

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Ziya Kırkalı, Emre Tüzel, Ahmet Gençbay

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkin solid tümörlerin %3'ünü oluşturmakta olup her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 30 000, Avrupa Birliğinde 20 000 yeni olgu bildirilmektedir¹. Hastalık erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla gözlenir ve 50-70 yaşlar arasında en siktir. Erken tanı ve modern görüntüleme yöntemlerine rağmen hastaların üçte biri ilk başvuruda metastatik hastalığa sahiptir. Lokalize olanların %50'sinde ise radikal nefrektomi sonrası progresyon gözlenmektedir. Daha iyi görüntüleme, erken tanı ve bazı çevresel faktörlere bağlı olarak, son 10 yıl

içinde hastalığın insidansında %30'dan fazla artış gözlenmiştir. RHK tanısı alıp tedavi gören hastaların 5 yıllık sağkalım oranları bundan 10-20 yıl öncesinde nispeten kötü idi. Fakat günümüzde lokalize ve ileri evre RHK olan hastaların sonuçları daha iyi olmaktadır².

Kanser tanısı almış hastalarda hastalık gidişini belirlemede kullanılacak ideal bir prognostik belirleyicinin duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olması istenir. Aynı zamanda bu belirleyicinin kansere özgül, hastalığın gidişini öngörme gücü yüksek, değerlendirmesi kolay, pratik ve maliyetinin düşük olması istenir. RHK

için şimdiye kadar sayısız prognostik belirleyici araştırılmış olmakla birlikte, ne yazık ki bunların hiçbiri yukarıda bahsedilen özelliklere sahip değildir. Buna rağmen RHK'un biyolojik davranışı üzerine etki edebilecek faktörlerin saptanması, hastalığın doğal gidişinin anlaşılabilmesi için temeldir. 1997 yılında UICC (Union Internationale Contre la Cancer) ve AJCC'nin (American Joint Committee against Cancer) ortak düzenlediği konsensus toplantısında RHK için potansiyel prognostik faktörler; tümöre, hastaya ve tedaviye bağlı faktörler başlıkları altında değerlendirilmiştir³.

Tablo 1. Amerikan Patologları Çalışma Grubu Sınıflamasına göre hastaya ve tümöre bağlı prognostik belirleyiciler (3).

Sınıflama	Bulgular			
I: Genel olarak tedavide kullanılan ve literatür desteklenmiş faktörler	Hastaya bağlı	Başvuru (semptomatik) Kilo kaybı (vücut ağırlığı > %10) Eritrosit sedimentasyon hızı (>30) Anemi Hiperkalsemi, Yüksek alkalen fosfataz		
	Tümöre bağlı	Cerrahi sınır Metastaz Sayı (multipl) Soliter (unrezektabl) Lokalizasyon (karaciğer, akciğer) pTNM Derece Histolojik tip Konvansiyonel (berrak hücreli) Tümör yapısı (sarkomatoid)		
	II: Klinik çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmiş veya biyolojik çalışmalarda incelenmiş olanlar	Hastaya bağlı	C-reaktif protein	
		Tümöre bağlı	Histolojik tip Toplayıcı duktus Nükleer morfometri	
		Biyomoleküler belirleyiciler	DNA aneuploidy Proliferatif belirleyiciler Ki-67 (Mib-1) AgNOR	
		III: Henüz I ve II. kategorilerdeki kriterlere uymayanlar	Biyomoleküler belirleyiciler	Proliferatif belirleyiciler S-faz fraksiyonu PCNA Apopitotik belirleyiciler p53 Bcl-2 P21 Büyüme faktörleri Adhezyon molekülleri Anjiyogenez Tümör süpresör genleri/ onkogenler Sitogenetik anormallikler
			Demografik	Yaş İrk Sosyoekonomik durum

TÜMÖRE BAĞLI PROGNOSTİK FAKTÖRLER

A. Patolojik Bulgular

Evre

Günümüzde, tümörün anatomik uzanımı olan patolojik evre RHK'un en önemli prognostik özelliğini oluşturmaktadır^{4,5}. En sık kullanılan 2 evreleme sistemi ise Robson Sistemi ve TNM (tümör, nodül, metastaz) sistemidir. TNM sınıflamasının daha yaygın olarak tercih edilmesi, bu sistemin toplam ve hastalısız sağkalımı öngörme ve tümöre ait bulguları ayrıntılı bir şekilde sınıflayabilme yeteneğinden dolayıdır⁶. En iyi prognoz organa sınırlı hastalığı olanlarda gözlenmekte olup, perirenal yağ dokusu, venöz yapılar ve lenf nodları gibi bölgesel yayılım gösteren tümörlerde prognoz çok daha kötü olmaktadır. Son yıllarda yayınlanan serilerde TNM evresine göre 5 yıllık sağkalım oranları evre I, II, III ve IV hastalık için sırası ile %91-100, %74-96, %59-70 ve %16-32 arasındadır^{7,8,9,10,11}. TNM evreleme sistemi üzerinde periyodik revizyonlar yapılan dinamik bir sistemdir. RHK'un tedavisinde kaydedilen olumlu gelişmeler ışığında, 1997 yılında TNM sistemi üzerinde bazı modifikasyonlar yapılmıştır. Daha öncesinde 2.5 cm olan T₁-T₂ tümör ayırım değeri 7 cm'e çıkarılmış, ve T₄ olarak evrelendirilen supradiafragmatik tümör trombusu varlığı da bu yeni sınıflamada T_{3c} olarak evrelendirilmiştir. Bunlara rağmen lokalize tümörler için en uygun tümör boyutu ayırım noktasının kaç cm olması gerektiği hala tartışma konusudur^{12,13}. Son dönemlerde, gelecek sınıflamalarda kullanılmak üzere T₁ tümörleri kendi arasında T_{1a} ve T_{1b}

olarak sınıflamak için 4-5 cm'lik bir yeni eşik değerinin kabul edilmesi görüşü gündeme gelmiştir.

Derece

RHK'da tümör hücrelerinin nükleer özelliklerini göz önüne alan birçok derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Daha öncesinde yapılan çalışmalarda derecenin uzun dönem sağkalımı saptamadaki bağımsız prognostik değeri vurgulanmıştır^{14,15,16,17}. Buna rağmen tümör derecesinin genellikle subjektif kriterlere dayanması ve derecelendirme sistemleri arasındaki farklılıklarından dolayı, önem sıralamasında patolojik evreden sonra geldiği düşünülmektedir. Günümüzde en çok dört parçalı Fuhrman derecelendirme sistemi kullanılmakla beraber, RHK'da ideal bir tümör derecelendirme sistemi bulunmamaktadır^{18,19}. Fuhrman derecesine göre 5 yıllık sağkalım oranları derece I, II, III ve IV için sırası ile %65-76, %30-32, %21-52 ve %10-35 arasında değişmektedir. Fuhrman sistemi özellikle nükleer boyut, şekil ve içerik dikkate alınarak yapılmasına ve yaygınlıkla kullanılmasına rağmen, rapor eden patologlar arasında hâlâ değerlendirme doğrulama ile ilgili belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu problemin üstesinden gelebilmek için son uluslararası konsensus toplantısında yeni bir derecelendirme sisteminin geliştirilmesi önerilmiştir¹⁸. Kullanımı daha kolay olabilecek 3 parçalı bir derece sistemi önerilmiş olmakla birlikte, henüz böyle bir sistem geliştirilebilmiş değildir.

Tümör Histolojisi

RHK patogeneziyle ilgili genetik deği-

şikliklerin daha iyi anlaşılması yeni bir histopatolojik sınıflamanın geliştirilmesine yol açmıştır (Tablo 2)^{20,21}. Bu sınıflamada en sık gözlenen histolojik tip 5 yıllık sağkalım oranı % 55-60 civarı olan konvansiyonel (berrak hücreli) RHK olmaktadır. Bellini dukt karsinomu olarak da bilinen toplayıcı duktus karsinomu ve medüller karsinom, nadir ancak agresif seyreden RHK tiplerini oluşturmaktadırlar^{6,22}. Bu tümörler genellikle başvuru sırasında lokal yayılım veya uzak metastaz ile kendini göstermekte ve hemen hepsi yüksek dereceli olmaktadır. Kromofob ve papiller RHK alt-tipleri konvansiyonel tipe göre daha iyi seyirli gibi durmaktadır. Genel olarak bu tümörler iyi diferansiye, böbreğe sınırlı ve iyi prognostik özelliklere sahip tümörler olmaktadırlar^{23,24}. Patolojik olarak T₁ olan papiller ve kromofob RHK olgularının sağkalımlarının, konvansiyonel tip ile karşılaştırıldığı geniş bir seride kansere özgü sağkalım oranlarının konvansiyonel RHK'da %89.1, papiller ve kromofob RHK'da ise sırası ile %95.5 ve % 100 olduğu; ve konvansiyonel tip RHK hastalarının prognozlarının anlamlı olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir²⁵. Sarkomatoid RHK, yüksek dereceli, iğsi tümör hücresi büyüme paterni ile karakterize, nispeten nadir görülen ve birçok RHK alt tipinde karşımıza çıkabilen bir formdur. Son yapılan genetik çalışmalar sarkomatoid histolojinin ayrı bir RHK alt tipi olmasından ziyade herhangi bir alt tipte gözlenebilen de-diferansiye bir histolojik komponent olduğunu ortaya çıkarmıştır. Klinik olarak sarkomatoid histolojiye sahip tümörler son derece kötü prognoza

Tablo 2. Renal tümörlerin sınıflandırılması.

Tümör tipi	Insidans	Hücre kökeni	Genetik Anormaliler
Malignant tumours			
Konvansiyonel (berrak hücreli) RHK	% 60-62	Proksimal tübülüs	3p delesyonları, VHL geni mutasyonları
Papiller RHK	% 7-14	Distal tübülüs	Trizomi 7 and 17, Y delesyonları
Kromofob RHK	% 6-11	Interkalisiyel hücreler	Hipodiploidi (monozomiler)
Toplayıcı duktus karsinomu	% < 1	Renal medullanın toplayıcı kanalları	1,6,14,15,22,8p,13q delesyonları
Medüller Karsinom	—	Renal medullanın distal toplayıcı kanalları	Bilinmiyor
RHK, sınıflandırılmayan	% 6-7		
Malign potansiyeli bilinmeyen tümörler			
Multiloküle kistik RHK	—	—	
Benign tümörler			
Papiller tübüler adenom	—	—	
Onkositoma	% 7-10	Interkalisiyel hücreler	Y, 14 delesyonları, t(14)
Metanefrik adenom	—	—	Normal karyotip, 7+, 17+, Y-, X-

sahip olmakta ve hastaların çoğu ilk yıl içinde kaybedilmektedir²⁶.

Mikrovasküler İnvazyon

Tümör içi mikrovasküler invazyonun (MVI) RHK'lu olgularda önemli bir prognostik değeri mevcuttur. Klinik olarak non-metastatik RHK nedeniyle radikal nefrektomi yapıp MVI saptanan olgularda progresyon riskinin anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir^{27,28}. MVI, ileri evre, kötü diferansiye ve büyük boyutlu (> 10 cm) tümörlerde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bir çalışmada, lokalize hastalık ile başvuran RHK'lu hastalarda, cerrahi sonrası MVI'nu olanların sağkalımlarının %89'dan %59'a indiği ve MVI'nun küratif radikal nefrektomi yapılan hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur²⁷. Lokalize RHK'lu hastalarda MVI varlığı progresif hastalığın iyi bir göstergesi olduğundan, bu grup hastaya adjuvan tedavilerin uygulanması gündeme gelebilir.

B. Biyomoleküler Belirleyiciler

Son yıllarda tümör hücresi proliferasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ümit verici teknikler geliştirilmiştir. Bunlar DNA flov-sitometri proliferasyon analizi (S fazı), nükleolar organize bölgeler (AgNOR), proliferasyon hücrelerin nükleer antijeni (PCNA) ve immünohistokimyasal olarak saptanabilen hücre döngüsü proteinleri olarak gruplandırılabilir. Ayrıca, nükleer derece ve nükleer morfolojik değerler arasındaki ilişki ve bunun prognostik değerinin olduğunun gözlenmesi, prognozla ilişkili olabilecek nükleer aberasyonları saptamaya yönelik tekniklere olan ilgiyi artırmıştır.

Nükleer DNA İçeriği (Ploidy)

DNA ploidy, tek hücre DNA sitometrisi tekniği ile ölçülen ve tümör hücrelerinin kromozom sayılarını belirleyerek, normal kromozomları 'aneuploid' olan irregüler DNA içeriğinden ayırmaya yarayan bir tanımlamadır. Birçok araştırmacı DNA flov-sitometri ile ölçülen DNA içeriğinin RHK'lu hastalarda prognostik bir değeri olduğunu ve aneuploid tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğunu rapor etmiştir. Aneuploid DNA içeriği, 1'e eşit olan diploid DNA indeksinden en az %10-15 farklılık gösteren bir hücre popülasyonunun varlığı ile ilgilidir²⁹. Bu saptamalar flov-sitometri veya görüntü

analizi ile yapılabilmektedir. Bazı çalışmalarda DNA ploidy ölçümünün yararlı olmadığı öne sürülmekle birlikte^{30,31}, diğerleri bunun prognozu öngörmedeki değerini destekler yöndedir^{32,33,34}. Tümör heterojenitesine bağlı olarak ploidy paternleri aynı tümör içinde bile değişkenlik gösterebilmektedir. Aneuploid RHK üzerinde yapılan araştırmalar tümörlerin yaklaşık % 43'ünün hem aneuploid hem diploid hücre toplulukları içerdiğini göstermiştir³². Son yapılan bir çalışmada, aneuploid RHK'yu doğrulukla saptayabilmek için her tümörün 8 farklı yerinden örneklem yapılarak incelenmiş ve RHK'lu hastalarda DNA ploidy ölçümünün sağkalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur³⁴. Sadece organa sınırlı tümörlerin incelendiği son yıllarda yapılmış iki çalışmada, tümör boyutu ve DNA içeriği arasında anlamlı istatistiksel ilişki olduğu bulunmuş^{32,33} ve progresyon riskinin aneuploid olanlarda, diploid olanlara göre 22 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir³³.

Proliferasyonla İlgili Belirleyiciler

Hücresel proliferasyon RHK'un biyolojik saldırganlığını ve prognozunu belirlemede bir ölçüt olabilmektedir.

AgNOR

Nükleer organize bölgeler, ribozomal RNA'yı kodlayan kromozomal DNA luplarıdır ve gümüş boyanması ile bu bölgeler tespit edilebilmektedir. AgNOR sayısının malign hücrelerde artmış olduğu ve bunun da interfaz süresinin indirekt bir ölçütü olduğu bulunmuştur²⁹. Birçok histolojik yöntemde olduğu gibi, AgNOR yöntemi de subjektif olduğundan güvenilir değildir. Bir çalışmada, AgNOR sayısının nükleus başına 4.4'den büyük olmasının, patolojik evre ve dereceyle bile doğrulandığında, anlamlı bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir³⁵. Bir başka çalışmada ise AgNOR sayısı ile derece arasında iyi bir ilişki bulunmuş olmakla birlikte, AgNOR'un bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlenmemiştir³⁶.

PCNA

PCNA, hücre döngüsünün geç G1 ve S fazlarında sentezlenen bir protein olup, aktif hücresel proliferasyonun bir göstergesidir. Yüksek PCNA düzeylerinin evre ve dereceden bağımsız olarak kötü prog-

nozla ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁷. Bazı çalışmalarda PCNA ekspresyonunun tümör derecesi ile yakından ilişkili olduğu ve düşük PCNA düzeyleri olan hastalarda belirgin sağkalım avantajı olduğu gözlenmiştir^{36,37,38}. Ancak proteinin ekspresyonunun aynı tümör içinde değişkenlik gösteriyor olması ve hücresel proliferasyon dışı nedenlere bağlı artmış PCNA düzeyleri, bu yöntemin değerini sınırlamaktadır³⁹. Son zamanlarda başka bir hücresel proliferasyon belirleyicisi olan ve interkromatin granüllerin içinde bulunan 'nükleer antijen p105' ekspresyonunun RHK'lu hastalar için bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu bulunmuştur⁴⁰.

Mitotik İndeks

Mitotik indeks, her mikroskop sahası içinde sayılan mitoz sayısı olarak tanımlanmaktadır. RHK olgularında mitotik oran düşük olmakla birlikte, bunun prognostik önemi olduğu vurgulanmıştır^{37,41}. Mitotik figürlerin düşük dereceli tümörlerde gözlenmediği ve mitotik aktivitenin sadece yüksek dereceli tümörlerle sınırlı olduğu düşünülmektedir^{41,42}. Sarkomatoid değişiklik gösteren RHK gibi agresif RHK tiplerinde artmış mitotik oranlar sık olmakla birlikte, düşük dereceli papiller RHK'da bu mitotik değişiklikler nadirdir⁶. Bir çalışmada mm²'deki mitotik sıklık oranının bağımsız bir prognostik faktör olduğu rapor edilmiş olmakla birlikte, mitotik oran değerlendirmesinin diğer hücresel proliferasyon belirteçlerine göre daha az prognostik bilgi sağladığı düşünülmektedir⁴².

Ki-67 (Mib-1)

Ki-67 çoğalan tüm insan hücrelerinde G1, S, G2 ve M fazlarında bulunan proliferasyonla ilişkili bir nükleer proteindir⁴³. Tümör içinde bulunan Ki-67 pozitif hücrelerin oranı, tümörün proliferatif özelliğini yansıtmaktadır. Birçok araştırmacı, Ki-67 boyanma indeksinin histolojik derece patolojik evreden bağımsız olarak sağkalımla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir^{38,41,43,44,45,46}. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte³¹, bazı çalışmalarda Ki-67'nin sağkalımı belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur^{38,43,44,46}. Tümörlerin proliferatif heterojenitesine bağlı olarak farklı tümörlerde ve hatta aynı tümör içinde bile Ki-67 pozitif boyanma oranı değişkenlik göstermektedir. Ancak Ki-67 ekspresyon oranı

patolojik evrenin ötesinde sağkalım hakkında ek bilgi sağlayabilmektedir. Ayrıca lokalize hastalığı olup progresyon yönünden risk taşıyan hastalar ile yaygın hastalığa sahip olup sağkalım süreleri uzun olabilecek hasta grubunun belirlenmesinde Ki-67 indeksi faydalı olabilmektedir. Tüm bunlara rağmen Ki-67 indeksinin patolojik evre ve derece gibi konvansiyonel prognostik belirleyicilerin yerine kullanılmaya başlanmasından önce, uzun dönem izlemi olan, daha çok sayıda hastayı içeren çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anjiyogenez

Tümör büyümesi ve metastatik gelişim tümör hücrelerinden salgılanarak endotelial hücrelerin hızlı büyümelerini stimüle eden bazı anjiyogenetik maddelere bağımlıdır⁴⁷. Rutin immünohistokimyasal yöntemler ile endotelial hücrelere karşı antikolar kullanarak mikro damar yoğunluğunu (MDY) ışık mikroskopu ile değerlendirilmesi, MDY'un anjiyogenetik aktivitenin bir göstergesi olarak saptanabilmesini olanaklı kılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu yöntem ile tümör anjiyogenezinin önemi araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir^{31,46,48,49}. Böbrek kanserinde diğer tümörlere oranla neo-vaskülaritenin yaklaşık 3 kat fazla olduğunun gözlenmesi, anjiyogenezin prognostik bir belirleyici olarak klinik kullanılabilirliğini sınırılıyor olduğunu öne sürülmektedir⁴⁹. Diğer taraftan 36 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, mikrodamar sayısının RHK'da prognozu belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur⁴⁸. Anjiyogenezin stereoloji tekniği kullanılarak değerlendirildiği son dönem bir çalışmada ise, vasküler yüzey yoğunluğu ve mm³ stroma başına düşen mikrodamar sayısı ile sağkalım arasında bir ilişki gözlenmemiştir⁴⁶. Bundan dolayı anjiyogenezin RHK'daki rolünün tam olarak ne olduğunun belirlenebilmesi için tümörün belirli bir volümündeki vasküler yüzey alanını saptayabilecek yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Nükleer Morfometre

Histolojik tümör derecesinin değerlendirilmesi, özellikle ara dereceler için subjektif kriterlere dayanmaktadır. Bundan dolayı tümör hücrelerinin nükleer özelliklerinin kantitatif morfometrik yöntem-

ler kullanarak incelenmesi gündeme gelmiştir⁵⁰. Bilgisayar görüntüleme sistemleri kullanılarak nükleer morfometrinin kantitatif değerlendirmesinin RHK'lu hastalarda prognozu belirlemede güvenilir ve doğrulanabilir bir yöntem olduğunu ortaya çıkarmıştır^{32,45,50,51,52,53}. Daha öncesinde yapılan çalışmaların sonuçları radikal nefrektomi ile tedavi edilen lokalize RHK'lu hastalarda nükleer morfometrinin önemli prognostik bilgi sağlayabildiğini göstermiştir. Nükleer morfometrinin prediktif gücü büyük nükleus varlığının, anormal DNA içeriğinin bir göstergesi olduğu ve büyük nükleuslu tümör hücresi odaklarına sahip hastaların sağkalımlarının belirgin olarak azalıyor olduğu tahminine dayanmaktadır⁵¹. Nükleer çevre uzunluğu, nükleer alan, konveksite ve ellipsite gibi nükleer vasıfların evre ve derece ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur⁵¹. Bu makul ilişki daha büyük nükleuslu ve boyutlu tümörlerde kötü diferansiye tümör içeren alanların daha çok olmasından kaynaklanmaktadır⁴². Hücre çekirdekleri 3 boyutlu yapılar olduğundan, nükleer büyüme değerlendirmesinin stereolojik analiz yöntemleri kullanılarak 'ortalama nükleus hacmi' (ONH) ölçülerek de yapılabilmektedir^{54,55}. ONH ile histolojik derece arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş olmakla birlikte, bu yöntemin klinik kullanılabilirliği, daha önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasından dolayı tartışmalıdır. Bir çalışmada ONH'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlenmiş olmasına rağmen, bir diğerinde iyi ve kötü prognoza sahip hastalar arasında ONH yönünden bir farklılık bulunmamıştır^{54,55}. İncelenen birçok morfometrik parametre içinde 'ortalama nükleer alan' ölçümünün en değerli prognostik belirleyici olduğu gözlenmiştir^{32,45,50-53}. Ancak yapılan çalışmalarda iyi ve kötü prognostik grupların ayırımında kullanılacak ortalama nükleer alan için eşik değeri (32 ile 39 mm³ arasında değişmektedir) konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır. Özetle nükleer morfometrik değerlerin prognozla yakın ilişkili olduğu gözlemleri şaşırtıcı değildir, çünkü günümüzde kullanılan çoğu histolojik dereceleme sisteminde nükleer boyut ve nükleolar belirginleşme gibi nitelikler anahtar noktalar olarak değerlendirilmektedir.

Tümör Süpresör Genleri / Onkogenler p53

p53 tümör süpresör geni 17p13.1 kromozomu üzerine lokalize olan ve hücre dönüşümünde hücre DNA onarımı ve/veya apoptozis oluşumunu, hücrenin G1'den S1 fazına geçişini düzenleyerek kontrol eden bir proteini kodlayan bir genidir⁵⁵. p53 geninde ortaya çıkan nokta mutasyonları, p53 proteininin ekspresyonunda artışa neden olur ki bu da RHK'un da içinde olduğu birçok malignenside gözlenebilen bir durumdur^{56,57}. Mutant p53 proteinleri hücre içinde birikirler, yarı ömürleri uzundur ve immünohistokimyasal yöntemlerle kolaylıkla saptanırlar. Proteinin azalmış DNA affinitesi sonuçta hücreyi proliferasyona götürür. Çoğu çalışmada RHK'da p53 mutasyonlarının nadir olduğu^{58,59,60} gözlenmiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda p53 ekspresyon oranlarının %32-41 arasında değiştiği gözlenmiştir^{57,61,62,63}. Az sayıda çalışmada ise p53 ekspresyonundaki artışın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş^{57,59}, ancak diğer birçok çalışmada ise p53 ile prognoz arasında bir korelasyon bulunmamıştır^{58,61-63}. Bugünkü literatürde, p53 mutasyonlarının bazı kanserlerde tümör progresyonuna yol açtığı ancak bunun RHK biyolojisinde pek önemli bir yeri olmadığı düşünülmektedir.

Bcl-2

Bcl-2 çeşitli uyaranlar ile programlanmış hücre ölümünü bloke ederek hücrenin yaşamında uzamaya yol açan bir hücre içi membran proteindir⁶⁴. Bazı serilerde bcl-2 ekspresyonunun RHK'da % 80'lere kadar çıktığı ve bunun tümör derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmişse de kötü prognoz ile bcl-2ekspresyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır^{58,59}.

Mdm-2

Mdm-2 onkoprotein geni hücre içinde normal ve mutant p53 proteini ile kompleksler oluşturarak p53 ile oluşturulan tümör süpresör fonksiyonu inhibe edebilen bir nükleer proteini kodlar⁶⁴. Bir çalışmada p53 ve mdm-2'nin ko-ekspresyonunun RHK'da yararlı bir prognostik belirleyici olabileceği gösterilmiştir⁵⁹. Yazarlar mdm-2'nin rolünün, p53'te fonksiyon kaybı oluşmasına aracılık ederek tümör gelişime ve/veya progresyona yol açmak olduğunu ileri sürmektedirler.

p21

p21, p53 tümör süpresör geni etkilerine aracılık eden ana proteindir. Yüksek p21 protein seviyeleri, p53'e bağımlı ve p53'den bağımsız sinyaller ile, hücre döngüsünün G1 fazında arrest olmasına neden olur⁶⁵. Bu protein renal tübüllerde normalde yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalarda, artmış p21 düzeyinin PCNA veya diğer proliferatif süreçlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir^{65,66}. Bu çalışmaların sonuçları, tek başına p21'in veya p21/p53 kombinasyonunun, RHK'da prognostik bir değer taşımadığını göstermiştir.

Diğer Onkogenler

Myc onkogen ailesi normalde hücre çekirdeğine bağlı olarak bulunan ancak sitoplazmada da yer alabilen onkogenlerdir. Onkogenin protein ürünü olan c-myc ekspresyonu ile tümör derecesi arasında bir ilişki bulunmuş olmakla birlikte, bu RHK prognozunda ek bir klinik yararlık sağlamamaktadır⁶⁷. C-myc'nin aksine c-fos onkogen ekspresyonunun RHK'da azalmış olduğu bulunmuştur⁶⁸. Ras onkogen ailesi ise RHK gibi solid tümörlerde sıklıkla tanımlanmaktadır ancak ras onkogeninin RHK'da önemli bir rolü yok gibi gözükmektedir⁶⁹.

Büyüme Faktörleri

Epidermal büyüme faktörü ve 'transforming growth factor-a' (TGF-a), epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) bağlanarak tirozin kinaz aktivitesinde artışa ve mitozaya neden olur. Düşük ve yüksek dereceli RHK'ların EGFR içerikleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve EGFR ile TGF-a ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷⁰.

Adezyon Molekülleri ve Proteazlar

CD44

Hücrel matriks içinde yer alan adezyon molekülleri karsinogenez sürecinde anahtar rol oynarlar. Bunların içinde, hyaluronanın ana reseptörü olan CD44'ün tümör progresyonunda önemli bir yeri vardır⁷¹. Bir çalışmada berrak hücreli RHK olgularının %45'inde artmış CD44 immün boyanması olduğu ancak düşük dereceli tümörlerde boyanma olmadığı gözlenmiştir⁷². Başka bir çalışmada ise tümörlerin %48'inde pozitif CD44 boyanması olduğu ve CD44 pozitif ve negatif hastaların sağkalımlarının

anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur⁷¹. Paradis ve arkadaşlarının çalışmasında CD44 ekspresyonunun patolojik evre ve derecenin ötesinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuş olmakla birlikte, Gilcrease ve arkadaşları CD44'ün nükleer derece ile yakın bir ilişkisi olmasından dolayı, bağımsız bir prognostik faktör olmadığını ileri sürmüşlerdir^{71,72}. Bu erken serilerin sonuçlarını doğrulamak için daha geniş çapta çalışmalara gereksinim vardır.

E-kaderin, alfa-katenin

E-kaderin, kalsiyuma bağımlı epitelyal bir kaderin olup, epitelyumun bütünlüğünün korunmasında kritik rolü olan bir moleküldür. Kaderinlerin fonksiyonları sitoplazmik proteinler olan kateninler ile regüle edilir. Bu moleküller ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda RHK hücrelerinin E-kaderin ve alfa-katenin ile, sırası ile %77 ve %37 oranında pozitif boyanma gösterdiği bulunmuştur^{73,74}. Ancak çok değişkenli analizde bu parametrelerin bağımsız prognostik özelliğe sahip olmadıkları saptanmıştır^{73,74}.

Ürokinaz Plasminojen Aktivatörü (u-PA)

u-PA plazmin aracılığıyla yapılan doku yıkımını kolaylaştırarak, metastatik süreçte anahtar rol oynar. Metastatik hücre invazyonunda lokal proteoliz olmaktadır, ki bu da u-PA reseptörü ile ilişkilidir ve bu enzimatik aktivite u-PA'nın doğal ve özgül inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ile bloke edilir⁷⁵. PAI-1 hücre yüzeyinde plazminojen aktive edici sistemi etkin bir şekilde düzenleme özelliği gösterir. Benign böbrek dokusu ve renal kanserli olan 152 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, u-PA ve PAI-1 seviyeleri ELISA testi ile ölçülmüştür. Bu çalışmada doku u-PA seviyeleri yüksek olan hastalarda perirenal yağ dokusu invazyonu sıklığının ve izlemde metastatik hastalık gelişiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Ek olarak yazarlar, PAI-1 için 12 ng/mg'lık bir eşik değeri kullanıldığında, nefrektomi sonrası erken rekürrens ve metastatik hastalık oluşabilecek hasta grubunun saptanabileceği öne sürülmektedir.

Sitogenetik

RHK ile ilgili genetik değişikliklerin hastalığın prognozu üzerine olan etkileri tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte,

altta yatan sitogenetik değişikliklerin hastalığın oluşumundan ve progresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Daha öncesinde yapılan sitogenetik çalışmalarda, RHK'da genetik anormalliklerin sık olduğu, özellikle de 3. kromozom delesyonlarının sıklıkla olduğu gösterilmiştir. Bir kromozomda normalde bir genin iki ayrı kopyası bulunmaktadır, ve o genin fonksiyonunda değişiklik olması için her iki kopyanın da inaktive olması gerekmektedir. Birinci kopya genellikle 'heterozigote kaybı' olarak adlandırılan delesyonlar ile kaybedilirken, ikinci kopya ise mutasyon veya hipermetilasyon sonucu inaktive olur⁷⁶. Birçok araştırmada RHK'da heterozigote kaybının, 3. kromozom bozukluklarına ek olarak, 5,6,8,9,10,11,13,14,17 ve 18. kromozom kollarında olduğu gösterilmiştir^{77,78,79,80,81,82,83}. Genel olarak bu ek delesyonlar yüksek derece ve ileri evre tümörlerle ilişkili olup, bu olaylar progresyon ile sonuçlanabilmektedir. Daha öncesinde yapılan 50 RHK olgusunun sitogenetik bulgularının prognostik önemini incelendiği bir çalışmada, 5 veya daha çok kromozomal değişiklik saptanan hastaların prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir⁸⁴. Aynı çalışmada özellikle -8p, +12 ve +20. kromozomlarda delesyonu olan hastaların prognozlarının daha da kötü olduğu bulunmuş olmakla beraber, nükleer derecenin en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Daha yeni bir çalışmada tümörlerinde 8p ve 9p'de heterozigote kaybı olan RHK'lu hastaların rekürrens yönünden büyük risk taşıdıkları ve bu genetik bilginin prognozu belirlemede tümör derecesine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir⁷⁷. Tüm bu gelişmelere rağmen, RHK2lu hastalarda karyotip analizinin prognostik önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Diğer Deneysel Tümör Belirleyicileri

Günümüze kadar RHK prognozunda klinik olarak yararlı olabileceği düşünülen sayısız moleküler tümör belirleyicisi üzerine araştırma yapılmıştır. Proksimal renal tübüler hücrelerin farklılaşmasında rol oynayan aquaporin-1 ve karbonik anhidraz gibi moleküllerin transkripsiyon düzeylerini araştıran bir çalışmada, düşük aquaporin-1 düzeyi ve azalmış karbonik anhidraz gen ekspresyonunun RHK'da

kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁸⁵. Güçlü bir anti-apoptotik madde olan ve hücre ölümünün bir göstergesi sayılan 'clusterin' ile ilgili çalışmalarda, yüksek clusterin mRNA düzeylerinin toplam sağkalımı ve tümör rekürrensini belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlenmiştir⁸⁶.

Multi-drug Rezistans (MDR-1) geni mRNA'sı bunun kodladığı bir membran proteini olan p-glikoprotein birçok böbrek kanserinde yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Bir çalışmada immünohistokimyasal olarak azalmış MDR-1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir⁸⁷.

Gelişimsel profilleri, onkofetal proteinlerle benzerlik gösteren ve hücre içi ağır metal metabolizmasında rol oynayan metalothionein'lerin (MT), RHK'da potansiyel bir tümör belirleyicisi olabileceği gösterilmiştir. Bu proteinler gelişimin erken dönemlerinde eksprese olmakta, erişkin çağda kaybolmakta, ve malignensi varlığında tekrar eksprese olmaktadır⁸⁸. Aynı çalışmada, artmış MT ekspresyonunun RHK'da malign özellikler ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur.

HASTAYLA İLİŞKİLİ PROGNOTİK FAKTÖRLER

Hastaların yaş, cins, ırk ve sosyoekonomik durum gibi demografik özelliklerinin RHK'da sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir.

Başvuru Yakınmaları

Son yıllarda modern görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesiyle çoğu RHK olgusuna rastlantısal olarak tanı konmaya başlanmıştır. İleri evrelerdeki hastalar ise çoğu kez hastalığa bağlı semptomlar ile başvurumaktadırlar. Ancak erken tanının hasta prognozu üzerine önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. 661 RHK olgusunun rastlantısal, klasik triyad (yan ağrısı, hematüri ve abdominal kitle) ve semptomatik (kilo kaybı, ateş, iştahsızlık, halsizlik vs.) olmak üzere başvuru yakınmalarına göre 3 ayrı gruba ayrılarak incelendiği bir çalışmada, bu hastaların ortanca sağkalımlarının sırası ile 117, 56 ve 29 ay olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$)⁸⁹. Son yapılan iki çalışmada ise rastlantısal olarak saptanan tümörlerin patolojik evre ve derecelerinin daha düşük olduğu ve kansere özgü 5 yıllık sağkalım oranlarının rastlantısal olan-

larda semptomatik olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu (sırası ile %85.3 ve %62.5) saptanmıştır^{90,91}. Sonuçta da, rastlantısal olan lezyonlarda daha düşük rekürrens ve metastaz oranı görülmektedir. Bir diğer faktör, hastanın genel iyilik halini ve komorbid hastalık durumlarını tanımlamakta kullanılan performans statüsüdür (PS). Birçok çalışmada PS'nün > 2 olmasının sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu ve bu hasta grubunun tedaviye daha az yanıt verdiği gösterilmiştir⁹².

Serum Değerleri

RHK'da birçok laboratuvar değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Uzak metastaz olan ve olmayan RHK'lu hastalarda enflamatuar serum parametreleri yaygın olarak yüksek bulunur. Bu parametrelerle ilgili olarak, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein, haptoglobin, ferritin, orosomukoid ve alfa-1 antitripsin gibi serum akut faz reaktanları RHK'lu hastalarda çalışılmıştır^{93,94,95}. Tüm bu parametrelerin prognozla ilişkili olduğu, ancak sadece ESH'nin sağkalım açısından bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda hemoglobin düzeyinin 10 ng/dl'den düşük olmasının ve trombositoz varlığının önemli prognostik değer taşıdığı ileri sürülmüştür^{96,97}. Serum gama-enolaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, demir, interlökin 10, amiloid-A, CA-125, eritropoetin, vasküler endotelial büyüme faktörü ve kalsiyum gibi değişkenlerin hepsinin RHK'da prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır^{98,99,100,101,102}. Bu çalışmalarda tüm bu parametrelerin RHK prognozunu tahmin etmede yararlı ek bilgiler sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Tüm bu bahsi geçen serum testleri tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve RHK prognozunda yarar sağlayabilmekle birlikte, yaygın kabul görmezden önce bunların çoğunun deneysel olduğu unutulmamalıdır.

Prognostik İndeks ve Nomogramlar

Klinik olarak lokalize RHK'lu hastalarda cerrahi tedavi sonrası uzun dönem hastalısız sağkalımın doğrulukla öngörülebilmesi, hastalara danışmanlık hizmeti verilebilmesinde, izlemde ve adjuvan tedavi protokollerinden fayda görebilecek kötü klinik gidişli hasta grubunun belir-

lenebilmesi yönünden son derece önemlidir. Bu amaçla, istatistiksel analiz ve multipl regresyon yaklaşımı kullanılarak hastaya özgü prognostik indeks ve nomogramlar geliştirilebilmektedir. Bu şekilde, iyi bilinen prognostik faktörler formülize edilerek bir skor elde edilmektedir. Son yıllarda uzun dönem takibi olan ve nispeten geniş sayıda hastayı içeren 2 seride, RHK prognozunu doğrulukla saptamaya yönelik prognostik nomogramlar geliştirilmeye çalışılmıştır^{103,104}. Kattan ve arkadaşları radikal nefrektomi yapılmış olan 601 hastanın patolojik bilgilerini ve izlem sürelerini bir model içinde incelemiştir. Çalışmada hastalık semptomları, tümör boyutu, histolojik tip ve hastaların TNM 1997 evreleri prediktör değişkenler olarak kullanılmıştır. Buradan çıkarılan nomograma göre, bir RHK hastasının ilerideki 5 yıl içinde tekrar hastalığa yakalanmama olasılığı istatistiksel olarak hesaplanmıştır. Zisman ve arkadaşları ise önerdikleri sınıflama şemasında hastaların sağkalım olasılıklarını hesaplamaya çalışmışlardır. Çalışmalarında Fuhrman derecesi, TNM 1997 evresi, başvuru semptomlarının sayısı ve performans statüsü gibi parametreler 'Nadas eşitlik analizi' ile incelenmiştir. Hastaların tahmini sağkalımları Kaplan-Meier eğrilerine dayandırılarak 'Nadas eşitlik analizi' yardımıyla hesaplanmıştır. Yazarlar elde ettikleri formülizasyon değerlerinin kabul gören prognostik değişkenlere dayanıyor olmasından dolayı, spesifik bir hastanın sağkalım süresini doğrulukla öngörmeye yeterli olduğunu ileri sürmektedirler. Ancak günümüzde tüm bu ümit verici çabalar henüz yetersizdir. Buna rağmen gelecekte bu şekilde hazırlanmış olasılık hesaplarının hastaların tedavilerinin planlanmasında ve yeni tedavilerin deneneceği randomize çalışmalara konulacak hastaların seçiminde klinisyenlere yararlı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

RHK'lu hastalar için yararlı olabilecek potansiyel prognostik faktörler üzerinde yapılan çalışmalar hala devam etmekle birlikte, ne yazık ki henüz hastalık için ideal bir prognostik faktör tanımlanabilmiş değildir. Patolojik evre ve histopatolojik derece hala hastalığın prognozunu öngörece en güçlü parametrelerdir. Bu yazıda literatürdeki çok sayıda ümit verici klinik, anatomik, histolojik ve biyo-

moleküler parametre gözden geçirilmiş olmasına rağmen, tüm bunlar deneysel olarak kabul edilmelidir. Herşeye rağmen RHK prognozunun geleceği, sadece hastalığın anatomik uzanımının göz önüne alınmasına değil, tümöre ait tüm diğer biyolojik faktörlerin bununla birlikte değerlendirilmesi prensibine dayanacaktır. Bu şekilde hastalığın doğal gidişinin tahmini daha kolaylaşabilecektir. Bundan dolayı, günümüzde varolan faktörler üzerindeki çalışmalar devam etmeli ve yeni özellikler araştırılmalıdır.

NOTLAR

- Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. *BJU-Int* 2001; 88:818-824
- Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 1611-1623.
- Strigley JR, Hutter RVP, Gelb AB et al. Current prognostic factors-Renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80:994-6
- Belldegrun A, deKernion JB. Renal tumors. In: Campbell's Urology, 7th ed. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. Philadelphia: WB Saunders Co., vol.3, chapter 76, 1998, pp.2283-2326.
- Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20:247-262
- Bonsib SM. Risk and prognosis in renal neoplasms. *Urol Clin North Am* 1999; 26:643-660.
- Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P et al. Prognostic significance of TNM 1997 classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:1277-1281
- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163:1090-1095
- Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, et al. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 1999; 61:1689-95
- Stein JP, Esrig D, Eastham J, et al. The surgical management of renal cell carcinoma: Long term results in a large group of patients. *J Urol, suppl.* 1998; 159:192 abstract
- Guinan P, Frank W, Saffrin R, et al. Staging and survival of patients with renal cell carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:47-50
- Licht MR, Novick AC, Goormasric M, et al. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 152:39-42
- Fergany AF, Hafez KS, Novick AC, et al. Long term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 year follow-up. *J Urol* 2000; 163:442-445
- Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:-1165-1177
- Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM, et al. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988; 61-1639-51
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C, et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-663.
- Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, et al. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 52:899-903
- Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al. Grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80:990-991
- Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Cancer* 1997; 80:977-80.
- Störkel S, Eble JN, Adhakhia K, et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 987-9
- Gelb AB. Renal cell carcinoma: Current prognostic factors. *Cancer* 1997; 80-981-986.
- Kirkali Z, Celebi I, Akan G, et al. Bellini Duct (collecting duct) carcinoma of the kidney. *Urology* 1996;47:921-923.
- Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma. Clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* 1995; 964-967.
- Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma: Histology and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:842-849.
- Lau WK, Cheville JC, Blute ML. Prognostic features of pathologic stage T₁ renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59:532-537.
- Ro JY, Ayala AG, Sella A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: Clinicopathologic a study of 42 cases. *Cancer* 1987; 59:516-526.
- Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158:45-49.
- Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K, et al. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 38:728-733.
- de la Taille A, Buttyan R, Katz AE, et al. Biomarkers of renal cell carcinoma. Past and future considerations. *Urol Oncol* 2000; 5:139-148.
- Lanigan D, McLean PA, Murphy DM, et al. Ploidy and prognosis in renal carcinoma. *Brit J Urol* 1993; 71:21-24.
- Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD, et al. Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1768-75.
- Ruiz-Cerda JL, Hernandez M, Gomis F, et al. Value of deoxyribonucleic acid ploidy and nuclear morphometry for prediction of disease progression in renal cell carcinoma. *J Urol* 1996; 155:459-465.
- Di Silverio F, Casale P, Cotella D, et al. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer* 2000; 88:835-43.
- Abou-Rebyeh H, Borgmann V, Nagel R, et al. DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2280-5.
- Yasunaga Y, Shin M, Miki T, et al. Prognostic factors of renal cell carcinoma: A multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1998; 68:11-18.
- Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, et al. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77:164-71.
- Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: Comparison for tumor grade, mitotic index and silver staining nucleolar organizer region numbers. *J Pathol* 1993; 170:471-477.
- Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, et al. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:296-306.
- Rini BI, Vogelzang NJ. Prognostic factors in renal carcinoma. *Semin Oncol* 2000; 27:213-220.
- Yokogi H. Flow cytometric quantitation of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78:819-26.
- Jochum W, Schroder S, Al-Taha R, et al. Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77:514

- 42 Eskelinen M, Lipponen P, Aitto-Oja, et al. The value of histoquantitative measurements in prognostic assessment of renal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1993; 55:547-554.
- 43 Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard JY, et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000; 55:501-505.
- 44 Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, et al. Prognostic value of Ki-67 expression in renal cell carcinomas. *Eur Urol* 1997; 31:350-355.
- 45 Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, et al. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU* 2002; 90:20-25.
- 46 Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E, et al. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001; 8:697-703.
- 47 Takashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placental growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4233-4237
- 48 Nativ O, Sabo E, Reiss A, et al. Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:693-696.
- 49 MacLennan G, Bostwick D. Microvessel density in renal cell carcinoma: Lack of prognostic significance. *Urology* 1995; 46:27-30
- 50 Gutterrez JL, Val-Bernal JF, Garijo MF, et al. Nuclear morphometry in prognosis of renal adenocarcinoma. *Urology* 1992; 39:130-134.
- 51 Ruiz JL, Hernandez M, Martinez J, et al. Value of morphometry as an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27:54-
- 52 Nativ O, Sabo E, Raviv G, et al. The role of nuclear morphometry for predicting disease outcome in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:1440-4.
- 53 Kanamaru H, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of nuclear area index in combination with the world health organization grading system for patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2001; 57:257-261
- 54 Yorukoglu K, Aktas S, Guler C, et al. Volume weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 52:44-47
- 55 Kanamaru H, Sasaki M, Miwa Y, et al. Prognostic value of sarcomatoid histology and volume weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma. *BJU-Int* 1999; 83:222-226.
- 56 Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, et al. Mutations with p53 tumor suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54:4855-4878
- 57 Haitel A, Wiener HG, Blaschitz U, et al. Biologic behavior of and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type. *Cancer* 1999; 85:1593-8
- 58 Vasavada SP, Novick AC, Williams BG. P53, bcl-2 and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:1057-1061
- 59 Uchida T, Gao JP, Wang C, et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology* 2002; 59:615-620
- 60 Sejima T, Miyagawa I. Expression of Bcl-2, p53 oncoprotein and proliferating cell nuclear antigen in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1998; 35:242-248.
- 61 Bot FJ, Godschalk JCJ, Krishnadath KK, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: Immunohistochemical detection of p53 protein versus clinico-pathological parameters. *Int J Cancer* 1994; 57:634-637.
- 62 Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, et al. Detection of p53 gene alteration in renal cell cancer by micropreparation techniques of tumor specimens. *Int J Cancer* 1995; 64:399-406
- 63 Papadopoulos I, Rudolph P, Weichert-Jacobsen K. Value of p53 expression, cellular proliferation, and DNA content as prognostic indicators in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32:110-117.
- 64 Momand J, Wu H-H, Dasgupta G. Mdm2-master regulator of the p53 tumor suppressor gene. *Gene* 2000; 242:15-29.
- 65 Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, et al. Expression of cyclin A and D and p21 proteins in renal cell cancer and their relation to clinicopathological variables and patient survival. *Brit J Cancer* 1999; 80:2001-2007
- 66 Haitel A, Wiener HG, Neudert B, et al. Expression of the cell cycle proteins p21, p27 and pRb in clear renal cell carcinoma and their prognostic significance. *Urology* 2001; 58:477-481
- 67 Lanigan D, McLean PA, Murphy DM, et al. c-myc expression in renal cell carcinoma: correlation with clinical parameters. *Br J Urol* 1993; 72:143-147.
- 68 Peter S. Oncogene and growth factors in renal cell carcinoma. *Urol Int* 1991; 47:199
- 69 Nanus DM, Mentle IR, Motzer RJ, et al. Infrequent ras oncogene point mutations in renal cell carcinoma. *J Urol* 1990; 143:175-178.
- 70 Yoshida K, Tosaka A, Takeuchi S, et al. Epidermal growth factor receptor content in human renal cell carcinomas. *Cancer* 1994; 73:1913-8.
- 71 Paradis V, Ferlicot S, Ghannam E, et al. CD44 is an independent prognostic factor in conventional renal cell carcinomas. *J Urol* 1999; 161:1984-1987.
- 72 Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, Niehans G, et al. Correlation of CD44S expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. *Cancer* 1999; 86:2320-6.
- 73 Katagiri A, Watanabe R, Tomita Y, et al. E-Cadherin expression in renal cell cancer and its significance in metastasis and survival. *Br J Cancer* 1995; 71:376-379
- 74 Shimazui T, Bringuier PP, van Berkel H, et al. Decreased expression of alpha-catenins associated with poor prognosis with localized renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 74:523-528.
- 75 Hoffman R, Lehmer A, Buresch M, et al. Clinical relevance of urokinase plasminogen activator, its receptor and its inhibitor in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78:487-492.
- 76 Jacqmin D, van Poppel H, Kirkali Z, et al. Renal cancer. *Eur Urol* 2001; 39:361-9.
- 77 Presti JC, Wilhelm M, Reuter V, et al. Allelic loss on chromosomes 8 and 9 correlates with clinical outcome in locally advanced clear cell carcinoma of the kidney. *J Urol* 2002; 167:1464-68.
- 78 Anglard P, Tory K, Brauch H, et al. Molecular analysis of genetic changes in the origin and development of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51:1071-1077.
- 79 Presti JC, Rao PH, Chen Q, et al. Histopathological, cytogenetic and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res* 1991; 51:1544-1552.
- 80 Morita R, Ishikawa J, Tsutsumi M, et al. Alleotype of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 820-823
- 81 Bergerheim U, Nordenskjold M, Collins P. Deletion mapping in human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1989; 49:1390-1396.
- 82 Cairns P, Tokino K, Eby Y, et al. Localization of tumor suppressor loci on chromosome 9 in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55:224-227.
- 83 Wu SQ, Hafez GR, Xing W, et al. The correlation between loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1154-60
- 84 Elfving P, Mandahl N, Lundgren R, et al. Prognostic implications of cytogenetic

- findings in kidney cancer. *Br J Urol* 1997; 80:698-706
- 85 Takenawa J, Kaneko Y, Kishishita M, et al. Transcript levels of aquaporin I and carbonic anhydrase IV as predictive indicators for prognosis of renal cell carcinoma patients after nephrectomy. *Int J Cancer* 1998; 79:1-7
- 86 Miyake H, Hara S, Arakawa S, et al. Over expression of clusterin is an independent prognostic factor for nonpapillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167:703-706
- 87 Hofmockel G, Bassukas ID, Wittman A, et al. Is the expression of multidrug resistance gene product a prognostic indicator for the clinical outcome of patients with renal cancer ?. *Br J Urol* 1997; 80:11-17
- 88 Tuzel E, Kirkali Z, Yorukoglu K, et al. Metallothionein expression in renal cell carcinoma: Subcellular localization and prognostic significance. *J Urol* 2001; 165: 1710-13
- 89 Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, et al. Incidental renal tumors. *Urology* 2000; 56:190-196.
- 90 Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000; 163:426-430
- 91 Ljunberg B, Grankvist K, Rasmuson T, et al. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76:1435-9
- 92 Miyata Y, Koga S, Nishikido M, et al. Predictive values of serum acute phase reactants, basic fetoprotein, and immunosuppressive acidic protein for staging and survival in renal cell carcinoma. *Urology* 58: 161-164, 2001
- 93 Kirkali Z, Guzelsoy M, Mungan MU, et al. Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma: Influence of tumor size and volume. *Urol Int* 1999; 62:21-25
- 94 Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU-Int* 2000; 86:203-207
- 95 Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Serum g-enolase and prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1993; 72:1324-8
- 96 Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157:798-799
- 97 Yu CC, Chen KK, Chen MT, et al. Serum iron as a marker in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1991; 19:54-58
- 98 Wittke F, Hoffmann R, Dallmann I, et al. Interleukin 10 (IL-10): an immunosuppressive factor and independent predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Brit J Cancer* 1999; 79: 1182-1184
- 99 Kimura M, Tomita Y, Imai T, et al. Significance of serum amyloid A on the prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2072-5
- 100 Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Evaluation of five glycoprotein tumour markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 74:233-236
- 101 Ljungberg B, Rasmuson T, Grankvist K. Erythropoietin in renal cell carcinoma: evaluation of its usefulness as a tumor marker. *Eur Urol* 1992; 21:160-163
- 102 Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, et al. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163:343-347
- 103 Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:63-67
- 104 Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1368-74

ÜROONKOLOJİ ALANINDAKİ KONGRELER

17 Mayıs 2003

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı – Üroonkoloji Derneği ortak
toplantısı
Mesane Tümörleri

23 Mayıs 2003

ESU Kursu: Böbrek Kanseri
Veneje, Slovakya

Haziran 2003

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Üroonkoloji Derneği ortak toplantısı
Prostat Kanseri

1-3 Ağustos 2003

Summer Research Conference
Prostate Growth in Benign and
Malignant Disease
Houston, Texas
Telefon: 001-410-223-4435
E-mail: mliebert@auanet.org

31 Ağustos – 2 Eylül 2003

3. Prostat Kanseri Brakiterapi Kursu
Kiel, Almanya
Telefon: 001-32 2 775 93 40
Email: info@estro.be
Website: www.estro.

24-28 Eylül 2003

6. Ankara Üroonkoloji Kursu
Antalya

19 – 23 Ekim 2003

Societe Internationale d'Urologie
Meeting on Uro-oncology
Sharm El-Sheikh, Egypt
E-mail: i.steppert@lycos.com
http://www.siu-urology.org