

Böbrek Hücreli Karsinomalarda Ki-67 VE CD-44 Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Şule Bakır* Selver Özekinci**

ÖZET

Bu amaçla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1980-1999 yılları arasında tanısı konulan ve radikal nefrektomiyle tedavi edilmiş toplam 57 yetişkin böbrek hücreli Karsinoma olgusunda immünohistokimyasal yöntem kullanarak Ki-67 ve CD-44'ün prognostik önemini araştırdık. Olgular TNM (1997) sistemine göre patolojik evrelendi ve Furhman'a göre nükleer derecelendirildi. Tümör hücre paterni berrak, granular, iğsi ve karışık hücreli tip olarak dörde ayrıldı.

Tüm olgular patolojik evre, derece, tümör hücre paterni ve tümör çapı değişkenleri göz önüne alınarak prognoz yönünden değerlendirildi. Ayrıca tümör patolojik evre, derece, hücresel patern ve tümör çapı değişkenlerinin Ki-67 ve sürvey ile olan ilişkisi Kaplan-Meier testiyle beraber değerlendirildi. Ayrıca CD-44 ile sürvey arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak; ileri patolojik evre ve derece tümörlerde düşük evre ve derecedeki tümörlere göre prognoz daha kötü seyretmiştir. Ayrıca Ki-67 pozitif ileri patolojik evre ve derece tümörlerde de prognoz kötü seyretmiştir. Hücre paterni iğsi ve karışık olanlarda diğer tiplere göre prognoz daha kötü olup, Ki-67 ve hücre paterni beraber değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. CD-44 pozitif olgularda negatif olanlara göre prognoz daha kötüdür.

Anahtar Kelimeler: Renal Hücreli Karsinoma, Ki-67 ve CD-44

The Prognostic Significance of the KI-67 and CD-44 in Renal Cell Carcinomas

SUMMARY

The prognostic significance of the Ki-67 and CD-44 were studied by using the immunohistochemical methods in 57 adult cases dignosed as Renal Cell Carcinoma and treated by radical nephrectomy at Dicle University, Medical Faculty between 1980 to 1999

We evaluated both the stage, nuclear grade, tumor diameter and cellular pattern, and these parameters with Ki-67 by Kaplan-Meier test in point of prognosis in all cases. Also, the prognostic significance of CD-44 was investigated alone in renal cell carcinoma.

As results, the prognosis of the advance stage and grade tumors was more worse .Also, the prognosis was worse in Ki-67 positive cases with advance stage and grade tumors. The spindle and mixed cell tumors had more worse prognosis than the other patherns. When the Ki-67 positive cases and cellular pattern were evaluated statistically together, there was not any statistical meaning between them. C-44 positive cases had more worse progosis than negative ones.

Key Words: Renal Cell Carcinoma, Ki-67 ve CD-44

* Sur Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Diyarbakır

** Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Diyarbakır

GİRİŞ

Böbrek hücreli Karsinomaun geniş varyasyon gösteren klinik sonuçlarının, klasik prognosik faktörlerle tespit edilmesi oldukça güçtür. Bununla birlikte, bu tip hastaların yaklaşık olarak yarısının kötü prognoza sahip oldukları bilinmektedir (1).

Yaşam süresi, başta patolojik evre ve derece olmak üzere, hücre tipi ve nükleer morfoloji gibi kimi prognostik faktörlerle ilişkilidir. Ancak aynı evre ve dereceye sahip hastaların prognozunun da kendi arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Konuyla ilgili bilgilerin arttırılması, yüksek riskli hastalarda ilave prognostik parametrelerin bulunmasıyla mümkün olacaktır. Bu hastalığa sahip bireylerde, özellikle tümörün biyolojik potansiyelini yansıtan proliferasyon markırları prognoz için önemli faktörlerdir. Hücre kinetiğinin değerlendirilmesinde, MIB-1 (Ki-67 antijeni) veya PCNA (prolifere hücre nükleer antijeni) gibi yeni tekniklerin, prognostik faktör olarak geçerliliği konusunda tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Bir adezyon molekülü olan ve agresif tümör fenotipini yansıtan CD-44'ün bağımsız bir prognostik faktör olarak değeri bilinmemekle birlikte, bu konularda yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (2-5).

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na 1980-1999 yılları arasında gelen ve Böbrek Hücreli Karsinoma (BHK) tanısı almış toplam 57 yetişkin olguya ait radikal nefrektomi materyali üzerinde gerçekleştirildi. Tüm olgulara immünohistokimyasal olarak Ki-67 ve CD-44 markırları uygulanarak bu markırların prognostik önemi araştırıldı

GEREÇ VE YÖNTEM

1980-1999 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen, yetişkin radikal nefrektomili 57 BHK vakası retrospektif olarak incelendi. Tüm vakalara ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preparatlar değerlendirildi. Gerekli görülenlere yeni kesitler yapılarak olguların tümüne immünohistokimyasal olarak Avidin-

Biyodin peroksidaz yöntemle Ki-67 ve standart form CD-44 markırları çalışıldı.

Olgular TNM (1997) sistemine göre patolojik stage'lendi ve Furhman'a göre derecelendirildi. Tümör hücre paterni histolojik olarak berrak hücreli, granüler hücreli, iğsi hücreli ve karışık hücreli tip olarak dörde ayrıldı.

İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi, CD-44 ve Ki-67 primer antikorları uygulanan tüm preparatlarda en az bin tümör hücresi, 400x büyütmede sayılarak immünreaktivite değerlendirildi. Ki-67 immünreaktivite nükleusta lokalizeydi. Ki-67 immün reaktivite ortalama %14 olup, pozitif boyanma %6 ile %30 arasında değişmekteydi.

Pozitif CD-44 immünreaktivite membranöz yada sitoplazmik yerleşimliydi. Ortalama %45 oranında CD-44 immünreaktivite izlenmiş olup, pozitif boyanma %5 ile %70 arasında değişmekteydi.

İstatistiksel analiz; İstatistik analiz için SPSS 10.0 istatistik programı kullanıldı. Her parametrenin survey açısından önemi Kaplan-Meier ve logrank testleriyle değerlendirildi.

Tüm BHK olgularında yaş, cinsiyet, patolojik evre, derece, tümör hücre paterni, tümörün yerleştiği taraf, tümör çapı, Ki-67 ve CD-44 immünohistokimyasal boyanma özellikleri değerlendirildi. Bunların içinden patolojik evre, derece, tümör hücre paterni ve tümör çapı parametrelerinin Ki-67 survey parametresiyle ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca CD-44'ün yalnız başına surveyle ilişkisi değerlendirildi.

Survey süresi ve hastalıksız dönem hasta dosyalarından elde edilen bilgilerle değerlendirildi. Hastalıksız dönem metastazın ve/veya rekürrens olmadıği dönemi tanımlar. Metastaz ve/veya rekürrens sonografı, abdominal ve torasik bilgisayarlı tomografı yanısıra kemik sintigrafisi gibi imaj yöntemlerle araştırıldı.

Tüm bulgular literatür eşliğinde değerlendirildi; diğer çalışmalara karşılaştırıldı ve sonuca gidildi.



BULGULAR

Toplam 57 yetişkin konvansiyonel BHK olgusunun 30'u erkek 27'si kadındı. Olguların yaşı 24 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama 47.6 idi. Takip süresi 2 ay ile 65 ay arasında değişmekte olup, ortalama 33.1 aydı.

Modifiye TNM sınıflamasına göre 57 olgudan 10'u (%17.54) pT1, 29'u (%50,88) pT2, 14'ü (%24,56) pT3 ve 4'ü (%7,02) pT4 patolojik evredeydi. Furhman derece sistemine göre, 57 hastanın 12'si (%21.05) G1, 24'ü (%42.11) G2, 16'sı (%28.07) G3 ve 5'i (%8.77) G4 derecedeydi.

Olguların 12'sinde (%21.05), tümör çapı yedi santimetrenin altında, 45'inde (%79,95) ise 7 santimetrenin üstündeydi. Tümörlerin histopatolojik incelemesinde, 44'ü (%77.19) berrak hücre, 8'i (%14.03) granüler hücre, 2'si (%3.51) iğsi hücre ve 3'ü (%5.26) karışık tip hücre paternindeydi.

Takip süresi içinde 57 hastadan 13'ünde lokal relaps yada metastaz şeklinde tümör rekürrensi görüldü. Bunların altısı böbrek kanserinden ölmüş olup, ikisi ise tümör relapsıyla ilgili olmayan nedenlerden dolayı ölmüştü. Böbrek hücreli karsinomundan ölmeyenler değerlendirme dışı bırakıldı (n=2). elliyedi tümörün 31'i (%54,39) sağ, 26'sı (%45,61) sol böbrek yerleşimliydi.

Tümör evresi, Ki-67 ekspresyonu ve sürvey; Beş yıllık sürvey oranları pT1-pT2 ve T3-T4 için sırasıyla %73.60 ve %48.20 dir. Ki-67 negatif olgularda beş yıllık sürvey oranı evre pT1-pT2 ve T3-T4 de sırasıyla %87,30 ve %69,20 dir. Ki-67 pozitif olgularda beş yıllık sürvey oranı evre pT1-pT2 ve T3-T4'de sırasıyla %53,60 ve %45,80 dir. Bu iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Tümör derecesi, Ki-67 ekspresyonu ve sürvey; Beş yıllık sürvey oranları derece 1-2 ve derece 3-4'de sırasıyla %86.40 ve %45.20 dir. Ki-67 pozitiflik oranları derece 1-2 ve derece 3-4'de sırasıyla %11,20 ve %19.00 dur. Ki-67 pozitif olgularda sürvey oranları derece 1-2 ve derece 3-4'de sırasıyla %50 ve %25 tir. Ki-67 negatif olgularda sürvey oranları derece 1-2 ve derece 3-4'de sırasıyla %73.50 ve 41,20 dir. Ki-67 pozitif ve negatif

bu iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Tümör çapı ve sürvey; Tümör çapı ≤7 cm ve >7cm olanlarda beş yıllık sürvey oranları sırasıyla %84,10 ve %75,30 dür. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

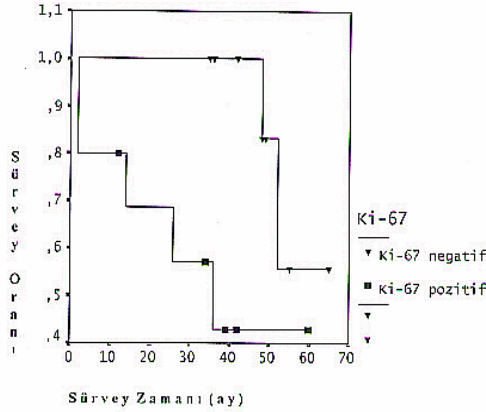
Tümör çapı, sürvey ve Ki-67 ekspresyonu; Ki-67 negatif olgularda beş yıllık sürvey oranı ≤7cm olanlar ile >7cm olanlarda sırasıyla %76,30 ve %68,10 dir. 7 cm'den küçük ve 7cm'den büyük olgularda Ki-67 pozitiflik oranları sırasıyla %8,40 ve 15,60 dir. Ki-67 pozitif olgularda beş yıllık sürvey oranı olgu sayısı az olması nedeniyle oran vermek mümkün değildir. Bu iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05).

Hücresel patern, sürvey ve Ki-67 ekspresyonu; Beş yıllık sürvey oranları berrak, granüler, iğsi ve karışık hücre tiplerde sırasıyla %79.50, %57.20, %50.60 ve %0'dır. Ki-67 ekspresyonu gösteren olgu sayısının azlığı nedeniyle hücre paternleri arasında sürvey yönünden istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05).

Ki-67 ekspresyonu ve sürvey; 57 olgudan toplam 8'inde %6 ile %30 oranında (ortalama %17) Ki-67 ekspresyonu izlenmiştir. Ki-67 pozitif olgularda immünreaktif hücre konsantrasyonunun aynı tümörde farklı biyopsilerde bile oldukça heterojendi. Ki-67 pozitif ve negatif olgularda sırasıyla sürvey %43 ve %79,50 (p<0.05) dir (Şekil 1). Ki-67 ekspresyon oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların Ki-67 ekspresyon özellikleri

| | Olgular | | Ki-67+ olgular | |
|-------------------|---------|-------|----------------|----------|
| | n | % | n | % |
| Evre | | | | |
| T1-2 | 39 | 68.42 | 3 | 7.69 |
| T3-4 | 18 | 31.58 | 5 | 27.87 |
| Derece | | | | |
| 1-2 | 36 | 63.16 | 4 | 11.11 |
| 3-4 | 21 | 36.84 | 4 | 19.04 |
| Hücre tipi | | | | |
| Berrak hücre | 44 | 77.19 | 4 | 9.09 |
| Granuler hücre | 8 | 14.03 | 1 | 12.50 |
| İğsi hücre | 2 | 3.51 | 2 | 100.0000 |
| Karışık hücre | 3 | 5.27 | 1 | 33.33 |
| Çap | | | | |
| ≤7 cm | 12 | 21.05 | 1 | 8.33 |
| >7 cm | 45 | 78.94 | 7 | 15.55 |



Şekil 1. Ki-67 pozitif ve negatif olguların beş yıllık Kaplan-Meier sürvey eğrisi.

CD-44 ekspresyonu ve sürvey; 57 olgudan toplam 26 (%45,61)'sında %5-70 oranında CD-44 ekspresyonu izlenmiştir. CD-44 pozitif olgularda immünreaktif hücre konsantrasyonu aynı tümörde farklı biyopsilerde heterojen olarak izlendi. CD-44 pozitif ve negatif olgularda sırasıyla sürvey %48 ve %72 olup, iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında sürvey yönünden anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). CD-44 ekspresyon oranları Tablo 2'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların CD-44 ekspresyon özellikleri.

| | Olgular | | CD 44+ | |
|-------------------|---------|-------|--------|-------|
| | n | % | n | % |
| Evre | | | | |
| T1-2 | 39 | 68.42 | 15 | 38.46 |
| T3-4 | 18 | 31.58 | 11 | 61.11 |
| Derece | | | | |
| 1-2 | 36 | 63.16 | 22 | 61.11 |
| 3-4 | 21 | 36.84 | 4 | 19.04 |
| Hücre tipi | | | | |
| Berrak hücre | 44 | 77.19 | 23 | 52.27 |
| Granuler hücre | 8 | 14.03 | 2 | 25.00 |
| İgisi hücre | 2 | 3.51 | 0 | - |
| Kanşık hücre | 3 | 5.27 | 1 | 33.33 |
| Çap | | | | |
| ≤7 cm | 12 | 21.05 | 9 | 75.00 |
| >7 cm | 45 | 79.94 | 17 | 37.77 |

TARTIŞMA

Böbrek hücreli Karsinomaun, malign böbrek tümörlerinin %85'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Sonucu tahmin edilemeyen kötü prognoza sahip olan bu hastaların belirlenmesi, onkolojik açıdan oldukça önemlidir (1). Günümüze kadar, BHK'larda tümör evre ve derecesinin en önemli prognostik faktörler olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, birçok vakada bu parametrelerle klinik seyri tahmin etmenin yeterli olmadığından, bu tümörlerde evre ve dereceye ilave bazı makroskobik, mikroskobik ve moleküler prognostik faktörler belirlenmiştir (6).

Çalışmamızda, 57 BHK olgusunda; patolojik evre, derece, tümör çapı ve tümör hücre paterninden oluşan değişkenlerin Ki-67 ile olan ilişkisi sürvey yönünden değerlendirildi. Ayrıca, tüm olgulara CD-44 uygulanarak, bu markırın prognostik önemi incelendi. Birçok araştırmacı, tümör derece ve evresinin en önemli prognostik faktör olduğunu bildirirken (1,7), diğer araştırmacılar ise sadece tümör derecesinin önemli olduğunu belirtmektedirler (3,8).

Çalışmamızda BHK'ların takibinde, gerek tümör evresinin ($p<0.05$) gerekse derecesinin ($p<0.05$) önemli prognostik faktörler olduğu saptandı.

Guinan ve arkadaşlarının tümör boyutunun evre ve sürveyle ilişkili olduğunu açıkladıkları bir çalışmada; daha büyük tümörün, daha ileri evre ve buna bağlı olarak daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, evre II, III ve IV için tümör boyutunun hasta sürveyin de ilave prognostik bilgi verdiği belirtilmiştir (4). Çalışmamızda da büyüklüğü 7 cm'nin üzerinde tümöre sahip hastaların, 7cm'nin altındakilere oranla daha kötü prognoza sahip oldukları tespit edildi ($p<0.05$).

Skinner ve arkadaşlarının hastaları evre ve dereceye göre sınıflandırdıkları bir çalışmada 5 yıllık yaşam süreleri evre pT1'de %98, pT2'de %83 olarak tespit edilmiş ve pT3a ile pT3b arasında belirgin fark olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte 5 yıllık sürvey oranları G1 tümör için %78, G2 için %65, G3 için %56 ve G4 tümörler için %26 olarak

belirtmiştir (9). Çalışmamızdaki 5 yıllık sürvey oranları ise pT1-pT2 ve pT3-pT4 için sırasıyla %73.60 ve %48.20 olup, G1-G2 için %86.40 ve G3-G4 için %45.20 olarak belirlendi.

Solid tümörlerin proliferasyonunu belirlemek için Ki-67'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor; ilk kez 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (10). Son yıllarda ise, BHK'larda Ki-67 proliferasyon oranının prognostik faktör olarak kullanılmasının yaygınlaştığı, fakat bu çalışmaların sonuçlarının değişken olduğu bilinmektedir.

Ki-67 bir nükleer antijen olup, bölünen tüm hücrelerin nükleusunda G1, S, G2 ve M fazlarında bulunmaktadır. Diğer bir deyişle Ki-67 bir proliferasyon markırı olup, proliferatif aktif tümör hücrelerinde yer alır. Rioux-Leclercq ve arkadaşları konuyla ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada yüksek oranda (%30) Ki-67 immünreaktivitesi bulunan BHK'ların, düşük oranda (%6) reaktivite bulunanlara göre daha kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar Ki-67'nin %20'lik sınırının önemine dikkat çekerek, bu immünreaktivitenin beraberinde metastaz olmasının bağımsız prognostik faktör olduğunu iddia etmişlerdir (11). Geçmişte yapılan çalışmalardan farklı olarak, bazı tümörlerdeki Ki-67 pozitif hücre oranının %70'lere ulaştığı ve bunun nedeninin frozen kesitlerinin kullanılması olabileceği belirtilmektedir (12).

Papadopoulos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada böbrek Karsinomu olgularının %60'ında proliferasyon oranı %5 olarak belirlenirken, bu oranın olguların %14'ünde %6-10, %21'inde ise %11-20 arasında değiştiği vurgulanmıştır. Proliferasyon oranını olguların sadece %5'inde %20'nin üzerinde bulan araştırmacılar proliferasyon oranı ile DNA içeriği arasında bir ilişki tespit edememişlerdir (13).

De Riese ve arkadaşları; Ki-67 ile belirlenen %9'dan fazla proliferasyon oranının, bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda ise, Ki-67 pozitifliği %14 olarak izlendi. Aynı derece ve evreye sahip tümörlerin çok farklı klinik seyir göstermeleri, proliferatif aktivitelerinin

değişik olması ile açıklanabilmektedir. Papadopoulos ve arkadaşları Ki-67 proliferasyon indeksinin evre ve derece ile ilişkili olduğunu belirledikleri araştırmalarında, gerek Ki-67 proliferasyon markırı ve gerekse DNA ploidi BHK'ların davranışını tahmin etme konusunda önemli bilgiler vermektedir (15). Birçok araştırmacı Ki-67'nin histolojik derece ve tümör evresinden bağımsız olarak prognostik önemi bulunduğunu kabul etmektedirler (16-18). Hofmockel ve arkadaşları da lokal olarak sınırlı BHK'larda Ki-67 indeksinin sürvey ve tümör rekürrensiyle ilişkisine dikkat çekerek, bunun diğer konvansiyonel prognostik faktörlere göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (12).

Aaltomaa ve arkadaşları; Ki-67 pozitif proliferatif hücrelerin mitozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar; tümör boyutunun prognostik değeri olmadığını, ancak lenf nod tutulumu, böbrek ven invazyonu, tanı anında metastaz bulunması, nükleer derece ve Ki-67 pozitif hücre fraksiyonunun sürvey analizinde önemli olduğunu açıklamışlardır. Bununla birlikte, Ki-67 ile mitotik aktivite arasında, her ikisinde hücre proliferasyonunu gösterdiğinden dolayı, güçlü bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (19).

Ki-67 ve nükleer derece arasındaki ilişki yüksek dereceli tümörlerin daha hızlı proliferatif olmasına bağlıdır. Çünkü Ki-67, G₀ istirahat fazı hariç tüm fazlardaki nükleusları göstermektedir. Ki-67'nin tüm BHK ve bunların alt gruplarında bağımsız prognostik faktör olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (19). Çalışmamızda, sürvey Ki-67 pozitif ve negatif olgularda sırasıyla %43.00 ve %79,50 bulundu (p<0.05). Bununla birlikte, Ki-67 pozitif olguların yüksek derece ve evrelerde daha kötü prognoza sahip oldukları belirlendi.

BHK agresif bir tümör olup, metastaz olmayan olgularda dahi rekürrens oranı %40'a ulaşmaktadır. Beş yıllık sürvey oranı, %70-80 civarındadır. Tümör prognoz ve tedavi stratejileri yetersiz olup, genellikle tümörün derece ve evresine bağlıdır. Aaltomaa ve arkadaşları Ki-67 pozitif hücre konsantrasyonunun gerek farklı tümörler arasında, gerekse aynı tümör içinde oldukça



değişiklik gösterdiğini bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar bu durumun yaratacağı sakıncaları ortadan kaldırmak için, en proliferatif ve atipik alanları seçerek çalışmışlardır (19). Çalışmamızda da, Ki-67 pozitif olgularda immünreaktif hücre konsantrasyonunu aynı tümörün farklı biyopsilerinde oldukça heterojendi.

Papadopoulos ve arkadaşları BHK'larda, Ki-67 ile saptadıkları proliferasyon oranı ve histolojik derece arasında önemli ilişki belirlerken, aynı ilişkiyi proliferasyon oranı ve evre arasında bulamamışlardır (13).

CD-44'ün prognostik önemi, birçok malignitede araştırılmış ve bunların bir kısmında prognostik faktör olduğu kabul edilmiştir. Bu molekül, tümör hücrelerinin venül endoteline yapışmasını sağlayarak tümörün yayılmasına imkan vermektedir. Bu nedenle anjiogenez ve tümör hücre proliferasyonu, tümör büyümesi ve metastazı için önemlidir (20).

Rioux-Leclercq ve arkadaşları, tümör evre, boyut, nükleer derece, metastaz, mikrovasküler dansite (MVD), Ki-67 ve CD-44'ün kötü prognoz için önemli prognostik faktörler olduğunu bildirmektedirler. Bununla birlikte, CD-44'ün Ki-67 ile ilişkili olduğunu belirtmektedirler (21). Gilcrease ve arkadaşları ise, güçlü CD-44 pozitifliği gösteren BHK'ların, daha yüksek oranda kapsül invazyonu ve uzak metastaz gösterdiğini iddia etmektedirler. BHK tarafından CD-44 ekspresyonunun artmasının; tümör hücrelerinin implantasyonu, invazyonu ve penetrasyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir (22).

Yapılan bazı çalışmaların sonucunda, CD-44 ekspresyonunun hücre proliferasyon oranı ile paralellik gösterdiği belirtilmektedir. İn vitro olarak, CD-44'e karşı monoklonal antikorların kullanılmasının tümör büyümesi ile endotel proliferasyonunu %30, tümör migrasyonunu ise %40 oranında inhibe ettiği açıklanmıştır (23). Rioux-Leclercq ve arkadaşları CD-44'ün artması ve kötü prognoz, azalmış mikrovasküler dansite (MVD) ile arasında ters ilişki bulunduğuna dikkat çekmektedirler (21). Diğer bir çalışmada, berrak hücreli BHK olgularının %45'inde artmış CD-44 immün boyanması

olduğu, bununla birlikte düşük dereceli tümörlerde boyanma olmadığı gözlenmiştir (24).

Başka bir çalışmada ise, tümörlerin %48'inde pozitif CD-44 boyanması olduğu ve CD-44 pozitif ve negatif hastaların sağ kalımlarının anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (25). Gilcrease ve arkadaşları CD-44'ün nükleer derece ile yakın bir ilişkisi olmasından dolayı, bağımsız bir prognostik faktör olmadığını ileri sürmüşlerdir (24). Hara ve arkadaşları ise CD-44'ün yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere oranla daha fazla eksprese edildiğini, buna karşılık normal böbrek dokusunda da eksprese edildiğini bildirmişlerdir (26).

Çalışmamızda ise, yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranda olmak üzere tüm olgularda ortalama %45,60'luk CD-44 boyanma oranı izlendi. CD-44 pozitif ve negatif olgular birbiriyle karşılaştırıldığında, iki grup arasında sürvey yönünden anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Sonuç olarak; BHK'lu hastalar için yararlı olabilecek potansiyel prognostik faktörler üzerinde yapılan çalışmalar devam etmekle birlikte, henüz bu hastalık için ideal prognostik faktörler tanımlanamamıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, patolojik evre ve nükleer derece hala hastalığın prognozunu belirlemede en güçlü parametrelerdir. Ancak bu parametreler bile bazı olgularda hastaların prognozunu belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada Ki-67 ve CD-44 pozitif olguların negatif olgulara göre daha kötü prognoza sahip olduklarını tespit ettik. Ayrıca, Ki-67 pozitif olgular yüksek derece ve evrelerde daha kötü prognoz göstermektedirler.

KAYNAKLAR

1. Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, et al. Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002; 90: 20-25.
2. Nurmi MJ. Prognostic factors in renal carcinoma: An evaluation of operative findings. *Br J Urol* 1984; 56: 270-275.
3. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, et al. Prognostic value of nuclear



grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76: 2543-49.

4. Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, et al. Renal cell carcinoma: Tumor size, stage and survival. Members of the cancer Incidence and end results committee. *J Urol* 1995; 153: 901-903.

5. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am*. 1993; 20:247-262.

6. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, et al. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27: 291-301.

7. Bonsib SM. Risk and prognosis in renal neoplasms: A pathologist's prospective. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 643-660.

8. Elfving P, Mandahl N, Lundgren R, et al. Prognostic implications of cytogenetic findings in kidney cancer. *Br J Urol* 1997; 80: 698-706.

9. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-1177.

10. Gerdes J, Schwap U, Lemke H, Stein H: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: pp13-20.

11. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000; 55: 501-505.

12. Hofmockel G, Tsatalpas P, Muller H, et al. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer* 1995 15: 296-306.

13. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Sprenger E, Wacker HH. DNA content and the proliferation marker Ki-67 as prognostic indicators in renal cell carcinoma. *Urol Int* 1994; 53: 181-185.

14. de Riese WTW, Crabtree WN, Allhof EP et al. Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1804-1808.

15. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Wacker HH, Sprenger E. Correlation

between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. A prospective study. *Eur Urol* 1997; 31: 49-53.

16. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling. Correlation with clinical outcome. *Cancer* 1995; 75: 2714-2719.

17. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, et al. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 164-171.

18. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, Fietkau RJ, Kuhn R, Wittekind CW. Incidence of apoptosis, cell proliferation and P53 expression in renal cell carcinomas. *Anticancer Res* 1997; 17: 1155-1162.

19. 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.

20. Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD-44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 1992; 340:1053-1058.

21. Rioux-Leclercq N, Epstein JI, Bansard JY, et al. Clinical significance of cell proliferation, microvessel density, and CD-44 adhesion molecule expression in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 1209-1215.

22. Gilcrease MZ, Truong L, Brown RW. Correlation of very late activation integrin and CD-44 expression with extrarenal invasion and metastasis of renal cell carcinomas. *Hum Pathol* 1996; 27: 1355-1360.

23. Trochon V, Mabilat C, Bertrand P, et al. Evidence of involvement of CD-44 in endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis in vitro. *Int J Cancer* 1996; 66: 664-668.

24. Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, Niehans G, Cherwitz D, McCarthy JB, Albores-Saavedra J. Correlation of CD-44 expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. *Cancer* 1999; 86: 2320-2326.



25. Paradis V, Ferlicot S, Ghannam E, Zeimoura et al. CD-44 is an independent prognostic factor in conventional renal cell carcinomas. J Urol 1999; 161: 1984-1987.

26. Hara I, Miyake H, Yamanaka K, et al. Expression of CD-44 adhesion molecules in nonpapillary renal cell carcinoma and normal kidneys. Urology 1999; 54: 562-566.

Yazışma Adresi

Selver ÖZEKİNCİ

Sur Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Diyarbakır

