

# Böbrek kanserlerinde gözlenen genetik değişimler

## Genetic alterations in kidney cancer

Dr. Onur Tokgün, Dr. Hakan Akça

Pamukkale Üniveristesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli

### ÖZET

Böbrek kanserleri ürogenital kanserler içerisinde prostat ve mesane kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Sigara, obezite, sedanter yaşam, hipertansiyon, beslenme alışkanlıkları, meslek, kronik böbrek yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonu ve aile öyküsü böbrek kanseri gelişiminde rol oynayan faktörlerden bazılarıdır.

Böbrek kanserlerinin hem sporadik hem de ailesel formları mevcuttur. Kalıtsal olan renal hücreli karsinomlarda etiolojide Von Hippel Lindau, Hereditary leiomyomatosis, Birt Hogg Dube sendromu, at nalı böbrek, yetişkin polikistik böbrek, tuberoskleroz, nöroblastom, malign lenfoma, vb, sporadik olan renal hücreli karsinomlarda obezite, diet, vücut kitle indeksi, sigara içimi önemli risk faktörü olarak öngörülmektedir.

Böbrek tümörlerinde prognoz ile ilişkili günümüzde yapılan çalışmalar ışığında tanımlanmış pek çok faktör vardır. Cinsiyet, ırk, yaş, evre, uzak metastaz, tümör boyutu, DNA ploidi, hücre proliferasyonu, p53 overekspresyonu, MUC1 ekspresyonu, CD44s ekspresyonu, Ki67, p21, Bcl-2, PTEN, MDR ve kromozomal aberasyonlar bu faktörlerden bazılarıdır.

Kanser tanısı almış hastalarda tümörün davranışının ve prognozda belirleyiciliğinin ve tümörün cinsine göre özgüllüğünün erken bilinmesi hastalık gidişini belirlemede önemlidir. Böbrek kanserlerinde tümörün davranışının bilinmesi tedaviye de yön verebilmektedir. Ancak hala bu konuda çok sayıda soru cevapsız kalmıştır.

Bu derlemede böbrek kanserlerinde tümör davranışına etki eden genetik değişimler hakkında genel bir bilgi vermek amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek kanseri, p53, üriner sistem, Ki67, CD44

### ABSTRACT

Kidney cancer takes at 3rd place within urogenital cancers following prostate and bladder cancer. Smoking, obesity, sedentary life, hypertension, nutrition habituation, job, chronic kidney insufficiency, urinary system infection and family history are some of the factors that play role in development of kidney cancer.

Kidney cancers have two forms including both sporadic and familial forms. In the ethiology of genetically inherited renal cell carcinomas Von Hippel Lindau, Hereditary leiomyomatosis, Birt Hogg Dube syndrome, adult polycystic kidney, tuberosclerosis, neuroblastoma, malign lymphoma etc are prescribed as important risk factors. In the ethiology of renal cell carcinomas obesity, diet, body mass index, smoking are prescribed as important risk factors.

There are many factors such as gender, race, age, stage, distant metastasis, tumor size, DNA ploidy, cell proliferation, p53 overexpression, MUC1 expression, CD44s expression, Ki67, p21, Bcl-2, PTEN, MDR and chromosomal abberations are related with the prognosis.

In the patients who are diagnosed as cancer, determining tumor behavior and prognostic factors earlier is important for treatment strategy. But still there are too many questions about this.

In this review we aimed to give a general information about genetic alterations which impacts tumor behavior.

**Key words:** Kidney cancer, p53, urinary system, Ki67, CD44

İletişim (✉): hakanakca@yahoo.com

**B**ilim ve teknolojik gelişmelerin baş döndürücü hızla ilerlediği günümüzde hala bazı konularda aydınlatılmayan noktalar mevcuttur. Bunların başında ise büyük ölüm oranına sahip olan kanser hastalığı gelmektedir. Kanser alanında dünya genelinde birçok araştırmacı geniş bütçelerle çalışmasına rağmen halen cevap bekleyen birçok soru bulunmaktadır. Kanser üzerine yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçlar ışığında, kanserleşen hücrelerin, normal vücut hücrelerine göre birçok değişim geçirdiğini anlayabilmekteyiz. Ancak bu değişimler her kanser tipinde aynı olmadığı gibi aynı kanser tipinin ilerleyen dönemlerinde de farklılık

arz etmektedir. Ayrıca aynı kanser tipi insandan insana da farklılık göstermektedir. Dolayısıyla bu durum hastalığın tedavisini oldukça güçleştirmektedir.

Normal hücreden, kanser hücresine dönüşüm için geçen süre karsinogenez olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim hücrenin genetik materyalinde meydana gelen mutasyonların birikimi ile oluşur. Hücre döngüsünü kontrol eden genlerde oluşan mutasyon ile hücre sürekli olarak bölünmeye başlar ve bir süre sonra bölünme kontrolünün kaybı sonucu oluşan aşırı çoğalma eğilimi kanser gelişimine zemin hazırlar (1) Karsinogenezis çok basamaklı bir süreçtir. Bir

*“Böbrek kanserlerinin yaklaşık %2-3’ü bazı herediter karsinom sendromlarıyla ilişkili olmakla birlikte böbrek karsinomlarının büyük çoğunluğu genetik yatkınlık olmadan sporadik olarak görülürler.”*

hücrede meydana gelen genetik mutasyon eğer düzeltilmeden hücre çoğalmaya başlar ve apoptoziye uğramaz ise oluşan transforme hücre bölünerek çoğalmaya başlar. Ancak bu çoğalma monoklonal kitle oluşturmaz aksine yeni mutasyonlar ile daha büyük, invaziv yeteneği olan ve uzak yayılım yapabilen hücrelere dönüşür. Örneğin barsak epitel hücresi Adenomatöz poliposis coli (APC) tümör baskılayıcı genin ifadesinin kaybı sonucu epitel hücreler polip oluşturur. Oluşan bu polip bağırsak duvarına yapışık olarak iyi huylu tümör olarak çoğalır. Bu polip daha sonra K-ras geninin aktivasyonu ile kontrolsüz bölünmeye başlar ve geniş bir polip oluşturur ve sınıf II adenom adını alır. Sınıf II adenom kolorektal kanserlerde mutasyonlu (DCC) tümör baskılayıcı genin ifade kaybı ile sınıf III adenom olarak adlandırılır. Bu adenom prekanseröz olarak adlandırılır. Üç mutasyon geçiren adenom, tümör protein 53 (p53) tümör süpresör gen kaybı ile karsinoma adını alır ve invaziv yetenek kazanır. Bazal laminayı parçalayarak metastatik etki ile yayılım gerçekleştirir. Kanser köken aldığı hücre tipine göre üç ana grupta toplanabiliriz. İnsan kanserlerinin çok büyük kısmını oluşturan epitel hücre kaynaklı karsinomlar, kas, kemik, kıkırdak ve fibröz doku kaynaklı sarkomlar ve kan veya immün sistem hücrelerinden kaynaklanan lösemi veya lenfomalar. Ayrıca kanser köken aldığı hücre haricinde bulunduğu hücreye göre de değişiklik göstermektedir. Aynı kanser türü ayrı coğrafyaya, insan ırklarına, yaşam koşullarına ve beslenme alışkanlıklarına göre de değişiklikler göstermektedir.

### **Böbrek kanserlerinde gözlenen önemli genetik değişimler**

Böbrek kanserleri erişkin tümörlerinin yaklaşık %3’ünü oluşturur. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2’dir (2). Böbrek kanseri nadir

olarak erişkindekilere benzer görünümde ve davranışta çocukluk çağında da görülür. Çocuklarda ortalama başlama yaşı 8-9’dur ve erkek/kız oranı eşittir (3,4). Böbrek kanserli hastaların üçte biri metastatik hastalık ile başvurmakta, lokalize hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında da metastatik hastalık gelişmektedir. Metastatik hastalıkta ortalama sağkalım bir yıl civarında, beklenen beş yıllık sağkalım ise %20’nin altında gerçekleşmektedir (5). Tanı anında uzak yayılımı olan olguların prognozları oldukça kötüdür. Böbrek hücreli karsinomlu hastalarda metastaz bölgeleri akciğer (%50-60), kemik (%30-40), karaciğer (%30-40) ve beyindir (%5) (6).

Kanser gelişimi; direk olarak böbreği metastaz ve infiltrasyon, yoluyla etkileyebilir veya iskemi, obstrüksiyon oluşturabilir. İndirekt olarak da elektrolit bozuklukları, (hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi) akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon, renal ven trombozu, amiloidozis, glomerulopati, nefrokalsinozis şeklinde de böbreği etkileyebilmektedir. İlave olarak kanser tedavisi sırasında ilaç nefrotoksitesisi, radyasyon nefriti, tümör lizis sendromu ve ürat nefropatisine yol açabilmektedir.

Böbrek kanseri, ürolojik malignansiler arasında üçüncü sırada iken sık gözlenen kanser türleri arasında on yedinci sırada yer almaktadır (7). Her yıl yaklaşık 270,000 birey böbrek kanserine yakalanmaktadır ve her yıl yaklaşık 115,000 birey böbrek kanseri nedeniyle ölmektedir (8). Böbrek kanseri hastalarında cerrahi müdahale sonucu sıklıkla iyi sonuç alınsa da ilerlemiş hastalığı olan bireylerin %20’den azı 2 yıllık bir sağ kalıma sahiptir. Böbrek kanseri, erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülmektedir. Tanı yaşı genellikle 60 dan öncedir (9). Böbrek kanseri tek başına gözlenen bir kanser türü olmayıp, terapiye farklı yanıt veren genetik ve histolojik olarak değişik kanser türleri ile birlikte gözlenmektedir. Hastalığa sahip bireylerde gözlenen terapiye karşı yanıt farklılığı farklı genlerde gözlenen mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (10). Renal hücreli karsinomlarda yapılan çalışmalara rağmen hala etiyojisi tam olarak açık değildir (11). Kromozom anomalileri, hormonlar, çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, obezite, genetik yapı, çevresel atıklar, kimyasal ajanlar, mesleki alanlarda karşılaşılan kimyasal ajanlar etiyojide araştırılmıştır (11,12).

Analjezik kullanımı, alkol tüketimi, değişik hormonlar, arsenik gibi mesleki maruziyetler renal hücreli karsinomların %30’unda risk faktörü olarak rapor edilmiştir (13). Devamı

**Tablo 1.** Böbrek tümörü gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Sigara
Obezite
Sedanter Yaşam
Beslenme alışkanlıkları
Hipertansiyon
Meslek
İyonize Radyasyon
Kronik Böbrek Yetmezliği
Aile Öyküsü
Üriner Sistem Enfeksiyonu

sigara içimi böbrek hücreli karsinom gelişimi için risk faktörüdür. Risk tüketim miktarı ile artar ve kesildiğinde her yıl tedricen azalır (14,15). Obezite diğer bir risk faktörüdür. Böbrek kanseri gelişiminde hipertansiyonun rolü tartışılmakla birlikte birçok epidemiyolojik veri neden olarak desteklemektedir. Uzun süreli diyalize maruz kalan hastalarda böbrek kanseri gelişiminin yıllık insidansı genel populasyona göre oldukça anlamlı olarak artar. Ayrıca ailesel öykü, bazal vücut kitle indeksinin fazlalığı, hipertansiyon öyküsü, sigara içimi, sık idrar yolları iltihabı gibi nedenler etiyojide araştırılmış, bu kişilerde renal hücreli karsinom sıklığının arttığı izlenmiştir (16,17). Ailesel sendromlarla gelişen böbrek kanserlerinde genetik faktörler söz konusu olup her iki böbrekte ve multiple olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda von Hippel-Lindau ve tuberoz skleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (18). Böbrek tümörlerinin gelişiminde sorumlu tutulan risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

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

Renal hücreli tümörlerin 2004 DSÖ (WHO)'ne göre histolojik sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Böbrek kanserlerinin yaklaşık %2-3'ü bazı herediter karsinom sendromlarıyla ilişkili olmakla birlikte böbrek karsinomlarının büyük çoğunluğu genetik yatkınlık olmadan sporadik olarak görülürler.

Herediter böbrek kanser sendromları üzerinde yapılan çalışmalar familial berrak hücreli renal karsinom, familial kromofob böbrek kanseri, familial tip 1 ve 2 papillar böbrek kanseri, familial nonsendromik renal karsinom ve tuberoskleroz kompleksinden sorumlu genlerin tanımlanmasına neden olmuştur (19) (Tablo 3). Böbrek kanseri çeşitlerinin herbirinde tanımlanmış olan genler enerji, besin ve hücre iyon dengesi gibi pek çok hücre metabolik süreçte rol oynamaktadırlar (20).

WHO tarafından sınıflandırmaya sokulmamış, farklı özellikler içeren böbrek karsinomları vardır. Bu tümör örneklerinde tanıda karışıklıklar vardır ve tanınmayan hücre tipleri

içerirler. Sarkomatoid morfoloji içerebilirler ve epitelyal komponentleri tanınabilir değildir. Bu tümörlerden biri tubulokistik karsinomdur (Tablo 4). Diğerleri son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili kazanılmış kistik hastalık ile ilişkili böbrek hücreli karsinom ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili berrak hücreli papiller tip böbrek hücreli karsinomdur (19).

### Böbrek kanserleri ile birlikte sıklıkla görülen hastalıklar

1. von Hippel-Lindau hastalığı (VHL): RHK'lar (Renal hücreli karsinom) santral sinir sistemi (genellikle serebellum) ve retina'nın hemanjioblastomu, böbrek, karaciğer ve pankreas kistleri, çeşitli lokalizasyonların berrak hücreli karsinomu ve feokromositoma ile karakterize, otozomal dominant bir hastalık olan VHL'ü popülasyonun yaklaşık %50 sinde görülür. Bu hastalardaki RHK çok sayıdadır ve bazıları atipik değişiklikler gösteren kistlerle ilişkilidir. Kistler, atipik kistler ve renal tümörler benzer immünohistokimyasal

profilere sahiptirler. VHL hastalık geni kromozom 3p25.5 üzerinde tanımlanmıştır ve VHL hastalığı bu gendeki germ line mutasyon sonucu gelişir. RHK'lara eşlik eden belirgin vaskülarizasyon, VHL hastalığına eşlik eden serebellar hemanjioblastomdaki gibi, tümör hücrelerinin hipoksi indükleyen faktör (HIF), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), platelet derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör (TGF- $\alpha$ ) ve eritropoietin gibi maddeleri aşırı şekilde üretmeleriyle açıklanabilir (21).

2. Edinsel kistik hastalık: Edinsel polikistik böbrek hastalığına sahip uzun dönem dialize giren hastaların yaklaşık yarısında renal hücreli adenom ya da karsinom gelişir. Tümörler küçük, multipl, bilateral ve genellikle konvansiyonel tümörlerden daha düşük bir proliferatif kapasiteye sahiptirler. Metastaz oranları %5-7'dir (21).

3. Polikistik böbrek hastalığının erişkin formu ve multikistik nefroma (multiloküler kist)

4. Tuberoskleroz : Her ne kadar anjiomyolipomla ilişkisi klasikleşmişse de RHK riskini de artırır (21).

5. Birt-Hogg-Dube sendromu : Benign deri tümörleri (fibrofolliküloza, trikodiskoma, akrokordon) ile karakterize bir sendromdur. Multipl renal tümörler ve spontan pnömotoraks bu hastalarda sıktır. Tümörler multipl ve bilateral gelişebilir. Onkositom iyi tanımlanmış ve benign olduğu düşünülen bir tümördür. Ayrıca berrak ve eozinofilik hücre popülasyonlarından oluşan adenokarsinomlar diğer histopatolojilerdir. Hastaların yaşı ortalama 50 olup hasta başına düşen ortalama tümör sayısı 5'tir. Metastatik hastalık nadirdir ve tümör çapı 3 cm.yi aştığında gelişir (22).

6. Yapısal kromozom 3 translokasyonu: Artmış RHK gelişim riski ile karakterizedir. Tanı için tek-çok sayıda, tek ya da çift taraflı RHK, aile öyküsü ve yapısal kromozom 3 translokasyonu olmalıdır. Tümörler histolojik olarak BHRHK görünümündedir (22).

7. Nöroblastom: Nöroblastom nedeniyle tedavi görmüş çocuklarda RHK geliştiğini gösteren birkaç yayın mevcuttur. Bu tümörler sitolojik olarak onkositoid görünümlü, yapısal olarak ise papiller gelişim paterni gösterirler.

8. Familial kutanöz leiomyomatozis

9. Malign lenfoma (22).

Kanser tanısı almış hastalarda tümörün davranışının ve prognozda belirleyiciliğinin ve tümörün cinsine göre özgülüğünün erken bilinmesi hastalık gidişini belirlemede

Tablo 2. Böbrek tümörlerinin sınıflandırılması

WHO 2004	
<b>A) Benign</b>	<b>B) Malign</b>
- Papiller adenom	- Berrak hücreli tipte renal hücreli karsinom
- Onkositom	- Multiloküler berrak hücreli karsinom
	- Papillar tipte renal hücreli karsinom
	- Kromofob tipte renal hücreli karsinom
	- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
	- Renal medüller karsinom
	- Xp11 translokasyon karsinomu
	- Nöroblastom ile ilişkili karsinom
	- İğsi hücreli ve müsinoz tübüler karsinom
	- Sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom

Tablo 3. Böbrek kanserleri ile ailesel öyküsü olan sendromik ve nonsendromik hastalıklar

Sendrom	Gen	Tümör
Von Hippel-Lindau	VHL (3p25)	Şeffaf Hücreli
Tuberoz skleroz	TSC1, TSC2	Anjiomyolipom, şeffaf hücreli, diğerleri
Kromozom 3 translokasyonu	Sorumlu gen bulunamadı	Şeffaf hücreli
Ailesel böbrek kanseri	Gen tanımlanamadı	Şeffaf hücreli
Herediter papiller BHT	e-met	Papiller tip 1
Birt-Hogg-Dube (BHD)	BHD	Kromofob hücreli
Ailesel onkositoma	Birçok kromozomda parsiyel veya komplet kayıp	Onkositom
Herediter leiomyom-BHT	FH	Papiller tip 2

*“Kanser tanısı almış hastalarda tümörün davranışının ve prognozda belirleyiciliğinin ve tümörün cinsine göre özgüllüğünün erk en bilinmesi hastalık gidişini belirlemede önemlidir.”*

önemlidir. Bunu belirlerken maliyetin ucuz, kolay uygulanabilir olması ve değerlendirirken kolay olması tercih edilir. Böbrek hücreli karsinomlarda tümörün davranışının bilinmesi tedaviye de yön verebilir. Bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Ancak hala bu konuda çok sayıda soru cevapsız kalmıştır.

Böbrek tümörleri ile ilişkili prognostik faktörler;

**1. Cinsiyet ve ırk:** Bu faktör prognozda tek başını çok küçük bir önem taşır (23).

**2. Yaş:** Yaş ile prognoz arasındaki ilişki minimal olarak tespit edilmiştir.

40 yaş öncesi ile 40 yaş sonrası tanı konulan böbrek hücreli karsinomlarda hastalığın seyri aynıdır (23).

**3. Evre:** Tanı anında uzak metastazı olmayan hastalara cerrahi bulgulara göre evrelendirme yapılır. Nefrektomi sonrası 5 yıllık sağ kalım evre 1’de %60- 80, evre 2’de %40-70, evre 3’te %10-40, evre 4’te %5 ya da daha azdır (23).

**4. Uzak metastaz:** Operasyon esnasında bilinen metastaz varlığı prognozda önemlidir. Cho ve arkadaşlarının yapmış olduğu 197 hastanın bulunduğu bir çalışmada tümör boyutu, nükleer derecesi, nekrozun varlığı, metastazın varlığı prognozda araştırılmış, araştırma sonunda diğer parametrelerle beraber metastazın varlığının da prognozda önemli olduğu gösterilmiştir (24).

**5. Tümör boyutu:** Tümörün çapı 3 cm’ in altında ya da 12 cm’ in üzerinde ise prognozda önemlidir. Belirtilen bu değerler arasındaki boyutların prognozla ilişkisi bulunmamıştır. Steiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu değer, 4 ile 7 cm olarak prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır (25).

**6. Renal ven invazyonu:** Makroskobik olarak renal ven invazyonun varlığı cerrahi evrelemede kötü prognoz olarak değerlendirilir.

**Tablo 4.** Böbrek kanseri ilişkili herediter sendromlar ile ilgili yollar ve klinik özellikleri

Sendrom	Kromozom	Gen/protein	Potansiyel yolak	Klinik özellik
Birt-Hogg Dube	17p	Folikülin	mTOR	Kromofob, onkositik, hibrid, ccRCC, fibrofollikuloma
Herediter leiomyomatosis renal hücreli karsinom	1q	Fumarat hidrataz	Krebs döngüsü/HIF1	Tip II papillar renal hücreli karsinom
Herediter papiller renal karsinom	7q	c-Met	Hepatosit büyüme faktörü/MET	Multifokal, bilateral tip I renal hücreli karsinom
Tuberus skleroz	9q/16p	TSC1/TSC2	mTOR	Bilateral, multifokal anjiyomyolipoma, anjiyofibroma, retinal hamartoma
Von-Hippel Lindau	3q	VHL	HIF1	ccRCC, retinal anjyoma, hemangioblastoma

ccRCC: clear cell renal cell carcinoma, HIF1: hypoxia inducible factor 1, RCC: renal cell carcinoma

Mikroskobik düzeyde renal ven invazyonunun varlığı da ilerde relapsların nedeni olarak tahmin edilmektedir (23).

**7. Renal pelvis invazyonu:** Prognoz önemli görülmemiştir (23). Ancak bir çalışmada tümörün boyutu ile beraber değerlendirildiğinde, renal pelvis ve renal sinüsteği yağlı dokuya tümör invazyonunun prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır.

**8. Nükleer grade:** Mikroskobik kesitler incelendiğinde nükleer grade sağ kalımla bağlantılı bulunmuştur (23). Günümüzde daha önceden bahsettiğimiz, Fuhrman nükleer dereceleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre nükleer derecesi 1-2 olanlar düşük, derecesi 3-4 olanlar yüksek dereceli olarak değerlendirilmiştir. Budia Alba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nükleer derecesi 1-2 olanlar, derecesi 3-4 olanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (27).

**9. Berrak-granüler sitoplazma:** Berrak sitoplazmaya sahip tümörler granüler sitoplazmaya sahip tümörlerden daha az agresivdir (23).

**10. Mikroskobik varyantlar:** Yapılan çalışmalarda multiloküler kistik renal karsinom, Tip 1 papiller renal karsinom, tübüler ve müsinöz karsinomların prognozlarının daha iyi olduğu, toplayıcı duktus karsinomları ile medüller karsinomların daha kötü prognozlu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sarkomatoid transformasyon prognozda etkili olduğu belirtilmektedir.

**11. Lenfositik infiltrasyon:** Bazı çalışmalarda ileri evre ve grade ile artmış T lenfosit infiltrasyonu arasında korelasyon bulunmuştur.

**12. DNA ploidi:** DNA sitometrisi tekniği ile tümör hücrelerinin kromozom sayılarını belirleyerek, normal kromozomlardan anormal kromozomları ayırmaya yarayan bir uygulamadır. Tümörün çeşitliliğine bağlı olarak ploidi paternleri aynı tümörde farklı değişkenlik gösterebilir. Bir çalışmada her tümörün farklı yerlerinden örnekleme yapılmış, daha sonra DNA ploidi ölçümünün sağ kalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulunmuş.

**13. Hücre proliferasyonu:** Tümör hücre proliferasyonunu belirlemede son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. DNA akım sitometri de proliferasyon analizi (S fazı), Nükleer organize bölgeler (AgNOR), proliferasyon hücrelerin nükleer antijeni (PCNA), immunohistokimyasal olarak hücre döngüsü proteinlerini belirleyebilen yöntemler sayılabilir.

Bazı çalışmalarda DNA akım sitometri ile ölçülen DNA içeriğinin böbrek hücreli karsinomlarda prognozda etkili olduğu ve aneuploid olan tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir. AgNOR yöntemi, gümüş boyaması ile ribozomal RNA’yı kodlayan DNA luplarının belirlenmesi yöntemidir. Bu yöntemin subjektif olması nedeni ile güvenilirliği sınırlıdır. PCNA hücre döngüsünün G1 ve S fazlarında sentezlenen bir proteindir. Bir çalışmada PCNA düzeylerinin aktif hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu görülmüş,

yüksek PCNA seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Ancak aynı tümör içerisinde protein ekspresyonunun farklılık göstermesi hücre proliferasyonunu etkileyerek PCNA seviyesini etkilediğinden bu yöntemin değerini sınırlar. Bhattacharyya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da PCNA, klinik evreyle beraber nükleer derece prognostik parametre olarak değerlendirilmişlerdir (28).

**14. p53 overekspresyonu:** Yapılan çalışmalarda böbrek hücreli karsinomlarda p53 ekspresyonunun metastatik hastalıkta ve kötü sağ kalımla etkili olduğu vurgulanmıştır (23). Araştırmaların birinde p53 ile bcl- 2 ve DNA içeriği karşılaştırılmış, çalışmanın sonunda aneuploidi beraber p53 ekspresyonunun kötü prognoz kriteri olarak bulunmuş, bcl-2; p53' ten bağımsız bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

**15. CD44s ekspresyonu:** CD44s ekspresyonunun böbrek hücreli karsinomlarda tümörün ilerlemesi ve rekürrensi ile ilişkili olduğu çalışmalarda ileri sürülmüş. Berrak hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada CD44s'in tümörün ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

**16. Damar dansitesi:** Yapılan çalışmalarda böbrek hücreli karsinomlardaki mikrodamar dansitesinin prognozla ilişkisi bulunamamıştır (23). Ancak bunla ilgili çelişkili yayınlar da vardır. Sabo ve çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada böbrek hücreli karsinomlarda mikrodamar dansitesi ile histolojik grade ve tümör nekrozu karşılaştırılmış, sonuçta tümör nekrozu ile beraber mikrodamar dansitesi değerlendirildiğinde prognozda etkili olduğu ileri sürülmüştür.

**17. MUC1 ekspresyonu:** MUC1 ekspresyonunun nükleer grade ve tümörün ilerlemesi ile korele olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (90). Böbrek hücreli karsinomlarda MUC1 ve E-Cadherin ile yapılan bir çalışmada MUC1 'in berrak hücreli karsinomlarda prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır.

**18. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF- 1) reseptörü:** Böbrek hücreli karsinom tanısı almış kadınlarda IGF- 1'in yüksek seviyeleri kötü sağ kalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Böbrek hücreli karsinomlarının alt tiplerinde yapılan bir çalışmada IGF- 1 ve IGF-1R seviyeleri incelenmiş ve diğer tiplere göre berrak hücreli karsinomlarda bunların ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir.

**19. Nöral hücre adezyon molekülü:** Bu belirleyicinin ekspresyonu yüksek metastaz riskiyle beraber düşük sağ kalım oranıyla ilişkili bulunmuştur.

## 20. Ki67

Ki67 antijeni, hücre nükleusuna lokalize, yaklaşık 320 k Da- 360 k Da olan iki adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Hücrenin; G1, S, G2 ve Mitoz olan proliferasyon fazlarında bulunur. Hücrenin G0 fazında görülmez. Ki67 hem normal hücrenin hem de tümörlü hücrenin aktif proliferasyonunu gösterir. Hücrenin nükleer antijeniyle reaksiyon gösteren bir monoklonal antikordur. Gerdes ve arkadaşları ilk olarak 1983 yılında Ki67 identifiye etmişlerdir. Gerdes ve arkadaşları 1984 yılında ilk olarak Non Hodgkin lenfoma hücrelerinde nükleer antijen proliferasyonu için monoklonal antikor olarak kullanmışlardır (29). Günümüze kadar farklı tümör dokularında Ki67 ekspresyonu çalışılarak tümörün proliferasyonu ve mitotik aktivitesi araştırılmaya çalışılmıştır. Gastrointestinal stromal tümörlerde yapılan bir çalışmada, metastaz olmayan vakalarda, Ki67'yi prognostik parametre olarak değerlendirmişlerdir. Bir başka çalışmada oral mukozadaki yassı epitel kanserlerinde histolojik derece ile Ki67

**Tablo 5.** Böbrek tümörü tipleri ve ilgili genetik değişimler

Tümör tipi	Kromozom	Gen	Mekanizma	Diğer genetik değişiklikler
Berrak hücreli böbrek hücreli Karsinom	3p14:2 3p21 3p25	FHIT RASSF1A VHL	Delesyon, mutasyon, metilasyon	+5q22, -6q, -8p12, -9p21, -9q22, -10q, -14q
Papiller böbrek hücreli karsinom	7 17 7q31.1 7q31 y	? FRA7G c-MET ?	Trizomi Trizomi Kazanç Kazanç Kayıp	+3q, +8, -9q21, +12, -14q +16, +17q21 ve +20
Kromofob böbrek hücreli karsinom	1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, y	?	Multipli kromozom kayıpları	5q22, -8p, -9p23, -18q22
Onkositom	1, 14 11q13	?	Kayıp Translokasyon	-1p, -8p, -11q13, 14q, -19q, -21q -X/Y, der(13) t (13:16) (p11; P11) -1q32, -6p, -8p, -9p, -13q, -19q32, -21q
Toplayıcı kanal karsinomu	1, 2, 6, 10, 13q, 13, 14, 15, 22	?	Delesyon	-1q32, -6p, -8p, -9p, -13q, -19q32, -21q
Xp11,2 translokasyon karsinomu	1p34 1q21 17q23 17q25 Xq12	PSF-TFE3 PRCC-TFE3 CLTC-TFE3 ASLP-TFE3 ? NonO-TFE	t(X;1) (p11.2;p34) t(X;1) (p11.2;p21) t(X;17) (p11.2;q23) t(X;17) (p11.2;q25) t(X;3) (p11.2;q12) İnv(X) (p11,2;q12)	
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom	1, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 22	?	Multipli kromozom kayıpları	-8p, -9p, -11q, +12q, +16q, +17, +20q
Metanefrik adenom	2p13 2p	?	Delesyon Kısmi monozomi	inv(9) (p12q13), t(1;22) (q22;q13) t(15;16) (q21;p13)

## “İleri evre BHK olgularında PTEN düzeyi azalmıştır”

ekspresyonunu karşılaştırmışlar, mitotik indeksle ilgili olarak anlamlı sonuçlar bulmuşlardır. Bu çalışmaların sonucunda çeşitli tümör hücrelerinde mitotik aktivite potansiyel prognostik faktör olarak belirtilmektedir.

Böbrek hücreli karsinomlarda (BHK); tümör çapı, lokal tümör yayılımı, surrenal bez tutulumu, büyük damar tutulumu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz TNM evre parametrelerini oluşturmaktadır. Histopatolojik diğer prognostik parametreler; histolojik alt grup, nükleer derece, sarkomatoid diferansiyasyon ve histolojik tümör nekrozudur. Bunlar arasında en önemli prognostik faktör TNM evrelendirmesidir. Ayrıca son yıllarda çeşitli kapsamlı moleküler belirleyiciler önemli potansiyel prognostik faktörler olarak göze çarpmaktadır. Bunlar; hipoksi indükleyici faktörler (hipoksi indükleyici faktör, karbonik anhidraz, VHL tümör baskılayıcı protein, vasküler endotelial büyüme faktörü), apoptozis düzenleyicileri (p53, bcl-2, Smac/DIABLO), hücre siklus düzenleyicileri (p27, PTEN) ve adezyon molekülleri (Epcam, Eph A2) dir (30).

Böbrek tümörü açısından önemli moleküler belirteçler ise;

### Hücre siklusuna bağlı belirteçler

- Ki-67
- p53(Böbrek kanserlerinin özellikle papiller tipinde p53 aşırı ekspresyonu saptanmıştır).
- p21
- Siklin A ve siklin D1 Böbrek kanserinin tüm evrelerinde siklin A güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmasına karşın Siklin D1'in anlamlı prognostik değeri bulunamamıştır.

### Apoptoza bağımlı tümör belirteçleri

- Apoptotik indeks
- Bcl-2
- F7-26

### Cluster designating tabanlı (CD) tümör belirteçleri

- CD10
- CD154
- CD144
- CD95(APO-1/Fas)
- CD70

### DNA'ya bağımlı tümör belirteçleri

**-Karbonik anhidraz IX:** Karbonik anhidraz IX (CA IX), G250 veya MN olarak da isimlendirilir ve tümör hücrelerindeki hipoksi esnasında hücrel pH'nin düzenlenmesinde görev alır. CA IX, BHK'lerde 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 (31). 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-1α aracılığıyla hipoksi tarafından yönetilmektedir. VHL tümör supresor geninde fonksiyon kaybı da HIF-1α artışına ve CA IX ekspresyonuna neden olmaktadır (32).

**-Kromozom 3 kısa kol kaybı:** Bu kayıp VHL gen inaktivasyonu ve klasik böbrek kanserinin gelişimi ile ilgilidir. VHL tümör supresör geninin 3p25-25 bölgesinde yüksek oranda heterozigosite kaybı gözlenmektedir.

**PTEN:** Hücre siklus düzenleyicisidir. Profilerasyon inhibisyonu ile BHK'da etkili olabileceği düşünülmektedir. İleri evre BHK olgularında PTEN düzeyi azalmıştır (33).

**-Multi drug rezistans genleri (MDR):** MDR-1 gibi MDR proteinlerinin (p-glikoprotein)

ekspresyonunu ayrıca da ileri evre BHK'un refrakter yapısına katkıda bulunurlar. Bu protein ATP bağımlı efluks pompası gibi çalışır. İlaçlara olan direnç ise bu genin ve sonuçta p-glikoproteininin aşırı ekspresyonu ile görülür. Sonuçta hücre içinde daha az ilaç konsantrasyonu oluşur. Bu gen tümörün agresifliğinin göstergesidir.

**- Kromozomal aberasyonlar:** Kromozomal anomaliler malign hücrelerde sıklıkla görülür. Papiller tip böbrek hücreli tümörlerde ise Xp kromozom kaybı daha kısa yaşam süresi ile korele bulunmuştur (34).

**- VHL tümör baskılayıcı geni:** VHL hastalığı olanların yaklaşık %40'ında böbrek kanseri gelişmektedir.

**- Proto-onkogen Axl:** Programlanmış hücre ölümünde rol oynar. Böbrek kanseri ve normal böbrek dokusunda farklı olarak eksprese edilir (35).

### - Kromozom 14q heterozigosite kaybı

Papiller olmayan böbrek kanseri olgularında muhtemel klinik sonucu saptamada yardımcıdır.

### - TAP geni

Böbrek kanserindeki immün toleranstaki muhtemel değişimin mutasyona uğramış TAP-1 gen transferi olduğu saptanmıştır.

Tablo 5. Böbrek tümörlerinde ifadesi artan ve azalan mikroRNA'lar

Renal Hücreli Karsinom (RHK)				
miR-122				
miR-200c	↑	18q21,31	ZFHX1B, vimentin	↑
	↓	12p13,31	e-kaderin	↓
Şeffaf hücreli				
miR-141, miR-200c	↓	12p13,31	ZFHX1B, vimentin	↑
hsa-miR-16	↑	13q14,3	e-kaderin	↓
hsa-miR-452, hsa-miR-224	↑			
hsa-miR-155	↑	21q21,3		
hsa-miR-210	↑	11p15,5		
hsa-miR-200b	↓	1p36,33		
hsa-miR-363	↓	Xq26,2		
hsa-miR-429	↓	1		
hsa-miR-514	↓	X		
Kromofob RHK/Şeffaf RHK				
miR-222	↑	Xp11,3	p27Kip	↓
Kromofob RHK/Onkositom				
miR-203		14q32,33		
Şeffaf RHK/Papiller RHK				
miR-203		14q32,33		
miR-424		Xq26,3		
Testis Kanseri				
miR-371-373, miR-302a-d				
miR-17-5p ve miR-20a		13q31,3	E2F1↑↓	↓

↑ = artan ifade düzeyi  
↓ = azalan ifade düzeyi

*“Böbrek kanseri oluşumunda da p16 mutasyon ve delesyonlarının önemi diğer kanserlerde olduğu gibi gösterilmiştir.”*

#### **-p16 Tümör Supresör Geni**

Böbrek kanseri oluşumunda da p16 mutasyon ve delesyonlarının önemi diğer kanserlerde olduğu gibi gösterilmiştir.

Tüm bu saptanmış olan genetik prognostik faktörler ve değişimler dışında son zamanlarda literatürde yapılan araştırmalar sonucunda böbrek tümörü gelişiminde aktif olarak rol oynayan yeni küçük RNA molekülleri saptanmıştır. Bu RNA moleküllerinin başında 17-21 nükleotid uzunluğunda gen regülasyonunda aktif olarak görev alan mikroRNA'lar gelmektedir.

#### **MikroRNA'lar ve böbrek kanserlerindeki rolleri**

MikroRNA'lar pek çok hücresel fonksiyonun regülasyonunda önemli bir role sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı mikroRNA'lar

kanser gibi multistep bir süreçte de önemli göreve sahiptirler. Bir hücre anormal büyüme gösterdiğinde ve apoptoz yeteneğini yitirdiğinde genellikle kanser oluşumuna neden olur. Yapılan birçok çalışmada miRNA'ların hücre büyümesi ve apoptoz mekanizmasının düzenlenmesinde rol aldıkları gösterilmiştir. Böbrek kanserlerinde de hem tümör baskılayıcı olarak hem de onkogenik olarak görev yapan mikroRNA'lar görev almaktadırlar. mikroRNA profillemeye çalışmalarının sonucu olarak miR-28, miR-185, miR-7-2 miR-224, miR-142-3p, miR-185, miR-34a, miR-21, miR-155, miR-210, miR-592, miR-122, miR-215, miR-17 ve let-7f-2 gibi pek çok mikroRNA'nın normal böbrek dokusuna oranla böbrek kanserli hücrelerde upregüle edildiği saptanmıştır (Tablo 5) (37). Bu farklılıktan dolayı günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda böbrek tümörlerinde bir genetik marker olarak mikroRNA'lar önemli tutmaktadırlar.

#### **Sonuç**

Özetlemek gerekirse; onkogen, tümör baskılayıcı gen ve büyüme faktör reseptörlerini kodlayan genler gibi pek çok gende meydana gelen heterozigotluk kaybı, nokta mutasyonları, delesyonlar ve amplifikasyonlar gibi genetik değişimler kanser gelişiminde rol oynayan faktörlerin başında gelmektedirler. Böbrek kanserlerinde de bu genlerin pek

*“mikroRNA profillemeye çalışmalarının sonucu olarak miR-28, miR-185, miR-7-2 miR-224, miR-142-3p, miR-185, miR-34a, miR-21, miR-155, miR-210, miR-592, miR-122, miR-215, miR-17 ve let-7f-2 gibi pek çok mikroRNA'nın normal böbrek dokusuna oranla böbrek kanserli hücrelerde upregüle edildiği saptanmıştır.”*

çoğunda genetik değişimler meydana gelmekte ve hastalığın daha agresif bir nitelik kazanmasına katkı sağlamaktadırlar. Böbrek kanseri tanısı almış hastalarda hastalardaki olası genetik değişimlerin saptanması tedaviye de yön verebilme açısından çok önemlidir. Bu nedenle, böbrek kanseri tanısı almış bireylerde ki olası genetik değişimlerin saptanması ve bu değişimler ışığında yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesi gerekmektedir.

#### **Kaynaklar**

1. Aparicio C.B, Renner O., Leal JFM. and Carnero A. PTEN, More than the AKT Pathway. Carcinogenesis 2007;28(7):1379-86.
2. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumors. Histopathology 1993;22(1):1-8.
3. Freedman AL, Vates TS, Stewart T et al. Renal cell carcinoma in children: the Detroit experience. J Urol 1996;155(5):1708-10.
4. Asanuma H, Nakai H, Takeda M et al., Renal cell carcinoma in children: experience at a single institution in Japan. J Urol 1999;162(4):1402-5.
5. Kirkali Z, E Tuzel, and MU Mungan. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. BJU Int 2001; 88(8): 818-24.
6. Ritchie AW and GD Chisholm. The natural history of renal carcinoma. Semin Oncol 1983;10(4):390-400.
7. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893-917.
8. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn In: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and male Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2004.
9. Novick AC, Campbell SC. Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. In: Renal Tumors. Campbell's Urology. 8th edition. New York: WB Saunders Co Ltd; 2002. sayfa. 2672- 731.
10. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nature Rev Urol 2010;7(5):277-85.
11. Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and Epidemiology. Current Opinion in Urology 2004;14(4):229-33.
12. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oeischlagel B, Schill W, MURC study group. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a casecontrol study in Germany, International Journal of Epidemiology 2000;29(6):1014-24.
13. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
14. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemggaard A, Schlehofer B, Adami HO, McCredie M, Mandel JS. International renal-cell cancer study. 1. Tobacco use. Int J Cancer 1995;60(2):194-8.
15. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: metaanalysis of 24 studies. Int J Cancer 2005;114(1):101-8.
16. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, Disney AP, Wolfe RA, Boyle P, Maisonneuve P. Cancer of the kidney and urinary tract in patients on dialysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. J Am Soc Nephrol 2003;14(1):197-207.
17. Neuziller Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, Lechevallier E. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. Cancer 2005;103(2):251-7.
18. Linehan WM. The Genetic Basis of Kidney Cancer: Implications for Management and Use of Targeted Therapeutic Approaches. Eur Urol 2012;61(5):896-8.
19. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. Eur Urol 2006;49(5):798- 805.
20. WM Linehan, R Srinivasan, and LS Schmidt. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease Nat Rev Urol 2010;7(5):277-85.
21. Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. Hum Pathol 2004;35(6):697-710.

22. Bruder E, Passera O, Harms D et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(9):1117-32.
23. Rosai J. Urinary tract. In: Ordonez NG, Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition. China. Mosby; 2004. sayfa.1251- 63.
24. Cho KS, Choi YD, Kim SJ, et al. A comprehensive prognostic stratification for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Yonsei Med J* 2008;49(3):451-8.
25. Steinner T, Knels R, Schubert J. Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004;46(3):327-30.
26. Algaba F, Arce Y, Trias I, Santaularia JM, Rosales A. Clinical application of the current renal cancer classifications. *Actas Urol Esp* 2006;30(4):372- 85.
27. Budia AA, Gomez PL, Bango V. Prognostic factors for disease progression in patients with renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp* 2007;31(8): 831- 44.
28. Bhattacharyya NK, Chatterjee U, Sarkar S, Kundu AK. A study of proliferative activity, angiogenesis and nuclear grading in renal cell carcinoma. *Indian J of pathol microbiol* 2008;51(1): 17-21.
29. Gerdes J, Dallenbach F, Lennert K, Lemke H, Stein H. Growth fractions in malignant non-Hodgkin's Lymphomas (NHL) in determined in situ with the monoclonal antibody Ki67. *Hemato Oncol* 1984;2(4):365-71.
30. Shuch BM, Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33(5):563-75.
31. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10): 3714-21.
32. Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Carbonic anhydrase IX and the future of molecular markers in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005;96(3): 281-5.
33. Lee CT, Genega EM, Hutchinson B, et al. Conventional (clear cell) renal carcinoma metastases have greater bcl-2 expression than high-risk primary tumors. *Urol Oncol* 2003;21(3): 179-84.
34. Jiang F, Richter J, Schraml P, et al. Genetic differences between histological subtypes. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1998;153(5):1467-73.
35. Chung BI, Malkowicz SB, Nguyen TB, Libertino JA, McGarvey TW. Expression of the proto-oncogene Axl in renal cell carcinoma. *DNA Cell Biol* 2003; 22(8): 533-40.
36. Konac E, Onen I, Sözen S. Üroonkolojide MikroRNA (miRNA)'ların yeri ve önemi. *Üroonkoloji Bülteni* 2010; 1: 3-13.
37. White NM, Bui A, Mejia-Guerrero S, et al. Dysregulation of kallikrein- related peptidases in renal cell carcinoma: Potential targets of miRNAs. *Biological Chemistry* 2010;391(4):411-23.