

Renal Hücreli (Berrak Hücreli Tip) Karsinomlarda Cox-2 Ekspresyonu ve Mikrodamar Yoğunluğu

Cox-2 Expression and Microvessel Density in Clear Cell Type Renal Cell Carcinoma

Hasan GÜÇER¹, Elife ŞAHAN², Ayşenur AKYILDIZ İĞDEM², Ü. Seza TETİKKURT², Nusret ERDOĞAN²

¹S.B. Kars Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, KARS, TÜRKİYE, ²Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Siklooksijenaz (COX)-2'nin aşırı ekspresyonu ve anjiogenez ile olan ilişkisi çeşitli karsinomlarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, renal hücreli karsinomlarda (berrak hücreli tip) COX-2 ekspresyonu ve mikrodamar yoğunluğunun birbirleri ve çeşitli klinikopatolojik parametreler ile olan ilişkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya radikal nefrektomi yapılmış 50 renal hücreli (berrak hücreli tip) karsinom olgusu dahil edildi. COX-2 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırıldı. Mikrodamar yoğunluğu bilgisayarlı görüntü analiz sistemi ile hesaplandı. COX-2 ekspresyonu, mikrodamar yoğunluğu ve klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Olguların %76'sında COX-2 ekspresyonu saptandı. COX-2 ekspresyonu ve mikrodamar yoğunluğu ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, Fuhrman nükleer derecesi ve evre arasında ilişki saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Renal hücreli karsinom (berrak hücreli tip) olgularımızın çoğunda COX-2 ekspresyonu izlense de COX-2 ekspresyonu, mikrodamar yoğunluğu ve çeşitli klinikopatolojik parametreler arasında ilişki gözlemlenmedi. Pek çoğu COX-2 ekspresyonu gösteren ve zengin vasküler yapıya sahip olan renal hücreli karsinomların tedavisinde bu özellikleri hedef alan terapötik ajanların keşfi için benzer çalışmalar faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Renal hücreli karsinom, COX-2, İmmünohistokimya, Mikrodamar yoğunluğu

ABSTRACT

Objective: Overexpression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and its association with angiogenesis have been shown in various carcinomas. In this study, we investigated COX-2 expression in clear cell type renal cell carcinoma and its association with microvessel density and various clinicopathologic parameters.

Material and Method: Fifty cases of clear cell type renal cell carcinoma that underwent radical nephrectomy were included in this study. The status of COX-2 expression was examined immunohistochemically. Microvessel density in the neoplasm was estimated using the computerized image-analyzer system. We evaluated the correlation between COX-2 expression, microvessel density and clinicopathologic findings.

Results: COX-2 expression was observed in 76% of the cases. There was no association between COX-2 expression and microvessel density, age, sex, tumor size, nuclear grade and stage (p>0.05).

Conclusion: Most clear cell type renal cell carcinomas expressed COX-2, but there was no relationship between COX-2 and various clinicopathologic parameters. Similar studies to explore therapeutic agents that target these specialities can be useful in the treatment of renal cell carcinomas which show COX-2 expression and high vascularity.

Key Words: Renal cell carcinoma, COX-2, Immunohistochemistry, Microvessel density

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK), böbrek korteksinden kaynaklanır. Tüm kanserlerin %2'sini ve böbrek malignitelerinin %80-85'ini oluşturur (1). Berrak hücreli RHK (BHRHK – konvansiyonel tip) berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan, ince vasküler ağa sahip

malign neoplazidir (2). BHRHK, malign renal tümörlerin en sık (%70-80) görülenidir ve proksimal renal tübüllerden geliştiği düşünülür (3).

COX, araşidonik asitten prostaglandin sentezini gerçekleştirir. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı izoenzimi bulunur (4-8). COX-1 birçok organ ve dokuda

Geliş Tarihi : 29.08.2008

Kabul Tarihi : 23.02.2009

Yazışma Adresi: Elife ŞAHAN

S.B. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İSTANBUL, TÜRKİYE

E-posta: elife.sahan@gmail.com

normal olarak eksprese edilir ve mukozal koruma, trombosit agregasyonu, renal kan akımı gibi fizyolojik fonksiyonları sürdürmede önemli rol oynar (9,10). COX-2 indüklenebilir formdur. Mitojenik uyarılar, büyüme faktörleri, sitokinler ve karsinojenler tarafından indüklenebilir (11).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) gastrointestinal kanser riskini azalttığını göstermiştir (12). NSAİ'lerin ana etkilerinin COX inhibisyonu olması nedeniyle COX enziminin karsinom gelişiminin başlangıcında ve/veya ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Anjiogenez, tümörün büyümesi ve metastaz yapması için gereklidir (14). Kantitatif histolojik çalışmalar, mikrodamar yoğunluğu (MDY) şeklinde değerlendirilen intratümöral neovaskülarizasyonun, tümör davranışı ve prognozunda önemli belirleyici olduğunu göstermiştir (15). CD34, anjiogenezin değerlendirilmesinde kullanılan immünohistokimyasal belirleyicilerden biridir (16).

Birçok malignitede COX-2 overekspresyonu gösterilmiştir (17-23). COX-2, hücre proliferasyonunu, apoptoza direnci, anjiogenezi ve immünsupresyonu artırarak tümör oluşumuna katkıda bulunur (24). Çeşitli karsinomlarda COX-2 ve MDY arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Ancak RHK'da COX-2 ekspresyonu ve anjiogenez arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (6,7).

Bu çalışmada, BHRHK'da COX-2 ekspresyonu ve mikrodamar yoğunluğunun (MDY) birbirleriyle ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırdık.

GEREÇ

S.B. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde Kasım 1997 – Haziran 2005 yılları arasında gerçekleştirilen radikal nefrektomiler ile tanı almış toplam 50 adet berrak hücreli renal hücreli karsinom olgularının tümü arşiv kayıtları incelenerek belirlendi. Olguların Hematoksilin-Eozin (H&E) boyalı preparatları arşivden çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Tümörlerde evre 2002 TNM sınıflandırması ve evre gruplaması sistemi, nükleer derece ise Fuhrman ve ark.'nın kriterlerine göre belirlendi (26,27). İmmünohistokimyasal boyamalar için tümörü temsil eden parafin bloklar seçildi. Heterojen nükleer özellikler sergileyen olgularda derecesi yüksek alanlar çalışmaya alındı. Lenf nodu metastazı yapmış 3 olgu ve bir tanesi ince barsağa diğeri kalın barsağa metastaz yapan 2 olgunun metastazlarını gösteren birer blokları da çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait takip bilgileri arşivdeki dosyaları incelenerek ve kendilerine ulaşılarak elde edildi.

YÖNTEM

İMMÜNOHİSTOKİMYA

Seçilen parafin bloklardan elde edilen 5 µm'lik kesitler poly-L-Lysin'li lamlara alındı. Kesitler bir gece 56 C°'lik ısıda etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işleminden sonra derecesi azalan alkollerden (20 dakika) geçirilen kesitler distile suyla yıkandı. Antijen retrieval amacıyla kesit yüzeyini örtecek şekilde pH: 6 sitrat tampon solusyonu içine yerleştirildi. 3 kez 5'er dakikalık sürelerle mikrodalga fırında şoklandı. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra distile suyla, takiben "Phosphate Buffered Saline" (PBS) ile yıkandı. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için kesitler üzerine %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 20 dakika beklendi. PBS ile yıkandıktan sonra 10 dakika blokaj işlemi (Ultra V Block Nonspecific Blocking Reagent, Lab Vision Corporation, Westinghouse, CA, USA Kat. No: TA-060-UB) uygulandı ve distile su ile yıkandı. 4 ayrı PBS banyosundan sonra COX-2 (Epitop; (C-terminus) spesifik "Rabbit Antibody", NeoMarkers, Fremont CA, USA. Cat.# RB-9072-R7 30 dakika, Oda sıcaklığı, 1:200) ve CD34 (QEnd/10, Mouse Monoklonal Antibody, IgG1 NeoMarkers, Fremont CA, USA. Cat.# MS-363-R7 30 dakika, oda sıcaklığı) antikoruna uygulandı. Tekrar PBS banyosunda yıkanan kesitlere sekonder antikorlar "Biotinylated Goat Anti-Rabbit, Anti-Mouse IgG" (Lab. Vision Cor., Ca, USA, Cat. No: TP-125-BN) uygulandı ve 25 dakika ara ile streptavidin peroksidaz damlatıldı. PBS ile yıkanan kesitlere AEC kromojen uygulandı. 15 dakika bekleme sonrası, distile suyla yıkama ve Hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. Gliserinli jel ile kapatılan lamalar değerlendirmeye alındı. COX-2 için pozitif kontrol olarak kolon adenokarsinomu, CD34 için ise çevre vasküler yapılar kullanıldı.

COX-2 EKSPRESYONU

Sitoplazmik ve/veya membranöz COX-2 boyanma şiddeti; 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (kuvvetli) olarak skorlandı. Boyanma yaygınlığı toplam karsinomlu alan ile pozitif boyanan alan oranlanarak; 0 (%0), 1 (%1-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75) ve 4 (%76-100) şeklinde skorlandı. COX-2 için son immünohistokimyasal boyanma skoru (0-7), boyanmanın şiddeti ve yaygınlığı birleştirilerek elde edildi. Son boyanma skoru 2'den büyük olanlar pozitif olarak kabul edildi (9).

CD34 MİKRODAMAR YOĞUNLUĞU

CD34 ile boyalı kesitlerin değerlendirilmesi 50x ve 100x büyütme ile yapıldı ve bu büyütme altında en yoğun damarlanma gösteren 3 alan seçildi. Nekrotik alanlar ve tümör içerisinde düşük hücrelilik gösteren alanlarda

sayım yapılmadı. Sayım işlemi SAMBA 4000 Görüntü Analiz Sistemi ile yapıldı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada, istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma), ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanılmıştır. Sonuçlar $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların 34'ü erkek (%68), 16'sı kadındı (%32). Yaş dağılımı 23 ile 84 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 59.48 ± 13.63 olarak hesaplandı.

En büyük tümör çapı 23 cm., en küçük tümör çapı 1 cm. olup ortalaması 8.14 ± 4.66 olarak bulundu. Tümör çapı ≤ 4 cm. olan olgu sayısı 11 (%22), $>4 - \leq 7$ cm arası olan olgu sayısı 17 (%34), >7 cm. olan olgu sayısı 22 (%44) idi.

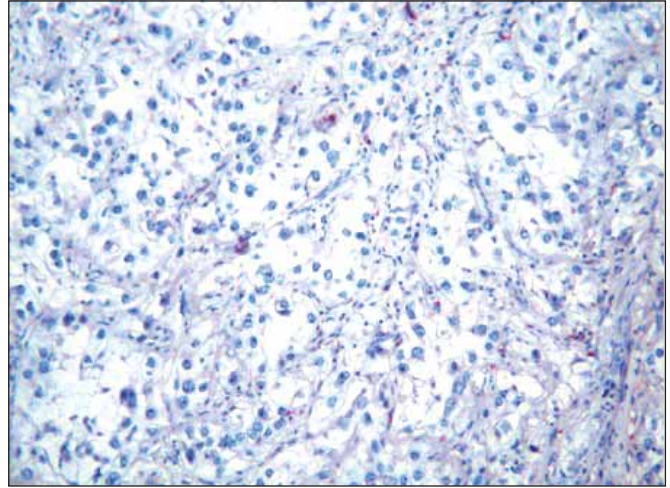
Olguların 4'ü (%8) nükleer derece 1, 19'u (%38) nükleer derece 2, 18'i (%36) nükleer derece 3, 9'u (%18) nükleer derece 4 olarak değerlendirildi.

TNM'ye göre olguların 24'ü (%48) pT1, 14'ü (%28) pT2, 10'u (%20) pT3, 2'si (%4) pT4' tü. Evre gruplarına göre olguların 24'ü (%48) evre I, 14'ü (%28) evre II, 9'u (%18) evre III, 3'ü (%6) evre IV'tü. İki olguda (%4) uzak organ metastazı (kalın ve ince barsak) mevcuttu. Üç olguda (%6) lenf nodu metastazı görüldü. pT3a olan bir olguda birden fazla reyonel lenf nodu metastazı izlendi. Uzak organ metastazlı olgularda bilinen lenf nodu metastazı yoktu.

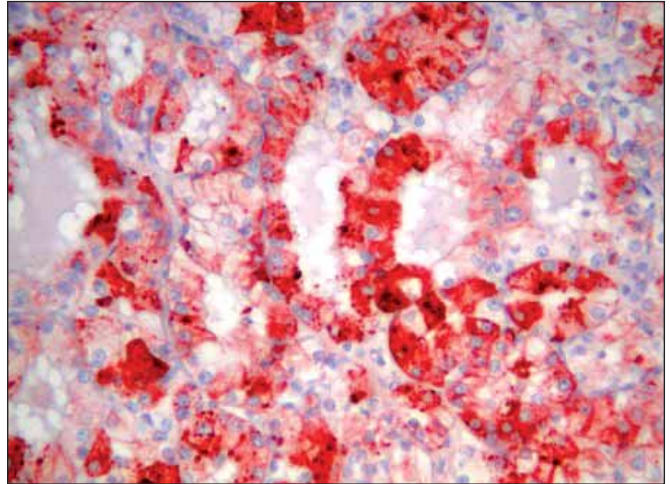
Olguların 7'sinde (%14) Gerota fasyayı aşmayan perirenal yağlı doku infiltrasyonu (pT3a) mevcuttu. Olguların hiçbirinde renal pelvis invazyonu yoktu. Üç olguda (%6) makroskopik olarak renal ven invazyonu (pT3b) görüldü. 23 olguda nefrektomi piyesi ile birlikte sürrenal bez mevcuttu. Bu olguların 3 tanesinde sürrenal bez invazyonu/metastazı görüldü. Lenfovasküler invazyon olguların 9'unda (%18) mevcuttu. Ulaşabildiğimiz 25 hastanın (%50) 21'i (%42) hayatta, 4'ü ise (%8) renal hücreli karsinom nedeni ile eksitus olmuştu. Hastaların minimum takip süresi 1 ay, maksimum takip süresi 84 ay, ortalama takip süresi 30.68 ± 27.85 'di.

MDY dağılımı 16-606 arasında idi. Ortalama MDY 237.94 ± 169.01 olarak hesaplandı.

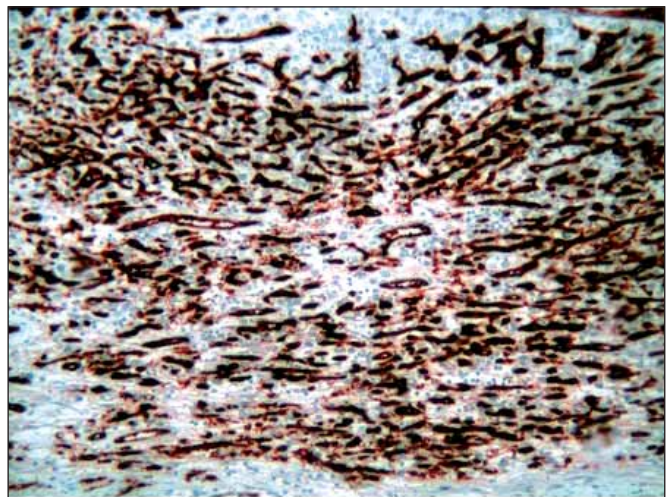
COX-2, berrak hücreli RHK olgularının 38'inde (%76) pozitif olarak boyandı. COX-2 tümör hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz boyanma paterni gösterdi (Şekil 1-5). Olguların tümünde nontümöral böbrek dokusunda,



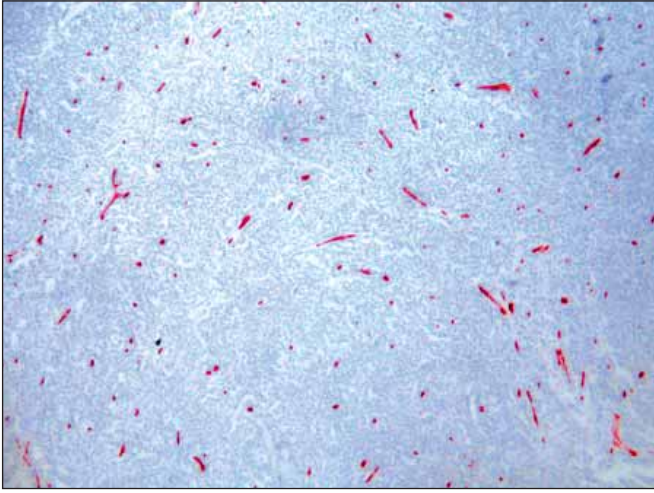
Şekil 1: Tümörde Siklooksijenaz-2 ile negatif boyanma (anti-COX-2, x100).



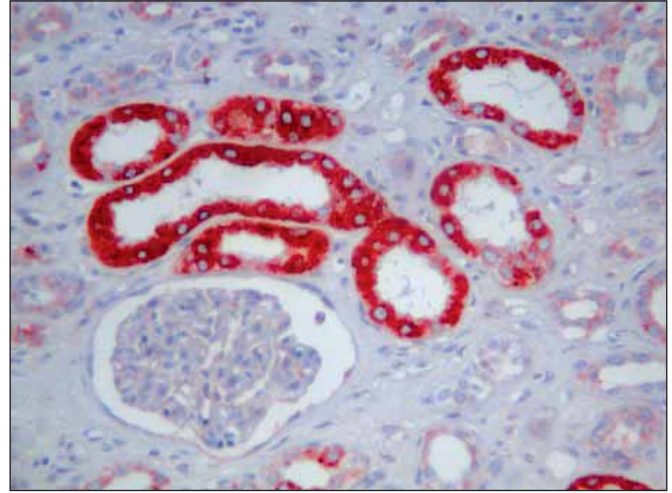
Şekil 2: Siklooksijenaz-2 ile belirgin (3) derecede sitoplazmik ve membranöz boyanma (anti COX-2, x200).



Şekil 3: Yüksek mikrodamar yoğunluğu gösteren olgu (anti CD34, x100).



Şekil 4: Düşük mikrodamar yoğunluğu gösteren olgu (anti CD34, x40).



Şekil 5: Non-tümöral böbrek dokusunda tubüllerde izlenen kuvvetli Siklooksijenaz-2 ekspresyonu (anti COX-2, x200).

distal ve proksimal tübüllerde, değişen şiddetlerde COX-2 ile boyanma gözlemlendi. Boyanma şiddeti proksimal tübüllerde daha fazlaydı. Glomerüllerde boyanma izlenmedi. Ayrıca histiositler, mononükleer iltihabi hücreler, fibroblastlar ve vasküler endotel hücrelerinde COX-2 ile immünreaktivite görüldü. Sarkomatöz diferansiyasyon gösteren iki olgumuzda berrak hücreli komponentte COX-2 ekspresyonu izlenirken sarkomatöz alanlarda COX-2 ekspresyonu yoktu. COX-2 şiddet ve yaygınlık skorunun olgu sayısına göre dağılımı Tablo I' de gösterilmiştir.

COX2 (-) ve COX2 (+) grupların yaş ortalamaları ($p=0,844$) ve MDY ortalamaları ($p=0,616$) arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.

Tüm parametreler ile COX-2 şiddet, COX-2 yaygınlık, COX-2 toplam skor ortalamaları ve MDY ortalamaları arasında ilişki görülmemiştir (Tablo II).

İki olgunun primer tümör ve metastazlarına ait örneklerde

COX-2 ekspresyonu izlenmedi. Diğer iki olgunun primer tümörlerinde COX-2 pozitifken, metastazlarına ait örneklerde COX-2 negatifti. Bir olguda ise, hem primer tümör hem de metastaza ait örneklerde COX-2 ekspresyonu pozitifdi. MDY, iki olguda primer tümörde, diğer üç olguda metastaza ait örneklerde daha yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom (RHK) böbreğin en sık görülen malign tümörüdür. 5 yıllık sağkalım oranı %30-60'tır (14). RHK'lu hastalarda prognozun en önemli belirleyicileri evre ve nükleer derece olarak kabul edilmektedir (14). Bununla birlikte pekçok hastada evre ve nükleer derece hastalığın seyrinin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Aynı nükleer derece ve evredeki hastalar farklı prognoza sahip olabilmektedirler. Bu nedenle tümörün davranışının belirlenmesi amacıyla ek faktörlere ihtiyaç vardır (14).

Tablo I: Olguların COX-2 yaygınlık skoru ve boyanma şiddetine göre dağılımı

		COX-2 Yaygınlık					Toplam (n)
		0 (%0)	1 (%1-25)	2 (%26-50)	3 (%51-75)	4 (%76-100)	
COX-2 Boyanma şiddeti	0 (negatif)	5	0	0	0	0	5
	1 (zayıf)	0	7	1	1	0	9
	2 (orta)	0	4	3	4	1	12
	3 (kuvvetli)	0	5	5	6	8	24
Toplam (n)		5	16	9	11	9	50

n: Olgu sayısı

Karsinogenez, protoonkogen ve tümör süpresör genlerin komplike değişikliklerini içeren çok basamaklı bir süreçtir (28). Poliansatüre yağ asitleri ve karsinogenez arasındaki ilişkiyi araştıran moleküler çalışmalar kanser önleyici tedaviler için yeni moleküler hedefler ortaya çıkarmışlardır. Poliansatüre yağ asitlerinin hayvan modellerinde tümör oluşumuna katkıda buldukları ispatlanmıştır. Siklooksijenazlar (COX) ve lipooksijenazlar poliansatüre yağ asitlerini metabolize eden ve karsinogenezi etkileyen önemli bir enzim sınıfıdır (13).

Düzenli olarak aspirin ya da NSAİ kullanan insanlarda kolorektal kanser gibi bazı kanser tiplerinin sıklığında azalma gösterilmiştir (12,24). Bu etkinin COX'ın aracılık ettiği prostaglandin biyosentezinin baskılanması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (28). NSAİ'ler, ailesel adenomatöz polipozis'li hastalarda premalign kolorektal poliplerde gerilemeye ve bazı kemirgen deneylerinde karsinogenezde inhibisyona neden olurlar (29). Bu tipte bilgiler, kanserli dokularda COX ekspresyonu araştırılmasına neden olmuştur.

Son yıllarda COX-2 ekspresyonunun meme, tiroid, prostat, pankreas, baş-boyun, özefagus, mide, mesane, kolon gibi organların kanserlerinde arttığı gösterilmiştir (17-20, 22-

24, 30-33). COX-2 aşırı ekspresyonu çeşitli kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir (32, 34).

COX-2 ekspresyonu ve insan RHK'ları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan çalışmalar az sayıdadır ve RHK ile COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişki açık değildir. Cho ve ark.'nın çalışmasında COX-2 ekspresyonu, pT, nükleer derece ve metastaz ile ilişkisizdir ve COX-2 ekspresyonu BHRHK'da prognostik bir faktör değildir (5). Yoshimura ve ark., ise çalışmalarında toplam ekspresyon skorunu, nükleer derecesi 1 olan tümörlerde nükleer derecesi 3 olan tümörlerden, erken evre pT1 tümörlerde ise diğerlerinden daha yüksek buldular (13). Miyata ve ark., yaptıkları çalışmada COX-2 ekspresyonunu tümör çapı, metastaz, nükleer derece, artmış hücre proliferasyonu ve pozitif MMP-2 ekspresyonu ile ilişkili olarak buldular (6). Mungan ve ark., çalışmalarında COX-2 ekspresyonunu, tümör evresi, çapı, nükleer derece ve inflamasyon varlığı ile ilişkili buldular. COX-2 ekspresyonunun invazyon, metastaz ya da sağkalım ile ilişkisi yoktu. RHK ve peritümöral inflame alanlardaki COX-2 immünreaktivitesi normal böbrek dokusundan daha fazla bulundu (35). Ayrıca Mungan ve ark., çalışmalarında COX-2 ekspresyonunun renal intraepitelyal neoplazi (RIN) ve RHK'lu dokularda, normal

Tablo II: Primer tümörde COX-2 şiddet, yaygınlık, toplam skor ortalamaları, mikrodamar yoğunluğu ile prognostik parametrelerin karşılaştırılması

		N	COX-2 Şiddet skoru ortalaması	P	COX-2 Yaygınlık skoru ortalaması	P	COX-2 Toplam skor	P	MDY	P
Tümör çapı (cm)	≤4	11	2,18±0,98	0,937	2,18±1,16	0,876	4,36±1,96	0,888	325,18±208,12	0,129
	>4 - ≤7	17	2,12±1,11		2,12±1,32		4,24±2,28		231±148,63	
	>7	22	2,05±1,04		1,95±1,40		4±2,16		199,68±153,71	
pT	1+2	38	2,13±0,99	0,705	2,16±1,26	0,349	4,29±2,04	0,448	250,05±164,72	0,373
	3+4	12	2±1,21		1,75±1,42		3,75±2,42		199,58±184,03	
Nükleer derece	1+2	23	2,25±0,96	0,98	2,75±1,5	0,575	5±2,45	0,732	288,75±155,64	0,87
	3+4	27	2,26±0,93		2,37±1,16		4,63±1,83		275,37±145,54	
Lenf nodu metastazı durumu	(-)	47	2,14±0,99	0,189	2,12±1,29	0,147	4,27±2,09	0,125	236,55±163,06	0,821
	(+)	3	1,33±1,52		1±1		2,33±2,08		259,66±295,75	
Uzak organ metastazı durumu	(-)	48	2,13±1	0,408	2,1±1,29	0,243	4,23±2,08	0,263	233,06±170,24	0,322
	(+)	2	1,5±2,12		1±1,41		2,5±3,54		355±94,75	
Evre grupları	I+II	38	2,13±0,99	0,705	2,16±1,26	0,349	4,29±2,04	0,448	250,05±164,72	0,373
	III+IV	12	2±1,21		1,75±1,42		3,75±2,42		199,58±184,03	
Lenfovasküler invazyon varlığı	LV (-)	41	2,05±1,07	0,461	2,17±1,34	0,202	4,22±2,23	0,677	243,78±176,62	0,607
	LV (+)	9	2,33±0,87		1,56±1,01		3,89±1,62		211,33±134,18	
Klinik durum	HBÖ	4	2,25±0,5	0,759	1,25±0,5	0,105	3,5±0,58	0,205	209±173,35	0,676
	Yaşıyor	21	2,38±0,8		2,19±1,08		4,57±1,6		244,95±153,13	

N: Olgu sayısı, MDY: Mikrodamar yoğunluğu, HBÖ: Hastalığa bağlı ölüm.

ve pyelonefritik böbrek dokularından daha fazla olduğunu göstererek RIN gelişiminde ve RHK'a progresyonunda COX-2'nin etkisi olduğunu ileri sürdüler (35). Çalışmamızda 50 BHRHK olgusundan 36'sında (%72) orta ve kuvvetli COX-2 ekspresyonu izlendi. COX-2 toplam ekspresyon skoru, şiddet skoru, boyanma yaygınlığı ile tüm klinikopatolojik parametreler arasında ilişki yoktu.

Cho ve ark.nın çalışması hariç tüm çalışmalar karma histolojik gruplarla yapılmıştır. Literatürde yer alan bulgularla olan uyumsuzluğumuz çalışmamızın homojen bir grupta yapılması, COX-2 ekspresyonunu değerlendirilirken kullanılan yöntemler arasındaki çeşitlilikler nedeni ile olabilir. Cho ve ark. çalışmasında COX-2 ekspresyonu sadece tümör çapı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda zıt olarak böyle bir bulgu saptamadık. Bu sonucun iki çalışma arasındaki olgu sayısı ve çap dağılımındaki farklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Malign tümör gelişimi ve metastazı yeni kan damarı gelişimine gereksinim duyar. Bu yüzden angiogenezis malign tümörlerin yayılımı ve gelişiminde kritik rol oynar (16,36,37). Angiogenезin yoğunluğu birçok solid tümör için önemli bir prognostik faktördür ve MDY, evre ve sağkalım ile ilişkilidir (38,39). RHK, bol neovaskülarizasyonla karakterizedir ve sıklıkla renal anjiyografi sırasında saptanır (40). Mikrodamar yoğunluğu ve sağkalım arasında ilişki olduğunu ortaya koyan ya da bunun aksini iddia eden çalışmalar nedeniyle, RHK'da hasta prognozunun tahmininde mikrodamar yoğunluğunun değeri tartışmalıdır (39). Kırkcalı ve ark., yaptıkları çalışmada RHK'da angiogenezi steroloji metodu ile değerlendirmişler ancak vasküler yüzey dansitesi ile mikrodamar sayısı ve sağkalım, evre ve nükleer derece arasında ilişki bulamamışlardır. Uyumsuz sonuçlarını farklı yöntem kullanımına ya da RHK'un diğer solid tümörlerden farklı mikrodamar yapısına sahip olmasına veya her iki faktöre birden bağlamışlardır (14).

COX-2 ile ilişkili kolorektal tümör gelişimi için çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlardan birine göre angiogenезin indüksiyonu, PGE2 üretimine bağlıdır (31). COX-2 ve tümör angiogenezi arasındaki bu ilişki, damarlanması zengin bir tümör olan RHK'da da araştırılmıştır. Miyata ve ark., yaptıkları çalışmada RHK'da COX-2 ekspresyonunun neovaskülarizasyonun düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu, MDY'nun büyük tümör çapı ve metastaz için bağımsız bir belirleyici olduğunu gösterdiler (6). Ancak Hemmerlein ve ark., COX-2 ekspresyonu ve MDY arasında ilişki bulamadılar (7). Çalışmamızda COX-2 pozitifliği ile MDY arasında ilişki saptamadık. Ayrıca MDY ile evre, nükleer derece, tümör çapı ve metastaz arasında ilişki yoktu. Bu sonuç, Kırkcalı ve ark.'nın bulgularını destekler niteliktedir.

RHK için tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormonal tedavi, immünoterapi ve bunların kombinasyonudur. Cerrahi rezeksiyon, lokalize RHK tedavisi için bilinen en etkili tedavidir (1). Radyoterapi ve kemoterapiye yanıt azdır (41). Sistemik tedavi seçenekleri sınırlıdır ve standart olarak kabul görmüş hormonal tedavi ya da kemoterapi rejimi yoktur. İlerlemiş hastalığa sahip birçok hastaya sadece palyatif tedavi uygulanır. İnterferon, interlökin-2, "bacillus Calmette-Guerin" (BCG) aşısı gibi immünmodülatör ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (1). RHK'da COX-2'nin ve VEGF gibi angiogenез proteinlerinin aşırı ekspresyonu kanıtlandıktan sonra COX-2 ve anjiyogenез inhibitörlerinin mevcut tedavi yöntemlerine kombine edildiklerinde tedavi başarısının arttığını ileri süren araştırmalar vardır (41,42). Tümör tedavisinde etkin ajanların tespiti için, bu ve benzeri çalışmaların faydalı olacağı ve devam etmesi gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Sachdeva K, Makhoul I, Javeed M, Curti B:** Renal Cell Carcinoma. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic2002.htm>
- 2- **Grignon DJ, Eble JN, Bonsib SM, Moch H:** Clear Cell Renal Cell Carcinoma. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the urinary system and male genital organs IARC Press 2004, 23-25
- 3- **Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA:** Pathobiology, prognosis and targeted therapy for renal cell carcinoma: Exploiting the hypoxia-induced pathway. Clin Cancer Res 2003, 9:4641-4652
- 4- **Okamoto T, Hara A, Hino O:** Down-regulation of cyclooxygenase-2 expression but up-regulation of cyclooxygenase-1 in renal carcinomas of the Eker (TSC2 gene mutant) rat model. Cancer Sci 2003, 94:22-25
- 5- **Cho DS, Joo HJ, Oh DK, Kang JH, Kim YS, Lee KB, Kim SJ:** Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. Yonsei Med J 2005, 46:133-140
- 6- **Miyata Y, Koga S, Kanda M, Nishikido M, Hayashi T, Kanetake H:** Expression of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma: Correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2 and survival. Clin Cancer Res 2003, 9:1741-1749
- 7- **Hemmerlein B, Galuschka L, Putzer N, Zischkau S, Heuser M:** Comparative analysis of COX-2, vascular endothelial growth factor and microvessel density in human renal cell carcinomas. Histopathology 2004, 45:603-611
- 8- **Gonzalez MG, Abdulkader İ, Boquete AV, Neo XM, Forteza J, Teijeiro JC:** Cyclooxygenase-2 in normal, hyperplastic and neoplastic follicular cells of the human thyroid gland. Virchows Arch 2005, 447:12-17
- 9- **Tuna B, Yorukoglu K, Gurel D, Mungan U, Kırkcalı Z:** Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma. Urology 2004, 64:1116-1120

- 10- **Khan KNM, Stanfield KM, Trajkovic D, Knapp DW:** Expression of cyclooxygenase-2 in canine renal cell carcinoma. *Vet Pathol* 2001, 38:116-119
- 11- **Chen Q, Shinohara N, Abe T, Harabayashi T, Nonomura K:** Impact of cyclooxygenase-2 gene expression in human renal cell carcinoma cell line. *J Urol* 2004, 172:2153-2157
- 12- **Morgan G:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the chemoprevention of colorectal and nonaspirin oesophageal cancers. *Gut* 1996, 38:646-648
- 13- **Yoshimura R, Matsuyama M, Kawahito Y, Tsuchida K, Kuratsukuri K, Takemoto Y, Mitsuhashi M, Sano H, Nakatani T:** Study of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma. *Int J Mol Med* 2004, 13:229-233
- 14- **Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E, Kazimoglu H, Mungan U:** Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2001, 8:697-703
- 15- **Elpek GÖ, Gelen T, Aksoy NH, Karpuzoğlu T, Keleş N:** Microvessel count proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 indices in gastric adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2000, 6:59-64
- 16- **Tenderenda M, Rutkowski P, Kupnicka DJ, Kubiak R:** Expression of CD34 in gastric cancer and its correlation with histology, stage, proliferation activity, p53 expression and apoptotic index. *Pathol Oncol Res* 2001, 7:129-134
- 17- **Kömhoff M, Guan Y, Shappell HW, Davis L, Jack G, Shyr Y, Koch MO, Shappell SB, Breyer MD:** Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinomas. *Am J Pathol* 2000, 157:29-35
- 18- **Sun WH, Yu Q, Shen H, Ou XL, Cao DZ, Yu T, Qian C, Zhu F, Sun YL, Fu XL, Su H:** Roles of Helicobacter pylori infection and cyclooxygenase-2 expression in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2004, 10:2809-2813
- 19- **Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, Edelstein D, Soslow RA, Koki AT, Woerner BM, Masferrer JL, Dannenberg AJ:** Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and the neck. *Cancer Res* 1999, 59:991-994
- 20- **Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA:** Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002, 62:1676-1681
- 21- **Mohammed SI, Knapp DW, Bostwick DG, Foster RS, Khan KN, Masferrer JL, Woerner BM, Snyder PW, Koki AT:** Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res* 1999, 59:5647-5650
- 22- **Shamma A, Yamamoto H, Doki Y, Okami J, Kondo M, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Matsuura N, Shiozaki H, Monden M:** Up-regulation of Cyclooxygenase-2 squamous carcinogenesis of the esophagus. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1229-1238
- 23- **Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TJ:** Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999, 59:987-990
- 24- **Hussain T, Gupta S, Mukhtar H:** Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003, 191:125-135
- 25- **Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H:** Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6:135-138
- 26- **Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. (Eds):** American Joint Committee on Cancer: Kidney, In *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed., New York, Springer, 2002, 323-328
- 27- **Fuhrmann SA, Lasky LC, Limas CL:** Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982, 6:655-663
- 28- **Chen Q, Shinohara N, Abe T, Watanabe T, Nonomura K, Koyanagi T:** Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2004, 108:825-832
- 29- **Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G, Matsuzawa I, Sato S, Ishizaki M, Imura N, Akimoto M, Hara S:** Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progression in human renal cell carcinoma. *Histopathology* 2004, 44:353-359
- 30- **Ristimaki A, Nieminen O, Saukkonen K, Hotakainen K, Nordling S, Haglund C:** Expression of cyclooxygenase-2 in human transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Pathol* 2001, 158:849-853
- 31- **Wendum D, Masliah J, Trugnan G, Flejou JF:** Cyclooxygenase-2 and its role in colorectal cancer development. *Virchows Arch* 2004, 445:327-333
- 32- **Chang SH, Liu CH, Conway R, Han DK, Nithipatikom K, Trifan OC, Lane TF, Hla T:** Role of prostaglandin E₂-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 2004, 101:591-596
- 33- **Nithipatikom K, Isbell Ma, Lindholm PE, Balla AK, Kaul S, Campell WB:** Requirement of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandins for human prostate cancer cell invasion. *Clin Exp Metastasis* 2002, 19:593-601
- 34- **Siironen P, Ristimaki A, Nordling S, Louhimo J, Haapiainen R, Haglund C:** Expression of COX-2 is increased with age in papillary thyroid cancer. *Histopathology* 2004, 44:490-497
- 35- **Mungan MU, Gurel D, Canda AE, Tuna B, Yorukoglu K, Kirkali Z:** Expression of COX-2 in normal and pyelonephritic kidney, renal intraepithelial neoplasia, and renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006, 50:92-97
- 36- **Lu H, Lin C, Zheng Z, Li S, Guo S, Zhang X, Fu M, Liang X, Wu M:** Angiogenesis inhibitor Z24 induces endothelial cell apoptosis and suppresses tumor growth and metastasis. *J Pharmacol Sci* 2005, 97:533-540
- 37- **Zheng S, Han MY, Xiao ZX, Peng JP, Dong Q:** Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003, 9:1227-1230
- 38- **Zhi YH, Liu RS, Song MM, Tian Y, Long J, Tu W, Guo RX:** Cyclooxygenase-2 promotes angiogenesis by increasing vascular endothelial growth factor and predicts prognosis in gallbladder carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005, 11:3724-3728
- 39- **Sabo E, Boltenko A, Sova Y, Stein A, Kleinhaus S, Resnick MB:** Microscopic analysis and significance of vascular architectural complexity in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001, 7:533-537
- 40- **Song KH, Song J, Jeong GB, Kim JM, Jung SH, Song J:** Vascular endothelial growth factor – its relation to neovascularization and their significance as prognostic factors in renal cell carcinoma. *Yonsei Med J* 2001, 42:539-546
- 41- **Matsuyama M, Yoshimura R.** Relationship between arachidonic acid pathway and human renal cell carcinoma. *Onco Targets and Therapy* 2008, 1:41-48
- 42- **Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL:** A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:427-434