısımları boyunca akar (20). Glomeröler kapsölden başlayarak filtrat, ilk olarak glomeröler kapsölden toplayıcı tübüle uzanan böbrek tübölüne girer. Böbrek tübölü birkaç tane farklı histolojik ve fonksiyonel bölgeye sahiptir (20). Böbrek cisimciğinden başlayan böbrek tübölü ileri derecede kıvrımlı proksimal kıvrıntılı tübüldür. Bu tüböl kortekste yerleşir (20). Küçük, düzensiz bir lümen çevresinde yerleşmiş tek sıralı granüler, eozinofilik sitoplazmalı, çok iyi gelişmiş fırçamsı kenara sahip büyük kübik hücrelerden oluşur (20). Bu tüböl, daha sonra medullaya inerek henle kulpu ile devam eder (1,3,20). Henle kulpu proksimal kıvrıntılı tübölün kalın inen kısmını, ince bir inen ve ince bir çıkan parça ve distal kıvrıntılı tübölün kalın çıkan kısmını içerir. Distal kıvrıntılı tüböl, proksimal kıvrıntılı tübülden daha kısa ve daha az kıvrıntılıdır (1,3,20). Yine proksimal tübüle kıyasla daha büyük lümene sahip, küçük ve fırçamsı kenarı bulunmayan kübik hücrelerle döşelidir (20). Glomeröler filtrat distal kıvrıntılı tübülden toplayıcı tübüle doğru akar (1,3,20). Toplayıcı tüböl nefronun bir parçası değildir. Çok sayıda toplayıcı tüböl birleşerek basit prizmatik epitelle döşeli papiller kanal olarak adlandırılan ve içeriklerini küçük kalikse boşaltan daha geniş, düz toplayıcı kanalları oluşturur. Jukstameduller nefronlarda henle kulpu uzundur, böbrek korteksinden medullanın derinlerine iner ve tekrar kıvrılarak korteks içine yükselir (1,3,20) (Şekil 7).



*21 nolu kaynak

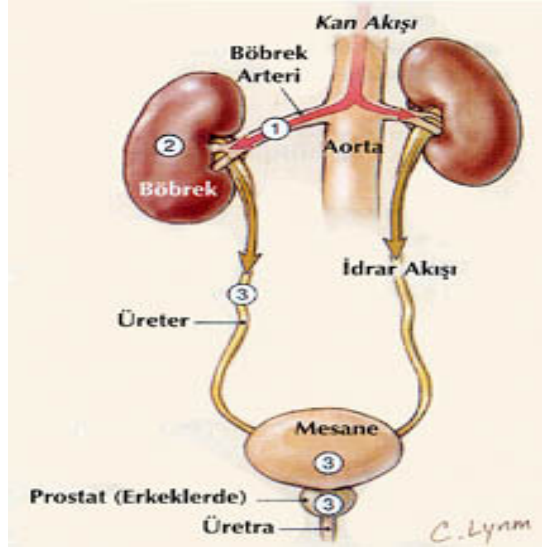
Şekil 7. Böbreğin histolojik görünümü

Böbrek cisimciği ve distal kıvrıntılı tübül komşuluğunda jukstaglomerüler aparat olarak adlandırılan özel bir hücre grubu yer alır (1,3,20). Bu aparat jukstaglomerüler hücrelerden ve makula densadan oluşmuştur. Jukstaglomerüler hücreler, glomerülü oluşturmak üzere glomerüler kapsüle girmeden hemen önceki afferent arteriyolün duvarında yerleşmiş bir grup farklılaşmış düz kas hücreleridir (1,3,20). Makula densa, jukstaglomerüler hücrelere sahip olan afferent arteriyole komşu distal kıvrıntılı tübülün değişime uğramış bir grup hücresidir. Jukstaglomerüler hücreler ve makula densa tam bir böbrek fonksiyonu için fonksiyonel olarak bütünleşmişlerdir (1,3,20).

1.1.4. Fizyoloji

Böbrekler, vücudun hemeostazını gerçekleştiren, düzenleyen yaşamsal organlardır. (1,3,20). Kan basıncını, kan dağılımını ve vücudun sıvı hacmini ayarlarlar, idrar oluştururlar ve asit-baz dengesini sürdürürler (1,3,20). Buna ek olarak böbrek hücreleri iki önemli hormon olan renin ve eritropoetini üretirler. Renin, böbrekler için uygun filtrasyon basıncını sağlayan kan basıncını ayarlar. Peritübüler kapiller ağı endotelinden salındığına inanılan eritropoetin, kırmızı kemik iliğindeki kırmızı kan hücrelerinin yapımını başlatır (1,3,20). Böbreklerde idrar oluşumunda filtrasyon (süzme), reabsorbsiyon (geri emilim) ve sekresyon

(salgılama) rol oynar (1,3,20). Böbrekler tarafından üretilen glomerüler filtratın yaklaşık olarak %99'u nefrondaki sistem içerisine geri emilir ve sadece %1'i idrar olarak atılır (20) (Şekil 8).



*22 nolu kaynak

Şekil 8. Böbreğin fizyolojik yapısı

Filtrat proksimal kıvrıntılı tübüle geldiğinde, glukoz ve aminoasitlerin tamamı ile su ve sodyum klorid iyonlarının yaklaşık olarak %75-85'i glomerüler filtrattan emilir, intertisyum ve kapillerlere verilir (20). Bu geri emilim, proksimal kıvrıntılı tübüllerin hücrelerini örten fırçamsı kenardaki mikrovilluslar yoluyla gerçekleşir (1,3,20). Buna ek olarak, proksimal kıvrıntılı tübül farklı metabolitleri, boyaları ve vücuttan glomerüler filtrata atılan penisilin gibi bazı ilaçlar salgılar (20). Üre ve ürik asit gibi bazı metabolik artıklar proksimal kıvrıntılı tübülde kalır ve idrarla birlikte vücuttan uzaklaştırılırlar (1,3,20). Henle kulpu hipertonic idrar üretimi için gereklidir. Sodyum klorid ve üre kompleksi bir zıt akım çoğaltıcı sistem ile böbrek medullasının interstisyel dokusunda yoğunlaştırılır (20). Medullada bu süreç ile üretilen ekstrasellüler sıvının hipertonicitesi, tübüllerde akmakta olan glomerüler filtrattan suyu uzaklaştırır (20). Jukstaglomerüler nefronların uzun kangalları bu ozmotik derecenin sağlanmasında yardımcıdır. Distal kıvrıntılı tübül proksimal tübülden daha kısa ve daha az kıvrıntılıdır (20). Distal kıvrıntılı tübül hücreleri sodyum iyonlarını glomerüler filtrattan intertisyum içerisine aktif olarak geri alırlar. Bu geri emilim aktivitesine hidrojen ve potasyum iyonlarının filtrat veya

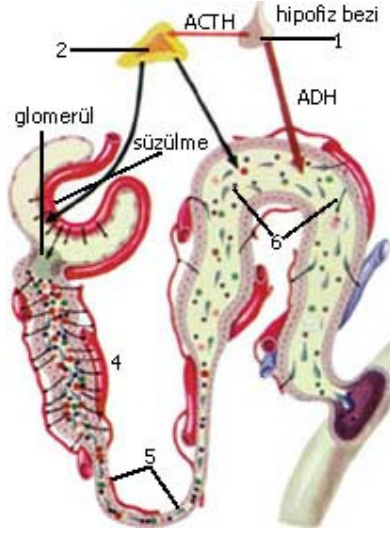
tübüler idrar içerisine atılımı da eşlik eder (20). Distal kıvrıntılı tübüldeki sodyum geri emilimi, adrenal korteksten salgılanan aldosteron ile kontrol edilir (1,3,20). Bu hormona cevap olarak distal kıvrıntılı tübül hücreleri, sodyumu filtrattan aktif olarak emerler. Distal kıvrıntılı tübüllerin bu fonksiyonları, vücut sıvılarının uygun asit-baz dengesinin sağlanması için yaşamsal bir önem taşımaktadır (1,3,20).

Jukstaglomerüler aparat normal kan basıncının sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Jukstaglomerüler hücreler afferent arteriyolün duvarındaki gerilmelere yanıt olarak sistemik kan basıncındaki değişiklikleri belirler (1,3,20). Makula densadaki hücreler büyük olasılıkla distal kıvrıntılı tübülden akan glomerüler filtratın hacmindeki ve sodyum klorür konsantrasyonundaki değişimlere yanıt verir (20). Sistemik kan basıncındaki bir azalma, jukstaglomerüler hücreleri, kan akımı içerisine renin hormonu salgılamak üzere uyarır. Renin, anjiyotensinojen plazma proteinini anjiotensin-1'e çevirir, bu da daha sonra akciğerlerin endotelial hücrelerinde bulunan bir enzim tarafından anjiotensin-2'e dönüştürülür (20).

Anjiotensin-2 aktif bir hormon ve arteriyal daralmayı sağlayarak sistemik kan basıncını artıran güçlü bir vazokonstriktördür. Ek olarak, anjiotensin-2 sürrenal korteksten aldosteron hormonunun salınmasını da stimüle eder (20). Aldosteron öncelikle böbrekte distal kıvrıntılı tübüllerin hücreleri üzerine etki ederek glomerüler filtrattan sodyum ve klorid iyonlarının bu hücrelerce geri emilimini artırır (1,3,20). Su ozmotik olarak sodyum kloridi izledikçe, dolaşım sistemindeki sıvı hacmi artar (20). Bu, sistemik kan basıncını yükseltir ve böbreklerdeki glomerüler filtrasyon oranını artırır (20). Glomerüler filtrat distal kıvrıntılı tübülden toplayıcı tübüle doğru akar ve bu tübül normal olarak suya geçirgen değildir. Ancak, normal şartlar altında antidiüretik hormon (ADH) vücutta azalan su alımına yanıt olarak hipofiz bezinin arka lobundan salınır.

Sistemdeki ADH varlığının sonucu olarak, toplayıcı tübülün epiteli suya ileri derecede geçirgen hale gelir (1,3,20). Daha sonra, toplayıcı tübüldeki glomerüler filtrat medullaya doğru akarken, artmış tübüler geçirgenlik ve hipertonic ekstraselüler sıvı tarafından oluşturulan yüksek ozmotik basıncı nedeniyle su, filtrattan çekilir (20). Ekstraselüler bölgede kalan su, kan damarları yoluyla genel dolaşıma döner ve toplayıcı tübüllerdeki glomerüler filtrat hipertonic idrar haline geçer. Dolaşımdaki ADH'nun yokluğunda, epitel suya geçirgen olmadığından, su

toplayıcı tübülü terk etmez. Sonuç olarak atılan filtrat daha fazla su içeren seyreltik idrardır (20) (Şekil 9).



*23 nolu kaynak

Şekil 9. Böbrekte idrar oluşumu; 1) Hipofiz, 2) Böbrek üstü bezi, 3) Glomerül, 4) Proksimal tübül, 5) Henle kulpu, 6) Distal tübül.

1.2. Böbrek Tümörleri

Böbrek neoplazmalarının büyük bir kısmını epitelyal kökenli ve malign olanlar oluşturur (1-5). Bu tümörlere daha önceleri, böbrekteki böbreküstü bezi kalıntılarından köken aldığı düşünülerek hipernefroma adı verilmiştir (1). 1959'da ise bu tümörlerin böbreküstü bezi kalıntılarından değil böbrek hücrelerden geliştiği öne sürülmüştür. Ancak günümüzde hala bazı araştırmacılar hipernefroma isimlendirilmesini kullanmaktadır (1).

Böbrek tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında yayınlamış olduğu bir düzenleme ile belirlenmiştir. Bu düzenlemede hücre morfolojisi ve histolojik patern esas alınmıştır. Böbrek tümörlerinin sınıflandırılması aşağıda belirtildiği gibi özetlenmiştir (1-4) (Tablo1).

Tablo1. Böbrek tümörlerinin histolojik tipleri (WHO, 2004) (1-3).

Böbrek hücreli tümörler	Metanefrik tümörler
Berrak hücreli BHK	Metanefrik adenom
Multiloküler berrak hücreli BHK	Metanefrik adenofibrom
Papiller BHK	Metanefrik stromal tümör
Kromofob BHK	
Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu	Nefroblastik tümörler
Böbrek medüller karsinom	Nefrojenik kalıntılar
Xp11 translokasyon karsinomu	Nefroblastom
Nöroblastom komponenti bulunan karsinom	Kistik papiller differansiyasyon gösteren nefroblastom
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom	
Böbrek hücreli karsinom, sınıflandırılmayan tip	Miks mezankimal ve epitelyal tümörler
Papiller adenom	Kistik nefroma
Onkositom	Miks epitelyal ve stromal tümör
	Stromal sarkom
Mezaşimal tümörler	Nöroendokrin tümörler
Çocukluk çağında görülenler	
- Berrak hücreli sarkom	Karsinoid
- Rabdoid tümör	-Nöroendokrin karsinom
- Konjenital mezoblastik nefrom	-Primitif nöroektodermal tümör
- İnfantların ossifiye böbrek tümörleri	
Erişkin yaşta görülenler	
- Leiomyosarkom (böbrek veni içeren)	
- Anjiosarkom	
-Rabdomyosarkom	Hematopoetik ve lenfoid tümörler
- Malign fibröz histiyositom	
- Hemanjioperistom	Lenfoma
- Osteosarkom	Lösemi
- Anjiomyolipom	Plazmasitom
- Epiteloid anjiomyolipom	
- Leiomyom	Germ hücreli tümörler
- Hemanjiom	
- Lenfanjiom	Teratom
- Jukstaglomerüler hücreli tümör	Koryokarsinom
- Renamedüller intertisyel hücreli tümör	
- Schwannom	
- Soliter fibröz tümör	
Metastatik tümörler	

1.2.1. Böbrek Hücreli Tümörler

1.2.1.1. Benign Tümörler

1.2.1.1.1. Papiller/Tübülopapiller adenom

Klinik sonuçlarla boyut arasında kuvvetli bir birliktelik vardır (1-3). Hem adenom hem de karsinomun tanısı derin olmayan yetersiz lezyonlarda boyuta bakılarak söylenir (1-3). Daha büyük lezyonlarda hem yapısal hemde sitolojik uyumluluk aranır (1-3). Papiller/tübülopapiller (kromofil) adenom terimi 5 mm'den küçük metastaz olasılığı düşük lezyonlar için kullanılır (1-4,24). Metastaz potansiyeli olan lezyonlar 1 cm'den büyük çapa sahip tümörlerdir (2-3). Hücreler, küçük düzenli nükleuslu, kompakt kromatin yapısına sahip, belirsiz nükleollü hücrelerdir (1-4,24). Bu lezyonlara sıklıkla psammom cisimcikler eşlik eder. Papiller adenomlarda da papiller BHK'da olduğu gibi Y kromozomu kaybı, 7 ve 17. kromozom trizomisi izlenir (1-3,24). Bu nedenle de bu lezyonun papiller BHK öncüsü olduğu düşünülmektedir. Papiller adenomlarda izlenen 12, 16 ve 20. kromozom trizomileri ise ilerleyicilik göstergesidir (1-3,24).

1.2.1.1.2. Onkositom

Onkositom ilk olarak 1942'de tanımlanan benign epitelyal bir neoplazmadır (1-3,24). Onkositomlar primer böbrek neoplazmalarının % 3,2 ile % 7'sini oluşturur (1-3,24) Ortalama görülme yaşı 70'li yaşlardır. E/K oranı 2/1'dir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Daha az oranda hematüri, yan ağrısı ve ele gelen kitle oluştururlar (1-4,25). Diğer böbrek epitelyal neoplazmaların aksine tek bir genetik anomali içermezler. Sıklıkla kromozom 1 ve Y kromozom kaybıyla giden genetik anomaliler görülür (1-4,24,26). Daha az sıklıkla kromozom [t(9;11)] ile [t(5; 11)] translokasyonu görülür. İlginç olarak bu gen mitokondriyal DNA'da kodlanır ve kromozom 11 translokasyon bölgesinde bulunur. Ailesel vakalar bildirilmekle beraber sayıca azdır (1-4,7,26).

a. Makroskopik görünüm

Onkositomlar, iyi sınırlı, kapsülsüz, tipik olarak kırmızıya çalan kahverengi ve daha az sıklıkla ten-soluk sarı renklidir (1-3). Vakaların aşağı yukarı %33'ünde santral, satellat, radyal skar görülür ve bu boyutla ilişkilidir (1-4,26). Örneğin bir seride santral skarlı tümörlerde ortalama çap 6,5 cm'iken, santral skarsız tümörlerde çap 4,6 cm'dir (1). Düşük dereceli klasik BHK (KBHK) ve kromofob BHK

(KRBHK)' de santral skar içerebilir. Vakaların % 20'sinde makroskopik hemoraji görülür ancak nekroz nadirdir. Kistler ve perinefrik adipoz dokuya yayılım nadir bulgulardandır. Multifokal tümörler vakaların % 17'sinden fazlasında görülür ve bileteralite % 4'tür (1-4,26).

b. Mikroskopik görünüm

Yapısal görünüm değişkendir ve organoid, solid, kompakt yuvalar, asinüsler, tübüler veya sıklıkla hiposellüler hiyalinize stroma içerisinde mikrokistler bulunabilir (1-4,26). Ön planda olan hücre tipi (onkosit) yuvarlak-poligonal görünümlü, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak ve düzenli nükleuslu, düzgün dağılımlı kromatin yapısına sahip, santral yerleşimli nükleuslu hücrelerdir (1-4,26). Az bir hücre popülasyonu dar, granüler sitoplazmalı, pleomorfik, yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip, hiperkromatik nükleuslu olabilir. Mikrokist yapısı görülürse, bu kistik yapıların içi kırmızı kan hücreleriyle dolabilir (1-4,26). Mitotik aktivite nadirdir, nekroz ve atipik mitotik figürler görülmez. Fokal berrak hücre değişikliği stromal hiyalinizasyon alanlarında görülebilir (1-4). Pür ya da yaygın papiller görünüm böbrekteki onkositomlarda beklenen bir bulgu değildir (1). Perinefrik adipoz dokuya tümör yayılımı vakaların %20'sinden fazlasında ve vasküler invazyon % 5 vakada görülür. Onkositomlar, benign neoplazmalardır, Furhman nükleer derecelendirme (FND) sistemi klinik olarak yararlı değildir ve kullanılmamalıdır (1-4,25,26).

1.2.1.1.3. Onkositozis

Böbrekteki onkositik tümörler nadirdir, dominant kitlenin yanısıra değişik morfolojik görünümde karşımıza çıkabilir (1). Multifokalite durumunda, benign tübüllerde arasında neoplastik onkositik infiltrasyon bulunabilir (1). Makroskopik ve mikroskopik onkositik nodüller, sıklıkla onkositomun morfolojik ve yapısal özelliklerini içerir bunun yanında kromofob veya hibrid özellikler gösterebilir (1). Onkositozis terimi morfolojik değişikliklerin tamamen bulunduğu durumlarda kullanılır. Hibrid tümörler gibi klinik davranışları iyi tanımlandığında bu tümörler KRBHK gibi düşük dereceli malign neoplazmalar gibi kabul edilir. Bu nadir lezyonların daha sonraları onkositom ve KRBHK ile ilişki olduğu öne sürülmüştür (1).

1.2.1.2. Malign Tümörler

1.2.1.2.1. Böbrek Hücreli Karsinom

1.2.1.2.1.1. Epidemiyoloji

Böbrek hücreli karsinomlar (BHK) tüm kanserlerin yaklaşık olarak %2-3'ünü oluşturur (1-3). Ülkeler arasında görülme sıklığı değişmekle birlikte Kuzey Amerika ve Japonya gibi endüstriyel-gelişmiş ülkelerde daha sık görülür (1-4). Erkek/kadın oranı 2-2,5/1'dir. BHK'lar herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte 40 yaşından sonra sıklığı artmaktadır ve en sık 6. ve 7. dekada görülür (1-13).

1.2.1.2.1.2. Etyoloji

Çevresel faktörler BHK gelişiminde önemli bir role sahiptir. Bunlardan en önemlisi sigara kullanımınıdır ve vakaların %39'unda bulunur (1-4,24,27). Hipertansiyon ve obezite sigaradan sonraki en önemli risk faktörleridir (1-4,24,27). Özellikle obezite BMI (Body maks index)'i 30'un üzerinde olan kadınları etkileyen bir risk faktörüdür (3). Diğer çevresel faktörler arasında asbest, kadmiyum, bazı organik çözücüler, fungal toksinler, östrojen terapisi, dietilstilbestrol, arsenik içerikli bileşikler (%30) daha az sıklıkla androjen tedavisi sayılabilir (1-3).

Ayrıca diüretiklerin ve fenasetin içeren analjeziklerin de böbrek pelvis kanserlerine yol açabileceği bildirilmiştir (1). Ailede böbrek kanseri hikayesi, kronik böbrek hastalığı, böbrek transplantasyon sonrası skar gelişimi, at nalı böbrek gibi konjenital hastalıkların bulunuşu, doğum kilosunu, meyve ve sebze tüketiminin az olması, aşırı alkol alımı da diğer nedenler arasındadır. (1,2,4). Sigaranın etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada polisiklik aromatik hidrokarbonların metabolizmasına girmiş N-asetil transferaz 2 genindeki polimorfizmle tanımlanan yavaş asetilatörlü vakalarda sigaranın etkisinin daha güçlü olduğu bulunmuştur (1).

Böbrek tümörleri alt tipleri, sitogenetik anomaliler ve herediter kanser sendromlarıyla birlikte dir. Herediter tümörler sıklıkla erken yaşta ve multifokal görülürler. Berrak hücreli veya klasik BHK (KBHK) otozomal dominant bir hastalık olan von Hippel-Lindau (VHL) ile birlikte dir (1-6). Bu sendromda 3p25'de lokalize VHL tümör süpresör geninin fonksiyonunda kayıp vardır. KBHK'un ayrıca kromozom 3 translokasyonu ile giden, nadir görülen bir sendromla birlikteliği bildirilmiştir (1-6).

Papiller BHK (PBHK), kromozom 7q31'de yerleşmiş, hepatosit büyüme faktörünün aktivasyonu ile karakterize herediter papiller böbrek karsinom sendromuyla (HRPK) birliktelik gösterir. Bu sendrom, otozomal dominanttır ve 1q42.1'deki lokalize fumarat hidrataz genini (FH) etkiler (6). HRPK'de görülen papiller BHK'ler daha çok tip 1 morfolojisindedir. Oysaki herediter leiomyomatozise eşlik eden papiller BHK alt tipi tip 2'dir ve daha agresif olma eğilimindedir (6). Sporadik papiller BHK'de ise trizomi 7 ve 17 ile Y kromozomunda kayıp bulunmaktadır (1-6).

Kromofob BHK (KRBHK) ve onkositom 17p11.2 nolu kromozomda lokalize, otozomal dominant, multiorgan sistem tümörleriyle giden Birt-Hogg-Dube sendromunun varlığında meydana gelir (1-6).

Anjiomyolipom, 9q34 ve 16p13 kromozomlarında lokalize, TSC1 ve TSC2 tümör süpresör genlerinde kayıpla giden, otozomal dominant bir hastalık olan tuberoklerozla birlikte (1-6).

1.2.1.2.1.3. Prekürsör lezyonlar

BHK'lar için prekürsör lezyonlar; 1) VHL hastalığında berrak hücreler ile döşeli kistler, 2) edinsel böbrek kistlerinde 2 sıradan daha kalın berrak hücre nodülleri, 3) papiller böbrek adenomu, 4) böbrek onkositozisi, 5) böbrek displazisi/karsinoma in situ'dur (24). BHK'lu ve normal böbreklerde böbrek displazileri tanımlanmış, bu lezyonlara "Böbrek İntraepitelyal Neoplazisi" (BİN) terimi önerilmiştir (24). BİN'lerin, BHK'lara morfolojik benzerlikleri, aynı lokalizasyonda yerleşmeleri, bunlardan mikroinvaziv kanser gelişiminin gösterilmesi ve benzer moleküler/sitogenetik özellikler göstermesi, bu lezyonların preneoplastik olabileceğine işaret etmektedir. BİN'lerin BHK'lara komşu alanlarda gösterilmesi ve BHK'ların multifokal olma olasılığının yüksekliği nedeni ile nefron koruyucu cerrahinin sorgulanması gerektiği de belirtilmektedir (24).

1.2.1.2.1.4. Böbrek hücreli karsinomların derecelendirilmesi

Böbrek hücreli karsinomun derecelenmesinde yıllar içerisinde çok sayıda sınıflama sistemi yapılmış ve günümüzde en yaygın kullanılan Furhman nükleer derecelendirme sistemi olmuştur (FND) (1-4,24,28). Bu derecelendirme sisteminde tümörler, 4 alt gruba ayrılır ve nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği ve

nükleol belirginliği esas alınır. 10'luk büyütmedeki nükleolün tanınması derece 2-3 tümörleri ayırt etmede kullanılır (1-4,24,28).

Araştırmacılar arasında belirgin farklılıklar bulunur. Furhman nükleer derecelendirme sisteminin papiller ve kromofob BHK'deki etkisi net değildir (1). Yapılan bir çalışmada papiller BHK ile nükleer derece ve sağ kalım arasında anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır. Benzer şekilde kromofob BHK'de belirgin nükleer düzensizlik (derece 3) görülmesine rağmen mükemmel bir sağkalım gösterir (1). Böbrek onkositomları benign tümörler olmalarından dolayı derecelendirme yapılmasına gerek yoktur (1). Buna rağmen derece, metastaz ve lokal nüks, patolojik evre ve en önemlisi yaşam süresi ile ilişkilidir (1-4,24) (Tablo 2).

Tablo 2. Böbrek hücreli karsinomlarda Fuhrman derecelendirme sistemi.

Derece	Özellikler
I	Yaklaşık 10 mikrometre çapında yuvarlak, uniform nükleuslar, nükleol seçilebilir ya da yok
II	Hafif düzensiz nükleer kontür, nükleer çap 15 mikrometre Seçilebilir nükleol
III	Belirgin düzensiz nükleer kontür, nükleer çap 20 mikrometreden büyük, büyük nükleol
IV	Derece 3'e ek olarak multilobüler, multiple ya da bizar nükleol, yoğun kaba kromatin kümelenmesi

1.2.1.2.1.5. Böbrek hücreli karsinomların evrelendirilmesi

En yaygın kullanılan sistem olan TNM evrelendirmesi, hastalığın anatomik yaygınlığına dayanır (1-4,24). Böbreğe sınırlı tümörlerde prognoz daha iyidir. 5 yıllık yaşam oranları Evre I, II, III ve IV için %91, %74, %67 ve %32'dir (24). Tümör çapı TNM evrelemede önemli bir kriter olmakla birlikte sınır değeri konusunda çelişkili sonuçlar yer almaktadır (1). TNM 1997 evrelemede, tümörler 2.5 cm ve 7 cm olarak gruplandırılmıştı. Bu sınırlar, 2002 TNM evrelemede 4 cm ve 7 cm olarak yer almış ve 4 cm altındaki tümörlere nefron koruyucu cerrahi uygulanabileceği belirtilmiştir (1).

Ancak, çap konusunda literatürde farklı boyutlar vardır ve nefron koruyucu cerrahinin 4 cm'den büyük tümörlere de uygulanabileceği belirtilmektedir (1). TNM

2002 evrelemede T3a içerisinde hem böbreküstü bezine metastaz yapan tümörler, hem de perinefrik veya böbrek sinüs yağ dokusuna invaze tümörler birlikte yer almıştır (1-3). Ancak, böbreküstü bezi metastazlı olguların, diğer T3a evresindeki olgulara göre prognozlarının daha kötü olduğu, buna karşılık T4 olgulardan farklı olmadığı bildirilmektedir (1). TNM 2002 evrelemede, 1997 evrelemesinden farklı olarak böbrek sinüs invazyonu T3a olarak yer almıştır (1-3). Böbrek sinüs ve böbrek sinüs ven invazyonunun BHK'larda ana invazyon yolu olduğu ve 1997 evrelemede T1 veya T2 olarak yer alan olguların %28'inde böbrek sinüs invazyonu olduğu ve 2002 evrelemede T3a olarak rapor edilmesi gerektiği belirtilmiştir (1). Ancak, bu grupta yer alan olguların prognozu konusunda çalışmalara gerek vardır. Bindokuzyüz altmış dokuz'da birçok klinisyen ve patoloğ tarafından benimsenen evreleme sistemi (Robson) oluşturulmuştur (1-4).

Daha sonraki yıllarda stage 1-2 tümörlerin TNM sınıflaması UICC ve AJCC tarafından yayınlanmış ve 2,5cm veya daha az çapta böbreğe sınırlı tümörlerde kullanılmıştır. Bu sınıflama 1988-1992'de modifiye edilmiş (UICC/AJCC/TNM) ve hatta 2002'de değişiklik (AJCC/TNM) yapılmış (1,4,24,29).

Bu sınıflamalardan herhangi birinin prognostik olarak spesifik tipler için değerli olabileceği öne sürülmüştür (1). Örneğin büyük boyutlu ve ekstrakapsüler yayılım gösteren onkositom veya hatta klasik BHK alanları içeren kromofob karsinomlarda aynı prognostik öneme sahip değildir (1). Böbrek onkositomların %20'sinden fazlası pT3 olmasına rağmen benign tümörlerdir. Kromofob karsinomun tümör boyutu ortalama 8-9cm'dir ve tüm böbrek kortikal neoplazmaların içinde en büyük boyuta ulaşan tümörlerdir (1). Ancak buna rağmen 5 yıllık hastaliksız sağkalım %100'dür. Bu tümörlerin sınıflandırılmasında yaygın olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır (1-4,24,30) (Tablo3-4).

Tablo3. Böbrek tümörlerinde TNM sınıflaması

Evre	Özellikler
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör görülmedi
T1	Tümör 7 cm yada daha küçük ve böbreğe sınırlı
T1a	Tümör 4 cm veya daha az çapa sahip, organa sınırlı
T1b	Tümör 4 cm'den büyük ancak 7 cm'den küçük çapa sahip, organa sınırlı
T2	Tümör 7 cm'den büyük çapa sahip, böbreğe sınırlı
T3	Tümör major ven, adrenal gland yada perinefrik dokulara invaze ancak gerato fasiası içinde
T3a	Tümör adrenal gland yada perinefrik dokulara invaze* fakat gerato fasiasını aşmamış
T3b	Tümör makroskopik olarak böbrek ven** yada vena kava'ya invaze ancak diafragmanın altında lokalize
T3c	Tümör makroskopik olarak vena kava'ya invaze ve diafragma üzerine yayılmış
T4	Tümör doğrudan gerato fasiasını aşmış
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
N1	Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz var
N2	Birden fazla bölgesel lenf noduna metastaz
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

*: Perinefrik dokular: Böbrek sinüs (peripelvik) yağ dokusu

** :Segmental demetleri içeren (kas ihtiva eden)

Tablo4. Evreleme grupları.

Evre	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Evre IV	T4	N0,N1	M0
	Herhangibir T	N2	M0
	Herhangibir T	Herhangibir N	M1

1.2.1.2.1.6. Böbrek hücreli karsinomlardaki prognostik faktörler

Böbrek hücreli karsinomlardaki prognostik faktörler Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 1997 yılında aşağıda belirtildiği gibi üç alt gruba ayrıldı (1-4,27-31)

A. Tümörle ilgili faktörler:

1. Histopatolojik bulgular

a. Evre: En önemli prognostik faktördür. TNM sistemine göre sınıflandırılmıştır. Evre 1’de 5 yıllık sağkalım %91, evre 2’de %74, evre3’de 67, evre 4’te ise %32’dur (1-4,27-31).

b. Derece: Günümüzde sıklıkla Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi kullanılır. Derece 1’de 5 yıllık sağkalım %65-75, derece 2’de %30-70, derece 3’de %20-50 ve derece 4’de %10-35’tir (1-4,27-31).

c. Histolojik alt tip: En sık görülen hitolojik alt tip berrak hücreli BHK’dır. 5 yıllık sağkalım %76’dır. Papiller BHK’nin prognozu klasik BHK’den iyi, kromofob BHK’den kötüdür. 5 yıllık sağkalım %86’dır. Kromofob BHK’nin ise prognozu BHK’ler içerisinde en iyi olandır ve 5 yıllık sağkalım %100’dür. Ender görülen (<%1) topplayıcı duktus karsinomunun ise prognozu oldukça kötüdür ve uzak metastaz sık görülür(1-4,27-31).

d. Sarkomatoid değişiklik: Daha önceleri ayrı bir varyant olarak sınıflandırılan sarkomatoid değişiklik kötü prognozla ilişkilidir ve yüksek dereceli böbrek hücreli karsinomlarda görülür(1-4,31).

e. Cerrahi sınırlar: Cerrahi sınır pozitifliği prognostik faktörler içerisinde yer almakla beraber önemi henüz bilinmemektedir ve cerrahi sınır pozitifliğinin lokal rekürrens anlamına gelmeyeceği vurgulanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliğini azaltmak için frozen eşliğinde biyopsi alınması gerektiği ve bu frozen kesitlerinin tümör yatağından alınmasıyla ilgili görüşler bulunmaktadır (24).

f. Metastaz: BHK’lerde tipik metastaz akciğer, kemik, beyin, abdominal vissera, karşı taraf böbrek, adrenal gland ve bölgesel lenf düğümlerine olur. Bunlardan en sık görülen lokalizasyon akciğerlerdir (%33), bunu kemikler (%20), karaciğer (%20) ve beyin (%10) takip eder. Kemik metastazları özellikle de pelvis bölgesindeki metastazlar oldukça kötü prognoz göstergesidir (1-4).

g. Mikrovasküler invazyon: Mikrovasküler invazyonun tümör çapı, derece ve evre ile ilişkili olduğu, T1 tümörlerde gözlenmediği saptanmıştır (24).

h. Tümör çapı: Prognozu etkileyen faktörlerin başında patolojik evre gelir. Patolojik evreyi belirleyen parametrelerin en önemlilerinden biri tümör çapıdır. Evre

1a'da tümör çapı 4 cm ve altı, evre 1b'de tümör çapı 4 cm'den büyük ancak 7cm'den küçük, evre 2'de ise çap 7 cm ve üzeridir (1-4,27-31).

2. Biyomoleküler faktörler:

a. DNA içeriği

Bir kanserde diploid yapının değişmesi, genomik instabilite bulgusudur. Bu da tümör hücrelerinin daha uzun yaşamaları ve metastaz kapasitesine erişmelerini sağlar. Parafin bloklardan akım sitometrisi ve spektrometri ile DNA miktarı ölçülebilir. Yapılan bir çok çalışmada, DNA ploidi ile derece, evre ve yaşam süresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak, sadece erken evre olgular değerlendirmeye alındığında DNA ploidi prognostik bir değer taşımamaktadır (24).

b. Nükleer morfolometri

Derecelendirme sistemleri tüm tümörler için subjektiftir ve uyumsuzluk önemli oranlardadır. Bu subjektifliği gidermek, bilgisayar programları kullanarak mümkün olabilir. Morfolometrik görüntü analizi (image analysis) nükleer alan, perimetre, çap, yuvarlaklık, düzensizlik, uzama gibi parametreleri değerlendirir ve değerlendiriciye bağlı uyumsuzlukları ortadan kaldırır. BHK'larda nükleus alanı, perimetre, majör ve minör çap ilerleme ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, stereolojik yöntemle ölçülen ortalama nükleer volümün prognostik olmadığı gözlenmiştir. Ancak, görüntü analizi ve stereolojik değerlendirmeler, rutinde kullanılamayacak kadar zaman alıcı ve pahalı yöntemlerdir (24).

c. Proliferasyon belirteçleri

-AgNOR skor: Histokimyasal gümüşleme yöntemiyle boyanarak gösterilebilen Nükleolar Organizasyon Bölgeleri ribozomal RNA'yı kodlayan kromozomal DNA bölgeleridir. AgNOR sayısı ve dağılımının proliferasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. BHK'larda AgNOR sayısının, derece ve yaşam süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

-Ki-67(MIB-1): Derece ve evreyle ilgili bir prognostik göstergedir.

-S-faz fraksiyonu: Prognostik olarak anlamlı olan ve tümör hücre proliferasyonunu gösteren S-faz fraksiyonu, DNA flow sitometrik proliferasyon analiziyle saptanır.

-PCNA(proliferating cell nuclear antigene): Ki-67(MIB-1)'de olduğu gibi bu da derece ve evreyle ilgili prognostik bir göstergedir.

d. Mitotik indeks

Tümörün proliferasyonu hakkında bilgi verebilir. BHK'larda mitotik indeks düşüktür. Ancak yapılan çalışmalarda özellikle KBHK'larda prognostik önemi gösterilmiştir. Derece 1 BHK'larda mitoz görülmezken, agresif türlerde ve yüksek dereceli tümörlerde oldukça sık izlenmektedir (24).

e. Anjiogenez

Çoğu kanserlerde, anjiogenez önemli bir prognostik parametredir. Ancak, BHK'lar papiller ürotelyal kanserler gibi morfolojik olarak diğer kanserlerden farklıdır. Diğer kanserlerde önemli miktarda stromal komponent varken, BHK ve papiller ürotelyal kanserler parankimden zengindir ve BHK'larda sinüzoidal vasküler yapı hakimdir. Stromal cevap veya dezmozoplazi izlenmez. Bu nedenle, BHK'larda anjiogenezin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmaktadır. Anjiogenezin değerlendirmek için birim alana düşen damar sayısının sayılması yerine, stereolojik yöntem ile saptanan ortalama damar yoğunluğu (mean vasküler dansite), sınırlı sayıda olguda herhangi bir prognostik bilgi vermemiştir. Buna karşılık, radyolojik görüntüleme saptanan damar yoğunluğu, tümördeki damar yoğunluğu ile korelasyon göstermektedir. Geniş serilerde ve uygun yöntemler ile anjiogenezin BHK'larda prognostik değeri gösterilebilirse, radyolojik görüntüleme ile agresif tümörlerin ameliyat öncesi belirlenebilmesi mümkün olacaktır. Anjiogenezin damar sayısı ile belirlenmesi dışında, BHK'larda anjiogenez ile ilişkili mediatörlerde araştırılmıştır. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve CD44H ekspresyonunun, BHK'larda bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, VEGF ekspresyonu tümör çapı, evre ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuş, ekspresyonun türler arasında farklılık göstermediği saptanmış ancak, bağımsız prognostik bir faktör olmadığı gözlenmiştir (24).

f. Apoptoz belirteçleri

-p53: p53 gen ürünü, hücre siklusunun G1 fazında bloke olmasına neden olarak DNA tamiri veya apoptozisin gerçekleşmesine zaman sağlamış olur. Çoğu kanserde p53 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkili iken, BHK'da prognoz ile veya evre, derece, tümör çapı ve histolojik tür ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak küçük bir seriyle yapılan bir çalışmada p53 gen mutasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (24).

-BCL-2: Apoptozisin inhibisyonunda görevli bcl-2 onkogeninin ekspresyonunda artış, tümör hücresinin ömrünün uzamasını sağlar ve proliferasyondan sorumludur. BHK'da bcl-2 ekspresyonu ile derece veya prognoz arasında ilişki bulunamamıştır (24).

-P21: Ras onkogeninin bir ürünü olan p21 onkoproteini de hücre siklusunun kontrolünde görevlidir. Normalde, böbrek tübülüslerinde yüksek oranda bulunur. Çalışmaların bir kısmında p21'in, BHK'larda önemli olmadığı gözlenmiştir Siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür ve serum seviyeleri kliniğe bağlı olarak değiştiğinden BHK'lar için potansiyel bir tümör belirteçidir (24).

g. Diğer faktörler

-Metallothionein: Hücre içi metal metabolizmasında görev alan metallothioneinin ekspresyonu, BHK'larda derece ile ilişkili bulunmuştur. Agresif tümörlerde daha fazla eksprese edilen metallothioneinin, prognostik bilgi verdiği ancak bağımsız bir parametre olmadığı saptanmıştır (24).

-Isı Şok Proteinleri (HSP): Fizyolojik ve patolojik streslerde indüklenen, apoptoz ve immün cevabın düzenlenmesinde ve ilaç direncinde görev alan proteinlerdir. Enfeksiyon, enflamasyon, iskemi, doku hasarı ve neoplastik transformasyonda görev almaktadırlar. BHK'lerde, çevre normal böbrek dokusuna göre daha fazla eksprese edildiği gözlenmiştir. İleri evre olgularda ekspresyonun azaldığı ancak prognostik değerinin olmadığı saptanmıştır (24).

-COX-2: Yine enflamasyon ile ilişkili bir enzim olan COX-2 ekspresyonu da, BHK'larda normal böbrek dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur. COX-2 ekspresyonunun tümör çapı, evre ve derece ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Prognozla ilişkisi gösterilemeyen COX-2 ekspresyonu, BHK'ların gelişiminde enflamasyonun ilişkisini akla getirmektedir. BHK'larda olduğu gibi, böbrek karsinoma insitularında da daha fazla eksprese edildiğinin gösterilmesi BHK gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (24).

—Karbonik Anhidraz IX (CA IX): G250 veya MN olarak da isimlendirilir ve tümör hücrelerindeki hipoksi esnasında hücre pH'nin düzenlenmesinde görev alır. CA IX, BHK'larda normal dokuya göre daha fazla eksprese edilmektedir ve bu ekspresyon daha iyi prognozun göstergesidir. Ekspresyonu yüksek olan olguların, interleukin-2 tedavisine de daha iyi cevap verdiği gözlenmiştir. Bu bulgular, CA IX

ekspresyonu düşük olan papiller ve kromofob BHK olgularının interleukin-2 tedavisine cevaplarının zayıf olmasını da açıklamaktadır. CA IX, normal böbrekte eksprese edilmemektedir. Tümörlerde CA IX ekspresyonu, HIF-1 α aracılığıyla hipoksi tarafından yönetilmektedir. VHL tümör supresor geninde fonksiyon kaybı da HIF-1 α artışına ve CA IX ekspresyonuna neden olmaktadır. Hipoksi aracılı bu yolda VEGF, PTEN gibi moleküler proteinler de görev almaktadır. CA IX ve VHL'nin hipoksi aracılı yoldaki ilişkisi nedeni ile CA IX ekspresyonu daha da önem kazanmaktadır. Berrak hücreli BHK'un değerlendirildiği bir çalışmada CA IX ekspresyonu, olguların %94'ünde saptanmış, zayıf boyanmanın kötü prognostik gösterge olduğu gözlenmiştir. CA IX ve Ki-67 ile yapılan bir başka çalışmada, her iki moleküler belirleyici kullanılarak olgular 3 farklı prognostik gruba ayrılabilmiş, hem CA IX, hem de Ki-67 ekspresyonu bağımsız prognostik bilgi sağlamıştır (20).

—Vimentin: Bir intermedier filaman proteindir ve ekspresyonunun BHK'larda bağımsız prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir (24).

-EpCAM: Bir transmembran hücre yüzey epitelyal proteindir. Kromofob ve toplayıcı duktus böbrek hücreli kanserlerde, EpCAM ekspresyonunun iyi bir prognostik gösterge olduğu gözlenmiştir. Ancak, berrak hücreli BHK'larda eksprese edilmemesi, kullanımını kısıtlamaktadır (24).

—CA9, CA12 ve PTEN: Hipoksi yolunun kritik elemanlarıdır ve tümörlerin oksijenden fakir ortama uyumunu sağlarlar. CA9 ve CA12 overekspresyonu, VHL mutasyonunun doğrudan bir sonucudur ve berrak hücreli BHK'ların çoğunda gözlenmiştir ve CA9 ekspresyonunda azalma kötü prognostik göstergedir. PTEN ise hücre göçü, proliferasyonu ve apoptozda görevli bir fosfatazdır. BHK'da ender gözlenir ama PTEN delesyonu varsa kötü prognostik göstergedir (24).

B. Hastayla İlişkili Faktörler

a. Semptomlar: Belirgin kilo kaybı, kötü performans hali, anemi kötü prognostik göstergelerdir (24).

b. Laboratuvar bulguları: Hiperkalsemi, serum alkelen fosfataz , ferritin, BHK, sedimentasyon, CRP, trombositoz, LDH, haptoglobin ve α_1 -antitripsin yüksekliği de kötü prognostik göstergelerdir (24).

c. Genetik hastalıklar/Prekürsör lezyonlar:

-VHL: Hastalığında berrak hücreler ile dōşeli kistlerin varlığı

- Edinsel böbrek kistlerinde 2 sıradan daha kalın berrak hücre nodülleri
- Papiller böbrek adenomu
- Böbrek onkositozisi
- Böbrek displazisi/karsinoma insitu

C. Tedaviyle İlişkili Faktörler

Yeterli tedavi edilmiş BHK vakalarında sağ kalımın arttığı bildirilmiştir.

Prognostik faktörleri belirlemek BHK'ların tedavilerini saptamada önemlidir.

Böbreğe sınırlı böbrek hücreli karsinomda standart tedavi böbrekle beraber çevre yağ dokusu, adrenal gland ve bölgesel lenf düğümlerini içeren radikal nefrektomiyken lokal relaps ve metastazı bulunan olgularda klasik tedaviye adjuvan tedavi de eklenir (1-4,24,29).

1.2.1.2.1.7. Berrak hücreli (klasik) böbrek hücreli karsinom

Berrak hücreli BHK, böbrek hücreli karsinomların %60'ını oluşturur ve böbrek hücreli karsinom içerisinde en sık görülendir (1-4,6,19,20,26). Buna rağmen klinikleri ve patolojik görünüşleri henüz iyi aydınlatılamamıştır (1). Yapılan tüm çalışmalar daha önce 1995'te yapılmış olan sınıflamada aksaklıklar olduğunu göstermiştir (1). Buna en iyi örnek granüler ve sarkomatoid karsinom gibi tiplerdir. (1-3,20). Aslında bunlar birçok tümörde görülen morfolojik varyantlardır. Granüler tümörler tanımı ile berrak hücreli BHK, kromofob BHK ve hatta onkositom kastedilmektedir (1-3,24).

Sarkomatoid görünüm berrak hücreli BHK, kromofob BHK, papiller BHK ve toplayıcı kanal karsinomunda görülebilir (1). Bu adlandırılmalarda önemli olan eski kullanımıyla tümörleri granüler hücreli karsinom olarak sınıflandırmamaktır. Çünkü benign ve malign birçok tümör bu başlık altında yer alır (1-3).

Berrak hücreli BHK'da 3p kromozomunun kısa kolunda kayıp ve VHL geninde mutasyon saptanmıştır (1-4,6,25,27). Aynı zamanda bu lokalizasyonda somatik mutasyon ve hipermetilasyon (%75-80) bulunmuştur. Bunların sıklıkla sporadik, tek taraflı ve tek odaklı tümörler olduğu saptanmıştır (1-4,6,24,25,27).

a. Klinik bulgular

Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (2 /1,7). Yaş dağılımı 34 ile 90 arasında değişmekle birlikte en sık 60-64 yaşında görülür (1-4,24,25,27). Ancak çocuklarda ve genç erişkinlerde de görülebildiğine dair yayınlar vardır. Herediter

formları ise daha erken yaşlarda görülme eğilimindedir (4 ile 5. dekad) (1-3). Sporadik vakalarda her iki böbrek eşit miktarda etkilenir ve sıklıkla soliterdir. Bilateralite vakaların yalnızca %3,2'sinde saptanır. (1-4,27). Mutifokalite, neoplastik berrak epitelyal hücrelerin toplamı ve boyutu ne olursa olsun vakaların %11'ini oluşturur. Hereditör tümörler daha çok bileteral ve multifokal görülürler (1-4).

En sık rastlanan bulgular hematüri (%50-60), abdominal ağrı (%40) ve palpable kitledir (%30-40). (1-4,25,27). Ancak bu üç semptomun birlikte görülme oranı %10'dan azdır (1). Diğer semptomlar oldukça nonspesifiktir ve gece terlemesi, ateş, genel kırgınlık, hipoalbuminemi, anemi, hepatik disfonksiyon, trombositoz, eritrositoz ve kilo kaybıdır. %50'den fazla vakada görüntüleme yöntemleriyle tesadüfi olarak böbrekte kitle saptandıktan sonra tanı konur (1-4,25,27).

b. Makroskopik görünüm

Klasik vakalar, bol sitoplazmik lipid birikimine bağlı altın sarısı- açık turuncu renkli, psödokapsül veya kapsül bulunan iyi sınırlı solid kitle lezyonu oluştururlar ve sıklıkla kırmızımsı hemorajik nitelikte alanlar içerirler (1-4,25,27). Yüksek dereceli tümörler düşük lipid ve glikojen içerirler ve farklı makroskopik görünlere sahiptirler. Sarkomatoid görünümlü berrak hücreli BHK'larda tipik altın sarısı görünümle birlikte ten-beyaz renkli alanlar görülür. (1-4,27). Bazı büyük boyutlu düşük nükleer dereceye sahip tümörlerde ise intratümöral hiyalinizasyon alanları izlenir (1). Tümör kitlesinin boyutu 0,3-30 cm arasında değişir ve ortalama 8 cm çapa sahiptir. (1-4,25,27). Aşağı yukarı %12 vakada belirgin kistik dejenerasyon ve böbrek ven invazyonu saptanır. Vakaların %50'den fazlasında ekstrarenal yayılım saptanır (pT3 veya daha ileri evre). Yine vakaların %2-7'sinde mutifokalite ve bilateralite görülür (1-4,25,27).

c. Mikroskopik görünüm

Vakaların % 50'den fazlasında hem solid hem de asiner patern görülür. Tümör hücreleri ince vaskülarize fibröz septumlarla ayrılmış solid-asiner yapılarla karakterizedir. Bazı vakalarda asiner yapı daha az belirgindir. (1-4,25,27). Bir kısım vakada tümör miks bir büyüme paterni gösterir. Bu paternler içerisinde kistik, alveoler (nested), papiller/psödopapiller ve tübüler (asiner) paternler bulunur. (1-4,27). Bunun yanında yüksek nükleer dereceye sahip tümörlerde rhabdoid (%3-5) ve sarkomatoid (%5-25) diferansiyasyon görülür. (1-3,27). Tümörde kapiller vasküler

yapılar belirgindir (1-4,27). Asiner büyüme paterni özellikle düşük dereceli lezyonlarda bulunurken, yüksek dereceli alanlarda daha çok solid, psödopapiller veya sarkomatoid görünüm izlenir (1-3). Psödopapiller büyüme paterni gösteren tümörler papiller BHK'da görülen tipik gerçek papiller yapılarla karıştırılmamalıdır çünkü psödopapiller yapılarda gerçek bir fibrovasküler kor yoktur (1-4,27). Solid ve asiner büyüme alanlarında sıklıkla dejeneratif değişiklikler görülür. Vakaların %75'den fazlasında fokal fibrozis ve hiyalinizasyon gibi dejeneratif değişiklikler bulunur, bununla birlikte gerçek bir desmoplazi minimal veya yoktur (1-3). Coğrafi nekroz ve fokal hemoraji sık görülen histolojik bulgulardır (1-3). Bu tümörler lenfositlerin belirgin olduğu inflamatuvar infiltrasyon içerebilir. Kalsifikasyon (%10'dan az) ve osseoz metaplazi (%4) nadir bulgulardandır (1-3).

Birçok vakada tümör hücreleri hem poligonal hemde kuboidal şekillidir. Hücrelerin şekli yüksek dereceli lezyonlarda çeşitlilik gösterir (1-3,27). FNG 4 vakalarda bizar, pleomorfik hücreler bazı kromofob hücreli tümörleri ve anjiomyolipomda görülen dev hücreleri taklit eder (1). Sarkomatoid alanlardaki işçi hücreler yüksek dereceli tümörlerin bir kanıtıdır (1). Tümörlerin büyük kısmı berrak veya granüler-eozinofilik sitoplazmalı (özellikle bu tip hyalen globül içerir) miks tip sitoplazmik görünüm gösterir (1-3,27). Yine sitoplazmik görünüm tümör derecesiyle korelasyon gösterebilir. Derece1 tümörlerde değişen derecelerde berrak sitoplazma görülürken, yüksek dereceli tümörlerin sitoplazmaları daha çok eozinofilik ve granülerdir (1-3,27). Bazı derece 3 ve 4 vakalarda berrak sitoplazmaya rastlanmayabilir (1). Mitotik aktiviteye bu tümörlerde az rastlanır. (1-3). Çok az vakada 10BBA'da 5'den fazla mitoz izlenir (1). Tümörlerin büyük kısmında kapsül yoktur. Bununla birlikte %10-15 oranında parsiyel veya tüm yüzeyi saran fibröz psödokapsül bulunur (1-3,27). Renal ven invazyonlu vakaların çoğunda perinefrik yağ dokusuna ve bölgesel lenf düğümlerine yayılım son 15 yıl boyunca gelişen erken tanıma metodlarıyla dramatik olarak azalmıştır (1).

d. Ayırıcı tanı

Yeterli örnekleme ve berrak hücreli BHK'de morfolojik farklılıkların iyi anlaşılması sınıflamada sıkıntı yaşanmasını engeller. Bazı tümörlerde papiller ve kromofob BHK ile karışıklıklar yaşanabilir ancak berrak hücreli alanların bulunuşuyla bu sorun giderilebilir (1). Yine papiller büyüme paternli berrak hücreli

BHK vakalarının birçoğunda büyüme paterni psödopapiller büyüme paterninden dolayı karışır (1-3,27). Histiyositler de gerçek papiller yapılarda olduğu gibi papiller sapta fibrovasküler korda lokalize değildir. (1). İntrasellüler hemosiderin depositleri yoktur. (1). Yine papiller BHK'da CK7 salınımı mevcutken, berrak hücreli BHK'da CK7 yoktur (1). Ancak bu belirteçlerin özellikle sorunlu vakalarda yardımı kısıtlıdır. Çünkü CK7 salınımı farklı tümörlerde pozitifdir (1). Kromofob BHK'da karakteristik nükleer ve sitoplazmik boyanma olmasına rağmen bu görünüm nadiren berrak hücreli BHK'da da fokal olarak görülebilir (1). Kromofob BHK'da spesifik belirteç Hale'sin koloidal demirdir ve bu belirteçle difüz sitoplazmik pozitiflik görülür. Bununla birlikte bu boyayı yapmak oldukça güçtür. (1-3,27). Elektron mikroskopik görüntü daha güvenilir olmasına rağmen her vakada işe yaramaz (1). Sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalardan sınıflamadaki problemleri çözümlenmede yararlanılır.

Anjiomyolipomun (AML) epiteloïd varyantlarına yanlışlıkla berrak hücreli BHK tanısı konabilir ve bunlar yüksek nükleer dereceye sahiptirler (1). Asıl problem yaratan bazı berrak hücreli BHK vakalarının morfolojik olarak AML'dan ayrılmayacak kadar benzer özellikler içermesidir (1-3). Morfolojik görünüm, İHK, elektron mikroskopik görünüm ve hatta sitogenetik özellikler doğru tanı vermede yardımcıdır (1-3,27). Berrak hücreli BHK'da EMA gibi CAM 5,2'de de immünreaktivite saptanırken AML'da immünreaktivite saptanmaz (1-3). Son zamanlarda bu belirteçlere ek olarak HMB-45 ve düz kas aktini de eklenir. Bazı berrak hücreli BHK'lar o kadar kötü diferansiyasyon gösterirler ki ayırıcı tanıya metastatik tümörler bile girer. Hastaların kliniğini dikkatli değerlendirmek tanıya yardımcı olur. Bir diğer karışabilecek tümör, özellikle üst kutup yerleşimli adrenokortikal karsinomlardır. Adrenokortikal tümörler EMA negatiftir ve nadiren CK'lerle boyanır. Adrenokortikal karsinomlarda inhibin ve A-103 (Mart-1) pozitifdir ancak böbrek karsinomlarında negatiftir (1).

Sonuç olarak klasik (berrak hücreli) BHK'lar böbrek kortikal karsinomlarının en sık görülen tipidir. Tümörler genellikle erken evrelerde saptanır ve efektif sistemik tedavisi cerrahidir (1-4).

1.2.1.2.1.8. Multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom

Multiloküler kistik BHK nadir görülen böbrek karsinomlarıdır. (1-4). Yetişkinlerde tariflenen ortalama yaş 51'dir. Erkeklerde kadınlara kıyasla 3 kat daha sık görülür (1-3). Vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle elimizde yeterli veri yoktur. Ancak şimdiye kadar bildirilen hiçbir vakada rekürrens ve metastaz saptanmamıştır (1-4).

a. Makroskopik görünüm

İyi sınırlı, fibröz psödokapsüllü, değişken boyutlara sahip içerisinde seröz veya hemorajik sıvı bulunan kitle lezyonu oluşturur (1-3). Çapları 2,5 cm ile 13 cm arasında değişir. Kistler ince fibröz septumlarla döşelidir (1-3). Solid olmayan veya tümörün ekspansil kitlesi bulunabilir (1-4). Vakaların %20'den fazlasında septumlarda kalsifikasyon ve nadiren osseöz metaplazi görülebilir (1-4).

b. Mikroskopik görünüm

Neoplastik epitelyal hücreler çok sıralı veya tek sıralı hücrelerle döşeli ince fibröz septumlara sahiptir (1-4). Bununla beraber epitelyal döşeli alanlar bulunmayabilir (1). Köpüksü makrofajlar kist duvarını döşeyebilir (1). Arasına tümör hücreleri kist lümenine doğru papiller kümelenme oluşturabilir (1-3). Tümör hücreleri berrak sitoplazmalı ve FNG 1 veya 2 düzeyinde nükleer dereceye sahiptir (1-4). Yine tümör hücrelerinin küçük adaları fibröz septumların içinde veya psödokapsüle bitişik bulunabilir. Ayırıcı tanıda tümörün ekspansil olması veya solid alanlarının olmaması multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom lehine bulgulardır. (1-4,27). Epitelyal dizilimin anlaşılmadığı durumlarda IHK'sal olarak EMA ve LMWCK'den yararlanır. (1).

Ayırıcı tanıda kistik nefroma ve böbreğin benign multiloküler kisti yer alır (1-3). Sonuç olarak epitelyal dizilim ve fibröz kist duvarı doğru tanı koymak için yol göstericidir. (1). Kistik nefroma, sıklıkla berrak sitoplazma içeren, tek sıralı yassı veya hobnail epitelle döşelidir. Fibröz stroma daha selülerdir ve over stromasına benzer. Septumlar böbrek tübüllerini anımsatan, minimal atipi içeren epitelle döşeli küçük tübüller içerir (1-3).

1.2.1.2.1.9. Papiller (kromofil) böbrek hücreli karsinom

Papiller BHK böbrek hücreli karsinomların % 10'unu oluşturur. Daha önceleri bu tümörler için kromofil BHK tabiri kullanılırdı (1-4,24,32). Ancak

sonraları bu terim yerine papiller BHK kullanılması önerilmiştir. Papiller BHK tanımı hem daha çok kabul görmüş hemde tümörün büyük kısmının büyüme paternini yansıtmaktadır (1). Sitogenetik ve moleküler çalışmalar diğer böbrek epitelyal tümörlerinden papiller BHK'ı ayırt etmede kullanılır. Sporadik papiller BHK vakalarının büyük bir kısmı trizomi 7 ve 17 gibi kromozom Y'nin kaybıyla karakterize lezyonlar oluşturur (1-4,24,32). Bazı araştırmacılar trizomi 7/17'nin benign lezyonlarla birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir (1). Ancak bu tümörlere diğer genetik anormallikler de eklenince agresif davranış gösterdiği bulunmuş. Yine t(X;1) (p11;q21) tranlokasyonunun papiller BHK'nin subgruplarında bulunduğu ileri sürülmüştür (1). Bu translokasyon kromozom X'te yerleşen TFE3 geninin füzyonu sonucunda oluşur. Genin tümörögenizisteki mitotik kontrol merkezini inhibe ettiği ve tümörögeniziste rol oynadığı ileri sürülmüştür (1). İlginç olarak Xp11.2'deki TFE3 geninin genç insanlarda görülen böbrek tümörleri gruplarındaki 17q25 kromozomundaki ASPL genindeki translokasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Bu translokasyon alveolar yumuşak doku sarkomunda da görülür (1). Sporadik vakaların %10'unda, ailesel vakaların ise çoğunda c-MET geninde mutasyon saptanmıştır (1-4).

Papiller BHK klinik ve sitogenetik görünümüyle kolaylıkla ayırt edilirken histomorfolojik yapı henüz iyi aydınlatılamamıştır (1). Bu yüzden özellikle papiller ve psödopapiller histoloji gösteren böbrek hücreli karsinomun sınıflandırılmasında zorluk çekilir. Gerçek papiller yapılar neoplastik epitelyal hücrelerle dōşeli fibrovasküler korlar içerir (1-4,24,25,33).

a. Klinik bulgular

Papiller BHK, böbrek hücreli karsinomlar içerisinde ikinci sıklıkta görülen tümördür ve primer epitelyal böbrek neoplazmaların %7-14'ini oluşturur (1-3,25,33). Tümör 30 ile 80 yaşları arasında görülmekle birlikte 6. ve 7. dekadlarda pik yapar (1-3,6,34). Çok sayıda vaka kitle lezyonları şeklinde saptanır (1). Erkek/kadın oranı 2/1'den 3,9/1'e kadar değişir (1-3,33). Tümörlerin büyük kısmı tek taraflıdır. Bununla birlikte papiller BHK multifokal hastalıkla birlikte olduğunda bilateral olma olasılığı artar (1-3). Dominant tümör kitlesinin boyutu 1 ile 18 cm arasında değişir. Ortalama boyut 6,4cm'dir (1-3,25,33). Makroskopik olarak nekroz ve hemorajiye sıklıkla rastlanır ve vakaların % 32 ile % 70,5'inde görülür (1-4,24,33). Epitelyal

tümörlerin tümü, papiller BHK'lerin ise büyük kısmında psödokapsül bulunur. Makroskopik olarak kistik değişiklikler vakaların % 9 ile % 70,5'unda görülür (1-4,24,33).

BT ve USG bulguları nonspesifiktir ve nekroz/kalsifikasyon içerebilen solid kitle oluşturur (1-3). Arteriografide, eşit miktarda hipervasküler ve hipovasküler alanlara rastlanır. Bilateral görülen tümörler bir alanda hipovaskülerken karşı taraf lezyonları hipervaskülerdir. Vakaların % 25'i ise ne hipovasküler nede hipervasküler kitleler oluşturur (1).

b. Makroskopik görünüm

Tümörler, böbrek korteksi içerisinde farklı görünümde, globüler, kahve-ten renkli iyi sınırlı kitle lezyonu oluştururlar (1-4,24,25,33). Boyut 1 ile 18 cm arasında değişmekle beraber ortalama 6,4 cm boyuta sahiptir. 1/3'den az vakada kitle çevresinde fibröz psödokapsül bulunur (1-4,24,25,33). Kesit yüzeyi granüler, kolay parçalanır özellikte ve gri renklidir. Buna rağmen tümörün rengi mikroskopik bulgularla çoğunlukla ilişkilidir (1-4). Örneğin tümör bol köpüksü makrofaj içerdiğinde rengi ten-sarı renkten ten-kahverengine kadar değişir (1-3). Bazı lezyonlarda ise belirgin nekroz ve hemoraji görülür. Multifokalite % 38,7-% 45, bilateralite %4,8 vakada görülür (1-4,24,25,33).

c. Mikroskopik görünüm

Papiller BHK'ların büyük kısmı papiller, papiller-trabeküler ve papiller-solid alanları içeren geniş bir morfolojik spektrum içerir. (1-4,24,33). Klasik tümör paterni santral kısımlarında fibrovasküler kor bulunan neoplastik hücrelerle döşeli papiller yapılardan oluşur (1-4,24,25,33). Papiller-trabeküler alanlar ince, uzamış ve paralel yerleşimli görünüme sahiptir (1-4,24,33). Papillalardaki papiller-solid alanlar sıkı paketlenmiş görünümde ve bu görünüm asıl büyüme paternini maskeler (1).

Morfolojik olarak 2 tip papiller BHK tanımlanmıştır: Tip 1, bazal membrana oturan tek sıralı küçük hücrelerden, Tip 2, psödostratifiye geniş eozinofilik sitoplazmalı, nükleer atipisi fazla hücrelerden oluşur. Bazı vakalarda köpüksü makrofajlardan yoksun ince fibrovasküler korlar görülebilir (1-4,24,33). Bunun yanında %50'den fazla vaka tamamen solid, trabeküler ve/veya glomeruloid büyüme paterni içerebilir (1). Solid büyüme paterni alanları içeren ve yan yana sıralanmış poligonal tümör hücreleri bulunur (1). Bu alanlarda sitoplazmik berraklaşma

izlenebilir. Her ne kadar bu mikroskopik görünümler izlense de hiçbir zaman baskın komponenti oluşturmaz ve bu alanlara komşu klasik papiller BHK alanları bulunur. (1).

Tübüler büyüme paterninde küçükten orta boyuta kadar değişen tübüllerden oluşur. Tübülleri döşeyen hücreler kuboidal veya kolumnar şekilli tümör hücrelerinden meydana gelir (1-4). Tübüller yapının arasına stroma girer ve bu stroma genellikle dağınıktır. Desmoplazi minimaldir veya bulunmaz (1-4). Tümör glomerüloid büyüme paterni gösterdiğinde sıkı paketlenmiş, küçük intralüminal tomurcuklanma gösteren tümör hücrelerinden oluşan tübül benzeri yapılardan meydana gelir (1).

Birçok vakada, 2 hücre tipi ayırt edilir. Tübül benzeri yapıları döşeyen hücreler kuboidal ve dar orta derecede amfofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Bununla birlikte lümene doğru tomurcuklanma yapan, sıklıkla eozinofilik sitoplazmalı, poligonal hücrelerle döşelidir (1-4,24,25,33). Nadir vakada glomerüloid büyüme paterni dominant veya hemen hemen tümörün büyük kısmını oluşturur (1-3). Diğer papiller büyüme paterni gösteren tümörler de berrak hücreler dominanttır, farklı subgruplara ayrılırlar ve Xp11 tümörleri gibi klasifiye edilirler (1). Sarkomatoid büyüme paterni nadir görülür ve agresif bir seyir izler (1-4).

Birçok vakada papiller büyüme paterni görülür ancak vakaların %20-25'inde %50'den az papiller büyüme paterni görülür (1). İzole vakalarda tümörün minör komponentini oluşturur (1). Bu sebepten papiller büyüme paterni yüzdesi PBHK tanısı verirken kullanılmaz (1). Solid varyant içeren PBHK'nin klasik papiller BHK ile aynı genetik anomalileri içerir (1).

Tümör hücreleri kuboidal, kolumnar veya poligonal hücrelerden oluşur. Özellikle poligonal hücrelere solid büyüme paterni olan alanlarda rastlanır. PBHK sitolojik görünümle ayırt edilir. Sıklıkla sitoplazmik bazofili, amfofili ve eozinofili ve hatta müsün içerir (1-4,24,33). Birçok vakada tümör hücresi farklı sitolojik görünüme sahiptir. Bazı tümör hücreleri hem amfofilik hem de eozinofilik sitoplazma içerebilir (1-4,33).

Berrak sitoplazmalı tümör hücreleri fokal odaklar şeklinde bulunur. Solid büyüme paterni dominant olabilir, buna sıklıkla nekroz ve dejeneratif değişiklikler eşlik eder (1-3). Nükleer görünüm oldukça farklılık gösterebilir. Nükleölü

seçilmeyen, yuvarlak, küçük nükleuslu olabildiği gibi büyük, orta derecede irregüler, kaba kromatin yapısına sahip, belirgin nükleollü nükleuslar da görülebilir (1-4). Coğrafi nekroz, psammom cisimcikler ve fibrovasküler sapta yerleşen köpüksü makrofajların bulunması sıklıkla rastlanan bulgulardır (1-4,24). Arasına fibrovasküler sap hiyalinize veya fibrotik olabilir ve bu lezyonun papiller natürünü maskeleyebilir. Hemosiderin pigmenti dağınık halde tümör hücrelerinin sitoplazmalarında bulunabilir (1-4).

d. Prognoz

PBHK'nin prognozu KBHK'dan daha iyi, KRBHK'dan daha kötüdür. 5 yıllık sağkalım %79-92'dir. Gradeleme yapılması hala tartışmalıdır (1-4). Yapılan tek değişkenli çalışmada gradelemenin sağkalımı belirtmede önemli olduğunu gösterilmiştir (1). Ayrıca eozinofilik sitoplazmalı tümörlerin (tip2) daha yüksek gradeli, bazofilik tümörlerin (tip1) ise düşük gradeli olduğu bulunmuştur (1-4,24). Yapısal ve sitolojik özelliklere göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 gruba ayrılır ve bu iki grup arasında bazı genetik farklılıklar olduğu öne sürülmüştür. Yine bu iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur (1-4,24). Tip 1 PBHK'un 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %90'ken tip2'nin sağkalımı % 50'dir (4).

e. Ayırıcı tanı

PBHK papiller veya psödopapiller büyüme paterni gösteren berrak hücreli karsinomla karışabilir (1-3). PBHK fokal berrak sitoplazmalı tümör hücreleri özellikle de solid büyüme paterni gösterebilir. Berrak hücreli karsinomlarda ise fokal papiller büyüme paterni görülebilir (1-3). Uygun örnekleme ile tanı konabilir (1). Tümör hücrelerindeki psammom cisimcikler, hemosiderin depositler ve köpüksü makrofajları içeren fibrovasküler korlar PBHK'da daha çok görülür (1). CK7 bir çok PBHK vakasında en az fokal boyanma yaparken, KBHK'da CK7 ile boyanma saptanmaz (1). Düşük dereceli PBHK'lu vakalardaki boyanma yaygınlığı yüksek dereceli PBHK'lu vakalardakinden daha yaygındır. Özellikle sıkıntılı vakarda moleküler genetik yöntemler kullanılır (1).

Toplayıcı duktus karsinomu papiller büyüme paterni gösterebilir ve morfolojik olarak PBHK'a benzeyebilir. (1-4,33). Bu tümörler, medulla yerleşimli olup yüksek nükleer dereceye ve desmoplastik bir stromaya sahiptir. İntrasitoplazmik ve luminal müsin sıklıkla görülür ve bu özellik diagnostiktir (1-4,24) Toplayıcı

duktus karsinomu, CEA, lektin, soya aglutini, ulex europaeus ve yüksek molekül ağırlıklı keratin (34βe12) ile immünreaktiftir (1). CK7 ise her iki tümörde de pozitif olabilir.

Yine eozinofilik (onkositik) sitoplazmalı, solid büyüme paternli papiller BHK vakaları daha sık lokal ve uzak metazyaz yapma eğilimindedir. (1-4). Bu tümörler özellikle sitolojik atipi, papiller büyüme paterni ve varsa metastatik kitle lezyonları oluşturmasıyla onkositomdan çoğunlukla ayrılır (1-3,24,32). Ancak benign bir tümör olmasına rağmen böbrek onkositomu, fokal sitolojik atipi, papiller büyüme paterni ve vasküler invazyon hatta uzak metastaz yapabilir. Bu gibi durumlarda immünohistokimyasal olarak CD117 pozitifliği yanısıra CK7, vimentin ve BHKb neğatifliği tanı koymada yardımcı olur (1-4,33).

1.2.1.2.1.10. Kromofob böbrek hücreli karsinom

Böbreğin kromofob BHK'li tümörleri, ilk olarak Bannach ve arkadaşları tarafından nitrosomorpholine etkisine maruz kalan hayvan böbreklerinde tanımlanmıştır. 1985'de böbrek epitelyal tümörlerin bir varyantı olarak tariflenmiş ve morfolojik, histokimyasal ve yapısal özellikleri anlatılmıştır (1). KRBHK kromozom 1 ve Y'de kayıp olacağı gibi, 1,6,10,13,17 ve 21'de kombine kayıp görülebilir (1-4,24,35). Mitokondriyal DNA'da anormallikler olabilir, ancak spesifikliğı tartışmalıdır (1). KRBHK'un, onkositomda olduğu gibi böbrek korteksi (toplayıcı duktusun kortikal) interkale hücrelerinden meydana geldiğı düşünölmektedir. Son yıllarda çok sayıda araştırmacı kromofob BHK ile onkositom arasında ilişki olduğunu ve bu iki tümör birlikteliğini hibrid tümör adı altında toplamışlardır. KRBHK'lu vakaların %86'sı tanı anında evre 1 ve 2 düzeyinde saptanır (1-3).

a. Klinik bulgular

KRBHK böbrek epitelyal tümörlerinin %5-11'ini oluşturur (1-4). Yaş dağılımı KBHK ile aynı olmakla beraber yaş ortalaması 59'dur. Genellikle tek taraflı renal kitle oluştururlar. Vakaların %58'i asemptomatik, %30'u palpable kitle, %19'u hematüri ile kliniğe başvurur (1-4). Tümör her iki böbreğı eşit oranda tutar, nadiren bilateral hastalık yapar. Anjiyografik incelemede hipervasküler kitle şeklinde ortaya çıkar (1). Bununla birlikte hipovasküler lezyonlar şeklinde de görülebilir. Radyolojik incelemede onkositomda göröldüğü gibi santral skar (büyük, düşük dereceli berrak hücreli karsinomdaki gibi) görülebilir (1). Bundan dolayı radyolojik olarak santral

skar bulunması bize yavaş gelişen bir tümör hakkında bilgi verebilir. Vakaların yarısında, hem kromofob BHK hemde onkositom özellikleri içeren hibrid morfoloji görülür (1).

b. Makroskopik görünüm

Makroskopi oldukça faydalıdır (1). Karakteristik olarak tümör kapsüllü, iyi sınırlı ve homojen-nodüler görünümde, bej veya soluk ten renginde kesit yüzeyine sahiptir (1-4,10,24). Bununla beraber bazı tümörler koyu kahverengi veya kırmızıya çalan kahverengi yüzeye sahip olabilir (1-4,24). Santral skar vakaların yaklaşık %15'inde görülür (1). Tümör boyutu 2-23 cm arasında değişir. Ortalama 9 cm çapa sahiptir (1-4,24). Tümörler sıklıkla lobüle görünümündedir ve aşağı yukarı vakaların 1/4-1/3'ünde hemoraji ve nekroz görülür. Kistik alanlar nadiren görülür (1-4,24). Tümörler böbrek korteksinin santralinde yerleşir ve büyük olma eğilimindedir (1). Makroskopik olarak mutifokalite vakaların %12'sinde mevcuttur. Böbrek veninin makroskopik tutulumu vakaların az bir kısmında bulunur (1). Vakaların 1/3'den fazlasında perirenal adipoz dokuda invazyon saptanır (1-3,24,36).

c. Mikroskopik görünüm

Büyümenin paterni genel olarak solid, ince fibrovasküler septumlarla ayrılmış adalardan oluşur. Ancak fokal olarak tübüler, trabeküler, kistik ve papiller patern görülebilir (1-4,20,29). Vakaların az bir kısmında sarkomatoid büyüme paterni ve yaygın spindle hücre alanları görülebilir (1-5,24,35). Coğrafik nekroz ve kalsifikasyon vakaların %33-40'ında görülür (1). Ayrıca tümör adaları arasında hyalinize stroma (%41) ile düz kas metaplazisi (%26) bulunabilir.

KRBHK'un tipik histolojisi, düzgün-belirgin hücre sınırlarına sahip oval-poligonal şekilli, amfofilik-soluk bazofilik sitoplazmalı, buruşuk görünümlü nükleer membrana (üzüm çekirdeğine benzer) sahip hücrelerle karışık eozinofilik sitoplazmalı poligonal şekilli hücre popülasyonu içermektedir. (1-4,24,35,36). Sitoplazma hiçbir zaman tamamen berrak değildir ancak ince retiküler yarı şeffaf sitoplazmalı olabilir. %25'in üzerinde vaka bol berrak, köpüksü sitoplazma içerir (1-4,24,35).

Vakaların %30'undan fazlası yoğun eozinofilik (onkositik) sitoplazma içerir (1). Diğer KRBHK varyantı eozinofilik varyanttır (1-4,24,35). KRBHK'nin tipik (klasik) ve eozinofilik varyantlarını ayırt etmek klinik olarak önemli değildir. Ancak

KRBHK'deki morfolojik değişiklikler geniş bir spektrumu kapsar ve patologlar bu konuda uyanık olmalıdır. Özellikle eozinofilik sitoplazmalı KRBHK vakaları, onkositomlarla karışabilir (1-4,24,35). Perinükleer haloları değişen derecelerde bulunur ancak tipik varyantta daha fazla görülür. Küçük büyütmede kaldırım taşı görünümü saptanır. Hücre membranlarının görünümü bitki kesitine benzer (1-4,20,29). Nükleuslar tipik olarak hiperkromatik, uzamış ve düzensiz membranlı nükleer yarıklanma gösterir (1-4,24,35).

Son zamanlarda, bu iki varyantın (klasik-eozinofilik) karışımı olan miks tip tariflenmiştir (35). Vakaların %50'sinde fokal bizar karakterde hücreler görülür (1-4,24,35). Mitotik aktivite oldukça düşüktür (1). Mitoza özellikle sarkomatoid alanlarda rastlanır (1).

Değişen derecelerde granüler-retiküler ve difüz sitoplazmik Hale'sin kolloidal demiriyle boyanma saptanır. Eozinofilik sitoplazmalı alanlarda boyanma saptanmayabilir. Az bir vakada ise asinüslerin luminal sınırlarını boyar (1). Hale'sin kolloidal demiri mukopolisakkaridi içeren polianyonik bir bileşiktir. Ultrastrüktürel incelemede sitoplazmik mikrovezikül bulunur (1-3). Bunların kökeni bilinmemektedir ancak mitokondri hasarından geliştiğine inanılır (1). Veziküller H&E boyamasında görülmez. Mitokondri sıklıkla tübülökistik alanlarda görülür (1). Zayıf Hale's kolloidal demir pozitifliği diğer böbrek hücreli karsinomlarda da görülür, örneğin onkositomlarda fokal-difüz boyanma görülebilir. Bu sebepten dolayı Hale'sin kolloidal demiri, KRBHK tanısını koymada spesifik değildir (1-3,35). Tümör hücreleri CAM5,2 ve AE1 gibi düşük molekül ağırlıklı keratin kadar epitelyal membran antijenleriyle de pozitif boyanır (1). Vimentin sadece sarkomatoid alanlarda pozitifdir. HMWCK(34βe12) tüm vakalarda negatiftir (1). Antimitokondriyal antikorla bu tümörlerin boyandığı raporlanmıştır ancak eozinofilik varyantlı KRBHK ile onkositomun boyanma paterni örtüşür (1-3).

Eskiden KRBHK, KBHK, papiller BHK ve onkositom da diğer birçok tümör gibi granüler hücreli tümör olarak adlandırılırdı (1-3). Ancak bu tümörlerin klinik davranışları oldukça farklılık gösterir (1-3). Yeterli örnekleme, büyüme paterni farklılığı ve sitolojik özellikleri ile tümörler kolaylıkla ayırte edilir (1). Tanı zorluğu olan vakalarda sitogenetik ve EM'ik inceleme faydalıdır (1-3,6,12,37,38). EM'ik incelemede gevşek sitoplazmik glikojen depositleri görülür (1-3).

d. Prognoz

KRBHK'un prognozu diğer BHK tiplerinden daha iyidir (1-4,12,24). Vakaların %94'ünde hastaliksız ve rekürrensiz 59 ay sağkalım görülmüştür (1). KRBHK'dan ölüm, uzak organ metastazlı, ileri evreye sahip vakalarda görülür. Bu vakalarda sarkomatoid komponent bulunduğu saptanmıştır. Tümörlerin büyük kısmında ortalama çap 9 cm'dir. Vakaların 2/3'ünde tanı anında tümör, böbrekte sınırlıdır. İlginç olarak metastatik nonclear hücreli BHK'un metastazının, metastatik KRBHK'la karşılaştırıldığında daha uzun sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (1).

1.2.1.2.1.11. Müsinöz tübüler spindle hücreli karsinom

Daha önceleri papiller BHK, sınıflandırılmayan tip BHK ve metanefrik adenom gibi farklı alt tipler içerisinde tanımlanan bu tümör, günümüzde böbrek epitelyal neoplazmaları içerisinde sınıflandırılmıştır (1-4,24). Ancak buna rağmen tümörde işsi hücreler görülür (düşük dereceli sarkomatoid) ve düşük agresif biyolojik davranış gösterir (1-4,24). Literatürde 20'den fazla vaka bildirilmiştir. Sadece 1 vakada lokal lenf nodu metastazı saptanmıştır (1). Vakaların çoğu kadınlarda ve 17 ile 78 yaşları arasında görülür (ortalama 53) (1-4). Makroskopik olarak, iyi sınırlı, ten-beyaz renkli kesit yüzeye sahip, arasıra hemoraji ve nekroz içerir. (1-3). Küçük tümörlerin santral kısımları renal medullada lokalizedir (1).

Mikroskopik olarak tümör, uzamış hücrelerle karışık, birleşen tübül yapıları, düz veya yarı benzeri lümene sahip, solid-kord benzeri alanlar içeren ve düşük dereceli işsi hücre alanları içerir (1-4). Nispeten eozinofilik sitoplazmalı, alçak kuboidal, düşük dereceli şeffaf nükleuslu hücreler de işsi şekilli hücreler eşlik eder (1-4). Papiller alanlar ve kistlere rastlanmaz. Stroma fokal olarak miksoiddir. (1-4). Yapısal değerlendirmede bazı vakalar normal henle kulpuna benzer. Ancak tümörün kökeni konusu hala tartışmalıdır (1). Bir grup araştırmacı tümörün, proksimal ve distal tübül kaynaklı olabileceğini öne sürerken diğer bir grup, toplayıcı duktuslardan köken aldığını öne sürmüştür. (1,4). İlginç olan bir diğer özellik de NSE, kromogranin, sinaptofizin ve CD57 gibi nöroendokrin belirteçlerle pozitiflik saptanmasıdır (1-4). Elektron mikroskopik olarak ta nörosekretuar granüller gösterilmiştir (1-4). Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon bilgilerinde sıklıkla kromozom 1, 4q, 6, 8p, 13, 14 ve 15, 11q, 16q ve 20q'da kayıp, 7 ve 17.

kromozomlarda artış saptanmıştır. FISH analizlerinde, VHL delesyonuyla ilgili bir bilgi yoktur (1-4,24).

1.2.1.2.1.12. Sınıflandırılmayan tip böbrek hücreli karsinom

Bu sınıfa giren BHK'ler hücre tipi-yapısal özellikleri ve genetik özellikleri ile daha önce tariflenen herhangi bir kategoriye girmeyen tümörler için kullanılır (1-4). Bu grup, böbrek epitelyal tümörlerinin % 6'dan fazlasını oluşturur. (1-3). Morfolojik olarak bilinen BHK tiplerinin karışımından oluşur. Müsin üretimi vardır, epitelyal, stromal elemanlar ve tanınamayan hücre tipleri bir arada bulunur. Ancak epitelyal elemanlar tanınmaz. Bu kategorideki tümörlerin çoğu yüksek sitomorfolojik derecededir ve agresif tipleri içerir (1-4). Düşük agresif tipleri içeren vakalar, onkositom veya eozinofilik varyantlı KBHK'lardır (1-3).

1.2.1.2.1.13. Herediter böbrek hücreli karsinom

Böbrek hücreli karsinomun büyük kısmı sporadiktir. Bununla birlikte von Hippel-Lindau (VHL) hastalığını içeren berrak hücreli BHK'ların küçük bir kısmı herediterdir (1). Tüm kalıtsal böbrek neoplazmaları erken evrelerde tanınır, multifokaldır ve bilateraldir (1). VHL hastalığı retinal hemanjiom, berrak hücreli BHK, multiple böbrek kistleri, serebellar ve spinal hemanjioblastomlar, feokromasitoma, endokrin pankreatik tümörler ve epididimal kistadenomları içeren otozomal dominant (OD) bir sendromdur (1-3). Tümör supresör gen VHL geni 3p25 kromozomunda lokalize ve çeşitli mutasyonların inaktivasyonları, heterozigotite kaybı, hipermetilasyon veya VHL modifiye gen değişiklikleri içerebilir (1). Normal VHL proteinin kaybında, hipoksinin indüklediği faktör (HIF)-1 α seviyelerinde artış ve endotelyal büyüme faktörünün aşırı salınımı sonucu oluşan hipervaskülarizasyon en sık VHL ile ilişkili tümörler ve tümörögeneziste raporlanmıştır (1). Diğer familial non-VHL olgularında, berrak hücreli BHK da görülen 3p14, 3q13,3 ve 3q21 genlerini içeren kromozom 3'deki translokasyonu görülür (1).

Papiller BHK'un herediter formlarında bazen meme, pankreas, akciğer, deri ve mide tümörleriyle birliktelik gösteren 7q34 kromozomunda lokalize c-MET protoonkogeninde mutasyon izlenir (1). Hepatosit büyüme faktörü için reseptör olan tirozin kinazın aktivasyonu bu genin aşırı uyarımı ile sonuçlanır (1). Bu gen aynı zamanda anjiyogenezis, selüler motilite, büyüme, invazyon ve selüler farklılaşmayı

uyarır. Bu sendromdaki trizomi 7'li böbrek hücreli karsinomda, 2 kromozomda c-MET mutasyonu gösterilmiştir (1).

Son zamanlarda tanımlanan bir diğer sendrom Birt-Hogg-Dube (BHD)'dür (1-3). Bu sendromun multifokal ve bilateral böbrek hücreli karsinomla ilişkili olduğu bildirilmiştir (1-3). Ayrıca kutanöz lezyonlar (fibrofollikülomöz, trikodiskoma ve akrokordon), spontan pnömotoraks, bronşektazi, bronkospazm, kolonik neoplazm ve böbrek hücreli karsinomla birlikte görülen lipomları içeren OD bir sendrom olarak tanımlanır (1-3). BHD geni 17p2q11.2 kromozomunda gösterilmiş ve tümörögeneziste rolü olduğu belirtilmiştir. Ancak bu konu hala tam olarak aydınlatılamamıştır (1-3). Ailesel böbrek onkositom vakalarının büyük bir bölümünde sonraları BHD sendromu olduğu bulunmuştur. Nadir vakada 8q24.1 ve 9q34.3 kromozomları arasında resiprokal translokasyon bildirilmiştir (1-3,11,27).

1.2.1.2.2. Toplayıcı duktus karsinomu

Toplayıcı duktus karsinomu (TDK) Bellini'nin duktus karsinomu olarakta bilinir (1-3). Bu nadir görülen böbrek tümörleri, böbrek epitelyal tümörlerinin % 1'inden azını oluşturur (1-4,24,25). Bu tümörlerin böbrek medullasındaki toplayıcı duktuslardan meydana geldiği öne sürülmüştür. Bu agresif tümörlerin morfolojik yapısı oldukça ayırt edicidir. Ancak bir çok papiller ve papiller/tübüler büyüme paternli yüksek dereceli böbrek epitelyal tümörleri yanlışlıkla bu sınıfa dahil edilir (1-3). Bir çalışmada bu tümörlerde kromozom 1, 6, 14,15 ve 22 nolu kromozomlarda monozomi bulunmuştur (1). Diğer bir çalışmada kromozomun 1q kolunun heterozigotesinde kayıp ve 1 q 32.1-32.2 lokalizasyonunda delesyon saptanmıştır (1-3). Önemli olan tüm bu tümörlerle yapılan çalışmalarda PBHK'da görülen trizomi 7/17 ve KBHK'da görülen kromozom 3 kaybına bu tümörlerde rastlanmamasıdır (1-4,24,25).

a. Klinik bulgular

TDK herhangi bir yaşta görülebilir ancak ortalama görülme yaşı 53'tür (1-4). Bununla beraber tümör daha genç yaşlarda da görülebilir (1). Hematüri en sık görülen semptomdur. Bunu ağrı, kilo kaybı ve palpable kitle takip eder (1). Bu tümörlerin birçoğu saldırgan davranışlıdır ve % 50'den fazla hastada metastaz saptanır (1-4).

b. Makroskopik görünüm

TDK'ları, medullanın santralinde yerleşirler bunun yanında büyük tümörler korteksi de tutabilir. Bunlar uniform, solid, ten-beyaz renkli ve serttir (1-4). Kist, hemoraji ve nekroz da tümöre eşlik edebilir (1-3). Birçok lezyon kötü sınırlıdır, sıklıkla renal sinüs yağ dokusu ve hiler yağ dokusu tutulumu izlenir (1-3).

c. Mikroskopik görünüm

Histolojik olarak tümörün karakteristik görünümünde, fibrotik ve desmoplastik bir stroma içerisinde neoplastik duktuslar, tübüller ve papiller yapılar bulunur (1-4). Kompleks tübüller ve papiller yapıları eozinofilik, bazofilik ve amfofilik sitoplazmalı, yüksek nükleer dereceye sahip, belirgin nükleollü hücreler döşer (1-4). Belirgin sarkomatoid diferansiyasyon nadir bir bulgu olmakla beraber, fokal işsi hücre diferansiyonu nadir görülen bir bulgu değildir (1-4).

Papiller yapılar ender görülür ve bulunduğu zaman köpüksü makrofajlar içerebilir ve çevresinde yoğun akut veya kronik inflamatuvar hücreleri içeren stroma yer alabilir (1-3). Psammom cisimcikler az sayıdaki vakada tanımlanmıştır (1-3). Karakteristik olarak displastik veya neoplastik hücreler böbrek tübüllerine komşu olabilir. Sitoplazmik ve luminal müsin bu tümörlerin karakteristik özelliğidir ve bu özelliğiyle diğer tümörlerden ayırt edilir (1-3). Birkaç çalışmada CEA, PNA ve Ulex europaeus aglutinini içeren IHK' sal boyamalarla immünreaktivite saptanmıştır (1-4). HMWCK (34βE12) ve CK7 pozitif olabilir (1). PBHK'den TDK'unu ayırt etmede kullanılabilir ancak bu spesifik değildir (1). Aslında bu boyanma paterni medüller karsinom ve ürotelyal tümörleri içeren böbrek pelvisinden kaynaklanan tümörlerde de görülebilir (1). TDK'nun morfolojik spektrumunda ayrıca düşük nükleer dereceli ve müsin üreten hücrelerce döşeli tübülokistik yapılar yer alır (1-3). Bu tümörler TDK'nun düşük dereceli spektrumunda yer alır. (1). Ancak bu düşük dereceli lezyonlarla ilgili az sayıda çalışma vardır (1).

d. Prognoz

Klasik vakalar agresif davranış paternine sahiptir (1-4,24). Metastatik hastalıklı vakaların yaklaşık % 50'sinde 24 ayda ölüm bildirilmiştir (1). Nodal, osseoz ve visseral metastaz siktir ve kemik metastazı genellikle osteoplastik olma eğilimindedir (1-3).

e. Ayırıcı tanı

Klasik tümörlerde tanı problemi yaşanmaz. Diğer vakalarda, ayırıcı tanıya PBHK, medüller karsinom ve sıklıkla ürotelyal karsinom girer (1-4). PBHK nadiren desmoplastik stromayla birlikte ve papilla sıklıkla köpüksü makrofaj içerir. (1-4,20). Histokimyasal, İHK'sal ve genetik çalışmalar da tümörleri ayırt etmede yardımcı olur (1-4,24). Yüksek dereceli ürotelyal karsinom ve TDK'u ayırt etmede korkulan problem her iki tümörün de de inflame, fibrotik veya desmoplastik stroma içermesi ve renal tübüllerde neoplastik hücre bulunmasıdır (1). Ek olarak her iki tümör tübüller veya tübülopapiller büyüme paterni ve benzer immünofenotip içerebilirler (1-4,24). İntrasitoplazmik müsin ürotelyal tümörlerde de görülebilir (1-4). Bu ayırıcı tanıyı çözmede en iyi yöntem böbrek pelvis örneklemede ürotelyal karsinomun insitu alanlarının görülmesi ile konur. Moleküler çalışmalar da ayırıcı tanıya yardımcıdır (1).

1.2.1.2.3. Birt-Hogg-Dube sendromuyla birlikte görülen böbrek tümörleri

Birt-Hogg-Dube sendromu, otozomal dominant bir sendromdur ve bu sendromla görülen böbrek hücreli karsinom, multifokal ve bilateral tümörlerdir (1-4). Birçok tümör onkositik görünümündedir ve onkositom, KRBHK veya böbrek onkositomların hibrid görünümlü tümörlerini düşündürür. (1-4). Dominant tümörlerin ortalama % 9'u berrak hücreli morfolojiye sahip ve bunların bir kısmında heterozigozitenin kaybı veya VHL fokusunda mutasyon bulunur (1). Ek olarak bir çok böbrek tümörü mikroskopik onkositik nodül içerir. Bu yönüyle nonfamilyal böbrek onkositomun benzerler (1). Daha önceleri familyal onkositomlar adı altında sınıflandırılan birçok vaka Birt-Hogg-Dube sendromuna ait olabilir (1-4).

a. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda eozinofilik varyantlı KRBHK, epiteloid anjiomyolipom ve diğer granüler eozinofilik sitoplazmalı böbrek neoplazmaları yer alır (1). Vakaların birçoğu, yapısal görünüm (morfolojik) ve sitolojik özellikleriyle rutin H&E boyamasında kolaylıkla ayırt edilir (1-4). Bununla birlikte elektron mikroskopik (EM) inceleme onkositom ile KRBHK'u ayırt etmede altın standarttır (1). Yapısal incelemeyle böbrek onkositomidaki hücreler çok sayıda mitokondri içerir (1-4). Tümör hücrelerinin çoğu normal şekil ve boyuttadır ve diğer sitoplazmik organeller

seyrek ve ya da belirsizdir (1). Kromofob tümörlerde görülen tipik mikroveziküler yapılar burada görülmez Hale's kolloidal demiri KRBHK'u onkositomdan ayırt etmede düşük güvenilirlik yüzdesine sahip olmasına rağmen onkositomların klasik örneklemelerinde, Hale'sin kolloidal demiri ile KRBHK'da görülen diffüz sitoplazmik boyanma onkositomlarda ya görülmez yada fokal (luminal dağılımlı) boyanma şeklinde görülür (1-3). Böbrek onkositomlarının aksine anjipmyolipomların birçoğunda HMB-45 ve A-103 (+)'dir (1-4).

b. Prognoz

Böbrek onkositomları benign neoplazmalardır (1-4). Ancak bazı böbrek onkositomu vakalarında soliter karaciğer metastazı saptanmıştır (12 yıllık takipte) (1). Metastatik veya malign onkositom içeren tümörler günümüzde KRBHK gibi sınıflandırılır. Derecelendirme sistemi böbrek onkositomlarında uygulanmaz (1-4).

1.2.1.2.4. Böbrek medüller karsinomu

Bu tümörler böbreğin medullasında santral yerleşimli tümörlerdir. Morfolojik olarak ayırt edilen, oldukça kötü seyirli tümörlerdir (1-4,24). Tümörlerin distal yerleşimli toplayıcı duktuslardan meydana geldiğine inanılır. Görülme yaşı 11 ile 39 arasında değişir. Ortalama görülme yaşı 22'dir (1-4,24). Erkeklerde daha sık rastlanır ve özellikle de 25 yaş altı yaşlarda görülür (1-4,24). Tümör boyutu 4 ile 12 cm arasında değişmekle beraber ortalama boyut 7 cm'dir (1-3). İlginç olan tüm bu tümörlü vakalarda hastaların orak hücreli anemiye sahip olduğudur. (1-4,24). Bu olgularda hemoglobinin geninin yer aldığı kromozom 11'de monozomi gösterilmiştir (1-4,24). Genellikle tanı esnasında böbrek dışına yayılmıştır ve metastazlar vardır (1-3,24). Morfolojik olarak bu tümörler toplayıcı duktus karsinomu ile birçok ortak görünüme sahiptir ve agresif tümörlerdir (1-4,24).

Tümörler yüksek dereceli nükleer özelliklere sahip hücrelerden oluşan, belirgin nükleollü, solid adalar veya irregüler tübüller oluşturur (1-4). Mikrokistik veya retiküler büyüme paterni içerebilirler. Bu görünüm yolk sak tümörde de görülebilir ve bu yönüyle yolk sak tümörü hatırlatır (1-3). Adenoid kistik karsinoma benzer alanlar da olabileceği tariflenmiştir. Stroma çevresinde fibrotik, desmoplastik ve polimorfları içeren yoğun inflamatuvar hücreler bulunur (1-4). Orak veya deforme kırmızı kan hücreleri kan damarları içerisinde kolaylıkla fark edilir (1-4). Raporlanan vakaların çoğunda tanı konulduğunda uzak metastaz saptanır. Ortalama yaşam

süresinin 15 hafta olduğu bildirilmiştir (1). Ayırıcı tanıda toplayıcı duktus karsinomu ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom yer alır (1-4,24).

1.2.2. Nefroblastik Lezyonlar/Tümörler

1.2.2.1. Miks Epitelyal Ve Stromal Tümör

Miks epitelyal ve stromal komponent içeren böbrek hücreli karsinom erişkinlerde mezoblastik nefroma, böbrek pelvisin kistik hamartomu, leimyomatöz böbrek hamartomu veya solid ve kistik bifazik tümörlerdir (1,4). Bu tümörler nadir görülen tümörlerdir. Son zamanlarda epitelyal ve stromal tümörlerin karışımı olabileceği öne sürülmüştür (1-4). Tümörler 19 ile 78 yaşları arasında görülür. (1-3). En sık semptom palpable abdominal kitle, böğür ağrısı ve hematüridir. (1-4). Görüntüleme yöntemleri tanısız değildir ancak solid veya solid-kistik kitle lezyonu görünümündedir. Gerçekte bazı araştırmacılar bu tümörleri erişkin mezoblastik nefroması olarak adlandırmış ve çocukluk çağı mezoblastik nefroması ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (1).

a. Makroskopik görünüm

Tümörler solid veya solid-kistik, ten-sarı renkli, iyi sınırlı ve kapsüllüdür (1). Boyutları 2 ile 24 cm arasında değişir (1). Bazı vakalarda kistik komponent belirgindir ve solid duvara ait nodüllerle birlikte (1). Bazen de tümörler multiloküler kistik BHK'ü andırır. Konjenital mezoblastik nefromada olduğu gibi böbrek hilumunun ve pelvikalisyel sistemin kompresyonu sık görülür (1-3). Makroskopik olarak böbrek parankimin invazyon görülmez. Nekroz ise sık olmamakla beraber tümöre eşlik edebilir (1-4).

b. Mikroskopik görünüm

Tümör bifaziktir, hem mezanşimal hem de epitelyal komponent birlikte bulunur (1-4). Epitelyal elementin natürü tam olarak belli değildir (1). Bazı araştırmacılar bu tümörün, böbrek tübüllerinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (1). Stromal komponent ise sıklıkla pediatrik mezoblastik nefromanın klasik formuna veya fibromatozise, sellüler mezoblastik nefromadan daha çok benzer (1). Bu fasiküller ve işsi hücrelerin tabakalarıyla karakterize, değişen derecelerde düz kas, fibroblast veya kesişen kollajenlerle bölünmüş miyofibroblastik diferansiyasyon içerir (1-4).

Bazı vakalar ovaryan stromaya benzer mezankimal komponent içerir. Mitotik figürler, hemoraji ve nekroz nadir görülür (1-4). Adipoz doku erişkin mezoblastik nefromanın nadir bir komponenti olarak tanımlanmıştır (1). Epitelyal komponent değişen derecelerde yuvarlak ve düzenli yapılardan kompleks papiller yapılara ve kistik dilatasyon gösteren tübül yapılarına kadar farklı komponentler içerebilir (1-4). Bu yapılar kuboidal, yassı ve silindirik epitelle döşelidir. Bazen berrak hücre değişikliğine veya hobnail görünümlü hücrelere rastlanabilir (1-4).

Mezankimal komponentin immünohistokimyasal profili rutin H&E kesitlerde düz kas diferansiyasyonun derecesini gösterir. Vimentin, demsin, α -inhibin, kalretinin ve CD34 ile iğsi hücrelerde pozitiflik saptanmıştır (1-4). Epitelyal komponentte ise hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (CK) ve Ulex salınımı pozitiftir. Östrojen ve progesteron (ER ve PR) reseptörleri düşük düzeyde pozitiftir (1).

c. Tedavi ve prognoz

Erişkin miks epitelyal ve stromal tümörlü vakaların tümü cerrahi eksizyonla benign davranış tarzına sahiptir (1-3). Olguların bazılarında, rezeksiyonu takiben 21 yıl sonra lokal rekürrens saptanmıştır (1). Karaciğer invazyonu olan rekürrent tümörler sıklıkla iğsi hücrelerden oluşur (1).

1.2.2.2. Kistik Nefroma

Erişkin kistik nefromalı vakaların büyük kısmı kadınlarda görülür ve çoğu tümör asemptomatiktir (1-3). Pediatrik yaş grubundaki kistik nefromalı vakalarda ise palpable kitleler şeklinde karşımıza çıkar (1-3). Makroskopik olarak iyi sınırlı, multiple, berrak sıvı içeren, değişen boyutlarda birbiriyle ilişkisiz kistler bulunur (1-3). Solid, itici, duvarda yerleşmiş kitle oluştururlar ancak hemoraji ve nekroz izlenmez. (1-3). Mikroskopik olarak kist yassı, kuboidal veya hobnail hücrelerle döşeli, değişen derecelerde sellülarite içeren fibröz dokuyla karışıktır ve ovaryan tip stroma görünümündedir (1-3). Ovaryan tip stroma sıklıkla östrojen ve progesteronla pozitif boyanır (1). Fibröz septumlar, böbrek tübüllerini andıran kuboidal hücrelerle döşeli mikroskopik kistler içerebilir (1-3). Nadir görülmekle beraber sarkomların kistik nefromadan meydana geldiği öne sürülmüştür (1). Bunların birçoğu undifferansiye embriyonel tip tümörlerdir (1). Son zamanlarda embriyonel sarkomlar zeminde bulunan kistik nefromadan meydana gelir (1-3). Sinoviyal sarkomda

saptanan karakteristik SYT-SSX gen füzyonu sonucunda t(X;18) görülür (1-3). Bunlar primer böbrek sinoviyal sarkomu gibi tanımlanmıştır (1).

1.2.2.3. Nefroblastom (Willms Tümör)

Willms tümör çocuklarda en sık görülen genitoüriner malignitedir (2). Pediatrik kanserlerin %8'ini oluşturur (3). Ortalama görülme yaşı erkek çocuklarda 37 ay, kız çocuklarda 43 aydır (2). Vakaların % 98'i 10 yaşından önce tanı alır (2). Nadiren 16 yaşından büyük hastalarda görülür (1). Hastalar kliniğe abdominal ağrı, hematüri, hipertansiyon, travmatik rüptüre sekonder gelişen akut batın tablosu ile başvurur (1-3). Aniridi de tümöre eşlik eden bir bulgudur (2-3). Erişkin yaşta görülen tümörün makroskopik ve mikroskopik görünümü çocukluk yaşında görülenle benzerdir (1). Böbrek parankimi içinde ortaya çıkan bu tümör sıklıkla multifokal ve bilateraldir (2-3). Makroskopik olarak, sıklıkla solid nitelikte, çevre parankimden keskin sınırlarla ayrılan ve peritümöral fibroze bağlı psödokapsül yapısı bulunan, gri-ten renkli, sert kıvamlı, çoğunlukla kistik alanların eşlik ettiği bir malignitedir (2-3). Ortalama boyut 9 cm'dir (34). Mikroskopik olarak, undiferansiye blastamel hücreler, küçük, sıkı paketlenmiş ve mitotik olarak aktif, dar sitoplazmalı, yuvarlak-oval şekilli, nükleer kalabalıklaşma gösteren, hafif kaba kromatin yapısına sahip ve küçük nükleollü hücrelerdir (2-3). Blastamel hücreler, küçük, nükleus/sitoplazma oranı artmış, hücre sınırları belirgin olmayan hücrelerdir (2-3). Nükleuslar yuvarlak veya oval, dağınık kromatinli, küçük nükleollüdür (2-3). Blastamel hücreler birkaç farklı patern oluştururlar (2). Bunlar;

A) Blastamel patern

1. Difüz blastamel patern: Monomorfik görünümlü, invaziv ve sıkı olmayan hücre gruplarından oluşur. Özellikle metastaz alanlarında çocuklarda görülen küçük mavi hücreli tümörler ile karışabilir (2).

2. Organoid blastamel patern: Blastamel hücre grupları ve miksoid mezenkimal bir stromadan oluşur. Diferansiyasyona göre kohezyon kaybı görülür. Birkaç organoid paterni vardır (2).

a. Serpentine blastema: Fibromiksoid yada miksoid bir stroma içerisinde dalgalı bir görünüme sahip blastemal hücre kordonları görülür (2).

b. Nodüler blastema: Blastamel kümeler yuvarlak görünümündedir (2).

c. Basaloid blastema: Blastamel kümeler, küboidal veya kolumnar hücreler ile sınırlanır (2).

B) Epitelyal patern, Tübüler diferansiyasyon en sık görülen paterndir. Matür böbreğin nefrojenik elemanı olan iyi diferansiye tübülöslere benzer. Örneklerin çoğunda gerçek tübüler lümenler bulunur (2).

C) Mezenkimal patern, İğsi mezenkimal ve immatür miksoid hücrelerden oluşur. En sık görülen heterolog hücre tipi iskelet kasıdır ve genellikle diferansiyasyonu yüksek olanlarda görülür. İskelet kaslarının bulunması, rabdoid tümörlerle karışmasına neden olur (2).

Tümör genellikle blastemal, epitelyal ve mezenkimal elemanlardan oluşur (1-3,26). Bazen sadece blastemal ya da epitelyal komponentlerden oluşan monofazik tümörler de görülebilir (1-3). Çocukluk yaştaiki tümörlerde bulunan genetik anomali kromozom 11p ve 7q'da kayıpla karakterizedir (1-3). Aynı genetik anomaliler erişkin yaşta da tariflenmiştir (1). Çocukluk çağında görülen tümörler erişkin yaşta görülenlerle karşılaştırıldığında, erişkin yaşta görülen tümörlerin daha yüksek evrede ve daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (1-3).

1.2.2.4. Nefrojenik Kalıntılar ve Nefroblastomatozis

Nefrojenik kalıntılar, nefroblastomun içerisinde gelişebilen, embriyonel hücrelerin anormal persistent foküsleridir (2). Nefroblastomatozis, multifokal veya diffüz nefrojenik kalıntıların bulunmasıyla karakterizedir (2). Nefrojenik artıklar, böbrek lobüllerindeki lokalizasyonuna göre perilober ve intralober olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (2-3).

1. Perilober nefrojenik kalıntılar: İyi ve keskin sınırlı, böbrek lobülünün periferinde lokalizedirler (2-3). Sıklıkla peritübüler fibrozisle regresyona uğrarlar. Bazen de hiperplastik nefrojenik kalıntılarla sonuçlanan aktif, proliferatif bir büyüme görülebilir (2-3). Bu gibi durumlarda nefroblastomdan ayrımı yapılamayabilir (2). Mikroskopik olarak, blastem ve tübül yapılarından meydana gelen dar veya sklerotik bir stromaya sahiptirler (2-3). Sıklıkla multifokaldir (2). Nadiren perilobüler nefrojenik kalıntılar masif renal genişleme yaparlar ve bu diffüz hiperplastik perilober nefroblastomatozis olarak adlandırılır (2). Nefroblastom, perilobüler nefrojenik kalıntılardan gelişebilir (2).

2. İntralobüler nefrojenik kalıntılar: Perilobüler nefrojenik kalıntıların aksine tipik olarak böbrek lobülünün santralinde yerleşir (2-3). Kötü sınırlı, tek taraflı, epitelyal tübüller ve stromal elementlerle karışık halde bulunur (2-3). Stroma sıklıkla baskındır (2-3). Perilobüler nefrojenik kalıntılarda olduğu gibi, regrese olabilir, hiperplaziye uğrayabilir ve sessiz kalabilir (2).

1.2.3. Çocukluk Çağında Görülen Mezansimal Tümörler

Wilms dışı böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1'den azını oluşturur. (2-4,39). En sık görülenleri böbreğin şeffaf hücreli sarkomu, malign rabdoid tümör ve konjenital mezoblastik nefromadır. Topluca primer böbrek tümörlerinin %10'dan azını oluştururlar (2,3,39,40).

1.2.3.1. Şeffaf Hücreli Sarkom

Böbreğin Şeffaf Hücreli Sarkomu ikinci en sık böbrek tümörüdür. Çocukluk çağının kemiğe metastaz yapan böbrek tümörü olarak bilinir (2,3,39,40). Çocuklarda görülen primer malign böbrek hücreli karsinomların %4'ünü oluşturur (39). Genellikle 3-5 yaş erkek çocuklarda görülür (39). Wilms tümöründen farklı olarak ailevi özellik ve sendromlarla birliktelik tanımlanmamıştır (39). Wilms tümörüne göre tedaviden sonra tekrarlama sıklığı ve ölüm riski daha yüksektir.

Makroskopik olarak, kapsülsüz, iyi sınırlı, ten renkli, yumuşak kıvamlı, mukoid görünümlü ve sıklıkla fokal kistik alanlar içerir (2,3). Köken aldığı hücre tam olarak bilinmeyen, ince granüler kromatinli, yuvarlak-oval şekilli, belirgin nükleolü bulunmayan, oldukça berrak sitoplazmalı, vakuollü hücrelerden oluşan son derece kötü klinik seyir gösteren bir tümördür (2,3,40). Tümör hücre trabeküllerini ayıran belirgin bir damar ağına (kümes teli görünümü) sahiptir (2,3,40). Şeffaf hücreli sarkomda, epitelooid (trabeküler veya asiner), iğsi hücreli, miksoid, sklerozan, selüler, palizadik ve storiform paternler yer alır (2,3). Tümör medulla yerleşimlidir ve parankime infiltratif yayılım gösterir. Arada kalan tübüller, tümöre ait tübüller farklılaşma yanığına neden olabilir (40). Bazı olgularda mezoblastik nefroma ve rabdoid tümörle ortak özellikler taşısa bile belirgin morfolojisi tanı koydurucudur (40).

Tümörle aynı tarafta ki böbrek hiler lenf nodu tutulumu tanı anında en sık rastlanan metastaz yeridir (39). Metastazlar en sık akciğerler ve kemiklere olur (39,40). Beyin metastazlarının da sık görülmesi (%15) ayırt edici bir klinik

özelliğidir. (39). Tanı anında mutlaka beyin MRG, kemik grafileri ve sintigrafisi çekilmelidir (39). Bunun dışındaki metastazlar bazen tanıdan yıllarca sonra çıkar (39). Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu'nda klinik bulgular ve hastalık seyri kötü olabilir. Hastaların yoğun kemoterapi ve radyoterapi ile tedavisi gerekir (39). Çok merkezli çalışmalarda 4 yıllık genel yaşam süresi %75 dolayında bildirilmiştir (2-3,39).

1.2.3.2. Rabdoid Tümör

Böbreğin malign rabdoid tümörü, genellikle bebekler ve küçük çocuklarda görülen bir tümör olup böbrek tümörleri içinde %2-2,5 sıklığa sahip kötü seyirli bir tümördür (2,3,39,40). Olguların %95'inden fazlası 2-3 yaşın altındadır ve ortalama görülme yaşı 13-18 aydır (2,3,39,40). Beş yaşın üzerindeki hastalarda bu tanıya kuşkuyla yaklaşılmalıdır (33). Erkeklerde 1,5 kat fazla görülür (40). Uzun yıllar Wilms tümörünün bir alt tipi olarak kabul edilmişse de şimdi ayrı bir tümör olarak sınıflandırılmaktadır (40). Rabdoid tümörlerde 22q11.2'de yerleşen ve tümör süpresör işlevi olan hSNF5/INI1 geninde %75'den fazla sıklıkta delesyon veya mutasyon yanında 22. kromozomda monozomi tanımlanmıştır (3,39).

Makroskopik olarak soluk renkli, yumuşak kıvamlı, hemorajik, nekrotik, iyi sınırlı ve büyük tümörlerdir. Komşu böbrekten ayırt edebilmekle birlikte tümör genellikle kapsülsüzdür (2-3,40). Çoğunun ağırlığı 500 gr'dan azdır (3,40). Bu tümörler tek odaklı ve tek taraflıdır (40). Böbrekte çok sayıda nodül varsa böbrek içi ya da karşı böbrekten metastaz olarak değerlendirilmelidir (40). Küçük tümörler böbrek medullasında yerleşme eğilimindedir (40).

Histolojik olarak sınırları belirgin, monomorfik görünümde, veziküle kromatin yapısına sahip, belirgin kırmızı nükleollü, hyalin pembe sitoplazmik inklüzyon içeren, gevşek düzenlenmiş hücrelerden oluşur (2-3,40). Tümör infiltratif büyüme paterni gösterir ve sıklıkla kan damarı invazyonu yapar (40). Morfolojik olarak medullablastom ya da pirimitif nöroektodermal tümör (PNET)'e benzer (2,40). Beynin rabdoid tümörleri sıklıkla küçük yuvarlak hücreli tümör görüntüsündedirler. Böbreğin rabdoid tümörü ile aynı sitogenetik değişiklikleri içerirler (40). Tümör, girdapvari, sklerozan, epiteloid, iğsi ve lenfomatoid paternler gösterebilir (40). Sklerozan türünde kollajenden zengin stroma osteoide benzeyebilir veya zemin kıkırdak yönünde farklılaşmayı andıracak biçimde koyu bazofilik olabilir

(40). Tümör hücreleri kordonlar, yuvalar ya da tek tek hücreler şeklinde dağılırlar. Epiteloid türde trabeküler bir düzenlenme gösteren koheziv tümör hücreleri Wilms tümörünü andırır (40). Seyrek olarak tümör farklılaşma göstermez; solid, gevşek düzendeki dar sitoplazmalı hücre tabakalarından oluşur. Bu tip tümörler büyük hücreli lenfomalara benzer ve lenfomatoid türü oluştururlar (40). İğsi türde özellikle mezoblastik nefromadakinine benzer hücrelerden oluşan fasiküller izlenir (40). Gevşek zeminde dağılan iğsi hücreler miksoid görüntüye neden olur. Diğer pek çok tümörde olduğu gibi iğsi rabdoid tümörler damarlar çevresinde öbeklenerek همانjioperisitoma benzer bir görünüm sergiler (40).

Rabdoid tümör, sıklıkla lenf nodları, akciğerler, karaciğer ve beyine metastaz yapar (39). Hastalarda sıklıkla artmış serum parathormon düzeyine bağlı olarak serum kalsiyum düzeyi yüksek olabilir (39). Anemi ve ateş de sık görülebilir (39). Bu tümörlerde uygulanan tedavi yöntemleri ile mortalite %80 lerde olup kür oranları düşüktür (39). Tanı anında böbrek dışı yerlerde de; özellikle beyinde görülmektedir (2-3,40). Böbrek ya da böbrek dışı olsun orak hücreli hemoglobinopatisi olan ergenlerde görülmektedir. Hastaların yaklaşık %15'inde eşlik eden beyin tümörleri gözlenir. Bunların çoğu orta hatta ve beyincikte yerleşmiştir. (40).

1.2.3.3. Konjenital Mezoblastik Nefroma

İnfantil dönemde en sık görülen böbrek tümörüdür. Ortalama yaş 2-3 aydır ve klasik (%24) ve selüler (%66) olmak üzere iki ayrı tip tanımlanmıştır (2-3,40). Yüzde on kadar vakada ise hem klasik hemde selüler tipin özelliğini gösteren miks tip görülür (2-3,40). Klasik veya tipik konjenital mezoblastik nefroma (veya fibromatöz tip) (1/3'ü) genellikle 3 ayın altında (özellikle doğum sırasında) görülür ve benign seyredir (2-3,40). Fibromatozlara benzer görünümündedir ve hücreden fakirdir (40). Böbrek parankimini ayıran iğsi hücreler ve kollajenden oluşur. Yer yer kıvrımdak dokusu içerebilir (40). Nadiren metastaz yapar, iyi çıkarılmazsa tekrarlayabilir (39). Daha büyük bebekler ve çocuklarda görülen sellüler veya atipik konjenital mezoblastik nefroma (2/3'ü) olarak tanımlanan selüler tip ise malign seyredebilir, rekürrens ve metastazlar sık görülebilir (39). İyi paketlenmiş iğsi hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır ve nekroz odakları vardır (2,3,39).

Sellüler konjenital mezoblastik nefroma ile infantil fibrosarkomun ilişkili oldukları ve t (12:15) translokasyonunun ortak olarak görüldüğü bildirilmiştir (39). Hastalarda hipertansiyon ve hiperkalsemi görülebilir (39).

Bu tümörler genellikle kapsüllü olmayan, kolay zedelenebilen, lokal olarak invaziv tümörler olup cerrahi olarak tamamen çıkarılması çok önemlidir (39). Klasik konjenital mezoblastik nefroma nadiren metastaz yapar ve iyi çıkarılmazsa tekrarlayabilir (39). Tedavisinde nefrektomi ile kitlenin tamamen çıkarılması önerilen yaklaşımdır. Tam çıkartılan vakalarda 3 aydan büyük olanlarda bile ek tedavi verilmeden yakın izlem yeterli olur (39).

Yaşı 3 aydan büyük çocuklarda selüler tip konjenital mezoblastik nefromalara malign potansiyeli olan tümör yaklaşımı yapılması ve çok yakın izlenmesi gerekir (39). Hastaların kemoterapi ve/veya radyoterapiye yanıtı iyi olmayıp cerrahi olarak tamamen çıkarılmayan vakalarda lokal rekürrens ve uzak metastaz riski vardır (39). Yerinde tekrar ortaya çıkabilir veya nadiren metastaz yapar (3,39).

1.2.3.4. İnfantlarda Görülen Ossifiye Böbrek Hücreli Karsinom

İnfantlarda görülen ossifiye böbrek tümörleri, oldukça nadir görülen, osteoid trabekül, osteoblast benzeri hücreler ve iğsi hücre komponenti içeren, meduller pramidle ilişkili interkalisyel kitle oluşturan tümörlerdir (2). Sıklıkla 6 gün ile 17 ay arasında görülür (3). Vakaların hemen hemen tümü kliniğe makroskopik hematüriyle başvurur (2,3). İyi sınırlı, 1-6 cm arasında çapa sahip tümörlerdir (2,3). Kalsifikasyon tümörlere sıklıkla eşlik eder (2). Mikroskopik olarak, osteoblast benzeri büyük küboidal hücreler arasında lokalize kaba trabeküler osteoid alanları ile ovoid nükleuslu, uniform görünümlü iğsi hücre tabakaları görülür. Bu tümörler benignidir ve tavsiye edilen tedavi cerrahidir (2-3).

1.2.3.5. Metanefrik Neoplazi (Metanefrik Adenom ve Metanefrik Adenofibrom)

Metanefrik adenom (embiryonel adenom, nefrojenik nefroma) ve metanefrik (nefrojenik) adenofibrom son zamanlarda böbrek kortikal neoplazmaları olarak tanımlanmıştır (1). İlk dekattan 9. dekada kadar değişen yaşlarda görülebilir. Metanefrik adenom'da ortalama görülme yaşı 50-60 yaşlarken, metanefrik adenofibrom'da bu yaş 30 aya düşmektedir (2). K/E oranı 2/1'dir (1,2). Semptomlar ve belirtiler nonspesifiktir. Diğer böbrek kitle lezyonlarına benzer ve nadiren

hematüri, yan ağrısı ve kitle gibi semptomlar görülür (1,2). Vakaların %12'sinde polisitemi raporlanmıştır (1,3). Sitogenetik çalışmalarla, metanefrik adenomdaki genetik anomaliler gösterilmiştir. 7 ve 17 nolu kromozomlarda trizomi ve seks kromozomlarında kayıp klasik sitogenetik ve FISH yöntemlerinde gösterilmiştir (1-3).

a. Makroskopik görünüm

Metanefrik adenom ve metanefrik adenofibrom, kortikal yerleşimli, iyi sınırlı, kapsülsüzdür ancak çevresinde ince veya makroskopik olarak belirgin kapsül olabilir (1-3). Tümör çapı 3-6 cm'dir. Bunlar solid, ten-sarı renkli ve sıklıkla nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon içerir. Özellikle metanefrik adenofibromlar kistik kitle oluştururlar. Kalsifikasyon makroskopik olarak görülebilir (1-4).

b. Mikroskopik görünüm

Metanefrik adenomda sıkı paketlenmiş küçük tübüller arasında orta derecede stroma yer alır (1-4). Solid veya tabaka benzeri büyüme paterni gösterebilir ve süperfisyel blasteme benzer (1-4). Sitoplazma dar, nükleus yuvarlak-oval ve sıklıkla üst üste biner tarzdadır (1-3, 40). Nükleol tipik olarak seçilmez ve mitotik figürler nadirdir (1-3). Papiller ve glomerüloid komponent vakaların ortalama %50'sinde görülür ve sıklıkla psammom cisimcikleri içeren mikrokalsifikasyonlar görülür (1-4).

Multifokal tümörler nadir olmasına karşın bilateral tümörlerde bildirilmiştir. Metanefrik adenomlu 50 vakalık bir seride 4 vakada da eş zamanlı klasik BHK (3'ü aynı böbrekte, 1'i karşı taraftaki böbrekte) olduğu bildirilmiştir (1). Hiyalinizasyon, hemoraji ve nekrozu içeren sekonder değişiklikler nadiren görülür (1-4). Metanefrik adenofibrom, bifazik bir tümördür. Morfolojik olarak metanefrik adenomdaki gibi epitelyal alanlar ile orta derecede selüler iğsi hücre tabakalarından oluşur. Bu iğsi hücreler fibroblast benzeri, soluk eozinofilik sitoplazmalı, oval-fuziform nükleuslu hücrelerdir (2). Metanefrik stromal tümörler, intratümöral anjiodisplazi, soğan kabuğu görünümlü tübüller ve heterolog değişikliklere rastlanır. Bu tümörler genç yaşta görülme eğilimindedir (1-3).

PanCK, CD57 ve vimentin vakaların çoğunda pozitifdir (1-4). EMA ve CK7 nadiren pozitifdir ve bu pozitiflik papiller kistik tübüllerde lokalizedir (1). WT-1 sıklıkla pozitifdir. EM'ik incelemede mikrovillüsler değişen derecelerde görülür ve özellikle ribozom ve mitokondri içeren sitoplazmik organeller görülebilir (1-4).

c. Ayırıcı tanı

Willms tümör ve papiller BHK, metanefrik adenom ayırıcı tanısında öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır (1,3). Willms tümörünün aksine metanefrik adenom nadir mitotik aktivite içerir. Küçük, uniform nükleuslu bu tümör, ne blastamel elementleri ne de nefrojenik yuvaları içerir (1). Yine ayırıcı tanıya bazı papiller BHK vakaları girmektedir ve bu vakaları ayırt etmek oldukça zor olabilir (1). Papiller BHK'da sıklıkla çok sayıda köpüksü histiyosit bulunur ve vakaların %50'sinden fazlasında multifokalite görülür ve sıklıkla komşu böbrek parankiminde tübülo-papiller hiperplazi/adenom odakları saptanır (1). Nükleer atipi, nükleol belirginliği ve kapsülasyon metanefrik adenomun görünümü değildir (1). Anjiyodisplazideki, tübüllerin soğan kabuğu görünümü ve metanefrik stromal tümörlerin stromasında görülen elementler, mezoblastik nefromada görülmeyebilir (1-4).

1.2.4. Nonepitelyal Tümörler

1.2.4.1. Anjiomyolipom

Anjiomyolipom (AML) böbrek tümörü nedeniyle opere edilen vakaların %1'inde görülür ve vakaların % 50'sinden azına tüberoskleroz (TS) eşlik eder. Tüberosklerozlu % 80 vakada anjiomyolipom geliştiği görülmüştür (1). TS'un (otozomal dominant) eşlik ettiği vakalarda E/K oranı 1/1'dir ve görülme yaşı 25 ile 55 arasında değişir. TS'un eşlik etmediği vakalarda ise E/K oranı 1/4'dür ve görülme yaşı 45 ile 55 arasında değişir (2). Sıklıkla böbrek içinde görülmekle birlikte karaciğer, akciğer, lenf nodu ve retroperitoneal dokular gibi ekstrarenal bölgelerde de görülebilir (1). AML lenfanjiomyomatozisi içeren mezanşimal tümör ailesindedir, akciğerin pankreasın ve uterusun berrak hücreli 'sugar' tümörü ile kardiyak rabdomyomları içerir (1).

a. Klinik bulgular

Klinik bulgular TS'un eşlik edip etmemesine göre değişir. TS'un eşlik ettiği vakalar sıklıkla asemptomatiktir ve ancak radyolojik tetkiklerde saptanır (2). TS'un bulunmadığı vakalarda ise ele gelen kitle, yan ağrısı ve hematüri görülür (2). Retroperitoneal hemoraji meydana gelebilir (2). Eş zamanlı, aynı böbrekte BHK ve onkositom görülebilir. Bir başka ilginç birliktelik lenfanjioleimyomatozisedir. Genç kadınlarda, ilerleyen vakalarda sıklıkla akciğer etkilenir ve bu vakalar TS'la beraberdir (2).

b. Makroskopik görünüm

AML kasüllü, iyi sınırlı ve itici tarzda büyüme eğilimindedir (1). Korteks veya medulla yerleşimlidir. Tümörler multifokal olabilir. Boyutları 0,5 cm ile 25 cm arasında değişir, ortalama boyut 6 cm'dir (1,4). Rengi, içerdiği adipoz doku ile düz kas dokusuna göre değişir (1). Klasik örnekler sert, ten rengi alanlarla karışık açık sarı renklidir (1,4). Eğer örneklerde yağ dokusu alanları fazlaysa iyi differansiye liposarkomla karışırken düz kas dokusu belirginse leiomyosarkom veya sarkomatoid BHK ile karışabilir (1). Tümör belirgin epitelioid hücreliyse BHK veya onkositom'la karışabilir (1). Tümör sıklıkla fokal odaklar halinde hemoraji içerirler ancak yaygın intratümöral hemoraji nadirdir (1,4). Tümörlerin çoğu tek taraflı ve lokalizedir. Bilateralite veya multifokalite mevcutsa tanı kuvvetle tüberoskleroz lehinedir (1).

c. Mikroskopik görünüm

AML değişen derecelerde adipoz doku, düz kas ve vaskülarite içerir (1-4,26). Tümörlerin % 90'ından fazlasında fokal alanlarda matür adipoz doku alanları bulunur (1,3). Lipoblastlara benzer yağ hücreleri nadir görülür (1). Düz kas komponentleri, sigara şekilli nükleuslu, elonge-iğsi hücrelerin fasikülleri ile yoğun eozinofilik granüllü sitoplazmalı, epitelioid hücre tabakaları içerir (1). Düz kas hücreleri sıklıkla damar duvarındaki düz kaslardan kaynaklanır (1-3). Vasküler komponentin morfolojisi değişkendir (1-3). Kalın, hiyalinize ve genişlemiş lümenli damarlar sıklıkla bulunur (1-3).

İğsi düz kas hücrelerinin ön planda olduğu tümörler sıklıkla hemanjiiperistom benzeri ince duvarlı kan damarları içerir. Şişkin epitelioid hücreler sıklıkla vasküler yapılar çevresinde bulunur ve özellikle adipoz dokunun ön planda olduğu vakalarda tanı için bu önemli bir ipucudur (1-3). Mitotik aktivite nadirdir (1). Son zamanlarda tariflenen AML'nin epitelioid varyantları, belirgin yoğun eozinofilik sitoplazmalı, poligonal hücrelerden oluşabilir (1-3). Değişen derecelerde nükleer atipi içeren multilobüle nükleuslu, multinükleer formu ve ganglion benzeri hücreler görülür (1-3). Fokal sitoplazmik berraklaşma aynen kardiyak rabdomyomdaki spider-hücrelerine benzeyebilir (1). Yaygın intratümöral hemoraji ve nekroz epitelioid varyantta klasik varyanttan daha sık görülür (1-3). AML'nin nadir örneklerinde yoğun eozinofilik sitoplazmalı onkositoma benzer epitelioid hücreler belirgin olabilir ve bu tümörler son zamanlarda böbreğin epitelioid oksifilik neoplazmaları adı altında geçer veya

onkositom benzeri anjiomyolipom olarak tariflenir. Bu tümörler sıklıkla HMB-45 ile immünreaktiftir (1).

d. Yardımcı tanı metodları

Diastaz resistant, PAS (+) granüller ve çubuk şekilli kristaller, perivaskler epitelooid hücrelerin içinde belirgindir (1). Bu kristaller yapısal olarak renin granüllerine benzer ve ne Bowie's ne de renin antikoruyla boyanır (1). Melanomda kullanılan HMB-45 ve son zamanlarda tariflenen A-103 (Melan-A/MART-1) antijenleriyle vakaların çoğunda fokal pozitiflik saptanır (1-4). Hücrelerin % 5 ile % 10'unda bu antikorla pozitiflik saptanmıştır. (1). Epitelooid düz kas hücre komponenti, spindle düz kas hücreleri ve adipoz doku komponentinde de pozitiflikler tariflenmiştir. (Özellikle adipoz doku ve spindle düz kas hücrelerinin belirgin olduğu AML vakalarında). Ayrıca CD117'de pozitifliklere rastlanabilir (4). EM'ik olarak tip 2 premelanozomlar ve rhomboid kristaller görülebilir (1-4).

e. Prognoz

AML'ların çoğu benign davranış karakteri gösterirler (1-4). Primer komplikasyon retroperitoneal hemorajidir, nadiren bu komplikasyondan dolayı ölüm görülebilir (1-4). Hemoraji için tümör boyutu önemlidir ve eğer tümör boyutu 4 cm'den büyükse komplikasyonun gelişmemesi için dikkatli olmak gerekir (1). Böbrek yetmezlikli, masif bilateral hastalıkta özellikle tüberosklerozun eşlik edebileceği göz önüne alınmalıdır (1-4). Organa invazyon nadiren meydana gelir ve ölümlü sonuçlanabilir (1-4). Bazı araştırmacılar, pleomorfik, monotipik görünümlü AML vakalarının, yüksek dereceli veya sarkomatöz BHK'e benzeyebileceğini ve daha agresif bir davranış paterni gösterebileceğini öne sürmüştür (1). Bazı böbrek AML'li vakalar normal dışı yerleşim gösterebilir ve bölgesel lenf düğümlerini tutabilir. Bu vakaların çoğu metastatik olmaksızın multifokal olma eğilimindedirler. Sarkomatöz transformasyon gösteren AML vakalarında uzak metastaz bildirilmiştir (1-4).

1.2.4.2. Lipom

İntrarenal lipomlar orta yaş kadınlarda, nadir görülen tümörlerdir (1). Semptomatik vakalar sıklıkla böğür veya abdominal ağrı, daha az sıklıkla ise hematüriyle başvurur (1). Ayrıca tüberosklerozla birlikteliği bildirilmiştir (1). Makroskopik ve mikroskopik görünüm vücudun diğer bölgelerinde yerleşen

lipomlara benzer (1). Vakalar çok sayıdaki örneklerle, dikkatli değerlendirilmelidir ve HMB-45 antikoru ile anjiomyolipom dışlanmalıdır (1).

1.2.4.3. Liposarkom

Böbreğin primer liposarkomu nadir görülür (1). Liposarkom retroperitoneal yerleşimlidir ve sekonder olarak böbrek ve perirenal dokuda görülür (1). Makroskopik spesmenin dikkatli incelenmesi tümörün primer mi yoksa sekonder mi olduğu konusunda bize yol gösterir (1). Ancak buna rağmen bazı vakalarda bu ayırım yapılamayabilir. Ayırıcı tanıda lipomatöz komponenti belirgin olan AML vakaları yer alır (1). Histolojik inceleme için yeterli örnekleme yapılmalı ve ayırım için HMB-45 kullanılmalıdır (1). Şimdiye kadar raporlanan liposarkomların çoğu iyi differansiye veya miksoid tiptir (1)

1.2.4.4. Leiomyom

Böbrek leiomyomları nadir görülen tümörlerdir (1-3). Tümörler rastlantısal olarak bulunur (1,3). Makroskopik ve mikroskopik görünüm diğer bölgelerdeki leiomyomlara benzer (1). Retroperitondan kaynaklanan düz kas neoplazmaları, mitotik aktivite, nükleer atipi, nekroz içermesi yanısıra büyük boyutluysa tanı leiomyosarkom lehinedir (1). Ayırıcı tanıya primer anjiomyolipomlar girer (1-3).

1.2.4.5. Leiomyosarkom

Primer böbrek sarkomları böbrek neoplazmalarının %1'ini oluşturur (1). Hastaların çoğu böğür ve karın ağrısı ile palpable kitleyle başvururlar (1). Birçok tümör böbrek kapsülünden kaynaklanırken diğerleri böbrek kan damarlarından köken alır (1). Perirenal adipöz doku ve komşu organlarda tutulum sıktır (1). Tümörler tanı konulduğunda büyük olma eğilimindedir ve 10 cm'den büyük çapa sahiptir (1). Makroskopik olarak, sert, beyaz-ten renkli ve multinodüler veya lobüledir (1). Mikroskopik olarak sıklıkla künt, ovoid nükleuslu, iğsi hücre fasiküllerinin karışımından oluşur (1). Düz kas tümörlerinde mitotik aktivite, nükleer atipi, nekroz ve büyük boyut malignite bulgularıdır (1). Prognoz kötüdür, nadir vakada uzun süreli yaşam bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda sarkomatoid BHK ve anjiomyolipom yer alır (1). Dikkatli bir inceleme ve EM'ik inceleme tanıda yardımcı olur (1).

1.2.4.6. Medüller Fibrom (Renomedüller İntertisyel Hücreli Tümör)

Renomedüller intertisyel hücreli tümörlere, sıklıkla otopsilerde rastlanır (1-4). Sistemik HT ve multiple medüller fibromlar arasında birliktelik bildirilmiştir.

Makroskopik olarak 1-5 mm çapında, beyaz-soluk gri renkli nodül oluştururlar (1-4). Nadiren büyük ve renal pelvik kaviteyi tutan polipoid kitleler meydana getirirler (1-4) Mikroskopik olarak, küçük, stellat veya poligonal hücreler, gevşek-yoğun kollajenöz bir zeminde yer alır. Görünen tübüller nodülün periferinde yer alabilir (1-4).

1.2.5. Diğer Mezanşimal Neoplazmalar

Diğer mezanşimal neoplazmalar geniş bir spektruma sahiptir ve erişkin böbrekte nadir görülürler (1-4). Soliter fibröz tümörler, schwannomlar, nörofibromlar, miksomalar ve hemanjiomları içeren benign tümörlerden oluşur (1-4). Soliter fibröz tümörler iyi sınırlıdır ve böbrek kapsülünden meydana gelirler (1-3). Periferik sinir kılıfı tümörleri ise böbrek hilumundan kaynaklanır (1). Daha az sıklıkla böbreğe komşu dokular ve böbrek parankiminden de meydana gelebilir (1). Primer böbrek hemanjioperistomasi nadirdir ve makroskopik olarak sekonder böbrek yayılımı gösteren retroperitoneal hemanjioperistomadan ayrılmalıdır (1). Mikroskopik olarak ise jukstaglomerüler hücreli tümörden ayrımı yapılmalıdır (1). Erişkin yaşta görülen böbrek rabdomyosarkomları sıklıkla pleomorfik tipte ve agresiftir (1). Wilms tümörü de ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken bir tümördür. Malign fibröz histiyositom (MFH), fibrosarkom, osteogenik sarkom, mezanşimal kondrosarkom, kondrosarkom, malign mezanşimoma ve anjiosarkom da ayrıca tariflenen tümörlerdendir (1-4).

1.2.5.1. Hematolojik Maligniteler

Malign lenfoma primer ektranodal renal neoplazmalar gibi nadir bulunur (1). Sıklıkla böbrek tutulumuna sekondendir ve geç evrede, yaygın malign lenfomanın bir komponenti olarak görülür (1). Renal parankimal tutulum NHL'lı vakaların %50'sinde saptanır. Makroskopik olarak primer böbrek lenfomasi sıklıkla soliter, büyük, iyi sınırlı intrarenal ve hiler kitle oluşturur (1). Daha az sıklıkla diffüz parankimal infiltrasyon yapar (1). Histolojik olarak büyük çoğunluğu büyük hücreli veya küçük çentiksiz hücreli tiplerdir (1). Lösemik infiltrasyon gösteren vakalar, sıklıkla bilateraldir ve diffüz tutulum gösterir (1). Ayrıca böbrekte, renal plazmasitomlar ve MALT tip lenfoma tariflenmiştir (1). Bir çalışmada, primer böbrek lenfomalı vakaların %50'sinde prostatik karsinom, kolorektal karsinom ve diğer bölge lenfomaları ile birlikteliği saptanmıştır (1-3).

1.2.5.2. Jukstaglomerüler Hücreli Tümör

İlk olarak 1967'de HT ve küçük böbrek neoplazmalı genç erkeklerde tanımlanmıştır (1-4). Takibeden yıllarda yine aynı bulgulara sahip hastalarda jukstaglomerüler hücreli tümör (JGT) olarak tanımlanmıştır. Birçok vaka 2. ve 3. dekada tanımlanmış, nadiren de 6. ve 7. dekadlarda tariflenmiştir (1-4). Hiperreninizm semptom ve bulguları özellikle jukstaglomerüler hücreli tümörlerde görülür ve bu hiperreninizm hipertansiyon, hiperaldosteronizm ve hipokalemiyi içerir (1-3). Kadın/erkek oranı 1,5/1'dir (1-4). Klinik olarak hastaların hipertansif durumu, jukstaglomerüler hücreli tümör içeren şüpheli vakaların, hipertansiyona (HT) yol açan diğer vakalardan ayırımına yardımcı olur (1-3). Renal anjiyografide, hipovasküler solid kitle lezyonları şeklinde karşımıza çıkar (1). Renal ven kateterizasyonu ve böbrek volümün miktarı küçük tümörleri saptamada faydalıdır (1). Bu tümörlerde kromozom 10 amplifikasyonu ve kromozom 9, 11q ve X delesyonları bildirilmiştir (1-4).

a. Makroskopik görünüm

JGT kapsüllü, tek taraflı, soliter ve tipik olarak kortikal yerleşimlidir (1-4). Soluk ten renginden sarıya kadar değişen renklere sahiptir (1-3). Birçoğu soliddir ve küçük kistler içerebilir. Çapları 2 ile 3 cm arasında değişir ancak 1 cm'den az ve 6 cm'den büyük çapa sahip te olabilirler (1-4).

b. Mikroskopik görünüm

JGT'ün histolojik görünümü oldukça değişkendir. Klasik örnekler glomeruloid görünüme sahip, hücre sınırları belirgin, soluk-eozinofilik sitoplazmadan berrak sitoplazmaya kadar değişen homojen yuvarlak-poligonal hücre tabakalarından oluşur (1-4). Bunun yanında hücre sınırları tam seçilemeyen, poligonal-spindle şekilli hücrelerden oluşan düzensiz kordon yapıları ve tabakalar bulunabilir (1-4). Çok sayıda kapiller, dallanan kan damarları ve hemanjioperistoma benzeri sinüzoidler görülebilir (1-4). Stroma dar veya geniş hiyalinize veya miksoid, ödematöz fibröz dokudan oluşur ve sıklıkla lenfoplazmositer infiltrasyon içerir (1-3). Bazı tümörler toplayıcı duktus epiteline benzer kuboidal hücrelerle döşeli iyi gelişmiş tübül yapıları içerir (1-3). Papiller patern, kuboidal hücrelerle döşeli eğreltiotu benzeri yapılardan oluşur. (1). Pleomorfizm ve mitoz nadiren eşlik eder.

PAS (periyodik asid schiff) ve Bowie boyaması ile sitoplazmik granüller görülür (1). İmmünohistokimyasal olarak renin ve vimentin ile diffüz pozitif boyanır (1). Değişen derecelerde düz kas aktin pozitifliği, nöroendokrin marker negatifliği bildirilmiştir (1). Sitokeratin (CK), tübüleri döşeyen kuboidal hücrelerde pozitifken, poligonal ve spindle hücrelerde negatiftir. (1). Elektron mikroskopik olarak renin ile immün reaktif belirgin hücre sınırlı rabdoid ve poligonal granüller görülür (1-4).

c. Prognoz ve tedavi

JGT'ler benign lezyonlardır. Cerrahi operasyonda etkilenen böbreğin çıkarılması hem HT hem de tümör için küratiftir (1-3).

1.2.5.3. Karsinoid Tümör

Oldukça nadir tümörler olup yaklaşık 50 olgu bildirilmiştir (2). Böbrek karsinoidleri 5. ve 7. dekadlar arasında sık görülen, nadir tümörlerdir. Bununla birlikte 13 yaşında da vakalar bildirilmiştir (1-4). Kadın ve erkekler eşit sıklıkta etkilenir (1-3). Belirtiler ve semptomlar nonspesifiktir ve yan ağrısı, abdominal rahatsızlık veya hematüriyi içerir (1-3). Diğer malignitelerin radyolojik evrelemesi sırasında rastlantısal olarak fark edilir. Karsinoid sendrom nadiren eşlik eder (%10) (1-4).

a. Makroskopik görünüm

Böbrek karsinoidleri, iyi sınırlı, sıklıkla kapsüllü, ten-sarı renkli, solid ve etsi görünümlü tümörlerdir Sıklıkla hemoraji, nekroz veya kistik değişiklikler içerebilir (1-3). Raporlanan tümörlerin çapı 2 ile 30 cm arasında değişir (ortalama 9 cm'dir) (1-3). Böbrek parankiminde difüz infiltrasyon rastlanan bir bulgu değildir. Bununla birlikte perinefrik yağ dokusu ve renal ven invazyonu tariflenmiştir (1-3). Bazı örneklerde at nalı böbrek ile birlikteliği tanımlanmıştır (1-4).

b. Mikroskopik görünüm

Böbrek karsinoidleri diğer bölgelerde yerleşen karsinoidlere benzer (1-3). Neoplastik hücreler iyi vaskülarize stroma içerisinde yuvalar ve trabeküller oluşturur ve bu bulguların bulunması tanı için bir ipucu olabilir (1-3). Nükleuslar yuvarlak, düzenlidir ve hücrelerde fokal pleomorfizm izlenebilir. Mitoz ve vasküler invazyon nadiren eşlik eder (1-3). Çok az vakada böbreğin kistik teratomunun veya teratoid malformasyonun bir komponenti gibi tariflenmiştir (1). Birçok vakada arginofilik boyalar pozitifken, arjentaaffin boyalar negatiftir (1-3). Böbrek karsinoidlerinde

değişen derecelerde nöroendokrin belirteçlerin pozitifliği gösterilmiş ve NSE, kromogranin, sinaptofizin, serotonin, somatostatin, pankreatik polipeptid ve glukagonu içeren polipeptidlerde pozitiflik tariflenmiştir (1-4). GIS karsinoidlerinde olduğu gibi PAP (prostatik asid fosfataz) pozitifliği de raporlanmış, EM'de ise "dense kor" granüller tariflenmiştir (1-3).

c. Prognoz

Kabaca vakaların 1/3'ünde bölgesel lenf düğümlerinde, karaciğerde, akciğerde ve kemikte metastaz ile birkaç vakada ölüm bildirilmiştir (1). Diğer bölge karsinoidlerinde olduğu gibi bu karsinoid vakalarında da histolojik görünüm sonucu etkilemez (1). Bununla birlikte bazı çalışmalarda mitotik olarak zengin, pleomorfik, büyük kitle oluşturan, metastatik tümörler oluşturabildikleri gösterilmiştir (1-4).

1.2.5.4. Diğer Nöroendokrin Neoplazmalar

Kötü diferansiye nöroendokrin karsinom, böbreğin primer küçük hücreli karsinomu, feokromositoma ve nöroblastom tariflenmiştir (1-3). Küçük hücreli karsinomlar büyük, sıklıkla bölgesel veya uzak metastaz da yapabilen lokal invaziv tümörlerdir (1-3). Kötü diferansiye nöroendokrin karsinom da tabakalar ve yuvalar oluşturmuş, yuvarlak/uzamış şekilli, tuz-biber görünümlü kromatine sahip hücrelerdir (2,4). Küçük hücreli karsinomlar gibi kötü prognozlu, agresif tümörlerdir (1-4).

1.2.5.5. Primitif Nöroektodermal Tümör

Böbreğin primitif nöroektodermal tümörleri (PNET) oldukça nadir görülürler (1). Vücudun diğer bölgelerinde yerleşen PNET/Ewing sarkomunda olduğu gibi t(11;22) (q24;q12) görülür ve bu translokasyonda kromozom 22'de bulunan ews geni ile kromozom 11'de yerleşen Fli-1 geni arasında füzyon saptanmıştır (1). Tümör özellikle hayatın 2 ve 3. dekadlarında görülür (4-61 yaşlar arası). Nonspesifik semptomlara sahiptir ve diğer renal kitle yapan lezyonlara benzerler (1). Böbrek PNET'leri büyük olma eğilimindedir ve böbrek parankiminin altında yerleşir. İnvazyon, perinefrik yağ dokusunu içeren yumuşak doku, renal ven veya inferior vena kavada görülebilir. (1).

Makroskopik olarak ten-beyaz-gri renklidir, hemoraji, nekroz ve kistik değişiklikler içerebilir (1). Tümör çapı 10 cm'i geçer ve tüm böbreği tutabilir (2).

Mikroskopik olarak PNET herhangi bir yerde görülebilir ve ince fibröz bantlarla ayrılan, dar sitoplazmalı, uniform hücre tabakalarından oluşur (1). Perivasküler psödorozetler görülebilir ancak gerçek rozet yapıları nadirdir (1). MIC2 geninin ekspresyonu saptanır ve Q13 ile HBA71 immünohistokimyasal olarak MIC2 gibi kullanılır.

Bu IHK'sal panel PNET/Ewing sarkomu için özellikle kullanılır ve tanı koymada çok faydalıdır (1). Lenfoblastik lenfoma ve arasına diğer neoplazmalarda da Q13 ile HBA71'de immün reaktivite saptanabilir. Tümörlerin 2/3'ünde FLI-1 ile nükleer pozitifliği bildirilmiştir (1). PNET'lerin büyük kısmında vimentin, CD99, CD117 ve NSE ile pozitiflik varken, S100, CRG, SYNP ve CK ile az sayıdaki vakada pozitiflik bildirilmiştir (1). EM'de primitif hücreler arasında dense kor granüller ve mikrotübüller gösterilebilir (1). Ayrıca t(11;22) ve daha az sıklıkla t(21;22)'da reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılabilir (1).

1.2.6. Metastatik Tümörler

Semptomatik böbrek metastazları, oldukça nadirdir ve vakaların %7,2'sinde görülür (3). Birçok sekonder renal kanser post mortem incelemelerde bulunmuştur (4). Bunlar akciğerin skuamöz hücreli karsinomu, kolorektal adenokarsinom, meme karsinomları, malign melanom, prostatik adenokarsinom, karşı böbrek tümörleri, baş-boyun karsinomları, pankreatik karsinom, özofajial karsinom, ovaryan karsinomlar, uterin stromal sarkom ve testiküler tümörlerdir (3,4). Metastatik böbrek hücreli karsinom sıklıkla küçük, multiple, bilateral yerleşimli, iyi sınırlı nodüller oluşturur. Bazen kötü sınırlı ve tek olabilirler (3,4). Bununla beraber tek ve büyük kitle lezyonları da oluşturabilirler. Bu nedenle primer böbrek hücreli karsinomdan ayrılmalıdır. Nadiren böbrek yetmezliği ile sonuçlanırlar (3,4).

1.2.7. İmmünohistokimyasal Belirteçler

1.2.7.1. Glutasyon S-Transferaz α :

Glutasyon S-transferazlar (GST) geniş bir grup elektrofilik kimyasal bileşiğin konjugasyonunu katalize ederek detoksifiye olmalarını sağlayan bir grup enzimdir. Glutasyon transferaz aktivitesi gösteren enzimler, sitozolik, mitokondriyal ve mikrozomal (membran bağlı-MAPEG) olmak üzere üç alt gruptan oluşmaktadır (38,41).

Memelilerde sitozolik GST'lar, kimyasal özellikleri, immünolojik reaktiviteleri ve aminoasit diziliş benzerliklerine göre alfa (α), pi (π), mü (μ), teta (θ), sigma (σ), zeta (ζ) ve omega (ω) olarak 7 gruba ayrılırlar (42). Sitozolik GST'lar her bir alt ünitesi yaklaşık 25kD ağırlığında bulunan, dimerik proteinlerdir (42). Her bir alt ünite, iki farklı fonksiyonel bölgeden oluşan bir aktif konuma sahiptir (42). Bu fonksiyonel bölgeler, fizyolojik substratı (GSH) bağlayan hidrofilik G bölgesi ile yapısal olarak farklı elektrofilik substratları bağlayan hidrofobik H bölgesidir. GST izozimlerinin, hidrofobik H-bölgesindeki aminoasit kompozisyonunun farklılık göstermesi, enzim ailesinin substrat çeşitliliğinin nedenidir. GST'ların fonksiyonları iki genel grupta toplanabilir (42).

Ana ve en önemli fonksiyonları ksenobiyotik metabolizmasında açığa çıkan reaktif ara ürünlerin detoksifikasyonudur ve oksidatif stres sırasında oluşan zararlı ürünlere karşı koruma sağlamalarıdır (42). Bu ürünler arasında lipidlerden ve DNA'dan oluşan hidroperoksitler de sayılabilir (43). İkinci olarak suda çözünürlüğü az olan bir grup bileşiği bağlarlar ve bunların hücre içinde taşınmalarında rol oynarlar. GST izozimlerinden GSTP1-1'in çok farklı insan kaynaklı tümörde (akciğer, kolon, böbrek, over, ösefagus ve mide) fazla miktarda salgılandığı bildirilmiştir (38). Ayrıca proksimal tübüllerde ve klasik BHK'larda GST- α ile anlamlı imünreaktivite saptanmıştır. Bu özellikleriyle GST- α artık böbrek tümörlerinin ayırıcı tanısında önemli bir yere sahiptir (11-14,44-46).

1.2.7.2. EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule)

EpCAM 4q ve 2p21 kromozomlarında lokalize, GA733-2 geni ile kodlanan, 34-40-kDa ağırlığında epitelyal transmembran glikoproteinidir (47,48). KSA, KS1/4 ve 17-1 olarak isimlendirilir. EpCAM, kalsiyum bağımsız, hücre-hücre adezyonuna aracılık eder. EpCAM, epitelyal hücrelerin büyümesi ve diferansiyasyonu ile kuvvetli ilişki halinde olan klasik kaderin yolağında negatif düzenleyici etkiye sahiptir (47,49,50). EpCAM'ın *in vivo* salınımı epitelyal proliferasyonla doğru orantılıyken, hücre diferansiyasyonu ile ters orantılıdır. Epitelyal dokuların morfogenezinde EpCAM'ın düzenleyici fonksiyonu özellikle pankreas ve meme duktuslarını içeren birçok dokuda gösterilmiştir. Kolon, rektum, prostat, karaciğer, özofagus, akciğer, baş-boyun, pankreas ve memeyi içine alan farklı organ kaynaklı tümörlerden kuvvetli bir salınımı mevcuttur (47). Bu yüzden EpCAM potansiyel

terapötik bir hedef proteindir. Bunun yanı sıra glandüler ve transisyonel, böbrek epiteli (distal nefron) başta olmak üzere normal birçok dokudan salınımı mevcuttur (44,47). Salınım bazolateral membran ve sitoplazmadandır (47). Glomerüler yumakta sıklıkla boyanma görülmemekle beraber dağınık ve zayıf bir şekilde bowman kapsülünün parietal tabakasında boyanma saptanabilir (44). EpCAM yüksek oranlarda kromofob BHK'larda immün reaktifken, daha az oranlarda klasik BHK ve onkositom'larda salınımı mevcuttur. Bu yüzden diagnostik boyama paneli içerisine dahil edilmiştir (44,48,51-53).

1.2.7.3. c-KIT (CD117)

CD117, c-KIT protoonkogeni ile kodlanır, 145 ile 160 kDa ağırlığındadır ve type III transmembran tirozin kinaz reseptör proteinidir. Dört q onbir oniki nolu kromozomda lokalizedir (10,34,36,44,54-56). Yapısal ve fonksiyonel olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörü, makrofaj koloni stimüle eden faktör, yeni büyüme faktörü olan STK-1 ile sıkı bir ilişki içindedir. c-KIT, kök hücre faktörleri için reseptördür (mast hücre büyüme faktörü). Bu reseptörler tip III tirozin kinaz ailesindedir ve hidropik transmembran ve tirozin kinaz aktiviteli sitoplazmik alanları içeren ekstraselüler ligand bağlanma bölgelerine sahiptir (54). Ligandın reseptöre bağlanmasıyla tirozin kinaz aktivasyonu ve sinyal iletim kaskadının aktivasyonu ile otofosforilasyon olur (54). Normal hematopoezde de c-KIT salınımı olabildiği gibi myeloid, eritroid, megakaryositik ve lenfoid blastik hücrelerden de salınır (34).

Ayrıca memenin epitelyal hücreleri, paratiroid ve dermal ter bezleri, melanositler, santral sinir sistemi (serebellum, hipokampus ve spinal kordun posterior boynuzu), plasenta, testis ve overlerin intertisyel hücrelerinden ve akciğerin küçük hücreli karsinomu, meme karsinomu, BHK ve malign melanomdan salınır (55-57). c-KIT özellikle onkositom ve kromofob BHK'larda anlamlı immün reaktivite gösterir. Klasik BHK'larda c-KIT ile boyanma saptanmaması ayırıcı tanıda önem arz etmektedir (44).

1.2.7.4. CK7

Sitokeratinler, epitelyal diferansiyasyonla karakterize intermedier filament ailesindedir ve 20'nin üstünde alt tipe sahiptir (58). Böbrek hücreli karsinomda, sitokeratin alttipleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar CK7 ve CK20 ile ilgili olanlardır. CK7 ve CK20 düşük molekül ağırlıklı monoklonal antikordlardır

(59-61). CK7 özellikle prostat, böbrek ve timus gibi organ tümörlerinin yanı sıra akciğerin karsinoid tümörü, gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler ve derinin merkel hücreli tümörlerinde salınır (61). Böbrek epitelyal tümörlerinde CK7 salınımı konusu tartışmalıdır (44). Bazı araştırmacılar CK7'nin kromofob BHK'ü morfolojik ve immün fenotipik özelliklerin örtüştüğü onkositom ve diğer BHK alt tiplerinden ayırmada yardımcı olabileceğini öne sürmüştür (44). Klasik BHK'larda CK7 negatif veya % 4,8-10 arasında pozitifdir. Papiller ve kromofob BHK'da ise % 43-100 arasında yaygın pozitiflik mevcuttur (44).

1.2.7.5. Vimentin

Vimentin, 57 kDa ağırlığında, intermedier filament grubunun bir üyesidir. İntermedier filamentler ökaryotik hücrelerde mikrotübüller ve aktin mikrofilamanlarıyla beraber, hücre iskeletini oluşturur (62-71). Çoğu ara filamanın yapısı kararlı olsa da, vimentin değişken bir yapıya sahiptir. Vimentin organellerin yerini sabitlemeye yarar, hücreye esneklik sağlar ve hücre içinde kolesterol taşınmasında rol oynar Vimentin ve mikrotübüller arasında sıkı ilişkiler vardır (62-71).

Bu filament, fibroblast, endotelyal hücre, mezotel, overin granüloza hücreleri, düz-çizgili kas, nöral krest, melanositler ve seyrek olarak lenfo-hematopoetik sistem hücrelerinden (lenfosit, makrofaj gibi) salınır (62-71). Ayrıca bowman kapsülü, endometrium, over (yüzey epiteli), myoepitelyal hücreler (meme, tükrük ve ter bezleri) ve tiroid bezi epiteli gibi mezodermden köken alan epitelyal hücrelerden de salınımı bildirilmiştir (62-71). Yine mezodermal kökenli fibrosarkom, malign fibröz histiyositom, anjiosarkom, leiomyosarkom ve rabdomyosarkom, lenfoma, malign melanom ve schwannomda da pozitifdir. Böbrek hücreli karsinom, adrenokortikal karsinom ve endometriyum-over kaynaklı adenokarsinomlar gibi mezoderm kökenli tümörlerde salınımı mevcuttur (62-71). Böbrek hücreli karsinomlardan özellikle klasik BHK'larda pozitifliği vardır. Kromofob BHK ve onkositom gibi böbrek hücreli karsinomlarda vimentin pozitifliği beklenen bir bulgu değildir (44).

1.2.7.6. Böbrek hücreli karsinom belirteci (BHKb)

BHK-b, 200 kDa ağırlığında, böbrek proksimal tübüllerinin fırçası kenarından salınan, monoklonal bir antikordur. BHKb, primer berrak hücreli BHK'a

yüksek spesifite gösterir (72-77). Böbrek hücreli karsinomları diğer böbrek neoplazmalardan ayırt etmede kullanılır (72-77). Ayrıca berrak hücre morfolojisi gösteren ve metastatik bir berrak hücreli karsinomu taklit eden, derinin balon hücreli nevüsü (BCN), ksantomatöz lezyonlar ve berrak hücreli hidroadenomundan ayırt etmede yardımcı olur (72-77). Özellikle ksantomatöz lezyonlarda klasik köpüksü histiyosit görünümünün kaybıyla beraber sitoplazmik berraklaşma görülebilir ve bu gibi durumlarda lezyon malign melanomu veya metastatik BHK' u andırır (72-77). BHKb ile özellikle berrak hücreli BHK (%84), papiller BHK (%96) başta olmak üzere, kromofob BHK (%45), sarkomatoid BHK (%25) boyanırken toplayıcı duktus karsinomunda bu belirteç ile boyanma saptanmaz (77). Ayrıca meme tümörleri, paratiroid adenomu ve embriyonel karsinomlarda görüldüğü gibi böbrek kaynaklı olmayan tümörlerde de boyanma görülebilir (77).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1988–2009 yılları arasında tanı alan 140 böbrek tümörü tarandı. Bunlar arasında, 23 klasik BHK, 15 papiller BHK, 13 kromofob BHK ve 13 onkositom tanısı alan eozinofilik sitoplazmalı 64 olguya ait hazır H&E preparatlar önceki tanılarına bakılmaksızın, histopatolojik tanı, nükleer dereceleri ve patolojik evreleri yeniden değerlendirildi ve son tanıları çalışmada esas alındı.

BHK'ların patolojik evreleme (pT)'de TNM sınıflaması ve nükleer derecelendirme (grade)'de Fuhrman nükleer derecelendirme (FND) sistemi kullanıldı (1). Evreleme ve derecelendirme benign özellikteki onkositom dışındaki alt gruplar için yapıldı

Hastaların cinsiyetleri ve yaş aralıklarına göre farklı alt gruplara ayrıldı. Yaş grupları <45, 45-65 ve >65 olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı.

İmmünohistokimyasal boyama için seçilen tümör bloklarından 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler polyllisine kaplı lamlar üzerine alındı.

CD117 primer antikor (lab visions Corporation Fremont, CA 94539, USA Code No: 9038) için 37°C'de 15 dakika etüvde bekletilen lamlar otomatik boyama cihazı ile (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) boyandı. Primer antikorla işlemden sonra musluk suyunda yıkanarak Ultramount ile kapatıldı.

CK7, EpCAM, GST- α , vimentin ve BHKb primer antikorları için elde boyama yapıldı. Bunların boyamasında, kesitler 37°C'de 15 dakika etüvde bekletildikten sonra sırasıyla 5'er dakika ksilol ve alkol serilerinden geçirildi. Distile su ile 1 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletildi ve tekrar 1 dakika distile su ile yıkandı. Daha sonra boyanacak kesitler, %10'luk sitrat buffer (pH 6.0) ile 750 mw'de 2 kez 5'er dakika, Vimentin ise %10'luk EDTA solüsyonu ile 750 mw'de 3 kez 5'er dakika kaynatıldı. Akabinde 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Daha sonra PBS'de 5 dakika yıkandı. Lamlar kurutulurken dokuların etrafı pap-pen ile çizildi. Protein blokajı için 10 dakika Blocking Reagent-Ultra V Blok damlatılarak benmaride bekletildi. Lamlar silkelenerek üzerindeki sıvı döküldü. Fazlalıklar kurularak alındı. Primer antikorlar; CK7 (Invitrogen Corporation, CA 93012, monoclonal, 1

ml, 1/50, Code No: OV-TL 12/30), EpCAM (Thermo, Fremont, CA 94538, USA Code No: MS-144-PO, 1ml, 1/50.), GST- α (Novacastra, 1/50, Code No: NCL-GST al-436 monoclonal, 1ml, 1/50) Vimentin (Thermo, Fremont, CA 94538 USA Code No: MS-129-PO, 1ml, 1/20) ve BHK (Thermo, Fremont, CA 94538 USA Code No: MS-409-PO, 1ml, 1/50) ile 45 dakika benmaride inkübe edildi. PBS'de 5 dakika yıkandı. Fazlalıklar kurulandı ve sekonder antikor (Thermo, Scientific CA 94539 USA, Value Primary Antibody Enhancer 125 ml) ile 20 dakika benmaride inkübe edildi. PBS'de 5 dakika yıkandıktan sonra fazlalıklar kurulandı. Ardından Value HRP Polymer 125 ml ile 30 dakika benmaride inkübe edildi. PBS'de 5 dakika yıkandı ve yine fazlalıklar kurulandı. Daha sonra kromojen (AEC kromojen) ile 10 dakika benmaride inkübe edildi ve çeşme suyunda yıkandı. Mayers hematoksilen ile 2 dakika zıt boyanma yapıldıktan sonra dehidrate edilerek Ultramount ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal olarak boyanan preparatlar Olympus marka BX51 ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kontrol olarak CK7'de mesane tümörü, CD117'de GIST, Vimentin'de bağ dokusu alanları, BHKb'de normal böbrek dokusu, EpCAM'de meme tümörü ve GST- α 'da normal böbrek dokusu kullanıldı. CK7 ve Vimentin'de sitoplazmik, BHK ve CD117'de membranöz-sitoplazmik, EpCAM'da membranöz ve GST- α 'da nükleer ve/veya sitoplazmik boyanma paternleri baz alındı. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı 4 alt gruba ayrıldı. Buna göre; 0=Negatif (<%5), 1=Fokal (%5-10), 2=Orta (%11-50) ve 3=Diffüz (>%50) olarak skorlandı (44).

İstatiksel analizler SPSS-12.0 bilgisayar programı ile kıkare ve korelasyon testleri kullanılarak hesaplandı. Histopatolojik tipler kendi aralarında, İstatistiksel anlamlılık kriteri olarak $p < 0,05$ kabul edildi ve bu değerin üstündeki değerler anlamlı olarak değerlendirilmedi.

3. BULGULAR

3.1. Cinsiyet

Radikal nefrektomi uygulanan toplam 64 böbrek tümörü olgusunun 36'sı (%56,2) erkek, 28'si (%43,8) kadındı (Tablo 5). Altmışdört böbrek tümör olgusundan 51'i (%79,6) BHK ve 13'i (%20,4) onkositomdu. Klasik BHK olgularının 11'i (%47,8) erkek, 12'si (%52,2) kadın, papiller BHK olgularının 12'si (%80) erkek, 3'ü (%20) kadın, kromofob BHK olgularının 6'sı (%46,2) erkek, 7'si (%53,8) kadın ve onkositom olgularının 7'si (%53,8) erkek, 6'sı (%46,2) kadındı. Tümör tipleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 5. Böbrek hücreli karsinom ve onkositom olgularının histopatolojik tiplere ve cinsiyetlere göre dağılımı

Tümör alt grupları	Erkek	Kadın	Olgu sayısı
Klasik BHK(%)	11 (47,8)	12 (52,2)	23 (35,9)
Kromofob BHK(%)	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (20,3)
Papiller BHK(%)	12 (80)	3 (20)	15 (23,4)
Onkositom(%)	7 (53,8)	6 (46,2)	13 (20,4)
Toplam(%)	36 (56,2)	28 (43,8)	64 (100)

BHK: Böbrek hücreli karsinom

3.2. Yaş

Yaş dağılımı açısından tümörler değerlendirildi ve 3 alt gruba ayrıldı. Kırkbeş yaş altı 13 (%20,3), 45 ile 65 yaş arası 30 (%46,9) ve 65 yaş üstü 21 (%32,8) olgu saptandı. Yaş aralığı ise 8 ile 78 arasında değişmekte olup ortalaması 53 bulundu. Tümör tipleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yirmi üç klasik BHK olgusundan 5'i (%21,7) 45 yaş altı, 12'si (%52,2) 45-65 yaş arası, 6'sı (%26,1) 65 yaş üstü bulundu. Onbeş papiller BHK olgusundan 3'ü (%20) 45 yaş altı, 7'si (%46,7) 45-65 yaş arası, 5'i (%33,3) 65 yaş üstü bulundu. Onüç kromofob BHK olgusundan 2'si (%15,4) 45 yaş altı, 5'i (%38,5) 45-65 yaş arası, 6'sı (%46,2) 65 yaş üstü bulundu. Onüç onkositom olgusundan 3'ü (%23,1) 45 yaş altı, 6'sı (%46,2) 45-65 yaş arası, 4'ü (%30,8) 65 yaş üstü bulundu. (Tablo 6).

Tablo 6. Tümör tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Klasik BHK (%)	Papiller BHK (%)	Kromofob BHK (%)	Onkositom(%)	Toplam (%)
<45	5 (21,7)	3 (20)	2 (15,4)	3 (23,1)	13 (20,3)
45-65	12 (52,2)	7 (46,7)	5 (38,5)	6 (46,2)	30 (46,9)
>65	6 (26,1)	5 (33,3)	6 (46,2)	4 (30,8)	21 (32,8)
Toplam	23 (100)	15 (100)	13 (100)	13 (100)	64 (100)

BHK: Böbrek hücreli karsinom

3.3. Tümör çapı

Altmışdört böbrek tümörü çapları açısından karşılaştırıldı ve 3 alt gruba ayrıldı. 4cm altı 15 (%23,4), 4-7 cm arası 21 (%32,8)ve 7cm üzeri 28 (%43,8) olgu bulundu. Dikkat çekici bir özellik olarak papiller BHK vakalarının %53,3, kromofob BHK vakalarının %46,2, klasik BHK vakalarının %47,8'i 7 cm üzeri çapa sahipken onkositomlu 13 vakanın yalnızca %23,1'inde 7cm üzeri çap saptandı. Onkositomların çoğunluğu vakaların %46,2'sinde 4 ile 7 cm arası çapa sahipti. Tümör tipleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Tümör çapı ile tümör tipleri arasındaki ilişki

Tümör çapı	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Onkositom	Toplam
<4	5	3	3	4	15
4-7	7	4	4	6	21
>7	11	8	6	3	28
Toplam	23	15	13	13	64

BHK: Böbrek hücreli karsinom

3.4. Patolojik Evre

Ellibir BHK olgusu TNM sınıflamasına göre 6 alt gruba ayrıldı. Bu 51 böbrek tümörünün 8'inin (%15,7) pT1a, 13'ünün (%25,5) pT1b, 14'ünün (%27,5) pT2, 13'ünün (%25,5) pT3a ve 3'ünün (%5,8) pT3b olduğu saptandı. Klasik BHK vakalarının % 60,5'inin pT2- pT3a-b, papiller BHK vakalarının % 60'ünün pT2- pT3a ve kromofob BHK vakalarının %53,9'unun pT2- pT3a-b gibi yüksek evreye sahip olduğu görüldü. Kromofob BHK, papiller BHK ve onkositom ile pT arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$), klasik BHK vakaları ile pT arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptandı ($p<0,05$). (Tablo 8).

Tablo 8. pT ile tümör tipleri arasındaki ilişki

pT	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Toplam
pT1a	5	2	1	8
pT1b	4	4	5	13
pT2	3	7	4	14
pT3a	10	2	1	13
pT3b	1	0	2	3
pT4	0	0	0	0
Toplam	23	15	13	51

pT: Patolojik evre, BHK: Böbrek hücreli karsinom

3.5. Nükleer Derece

Yine bu 51 BHK olgusu, FND göre 4 alt gruba ayrıldı. Ellibir böbrek tümöründen 2'sinin (%3,9) FND 1, 28'inin (%55) FNG 2, 17'sinin (% 33,3) FNG 3 ve 4'ünün (%7,8) FND 4 olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Böbrek hücreli karsinom olgularının nükleer derecesine göre gruplandırılması

FND	Olgu sayısı
Derece I	2
Derece II	28
Derece III	17
Derece IV	4
Toplam	51

FND: Fuhrman nükleer derece

3.6. İmmünohistokimyasal Boyanma Özellikleri

3.6.1. BHKb

BHKb boyası ile 23 klasik BHK'li vakanın 14'ünde (%60,9) diffüz boyanma, 4'ünde (%17,4) orta decede boyanma, 2'sinde (%8,7) fokal ve 3'ünde (%13) boyanma izlenmedi (Şekil 16). Onbeş papiller BHK'lu vakanın 12'sinde (%80) difüz boyanma, 2'sinde orta decede (%13,3) boyanma izlendi (Şekil 20). Onüç kromofob BHK'lu vakanın sadece 1'inde (%7,7) diffüz boyanma izlenirken orta ve fokal decede boyanma izlenmedi (Şekil 18). Yine 13 onkositomlu olgunun hiçbirinde

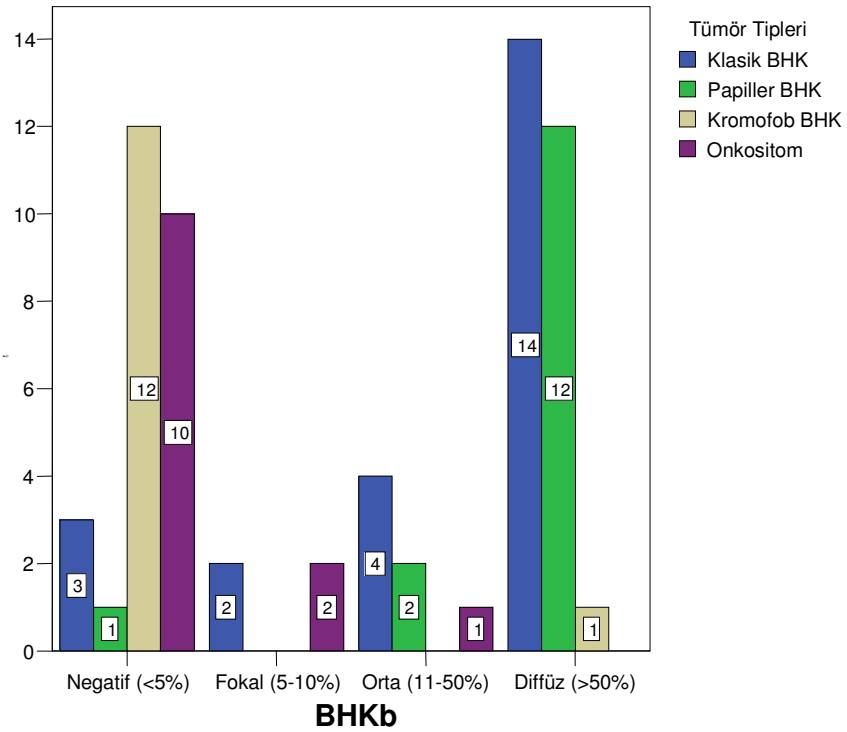
boyanma saptanmadı (Şekil 22). BHKb ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10) (Şekil 10).

Tablo 10. Böbrek tümörlerindeki BHKb'un boyanma özellikleri

BHKb	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Onkositom	Toplam	p*
Negatif	3	1	12	10	26	
Pozitif	20	14	1	3	38	
Fokal	2	0	0	2	4	
Orta	4	2	0	1	7	<0,05
Diffüz	14	12	1	0	27	
Toplam	23	15	13	13	64	

*: Pearson X^2 testi, **BHK**: Böbrek hücreli karsinom, **BHKb**: Böbrek hücreli karsinom belirteci

BHKb ve Tümör Tipleri



Şekil 10. Böbrek tümörlerindeki BHKb'un boyanma özellikleri

3.6.2. CK7

CK7 boyası ile 23 klasik BHK'lu vakanın 1'inde (%4,3) orta derecede boyanma saptanırken, 22 vakada (%95,7) boyanma izlenmedi (Şekil 17). Onbeş

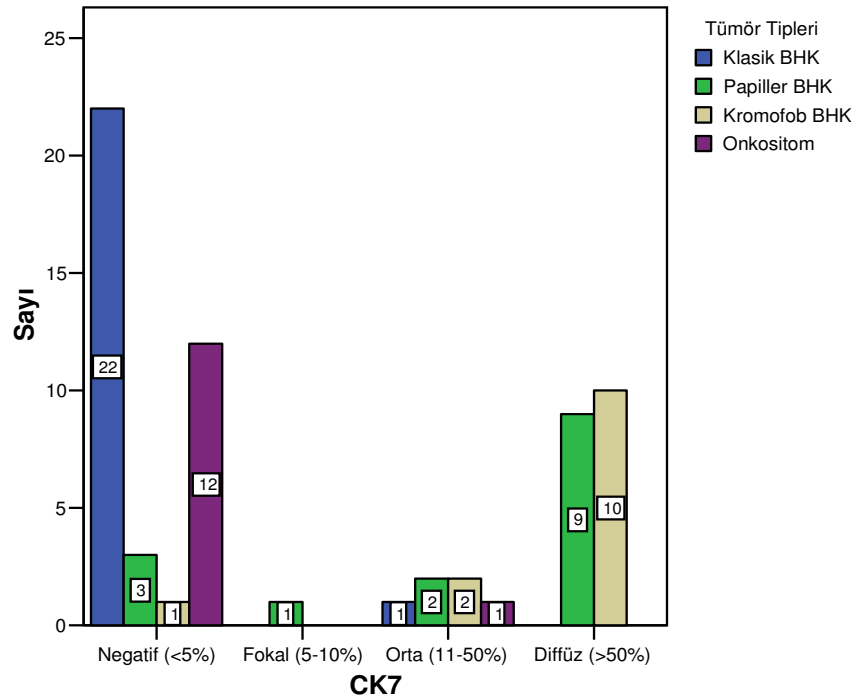
papiller BHK'lu vakanın 9'unda (%60) diffüz boyanma, 2'sinde (%13,3) orta derecede boyanma, 1'inde (%6,7) fokal boyanma izlenirken 3'ünde (%20) boyanma izlenmedi (Şekil 21). Onüç kromofob BHK'lu vakanın 10'unda (%76,9) diffüz boyanma, 2'sinde (%15,4) orta derecede boyanma izlenirken 1'inde (%7,7) boyanma izlenmedi. (Şekil 19). Onüç onkositomlu olgunun ise 1'inde (%7,7) orta derecede boyanma izlendi. Oniki olguda (%92,3) ise boyanma izlenmedi (Şekil 23). CK7 ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,05) (Tablo 11) (Şekil 11).

Tablo 11. Böbrek tümörlerindeki CK7'nin boyanma özellikleri

CK7	Klasik BHK	Kromofob BHK	Papiller BHK	Onkositom	Toplam	p*
Negatif	22	1	3	12	38	
Pozitif	1	12	12	1	26	
Fokal	0	0	1	0	1	
Orta	1	2	2	1	6	<0,05
Diffüz	0	10	9	0	19	
Toplam	23	13	15	13	64	

*: Pearson χ^2 testi, **BHK**: Böbrek hücreli karsinom

CK7 ve Tümör Tipleri



Şekil 11. Böbrek tümörlerindeki CK7'nin boyanma özellikleri

3.6.3. CD117

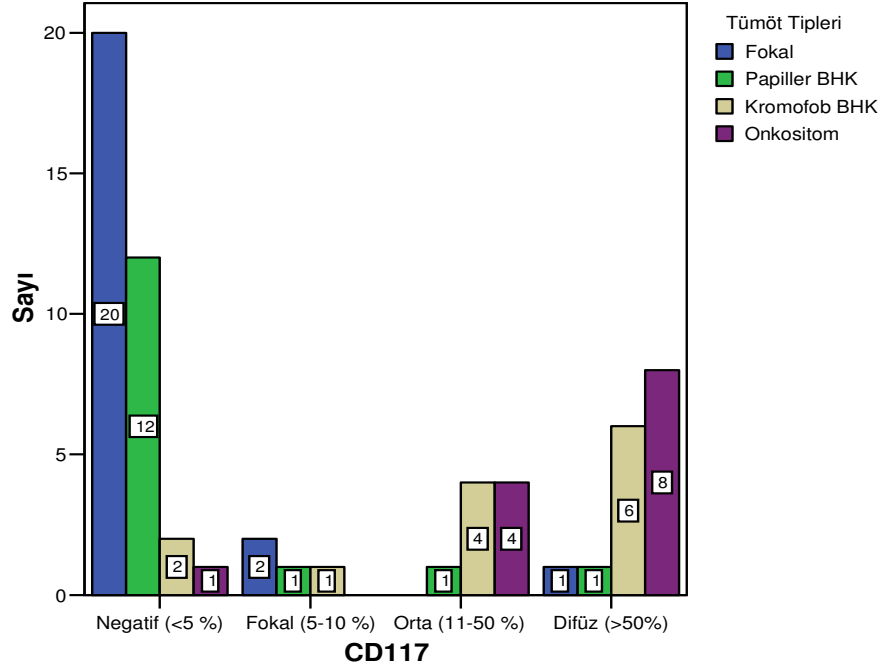
CD117 boyası ile 23 klasik BHK'lu vakanın 1'inde (%4,3) diffüz boyanma, 2'sinde (%8,7) fokal boyanma izlenirken 20'sinde (%87) boyanma izlenmedi (Şekil 17). Onbeş papiller BHK'lu vakanın 1'inde (%6,7) diffüz boyanma, 1'inde (%6,7) orta derecede ve 1'inde (%6,7) fokal boyanma izlenirken, 12'sinde (%80) boyanma saptanmadı (Şekil 21). Onüç kromofob BHK'lu vakanın 6'sında (%46,2) diffüz, 4'ünde (%30,8) orta derecede, 1'inde (%7,7) fokal boyanma izlenirken 2'sinde (%15,4) boyanma saptanmadı (Şekil 19). Onüç onkositomlu olgunun 8'inde (%61,5) diffüz boyanma, 4'ünde (%30,8) orta derecede boyanma izlenirken, 1'inde (%7,7) boyanma saptanmadı (Şekil 23). CD117 ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). (Tablo 12) (Şekil 12).

Tablo 12. Böbrek tümörlerindeki CD117'nin boyanma özellikleri

CD117	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Onkositom	Toplam	p*
Negatif	20	12	2	1	35	
Pozitif	3	3	11	12	29	
Fokal	2	1	1	0	4	
Orta	0	1	4	4	9	p<0,05
Diffüz	1	1	6	8	16	
Toplam	23	15	13	13	64	

*: Pearson X^2 testi, **BHK**: Böbrek hücreli karsinom

CD117 ve Tümör Tipleri



Şekil 12. Böbrek tümörlerindeki CD117'nin boyanma özellikleri

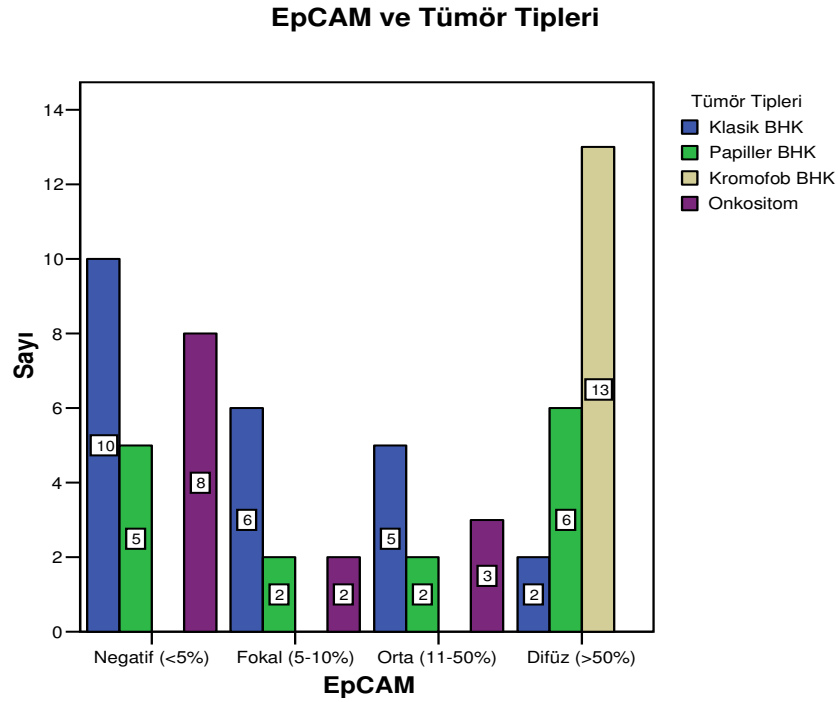
3.6.4. EpCAM

EpCAM boyası ile 23 klasik BHK'lu vakanın 2'sinde (%8,7) difüz, 5'inde (%21,7) orta derecede, 6'sında (%26,1) fokal boyanma izlenirken, 10'unda (%43,5) boyanma saptanmadı (Şekil 16). Onbeş papiller BHK'lu vakanın 6'sında (%40) difüz, 2'sinde (%13,3) orta derecede ve 2'sinde (%13,3) fokal derecede boyanma izlendi, 5'inde (%33,3) boyanma saptanmadı (Şekil 20). Onüç kromofob BHK'lu vakanın tümünde boyanma izlendi (Şekil 18). Onüç onkositomlu olgunun 3'ünde (%23,1) orta derecede, 2'sinde (%15,4) fokal boyanma izlenirken 8'inde (%61,5) boyanma saptanmadı (Şekil 22). EpCAM ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). (Tablo 13) (Şekil 13).

Tablo 13. Böbrek tümörlerindeki EpCAM'ın boyanma özellikleri

EpCAM	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Onkositom	Toplam	p*
Negatif	10	5	0	8	23	
Pozitif	13	10	13	5	41	
Fokal	6	2	0	2	10	
Orta	5	2	0	3	10	p<0,05
Diffüz	2	6	13	0	21	
Toplam	23	15	13	13	64	

*: Pearson χ^2 testi, **BHK**: Böbrek hücreli karsinom



Şekil 13. Böbrek tümörlerindeki EpCAM'ın boyanma özellikleri

3.6.5. GST- α

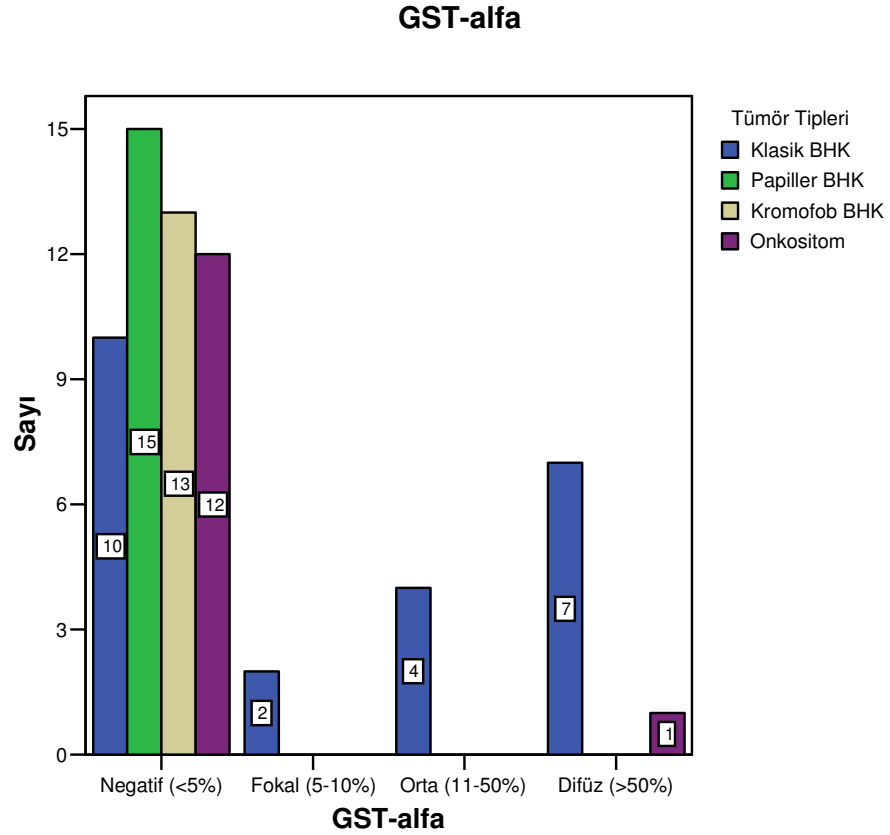
GST- α boyası ile 23 klasik BHK'lu vakanın 7'sinde (%30,4) düffüz, 4'ünde (%17,4) orta derecede, 2'sinde (%8,7) fokal boyanma izlenirken, 10'unda (%43,5) boyanma saptanmadı (Şekil 17). Onbeş papiller BHK ve 13 kromofob BHK'lu vakanın hiçbirinde boyanma izlenmedi (Şekil 19,21). Onüç onkositomlu olgunun ise

1'inde (%7,7) diffüz boyanma izlenirken, 12'sinde (%92,3) boyanma saptanmadı (Şekil 23). GST- α ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). (Tablo 14) (Şekil 14).

Tablo 14. Böbrek tümörlerindeki GST- α 'nın boyanma özellikleri

GST- α	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Onkositom	Toplam	p*
Negatif	10	15	13	12	50	
Pozitif	13	0	0	1	14	
Fokal	2	0	0	0	2	
Orta	4	0	0	0	4	
Diffüz	7	0	0	1	8	
Toplam	23	15	13	13	64	p<0,05

*: Pearson χ^2 testi, **BHK**: Böbrek hücreli karsinom



Şekil 14. Böbrek tümörlerindeki GST- α 'nın boyanma özellikleri

3.6.6. Vimentin

Vimentin boyası ile 23 klasik BHK'lu vakanın 3'ünde (%13) diffüz, 2'sinde orta ve 3'ünde (%13) fokal boyanma izlenirken 15'inde (%65,2) boyanma

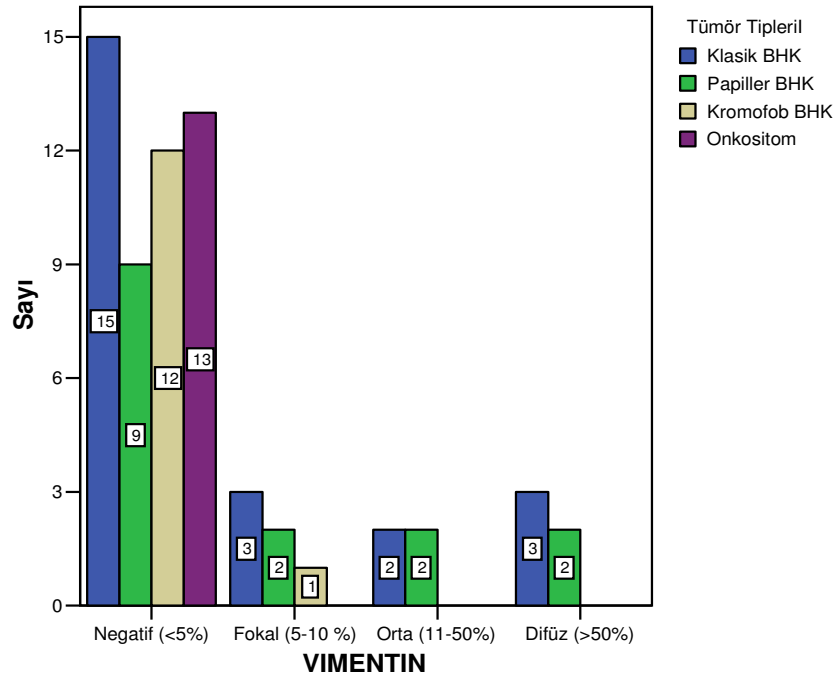
saptanmadı (Şekil 17). Onbeş papiller BHK'lu vakanın 2'sinde (%13,3) diffüz, 2'sinde (%13,3) orta derecede, 2'sinde (%13,3) fokal boyanma izlenirken, 9'unda (%60) boyanma saptanmadı (Şekil 21). Onüç kromofob BHK'lu vakanın 1'inde (%7,7) fokal boyanma izlenirken 12'sinde (%92,3) boyanma saptanmadı (Şekil 19). Onüç onkositomlu vakanın ise hiçbirinde boyanma izlenmedi. (Şekil 23). Vimentin ile tümör tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15) (Şekil 15).

Tablo 15. Böbrek tümörlerindeki vimentin'nin boyanma özellikleri

Vimentin	Klasik BHK	Papiller BHK	Kromofob BHK	Onkositom	Toplam Olgu sayısı	p*
Negatif	15	9	12	13	49	
Pozitif	8	6	1	0	15	
Fokal	3	2	1	0	6	
Orta	2	2	0	0	4	>0,05
Diffüz	3	2	0	0	5	
Toplam	23	15	13	13	64	

*: Pearson X^2 testi, **BHK**: Böbrek hücreli karsinom

Vimentin ve Tümör Tipleri



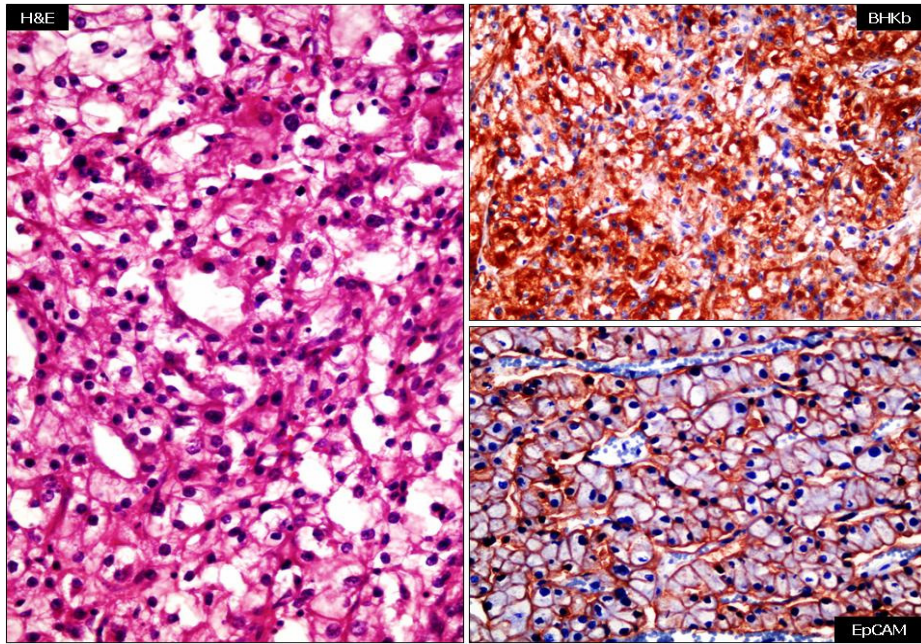
Şekil 15. Böbrek tümörlerindeki vimentin'nin boyanma özellikleri

Çalışmada kullanılan 6 immünohistokimyasal belirtecin tümör tiplerine göre karşılaştırmalı dağılımı tablo 16'de verilmiştir.

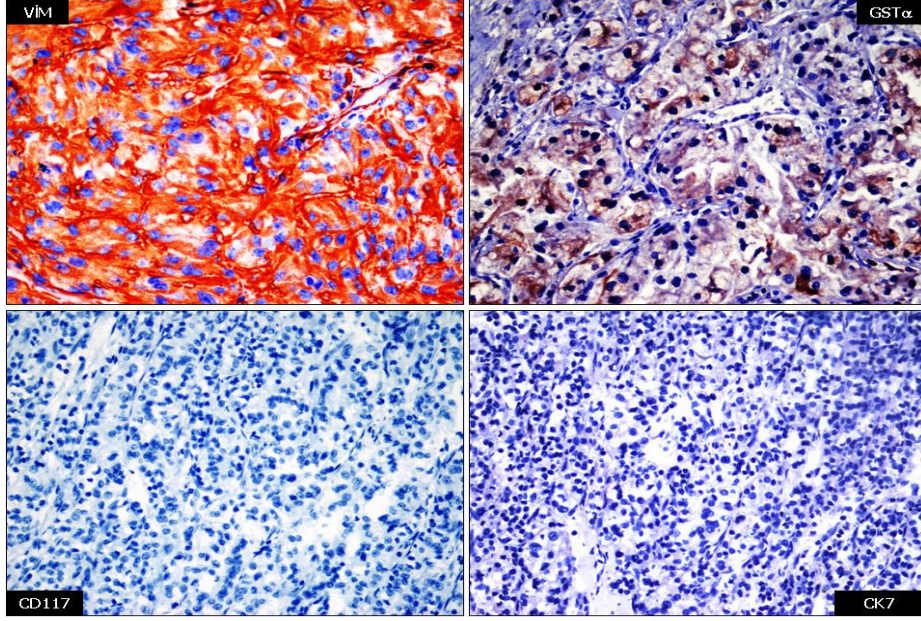
Tablo 16. Tümör alt tiplerindeki CK7, BHKb, GST- α , Vimentin, CD117 ve EpCAM'ın boyanma özelliği

Tümör tipi	CK7		BHKb		GST- α		Vimentin		CD117		EpCAM	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Klasik BHK (%)	4,3	95,7	87	13	56,5	43,5	34,8	65,2	13	87	56,5	43,5
Kromofob BHK(%)	92,3	7,7	7,7	92,3	0	100	7,7	92,3	84,6	15,4	100	0
Papiller BHK(%)	80	20	93,3	6,7	0	100	40	60	20	80	66,7	33,3
Onkositom(%)	7,7	92,3	23,1	76,9	7,7	92,3	0	100	92,3	7,7	38,5	61,5

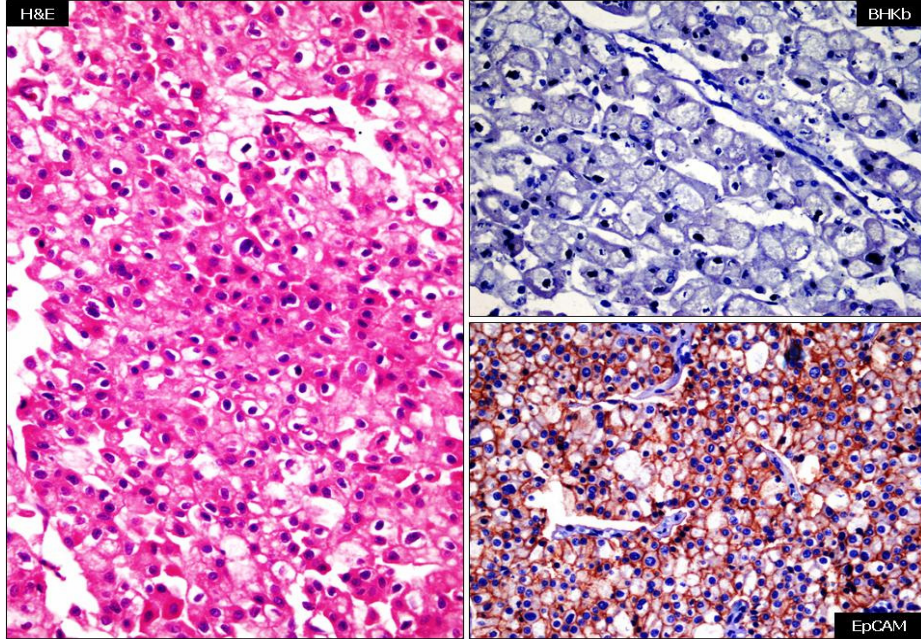
BHK: Böbrek hücreli karsinom



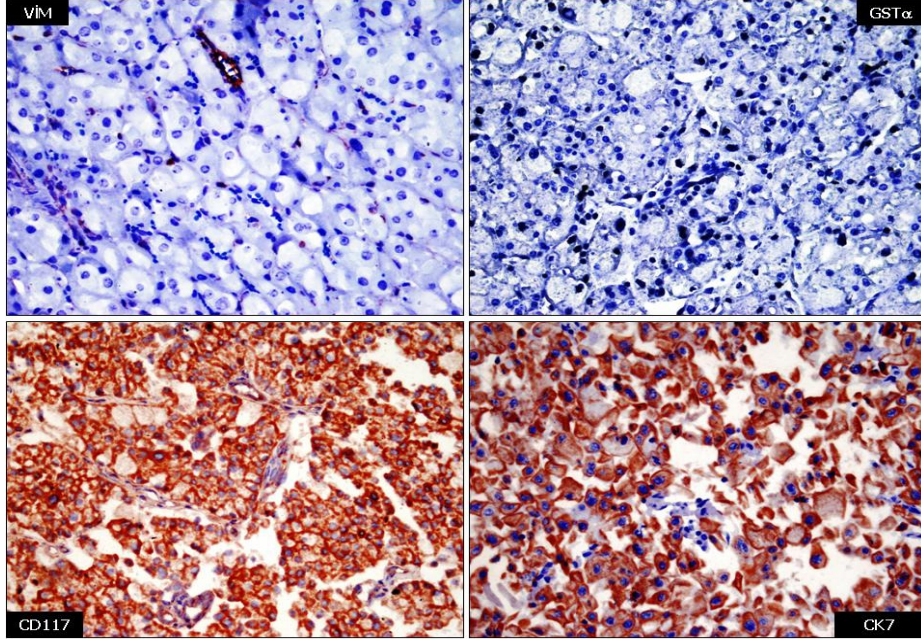
Şekil 16. Klasik BHK; solda klasik BHK'un histolojik görüntüsü (H&Ex400), sağ üst köşede BHKb'nin pozitifliği ve sağ alt köşede EpCAM pozitifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



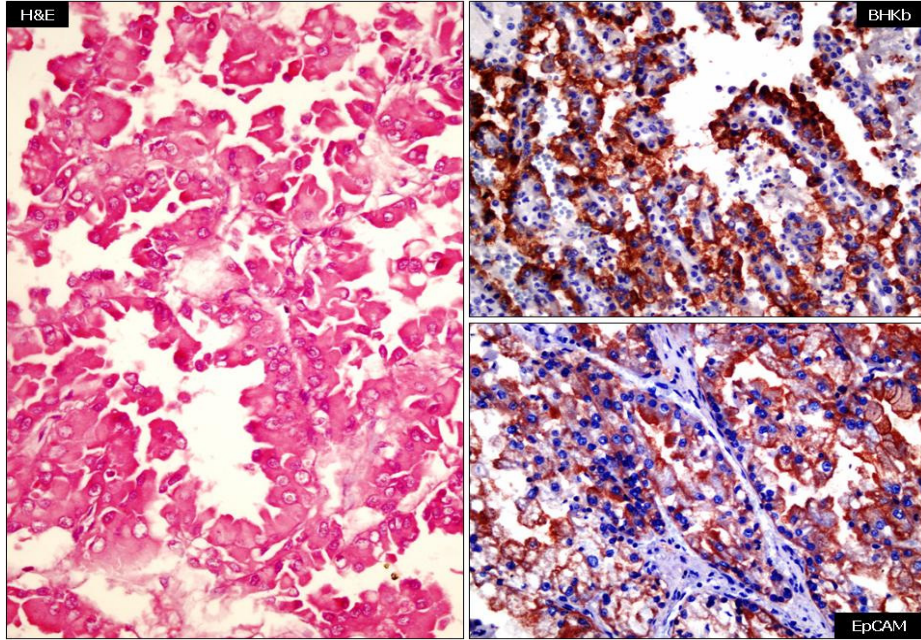
Şekil 17. Klasik BHK; sol üst köşede klasik BHK'un vimentin pozitifliği, sağ üst köşede GST- α pozitifliği, sol alt köşede CD117 negatifliği, sağ alt köşede CK7 negatifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



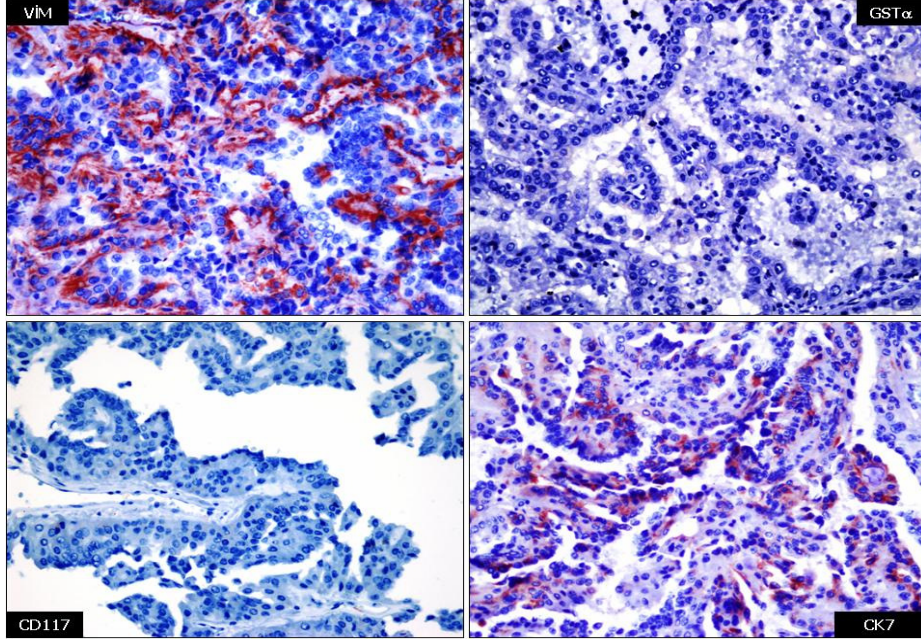
Şekil 18. Kromofob BHK; kromofob BHK'un histolojik görüntüsü (H&Ex400), BHKb, sağ üst köşede BHKb'nin negatifliği ve sağ alt köşede EpCAM pozitifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



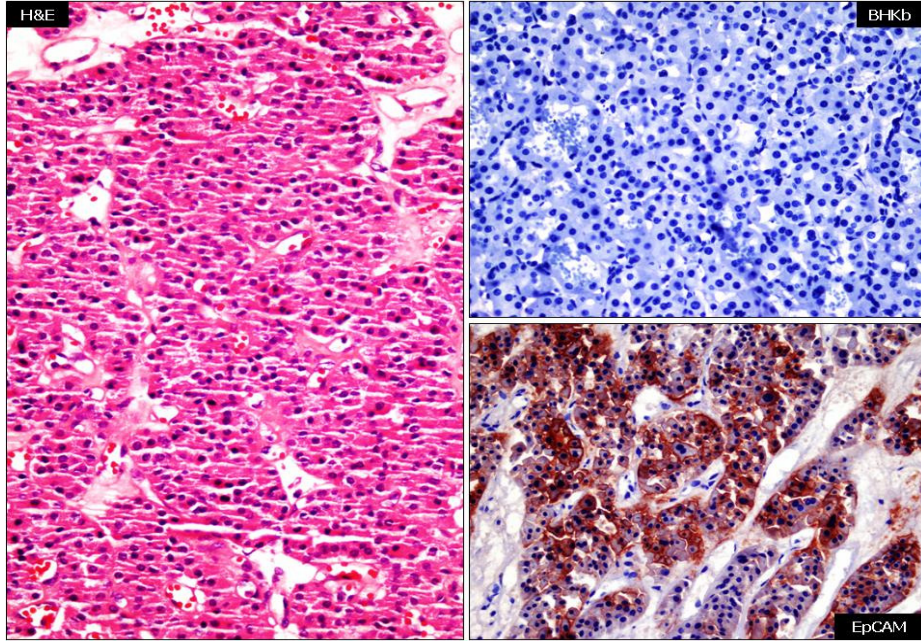
Şekil 19. Kromofob BHK; sol üst köşede kromofob BHK'un vimentin negatifliği, sağ üst köşede GST- α negatifliği, sol alt köşede CD117 pozitifliği, sağ alt köşede CK7 pozitifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



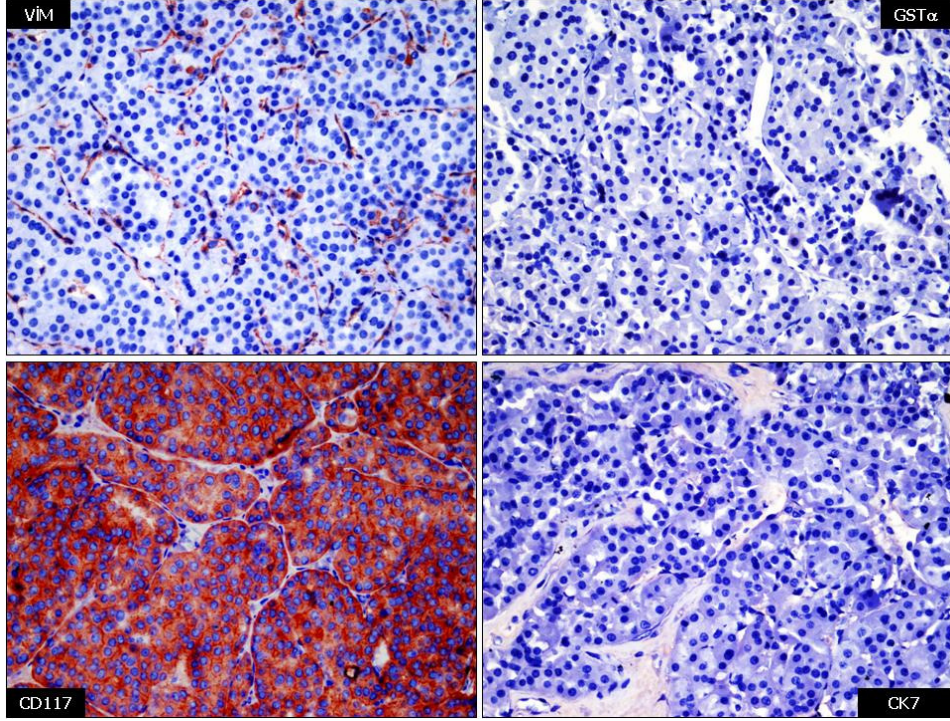
Şekil 20. Papiller BHK; Papiller BHK'un histolojik görüntüsü (H&Ex400), sağ üst köşede BHKb'nin pozitifliği, sağ alt köşede EpCAM pozitifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



Şekil 21. Papiller BHK; sol üst köşede papiller BHK’da vimentin negatifliği, sağ üst köşede GST- α negatifliği, sol alt köşede CD117 negatifliği ve sağ alt köşede CK7 pozitifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



Şekil 22. Onkositom; Onkositom’un histolojik görüntüsü (H&Ex400), sağ üst köşede BHKb’nin negatifliği, sağ alt köşede EpCAM pozitifliği görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).



Şekil 23. Onkositom; sol üst köşede onkositom'daki vimentin negatifliği (x400), sağ üst köşede GST- α negatifliği (x400), sol alt köşede CD117 pozitifliği (x400) ve sağ alt köşede CK7 negatifliği (x400). görülmektedir (immünoperoksidaz, x400).

B) İmmünohistokimyasal belirteçlerin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

a) GST- α :

GST- α 'nın kromofob ve papiller BHK'daki sensitivitesi %100'iken klasik BHK'daki sensitivite %56,5 bulundu. Spesifite açısından karşılaştırıldığında klasik BHK'da %97,6'lık bir oran bulunurken diğer tümör alt gruplarında %25,5-28,6 gibi benzer oranlara rastlandı. Pozitif prediktif değerleri karşılaştırıldığında yine klasik BHK'da %92,9'luk bir oran saptanırken, diğer tümör alt gruplarında ise % 24-30 gibi benzer oranlara rastlandı. Kromofob ve papiller BHK'daki negatif prediktif değerler ise %100 bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. GST- α 'nın sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tümör tipi	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
	(%)	(%)	(%)	(%)
Klasik BHK	56,5	97,6	92,9	80
Kromofob BHK	100	27,5	26	100
Papiller BHK	100	28,6	30	100
Onkositom	92,3	25,5	24	92,9

PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **BHK:** Böbrek hücreli karsinom

b) CD117

CD117'nin onkositomdaki sensitivitesi %92,3, klasik BHK'daki %87'iken, papiller BHK'da bu oran %80 bulunmuştur. Spesifite açısından karşılaştırıldığında klasik BHK'da bu oran % 63,4, onkositomda %66,7 bulunmuştur. Pozitif prediktif değerleri karşılaştırıldığında yine klasik BHK'da %57,1 bulunurken papiller BHK'da bu oran %34,3 olarak bulundu. Neğatif prediktif değer açısından karşılaştırıldığında onkositomda bu oran %97,1, klasik BHK'da %89,7 olarak bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. CD117'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tümör tipi	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
	(%)	(%)	(%)	(%)
Klasik BHK	87	63,4	57,1	89,7
Kromofob BHK	84,6	64,7	37,9	94,3
Papiller BHK	80	53,1	34,3	89,7
Onkositom	92,3	66,7	41,4	97,1

PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **BHK:** Böbrek hücreli karsinom

c) CK7

CK7'nin klasik BHK, onkositom, kromofob BHK vakalarında sırasıyla sensitivite değerleri %95,7-92,3 ve 92,3 olarak bulundu. Spesifite açısından karşılaştırıldığında kromofob ve papiller BHK'daki oranların %72,5 ile 71,4 olduğu bulundu. Neğatif prediktif değerler açısından karşılaştırıldığında ise tümör alt tiplerinde %92,1 ile %97,4 gibi benzer oranlara rastlandı (Tablo 19).

Tablo 19. CK7'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tümör tipi	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
	(%)	(%)	(%)	(%)
Klasik BHK	95,7	61	57,5	96,2
Kromofob BHK	92,3	72,5	46,2	97,4
Papiller BHK	80	71,4	46,2	92,1
Onkositom	92,3	49	31,6	96,2

PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **BHK:** Böbrek hücreli karsinom

d) EpCAM

EpCAM'ın papiller BHK'daki sensitivitesi %33,3 bulunurken, kromofob BHK'daki sensitivitesinin %100 gibi yüksek bir oranda olduğu saptandı. Spesifite açısından karşılaştırıldığında kromofob BHK'da %45,1, onkositomda %70,6, klasik BHK'da %68,3 olduğu bulundu. Pozitif prediktif değerleri karşılaştırıldığında klasik BHK'da %43,5, onkositomda %34,8 olarak bulunurken, papiller BHK'da bu oranın 63,3 olduğu saptandı. Neğatif prediktif değerler açısından karşılaştırıldığında, kromofob BHK'da bu oran %100'ken diğer BHK alt tiplerinde %68,3-87,8 arasında değiştii saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. EpCAM'ın sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tümör tipi	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
	(%)	(%)	(%)	(%)
Klasik BHK	43,5	68,3	43,5	68,3
Kromofob BHK	100	45,1	31,7	100
Papiller BHK	33,3	63,3	21,7	75,6
Onkositom	61,5	70,6	34,8	87,8

PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **BHK:** Böbrek hücreli

e) BHKb:

BHKb belirtecinin klasik BHK'daki sensitivitesi % 87, onkositom'da sensitivitesi ise %76,9 bulundu. Kromofob ve papiller BHK'daki sensitivite ise sırasıyla %92,3 ile 93,3 olarak bulundu. Spesifite ise papiller BHK'da %51'ken, onkositom ve klasik BHK'da bu değerlerin %68,6 ve 56,1 olduğu saptandı. Pozitif

prediktif değerleri karşılaştırıldığında ise papiller BHK'da %36,8, kromofob BHK'da %46,2 bulundu. Klasik BHK'da ise bu oran %52,6 olarak bulundu. Negatif prediktif değer açısından karşılaştırıldığında onkositom'da bu oranın %92,1, klasik BHK'da %88,5 olduğu bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. BHKb'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tümör tipi	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Klasik BHK	87	56,1	52,6	88,5
Kromofob BHK	92,3	72,5	46,2	97,4
Papiller BHK	93,3	51	36,8	96,2
Onkositom	76,9	68,6	38,5	92,1

PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **BHK:** Böbrek hücreli karsinom

f) Vimentin:

Vimentin'inin klasik BHK'daki sensitivitesi %34,8'ken, onkositom'da %100 olarak bulundu. Papiller BHK'daki sensitivite ise %40 olarak bulundu. Klasik BHK'daki spesifite %82,9, papiller BHK'da %81,6, kromofob BHK'da ise %27,5 olduğu saptandı. Pozitif prediktif değerler açısından karşılaştırıldığında klasik BHK'da %53,3, onkositom'da %26,5 bulunurken, papiller BHK'da %40 oranında bulundu. Negatif prediktif değer açısından karşılaştırıldığında onkositom'da %100, kromofob BHK'da %93,3, papiller'd BHK' a % 81,6 bulunurken, klasik BHK' da %69,4 olduğu bulundu (Tablo 22).

Tablo 22. Vimentin'nin böbrek tümörlerindeki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tümör tipi	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Klasik BHK	34,8	82,9	53,3	69,4
Kromofob BHK	92,3	27,5	24,5	93,3
Papiller BHK	40	81,6	40	81,6
Onkositom	100	29,4	26,5	100

PPD: Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **BHK:** Böbrek hücreli karsinom

İmmünohistokimyasal belirteçlerin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin tümör tiplerine göre karşılaştırmalı dağılımı tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Tümör alt tiplerindeki CK7, BHKb, GST- α , Vimentin, CD117 ve EpCAM'ın sensitivite ve spesifite değerleri

Tümör tipi	CK7		BHKb		GST- α		Vimentin		CD117		EpCAM	
	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp
Klasik BHK (%)	95,7	61	87	56,1	56,5	97,6	34,8	82,9	87	63,4	43,5	68,3
Kromofob BHK(%)	92,3	72,5	92,3	72,5	100	27,5	92,3	27,5	84,6	64,7	100	45,1
Papiller BHK(%)	80	71,4	93,3	51	100	28,6	40	81,6	80	53,1	33,3	63,3
Onkositom(%)	92,3	49	76,9	68,6	92,3	25,5	100	29,4	92,3	66,7	61,5	70,6

Sn: Sensitivite, **Sp:** Spesifite

4. TARTIŞMA

Erişkin böbrek hücreli tümörler tüm kanserlerin yaklaşık olarak %2-3'ünü oluşturur (1-3). Kuzey Amerika ve Japonya gibi endüstriyel gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2-2,5/1'dir (1-13). BHK'lar herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte 40 yaşından sonra sıklığı artmaktadır ve en sık 6. ve 7. dekatta görülür (1-13).

Çevresel faktörler BHK gelişiminde önemli bir role sahiptir. Bunlardan en önemlisi sigara kullanımınıdır, bunu hipertansiyon, obezite, asbest, kadmiyum, bazı organik çözücüler, fungal toksinler, östrojen tedavisi ve dietilstilbestrol alımı takip eder (1-4).

BHK'lu vakalar kötü prognozludur ve prognostik faktörler Union Internationale Contrele Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 1997 yılında tümörle ilişkili faktörler, biyomoleküler faktörler, hastayla ilişkili faktörler ve tedaviyle ilişkili faktörler olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır. Bunlardan sağ kalıma en fazla etkisi olanlar, patolojik evre ve nükleer derecedir. Evre 1 BHK'da 5 yıllık sağ kalım %91, evre 2'de %74, evre3'de %67 ve evre 4'te %32'dir. FND sisteminin kullanıldığı bu tümörlerde BHK'larda 5 yıllık sağ kalım derece 1 tümörlerde %65-75, derece 2 tümörlerde %30-70, derece 3 tümörlerde %20-50 ve derece 4 tümörlerde %10-35'tir. (1-4,27-31,78-81).

BHK alt tipleri arasında prognoz açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. BHK'ları 5 ve 10 yıllık sağkalım açısından karşılaştırdığımızda sırasıyla klasik BHK'un %76, %70, papiller BHK'un %86, %82, kromofob BHK'un %100, %90 olduğu saptanmıştır (1). Onkositomlarda ise 5 ve 10 yıllık sağkalım %100'dür. Bu saydığımız tümörlerin kendi içlerinde de tümör hücrelerine ait patern ve sitoplazmik özelliklerden kaynaklanan faktörler sonucu eozinofilik-granüler sitoplazmalı tümörler (Klasik BHK, Kromofob BHK, Papiller BHK) klasik tümör varyantlarına göre daha kötü prognozlu ve daha yüksek nükleer dereceye sahiptir (1-3).

Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalar böbrek hücreli karsinomdaki gen ekspresyon profilinin farklı olduğunu göstermiş ve tanımlanmasında yeni tanısal, prognostik belirteçlerin kullanılabileceği belirtilmiştir (6). Benzer histopatolojik özellikler içeren böbrek tümörlerini rutinde kullandığımız H&E boyalarıyla ayırt etmek, deneyimli patologlar için bile sıklıkla zor olabilir (44). Tanı problemi olan bu

tür vakalarda, birçok patoloji laboratuvarında yardımcı teknik olarak immünohistokimya kullanılır (44). Bu bilgidan yola çıkarak çalışmamızda; özellikle morfolojik görünümüleriyle birbiriyle örtüşen klasik BHK, papiller BHK, kromofob BHK ve onkositom vakalarında CD117, CK7, vimentin, EpCAM, BHKb ve GST- α 'nın tanısal değerini araştırmayı amaçladık.

CD117, c-KIT protoonkogeni ile kodlanır, 145 ile 160 kDa ağırlığındadır. CD117 normal erişkin böbrek parankiminden de salınır (36,82). c-KIT özellikle onkositom ve kromofob BHK'larda anlamlı immün reaktivite gösterir. Klasik BHK'larda c-KIT ile boyanma saptanmaması ayırıcı tanıda önem arz etmektedir (44).

Liu ve ark. (44) onkositom ve kromofob BHK'da olduğu kadar normal toplayıcı duktuslarda da membranöz CD117 pozitifliği bulmuşlardır. Klasik BHK vakalarında ise boyanma izlenmemiştir. Bu da bize kromofob BHK ve onkositom'un toplayıcı duktuslardaki interkale hücrelerden köken aldığını buna karşın klasik BHK'lu vakaların proksimal tübüler epitelden kaynaklandığını desteklemektedir. c-KIT özellikle onkositom ve kromofob BHK'larda anlamlı immünreaktivite gösterir (14,36,44). Klasik BHK'larda c-KIT ile boyanma saptanmaması ayırıcı tanıda önem arz etmektedir (36,44). Ancak bu belirteç hem onkositom hem de kromofob BHK'daki pozitifliğinden dolayı bu iki tümörün ayırımında kullanılmaz (36).

Pan ve ark. (83) kromofob BHK vakalarının %83'ü, onkositom vakalarının %71'inde membranöz immünreaktivite izlemiş, 256 klasik BHK vakasında ise boyanma saptamamıştır. Yine benzer bulguların olduğu başka bir çalışmada sırasıyla şu veriler bulunmuştur; kromofob BHK'ların %88'inde, onkositomların %71'inde pozitiflik, 29 klasik BHK vakasının ise hiçbirinde boyanma izlenmemiştir (36,44). Wang ve ark. (12) yaptığı çalışmada ise hem kromofob BHK'lu hem de onkositom'lu vakaların tümünde immünreaktivite saptamıştır. Allory ve ark. (84), klasik ve papiller BHK'lu vakalarda immünreaktivite saptamamış ancak kromofob BHK'da %55,1 ve onkositomda % 58,6 oranında pozitiflik saptamıştır. Liu ve arkadaşları (44) da benzer verilere ulaşmıştır. c-KIT, bilindiği üzere benign bir tümör olan onkositom ve BHK'lar içerisinde en iyi prognoza sahip olan kromofob BHK'larda pozitifdir ve bu yönüyle kötü prognostik faktörler içerisinde yer almamaktadır (36). Bizim çalışmamızda ise klasik BHK'lu vakaların %13'ünde,

papiller BHK'lu vakaların %20'sinde, kromofob BHK'lu vakaların %84,6'sında ve onkositom'lu vakaların ise %92,3'ünde CD117 ile pozitiflik saptandı. İstatistiksel olarak bu tümör tipleri ile CD117 arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Bu sonuç, CD117'nin bu tümörlerin ayırımında kullanılabileceğini göstermektedir.

Böbrek hücreli karsinomda, sitokeratin alt tipleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar da CK7 ve CK20 ile ilgilidir. CK7'nin eozinofilik varyant kromofob BHK'i benzer morfolojik ve immün fenotipik özelliklerin bulunduğu onkositom ve diğer BHK alt tiplerinden ayırmada kullanılabileceği öne sürülmüştür (44,59).

Klasik BHK'larda CK7 negatif veya % 4,8-10 oranında pozitifdir. Papiller ve kromofob BHK'da ise % 43-100 arasında yaygın pozitiflik mevcuttur. Liu ve ark. (44) kromofob BHK'da %86, klasik BHK'da %11 boyanma saptarken, onkositom'lu vakaların yalnızca %5'inden azında immünreaktivite izlemiştir. Bu çalışmadaki boyanma kriterlerine göre onkositomlu vakalarda negatif olarak kabul edilmiştir. Mathers ve ark. (85) da benzer bulgulara rastlamıştır. Wu SL ve ark (86), Stopyara ve ark. (87) ve Taki ve ark (88)'lerinin yaptıkları çalışmada onkositom'lu olgularda CK7 pozitifliğinin %19 ile %100 arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmiştir. Ancak bu vakalardaki pozitiflik fokaldır ve kromofob BHK'daki gibi kuvvetli bir boyanma değildir. Bizim çalışmamızda ise 13 kromofob BHK'lu olguların %76,9'unda diffüz, %15,4'ünde orta derecede boyanma saptanırken, %7,7'sinde immünreaktiviteye rastlanmadı. Onüç onkositomlu olgunun ise sadece %7,7'sinde orta derecede boyanma saptanırken %92,3'ünde boyanma saptanmadı.

Pradhan ve ark. (89)'nın yaptığı çalışmada CK7 ile papiller BHK'lu vakaların %90'ında (tip 1), tip 2 papiller BHK'da ise %75 oranında pozitiflik saptamıştır. Kromofob BHK vakalarının tümünde immünreaktivite izlenirken onkositom ve klasik BHK vakalarının hiçbirinde boyanma saptanmamıştır Allory ve ark. (84) CK7 ile papiller BHK'da %79,5, klasik BHK'da %1,3, kromofob BHK'da %79,6 ve onkositom'lu olguların %10 oranında pozitif olduğunu belirtmektedirler. Kiremitçi ve ark. (7) kromofob BHK, papiller BHK ve klasik BHK olgularında nükleer derece arttıkça CK7 immünreaktivitesinde düşüş bildirmektedir. Düşük nükleer dereceye sahip 39 vakadan 20'sinde (%52,5) boyanma saptanırken yüksek nükleer dereceye sahip 42 tümörden sadece 13'ünde (%30,2) boyanma saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda klasik BHK'lu vakaların %4,3'ünde, papiller BHK'lu vakaların %80'inde, kromofob BHK'lu vakaların %92,3'ünde ve onkositom'lu vakaların ise %7,7'sinde pozitiflik saptandı. İstatistiksel olarak tümör tipleriyle CK7 arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

Glutasyon S-transferazlar (GST) glutasyon ile geniş bir grup elektrofilik kimyasal bileşiğin konjugasyonunu katalize ederek detoksifiye olmalarını sağlayan bir grup enzimdir (13,45,90). Proksimal tübüllerde ve berrak hücreli BHK'larda ve az miktarda henle kulpunda GST- α ile anlamlı immünreaktivite saptanmıştır (13). Bu özellikleriyle GST- α , artık böbrek tümörlerinin ayırıcı tanısında önemli bir yere sahiptir.

Liu ve ark. (44)'nın çalışmasında klasik BHK vakalarının %91'inde GST- α ile pozitiflik saptanırken, 22 kromofob BHK ve 17 onkositom vaksının hiçbirinde boyanma izlenmemiştir. Takahaski ve ark. (91) ise klasik BHK'ların %90'ında, kromofob BHK'ların %10'unda immünreaktivite bulurken, papiller BHK vakalarının hiçbirinde boyanma saptamamışlardır. Chuang ve ark. (13), GST- α ile klasik BHK'lerde %82, papiller BHK'da %20,4, kromofob BHK'da %1,9 ve onkositom'da %12,5 oranında pozitiflik saptamıştır. Bizim çalışmamızda klasik BHK'lu vakaların %56,5'unda, onkositom'lu vakaların %7,7'sinde pozitiflik saptanırken, papiller BHK'lu ve kromofob BHK'lu vakaların hiçbirinde boyanma görülmedi. İstatistiksel olarak tümör tipleriyle GST- α arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

EpCAM 4q ve 2p21 kromozomlarında lokalize, GA733-2 geni ile kodlanan, 34-40 kDa ağırlığında, KSA, KS1/4 ve 17-1 olarak ta bilinen, epitelyal transmembran glikoproteinidir (47,48,53). EpCAM yüksek oranlardaki kromofob BHK'larda immün reaktifken, daha az oranlarda klasik BHK ve onkositomlarda salınımı mevcuttur. Bu yüzden diagnostik boyama paneli içerisine dahil edilmiştir. Özellikle kromofob BHK vakalarını onkositomdan ayırmada yardımcı olur (44).

Went ve ark. (48) kromofob BHK'ların %100'ünde membranöz boyanma saptarken onkositomlarda pozitiflik tek veya küçük hücre gruplarıyla kısıtlı kalmıştır. Bu özelliğiyle onkositomlar, kromofob BHK'dan ayrılır. İlginç bir özellik ise EpCAM salınımının sarkomatoid alanlar içeren kromofob BHK'lu olgularda bulunmadığıdır (44).

Rioja ve ark. (92) klasik BHK'larda %17,4, papiller BHK'larda %38, kromofob BHK'larda %92 ve onkositomlu olguların %3,2'sinde pozitiflik saptamıştır. Ancak onkositomlu olgularındaki pozitiflik, rastgele dağılmış, küçük hücre kümelerindeki pozitiflik olarak tanımlanmıştır. EpCAM'ın kromofob BHK ve onkositom'daki farklı boyanma yüzdeleri ve yaygınlığından dolayı bu iki tümörün ayırımında faydalı bir immünohistokimyasal belirteç olacağı öne sürülmüş. Ayrıca, EpCAM'ın iyi bir prognostik faktör gibi kullanılabileceği ve adjuvan/palyatif tedavi içerisinde yer alan immünoterapide potansiyel bir hedef olarak faydalı olabileceği savunulmuştur (24,92).

David ve ark. (93) EpCAM ile papiller BHK'lu olguların %49'unda, kromofob BHK'ların tümünde ve klasik BHK'lu olguların %20'sinde pozitiflik saptamıştır. Bizim çalışmamızda klasik BHK'lu vakaların %56,5'inde, papiller BHK'lu vakaların %66,7'sinde, kromofob BHK'lu vakaların %100'ünde ve onkositom'lu vakaların ise %38,5'inde pozitiflik bulundu. İstatistiksel olarak tümör tipleriyle EpCAM arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

Vimentin, 57 kDa ağırlığında, intermedier filament grubunun bir üyesidir. (62-71). Böbrek hücreli karsinomlardan özellikle klasik BHK'larda pozitifliği vardır. Kromofob BHK ve onkositom gibi böbrek hücreli karsinomda vimentin pozitifliği beklenen bir bulgu değildir. Brazille ve ark. (94) vimentin pozitifliğini yalnızca klasik BHK'da bulmuşlar, 50 kromofob BHK ve 96 onkositom vakasının hiçbirinde pozitiflik saptamamışlardır. Yine benzer şekilde Liu ve ark. (44)'da vimentin klasik BHK için en sensitif ve spesifik belirteç olarak bulmuşlardır. Kim ve ark (95). Young ve ark (96) ve Bazille ve ark. (94)'larının yaptığı çalışmalarda klasik BHK'da %54 ile 85 arasında değişen yüzdelerde vimentin pozitifliği saptanmıştır. Pan ve ark.'nın (97) 256 klasik BHK vakasıyla yaptığı geniş bir çalışmada, %64,1 oranında vimentin reaktivitesi gösterilmiştir. Pan ve ark. (97) ve Mazl ve ark. (98) ise kromofob BHK'ların %21,4 ve onkositom'ların ise %9,7'sinde vimentin pozitifliği bildirmiştir.

Pradhan ve ark. (89) papiller BHK'da %80 oranında, klasik BHK'da %53,9 ve kromofob BHK'da %20 oranında immünreaktivite saptarken, onkositom vakalarının hiçbirinde pozitiflik izlememişlerdir. Allory ve ark.'nın (84) yaptığı bir başka benzer çalışmada, klasik BHK'da %51,4, papiller BHK'da %86,4 ve

onkositomda %1,1 oranında pozitiflik saptamış ancak kromofob BHK'da immünreaktivite izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda klasik BHK'li vakaların %34,8'inde, papiller BHK'lu vakaların %40'ında, kromofob BHK'lu vakaların %7,7'inde pozitiflik saptanırken, onkositom'lu vakaların hiçbirinde immünreaktivite izlenmedi. İstatistiksel olarak tümör tipleriyle vimentin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ve literatürde bildirilen bir çok çalışmanın aksine klasik BHK'da %65,2 gibi yüksek bir oranda negatiflik bulundu ($p>0,05$). Williams ve ark. (99) larının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde %60,9 oranında klasik BHK'da negatiflik saptanmıştır.

BHKb, 200 kDa ağırlığında, böbrek proksimal tübüllerin fırçamsı kenarından salınan, monoklonal bir antikordur. BHKb, primer berrak hücreli BHK'a yüksek spesifite gösterir (72-76). Wang ve ark. (12) granüler-eozinofilik varyant klasik BHK vakalarının %80'inde BHK belirteciyle boyanma saptarken, onkositom ve kromofob BHK vakalarında immünreaktivite izlememişlerdir. Allory ve ark. (84), klasik BHK'da %37,3, papiller BHK'da %52,9 ve onkositomda %2,2 oranında pozitiflik saptarken, kromofob BHK'da pozitiflik izlememiştir. Bizim çalışmamızda klasik BHK'lu vakaların %87'sinde, papiller BHK'lu vakaların %93,3'ünde, kromofob BHK'lu vakalarda %7,7'inde, onkositom'lu vakaların ise %23,1'inde pozitiflik saptandı. İstatistiksel olarak tümör tipleriyle BHKb arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

Çalışmalar arasındaki bu değişiklikler, farklı laboratuvar boya prosedürleri, farklı patologlar ve farklı antikorların kullanımına bağlanmıştır. Ancak yine de difüz vimentin pozitifliğinde, kromofob BHK ve onkositom tanısına şüpheyle yaklaşmak gerekmektedir (44).

Patolojide yaşanan tanı problemleri nefrektomi materyallerinde de zaman zaman olabilmekle beraber asıl tanı problemi böbrek tru-cut iğne biyopsilerinde yaşanmaktadır. Kitle lezyonları için böbrek iğne kor biyopsileri (BİB) sıklıkla ileri dönem BHK veya metastatik böbrek kitlesi olduğu durumlarda uygulanır (100). Özellikle eozinofilik granüler sitoplazmalı BHK'ların cerrahi materyallerde ve BİB'de ayırıcı tanı sorunları çıkardığı bilinmektedir (101-107). Tipik onkositomun H&E ile ayırıcı tanısında sorun yaşanmaz. Ancak atipik lezyonlarda onkositom,

kromofob BHK, klasik BHK'un eozinofilik varyantında, papiller BHK'un eozinofilik varyantında ayırıcı tanı sorunları tanımlandığından immünohistokimya değerli ve gereklidir (103-107). Şen ve ark. (101) klasik BHK'nun eozinofilik varyantında BHKb ve vimentin pozitifliğinin değerli olduğunu, onkositomda vimentin ve BHKb negatifliğinin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Kromofob BHK'da ise CK7 pozitifliği, vimentin ve BHKb negatifliği saptamışlardır. Panele CD117 eklenebilirse de radikal materyallerde ki deneyimlere göre onkositom ve kromofob BHK ayırıcı tanısında CK7 kadar güvenilir olmadığı bulunmuştur. Klasik BHK'nun eozinofilik varyantında ise CK7 negatif olarak saptanmıştır. Buna göre Şen ve ark. (100) böbrek iğne biyopsilerinin doğru tanısında vimentin, CK7 ve CD117'i içeren paneli kullanmayı önermektedir.

Yukarda bahsedilen CD117, EpCAM, GST- α , CK7, vimentin ve BHKb primer antikorlarının, eozinofilik varyant kromofob BHK, onkositom, eozinofilik varyant klasik BHK ve tip2 papiller BHK gibi morfolojik olarak birbiriyle örtüşen ve tanı problemlerine yol açan tümörlerde yararlı olduğu birçok makalede belirtilmektedir. Ancak tek bir belirtecin kullanımı diagnostik olarak değerli olmayıp bir panel halinde kullanılarak morfolojik görünümle birlikte değerlendirilmesi anlamlıdır (44,51). Liu ve ark. (44), vimentin ve GST- α negatifliği ile CD117 pozitifliğinde tanının onkositom veya kromofob BHK lehine, vimentin pozitifliği, GST- α ve CD117 negatifliğinde ise klasik BHK lehine olacağını öne sürmüşlerdir. Onkositom ve kromofob BHK ayırımında; CK7 pozitif, EpCAM pozitif vakaların kromofob BHK, CK7 ve EpCAM negatif vakaların ise onkositom olacağı öngörülmüştür.

Literatürde, papiller BHK, kromofob BHK, klasik BHK ve onkositomda yukarda belirttiğimiz 6 farklı immünohistokimyasal belirteçle yapılan sensitivite ve spesivite ile ilgili yalnızca Liu ve ark.'nın (44) yaptığı bir çalışma bulunmaktadır. Buna göre; özellikle bu tür tanı karışıklıklarına yol açan tümörlerde, ilk basamak olarak kullanılacak belirteçlerin; vimentin, GST- α ve EpCAM olması gerektiği vurgulanmıştır. Bu belirteçlerin kromofob BHK, onkositom ve klasik BHK'daki sensitivitesi ve spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. EpCAM'ın, onkositom tanısından çok kromofob BHK tanısını koymada daha sensitif bir belirteç olduğu öne sürülmektedir. İkinci basamak olarak ise CD117 ve CK7'nin kullanılabilceği ve

panele bu belirteçlerin de eklenmesiyle yüksek spesifite (%100) ve sensitivite (sırasıyla %90 ile %86) elde edileceği bulunmuştur (44).

Biz de çalışmamızda bu 6 farklı immünohistokimyasal belirteç kullanıldı. GST- α 'nın kromofob ve papiller BHK'da, vimentinin ise onkositomda %100 sensitif olduğu bulundu. Yine CK7'nin 4 tümör tipinde de yüksek sensitiviteye sahip olduğu görüldü (%80-95,7). EpCAM'ın kromofob BHK'da sensitivitesi %100'ken, papiller BHK'daki sensitivitesi %33,3 bulundu. BHK belirtecinin ise papiller BHK'daki sensitivitesinin %93,3, onkositom'daki sensitivitesinin ise %87 olduğu görüldü. CD117 ile klasik BHK ve onkositomda en yüksek sensitivite (%87-92) saptandı.

Çalışmamızın neticesinde şu sonuçlara ulaşıldı;

1. BHKb pozitifliği ile CK7 ve CD117 negatifliği, klasik BHK tanısında değerlidir.
2. Kromofob BHK tanısında EpCAM, CK7 ve CD117 pozitifliği ile vimentin, GST- α ve BHKb negatifliği önemlidir.
3. CK7 ve BHKb pozitifliği ile CD117 ve GST- α negatifliği papiller BHK tanısında değerlidir.
4. Onkositom tanısında ise CD117 pozitifliği ile vimentin, CK7 ve GST- α negatifliği önemlidir.
5. BHK'ların tanısında tek bir immün belirteç yeterli tanısal değer taşımayabileceğinden bir panel halinde kullanılması, bizi daha sağlıklı verilere ulaştıracaktır.
6. Tanı problemi olan BHK'da ilk kullanılması gereken panelde BHKb, CK7 ve CD117 yer almalıdır.
7. Üstteki üçlü panel ile tanıya gidilemediği durumlarda buna ek olarak vimentin, EpCAM ve GST- α 'nın kullanılması faydalıdır.
8. Özellikle tanı problemleri çekilen eozinofilik-granüler sitoplazmalı böbrek tümörlerinde morfolojik bulgulara ek olarak immünohistokimya önemli bir yere sahiptir.

5. KAYNAKLAR

1. Reuter ve, Tickoo SK. Adult renal tumors. Carter D, Greenson JK. İn: Oberman HA, Reuter V, Stoler MH (ed.) Sternberg's diagnostic surgical pathology. Fourth Edition, Philadelphia Lippincott Williams& Wilkins, 2004; 1955-2001.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumors of kidney. Tumors of the urinary system and male genital organs. In World Health Organization Classification of tumors. IARC press: 2004; 9-44.
3. Bonsib SM. Neoplastik Disease of The Kidney. Bostwick DG, Eble JN (ed.) Urologic Surgical Pathology. 2. Baskı, Canada: Mosby 2001; 4-81
4. Okon K. Pathology of renal tumors in adults. Molecular biology, histopathological diagnosis and prognosis. Pol J Pathol 2008; 59: 129-176.
5. Rekha P. R, Rajendiran S, Rao S, Shroff S, Joseph LD, Prathiba D. Histological reclassification, histochemical characterization and c-kit immunoreexpression in renal cell carcinoma. Indian J. Urol 2008; 24: 343-347.
6. Young AN, Master VA, Paner GP, Wang MD, Amin BM. Renal Epitelyal Neoplasms: Diagnostic applications of gene expression profiling. Adv. Anat Pathol 2008; 15: 28-38.
7. Kiremitçi S, Tulunay Ö, Baltacı S, Gögüş O. Diagnostic utility of cytokeratins 7, 10 and 20 in renal cell carcinoma and oncocytoma. Tur J. Path 2008; 24: 140-146.
8. Kitamura H, Tsukamoto T. Prognostic biomarkers of renal cell carcinoma: Recent advances. Indian J Urol 2008; 24: 10-15.
9. Geramizadeh B, Ravanshad M, Rahsaz M. Useful markers for differential diagnosis of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma and conventional renal cell carcinoma. Indian J Pathol Microbiol 2008; 51: 167-171.
10. Zigeuner R, Ratschek M, Langner C. Kit (CD117) immunoreactivity is rare in renal cell and upper urinary tract transitional cell carcinomas. BJU International 2004; 95: 315-318.
11. Buzio L, Palma GD, Mozzoni P, Tondel M, Buzio C, Franchini I, Axelson O, Mutti A. Glutathione S-transferases M1-1 and T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. Occup Environ Med 2003; 60: 789-793.

12. Wang, You H, Mills, Stacey E. KIT and RCC Are Useful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from the granular variant of clear cell renal cell carcinoma. *The Am J Surg Pathol* 2005; 29: 640-646.
13. Chuang ST, Chu P, Sugimura J, Tretiakova MS, Papavero V, Wang K, Tan M, Lin F, Teh BT, Yang XJ. Overexpression of Glutathione S-Transferase α in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 421-429.
14. Krüger S, Sotlar K, Kausch I, Horny HP. Expression of KIT (CD117) in renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Oncology* 2005; 68: 269-275.
15. Persaund M. İnsan embriyolojisi klinik yönleri ile; Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (çeviri editörleri). Altıncı baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 303-310.
16. Yıldırım M. Topografik anatomi. 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 258-262.
17. Boşaltım sistemi hastalıkları, [www.meleklermekani.com/portal/boşaltım sistemi](http://www.meleklermekani.com/portal/boşaltım_sistemi)
18. Böbrek, 1998, www.loadtr.com
19. Böbrek, www.hekimce.com/index.php.kat=201.
20. Eroschenko VP: Histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle; Demir R (çeviri editörü). Dokuzuncu baskı, Ankara; Palme yayıncılık, 2001; 251-258.
21. Vücudumuzu tanıyalım, www.baktabulum.com.
22. Böbrek, 2009, www.newcon.net/p18.
23. Böbrek, 2009, www.populerbilgi.com/genel/insan.
24. Yörükoğlu K. Böbrek hücreli kanserlerde sınıflama, sitogenetik ve patolojik prognostik faktörler. *Türk Üroloji Dergisi* 2005; 31: 305-317.
25. Suzigan S, Müller MEA, Souza Lima W, Verona BM, Filho MZ. Brazilian Primary Renal Tumors: Clinical and Pathological review of 137 cases with emphasis on cortical epithelial neoplasms. 4. Congreso virtual hispano Americano de Anatomia Pathologica 2001:
26. Mai KT, Kohler DM, Robetson SJ, Belanger EC, Marginean EC. Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: Mimic of renal oncocytoma. *Pathol International* 2008; 58: 164-168.
27. Cohen RJ. Clear cell renal cell carcinoma. Updated: Apr 13, 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/1612043-overview>

28. Bretheau D, Lechevallier E, Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2542-549.
29. Gelb AB. Renal cell carcinoma current prognostic factors. *American cancer society* 1997; 80: 981-986.
30. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic Staging of Renal cell carcinoma significance of tumors classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001; 91: 354-361.
31. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taile, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PFA, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic Value of Histologic Subtypes in renal cell carcinoma: A Multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763-2771.
32. Mai KT, Kohler DM, Robetson SJ, Belanger EC, Marginean EC. Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: Mimic of renal oncocytoma. *Pathol International* 2008; 58: 164-168.
33. Val-Bernal JF. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma. *Rev Esp Pathol* 1999; 32: 380.
34. Sperling C, Schwartz S, Büchner T, Thiel E, Ludwig WD. Expression of the stem cell factor receptor C-KIT (CD117) in acute leukemias. *Haematologica* 1997; 28: 617-621
35. Stec R, Grala B, Maczewski M, Bodnar L, Szczylik C. Chromophobe renal cell cancer- review of the literature and potential methods of treating metastatic disease. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28:134-140.
36. Pan CC, Chen PCH, Chiang H. Overexpression of KIT (CD117) in Chromophobe Renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 878-883.
37. Hofmockel G, Tsatalpas P, Müller H, Dammrich J, Poot M, Schultze BM, Müller-Hermelink HK, Frohmüller HGW, Bassukas ID. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 296-306.
38. Aköz M, Vatansev H, Gürbilek M, Akkuş İ, Vatansev C, Kaptanoğlu B. Glutatyon S-transferaz (GST) izoenzimlerinin çeşitli kanser vakalarında araştırılması. *Genel Tıp Derg* 2000; 10: 1-6
39. Akyüz C. Çocuk çağı böbrek tümörleri. *Klinik gelişim cilt: 20 / No:2* 2007: 74-81.

40. Yıldız K, Turan G. Çocukluk çağı böbrek kitleleri. Üroonkoloji Bülteni 2007;12-18.
41. Tatjana S, Jasmina M, Ille Katarina Dejan D, Ana SR. Glutathione S-transferase isoenzyme profile in non-tumor and tumor human kidney tissue. World J Urol 2003; 20: 385-391.
42. Tozkoparan B, Aytaç SP. Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak Glutasyon S-Transferazlar. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi 2007; 27: 139-164.
43. Orhan H, Şahin G. Glutasyon S-transferazların klinik ve toksikolojik önemi. Tıp Bilimleri Dergisi 1995; 15: 303-315.
44. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma. An optimal and practical panel for differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1290-1296.
45. Tanaka T, Nishiyama Y, Okada K, Satoh K, Fukuda A, Uchida K, et al. Over-expression of glutathione S-transferase Yp isozyme and concomitant down-regulation of Yp isozyme in renal cell carcinoma of rats induced by ferric nitrilotriacetate. Carcinogenesis 1998; 19: 897-903..
46. Simic T, Savic-Radojevic A, Plijesa-Ercegovac M, Matic M, Sasic T, Dragicevic D, et al. the role of glutathione S-transferase in urinary tract tumors. JMB 2008; 27: 360-366.
47. Went PT, Lugli A, Meier S, Bundi M, Mirlacher M, Sauter G, Dirnhofer S. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. Hum. Pathol 2004; 35: 122-128.
48. Went P, Dirnhofer S, Salvisberg T, Amin M, Lim S; Diener PA, Moch H. Expression of epithelial cell adhesion molecule (EpCam) in renal epithelial tumors. Am J Surg Pathol 2005; 29: 83-88.
49. Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. Brit J Cancer 2007; 96: 417 – 423.
50. Krisbnakumar S, Moban A, Mallikarjuna K, Venkatesan N, Biswas J. Sbanmogan MP, et al. EpCAM expreeesion in retinoblastoma: A novel molecular target for therapy. Investigative Ophtholmolgy Visual Science 2004; 45: 4247-4250.

51. Buchner A, Castro M, Hennig A, Assmann G, Hofstetter A, Stief C, Zimmermann W. Identification of an independent prognostically relevant gene signature in metastatic renal cell carcinoma using laser microdissection and oligonucleotide microarrays. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 32.
52. Maaser K, Borlak J. A genome-wide expression analysis identifies a network of EpCAM-induced cell cycle regulators. *Brit J Cancer* 2008; 99: 1635-1643.
53. Went P, Dirnhofer S, Schopf D, Moch H, Spizzo G. Expression and prognostic significance of EpCAM. *Journal of Cancer Molecules* 2008; 3: 169-174.
54. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 28: 498-504.
55. D Miliaras, F Karasavvidou, A Papanikolaou, D Sioutopoulou. KIT expression in fetal, normal adult, and neoplastic renal tissues. *J Clin Pathol* 2004 May; 57: 463-466.
56. Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical Staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 188-193.
57. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692-1703.
58. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathol* 2002; 40: 403-439.
59. Mathers ME, Pollock AM, Marsh C, O'Donnell M. Cytokeratin7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathol* 2002; 40: 563-567.
60. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537-544.
61. Chu P, Emerald Wu PD, Lawrence M, Weiss B.S. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: A survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 962-972.
62. Azumi, N., Battifora, H. The distribution of vimentin and keratin in epithelial and nonepithelial neoplasms. A comprehensive immunohistochemical study on formalin- and alcohol-fixed tumors. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 286-96.

63. Battifora H. Assessment of antigen damage in immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 1991; 88: 669-671.
64. Cote RJ, Cordon-Cardo C, Reuter VE, Rosen PP. Immunopathology of adrenal and renal cortical tumors. Coordinated change in antigen expression is associated with neoplastic conversion in the adrenal cortex. *Am J Pathol* 1990; 136: 1077-84.
65. Guan XY. Association of Vimentin overexpression and hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene* 2004; 23: 298-302.
66. Khoury JD, Abrahams NA, Levin HS, MacLennan GT. The utility of epithelial membrane antigen and vimentin in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 154-8.
67. Lang SH, Hyde C, Reid IN, Hitchcock IS, Hart CA, Bryden AA, Villette JM, Stower MJ, Maitland NJ. Enhanced expression of vimentin in motile prostate cell lines and in poorly differentiated and metastatic prostate carcinoma. *Prostate* 2002; 52: 253-63.
68. Niveditha SR, Bajaj P. Vimentin expression in breast carcinomas. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46: 579-84.
69. Ramaekers FCS, Vroom TM, Moesker O, et al. The use of antibodies to intermediate filament proteins in the differential diagnosis of lymphoma versus metastatic carcinoma. *Histochem J* 1985; 17: 57.
70. Sembritzki O, Hagel C, Lamszus K, Deppert W, Bohn W. Cytoplasmic localization of wild-type p53 in glioblastomas correlates with expression of vimentin and glial fibrillary acidic protein. *Neuro-Oncol* 2002; 4: 171-8.
71. Utsunomiya T, Yao T, Tamiya S, Tsuneyoshi M. Intracellular distribution of intermediate filaments in vimentin-positive gastric carcinomas: confocal laser scanning microscopy using formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 69-76.
72. McGregor, D. K., Khurana, K. K., Cao, C. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'Renal cell carcinoma marker'. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1485-1492.
73. Abrahams, NA, MacLennan GT. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology* 2004; 45: 593-602.

74. Pan, CC, Chen PC. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology* 2004; 45: 452-459.
75. Lin F, Zhang PL, Yang XJ, et al. Human kidney injury molecule-1 (hKIM-1): a useful immunohistochemical marker for diagnosing renal cell carcinoma and ovarian clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 371-381.
76. Ingold B, Wild PJ, Nocito A, et al. Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology* 2008; 52: 674-681.
77. Gregor M, Khurana DK, Kamal K, Christine BS, Chui C, Bhuvanewari K, et al. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: The use of the monoclonal antibody renal cell carcinoma marker. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1485-1492.
78. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003; 1: 215-219.
79. De la Taille A, Buttyan R, Katz AE, McKiernan J, Burchardt M, Burchart T, Chopin DK, Sawczuk IS. Biomarkers of renal cell carcinoma past and future considerations. *Urologic Oncology* 2000; 5: 139-148.
80. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1998; 68: 11-18.
81. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998; 15: 68-76.
82. Miliaras D, Karasavvidou F, Papanikolaou A, Sioutopoulou D. KIT expression in fetal, normal adult, and neoplastic renal tissues. *J Clin Pathol* 2004; 57: 463-466.
83. Pan CC, Chen PC, Chiang H. Overexpression of KIT (CD117) in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 878-883.
84. Allory Y, Bazille C, Vieillefond A, Molinie V, Cochand-Priollet B, Cussenot O, et al. Profiling and classification tree applied to renal epithelial. *Histopathology* 2008; 52: 158-166.
85. Mathers ME, Pollock AM, Marsh C, O'Donnell M. Cytokeratin 7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology* 2002;40:563-567.

86. Wu SL, Kothari P, Wheeler TM, Reese T, Connelly JH. Cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. *Mod Pathol* 2002;15:712–717.
87. Stopyra GA, Warhol MJ, Mulhaupt HA. Cytokeratin 20 immunoreactivity in renal oncocytomas. *J Histochem cytochem.* 2001; 49: 919–20.
88. Taki A, Nakatani Y, Misugi K, Yao M, Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod Pathol* 1999;12:310–317.
89. Pradhan D, Kakkar N, Bal A, Kumar Singh S, Joshi K. Sub-typing of renal cell tumours; contribution of ancillary techniques. *Diagnostic Pathology* 2009; 4: 1-8.
90. Simic T, Mimic-Oka J, Katarina D, Dragicevic, Savic-Radojevic A. Glutathione S-transferase isoenzyme profile in non-tumor and tumor human kidney tissue. *World J Urol* 2003; 20: 385-391.
91. Takahashi M, Yang XJ, Sugimura J, Backdahl J, Tretiakova M, Qian CN. Molecular subclassification of kidney tumors and the discovery of new diagnostic markers. *Oncogene* 2003; 22: 6810–6818.
92. Rioja J Rioja et al. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) expression in renal cell carcinomas (RCC). A tissue microarray study. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 32.
93. David B et al. Epithelial Cell Adhesion Molecule (KSA) Expression: Pathobiology and Its Role as an Independent Predictor of Survival in Renal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 15: 2659-2669.
94. Bazille C, Allory Y, Molinie V, et al. Immunohistochemical characterisation of the main histologic subtypes of epithelial renal tumours on tissue-microarrays: study of 310 cases [in French]. *Ann Pathol* 2004; 24: 395–406.
95. Kim MK, Kim S. Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 332–338.
96. Young AN, Amin MB, Moreno CS, et al. Expression profiling of renal epithelial neoplasms: a method for tumor classification and discovery of diagnostic molecular markers. *Am J Pathol* 2001; 158: 1639–1651.

97. Pan CC, Chen PC, Ho DM. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology* 2004; 45: 452–459.
98. Mazal PR, Exner M, Haitel A, et al. Expression of kidney-specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Hum Pathol* 2005; 36: 22–28.
99. Williams A, Higgins J., Zhao H. , Ljungberg B. and Brooks JD. CD 9 and vimentin distinguish clear cell from chromophobe renal cell carcinoma. *BMC Clin Pathol* 2009; 9: 1472-1483.
100. Şen S, Sarkık B, Şimşir A, Kısmalı E, Gökmen E. Needle core biopsies for renal masses and diagnostic difficulties. *Türk Patoloji Dergisi* 2009; 25: 5-18
101. Shah RB, Rahkshi N, Hafez KS, Wood DP Jr, Kunju LP. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol* 2005; 36: 1309-1315.
102. Harik LR, Pashaei S, Humphrey PA, Tamboli P, Amin MB. Needle core biopsy of the kidney for mass lesions: a clinico-pathologic perspective based on 196 cases. *Mod Pathol* 2005;18:144A (abstr).
103. Leuret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007;178:1184-1188.
104. Sofukerim M, Tatlışen A, Canöz Ö, Tokat F. Renal kitlelerinin tanısında perkütan iğne kor biyopsinin rolü nedir? *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33: 405-410.
105. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 51-68.
106. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 747-754.
107. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 203-210.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Edirne’de doğdum. İlkokulu 3. sınıfa kadar Çivril’de, 4-5. sınıf ile orta ve lise eğitimimi Nazilli’de tamamladım. 1998 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım ve 2004’de mezun oldum. Herhangibir yerde görev yapmadım. 2006’da Tıpta uzmanlık Sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Anabilim Dalında eğitime başladım. Halen eğitime devam etmekteyim.