

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE ETYO-PATOGENEZ*

Orhan M. BULAY**

ÖZET

Gerek insan ve gerekse deney hayvanlarında böbrek tümörüne neden olan etkenler gözden geçirilmiştir. Hormonların, virusların ve kimyasal maddelerin etkileri üzerinde durulmuştur. Antişistozomal kimyasal bir madde olan niridazole'ün MRC sıçanlardaki böbrek tümörü yapıcı etkisi araştırılmıştır. MRC sıçanlar gıdalarına konan % 0.1, 0.5, 0.05, 0.025 ve 0.0125 niridazole ile beslenmişlerdir. Yüksek dozlarda ölüm, ilacın toksisitesi nedeni ile yüksek olmuştur. Yaşa bağlı istatistikî tümör değerlendirilmesi MRC sıçanlarda meydana gelen böbrek tümörlerinin doza bağlı olarak arttığını göstermiştir.

Niridazole bağlı olarak, adenomlar, adenokanserler ve mezankimal böbrek tümörleri meydana gelmiştir. Bu tümörler erkeklerde dişilere göre daha fazla meydana gelmiş ve histolojik olarak epitelyel tümörler tubuler, solid ve papiller bir yapı göstermişlerdir.

SUMMARY

Factors causing kidney tumors were reviewed in man as well as in experimental animals. Besides, the effects of hormones, viruses and chemical compounds were emphasised. The kidney tumor inducing effect of niridazole, an anti-schistosomal drug, were studied on MRC fed a diet containing niridazole in 0.1, 0.05, 0.025 and 0.0125 per cent. Due to the toxic effects of the drug, the mortality was found highest in the group of animals fed with the highest doses of the drug in comparison with the lower dose levels. The statistical analysis of tumors according to the age-adjusted method have revealed that the effects of the drug are dose-dependent.

Niridazole induces adenomas, adenocarcinomas and mesenchymal tumors in the kidney. The were seen more in males than in females and epithelial tumors were histologically tubular, solid and papillary in nature.

Gerek insan ve gerekse diğer memelilerde, böbrek tümörleri diğer organ tümörlerine göre daha az görülür. İnsanda en yüksek görülme oranı % 3 e kadar çıkmaktadır^{3, 60}. Hayvanlarda ise, kurbağaların dışında böbrek tümörleri oldukça düşük bir görülme sıklığı gös-

* IV. Ulusal Patoloji Kongresinde takdim edilmiştir, Mayıs 23, 1979

** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Profesörü Ankara

terirler. Aşağıdaki bölümlerde deneysel çalışmalar sıçanlarla ilgili olduğundan bu kemirici sınıfındaki spontan böbrek kanseri oluş sıklığına değinmekde fayda vardır. Sıçanlar genellikle böbrek tümörü oluşuna duyar değildirler, yani spontan böbrek tümörü oluşması bu cins hayvanlarda az görülür. Bazı yazarlara göre bu oran % 1 in altındadır^{50, 56}.

Canlılarda böbrek parankim tümörlerinin azlığı, böbrek tümörlerinin oluşmasında değişik faktörlerin rolünün araştırılmasına neden olmuştur. İnsanlarda bu faktörler, sigara, diyabet, meslek, radyasyon, Hippel-Lindau gibi hastalıklar olarak sıralanmaktadır⁶⁰. Deneysel çalışmalara göre hayvanlarda böbrek kanserinin oluşmasına neden olan faktörler aşağıdaki gibi özetlenmektedir.³

1. Hormonlar
2. Viruslar
3. Radyasyon
4. Kimyasal maddeler

Biz bunlardan hormonların, virusların ve özellikle de kimyasal maddelerin rolü üzerinde duracağız.

1. Hormonların etkisi

İlk kez böbrek tümörü ile hormonların ilişkisi 1944 yılında hamsterlere östrojen uygulayan Vasques-Lopez tarafından ortaya konmuştur⁵⁷. Ancak, bu alandaki salt çalışmalar Kirkman ve arkadaşları tarafından hamsterler üzerinde yapılmıştır^{27, 28, 29}. Daha sonraları da diğerlerinin araştırılmaları bu araştırmacıların çalışmalarını izlemiştir^{21, 22}.

Östrojenler dokunulmamış ya da gonadektomize erkek hamsterlerde böbrek tümörlerine neden olmuştur^{28, 29, 37}. Daha sonraki çalışmalarda Kirkman, dişilerde progesteron seviyesinin düşük olduğu bir devrede östrojen uygulanması sonucu böbrek tümörlerinin meydana geldiğini göstermiştir²⁷. Hamsterlerdeki östrojen ile ilgili çalışmalarda deri altına östrojen peletleri konmuş veya enjeksiyon ile östrojenler verilmiştir. Kirkman ve Bacon'a göre en düşük seviyedeki etkili östrojen dozu, enjeksiyonla, 180 güne dağılmış 54 mg dır²⁹. Eğer pellet konacak olursa total doz 270 güne dağılmış 16 veya 17 mg dır. Dietilstilbesterolün günlük dozu ise 0.03 mg ve 0.09 mg dır²⁹.

Kirkmana²⁷ göre dozun arttırılmasının latent periyod ve tümör oluşma oranı (incidence) üzerine etkisi yoktur oysa Horning²¹ ikinci

dietilsitilbesterol pelletinin 12 hafta sonra enplantasyonunun böbrek tümör oluşma oranını % 70 ve hatta % 100 e kadar artırdığını gözlemiştir.

Yukardaki çalışmalarda en etkili östrojen preparatlarının dietilsitilbesterol ve östradiol olduğu görülmektedir. Diğer östrojen preparatları : östron, etinilöstradiol, östriyol ve fenosiklin'dir. Bunlar daha önce söylenen ilk ikisinden daha az etkilidirler. Yüz on beş gün sonra östrojenin kesilmesi sonucu tümörlerin regresyona uğradıkları da görülmüştür.

2. Virusların etkisi

1934 yılında Lucké³⁴ leopard türü kurbağalarda (*Rana pipiens*) böbrek tümörlerinin meydana geldiğini göstermiştir. Daha sonraları bazı tümör hücrelerinde intranükleer inklüzyonlar görerek, virusun bu tümörlerde rolü olabileceğini düşünmüştür³⁵. Özellikle, Kuzey Amerika kurbağalarında böbrek tümörü ensidansı çok yüksektir⁴⁴. Kurbağalar 25° C lık laboratuarda 35 hafta tutulursa, tümör oranının % 50 ye düştüğü gösterilmiştir^{42, 43}. Çünkü bu kurbağalarda böbrek tümörü görülme sıklığı % 99.5 tur. Stewart⁵³ ve diğerleri^{12, 51} poliyoma virusunu yeni doğan fare ve hamster yavrularına enjekte ederek, böbrek korteksinde papiller tümörler meydana getirmişlerdir. Hamsterlere SV40'in enjeksiyonu az miktarda böbrek tümörüne neden olduğu halde SV40 veya adeno virus-7 ile in vitro olarak transforme embriyonik hamster böbrek hücrelerinin deri altına enjeksiyonu ile bu hücrelerde neoplastik değişiklik meydana gelmiştir⁴¹.

3. Kimyasal maddeler

Kimyasal maddeler bir kaç grupta incelenebilir. Bunların bir kısmı doğada bulunur, örneğin saykazin (cycasin) ve aflatoksin gibi.

Saykazin, saykad (cycad) bitkisinin tohum, kök ve yapraklarında bulunur. Saykazin aktif maddesi aglikon metilazoksimetanol'dür. Saykazin karsinojenik olduğunu Laqueur ve arkadaşları^{31, 32} saykad fıstığını % 3 oranında içeren bir diyetle sıçanları beslemeleri sonucu ortaya koymuşlardır. Saykad fıstığını içeren yem sıçanlarda karaciğer ve bağırsaklarda tümörlerin oluşmasına neden olmuş böbreklerde adenomlar ve endiferansiye böbrek tümörleri oluşmuştur. Metilazoksimetanolün enjeksiyonu sonunda 28 sıçandan 22 sinde adenom ve interstisyel tümörler meydana gelmiştir³¹.

Aflatoxinler, aspergillus flavusun meydana getirdiği metabolitlerin karışımından ibarettir. Bilindiği gibi, aflatoksin birinci derecede

karaciğer tümörü meydana getirir. Ancak az sayıda böbrek tümörü olduğu kaydedilmiştir. Salmon ve Newbern⁴⁸ sıçanları % 33.3 oranında Amerikan fıstığı içeren bir diyetle 334 - 512 gün beslemişler ve 73 hayvanın 16 sında tübüler adenom meydana geldiğini gözlemişlerdir. Wogan ve arkadaşları⁵⁸ bazı sıçan türlerinde aflatoksin G₁ in B₁ den daha fazla karsinogenik bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Tümör tedavisinde kullanılan bazı antibiyotiklerin karsinogenik, özellikle böbrek tümörü yapıcı etkileri de izlenmiştir. Arison ve Feudale² Holtzman türü erkek sıçanlardan 8 inden 2 sinde Rakieten ve arkadaşları da⁴⁵, 321 günden fazla yaşayan aynı tür sıçanlarda streptozotosin ile % 83 oranında böbrek tümörü meydana geldiğini gözlemişlerdir. Sternberg ve arkadaşları da⁵² Sprague-Dawley dişi sıçanlara donomisini i.v. olarak enjekte ederek böbrek adenom ve saydam sitoplazmalı kanserlerini meydana getirmişlerdir.

N-nitrozo bileşikleri, son yıllarda üzerinde en çok çalışılan kimyasal maddeler olmuşlardır. Bunun nedeni insanın yediği gıdalarda ve havada bulunma olasılıklarıdır. Bunlar içinde özellikle dimetilnitrozamin (DMN) böbrek adenomlarından kansere ve nefroblastomadan karışık tip mezankimal tümörlere kadar bir seri böbrek tümörüne neden olmaktadır. DMN in özelliği sadece kısa süre hayvanları bu madde ile besleyerek böbrek tümörleri meydana getirmek değil, fakat tek bir i.p. enjeksiyonla böbrek tümörleri meydana getirebilmesidir.^{16, 36, 46, 47}

DMN in 6 gün devamlı olarak 0.8 mg/kg ağız yolu ile verilmesi, sıçanların % 85 - 100 ünde böbrek tümörlerinin meydana gelmesine neden olmuştur²⁶. Bu çalışmalarda yaş ve cins önemli faktörler olarak ortaya çıkmıştır. Çünkü kanserler daha çok genç erkek, sarkomlar sa daha çok yaşlı dişilerde meydana gelmiştir. Murphy ve arkadaşları⁴⁰ i.m., i.p. ve intra-renal olarak DMN in verilmesinin sonucu değiştirmediğini, yani DMN in verilmiş yolunun etkili olmadığını göstermişlerdir. Terracini ve Magee⁵⁵ yeni doğan sıçan yavrularına tek bir DMN enjeksiyonu yaptıkları zaman anaplastik böbrek tümörleri meydana getirmişlerdir.

Hard ve Butler^{16, 20} ışık ve elektron mikroskobu ile böbrek tümörlerini incelemişler ve biri epitelyal diğeri mezankimal olarak iki tip tümörün meydana geldiğini tesbit etmişlerdir. Bu çalışmalar sonunda böbrek tümörlerinin epitelyal olanlarının kökeninin proksimal tubulus epiteli olduğu ortaya konmuştur.^{20, 26} Mezankimal tümörler, büyüklük bakımından farklıdırlar ve böbreğin bir kutbunu işgal ederler.

Mezankimal tümörler jelatinö görünümde ve enfiltratif karakterdedirler. Mikroskopik olarak epitelyal tümörler, küçük bir adenomdan kansere kadar değişmek üzere tübüler, solid ve papiller yapılar gösterirler. Gerek adenom ve gerekse kanseri ayırtıcı bulgular çok belirgin nitelik göstermezler. Her ikisi arasındaki önemli farklar, malign olanların, büyük çapta olmaları yanında, mitoz, enfiltrasyon ve özellikle nekroz içermeleridir. Mezankimal tümörler ise fibrosarkomadan nefroblastomaya kadar değişen hemanjioma ya da hemanjioperisitomaya benzeyen, düz kas, yassı epitel adaları içeren tümörlere kadar değişik şekillerden oluşurlar. Bunlara içerdikleri sayılan değişik yapılar ve dokular nedeni ile nefroblastomadan çok mezankimal tümörler denmektedir. Nefroblastoma ise daha küçük çapta olan hududlu ve rozetler yapan, fakat oldukça az görülen tümörlere verilen bir addir⁴⁷. Çünkü nefroblastomada ilkel nefronların bulunması ileri sürülmüştür^{14, 47, 54}. Hard ve Butler^{17, 20} mezankimal tümörlerin iç hücre ve fibroblast benzer hücreler, düz kas ve kan damarları şeklinde diferansiye hücrelerden oluştuğunu göstererek bu tümörlerin perisitlerden köken alabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Nitrozometilürea (NMU), aynı şekilde tek bir oral doz uygulanmasından sonra sıçanlarda böbrek tümörüne neden olmuştur³³. Bu nitrozamin, yeni doğan sıçan yavrularına doğumdan sonra 30 gün verilmiş ve nefroblastoma meydana getirmiştir⁹.

Dietilnitrozamin (DEN) Druckrey ve arkadaşları^{10, 11} tarafından denenmiştir. Daha sonra Mohr ve Hilfrick³⁸ doz arttıkça böbrek tümörü görülme sıklığının da arttığını göstermişlerdir.

DMN in gebeliğin son haftasında sıçanlara verilmesi, yavrularda az sayıda da olsa böbrek tümörünün oluşmasına neden olmuştur^{1, 59}.

İnorganik kimyasal maddeler ile de böbrek tümörleri meydana getirilmiştir. Örneğin 1953 yılında Zollinger⁶¹, ilk kez kurşun fosfatın tekrarlanan s.c. enjeksiyonları ile 29 sıçandan 19 unda adenoma, papilloma ve kistadenomaları meydana getirebilmiştir. Bu deneyde kullanılan toplam kurşun fosfat miktarı 120 ila 680 mg dır. Boyland⁶, sıçanları % 1 kurşun asetat ile muamele etmiş ve kronik kistik nefritin, arkasından 320 gün sonra 16 sıçanın 15 inde tubuler veya papiller tipte böbrek tümörleri meydana getirmiştir. Kurşun verilen hayvanlarda tüp epitellerinde inklüzyon cisimlerinin meydana gelmesi bu yönde de çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Inklüzyon cisimlerinin yapısı histokimyasal analiz ile incelenmiş ve protein yapısında

oldukları sistin ya da diğer sülfidril materyelden yapıldığı ileri sürülmüştür³⁰. İnklüzyonların Feulgen + olduğu da tesbit edilmiştir⁷.

2-asetil-aminofloren (2AAF) denenmiş ve pelvis kanserine neden olduğu halde, böbrek kanserine yüksek oranda, özellikle tek vaka olarak, neden olmadığı tesbit edilmiştir⁴. Buna karşılık 2-AAF kurşunla birlikte verildiğinde yüksek oranda böbrek kanserine neden olmuştur⁴⁹.

Polisiklik hidrokarbon yapısındaki karsinojenlerin böbrek kanseri meydana getirme yetenekleri oldukça azdır^{23, 24}.

Nitrofüran bileşiklerinin değişik hayvan türlerinde değişik tür morlre neden olduğu bilinmektedir. Morris³⁹ ve daha sonraları da Ertürk'ün¹³ çalışmaları Sprague-Dawley sıçanlarında nitrofüran bileşiklerinin önce subakuttan sonra kroniğe kadar giden değişikliklere ve adenomlara, kanserlere neden olduğunu ortaya koymuştur. Ertürk¹³ meydana gelen böbrek tümörlerini transplante ederek, histolojik olarak benign görülen tümörlerin devamlı olarak tuttuğuna ve bunların başlangıçta malign olduklarına işaret etmiştir.

Kimyasal maddelere bir örnek olmak üzere kendi çalışmamızı aşağıda sunuyoruz :

Antişistozomal ilaç olan NİRİDAZOL'ün sıçanlardaki karsinogenik etkisi :

Niridazol 1 - (5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone yapısındadır ve Ambilhar olarak da bilinmektedir. Bu maddenin karsinogenik özelliği, 5-nitrotiazol içermesinden ileri gelmektedir.

Niridazolün farelerde, akciğer adenomlarına, mide papillom ve kanserlerine ve lenfomalara, fare ve hamsterlerde de mesane tümörlerine neden olduğu tarafımızdan ortaya konmuştur. Sıçanlar tablo-1 de gösterildiği gibi % 0.1, 0.05, 0.025 ve 0.0125 niridazol normal yeme karıştırılarak yaşamları süresi beslenmek suretiyle verilmiştir. Tablo - 1 aynı zamanda meydana gelen böbrek tümörlerinin özetini vermektedir. Birinci grupta hayvanlar, ilacın toksik etkileri nedeni ile diğer guruplardaki sıçanlardan daha önce ölmüşlerdir.

Toplam olarak neoplastik değişiklikler erkeklerde, dişilerden % 22 gibi bir oranla daha fazla meydana gelmiştir. Yaşa göre tümör oluşmasını inceleyen istatistikler ilacın etkilerinin doza bağlı olarak meydana geldiğini göstermiştir⁸.

NİRIDAZOLE İLE OLUŞTURULAN BÖBREK TÜMÖRLERİ
(TABLO - 1)

Hayvan gurubu	Uygulanan madde (%)	Etkin hayvan sayısı/Cins	Tümörlü hayvan sayısı/%	Tümör oluş zamanı (Hft)
1	0.1	30 E	5/17	54
		30 D	4/13	56
2	0.05	29 E	20/69	63
		29 D	14/48	87
3	0.025	27 E	20/74	75
		32 D	14/44	100
4	0.0125	29 E	19/66	69
		31 D	11/35	103
Kontrol		30 E	— —	—
		30 D	— —	—

E = Erkek, D = Dişi, Niridazol maddesi yem içine yukardaki oranlarda karıştırılarak ağız yolu ile verilmiştir.

Gerek makroskopik ve gerekse mikroskopik nitelikler daha önce yapılan çalışmalardakinden farklı sonuçlar vermemiştir. Yani adenoma ve adenokanserler yanında, düz kas, yassı epitel ve tubuler yapılar içeren mezankimal tümörler görülmüştür. Bir kısım mezankimal tümörlerde damar tümörü karakteristikleri bir kısmında da geniş ve iç hücreli olmak üzere sarkomatöz tümörler tesbit edilmiştir.

YORUM VE TARTIŞMA

Yukardaki açıklamalardan ve bizim sunduğumuz çalışmadan da anlaşılacağı gibi, deneysel olarak oldukça değişik faktörler böbrek tümörlerinin oluşturulmasında rol oynamaktadır. Bunlar içinde nitrozo bileşiklerinin ve buna bağlı kimyasal maddelerin etkileri ise birinci sırada yer almaktadır. Bu maddelerden hangisinin veya hangi faktö-

rün insan için söz konusu olabileceği sorusu henüz cevap bulamamıştır. Sayılan kimyasal maddeler ve ilaçlardan hangisi etkilidir? Bu bilinmemektedir.

Yukarda sayılan faktörlerle ilgili yeterli epidemiyolojik çalışma bulunmadığından insanda hangisinin daha etkili olabileceğini söylemek zordur. İlaçlar, deney hayvanlarına uygulandıklarında, insana verilen dozun 10 - 100 kez fazla olarak kullanılmaktadırlar. Bu duruma göre hayvanlar bir ilacın çok daha yüksek dozlarına maruz kalıyorlar demektir.

Sonuç olarak, hayvanlar için karsinogenik olan maddeler insanlar için karsinogenik görünmemektedir. İnsan ve deney hayvanlarının karşılıklı maruz kaldıkları ortak madde ise nitrozaminlerdir. Nitrozaminler, nitrozasidi ile aminlerden midede ve diğer organlarda meydana gelebilirler. İnsanlarda yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, erkeklerde böbrek kanserinin kadınlara oranla daha fazla meydana geldiğini ve sigara içmenin, gıdadaki yağ ve kolesterol miktarının böbrek kanseri oluşmasında bir rolleri olabileceğini ortaya koymuştur⁶⁰.

Nefroskleroz, deney hayvanlarında, kimyasal maddenin uygulanmasından sonra meydana gelmekte ve bunu da böbrek tümörlerinin oluşu izlemektedir. Bu bizim⁸ ve diğerlerinin deneylerinde de böyle olmuştur^{6, 13, 61}. İnsanda veya yaşlılarda böbrek tümör oranının daha yüksek olduğuna ait kanıtlar yoktur. Yani insanda nefrosklerozun böbrek parankim kanserine neden olduğunu gösterecek bulgular yeterli değildir. Ancak insan sklerotik böbreğinde böbrek adenomalarının daha yüksek oranda görülebileceği ise klasik bilgilerimizin içinde yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alexandrov, V.A. : Blastomogenic effects of dimethylnitrosamine on pregnant rats and their offsprings. *Nature*, 218 : 280, 1968
2. Arison, R.N. ve Feudale, E.L. : Induction of renal tumors by streptozotocin in rats. *Nature*, 214 : 1254, 1967
3. Bennington, J.L. ve Beckwith, J.B.: Tumors of the Renal Pelvis and Ureter. A.F.I.P. Second series, fascicle 12, pp, 25 - 29, 1975. W.D.
4. Bielchowsky, F.: Tumours of the thyroid produced by 2-acetyl-amino-fluorene and allyl-thiourea. *Brit. J. Exp. Pathol.* 25: 90, 1944
5. Bloom, H.J.G., Dukes, C.E. ve Mitchley, B.C.V.: Hormon-dependent tumours

- of the kidney. I. The oestrogen-induced renal tumour of the syrian hamster. Hormone treatment and possible relationship to carcinoma of the kidney in man. *Brit. J. Cancer*, 17: 611, 1963
6. Boyland, F., Dukes, C.E., Grover, P.L. ve Mitchley, B.C.V.: The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Brit. J. Cancer*, 16: 283, 1962
 7. Bracken, E.C., Beaver, D.L. ve Randall, C.C.: Histochemical studies of viral and lead-induced intranuclear bodies. *J. Pathol. Bacteriol.* 75: 253, 1958
 8. Bulay, O. Clayson, D. ve Shubik, P.: Carcinogenic effects of niridazole in rats. *Cancer Letters*, 4: 305, 1978
 9. Druckrey, H., Schagen, B. and Ivankovic, S.: Erzeugung neurogener Malignome durch einmalige Gabe von «Athylnitrosaharstoff» (ANH) an neugeborene und junge BDIX-Ratten. *Z. Krebsforsch.* 74: 141, 1970
 10. Druckrey, H., Steinhoff, D., Preussman, R. and Ivankovic, S.: Krebsenzugung durch einmalige Dosis von Methylnitrosaharnstoff und verschiedenen Dialkylnitrosoaminen. *Naturwissenschaften*, 50: 735, 1963
 11. Druckrey, H., Steinhoff, D., Preussmann, R. and Ivankovic, S.: Erzeugung von Krebs durch eine einmalige Dosis von Methylnitrosaharnstoff und verschiedenen Dialkylnitrosamine an Ratten. *Z. Krebsforsch.* 66: 1, 1964
 12. Eddy, B.E., Stewart, S.E., Stanton, M.F. ve Marcotte, J.M.: Induction of tumors in rats by tissue culture preparations of SE polyoma virus. *J. Nat. Cancer Inst.* 22: 161, 1959
 13. Ertürk, E., Cohen, S.M. ve Bryan, G.T.: Induction, histogenesis and isotransplantability of renal tumors induced by formic acid 2-(4-(5-nitro-2-furyl) hydrazide in rats. *Cancer Res.* 30: 2098, 1970
 14. Hadjiolov, D.: Induction of nephroblastomas in the rat with dimethylnitrosamine. *Krebsforsch.* 71: 59, 1968
 15. Hamilton, J.M., Flaks, A. ve Saluja, P.G.: Inhibitory effect of 2-Br-a-ergo-cryptine-methanesulfonate on renal carcinogenesis in the male hamster. *J. Nat. Cancer Inst.* 52: 1929, 1974
 16. Hard, G.G. ve Butler, W.A.: Cellular analysis of renal neoplasia. Induction of renal tumors in dietary-conditioned rats by dimethylnitrosamine with a reappraisal of morphological characteristics. *Cancer Res.* 30: 2796, 1970
 17. ————— : Cellular analysis of renal neoplasia. Light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney. *Cancer Res.* 30: 2806, 1970
 18. ————— : Ultrastructural study of the development of interstitial lesions leading to mesenchymal neoplasia induced in the rat. *Cancer Res.* 31: 337, 1971
 19. ————— : Ultrastructural analysis of renal mesenchymal tumor induced in the rat by dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 31: 348, 1971
 20. ————— : Ultrastructural aspects of renal adenocarcinoma induced in the rat by dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 31: 366, 1971

21. Horning, E.S.: Observations on hormone-dependent renal tumours in the golden hamster. *Brit. J. Cancer*, 10: 678, 1956
22. Horning, E.S. ve Whittick, J.V.: The histogenesis of stil-boestrol-induced renal tumors in the male hamster. *Brit. J. Cancer*, 8: 451, 1954
23. Huggins, C.B. ve Grand, L.: Neoplasms evoked in male Sprague-Dawley rats by pulse doses of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene, *Cancer Res.* 26: 2255, 1966
24. Huggins, C. ve Fukunushi, R.: Mammary and peritoneal tumors induced by intraperitoneal administration of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene in newborn and adult rats. *Cancer Res.* 23: 785, 1963
25. Jasmin, G. ve Cha, J.W.: Renal adenomas induced in rats by dimethylnitrosamine. An electron microscopic study. *Arch. Pathol.* 87: 267, 1969
26. Jasmin, G. ve Riopelle, J.L.: Facteurs influant sur la production de tumeurs rénales chez le rat par la diéthylnitrosamine. *Rev. Can. Biol.* 23: 129, 1964
27. Kirkman, H.: Estrogen-induced tumors of the kidney in the syrian hamsters. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 1: 1, 1959
28. Kirkman, H. ve Bacon, R.L.: Estrogen-induced tumors of the kidney. I. Incidence of renal tumors in intact and gonadectomized male golden hamsters treated with diethylstilbesterol. *J. Nat. Cancer Inst.* 13: 745, 1952
29. ————— : Estrogen-induced tumors of the kidney. II. Effect of dose, administration, type of estrogen and age on the induction of renal tumors in intact male golden hamsters. *J. Nat. Cancer Inst.* 13: 757, 1952
30. Landing, B.H. ve Nakai, H.: Histochemical properties of renal lead-inclusions and their demontsraton in urinary sediment. *Amer. J. Clin. Pathol.* 31: 499, 1959
31. Laqueur, G.L. ve Matsumato, H.: Neoplasms in female Fisher rats following intraperitoneal injection of methyl-azoxymethanol. *J. Nat. Cancer Inst.* 37: 217, 1966
32. Laqueur, G.L., Mickelson, O., Whiting, M.G. ve Kurland, L.T. Carcinogenic properties of nuts from cycas circinalis L. indigenous to Guam. *J. Nat. Cancer Inst.* 31: 919, 1963
33. Leaver, D.D., Swann, P.F. ve Magee, P.N.: The induction of tumorous in the rat by a single oral dose of n-nitrosomethylurea. *Brit. J. Cancer*, 23: 177, 1969
34. Lucké, B. Neoplastic disease of the kidney of the frog, *Rana pipiens*. *Amer. J. Cancer*, 20: 352, 1934
35. ————— : Carcinoma in the leopard frog: Its probable causation by a virus. *J. Exp. Med.* 68: 457, 1938
36. Magee, P.N. ve Barnes, J. M.: Induction of kidney tumors in the rat with dimethylnitrosamine. *J. Pathol. Bacteriol.* 84: 18, 1962
37. Matthews, V.S., Kirkman, H. ve Bacon, R.L.: Kidney damage in the golden

- hamster following chronic administration of diethylstilbestrol and sesame oil. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 66: 195, 1947
38. Mohr, U. ve Hilfrich, J.: Effect of a single dose n-dimethylnitrosamine on the rat kidney. *J. Nat. Cancer Inst.* 49: 1729, 1972
 39. Morris, J.E., Price, J.M., Lalich, J.J. ve Stein, R.J.: The carcinogenic activity of some 5-nitrofurán derivatives in the rat. *Cancer Res.* 29: 2145, 1969
 40. Murphy, G.P., Mirand, E.A. Jonhston, G.S., Schmidt, J.D. ve Scott, W.W.: Renal tumors induced by a single dose of dimethylnitrosamine : morphologic, functional, enzymatic and hormonal characterization. *Invest. Urol.* 4: 39, 1966
 41. Rabson, A.S., Malmgren, R.A. ve Kirschtein, R.L.: Induction of neoplasia in vitro in hamster kidney tissue by adenovirus 7-SV40 «Hybrid» strain (LLE46). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121: 486, 1969
 42. Rafferty, K.A. Jr. : Age and environmental temperature as factors influencing development of kidney tumors in uninoculated frogs. *J. Nat. Cancer Inst.* 29: 253, 1962
 43. ————— : Spontaneous kidney tumors in the frog: rate of occurrence in isolated adults. *Science*, 141: 720, 1963
 44. ————— : In «Oncogenesis and Herpes Viruses». (P.M. Biggs, G. de Thé ve L.N. Payne, eds.). pp. 159 - 170. IARC Sci. Publ. Na2, Int. Agency Res. Cancer, Lyon, 1972
 45. Rakieten, N., Gordon, B.S., Conney, D.A., Davis, R.D. ve Schein, P.S.: Renal tumorigenic action of streptozotocin (NSC - 85998) in rats. *Cancer Chemother. Ref.* 52: 563, 1968
 46. Riopelle, J.L. ve Jasmin, G.: Discussion sur la nature des tumeurs rénales induite chez le rat par la dimethylnitrosamine. *Rev. Can. Biol.* 22: 365, 1963
 47. ————— : Nature, classification and nomenclature of kidney tumors induced in the rat by dimethylnitrosamine. *J. Nat. Cancer Inst.* 42: 643, 1969
 48. Salmon, W.D. ve Newberne, P.M.: Occurrence of hepatomas in rats fed diets containing peanut meal as major source of protein. *Cancer Res.* 23: 571, 1963
 49. Shakerin, M., Paloucek, J. Oyasu, R. ve Hass, G.M.: Carcinogenesis in rats due to dietary 2-AAF and lead subacetate. *Fed. Proc. Amer. Soc. Exp. Biol.* 24: 684, 1965
 50. Snell, C.: Renal disease of the rat. In: E. Cotchin and F.C.R. Roe (eds). *Pathology of laboratory rats and mice*, pp. 105 - 148 ve 241 - 302. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1967
 51. Stanton, M.F. ve Otsuka, H.: Morphology of the oncogenic response of hamsters to polyoma virus infection. *J. Nat. Cancer Inst.* 31: 365, 1963
 52. Sternberg, S.S., Philips, F.S. ve Cronin, A.O.: Renal tumors and other lesions in rats following a single intravenous injection of Daunomycin. *Cancer Res.* 32: 1029, 1972
 53. Steward, S.E.: Polyoma virus carcinogenesis. *Acta Unio Int. Contra Cancrum.* 19: 255, 1963

54. Taper, H.S.: Contribution à l'étude de l'histogénese des tumeurs rénales induites par la dimethylnitrosamine chez le rat. *Pathol. Eur.* 2: 394, 1967
55. Terracini, B. ve Magee, P.N.: Renal tumours in rats following injection of dimethylnitrosamine at birth. *Nature*, 202: 502, 1964
56. Toth, B. ve Toth, T.: Investigation on the tumor producing effect of isonicotinic acid hydrazid in ASW/SN mice and MRC rats. *Tumori*, 56:315, 1970
57. Vasquez-Lopez, E.: The reaction of the pituitary gland and related hypothalamic centres in the hamster to prolonged treatment with oestrogens. *J. Pathol. Bacteriol.* 56: 1, 1944
58. Wogan, G.N., Edwards, G.S. ve Newbern, P.M.: Structure-activity relationships in toxicity and carcinogenicity of aflatoxins and analogs. *Cancer Res.* 31: 1936, 1971
59. Wrba, H., Pielsticker, K. ve Mohr, U.: Die diaplazentarcarcinogene Wirkung von Diäthylnitrosamin bei Ratten. *Naturwissenschaften.* 54: 47, 1967
60. Wynder, E.L., Mabuchi, K. ve Whitmore, W.F.: Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney. *J. Nat. Cancer Inst.* 53: 1619, 1974
61. Zollinger, H.U.: Durch chronische Bleivergiftung erzeugte Nierenadenome und carcinome bei Ratten und ihre Beziehungen des menschen. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 323: 694, 1953