



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TÜMÖRÜ İNFİLTRE
EDEN MAST HÜCRELERİNİN İMMÜNHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rabia KUM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Onur ERTUNÇ

ISPARTA- 2024

BEYAN

“Renal Hücreli Karsinomlarda Tümörü İnfiltrate Eden Mast Hücrelerinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi” adlı tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgilere ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar dizinine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Rabia KUM

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Onur ERTUNÇ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazım aşamasında bilgi ve deneyimiyle çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen mesleki gelişimimde büyük katkılarını gördüğüm rehberim olan değerli hocam tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Onur Ertunç'a teşekkür ederim. Bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana katkıda bulunan değerli hocalarım; Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kürşat BOZKURT'a, Prof. Dr. Nermin KARAHAN'a, Prof. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ'e, Prof. Dr. Şirin BAŞPINAR'a, Dr. Öğretim Üyesi Raşit AKDENİZ'e ve asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, değerli patoloji çalışanlarımıza, maddi ve manevi destekleri ile ve sonsuz sevgileri ile beni bugünlere getiren ve yetiştiren kıymetli annem İmren KUM'a, babam Mustafa KUM'a ve biricik kardeşim Aynur KUM'a teşekkür ederim.

Dr. Rabia KUM

Isparta, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
RESİMLER DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek Histolojisi.....	3
2.2. Böbrek Embriyolojisi	8
2.3. Böbrek Anatomisi.....	9
2.4. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması	12
2.5. Renal Hücreli Karsinom.....	12
2.5.1. Epidemiyoloji	13
2.5.2. Etyoloji	13
2.5.3. Genetik Yatkınlık.....	15
2.5.4. Prognostik Faktörler	16
2.5.5. Nükleer Derecelendirme	17
2.5.6. Evreleme	18
2.6 Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri	19
2.6.1. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom	20
2.6.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	24
2.6.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom.....	27
2.7. Mast Hücreleri	31
3. MATERYAL ve METOD	36
3.1. Olgu seçimi.....	36
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme.....	36
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	37
3.4. İstatistiksel Analiz	38
3.5. Etik Kurul Onayı	38

4. BULGULAR	39
4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular	39
4.2. Klinikopatolojik Parametrelerin Analizi	44
4.2.1. Patolojik T Evresi (pT) ile Klinikopatolojik Verilerin İlişkisi	44
4.2.2. Histolojik (Nükleer) Derece ile Klinikopatolojik Veriler İlişkisi	47
4.2.3. Klinik Evre ile Klinikopatolojik Verilerin İlişkisi	49
4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular	51
4.3.1. Konvansiyonel yöntem ile Mast Hücrelerinin Sayımı	51
4.3.2. Dijital Slaytlar Üzerinden Qupath Programı ile Mast Hücrelerinin Sayımı	55
4.4. Sağkalım Analizi	65
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	87
ÖZET	89
ABSTRACT	90
KAYNAKLAR	91
EKLER	103
Ek 1. Etik Kurul Kararı	103

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi)
AMACR	: α -methylacyl coenzyme A racemase
BAP1	: BRCA1 İlişkili Protein-1
BHRHK	: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom
CAM 5.2	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Keratin
CCL	: Kemokin Ligand
CD	: Farklılaşma Antikoru
CDKN2A	: Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A
CK	: Sitokeratin
DAB	: 3,3'-Diaminobenzidine
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EMA	: Epitelyal Membran Antijeni
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GFİ	: Gerota Fasya İnvazyonu
GLOBOCAN	: Küresel Kanser Gözlem Verileri (global cancer observatory)
HMWCK	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin
HRP	: Horseradish Peroksidaz
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobülin
IGF1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
JG	: Juxtaglomerular hücreler
JGA	: Juksta Glomerüler Aparat
KHRHK	: Kromofob Hücreli Renal Hücreli Karsinom
LT	: Lökotrien

LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
MCT	: Mast Cell Triptaz
MHC	: Büyük Doku Uyuşum Kompleksi (Major histocompatibility complex)
MMP	: Matriks Metallo Proteinaz
MUC-1	: Müsin-1
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK	: Doğal Öldürücü (Natural Killer)
OS	: Ortalama Sağkalım
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PRHK	: Papiller Renal Hücreli Karsinom
PRYDİ	: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu
pT	: Patolojik Tümör Evresi
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
RKİ	: Renal Kapsül İnvazyonu
RSİ	: Renal Sinüs İnvazyonu
RVİ	: Renal Ven İnvazyonu
SCF	: Kök Hücre Faktörü
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VHL	: Von Hippel Lindau

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 2.1. Böbreğin makroanatomisi	11
Resim 2.2. Berrak hücreli RHK'nin makroskopik görüntüsü (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)	22
Resim 2.3. Berrak hücreli RHK, HE X100 (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)	23
Resim 2.4. Papiller RHK'nin makroskopik görüntüsü (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)	25
Resim 2.5. Papiller RHK HE X100 (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları) ...	26
Resim 2.6. Kromofob RHK'nin makroskopik görüntüsü (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)	29
Resim 2.7. Kromofob RHK HE x100 (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları) 31	
Resim 4.1. A. Berrak hücreli RHK (H&E 200x).....	61
Resim 4.1. B. Berrak hücreli RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücreleri (DAB X200)	61
Resim 4.1. C. Berrak hücreli RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücrelerinin QuPath programındaki hücre analizi (DAB X200)	62
Resim 4.2. A. Papiller RHK (H&E 200x)	62
Resim 4.2. B. Papiller RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücreleri (DAB X200).....	63
Resim 4.2. C. Papiller RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücrelerinin QuPath programındaki hücre analizi (DAB X200).....	63
Resim 4.3. A. Kromofob RHK (H&E 200x)	64
Resim 4.3. B. Kromofob RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücreleri (DAB X200).....	64
Resim 4.3. C. Kromofob RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücrelerinin QuPath programındaki hücre analizi (DAB X200).....	65

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı	39
Grafik 4.2. Histolojik tip dağılımı.....	40
Grafik 4.3. Histolojik tip ve histolojik grade (nükleer derece) dağılımı.....	41
Grafik 4.4. Olguların patolojik tümör evresi dağılımı	41
Grafik 4.5. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon dağılımı	42
Grafik 4.6. Olguların klinik evre dağılımı	43
Grafik 4.7. Nükleer derece ile Konvansiyonel yöntem arasındaki ilişki	52
Grafik 4.8. Patolojik tümör evresi ile Konvansiyonel yöntem arasındaki ilişki	52
Grafik 4.9. Klinik evre ile Konvansiyonel yöntem arasındaki ilişki	53
Grafik 4.10. Nükleer derece ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki	57
Grafik 4.11. Patolojik tümör evresi ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki..	57
Grafik 4.12. Klinik Evre ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki.....	58
Grafik 4.13. Genel sağkalım ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki	69
Grafik 4.14. Genel sağkalım ile Konvansiyonel mast hücre sayısı arasındaki ilişki	69

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Renal hücreli tümörlerin DSÖ 2022 sınıflaması	12
Tablo 2.2. Furhman derecelendirme sistemi	18
Tablo 2.3. DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi	18
Tablo 2.4. Renal hücreli karsinomların patolojik TNM sınıflaması	19
Tablo 2.5. AJCC klinik evre grupları	19
Tablo 3.1. Mast hücre triptaz antikorunun özellikleri	37
Tablo 4.1. Olgularının klinikopatolojik özellikleri	43
Tablo 4.2. Patolojik tümör evresi (pT) evresi ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki	46
Tablo 4.3. Nükleer derece ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki	48
Tablo 4.4. Klinik evre ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi	50
Tablo 4.5. Konvansiyonel yöntem ile klinikopatolojik verilerle ilişkisi	54
Tablo 4.6. Qupath yöntemi ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi	59
Tablo 4.7. Klinikopatolojik veriler ile genel sağkalım ilişkisi	67

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Renal hücreli karsinom (RHK), dünya genelinde kanser tanısının ve ölümlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan çoğunlukla görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak karşımıza çıkan neoplazmlardır ve gelişen toplumlarda insidansı artmaktadır (1).

Küresel kanser gözlem verilerine (GLOBOCAN) göre 2020 yılında erkeklerde 271.249 yeni olgu, kadınlarda ise 160.039 yeni olgu tespit edilmiş olup; kadınlara kıyasla erkeklerde 1.69 oranında rölatif risk izlenmiştir (2). Renal kanserler erkeklerde 7. en sık, kadınlarda ise 10. en sık izlenen kanserler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (3).

RHK, tüm böbrek tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturmakta olup, renal tübül epitel hücrelerinden ortaya çıkan heterojen bir grup tümördür. En yaygın alt tipi berrak hücreli renal hücreli karsinom (BHRHK) olup bunu papiller ve kromofob RHK takip eder (4).

RHK metastaz yapma potansiyeli yüksek bir malignitedir ve metastatik olmayan RHK'larda küratif parsiyel ve radikal nefrektomi sonrasında %20-30 oranında nüks veya metastaz görülmektedir (5). Çeşitli anti-kanser ilaç tedavilerine rağmen RHK prognozu kötüdür (6). RHK'lar aberran immün sistem hücresi izlenen tümörlerdir ve çok sayıda immün terapötik tedavi yaklaşımları denenmektedir (7). Yeni immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı moleküler hedefli tedavi ile karşılaştırıldığında daha iyi hayatta kalma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (8).

Bağışıklık sisteminin doğal (nötrofiller, makrofajlar, natural killer hücreleri, myeloid kökenli baskılayıcı hücreler ve mast hücreleri) ve adaptif (T ve B lenfositik hücreler) immün sistem hücreleri kanser hücreleri ve tümör mikro çevresi ile etkileşim içerisindedirler (9). Tümör mikroçevresi ile ilgili birçok çalışmada T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar hakkında araştırmalar yapılmış olmakla birlikte mast hücreleri hakkında daha az şey bilinmektedir (9). Tümör infiltre edici mast hücreleri (TİM'ler) neredeyse tüm malignitelerde karşımıza çıkmaktadır ve bu hücreler doğal immün reaksiyonun kritik bir parçasını oluştururlar (10). Tümörü infiltre eden mast hücrelerinin tümör mikro çevresindeki rolleri ve prognostik önemi

birçok çalışmada değerlendirilmiş olup, TİM'lerin işlevleri ve prognostik önemi hakkında farklı kanser türleri arasında literatürde farklı bilgiler yer almaktadır (11–22).

Mast hücrelerinin anjiogenez ve inflamasyon süreçlerindeki rolleri iyi bilinmektedir (11). Mast hücreleri çeşitli sitokinler, kemokinler, anjiogenik faktörler ve proteazlar ile tümör mikro çevresini şekillendirmektedir (11,12). RHK'lerde tümörü infiltre eden mast hücreleri çalışılmış olmakla birlikte literatürde az sayıda çalışmada renal hücreli karsinomlar ile ilişkisi incelenmektedir (9). Bazı kohort çalışmaları RHK'de mast hücreleri ile tümör anjiogenezi arasındaki ilişkiyi araştırmış olup, kanıtlar çelişkilidir ve net bir fikir birliği yoktur (13,14). Ayrıca, mast hücrelerinin ailesel bir takım sendromlara eşlik eden RHK'lara eşlik ettiğine literatürde rastlanmaktadır (23). Tüm bu bilgiler eşliğinde RHK'lerde tümör hücreleri ve mast hücreleri arasındaki etkileşimin araştırılmasının prognoz açısından bilgi sağlayacağı gibi RHK'lerin patogenezi ile ilgili faydalı bilgilere ve geliştirilmekte olan immünoterapi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle biz de çalışmamızda RHK'larda tümörü infiltre eden mast hücrelerinin klinik patolojik parametrelerle ilişkisini immünhistokimyasal olarak Mast hücreTriptaz ile araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Histolojisi

Böbrek makroskopik olarak incelendiğinde dışta kırmızımsı kahverengi renkte renal korteks ve iç kısımda daha soluk renkte medulladan oluşur. Korteks böbreğin kan akışının %90-95'ini alır; dolayısıyla kırmızımsı kahverengidir. Dışta böbreği çevreleyen renal kapsül yapısı bulunur. Böbreğin kapsülü iki katmandan oluşur bunlar fibroblast ve kollajen liflerin oluşturduğu dış tabaka miyofibroblastların oluşturduğu iç tabakadır. Renal piramitler renal medullanın üçgen şekilli yapılarıdır renal piramidin apikal kısmı renal pelvise ve tabanı kortekse bakar. Renal kortekste medullanın kortekse uzanımları olan çizgilenmeler vardır bunlara Ferrein'in medüller ışınları denir. Medüller ışınlar toplayıcı tübülleri ve toplayıcı kanallar içerir. Kortikal labirentler, medüller ışınlar arasındaki korteks bölgeleridir. Bertin'in renal kolonları olarak adlandırılan alanlar böbrek piramitleri arasında uzanan kortikal dokudur. Renal papilla renal piramidin apikal kısmıdır. Papilla minör kalikse doğru çıkıntı yapar. Area kribrosa, renal papillanın ucundaki toplayıcı kanal açıklıkları nedeniyle perfore alandır. Böbrek lobu renal piramit ve onu çevreleyen kortikal dokudan oluşur.

Her böbrek 8-18 lob içerir. Lobülasyon, fetal böbreğin belirgin bir özelliğidir, ancak yetişkin böbrekte belirsizdir. Böbrek lobülü medüller ışınları ve çevre kortikal dokudan oluşur (24). Böbrek mikroskopik olarak incelendiğinde vasküler bir interstisyuma gömülmüş, kompakt bir şekilde paketlenmiş birçok ürinifer tübülden oluşur. Her idrar tübülü, embriyolojik olarak iki farklı kökenden oluşmuş iki ayrı bölümden oluşur. Bunlar nefron ve toplayıcı tübüldür. Nefron metanefrik blastemadan oluşmuştur ve idrar üretimi ile ilgilidir. Toplama tübülü mezonefrik kanalın üreter tomurcuğundan türetilir ve idrarın konsantrasyonu ile ilgilidir. Nefron böbreğin yapısal ve işlevsel birimidir ve her böbrekte yaklaşık 1-4 milyon adet bulunur. Renal korpüskül, proksimal kıvrımlı tübül, Henle kulbu, Distal kıvrımlı tübül olmak üzere dört bölümden oluşur.

Böbrekte iki tip nefron vardır. Bunlar kortikal nefronlar ve Jukstamedullar nefronlardır. Kortikal nefronlar kortekste bulunur yalnızca medullanın dış bölgesine

kadar uzanan kısa Henle kulpları vardır. Jukstamedullar nefronlar kortikomedüller bileşkede bulunur. Vasa recta eşliğinde medullanın derinliklerine uzanan uzun Henle kulpları vardır. Konsantre idrar üretimi için gerekli olan medulla interstisyumunda hipertonic bir ortam oluşturmakta görevlidirler (25). Renal korpüskül kanın filtrasyonundan sorumludur. Kortekste bulunur ve 200 µm çapındadır. Bowman kapsülü ve glomerulus olmak üzere iki bileşenden oluşur. Bowman kapsülü, nefronun kör, şişkin ucudur ve bir kılcal damar demeti olan glomerulusu sarar. Bowman kapsülü, bir dış parietal ve bir iç visseral olmak üzere iki katmana sahiptir ve bu iki katman arası boşluktan oluşur. Paryetal tabaka tek katlı skuamöz epitel ile döşelidir ve bu epitel proksimal kıvrımlı tübülün kuboidal epiteli ile devamlılık gösterir. Glomerüler kılcal damarları saran iç visseral tabakası, özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşur bu hücreler podositler olarak adlandırılır. Renal korpüskül visseral ve paryetal tabakanın birleştiği ve afferent ve efferent arteriollerin giriş çıkış yaptığı damar kutbu ve bowman kapsülünün visseral ve paryetal tabakasının arasında bulunan bowman boşluğunun proksimal kıvrımlı tübülü ile devam eden idrar kutbuna sahiptir(25). Glomerul yapısı afferent bir arteriol tarafından oluşan kılcal damar ağıdır ve efferent arteriyol tarafından drene edilir. Afferent arteriol çapı efferent arteriol çapından daha büyüktür. Arteriyollerin farklı çapları nedeniyle bir basınç farkı oluşur bu fark kanın birçok bileşenini içeren glomerüler filtratın oluşmasına ve bowman boşluğuna iletilmesine olanak sağlar. Glomerüler kılcal damarlar fenestralı endotel ile kaplıdır. Kılcal damar ağı, mezengial hücreler adı verilen özel bağ dokusu hücreleri tarafından desteklenir. Bu hücreler kontraktıl ve fagositik özelliklere sahiptir. Glomerüler kılcal damarlar, renal korpüskülün visseral tabakasını oluşturan podositler ile çevrilidir. Glomerulusun histolojik kesitinde görülen çok sayıdaki nükleus kılcal damar endotel hücreleri,mesangial hücreler ve podositlere aittir (26). Podositler, glomerüler kılcal damarlarını saran renal korpüskülün visseral tabakasının hücreleridir. Primer ve sekonder pediseller olarak adlandırılan sitoplazmik uzantıları vardır. Sekonder pediseller kılcal damarları sarar ve diğer podositlerin sekonder pediselleri ile iç içe geçer. Bu uzantılar arasındaki boşluklar aynı genişliğe sahiptir (25 nm) ve filtrasyon yarıkları olarak adlandırılırlar ve bunlar ince bir zar ile kaplıdır. Fenestralı endotel ve podositlerin sekonder pediselleri arasında kalın (100 nm) ve iyi gelişmiş endotel ve podositlerin kaynaşmış

bazal laminalarından oluşan ortak bazal membran bulunur ve bu bazal membran fenestralı endotel ile podositlerin pediselleri arasında bir bariyer oluşturur (25). Filtrasyon sırasında glomerüler filtrat üç katmandan geçer. Glomerüler kılcal damarın fenestralı endoteli yalnızca plazmanın geçişine izin vererek hücresel elemanların geçişini önleyen kaba bir filtre görevi görür. Glomerüler bazal membran çapı 10 nm'den büyük partiküllerin ve albümininden daha büyük moleküler ağırlığa sahip negatif yüklü proteinin geçişini önleyen seçici bir makromoleküler filtredir. Son olarak podositlerin sekonder pediselleri arasında 25 nm boyutunda filtrasyon yarıklarından geçer ve bu yarıkları döşeyen bir mebran yapısı bulunmaktadır. Glomerüler filtrat, plazma proteinleri içermeyen kan plazmasına benzer bir kimyasal bileşime sahiptir. Plazma proteini içermez çünkü makromoleküller glomerüler filtreyi kolaylıkla geçemez. Her iki böbreğin filtrasyon mekanizması dakikada 125 ml glomerüler filtrat üretir. Bunun 124 ml'si böbrek tübüllerinden geri emilir ve sadece 1 ml'si böbrek pelvisine idrar olarak salınır. Her 24 saatte yaklaşık 1500 ml idrar oluşur (25). Glomerüler filtrat bowman kapsülünün devamlılığında yer alan proksimal kıvrımlı tübüle iletilir. Proksimal kıvrımlı tübül böbrek korpuskülünün idrar kutbunda başlar. Distal kıvrımlı tübül daha uzun ve kıvrımlıdır ve korteksin büyük kısmını oluşturur. Lüminal yüzeyi, ışık mikroskobu altında incelendiğinde yüzeyinde fırçası görünümünü veren mikrovilluslarla donatılmış basit küboidal epitel ile döşelidir. Su ve elektrolitlerin (sodyum, potasyum, klorür) yaklaşık %75'i proksimal kıvrımlı tübülünden yeniden emilir ve bazı metabolitleri, boyaları ve ilaçları salgılar(24). Henle halkası kortekste proksimal kıvrımlı tübülünden çıkar ve inen kol olarak medullaya doğru uzanır ve sonra çıkan kol olarak geri döner ve kortikomedüller bileşkede distal kıvrımlı tübül ile devam eder. Henlenin inen kolu proksimal kıvrımlı tübülün düz kısmı olan kısa kalın bir segmente ve uzun ince bir segmente sahiptir. Henlenin çıkan kolu distal kıvrımlı tübülün düz kısmı olan uzun kalın bir segmente ve kısa ince bir segmente sahiptir. İnen kolun kalın segmentinin yapısı proksimal kıvrımlı tübülün yapısına ve çıkan kolun kalın segmenti distal kıvrımlı tübülün yapısına benzer. Henle kulpunun ince segmentleri, su ve sodyum geçirgen basit skuamöz epitel ile kaplıdır, oysa kalın segmentler küboidal epitel ile kaplıdır ve su geçirmezler. Henle halkasının inen ve çıkan kolları birbirine yakın bulunur. Su pasif olarak inen kolda tübül içerisinden intersitisyuma geçerken çıkan

kolda sodyum ve klorür iyonları aktif olarak dışarı pompalanır ve bu da tübüler sıvıyı geçerken önce hipertonic sonra izotonik hale getirir. Henle halkasının kolları, medulla interstisyumunun ozmotik gradientinin korunmasında önemli bir rol oynayan vasa recta'nın kılcal damar ağları ile yakından ilişkilidir. Henle halkasının ana işlevi, karmaşık bir karşı akım çoğaltıcı sistem aracılığıyla böbrek medullasının interstisyumunda kademeli olarak artan bir ozmotik gradient (hipertonisite) oluşturmaktır; vasa recta'da çalışan karşı akım değişim mekanizması tarafından desteklenir. Medüller interstisyum jukstaamedüller bölgede izotoniktir ve renal papillada hipertonicdir. Medüller doku sıvısındaki yüksek ozmotik basınç, antidiüretik hormonun etkisi altında toplayıcı tübüller ve kanallardaki sıvıdan ozmoz yoluyla suyun uzaklaştırılmasına izin verir (25).

Henle halkasının devamlılığında proksimal kıvrımlı tübülden daha kısa ve daha az kıvrımlı distal kıvrımlı tübül bulunur ve kortekste yerleşim gösterir. Tek katlı küboidal epitel ile döşelidir ve fırçamsı kenarı yoktur. Tübüler sıvıdan aktif olarak sodyum iyonlarını yeniden emer. Bu yeniden emme aktivitesi, hidrojen veya potasyum iyonlarının tübüler sıvıya salgılanmasıyla doğrudan bağlantılıdır. Geri emilen her sodyum iyonu için bir hidrojen iyonu veya bir potasyum iyonu salgılanır. Bu yeniden emilim ve salgı süreci, adrenal korteks tarafından salgılanan aldosteron hormonu tarafından kontrol edilir. Böylece distal kıvrımlı tübül vücut sıvılarındaki asit-baz dengesinin korunmasında yer alır (25). Distal tübülün devamı olarak toplayıcı tübül başlar ve kortekste medüller ışınlar boyunca yer alır. Medullaya girerken, daha büyük bir kanal, Bellini kanalı veya piramidin tepesine açılan papiller kanal oluşturmak için birkaç başka toplayıcı tübül ile birleşir. Toplayıcı tübüller, belirgin hücre sınırları ve açık soluk sitoplazmaya sahip tek katlı küboidal epitel ile döşelidir. Papiller kanallar daha büyük, daha geniş ve soluk renkli sitoplazmaya sahip uzun kolumnar hücrelerle kaplıdır. Toplayıcı tübüller ve kanallar normalde suya geçirgen değildir. Ancak nörohipofiz tarafından salgılanan antidiüretik hormon varlığında suya geçirgen hale gelirler. Sonuç olarak, medüller interstisyumdaki hipertonic ortam nedeniyle toplayıcı kanallardan su emilir. Toplayıcı tübüllerin ve kanalların işlevi, idrarı konsantre etmek ve kalikslere iletmektir (25).

Böbrekte kan basıncının düzenlenmesinde rol alan özelleşmiş bir yapı bulunur. Bu yapıya jukstaglomerüler aparat (JGA) adı verilir. JGA üç bileşenden oluşur.

1. Juxtaglomeruler (JG) hücreler

JG hücreleri, distal kıvrımlı tübül ile temas noktasında afferent arteriyolün tunika mediasında bulunan modifiye düz kas hücreleridir. Afferent arteriyolün iç elastik laminası, JG hücrelerinin bulunduğu noktada kaybolur. Salgı granüllerinden zengin olup bu granüllerde renin bulunur. JG hücreleri, afferent arteriyoldeki kan basıncına duyarlıdır.

2. Makula densa

Makula densa, afferent arteriyolün JG hücreleri ile yakın temas halinde olan distal kıvrımlı tübüldeki özelleşmiş bölgedir. Bu bölgedeki epitel hücreleri makula densa olacak şekilde modifiye edilir. Makula densa hücreleri daha uzundur ve çekirdekleri daha yoğun ve birbirine yakındır. Bazal membran bu alanda çok incedir. Makula densa hücreleri, distal kıvrımlı tübülde bulunan sıvıdaki sodyum iyonlarının konsantrasyonuna duyarlıdır.

3. Lacis/Polkissen hücreleri

Renal korpüskülün vasküler kutbunda bulunan ve makula densa ile yakın ilişki içinde bulunan ekstraglomerüler mezangiyal hücrelerdir. Bu hücrelerin işlevi tam olarak anlaşılamamıştır. Kemik iliğinde eritropoezi artıran eritropoietin hormonu üretirler.

Distal kıvrımlı tübül sıvısındaki sodyum iyonlarının konsantrasyonundaki bir azalma (düşük filtrasyon hızıyla sonuçlanan düşük kan basıncı nedeniyle) dolaylı olarak JG hücrelerini renin salması için uyarır. Benzer şekilde, kan basıncındaki bir düşüş, kan basıncında bir artışı teşvik eden anjiyotensin-aldosteron mekanizmasını aktive eden renin salmak için doğrudan JG hücrelerini uyarır(26),(25),(27).

2.2. Böbrek Embriyolojisi

Embriyolojik gelişimde organogenez üçüncü haftada merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemin oluşumuyla başlar. Ürogenital sistemin gelişimi ise organogenezde son gelişen sistemdir. Üriner ve genital yolların gelişimi birbiri ile yakında ilişkilidir. Her iki yol da aortanın lateralinde konumlanan dorsal somitler ile lateral plate mezoderm arasında yer alan intermediate mezoderminden köken alır. Böbrek gelişimi birbirini takip eden üç aşamada gerçekleşir. Bunlar pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur (27). Pronefroz ve mezanevroz geçici yapılardır ancak her aşama diğerini oluşturmak için gereklidir. Mezonefroz pronefroz kaybolmadan gelişirken metanefroz da mezonefroz kaybolmadan gelişmektedir (28).

Pronefroz gebeliğin üçüncü haftasının sonunda nefrojenik mezodermin servikal bölgesinden gelişir. Pronefroz glomerül benzeri bir yapı olan glomus, tübüller ve duktus yapısından oluşur. İnsanda pronefroz gelişmemiş bir yapıdır. Glomus tübül yapılarına bağlı değildir, çöломik boşluğa uzanır ve kan filtrelemekte rol oynar. Çöломik boşluktaki filtrat silyalı tübül yapıları olan nefrostomlar tarafından toplanır. Nefrostomlar distal bir tübül yapısına bağlanan proksimal tübüllerle birleşir. Pronefrik kanal kaudal yönde gelişim gösterdikçe kranial yapılar geriler. Pronefroz aşamasının sonunda tüm yapılar gerilemiş olur ve pronefrik kanal mezonefrik kanalı oluşturur (27).

Mezonefroz gebeliğin dördüncü haftasının sonunda pronefrozun kaudalinde intermediate mezodermin alt torasik ile üst lumber segmentlerinden gelişir. Mezonefroz geçici ancak fonksiyonel bir aşamadır (28). Yaklaşık 40 nefrondan oluşur, zamanla kranial nefronların gerilemesiyle 7-15 nefron yapısı içerir (29). Bir mezonefrik nefron kıvrımlı proksimal ve distal tübül ile mezonefrik kanala bağlanan glomerülden oluşmaktadır. Glomerül aortadan çıkan küçük arteriollerden dallanan kapillerlerden oluşur. Glomerül yapısı kanı filtrelemektedir. Proksimal kıvrımlı tübül yapısı fırçası kenar yapılarına sahiptir. Proksimal ve distal tübüller idrar konsantrasyonu ve dilusyonu yeteneğine sahiptir. Distal mezonefrik kanal kloaka ile birleşir. Mezonefrik böbrek gebeliğin dördüncü haftasına kadar işlevini sürdürür. Erkeklerde mezonefrik tübüllerin bazıları epididimin efferent kanallarını oluşturur. Mezonefrik kanal epididim, seminal vezikü ve ejakulatör kanalı oluşturur. Dişilerde mezonefroz 1.trimestrin sonunda dejenere olur (27).

Metanefroz embriyolojik böbrek oluşumunun üçüncü ve son aşamasıdır. Kalıcı böbrekleri oluşturur. Gebeliğin 5.haftasında başlar (28). Intermediate mezodermin kaudal kısmında bulunan metanefrik mezoderm ya da diğer adıyla blastem hücreleri ile mezonefrik duktus etkileşimi metanefrik gelişimi başlatır. Metanefrik mezodermin eksprese ettiği faktörler aracılığıyla mezonefrik kanalın kloakaya girdiği yerde ortaya çıkan üreter tomurcuğunu uyararak dallanmalara neden olur. Böylece toplayıcı duktus, kaliksler ve renal pelvis oluşur. Yine aynı şekilde üreter tomurcuğunun indüklemesi ile metanefrik mezenkimden glomerül, proksimal ve distal tübül, henle kulbu oluşur (27). Böbrek iki farklı yerden gelişmektedir; bunlar nefronları oluşturan metanefrik mezoderm ve toplayıcı sistemin olduğu üreter tomurcuğudur. Fetüsün doğuma kadar nefron oluşumu devam eder. Bebek doğumda 1 milyon nefrona sahiptir ve böbrekler lobüle görünümündedir. Nefron büyümesi devam ettiği için bu lobüle kontürlü görünüm süt çocukluğu döneminde kaybolur (28).

2.3. Böbrek Anatomisi

Böbrekler 10-12 cm uzunluğunda 5-6 cm genişlikte 4 cm kalınlıkta 120-200 gram ağırlığında visseral organlardır. Üst ve alt pole, ön ve arka yüze ve medial, lateral sınırlara sahiptir. Medial sınırda konkav bir yüzey olan kan damarlarının, sinirlerin ve üreterin böbreğe giriş ve çıkış yaptıkları yağ doku ile çevrili renal hilus bulunur. 12. torakal vertebra ve 3. lomber vertebra arasında uzanım gösteren retroperitoneal bir organdır. Karaciğerin yerleşimi sebebi ile sağ böbrek sol böbrekten daha aşağıda konumlanmıştır (30).

Sağ ve sol böbrek üst polde adrenal glandlar yer almaktadır. Sağ böbrek ön yüzeyi karaciğer ile komşu olup periton tabakası ile ayrılmıştır. Medial yüzeyi retroperitoneal yerleşimli duodenumun inen bölümü ile alt polde sağ kolonik fleksura ve jejunumlar ile komşudur. Sol böbrek üst pol ön yüzeyi mide ve dalak ile komşu olup periton tabakası ile ayrılmıştır. Hilus seviyesinde ön yüzeyde pankreas kuyruğu ile inferior kutup bölgesinde ise inen kolon ve ileum ile komşudur. Arkada, sağ ve sol böbrekler benzer yapılarla ilişkilidir. Üstte diyafram ve bunun altında medialden laterale doğru psoas major, quadratus lumborum ve transversus abdominis kasları

vardır. Böbreklerin arkasından subkostal damarlar ve sinirler ile iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler geçer (31).

Böbrekler 3 kat fasiyal sisteme sahiptir. Renal parankimi saran sıkı konnektif dokudan oluşan fibröz kapsül, fibröz kapsülü ve adrenal glandların etrafını kaplayan perirenal yağ doku ve perirenal yağ doku etrafında yer alan renal fasyadan oluşmaktadır. Renal fasyanın ön ve arka tabakaları böbrek üstü bezinin üzerinde diyaframı örten fasya ile kaynaşır. Medialde renal fasyanın anterior tabakası hilusdaki damarların üzerinde devam eder ve abdominal aorta ve inferior vena kava ile ilişkili bağ dokusu ile birleşir. Böbreğin yan kenarlarında, renal fasyanın ön ve arka tabakaları birleşerek ve karın yan duvarındaki transversalis kasının fasyası ile birleşirler. Renal fasyanın arka tabakası böbrek ile quadratus lumborum kasını örten fasya arasından geçerek medialde psoas major kasını örten fasya ile birleşir. Renal fasya ön tarafta klinik bir terminoloji olan gerota fasyası olarak adlandırılır (30).

Böbrekler korteks ve medula olarak ikiye ayrılır. Medulla şekilleri itibari ile böbrek piramitleri olarak adlandırılan bölümlere ayrılmıştır. Piramitler arasında böbrek sütunları bulunur bunlar piramit yapılarının her iki yanında bulunan renal korteksin uzantılarıdır. Renal piramit ve sütun yapısı birlikte renal lobül olarak adlandırılır ve bir yetişkinde genellikle 14 adet renal lobül vardır.

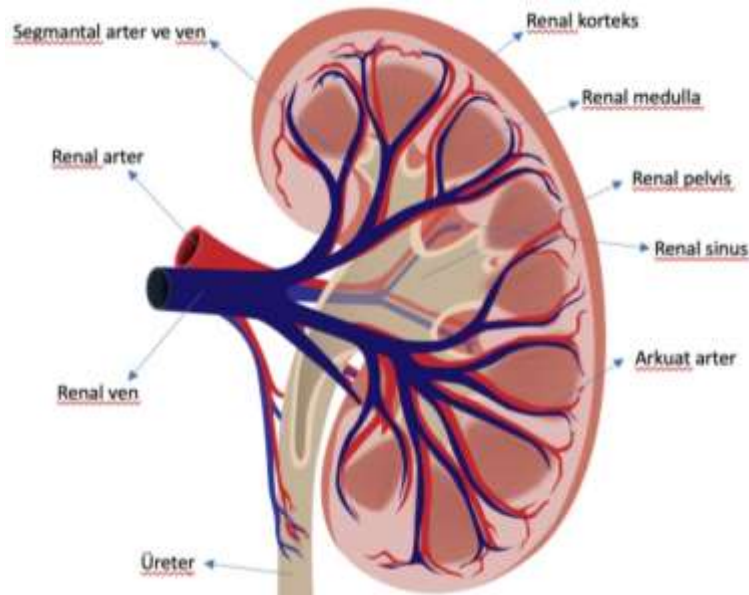
Piramitlerin uçları renal papilla olarak isimlendirilir ve idrarın medüller bölgeden renal pelvise minör kaliksler aracılığı ile açıldığı tepe noktalarıdır. Minör kaliksler birleşerek majör kaliksleri meydana getirir ve majör kaliksler ise geniş ve birleşen bir boşluk olan renal pelvise açılır (31).

Renal pelvisin ve renal parankimin renal hilus ile bağlantısını oluşturan yapıya renal sinus adı verilir ve renal hilustan itibaren kan damarları, lenfatik damarlar ve otonom sinir lifleri perinefrik yağ dokusu ile devamlılık gösteren yağ dokusu ile çevrili olarak renal sinüste devam ederler (31).

Renal hilusta bulunan yapılar önde vena renalis, ortada arteria renalis ve arkada renal pelvisdir (30). Abdominal aortun lateral dalları olan sağ ve sol renal arter her iki böbreği besler. Bu damarlar genellikle 1. ve 2. lomber vertebralar arasında superior mezenterik arterin orijinin hemen altından çıkar. Sol renal arter genellikle sağdan biraz daha yüksekte çıkar ve sağ renal arter daha uzundur ve

inferior vena kavanın arkasından geçer. Her renal arter renal hilusa yaklaştıkça renal parankimi besleyen anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior ve posterior dallar böbreğin farklı bölümlerini beslemek üzere segmental arterlere ayrılır. Segmental arterler arasında kollateral dolaşım bulunmadığı için herhangi birini tıkayan bir patoloji olduğunda beslediği böbrek alanında infarkt oluşur (31). Segmenter arterler sinüs içerisinde seyrederek ve burada interlobar arterlere ayrılır ve kortikomedüller birleşkede birleşerek arkuat arterler meydana gelir. Arkuat arterlerden dik açıyla çıkan interlobüler dallar glomerül yapılarını meydana getiren afferent ve efferent arteriollerini oluştururlar. İnterlobuler, arkuat, interlobuler venler arterler ile paralel seyrederek. Arkuat arterlerde anastomoz izlenmezken arkuat venler çok sayıda anastomoz yaparlar. Böbreğin üç ana polünü drene eden segmental venler birleşerek renal veni oluştururlar ve renal pelvisin ön tarafından renal hilustan çıkarak vena kavaya drene olurlar (31).

Böbreğin lenfatik drenajı ikili bir sistemdir. Majör lenfatik drenaj, parankimden renal sinüse ve hilusa giden kan damarlarını takip eder ve lateral aortokaval lenf nodlarında son bulur. Ek olarak, minör kapsüler lenfatik drenaj yüzeysel korteksten kapsülün içine doğru ilerler ve daha sonra ana lenfatik akışa katılmak üzere renal hilusa ilerler. Her iki böbreğin lenfatik drenajı, renal arterin etrafındaki lateral aortik (lumbar) lenf düğümlerine yapılır (31).



Resim 2.1. Böbreğin makroanatomisi

2.4. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması

Renal hücreli tümörlerde kullanılan güncel sınıflama sistemi 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır (32).

Tablo 2.1. Renal hücreli tümörlerin DSÖ 2022 sınıflaması

Berrak hücreli renal tümörler
Berrak hücreli renal hücreli karsinom
Düşük malign potansiyele sahip multiloküler kistik renal neoplazm
Papiller renal tümörler
Papiller adenom
Papiller renal hücreli karsinom
Onkositik ve kromofob renal tümörler
Onkositom
Kromofob hücreli renal karsinom
Diğer onkositik tümörler
Toplayıcı Kanal Tümörleri
Toplayıcı Kanal Karsinomu
Diğer renal tümörler
Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Tübülökistik renal hücreli karsinom
Edinsel kistik hastalıkla ilişkili renal hücreli karsinom
Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom
Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan
Moleküler olarak tanımlanmış renal karsinomlar
TFE3 rearanjmanı gösteren renal hücreli karsinom
TFEB değişikliği gösteren renal hücreli karsinom
ELOC (eski adıyla TCEB1) mutasyonu gösteren renal hücreli karsinom
Fumarat hidrataz eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom
Süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom
ALK rearanjmanı gösteren renal hücreli karsinom
SMARCB1 eksikliği ilişkili renal hücreli karsinom

2.5. Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinom (RHK), dünya genelinde kanser tanısının ve ölümlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan çoğunlukla görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak karşımıza çıkan neoplazmlardır ve gelişen toplumlarda insidansı artmaktadır (1).

Küresel kanser gözlem verilerine göre 2020 yılında erkeklerde 271.249 yeni olgu, kadınlarda ise 160.039 yeni olgu tespit edilmiş olup; kadınlara kıyasla erkeklerde 1.69 oranında rölatif risk izlenmiştir (2). Renal kanserler erkeklerde 7. en sık, kadınlarda ise 10. en sık izlenen kanserler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (3).

RHK, tüm böbrek tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturmakta olup, renal tübül epitel hücrelerinden ortaya çıkan heterojen bir grup tümördür. En yaygın alt tipi berrak hücreli renal hücreli karsinom olup bunu papiller ve kromofob RHK takip eder (4).

2.5.1. Epidemiyoloji

RHK, dünya genelinde kanser tanısının ve ölümlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan sinsi bir neoplazmdır ve dünya çapında insidansının artması beklenmektedir (1).

2020'de erkeklerde 271.249 yeni olgu (100.000 nüfusta yaşa standardize edilmiş oran 6,1 olgu) ve kadınlarda 160.039 yeni olgu (100.000 nüfusta yaşa standardize edilmiş 3,2 olgu) teşhis edilmiştir ve bu da kadınlara kıyasla erkekler için yaklaşık 1.69 oranında bir rölatif risk ortaya koymaktadır (2). Renal kanserler erkeklerde en yaygın 7. kanser kadınlarda ise en yaygın 10. kanser olarak sıralanmaktadır (3). İnsidans, yüksek gelirli ülkelerde düşük gelirli ülkelere göre daha yüksektir. 2018'de en yüksek insidans oranı Beyaz Rusya (16.8/100.000) olarak bildirilmiştir ve sırasıyla Letonya, Litvanya ve Çek Cumhuriyeti gelmektedir (33).

Böbrek kanseri, dünya çapında kanserden ölümlerin en yaygın 16. nedenidir (34). Ölüm oranları yüksek gelirli ülkelerde (toplam ölüm-insidans oranı: 0,4) düşük ve orta gelirli ülkelere (0,5) daha düşüktür. Olguların yalnızca %3,1'i Afrika'da teşhis edilmesine rağmen ölümlerin %5,7'si bu bölgede meydana gelmektedir (34).

2.5.2. Etyoloji

Yaş

Sporadik RHK, yaşlı erişkinlerin bir hastalığıdır ve Amerika Birleşik Devletlerinde ortalama tanı yaşı 64'tür, ancak çoğu hastaya 65 ile 74 yaşları arasında tanı konur (35). Von Hippel Lindau (VHL) hastalığı olanlarda ortalama 44 yaşında RHK gelişir ve bilateral RHK gelişme olasılığı çok daha yüksektir (36).

Cinsiyet

Çoğu neoplazmada olduğu gibi, RHK da erkeklerde daha yaygındır. Dünya genelinde olguların yaklaşık üçte ikisini erkekler oluşturmaktadır (33). Bu risk artışı, erkekler arasında sigara içme, hipertansiyon ve obezite gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yüksek olması ile açıklanabilir (1). Erkekler ayrıca daha düşük hayatta kalma oranına sahiptir (35).

Obezite

Obezite RHK'de erkekler ve kadınlar için bir risk faktörüdür (37). Bir çalışma, vücut ağırlığına kabaca 5 kg eklemenin, erkeklerde %25 ve kadınlarda %35 oranında RHK riskini artırabileceğini bulmuştur (38). Obezitenin renal kanser üzerindeki etkileri, yağ dokusundaki kronik inflamasyon ve olası kanser oluşumunu tetikleyen immün sistemdeki dengesizlik gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir, ancak bu sürecin tam mekanizması henüz netlik kazanmamıştır (39). Seks steroid hormonlarının doğrudan endokrin reseptörlerle etkileşimi, renal hücre proliferasyonunu artırabilir. Obeziteye bağlı endokrin bozukluklarda, seks hormonu bağlayıcı globülin ve progesteron düzeylerindeki azalma ile birlikte insülin direnci ve IGF1 büyüme faktörlerindeki artış, renal karsinogenezde etkili olabilir (32). Bu durum, kanser oluşumunda kompleks bir biyolojik ağın varlığını göstermektedir.

Sigara

Sigara içmek, böbrek kanseri ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Meta-analizler, düzenli sigara içen bireylerin, hiç sigara içmeyenlere kıyasla böbrek kanseri riskinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. (40). Ayrıca, günlük tüketilen sigara miktarı ile bu risk arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır ve sigara içmenin bırakılmasını takiben geçen 5 yıllık süre sonrasında bu risk azalmaktadır (32).

Hipertansiyon

Hipertansiyon veya hipertansif tedavinin obeziteden bağımsız olarak böbrek kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

Edinilmiş renal kistik hastalık

Son dönem böbrek yetmezliği olan ve uzun dönem hemodiyaliz hastalarında gelişen renal kistler renal hücreli karsinom riskini artırmaktadır. Bu hastalar normal popülasyona göre 100 kat daha artmış riske sahiptir (42).

Bazı böbrek kanseri türleri, yalnızca son dönem böbrek hastalığında ortaya çıkar ve bu tümörler tübüler, papiller, tübülopapiller, mikrokistik ve solid modeller gösterir; tümör hücreleri bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya ve göze çarpan nükleollere sahip büyük çekirdeklere sahiptir. Bu edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili RHK'lere ek olarak, diğer tüm alt tipler de son dönem böbrek hastalığında ortaya çıkabilir (32).

Mesleki maruziyet

Bir meta-analiz, trikloretilene maruz kalmanın, berrak hücreli böbrek kanseri riskini önemli ölçüde artırdığını gösterdi (43).

2.5.3. Genetik Yatkınlık

Bilateralite, multifokalite ve erken başlangıç yaşı, kalıtsal böbrek tümörlerinin tipik özellikleridir. Renal hücreli neoplazmaların %2 ile %4'ünün altında yatan kalıtsal bir anormalliğe bağlı olarak geliştiği tahmin edilmektedir. Kalıtsal böbrek tümörleri, birinci derece veya ikinci derece aile üyelerinde görülen kalıtsal böbrek tümörü sendromuna özgü olan germ line mutasyonlarının aktarımıyla oluşur (44).

Bazı iyi tanımlanmış herediter böbrek tümörü sendromları şunlardır:

1. VHL sendromunda ve yapısal kromozom 3 translokasyon sendromunda; Berrak Hücreli RHK
2. Herediter papiller renal hücreli karsinom sendromunda; Papiller RHK
3. Herediter leiomyomatoz ve renal hücreli karsinom sendromunda; Papiller RHK
4. Papiller renal hücreli karsinom sendromu; Papiller RHK
5. Hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu; Papiller RHK

6. Birt-Hogg-Dube sendromu; Multiple kromofob RHK, hibrid kromofob onkositom, papiller RHK
7. Tuberoz skleroz; Artmış RHK riski

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda renal kortikal adenom insidansı genel popülasyona göre daha yüksek gibi görünse de, bu durumdaki hastaların RHK gelişme riskinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğuna dair inandırıcı bir kanıt yoktur (44).

2.5.4. Prognostik Faktörler

Renal hücreli karsinomda tanı anında tümör evresi prognozun en önemli belirleyicisidir (45). En sık kullanılan evreleme sistemi olan tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflandırmasıdır (46). TNM sınıflandırmasında, tümör boyutu, venöz sisteme invazyon saptanması ve tümörün toplayıcı sisteme, adrenal glanda, renal kapsüle ve Gerota fasyasına invazyonu (T sınıflaması), lenf nodlarının tutulumu (N sınıflaması) ve uzak metastaz varlığı (M sınıflaması) değerlendirilmektedir (45). TNM'nin prognostik faktör olarak kullanılması, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) RHK kılavuz paneli tarafından önerilmektedir (47). Metastatik RHK olgularında, metastatik bölgelerin sayısı ve metastazın olduğu bölge ve organ da prognozu etkilemektedir (45).

Histolojik prognostik faktörler tümör derecesini, histolojik alt tipini, sarkomatoid veya rabdoid özelliklerin varlığını, mikrovasküler invazyonu ve tümör nekrozunu içerir (45). Bu faktörler arasında EAU kılavuzları tarafından tümör derecesi ve alt tipinin kullanılması önerilmektedir (47). Dört kademeli Fuhrman derecelendirmesi şu anda en yaygın kabul gören ve doğrulanmış prognostik derecelendirme sistemidir (48). Ancak Fuhrman derecelendirme sisteminin gözlemciler arasında uyumsuzluğu nedeniyle 2012 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından rutin klinik kullanım için tavsiye edilmiştir. Berrak hücreli ve papiller RHK'de kullanılması önerilmiştir ancak kromofob RHK'de kullanımı önerilmemektedir (49). Tümör hücrelerinde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir ve sıklıkla birlikte

bulunmaktadır. Sarkomatoid farklılaşması olan tümörler için 5 yıllık kansere özgü sağkalım %15-22'dir. Rabdoid farklılaşması olan tümörlerde, kansere özgü ölüm oranı %40-50 ve medyan hayatta kalma süresi 8-31 ay olarak bildirilmiştir (32). RHK'nin metastatik yayılımı hematojen ve lenfatik yollarla gerçekleşir. Ana damarlara makroskopik tümör invazyonu, birkaç on yıldır TNM sisteminde prognostik bir faktör olarak kabul edilirken, mikrovasküler invazyon henüz kabul edilmemiştir (46). Mikrovasküler invazyon mikroskobik damarlarda veya lenfatik damarlarda tümör hücrelerinin varlığına karşılık gelir. Birkaç retrospektif gözlemsel çalışma, mikrovasküler invazyonu olumsuz prognozla ilişkilendirmiştir (50).

RHK'de farklı nekroz formları görülebilir. Tromboembolik infarktüs sonucu oluşan koagülasyon nekrozu ile tümör nekrozu farklıdır. Düşük dereceli bir RHK'de yaygın nekroz, daha olumlu bir prognoz ile ilişkili görünmektedir(51).

Granüler nekroz olarak bilinen tümör tipi nekroz, BHRHK'de kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir (32). Tümör nekrozunun varlığı, daha büyük tümör boyutları, daha yüksek TNM evreleri, venöz invazyon, daha yüksek tümör dereceleri ve daha kötü hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir(52). Nekrozun derecesine göre skorlanması, bir varlık/yokluk sınıflandırmasından daha üstün görünmektedir(53).

2.5.5. Nükleer Derecelendirme

Renal hücreli karsinomun derecelendirilmesi yaklaşık 100 yıldır bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yakın zamana kadar Furhman ve arkadaşları tarafından geliştirilen derecelendirme sistemi kullanılmaktaydı ancak bu sistemin tekrarlanabilirliği, doğrulanması ve yorumlanmasındaki uyumsuzluklar nedeniyle yerini DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemi almıştır (Tablo 2.3). Bu derecelendirme sistemi DSÖ 4. baskıda berrak hücreli renal hücreli karsinom ve papiller renal hücreli karsinom için resmi olarak kabul edilmiştir. Kromofob RHK'de derece ve sonuç arasında korelasyon olmadığı için bu tümörlerde derecelendirme önerilmemektedir (54).

Furhman nükleer derecelendirme sistemi Furhman ve arkadaşları tarafından nükleer özelliklere ve nükleol boyutuna göre tanımlanmıştır (Tablo 2.2)(55).

Tablo 2.2. Furhman derecelendirme sistemi

Nükleer derece	Nükleer Özellik	Nükleol
Derece 1	10 µ çapında, yuvarlak, uniform nükleus	Belirgin değil ya da çok küçük yapıda
Derece 2	15 µ çapında, hafif düzensiz sınırlı nükleus	x400 büyütmede belirgin
Derece 3	20 µ çapında, belirgin derecede düzensiz sınırlı nükleus	x100 büyütmede belirgin
Derece 4	Pleomorfik, bizaar ve dev nükleus	Kromatin kümeleri

Tablo 2.3. DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi

Nükleer derece	Tümör Hücreleri
Derece 1	x400 büyütmede nükleol yok yada belirgin değil
Derece 2	x400 büyütmede nükleol belirgin ancak x100 büyütmede belirgin değil
Derece 3	x100 büyütmede nükleol belirgin ve eozinofilik
Derece 4	Pleomorfik, multinukleer dev nükleuslar, rabdoid ya da sarkomatoid nükleer özellik

2.5.6. Evreleme

Tümör evresi RHK'nin klinik davranışının ve sonucunun öngörülmesinde en önemli faktör olarak kabul edilir (56). Tümör evresi hastalığın anatomik yayılımının ve tutulumunun derecesini yansıtır. Renal hücreli karsinomların patolojik TNM evrelemesinde AJCC (American Joint Committee on Cancer) sistemi kullanılmaktadır ve 2017'de AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun sekizinci baskısı yayınlandı (Tablo 2.4)(57).

Böbrekte ortaya çıkan karsinomlar için evreleme parametreleri sağlanmış ve primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastaz (M) tanımları verilmiştir.

Tablo 2.4. Renal hücreli karsinomların patolojik TNM sınıflaması

T (Primer Tümör)
TX Primer tümör değerlendirilemedi
T0 Primer tümöre ait kanıt yok
T1 En büyük tümör boyutu ≤ 7 cm ve böbrek dokusuna sınırlı T1a Tümör ≤ 4 cm T1b Tümör >4 cm ancak tümör ≤ 7 cm
T2 En büyük tümör boyutu > 7 cm ve böbrek dokusuna sınırlı T2a Tümör > 7 cm ancak tümör ≤ 10 cm T2b Tümör >10 cm
T3 Tümör ana ven veya perinefrik dokuya uzanıyor ancak ipsilateral adrenal bez veya Gerota fasyasına uzanmıyor T3a Tümör renal ven veya segmental (kas tabakası içeren) dallarına uzanıyor veya perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusunu invaze ediyor ancak Gerota fasyasını aşmıyor T3b Tümör diyafram altında vena kavaya uzanıyor T3c Tümör diyafram üstünde vena kavaya uzanıyor ve/veya vena kava duvarını invaze ediyor
T4 Tümör doğrudan ipsilateral adrenal bez dahil Gerota fasyasını invaze ediyor
N Evresi (Bölgesel Lenf Nodu)
N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M Evresi M Kriteri (Uzak metastaz)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Tablo 2.5. AJCC klinik evre grupları (57).

Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1, 2 T3	N1 N0, 1	M0 M0
Evre IV	T4 T1,2,3,4	N0,1 N0,1	M0 M1

2.6 Renal Hücreli Karsinom Alt Tipleri

RHK, tüm böbrek tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturmakta olup, renal tübül epitel hücrelerinden ortaya çıkan heterojen bir tümör grubudur. En yaygın alt tipi berrak hücreli RHK olup bunu papiller ve kromofob RHK takip eder (4).

2.6.1. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

Berrak hücreli renal hücreli karsinom, renal tübül epitel hücrelerinden köken alan morfolojik olarak heterojen *VHL* inaktivasyonu ile ilişkilendirilen vasküler ağdan zengin bir malign tümördür. Neoplastik hücreler, genellikle berrak veya daha az sıklıkla eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. BHRHK genellikle renal korteks içinde soliterdir ve her iki böbrekte de eşit olarak görülür. %5'inden azı multifokal ve/veya bilateraldir ve erken yaşta görülebilmektedir (32). Bu özelliklere sahip renal hücreli karsinomlar Von Hippel-Lindau sendromu gibi kalıtsal kanser sendromlarında görülür (58). BHRHK *VHL* sendromunun neredeyse evrensel klasik klinik tablosu olmasına rağmen, diğer ailesel renal hücreli kanser sendromları (Cowden sendromu, Birt- Hogg- Dube sendromu, tüberoskleroz ve süksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili RHK) ile ilişkili olarak da görülür (59),(60),(61).

BHRHK, yetişkinlerde en yaygın sporadik RHK alt tipidir ve tüm RHK'lerin %60-75'ini oluşturur (62). Çoğu RHK 60 yaş üzerindeki hastalarda gelişir ve medyan yaş 62'dir (32).

BHRHK'lerin %90'ından fazlasında, kromozom 3'ün kısa kolunda (3p) genetik materyal kaybı ve *VHL* genindeki mutasyonları içeren sitogenetik anormallikler vardır (44). *VHL* geni 3p25-26'da bulunan bir tümör süpresör gendir (63). *VHL* geni, *VHL* hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarla tanımlandı (64).

BHRHK'lerde *VHL* geninin alelik delesyon, mutasyon veya hipermetilasyon ile etkisiz hale getirildiği bulunmuştur (44).

3. kromozomda yer alan *FHIT* (3p14. 2) ve 3p12'de yer alan bir diğer tümör süpresör gende meydana gelen delesyonun da BHRHK gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (65).

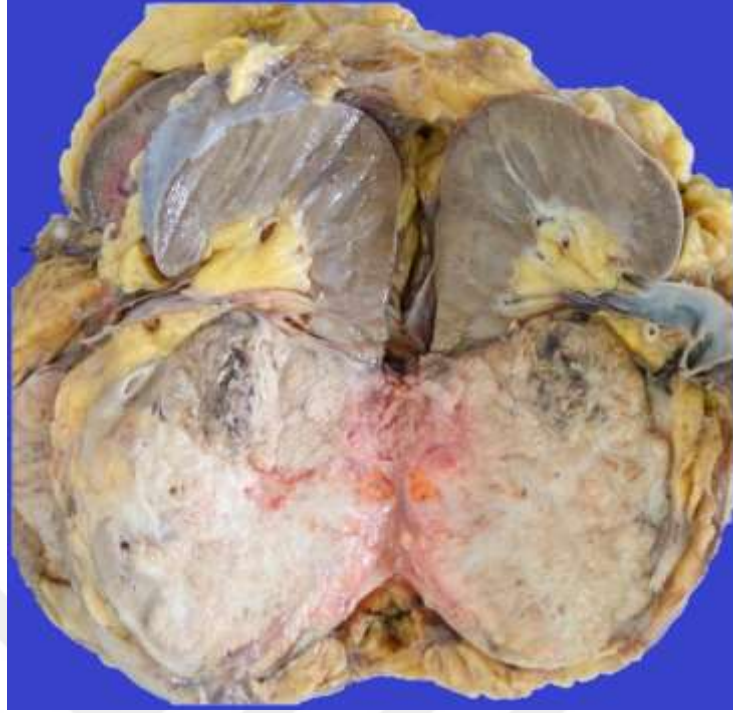
Olguların %96'sında *VHL* ve *FHIT* genlerini içeren 3p14. 2-p25 arası bölgenin delesyonu izlenmektedir(66).

3p lokusu, en az dört başka BHRHK tümör süpresör geni barındırır bunlar; *KD-M6A*, *KDM5C*, *SETD2* ve *PBRM1* genleridir. Tümör gelişiminde başlangıçta 3p geninde meydana gelen değişiklikler sonrasında klonal tümör hücresi popülasyonlarında ek genetik değişiklikler meydana gelir ve bunlar tümörün

ilerlemesi ve metastaz kapasitesinde artma ile sonuçlanır. Bu ek genetik anormallikler genellikle daha yüksek histolojik derece, patolojik evre ve olumsuz bir prognoz ile ilişkilidir. Bunlar 14q, 4p, 9q kromozomundaki kayıplar ve *BAP1* genindeki fonksiyon kaybı mutasyonlarıdır (44).

Klinik olarak renal karsinomlar geç evrelerde kilo kaybı ve ateşle birlikte hematüri ve yan ağrısına neden olabilir. Asemptomatik tümörler ultrason, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile radyolojik olarak saptanır. BHRHK'ler hematojen olarak metastaz yapma eğilimindedirler ve primer böbrek tümörü tanısı bilinmeden metastatik bölgeden tanı alabilirler (32). Renal sinüs venleri, renal venler ve vena cava üzerinden hematojen yol ile pulmoner metastaz yapabilirler (67),(68),(69). Lenfatik metastazları hiler, aortik, kaval lenf nodlarına ve torasik lenf nodlarına direk yayılım şeklindedir. Renal ven içerisinde lomber venlere uzanarak paravertebral pleksus ve pelvik venler yoluyla merkezi sinir sistemi, baş-boyun ve kemik metastazı yapabilirler (70).

BHRHK'lerin tümör boyutu 12 ile 140 mm (ortalama: 57 mm) arasında değişmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığının artması nedeniyle daha küçük boyutlarda saptanabilmektedir. Tümör genellikle yuvarlak veya oval şekilli psödokapsüllü itici tarzda büyüme gösteren makroskopik özelliklere sahiptir. Genellikle renal korteksten çıkıntı yapan bir kitle oluşturur. Kesit yüzeyi genellikle heterojen kırmızı sarı bir renktedir (32).



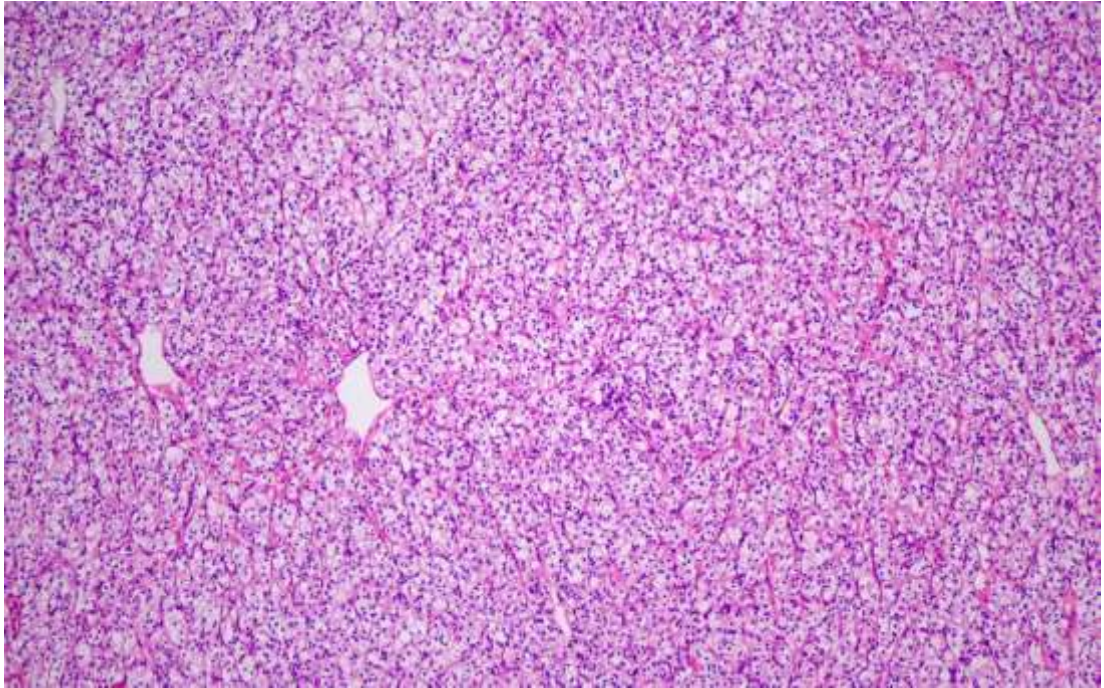
Resim 2.2. Berrak hücreli RHK'nin makroskopik görüntüsü (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)

Tümör hücrelerinin kolesterol, fosfolipitler ve nötr lipidlerinden zengin olması nedeniyle, kesit yüzeyi karakteristik parlak altın sarısı renktedir. Fibrozis ve kalsifikasyonlar olabilir (44). Düşük dereceli tümörlerde kistik değişiklikler sıktır. Yüksek dereceli tümörler, sıklıkla renal vene ve perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokusuna yayılabilirler ve nekroz içeren alanlara sahip olabilir (32). BHRHK'ler mikroskopik olarak, çeşitli morfolojik özelliklere sahiptir. Tümör hücreleri, ince duvarlı kan damarları ile ayrılan tabakalar, kompakt yuvalar, alveoler, asiner, mikrokistik ve/veya makrokistik yapılar oluştururlar. Mikrokistler ekstravaze eritrositler veya eozinofilik sıvı içerirler. Berrak hücrelerle kaplı küçük papiller yapılar fokal olarak seyrek olguda mevcut olabilir (44).

BHRHK'nin tümör hücreleri zengin lipid ve glikojen içeriğinin histolojik işlemler sırasında kaybı nedeniyle berrak sitoplazmaya sahiptirler. Bazı BHRHK olguları, granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip değişen sayıda hücre içerir bu hücreler daha çok yüksek dereceli tümörlerde veya kanama/nekroz alanlarının yakınında görülür (44).

RHK nükleer boyut, şekil ve nükleol belirginliği açısından değişken nükleer özelliklere sahiptir. Nükleer özellikler göz önüne alınarak tümör derecelendirmesi yapılır ve derecelendirme en yüksek nükleer özelliklere sahip tümör alanından yapılır. Sarkomatoid ve rabdoid değişiklikler tümörlerin %5'inde görülmektedir ve kötü prognosis ile ilişkilidir (32).

BHRHK'de heterotopik kemik oluşumu, hücre içi ve hücre dışı hiyalin globüller, bazofilik sitoplazmik inklüzyonlar, çok sayıda multinükleer dev hücreler, sarkoid benzeri granülomlar dahil olmak üzere çok sayıda yaygın olmayan histolojik varyasyon tanımlanmıştır (44).



Resim 2.3. Berrak hücreli RHK, HE X100 (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)

Berrak hücreli renal hücreli karsinom için çok sayıda immünohistokimyasal belirteç araştırılmıştır. Bu tümörler vimentin ve sitokeratin AE1/AE3'ü ekspres eder. Düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler (CK8, CK18 ve CK9), Epitelyal Membran Antijeni (EMA), farklılaşma antijeni 10 (CD10) ve renal hücreli karsinom (RCC) antikorları da genellikle pozitifdir (71). Karbonik anhidraz IX (Ca- IX) %90'nın üzerinde membranöz kuvvetli ekspresyon gösterir (72). PAX8 tümörlerin %84'ünde güçlü pozitifdir ve PAX2 daha az oranda pozitifdir (73). Müsin-1 (MUC-1) ekspresyonu tümörlerin %84'ünde görülür ve nükleer pleomorfizmin derecesine göre

ekspresyonu farklılık gösterir. Yüksek dereceli tümörlerde yaygın membranöz boyanma görülürken, düşük dereceli tümörlerde membranöz boyanma daha çok apikal olarak boyanır (74). Berrak hücreli renal hücreli karsinomlar E-kadherin, CD117 (c-kit), S-100 proteini, plasental alkalın fosfataz ve AMACR'ı bazen eksprese ederler. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (CK14 ve 34βE12), sitokeratin 7, sitokeratin 20 ve parvalbumin genellikle negatiftir(71).

2.6.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom

Papiller renal hücreli karsinom, papiller yapıya sahip diğer renal hücreli karsinomların spesifik özelliklerine sahip olmayan, genellikle papiller veya tübülopapiller yapı ile karakterize edilen malign bir neoplazmdır (32). Tüm renal epitelyal neoplazmların %13-20'sini oluşturan ikinci en yaygın renal hücreli karsinomdur (75). Olguların çoğu yetişkinlerde görülür, ancak çocuk yaş grubunda da görülmektedir (32). Hastaların ortalama yaşı 52 ile 66 arasında değişmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazla olup risk oranı yaklaşık 2.4:1'dir (44). PRHK olgularının çoğu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Bir tümör alt grubu, 7q31'de lokalize *MET* onkogenindeki mutasyonlar ile karakterize Herediter Papiller Renal Karsinom aile üyelerinde meydana gelmektedir ve bu grup tümörler multifokal ve bilateral papiller renal tümörlerdir (76),(77).

PRHK'ler moleküler olarak heterojen tümörler olup düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörlerde farklı moleküler özelliklere sahiptir (78). PRHK'ler genellikle 7. ve 17. kromozom kazanımlarına ve Y kromozomunun kaybına sahiptir (79). *MET* genindeki alterasyonlar, düşük dereceli tümörlerde daha yaygındır (80). Yüksek dereceli tümörler CDKN2A ve MYC yolağında ve NRF2/ARE yolağına ait genlerde sapmalar içerirler (81,82).



Resim 2.4. Papiller RHK'nin makroskopik görüntüsü (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)

PRHK, her iki böbreğin renal korteksinde gelişir ve multifokal veya bilateral olabilir. Özellikle kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen tümörler multifokal veya bilateral tümörler olarak ortaya çıkmaktadır (32).

PRHK olgularının çoğu asemptomatik olup çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak tanı almaktadır. Semptomatik olgularda karında kitle, yan ağrısı veya hematüri görülebilir (83).

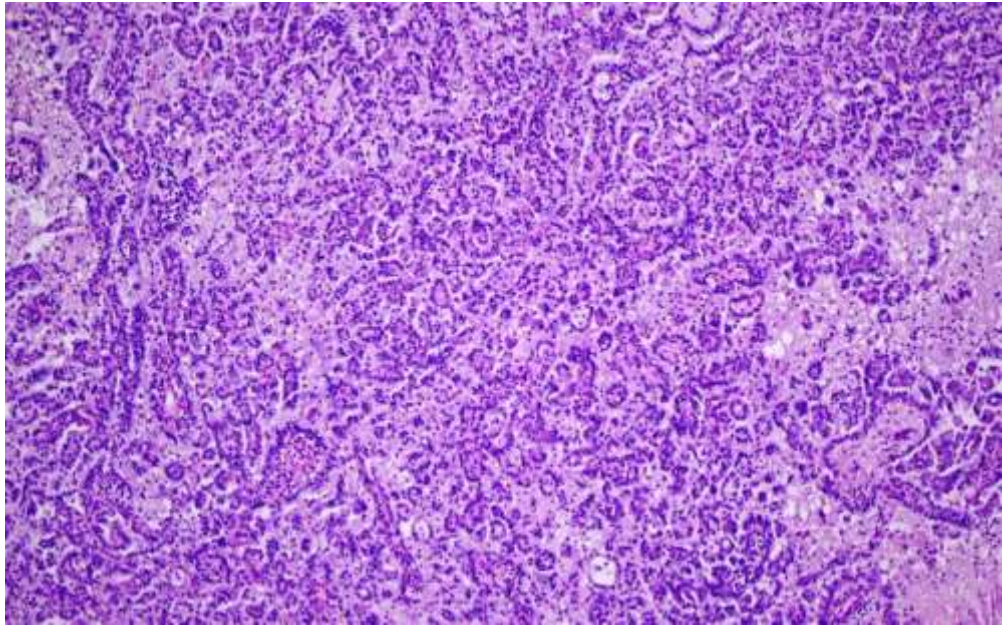
PRHK'lar kesin spesifik etiyolojik faktörlere sahip değildir; bununla birlikte, bu tümör tipi kronik böbrek hastalığında ve edinilmiş kistik hastalıkta daha yaygındır (32). Makroskopik görünümde tümörler tipik olarak düzgün sınırlı fibröz psödokapsül yapısı bulundurur ve %90 oranında renal parankimde sınırlıdır. Herediter tümörler multifokal ve bilateral olabilirler ancak bu sporadik olgularda da görülebilmektedir. Tümörler açık gri-ten rengi yada hemoroji ve nekroza bağlı olarak kırmızı- kahverengi kesit yüzüne sahip olabilirler ve kistik dejenerasyon görülebilir (44). Yüksek dereceli tümörler daha çok solid ve beyaz fibröz bir kesit yüzüne sahiptir (32).

Mikroskopik olarak, klasik PRHK küçük büyütmede genel bir bazofilik görünüm veren, dar, hafif bazofilik sitoplazmaya sahip küboidal hücrelerle kaplı papiller ve tübüler yapılara sahiptir (32). Bazı olgularda kistik yapı ve kist boşluklarına uzanan papiller yapılar veya kist duvarında tümör infiltrasyonu görülebilmektedir (83).

Sitoplazmanın rengi değişebilir, berrak veya vakuollü bir görünüme sahip olabilir veya geniş ve eozinofilik hemosiderine bağlı pigmentasyona sahip olabilir (32).

Papillalar, bazen psödostratifikasyon gösteren tek sıralı tümör hücreleri ile döşelidir. Papiller yapıların fibrovasküler kolları genellikle değişen sayıda makrofajlar tarafından infiltre edilir.

Papiller yapıların morfolojik düzenlenmesi çeşitlilik gösterebilir. Kolay seçilebilen ince kolları sahip papiller yapılar şeklinde olabildiği gibi bazı tümörlerde kompakt ve sıkı paketlenme, solid görünüme neden olur. Bazı tümörlerde ise papillalar uzun paralel dizilimler halinde düzenlenerek trabeküler bir görünüm oluşturur (44).



Resim 2.5. Papiller RHK HE X100 (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)

Nadiren, tübüler veya papiller yapıların yanı sıra düşük dereceli nükleer özelliklere sahip içsi hücrelerden oluşan solid alanlar içerebilmektedir. Bu tür olgulardan oluşan olgu serisinde yapılan moleküler çalışmalarda bu tümörlerin PRHK olduğu doğrulanmıştır (84). Bu tümörleri müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinomdan ayırmak ve düşük dereceli içsi hücre proliferasyonlarının sarkomatoid değişikliği temsil etmediğini bilmek gerekmektedir (44).

Tümörde akut ve kronik enflamasyon, geniş nekroz, eski kanama bulguları, psammoma cisimcikleri, kolesterol yarıkları, yabancı cisim tipi dev hücreler ve distrofik kalsifikasyon alanları bulunabilir (85).

PRHK'ların tip 1 ve tip 2 olarak alt sınıflandırılması artık önerilmemektedir(32).

DSÖ Tümör Sınıflandırması / Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği renal hücreli tümör tiplerinin histolojik derecelendirmesini PRHK'lar için de uygulanmasını önermektedir (32),(54).

PRHK'lar immünohistokimyasal olarak α -methylacyl coenzyme A racemase (AMACR) ile yaygın güçlü pozitiflik gösterir. CK7 genellikle pozitiflik gösterir, ancak eozinofilik tümörlerde azalır veya negatiftir (32). Genellikle pozitif olan diğer belirteçler arasında CK AE1/AE3, Düşük Moleküler Ağırlıklı Keratin (CAM5.2), yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWCK), EMA, RHK antijeni, vimentin ve CD10 bulunur (44).

Yüksek dereceli tümörlerde ayırıcı tanı, fumarat hidrataz eksikliği olan RHK, eozinofilik solid ve kistik RHK, tübülökistik RHK, toplayıcı kanal RHK veya MiT ailesi geni yeniden düzenlenmiş RHK'leri içerir. Bu tümörlerden ayırırda immünohistokimyasal incelemeler veya moleküler teknikler uygulanmalıdır (32).

2.6.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Kromofob renal hücreli karsinom geniş eozinofilik sitoplazmaya, perinükleer haloya ve düzensiz şekilli nükleuslara sahip tümör hücreleri ile karakterize distal tübülün interkaler hücrelerinden köken alan renal hücreli karsinom alt tipidir (71),(32).

Renal hücreli karsinomların yaklaşık %5-7'sini oluşturmaktadır. Kromofob renal hücreli karsinom 17-92 yaş aralığında görülebilmektedir ve medyan görülme yaşı 59'dur (32). Çocukluk çağında oldukça nadir görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre görülme sıklığı daha fazladır ve 1.6 oranında bir rölatif artmış riskle ilişkilidir (44). Kromofob renal hücreli karsinomların çoğu sporadik olarak gelişmektedir. Kalıtsal nadir formları arasında *FLCN*'deki mutasyonlarla Birt-Hogg-Dubé sendromu ve *PTEN*'deki mutasyonlarla Cowden sendromu yer alır (32). Kromofob renal hücreli karsinomlarda 1, 2, 6, 10, 13, 21 ve Y kromozomlarında kayıplar görülmektedir (86). Eozinofilik tümörler daha az genetik değişiklik gösterirler (87). Somatik mitokondriyal DNA mutasyonları sık görülmektedir ancak bunlar KRHK'ye spesifik değildir (88). Kromofob renal hücreli karsinomlarda yapılan genomik analizlerde *TP53*, *PTEN*, *TERT* prometer, *FOX1*, *RHCG*, *LINC01187* ve *CYCLOPS* genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır (87),(89),(90),(91),(92).

Hastaların çoğu tanı anında asemptomatik olup insidental olarak görüntüleme yöntemleri ile tanı almaktadır (93). Semptomatik hastalarda en sık görülen bulgular yan ağrısı, hematüri, kilo kaybı ve ele gelen kitledir ancak bunlar kromofob hücreli renal hücreli karsinoma spesifik değildir (94).

Tümörler böbrek korteksinde yerleşim gösterir ve multifokal ya da bilateral olabilirler. Tümör boyutları 10-300 mm arasında farklılık gösterebilir ortalama tümör boyutu 80 mm'dir. Sıklıkla düzgün sınırlı ve kapsülsüz tümörlerdir. Formalin ile tespit edilmiş tümörlerin gri-açık ten rengi bir kesit yüzleri vardır. Eozinofilik tümörlerin makroskopik olarak kesit yüzleri kahverengi-maun renginde görülebilmektedir. Tümörlerin %15'inde santral beyaz renkli fibröz bir skar yapısı mevcuttur. %25 oranında tümörlerde kanama ve nekroz görülebilmekte olup damar tutulumu nadirdir (32),(71),(95).



Resim 2.6. Kromofob RHK'nin makroskopik görüntüsü (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)

Kromofob renal hücreli karsinom histolojik olarak sıklıkla solid hücre tabakalarından oluşur ve hyalinize vasküler yapılar tarafından septalara ayrılır (32). Bazı tümörler adacıklar, trabeküller, alveoler yada papiller yapıda olabilir ve daha az oranda kistik ve mikrokistik morfolojide görülebilir (44).

Tümörler sıklıkla kapsülsüzdür yada yamalı fibromuskuler psödokapsül yapısı vardır (96). Klasik morfolojideki tümörler berrak sitoplazmalı soluk hücrelerden baskın görünümündedir. Sitoplazmik membran sınırları belirgindir ve bitki hücresi benzeri görünüme sahiptir. Sitoplazma yarı saydam ve ince ağ şeklindedir. Nükleus santral yerleşimli, hiperkromatik ve irregülerdir. (32). Perinükleer berrak halo karakteristiktir ve eozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinde daha belirgindir (44). Hiperkromatik, buruşuk kuru üzüm benzeri nükleus ve perinükleer berrak halo bu tümörler için tipiktir ve patolojik tanıya yardımcıdır (32). KRHK'de başka bir hücre tipi ise yoğun eozinofilik ve granüler sitoplazmaya sahiptir. Eozinofilik paterndeki KRHK'de bu hücre tipi baskındır (44). Berrak geniş soluk sitoplazmalı hücreler ile eozinofilik sitoplazmalı hücreler randomize olarak bir arada bulunabilirler ve mozaik paternde bir görünüm ortaya çıkar (32). Eozinofilik varyant KRHK ile onkositomlar arasında morfolojik benzerlik bulunması nedeniyle ayırıcı

tanı zor olabilir. İmmünohistokimyasal CK 7'nin diffüz kuvvetli pozitifliği KRHK'yi onkositomdan ayırmada faydalıdır. CK 7 KRHK'de diffüz kuvvetli boyanırken onkositomlarda boyanma görülmez.

KRHK'lerde sitoplazmadaki mukopolisakkaritler hale kolloidal demir histokimyasal boyası ile boyanırken onkositomlarda boyanma görülmez ve bu da ayırıcı tanı için kullanılmaktadır (44).

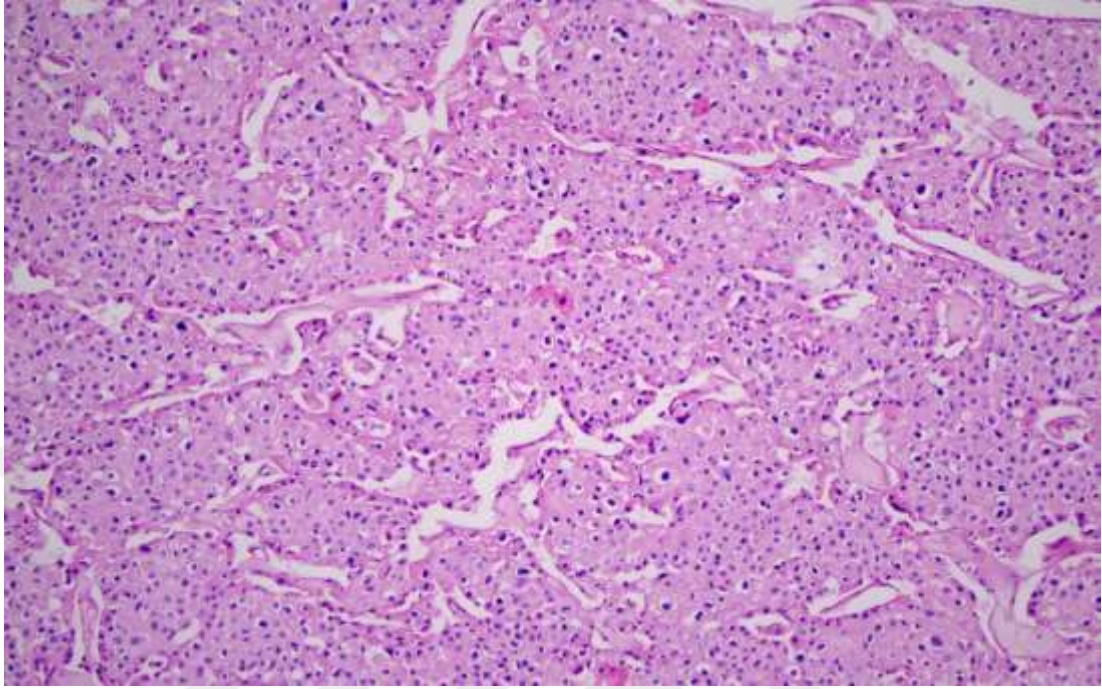
Bazı kromofob tümörler, renal onkositoma ve KRHK ile örtüşen morfolojik ve immünofenotipik özelliklere sahip hücrelerden oluşabilir. Onkositom ve KRHK arasındaki örtüşen histoloji, farklı bir antite olarak tanımlanmamış tümör içi heterojenlik olarak değerlendirilmiştir. Onkositoma ve KRHK arasındaki ayırıcı tanı küçük biyopsilerde zorlayıcı olabilir ve rezeksiyon örneğinde bile tanısal zorluklara neden olabilir. Hibrit onkositik/kromofob tümörler ilk olarak Birt-Hogg-Dubé sendromu olan hastalarda tanımlanmıştı ancak renal onkositozda veya sporadik olarak da ortaya çıkabilirler. Bu tanı için morfolojik kriterler tam olarak tanımlanmamış olsa da, bu tümörler şu anda KRHK bir alt kümesi olarak kabul edilmektedir (32).

Sarkomatoid diferansiyasyon tümörlerin %2-8'inde görülmektedir ve kötü prognoza ilişkilidir (32). Osteosarkom benzeri farklılaşma, rabdoid farklılaşma veya yaygın kalsifikasyon ve ossifikasyonun olduğu nadir olgular rapor edilmiştir (44).

KRHK'larda immünohistokimyasal olarak CK 7, EMA, CK 14, parvaalbumin, MUC-1, E-kadherin ve c-kit diffüz pozitifdir (32),(71). CK 7 tümör hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz pozitifdir ve membranöz boyanma daha kuvvetlidir (71). Katepsin K KRHK'lerde pozitifdir (97). CD 10, AMACR ile genellikle negatiftir ancak fokal pozitiflikleri rapor edilmiştir (98). Karbonik anhidraz antijeni genellikle negatiftir fokal pozitiflik görülebilir (99). Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin, vimentin, S100A1 proteini ve RCC antijeni negatif veya fokal pozitifdir (71). Sarkomatoid diferansiyasyon alanlarında vimentin pozitif olabilmektedir (32).

Kromofob renal hücreli karsinomlar berrak hücreli renal hücreli karsinomlar veya papiller renal hücreli karsinomlar ile karşılaştırıldığında %78-100 oranında 5 yıllık sağ kalım süresi ile daha iyi prognoza sahiptir. Tümör evresi, sarkomatoid

farklılaşma ve tümör nekrozu bağımsız olumsuz prognostik faktörlerdir. Nükleer derecelendirme önerilmemektedir ve prognoz ile ilişkilendirilmemiştir (32).



Resim 2.7. Kromofob RHK HE x100 (SDÜ Tıbbi Patoloji olgu arşivi fotoğrafları)

2.7. Mast Hücreleri

Mast hücreleri myeloid seriden köken alan immün sistem hücreleridir. Kemik iliğinde üretilen CD34 ve CD117 pozitif progenitör hücreler dolaşıma katılırlar ve çeşitli dokulara göç ederler (100). Vücudun hemen hemen her yerinde bulunurlar, gevşek bağ dokusunda mukoza ve epitel altında yerleşirler. Mast hücrelerinin progenitör hücrelerden olgun hücrelere dönüşümü yerleştikleri dokuda lokal olarak üretilen kök hücre faktörleri ile meydana gelir. Olgun mast hücreleri kan dolaşımında bulunmaz (101).

Mast hücreleri mononükleer hücrelerdir, santral yerleşimli nükleusları vardır. Sitoplazmalarında 0.2-0.8 mikrometre boyutunda bol miktarda salgı granülleri bulunur. Granüllerin çok sayıda olması nedeniyle bazen hücrelerin nükleusları seçilemez. Granüller histamin, heparin, sitokinler ve proteazlar gibi inflamatuvar mediatörleri depolar (100). Sitoplazmik granüllerin içerisinde bulunan heparinin asiditesi yüksek olduğu için alkali histokimyasal boyaların rengi değişir. Metakromazi olarak adlandırılan bu özelliğe sahip mast hücrelerinin alkali

özellikteki toluidin blue histokimyasal boyası ile granülleri kırmızı-mor renkte boyanır. Hematoksilen-eozin boyamada granüller eozinofilik renkte boyanır (101).

Mast hücrelerinin sitoplazmik zarında immünglobülin (Ig) E nin reseptörü bulunur. IgE nin Fc kolunun reseptöre bağlanması ile granüllerde depolanan mediatörlerin de-granülasyonu gerçekleşir (100).

İki tip mast hücresi bulunur. Bunlardan ilki granüllerinde baskın olarak triptaz enzimi bulundurur. Vücudun dış ortama açılan boşluklarında gastrointestinal sistem ve solunum sistemi mukozasında bulunarak doğal immün sistemin hücreleri olarak görev yaparlar. Diğer mast hücre tipi ise granüllerinde triptazın yanı sıra kimaz ve karboksipeptidaz bulundurur. Submukozada, konjonktivada ve deri ile ilişkili bağ dokusunda kan ve lenfatik damarlar çevresinde bulunarak doku onarımı ve homeostazinin korunmasında rol oynarlar (101).

Mast hücrelerinin fonksiyonları oldukça çeşitlidir. Mast hücreleri doğal bağışıklık sisteminin hücreleridir. Sitoplazmik membran zarında bulunan IgE reseptörüne IgE nin bağlanması mast hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. IgE matür B lenfositlerinin CD4 pozitif T-helper 2 hücreleri tarafından aktive olmasıyla üretilir. Membrana bağlı bulunan IgE'ye dışarıdan bir patojenin bağlanması sonucunda granüller hücre dışına mediatörleri boşaltır (102). Granüllerden salınan en önemli sitokin histamindir. Histaminin lökositlerin kemotaksisi, bronşiyal düz kaslarının kasılması ve vasküler geçirgenliğin artması gibi etkileri vardır. Granüller ayrıca triptaz, kimaz ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) gibi mediatörler de içermektedir. Mast hücrelerinden ayrıca proinflamatuvar etkiler olan prostaglandinler ve lökotrienler üretilerek salınır (11). Vücudun dış ortama açılan boşluklarında yer alırlar ve patojen ile ilk karşılaşmada rol oynayarak doğal bağışıklık yanıtından sorumludur. Salgıladığı proinflamatuvar mediatörler aracılığı ile dolaşımdaki bağışıklık sistem hücrelerinin dokuya geçişini sağlarlar. Ayrıca lokal etkili sitokinler ile mukus üretimini ve barsak peristaltizmini artırır (101).

Mast hücrelerinin doğal bağışıklık fonksiyonlarının yanında adaptif bağışıklık sisteminde de görevleri vardır. Adaptif bağışıklık sistemin indüklenmesinde görevli antijen sunan hücreler dendritik hücrelerdir ve bu hücreler mast hücrelerinden salınan mediatörler aracılığı ile lenf nodlarına göç ederek aktive olurlar (103). Mast

hücrelerinin MHC 1 ve MHC 2 kompleksleri aracılığı ile antijen sunma ve işlevleri de vardır (104). Ayrıca TNF salınımı ile T lenfositlerini aktive ederler (105).

Adaptif bağışıklığın başlaması, sürdürülmesi görevlerinin yanısıra inflamatuvar süreçleri sınırlandıran anti-inflamatuvar etkili transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), İnterlökin (IL) 10 gibi mediatörler de üretilir (106).

Mast hücrelerinin doğal ve adaptif bağışıklık fonksiyonları dışında vücutta başka fizyolojik görevleri de bulunmaktadır. Mast hücrelerinin doku onarımında ve bütünlüğünün korunmasında işlevleri vardır. Sinir büyüme faktörü (NGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), histamin ve triptaz gibi bir çok mast hücre mediatörü epitel hücrelerinin ve fibroblastların indüklenmesini sağlar (107). İnflamatuvar süreçlerden itibaren ekstraselüler matriksin şekillenmesine kadar doku onarımının birçok aşamasında rol oynarlar.

Yaralanma sonrası primer hemostaz aşamasında trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, IL1 ve IL8 sitokinleri üreterek platelet aktivasyonu ve agregasyonu ile birlikte fibrin oluşumuna katkıda bulunurlar (108). Heparin, triptaz ve doku plazminojen aktivasyonunu sağlayarak onarım sürecinde fibrinolizi düzenlerler (109). Yara onarımının proliferasyon aşamasında mast hücre mediatörleri endotel hücrelerinin, fibroblastların ve keratinositlerin büyümesini, göçünü ve proliferasyonunu indükleyerek anjiogenezi, kollajen depolanmasını, granülasyon doku formasyonunun oluşmasını, epitelizasyonu ve yara kontraksiyonunu sağlarlar (110),(111).

Mast hücrelerinin saç folikülleri ve keratinositler üzerinde büyüme ve şekillendirme ile ilişkili görevleri vardır. TNF ve P maddesi ile saç foliküllerinin büyüme döngüsüne etki ederler (112). Histamin ile osteoklastların fonksiyonlarını düzenleyerek kemik rezorpsiyonunda görev alırlar (11). IL1, TGF-beta, IL6 ve PDGF ile de histamin benzeri osteoklastik aktiviteye etki ederler (113). Mast hücrelerinden salınan osteopontin ile kemik mineralizasyonun dengelenmesi sağlanır (114).

Mast hücreleri anjiogenez olarak adlandırılan kan damarlarında büyüme ve gelişmede etkilidir. Anjiogenez ile ilişkili dokularda mast hücrelerinin kan

damarlarına olan yakınlığı aralarındaki ilişkinin önemine dikkat çeker. VEGF, IL8, TGF-beta, TNF-alfa, anjiopoetin-1, FGF-2, histamin, heparin, triptaz ve kimaz mast hücrelerinin anjiogenezdeki mediatörleridir (115). Bu mediatörler anjiogenezde ekstraselüler matriksin yıkılması, endotel hücre migrasyonu, proliferasyonu ile neovaskülarizasyonunu ve yeni damarların dağıtımını, perisit mobilizasyonunu sağlarlar (116). Mast hücrelerinden salınan triptaz, katepsin-G, kollajenaz ve matriks metalloproteinaz (MMP) 2, MMP 9 gibi enzimler ekstraselüler matriksin yıkımını gerçekleştirirler (117),(118). VEGF, FGF-2 ve triptaz-heparin kombinasyonu endotel hücre göçünü ve proliferasyonunu indükler (11).

Tümör mikroçevresi tümör hücreleri ile birlikte bulunan fibroblastlar, miyofibroblastlar, ekstraselüler matriks, vasküler ağ ve inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin proliferasyonu, metastaz yapması ve yok edilmesi tümör mikroçevresindeki immün sistem hücreleri ve diğer hücrelerden alınan sinyaller aracılığıyla gerçekleşir (119). Mast hücreleri tümör mikroçevresinde yer alan inflamatuvar hücrelerdendir ve özellikle kan damarları etrafında lokalizedir (120). Tümör mikroçevresinde mast hücrelerinin hem tümör ilerlemesini destekleyici hem de tümör ilerlemesine karşı koyucu işlevleri vardır (11).

Mast hücreleri tümör hücreleri tarafından üretilen kök hücre faktörü (SCF) ve kemokin ligand 15 (CCL15) gibi kemoreaktanlar tarafından tümör çevresinde toplanırlar (121).

SCF mast hücrelerinin ana hayatta kalma sitokini olarak bilinir ve hem mast hücrelerinin tümör mikroçevresine infiltrasyonunda hem de aktivasyonunda görevli bir aracı mediatördür (122). Mast hücrelerinin tümör ilerlemesini destekleyici etkileri immün yanıtın baskılanması, anjiogenezin ve tümör proliferasyonunun uyarılması ve ekstraselüler matriksin yıkılmasıdır (123). Mast hücreleri tarafından salınan FGF-2, NGF, PDGF, VEGF, IL8 ve IL10 gibi mediatörler tümör hücrelerinin genişlemesini uyarır (124). Mast hücrelerinin tümör mikroçevresine saldırdığı histamin tümör hücrelerinde eksprese edilen H1 reseptörü üzerinden tümör proliferasyonunu uyarırlar. Ayrıca H2 reseptörüne bağlanarak immünsüpresif etkisi ile karsinogenezise katkıda bulunur (125). Mast hücreleri IL10, histamin ve TNF-alfa aracılığıyla tümöre karşı immün yanıtın baskılanması ile tümör gelişmesine katkıda bulunur (11). Tümör

hücrelerinin ürettiği S1P tümör hücrelerinin invazyonunu, proliferasyonunu ve canlı kalmasını destekleyici özellikte olup üretimine mast hücreleri katkıda bulunur (126). Ayrıca mast hücreleri adenosin aracılığıyla T ve NK hücrelerini baskılayarak tümöre verilen immün yanıtı azaltır (122). Tümörün proliferasyonu sonucunda mevcut kan damarları yeterli kan akışını sağlayamaz. Bu durum tümör mikroçevresinde hipoksiye neden olarak anjiogenezi uyarır. Mast hücrelerinin ürettiği VEGF, FGF-2, TGF-beta, TNF-alfa ve IL8 güçlü güçlü anjiogenik faktörlerdir (127). Mast hücre triptazı endotel hücre proliferasyonunu uyarır ve neovaskülarizasyon için ekstraselüler matriksi bozar (128). Ayrıca histaminin H1 ve H2 reseptörleri üzerinden neovaskülarizasyonu indükler (129).

Mast hücreleri ekstraselüler matriksi yıkarak tümörün invazyonunu ve metastazını destekleyen MMP2 ve MMP9 gibi proteazları üretirler (130). Mast hücre triptazı tümör mikroçevresinde fibroblast farklılaşmasını başlatarak ekstraselüler matriksin düzenlenmesinde rol oynar (131). Mast hücre kimazı hücre bağlantı noktalarında yer alan E-kadherini parçalayarak ve MMP9'un ekspresyonunu artırarak tümör invazyonunu ve metastazını destekler (132). Mast hücrelerinin tümör ilerlemesine karşı koruyucu etkileri tümöre karşı inflamatuvar süreçlerin indüklenmesi, tümör proliferasyonunu inhibisyonu ve tümör hücrelerinin apoptozunu sağlamaktır(11). IL1, IL4, IL8, IL6, TNF-alfa, interferon gama (IFN-gama), lökotrien B-4 (LTB4), TGF-beta ve kimaz mast hücrelerinden salınan antineoplastik mediatörlerdir (133). Histamin etkisinde endotel hücrelerinden prostasiklin salınımı artar. Prostrasiklin metastazı önleyici güçlü bir faktördür(134). Mast hücrelerinden salınan IL5 ve triptaz tümör mikroçevresinde eozinofil artışını sağlayarak tümör üzerinde antineoplastik etki ederler (135).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Olgu seçimi

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2015-Aralık 2023 yılları arasında parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi materyallerinden Berrak Hücreli RHK, Papiller RHK ve Kromofob RHK tanısı almış 98 olgu dahil edildi.

Olgulara ait Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait arşivden çıkarıldı. Tüm olgulara ait H&E boyalı preparatlar Nikon Eclipse Ni-U marka ışık mikroskopunda DSÖ-ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre nükleer derece, 8. AJCC TNM evreleme sistemine göre patolojik T (pT) evresi, klinik evre, lenfovasküler invazyon (LVİ), renal sinüs invazyonu (RSİ), renal kapsül invazyonu (RKİ), perirenal yağ doku invazyonu (PRYDİ), Gerota fasya invazyonu (GFİ), renal ven invazyonu (RVİ), nekroz varlığı, rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyon özellikleri açısından tekrar değerlendirildi. Hasta yaşı, cinsiyeti, cerrahi prosedür, tümör lokalizasyonu (sağ böbrek/sol böbrek), tümör boyutu ve tümör histolojik tipine ait bilgiler olgulara ait patoloji raporlarından elde edildi. Hastaların sağ kalım ve ölüm durumuna ait bilgilere hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait H&E boyalı preparatlardan tümörü en iyi temsil eden kanama ve nekroz alanlarının en az olduğu preparat seçildi ve dokuya ait parafin bloklar arşivden çıkarıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimyasal inceleme için parafin bloklardan poli-L-lizinli lamlara 4 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Kesit işlemi sonrasında deparafinizasyon için lizinli lamalar 60 C'de 1 saat etüvde bekletildi. Tümörü infiltrate eden mast hücrelerini değerlendirmek için fare monoklonal Mast hücre triptaz antikoru kullanılarak immünohistokimyasal boyama gerçekleştirildi. Agilent Dako primer antikoru ve kitleri kullanılarak Dako-Omnis tam otomatize boyama cihazında boyama işlemi yapıldı. Pozitif dış kontrol olarak Mast hücre triptaz antikoru için her bir

immünohistokimyasal boyamada insan tonsil dokusu kullanıldı. Deparafinizasyon, hidrasyon, antijen açığa çıkarma, peroksidazla bloklama, primer inkubasyondan sonra sekonder antikor ardından streptavidin konjuge horseradish peroksidaz (HRP) uygulandı. 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) kromojeni ile boyama gerçekleştirildi. Boyama işlemi biten lamalar distile su ile yıkandı. Daha sonra alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez ksilolden geçirildi ve Entellan Mounting Medium marka balzam ile kapama işlemi yapıldı.

Tablo 3.1. Mast hücre triptaz antikorunun özellikleri

Antikor	Antijen açığa çıkarma yöntemi/süre	Kullanılan Kit	Antikor inkübasyon süresi	Klon	Konsantrasyon	Pozitif dış kontrol
Mast hücre triptaz (IR640 Kodlu)	EDTA/60 dakika	Agilent	60 dakika	AA1	1/100	İnsan tonsil dokusu

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Mast hücre triptaz antikoru, mast hücrelerini mavi bir arka plana karşı kırmızımsı kahverengiye boyadı. Kırmızımsı kahverengi görünen mast hücresi granülleri ve başka bir bitişik kümeden açıkça ayrılabilen bir mast hücresi granülü kümesi, tek bir mast hücresi olarak kabul edildi. Kanama alanları ve nekroz çevresi boyanmalar değerlendirme dışı tutuldu.

İmmünohistokimyasal boyalı preparatlar 1 mm²'lik tümör alanındaki mast hücre sayısını belirlemek amacıyla 2 yöntem ile değerlendirildi.

İlk olarak Nikon-Eclipse Ni-U ışık mikroskopunda 1 mm²'ye karşılık gelen 5 büyük büyütme alanında (X40) konvansiyonel olarak göz ile (eyeball) mast hücreleri sayıldı. Bu işlem tümörün farklı alanlarından 5 kez tekrarlandı ve mm² başına düşen ortalama mast hücre sayısı kaydedildi.

İkincil olarak immünohistokimyasal boyalı preparatlar microvisioner manuel tüm slayt tarayıcı ekipman ve ona bağlı microvisioner yazılımı kullanılarak Nikon

Eclipse Ni-U ışık mikroskopunda X40 objektif altında taranarak dijital görüntüleri elde edildi.

Dijital görüntü analizi için QuPath yazılımı kullanıldı. Qupath, dijital patoloji ve tüm slayt görüntü analizi için kullanılan, genişletilebilir ve açık kaynaklı bir çözüm olarak tasarlanmış yeni bir biyogörüntü analiz yazılımıdır (136).

Preperatlara ait dijital tarama görüntülerinden QuPath açık kaynak dijital patoloji yazılımı kullanılarak tümör alanları seçildi ve seçilen tümör alanlarında mm² başına düşen mast hücre sayıları imaj analiz programı kullanılarak kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 27,0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnow/Sharpi-Wilk testleri) ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Klinikopatolojik veriler ile Qupath ve konvansiyonel (eyeball) yöntem arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ANNOVA, Mann Whitney U, Pearson Ki kare, Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier analizi testi kullanıldı. Anlamlılık açısından log rank kabul edildi. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

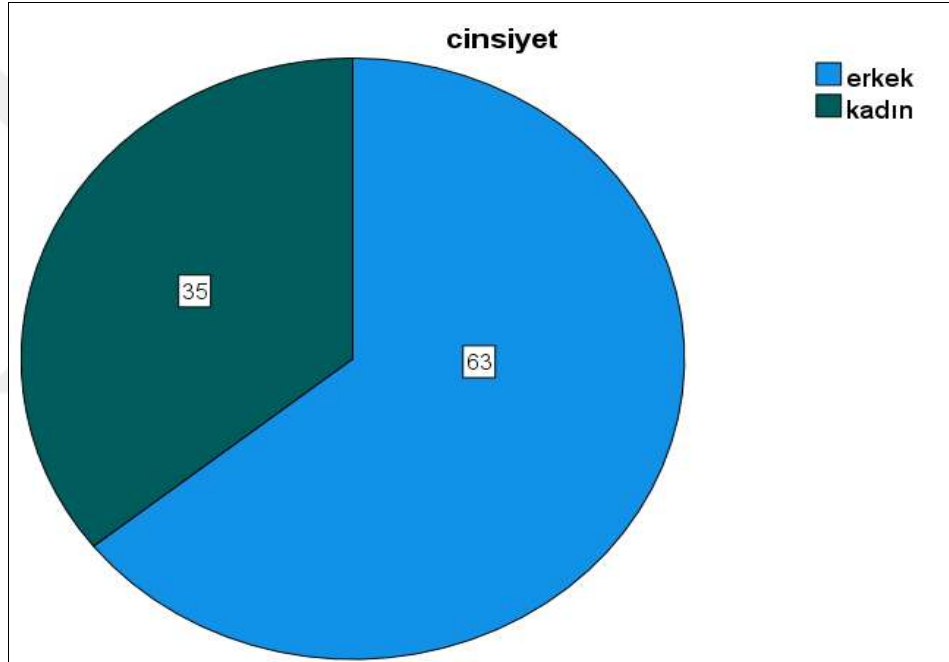
Çalışma için gerekli etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 23.05.2023 tarihinde 118 sayılı rapor ile alındı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular

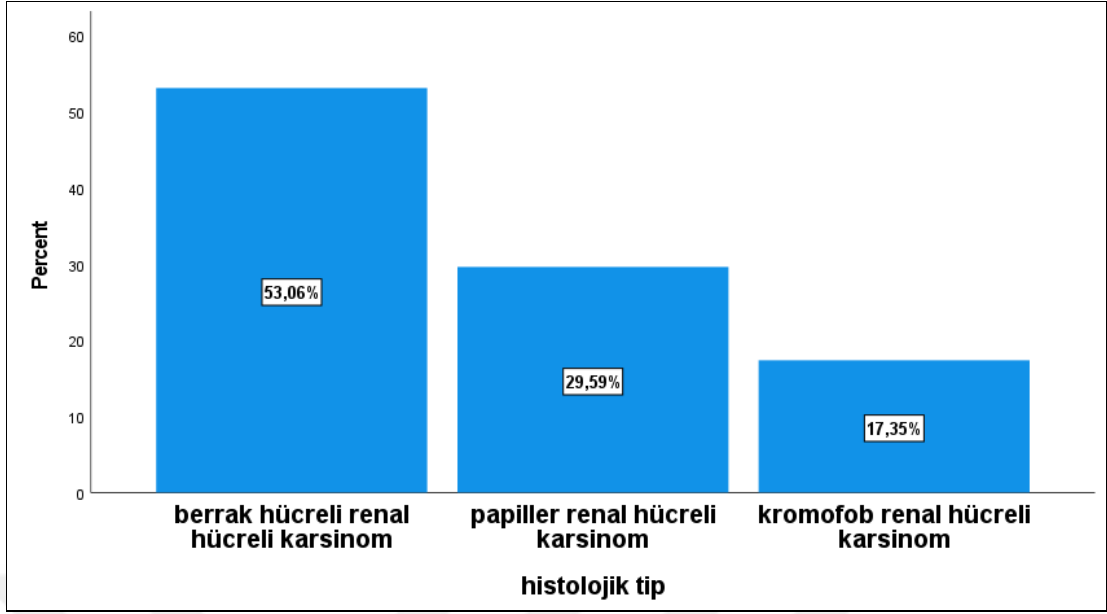
Süleyman Demirel Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tarihleri arasında parsiyel ve radikal nefrektomi yapılan 98 olgu incelendi.

Çalışmamızda olgularının yaş aralığı 26-83 olup, ortalama yaş $61,2 \pm 10,9$ 'dur. Doksan sekiz olgunun 53'ü (%56,3) 65 yaş altında, 45'i (%45,9) 65 yaş veya üzerinde idi. Olguların 63'ü (%64,3) erkek, 35'ini (%35,7) ise kadın cinsiyet oluşturmaktadır.



Grafik 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı

Olguların 67(%68,4)'sine radikal nefrektomi, 31'ine (%31,6) parsiyel nefrektomi yapıldı. 53 (%52,4) olguda sağ, 45 (%47,6) olguda ise sol lokalizasyon izlendi.

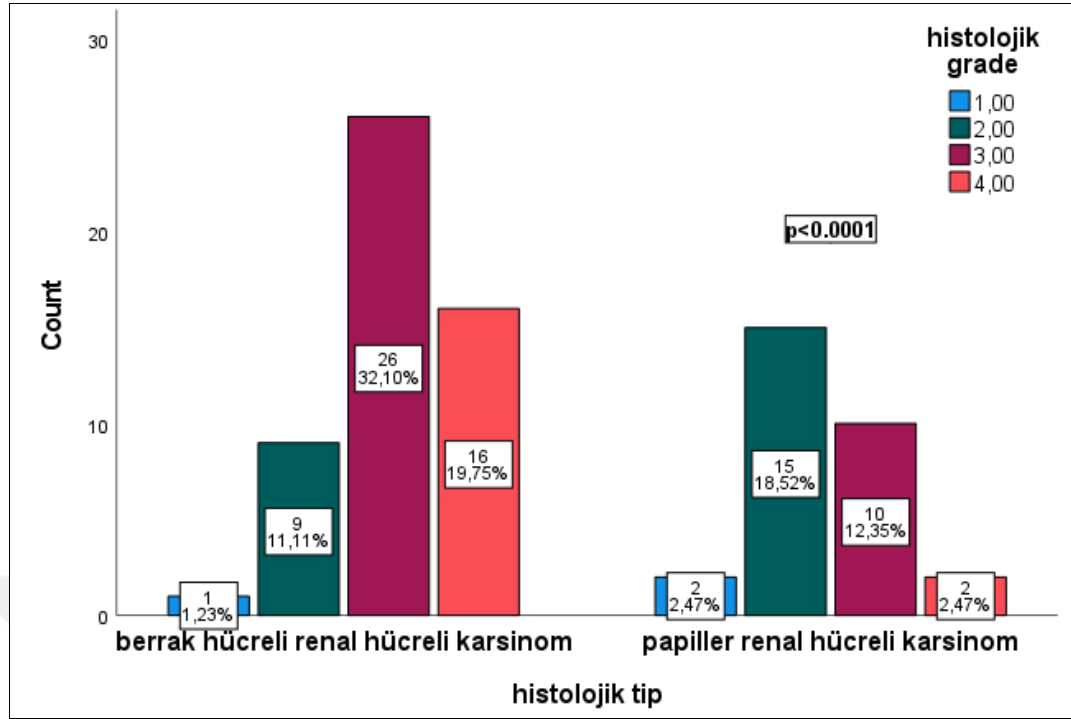


Grafik 4.2. Histolojik tip dağılımı

Çalışmamızda 98 olgunun histolojik tipi incelendiğinde; 52 (%53,1)'si berrak hücreli renal hücreli karsinom, 29 (%29,6)'u papiller renal hücreli karsinom ve 17 (%17,3)'si kromofob renal hücreli karsinom histolojik alt tipindeydi.

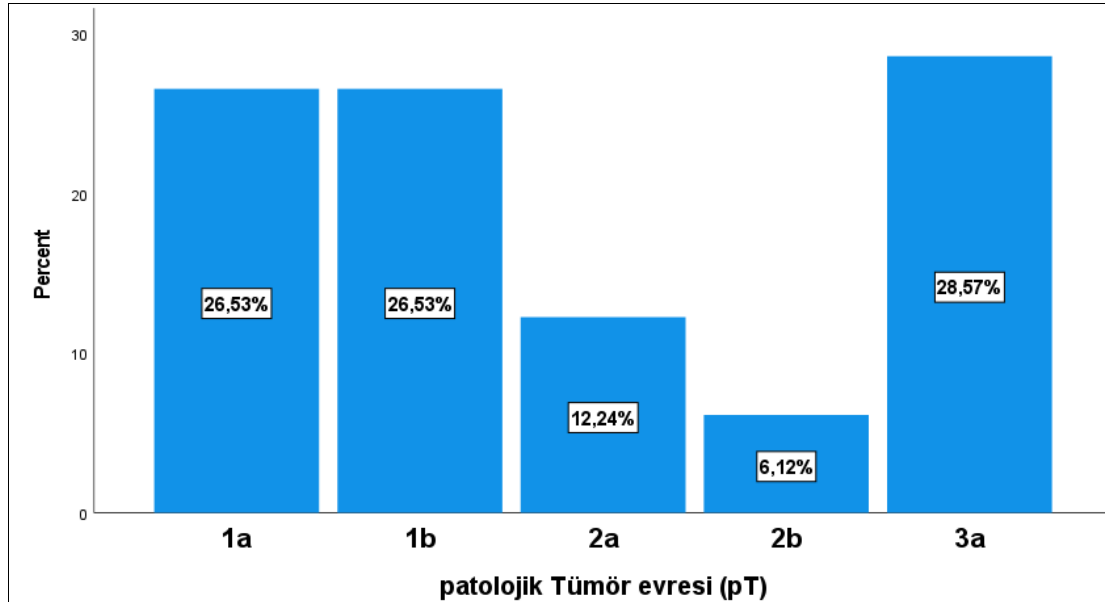
Sadece berrak ve papiller renal hücreli karsinomda histolojik grade (DSÖ/ISUP) önerildiği için bu tümörlerde bakılmış olup, grade 1 3 olgu (%3,1), grade 2 24 (%24,5) olgu, grade 3 36 (36,7) olgu ve grade 4 18 (%18,4) olgu tespit edildi.

Berrak hücreli RHK'lerde en sık izlenen histolojik derece grade 3 (%31,1) iken; papiller RHK'de en sık grade 2 (%18,5) bulundu. Berrak hücreli RHK ve papiller RHK ile histolojik derece ilişkisi karşılaştırılmış olup berrak hücreli RHK'de papiller RHK'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek nükleer derece saptandı ($p<0,0001$).



Grafik 4.3. Histolojik tip ve histolojik grade (nükleer derece) dağılımı

Tümör boyutu ortalama $63,3 \pm 35,7$ (16-219) mm'dir. Olguların 64 (%65,3)'ünün tümör çapı 70 mm'ye eşit ve küçük, 34 (%34,7)'ünün ise tümör çapı 70 mm'den büyük olarak tespit edildi.

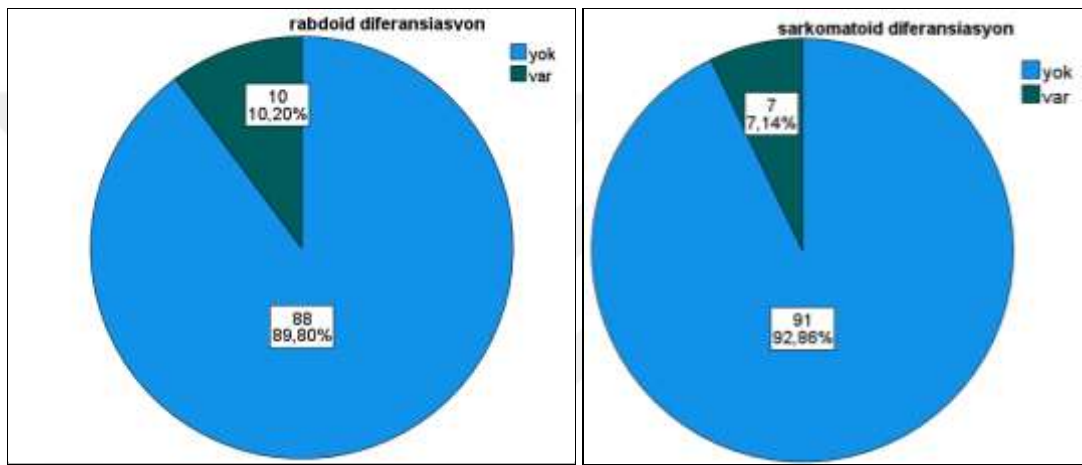


Grafik 4.4. Olguların patolojik tümör evresi dağılımı

Olguların 26 (%26,5)'sı evre 1a ve 1b, 12 (%12,2)'si evre 2a, 6 (%6,1)'sı evre 2b ve 28 (28,6)'i evre 3a bulundu.

Çalışmamızdaki 98 olgunun 17'sinde (%17,3) lenfovasküler invazyon, 23'ünde (%23,5) renal sinüs invazyonu, 45'inde (%45,9) renal kapsül invazyonu, 14'ünde perirenal yağ doku invazyonu, 4'ünde (4,1) renal ven invazyonu ve 1'inde (%1,0) gerota fasya invazyonu izlendi.

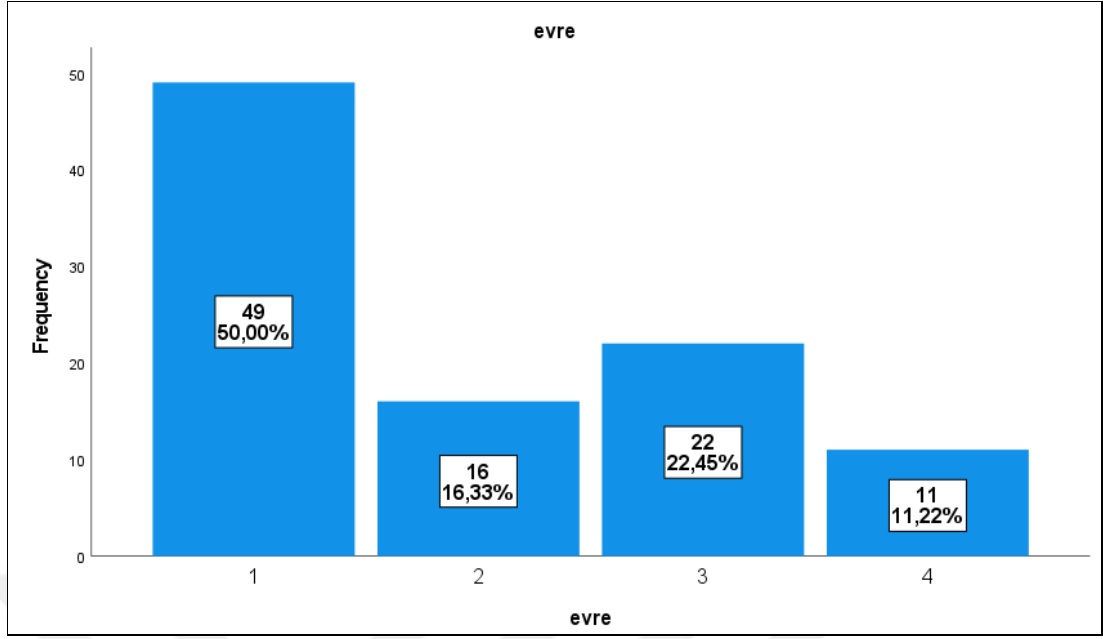
Otuz sekiz (%38,8) olguda tümör nekrozu varken, 60 (%61,2) olguda tümör nekrozu izlenmedi.



Grafik 4.5. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon dağılımı

Olguların 10'unda (%10,2) rabdoid diferansiyasyon, 7'sinde (%7,1) ise sarkomatoid diferansiyasyon görüldü.

Dokuz olguda (%9,1) lenf nodu metastazı izlendi. Operasyon sonrası takiplerinde 12 (%12,2) olguda uzak organ metastazı tespit edildi.



Grafik 4.6. Olguların klinik evre dağılımı

Olguların klinik evre dağılımı incelendiğinde; evre 1 olan 49 (%50), evre 2 olan 6 (%16,33), evre 3 olan 22 (%22,5) ve evre 4 olan 11 (%11,2) olgu izlendi. Olgulara ait klinikopatolojik bulgular Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Olgularının klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		n	%
Yaş (yıl)	<65	53	54,1
	≥ 65	45	45,9
Cinsiyet	Erkek	63	64,3
	Kadın	35	35,7
Cerrahi Yöntem	Radikal	67	68,4
	Parsiyel	31	31,6
Lokalizasyon	Sağ	53	54,1
	Sol	45	45,9
Tümör Boyutu (cm)	≤7	64	65,3
	>7	34	34,7
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK*	52	53,1
	Papiller RHK	29	29,6
	Kromofob RHK	17	17,3
Histolojik Derece (grade)	1	3	3,8
	2	24	24,6
	3	36	44,4
	4	18	22,2
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	81	82,7
	Var	17	17,3

Tablo 4.1. Olgularının klinikopatolojik özellikleri (Devamı)

Klinikopatolojik Özellikler		n	%
RSİ*	Yok	75	76,5
	Var	23	23,5
RKİ*	Yok	53	54,1
	Var	45	45,9
PRYDİ*	Yok	84	85,7
	Var	14	14,3
Gfİ*	Yok	97	99,0
	Var	1	1,0
RVİ*	Yok	94	95,9
	Var	4	4,1
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	88	89,8
	Var	10	10,2
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	91	92,9
	Var	7	7,1
Patolojik Tümör Evresi	pT1	52	53,0
	pT2	18	18,4
	pT3	28	28,6
Lenf Nodu Metastazı	Yok	89	90,8
	Var	9	9,2
Uzak Metastaz	Yok	86	87,8
	Var	12	12,2
Klinik Evre	1	49	50,0
	2	16	16,3
	3	22	22,4
	4	11	11,2

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, Gfİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu

4.2. Klinikopatolojik Parametrelerin Analizi

4.2.1. Patolojik T Evresi (pT) ile Klinikopatolojik Verilerin İlişkisi

Olguların 52 (%53)’si pT1 (1a ve 1b), 18 (%16,3)’si pT2 (2a ve 2b) ve 28 (28,4)’i pT 3a olarak izlendi, pT4 olgumuz yoktu.

pT evresi ile yaş karşılaştırıldığında; 65 yaş altındaki olguların patolojik tümör evresi en sık evre 1, en az evre 2; 65 yaş üzerindeki olguların ise en sık evre 2 en az evre 1’di. pT evresi ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,813).

pT1 olan olguların %59,6'sı sağ, %40,4' ü sol böbrek; pT2 olguların %61,1'i sağ, %39,9'u sol böbrek, pT3 olguların ise %39,3'ü sağ, %60,7'si sol böbrek yerleşimli izlendi. İleri pT evresinde lokalizasyon sol böbrek yerleşimi gösterirken, düşük evrede sağ böbrek yerleşimi izlenmiş olup istatistiksel anlamı farklılık saptanmadı ($p=0,104$).

Cerrahi yöntem olarak radikal nefrektomi yapılan olgularda parsiyel nefrektomi yapılan olgulara oranla yüksek pT evresi saptanmış olup istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Histolojik tümör tipinden bağımsız olarak berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK olgularımızda en sık pT1 evresi izlenmiş olup; tümör tipi ile pT arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,396$).

Tümör boyutu 7cm üzeri olan olguların %53,6'sı pT3 olup, 7cm ve altı olan olgularınsa %46,4'ü pT3 evresinde izlendi. Tümör boyutu arttıkça ileri pT evresi izlendi ve istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= <0,001$).

Nükleer derecesi 4 olan olgular, nükleer derecesi 1 olanlara göre pT evresi daha yüksek olup; nükleer derece arttıkça pT evresinin arttığı görüldü ve istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= <0,001$).

Lenfovasküler invazyonu olan 15 olguda pT3, olmayanlar içinde 50 olguda pT1 evresi görüldü. Lenfovasküler invazyonu olanlar olmayanlara göre daha ileri pT evresine sahip olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= <0,001$).

Renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, nekroz, rabdoid diferansiyasyon, lenf nodu tutulumu ve metastaz olan olgularda ileri pT evresi görülürken; olmayanlarda düşük pT evresi izlendi ($p= <0,001$).

pT3 olguların 6'sı klinik evre 4 iken, pT1 olguların 40'ında klinik evre 1 izlendi. Yüksek klinik evrelerde yüksek pT evresi izlenmiş olup evreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p= <0,001$). Patolojik tümör evresi ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 4.2'de özetlendi.

Tablo 4.2. Patolojik tümör evresi (pT) evresi ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki

Klinikopatolojik özellikler		Patolojik tümör evresi (pT)			p
		1	2	3	
Yaş (yıl)	<65	29(%55,8)	9(%50)	15(%53,6)	0,813
	≥ 65	23(%44,2)	9(%50)	13(%46,4)	
Cinsiyet	Erkek	30(%57,7)	14(%77,8)	19(%67,9)	0,286
	Kadın	22(%42,3)	4(%22,2)	9(%32,1)	
Lokalizasyon	Sağ	31(%59,6)	11(%61,1)	11(%39,3)	0,104
	Sol	21(%40,4)	7(%38,9)	17(%60,7)	
Cerrahi Yöntem	Radikal	24(%46,2)	17(%94,4)	26(%92,9)	<0,001
	Parsiyel	28(%53,8)	1(%5,6)	2(%7,1)	
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK*	30(%57,7)	2(%11,1)	20(%71,4)	0,396
	Papiller RHK	13(%25)	10(%55,6)	6(%21,4)	
	Kromofob RHK	9(%17,3)	6(%33,3)	2(%7,1)	
Tümör Boyutu(cm)	≤7	50(%96,2)	1(%5,6)	13(%46,4)	<0,001
	>7	2(%3,8)	17(%94,4)	15(%53,6)	
Nükleer Derece	1	3(%7)	0(%0)	0(%0)	<0,001
	2	16(%37,2)	6(%50)	2(%7,7)	
	3	18(%41,9)	5(%41,7)	13(%50)	
	4	6(%14)	1(%8,3)	11(%42,3)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	50(%96,2)	18(%100)	13(%46,4)	<0,001
	Var	2(%3,8)	0(%0)	15(%53,6)	
RSİ*	Yok	52(%100)	18(%100)	5(%17,9)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	23(%82,1)	
RKİ*	Yok	33(%65,5)	14(%77,8)	6(%21,4)	<0,001
	Var	19(%36,5)	4(%22,2)	22(%78,6)	
PRYDİ*	Yok	52(%100)	18(%100)	14(%50)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	14(%50)	
GFİ*	Yok	52	18	27	0,152
	Var	0	0	1	
RVİ*	Yok	52(%100)	18(%100)	24(%85,7)	0,004
	Var	0(%0)	0(%0)	4(%14,3)	
Nekroz	Yok	41(%78,8)	8(%44,4)	11(%39,3)	<0,001
	Var	11(%21,2)	10(%55,6)	17(%60,7)	
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	49(%94,2)	18(%100)	21(%75)	0,014
	Var	3(%5,8)	0(%0)	7(%25)	
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	49(%94,2)	18(%100)	24(%85,7)	0,213
	Var	3(%5,8)	0(%0)	4(%14,3)	
Klinik Evre	1	49(%94,2)	0(%0)	0(%0)	<0,001
	2	0(%0)	16(%88,9)	0(%0)	
	3	0(%0)	0(%0)	22(%78,6)	
	4	3(%5,8)	2(%11,1)	6(%21,4)	
Uzak Metastaz	Yok	49(%94,2)	16(%88,9)	21(%75)	0,014
	Var	3(%5,8)	2(%11,1)	7(%25)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	51(%98,1)	16(%88,9)	22(%78,6)	0,004
	Var	1(%1,9)	2(%11,1)	6(%21,4)	

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, GFİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu

4.2.2. Histolojik (Nükleer) Derece ile Klinikopatolojik Veriler İlişkisi

Histolojik grade (DSÖ/ISUP) sadece berrak ve papiller RHK önerildiği için bu tümörlerde değerlendirilmiş olup; grade 1 3 olgu (%3,1), grade 2 24 olgu (%24,5), grade 3 36 olgu (36,7) ve grade 4 18 olgu (18,4) vardı.

Nükleer derecesi 1 olan olguların %66,7'si sağ, %33,3' ü sol böbrek; nükleer derecesi 2 olguların %70,8'i sağ, %29,2'si sol böbrek, nükleer derecesi 3 olan olguların %52,8'i sağ, %47,2'si sol böbrek ve nükleer derecesi 4 olan olguların ise %38,1'i sağ böbrek, %61,9'u sol böbrek yerleşimli izlendi. Artmış nükleer derece ile lokalizasyon daha çok sol böbrek yerleşimi gösterirken, nükleer derece azaldıkça sağ böbrek yerleşimi istatistiksel olarak öne öne çıkmaktadır ($p=0,042$).

Cerrahi prosedür olarak radikal nefrektomi yapılan olguların, parsiyel nefrektomi yapılan olgulara göre daha yüksek nükleer dereceye sahip olduğu izlendi ($p=0,009$).

Berrak hücreli RHK'da, papillere göre daha yüksek nükleer derece izlenmiş olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Nükleer derecesi 4 olan olgular, nükleer derecesi 1 olanlara göre pT evresi daha yüksek olup; nükleer derece arttıkça pT evresinin arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= <0,001$).

Lenfovasküler invazyonu olan 10 (%55,6) olguda nükleer derece 4, olmayan 3 olguda (%100) ise nükleer derece 1 izlendi. Lenfovasküler invazyonu olanlar olmayanlara göre daha ileri nükleer dereceye sahip olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= <0,001$).

Renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, nekroz, rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyon, lenf nodu tutulumu ve metastaz olan olgularda artmış nükleer derece görülürken; olmayanlarda düşük nükleer derece izlendi. İstatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= 0,05$).

Nükleer derece 4 olan olguların 7'si (%38,9) klinik evre iken, nükleer derece 1 olan 3 olgu (%100) evre 1'di. Nükleer derece yüksek olanlarda yüksek klinik evre izlenmiş olup nüklere derece ile klinik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p= <0,001$). Nükleer derece ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 4.3'te özetlendi.

Tablo 4.3. Nükleer derece ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki

Klinikopatolojik özellikler		Nükleer derece				p
		1	2	3	4	
Yaş (yıl)	<65	3(%100)	12(%50)	16(%44,4)	11(%61,1)	0,83
	≥ 65	0(%0)	12(%50)	20(%55,6)	7(%38,9)	
Cinsiyet	Erkek	3(%100)	20(%83,3)	22(%61,1)	12(%66,7)	0,094
	Kadın	0(%0)	4(%16,7)	14(%38,9)	6(%33,3)	
Lokalizasyon	Sağ	2(%66,7)	17(%70,8)	19(%52,8)	7(%38,9)	0,042
	Sol	1(%33,3)	7(%29,2)	17(%47,2)	11(%61,1)	
Cerrahi Yöntem	Radikal	1(%33,3)	13(%54,2)	24(%66,7)	16(%88,9)	0,009
	Parsiyel	2(%67,7)	11(%45,8)	12(%33,3)	2(%11,1)	
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK*	1(%33,3)	9(%37,5)	26(%72,2)	16(%88,9)	<0,001
	Papiller RHK	2(%66,7)	15(%62,5)	10(%27,8)	2(%11,1)	
Tümör Boyutu(cm)	≤7	3(%100)	17(%70,8)	25(%69,4)	10(%55,6)	0,153
	>7	0(%0)	7(%29,2)	11(%30,6)	8(%44,4)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	3(%100)	23(%95,8)	30(%83,3)	8(%44,4)	<0,001
	Var	0(%100)	1(%4,2)	6(%16,7)	10(%55,6)	
RSİ*	Yok	3(%100)	22(%91,7)	27(%75)	8(%44,4)	<0,001
	Var	0(%100)	2(%8,3)	9(%25)	10(%55,6)	
RKİ*	Yok	3(%100)	19(%79,2)	14(%38,9)	4(%22,2)	<0,001
	Var	0(%0)	5(%20,8)	22(%61,1)	14(%77,8)	
PRYDİ*	Yok	3(%100)	24(%100)	29(%80,6)	12(%66,7)	0,003
	Var	0(%0)	0(%0)	7(%19,4)	6(%33,3)	
GFİ*	Yok	3(%100)	24(%100)	36(%100)	17(%94,4)	0,153
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%5,6)	
RVİ*	Yok	3(%100)	24(%100)	34(%94,4)	16(%88,9)	0,100
	Var	0(%0)	0(%0)	2(%5,6)	2(%11,1)	
Nekroz	Yok	3(%100)	16(%66,7)	24(%66,7)	4(%22,2)	0,002
	Var	0(%0)	8(%33,3)	12(%33,3)	14(%77,8)	
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	3(%100)	24(%100)	36(%100)	8(%44,4)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)	10(%55,6)	
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	3(%100)	24(%100)	36(%100)	11(%61,1)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)	7(%38,9)	
Klinik Evre	1	3(%100)	16(%66,7)	17(%47,2)	4(%22,2)	<0,001
	2	0(%0)	5(%20,8)	5(%13,89)	0(%100)	
	3	0(%0)	1(%4,2)	12(%33,3)	7(%38,9)	
	4	0(%0)	2(%8,3)	2(%5,6)	7(%38,9)	
Uzak Metastaz	Yok	3(%100)	22(%91,7)	34(%94,4)	10(%55,6)	0,003
	Var	0(%0)	2(%8,3)	2(%5,6)	8(%44,4)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	3(%100)	22(%91,7)	35(%97,2)	12(%66,7)	0,02
	Var	0(%0)	2(%8,3)	1(%2,8)	6(%33,3)	
Patolojik Tümör evresi	pT1	3(%100)	16(%66,7)	18(%50)	6(%33,3)	<0,001
	pT2	0(%0)	6(%25)	5(%13,9)	1(%5,6)	
	pT3	0(%0)	2(%8,3)	13(%36,1)	11(%61,1)	

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, GFİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu

4.2.3. Klinik Evre ile Klinikopatolojik Verilerin İlişkisi

Çalışmamızdaki olguların klinik evrelerinin dağılımı incelendiğinde; evre 1 olan 49 (%50), evre 2 olan 16 (%16,33), evre 3 olan 22 (%22,5) ve evre 4 olan 11(%11,2) olgu izlendi.

Klinik evre ile yaş karşılaştırıldığında; 65 yaş altındaki olgular en sık evre 1, en az evre 4, 65 yaş üzerindeki olgular ise en sık evre 1, en az evre 4'tü. Evre ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,956$).

Evre 1 olan olguların %63,3'ü sağ, %36,7'si sol böbrek; evre 2 olguların %62,5'i sağ, %37,5'i sol böbrek, evre 3 olguların ise %40,9'u sağ, %59,1'i sol ve evre 4 olguların %27,3'ü sağ, %72,7'si sağ böbrek yerleşimli izlendi. İleri evrelerde sol böbrek yerleşimi izlenirken, düşük evrede sağ böbrek yerleşimi izlenmiş olup istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,013$).

Cerrahi yöntem olarak radikal nefrektomi yapılan olgular düşük evreden daha çok ileri evre olgularıdır. Cerrahi yöntemi düşük ve ileri evre olgular açısından kıyaslandığımızda bu durum istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Histolojik tümör tipine göre berrak hücreli, papiller ve kromofob RHK olgularımızda en sık klinik evre 1 izlenmiş olup; tümör tipi ile evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,231$).

Tümör boyutu 7cm üzeri olan olguların %72,7' si evre 4 olup, 7cm ve altı olan olgularınsa sadece %27,3'ü evre 4 olarak bulundu. 7cm ve altı olan olgularda daha düşük evre izlenmiş olup, istatistiksel anlamlı bulundu ($p= <0,001$).

Nükleer derece 4 olan olguların 7'si (%38,9) evre 4 iken, nükleer derece 1 olan olguların 3'ü (%100) evre 1 izlendi. Nükleer derece yüksek olanlarda yüksek klinik evre izlenmiş olup nüklere derece ile klinik evre arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p= <0,001$). Lenfovasküler invazyonu olanlar, olmayanlara göre daha ileri evreydi. Lenfovasküler invazyon varlığı ile ileri evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= <0,001$).

Renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, nekroz, rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyon, lenf nodu tutulumu ve metastaz olan olgular ileri evreyken; olmayanlarda daha düşük evre izlendi ve istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p= <0,001$).

pT3 olguların 6'sı evre 4 iken, pT1 olguların 40'ında evre 1 izlendi. İleri klinik evrelerde yüksek pT izlenmiş olup, pT ile klinik evre arasında istatistiksel

anlamlı farklılık izlendi (p <0,001). Evre ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 4.4’de özetlendi.

Tablo 4.4. Klinik evre ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi

Klinikopatolojik özellikler		Klinik Evre				p
		1	2	3	4	
Yaş (yıl)	<65	27(%55,1)	8(%50)	12(%54,5)	6(%54,5)	0,956
	≥ 65	22(%44,9)	8(%50)	10(%45,5)	5(%45,5)	
Cinsiyet	Erkek	29(%59,2)	12(%75)	14(%63,6)	8(%72,4)	0,414
	Kadın	20(%40,8)	4(%25)	8(%36,4)	3(%27,3)	
Lokalizasyon	Sağ	31(%63,3)	10(%62,5)	9(%40,9)	3(%27,3)	0,013
	Sol	18(%36,7)	6(%37,5)	13(%59,1)	8(%72,7)	
Cerrahi Yöntem	Radikal	22(%44,9)	15(%93,8)	20(%90,9)	10(%90,9)	<0,001
	Parsiyel	27(%55,1)	1(%6,2)	2(%9,1)	1(%9,1)	
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK	28(%57,1)	1(%6,3)	17(%77,3)	6(%54,5)	0,231
	Papiller RHK	12(%24,5)	9(%56,3)	3(%13,6)	5(%45,4)	
	Kromofob RHK	9(%18,4)	6(%37,5)	2(%9,1)	0(%0)	
Tümör Boyutu(cm)	≤7	48(%98)	1(%6,3)	12(%54,5)	3(%27,3)	<0,001
	>7	1(%2)	15(%93,7)	10(%45,5)	8(%72,7)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	49(%100)	16(%100)	13(%59,1)	3(%27,3)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	9(%40,9)	8(%72,7)	
RSİ*	Yok	49(%100)	16(%100)	5(%22,7)	5(%45,5)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	17(%77,3)	6(%54,5)	
RKİ*	Yok	32(%65,3)	13(%81,3)	6(%27,3)	2(%18,2)	<0,001
	Var	17(%34,7)	3(%18,8)	16(%72,7)	9(%81,8)	
PRYDİ*	Yok	49(%100)	16(%100)	11(%50)	8(%72,7)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	11(%50)	3(%27,3)	
GFİ*	Yok	49(%100)	16(%100)	21(%95,5)	11(%100)	0,331
	Var	0(%0)	0(%0)	1(%4,5)	0(%0)	
RVİ*	Yok	49(%100)	16(%100)	21(%95,5)	8(%72,7)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	1(%4,5)	3(%27,3)	
Nekroz	Yok	39(%79,6)	8(%50)	9(%40,9)	4(%36,4)	<0,001
	Var	10(%20,4)	8(%50)	13(%59,1)	7(%63,6)	
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	47(%95,9)	16(%100)	16(%72,7)	9(%81,8)	0,009
	Var	2(%4,1)	0(%0)	6(%27,3)	2(%18,2)	
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	47(%95,9)	16(%100)	21(%95,5)	7(%63,6)	0,008
	Var	2(%4,1)	0(%0)	1(%4,5)	4(%36,4)	
Uzak Metastaz	Yok	49(%100)	16(%100)	21(%95,5)	0(%0)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	1(%4,5)	11(%100)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	49(%100)	16(%100)	22(%100)	2(%18,2)	<0,001
	Var	0(%0)	0(%0)	0(%0)	9(%81,8)	
Patolojik Tümör Evresi	pT1	49(%100)	0(%0)	0(%0)	3(%27,3)	<0,001
	pT2	0(%0)	16(%100)	0(%0)	2(%18,2)	
	pT3	0(%0)	0(%0)	22(%100)	6(%54,5)	
Nükleer Derece	1	3(%7,5)	0(%0)	0(%100)	0(%0)	<0,001
	2	16(%40)	5(%50)	1(%5)	2(%18,2)	
	3	17(%42,5)	5(%50)	12(%60)	2(%18,2)	
	4	4(%10)	0(%0)	7(%35)	7(%63,6)	

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, GFİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.3.1. Konvansiyonel Yöntem ile Mast Hücrelerinin Sayımı

Mast hücre triptaz ile renal hücreli karsinomda mast hücrelerinde intratümöral granüler intrasitoplazmik boyanma izlendi (Resim 4.1.B, 4.2.B, 4.3.B). İntratümöral mast hücre triptaz eksprese olan mast hücre sayısı 5 büyük büyütme alanında konvansiyonel yöntem ile sayıldı. Bu yöntem ile beş büyük büyütme alanındaki ortalama mast hücre sayısı $18,5 \pm 19,8$ 'di. Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altında 61 (%62,2) olgu, 18,5 ve üzerinde ise 37 (%37,8) olgu izlendi.

Konvansiyonel yöntem ile yaş ilişkisi incelendiğinde; ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki 61 olgunun %52,5'i 65 yaş altı, %47,5'i 65 yaş ve üzeri izlendi. Ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzeri 37 olgunun %56,8'i 65 yaş altı, %43,2'ü 65 yaş ve üzeri izlendi. Konvansiyonel yöntem ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,419$).

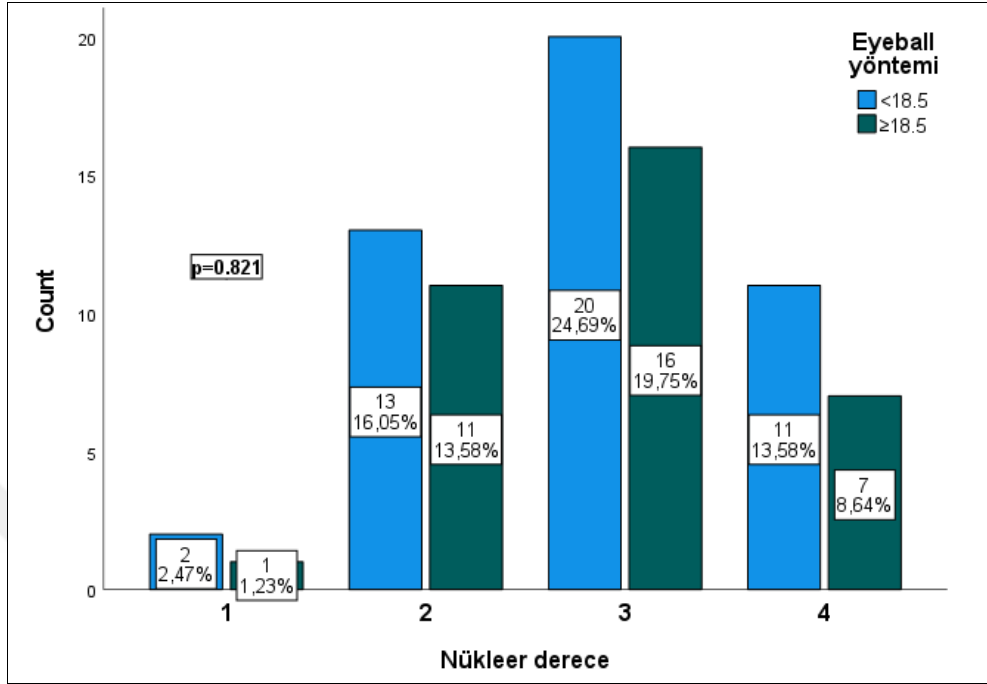
Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 41'i (%67,2) erkek, 20'si (%32,8) kadın; ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzeri olguların 22'si (%59,5) erkek, 15'i (%40,5) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Konvansiyonel yöntem ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,287$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 31'i (%52,8) sağ, 30'u (%49,2) sol; ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzeri olguların 22'si (%59,5) sağ, 15'i (%40,5) sol böbrek yerleşimliydi. Konvansiyonel yöntem ile lokalizasyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,267$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 29'u (%47,5) berrak hücreli RHK, 17'si (%27,9) papiller RHK ve 15'i (%24,6) kromofob RHK iken; ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzeri olguların 23'ü (%62,2) berrak hücreli RHK, 12'si (%32,4) papiller RHK ve 2'si (%5,4) kromofob RHK olarak bulundu. Tümör tipleri arasında en fazla berrak hücreli RHK'da ekspresyon izlenmiş olup, en az kromofob RHK'da ekspresyon izlendi. Konvansiyonel yöntem ile histolojik tip arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,034$).

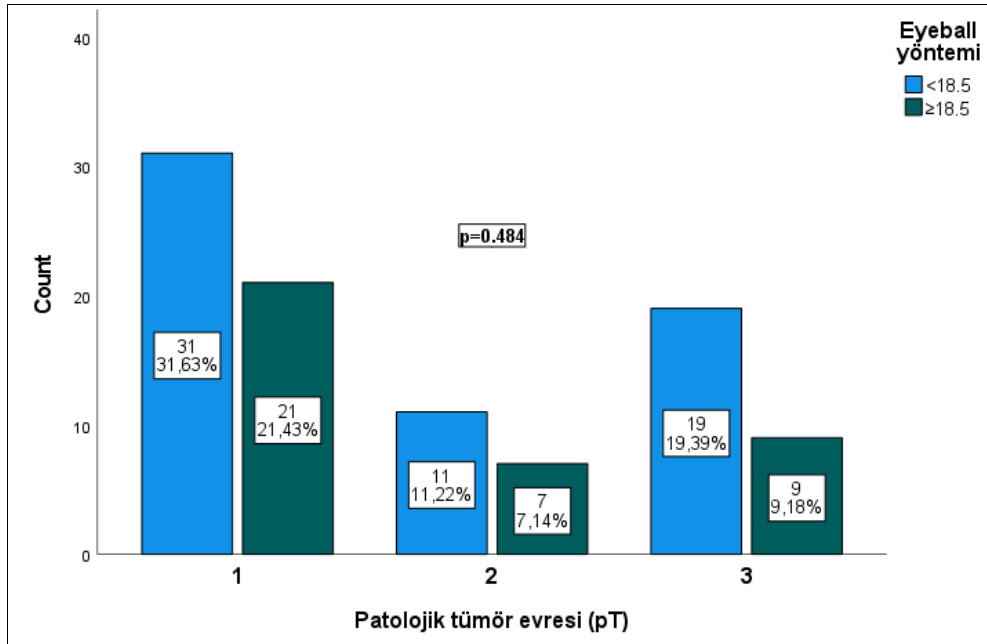
Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 39'unda (%63,9) tümör boyutu 7cm ve altında, 22'sinde (%36,1) ise 7 cm üzerindeydi. Ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzerindeki olguların 25'inde (%67,6) tümör boyutu 7cm ve altında,

12'sinde (%32,4) ise 7 cm üzerindiydi. Konvansiyonel yöntem ile tümör boyutu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,444$).



Grafik 4.7. Nükleer derece ile Konvansiyonel yöntem arasındaki ilişki

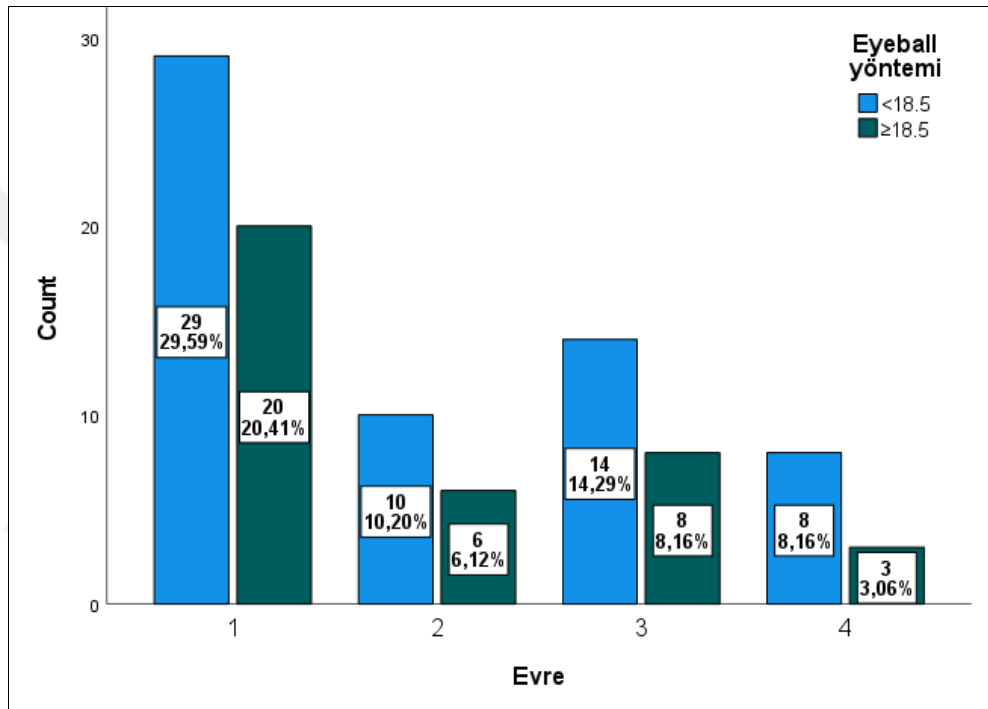
Ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üstü olanlarda nükleer derece nispeten daha düşük izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,821$).



Grafik 4.8. Patolojik tümör evresi ile Konvansiyonel yöntem arasındaki ilişki

Ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üstü olanlarda pT evresi daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,484$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 8'inde (%13,1) metastaz varken, 53'ünde (%86,9) metastaz görülmedi. Ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzerindeki olguların 4'ünde (%10,8) metastaz varken; 33'ünde (%89,2) metastaz görülmedi. Konvansiyonel yöntem ile metastaz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,500$).



Grafik 4.9. Klinik evre ile Konvansiyonel yöntem arasındaki ilişki

Ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üstü olan olgularda düşük klinik evre tespit edildi. Konvansiyonel yöntem ile evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,431$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 7'sinde (%11,5) lenf nodu tutulumu saptanırken, 54'ünde (%88,5) lenf nodu tutulumu yoktu, ortalama mast hücre sayısı 18,5 ve üzerindeki olguların 2'sinde (%5,4) lenf nodu tutulumu varken; 35'inde (%94,6) yoktu, Konvansiyonel yöntem ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,265$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,5'in altındaki olguların 10'unda (%16,4) lenfovasküler invazyon mevcut olup, 51'inde (%83,6) mevcut değildi, ortalama mast

hücre sayısı 18,5 ve üzerindeki olguların 7'sinde (%18,9) lenfovasküler invazyon varken; 33'ünde (%89,2) yoktu, Konvansiyonel yöntem ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,476$).

Renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, gerota fasya invazyonu, nekroz, rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyon ve cerrahi yöntem ile Konvansiyonel yöntem arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Konvansiyonel yöntem ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Konvansiyonel yöntem ile klinikopatolojik verilerle ilişkisi

Klinikopatolojik özellikler		Konvansiyonel yöntem (ortalama)		p
		<18,5	≥18,5	
Yaş (yıl)	<65	32(%52,5)	21(%56,8)	0,419
	≥ 65	29(%47,5)	16(%43,2)	
Cinsiyet	Erkek	41(%67,2)	22(%59,5)	0,287
	Kadın	20(%32,8)	15(%40,5)	
Lokalizasyon	Sağ	31(%52,8)	22(%59,5)	0,267
	Sol	30(%49,2)	15(%40,5)	
Cerrahi Yöntem	Radikal	41(%67,2)	26(%70,3)	0,466
	Parsiyel	20(%32,8)	11(%29,7)	
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK*	29(%47,5)	23(%62,2)	0,034
	Papiller RHK	17(%27,9)	12(%32,4)	
	Kromofob RHK	15(%24,6)	2(%5,4)	
Tümör Boyutu(cm)	≤7	39(%63,9)	25(%67,6)	0,444
	>7	22(%36,1)	12(%32,4)	
Nükleer Derece	1	2(%4,3)	1(%2,9)	0,821
	2	13(%28,2)	11(%31,4)	
	3	20(%43,5)	16(%47,7)	
	4	11(%52,5)	7(%20)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	51(%83,6)	30(%81,1)	0,476
	Var	10(%16,4)	7(%18,9)	
RSİ*	Yok	46(%75,4)	29(%78,4)	0,468
	Var	15(%24,6)	8(%21,6)	
RKİ*	Yok	31(%50,8)	22(%59,5)	0,267
	Var	30(%49,2)	15(%40,5)	
PRYDİ*	Yok	50(%82)	34(%91,9)	0,143
	Var	11(%18)	3(%8,1)	

Tablo 4.5. Konvansiyonel yöntem ile klinikopatolojik verilerle ilişkisi (Devamı)

Klinikopatolojik özellikler		Konvansiyonel yöntem (ortalama)		p
		<18,5	≥18,5	
GFİ*	Yok	60(%98,4)	37(%100)	0,622
	Var	1(%1,6)	0(%0)	
RVİ*	Yok	58(%95,1)	36(%97,3)	0,513
	Var	3(%4,9)	1(%2,3)	
Nekroz	Yok	36(%59)	24(%64,9)	0,36
	Var	25(%41)	13(%35,1)	
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	56(%91,8)	32(%86,5)	0,304
	Var	5(%8,2)	5(%13,5)	
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	56(%91,8)	35(%94,6)	0,466
	Var	5(%8,2)	2(%5,4)	
Klinik Evre	1	29(%47,5)	20(%54,1)	0,431
	2	10(%16,4)	6(%16,2)	
	3	14(%23)	8(%21,6)	
	4	8(%13,1)	3(%8,1)	
Uzak Metastaz	Yok	53(%86,9)	33(%89,2)	0,500
	Var	8(%13,1)	4(%10,8)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	54(%88,5)	35(%94,6)	0,265
	Var	7(%11,5)	2(%5,4)	
Patolojik Tümör Evresi	pT1	31(%50,8)	21(%56,8)	0,484
	pT2	11(%18,1)	7(%18,9)	
	pT3	19(%31,1)	9(%24,3)	

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, GFİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu

4.3.2. Dijital Slaytlar Üzerinden Qupath Programı ile Mast Hücrelerinin Sayımı

Renal hücreli karsinom olgularında intratümöral mast hücretriptaz eksprese olan mast hücre sayısı 1 mm²'lik tümör alanında Qupath *programı* ile sayıldı (Resim 4.1.C, 4.2.C, 4.3.C). Qupath yöntemiyle 1 mm²'lik tümör alanında ortalama mast hücre sayısı 18,6±19,9'du. Ortalama mast hücre sayısı 18,6'in altında 61 (%62,2), 18,6 ve üzerinde ise 37 (%37,8) olgu izlendi.

Qupath yöntemi ile yaş ilişkisi incelendiğinde; ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki 51 olgunun %55,7'si 65 yaş altı, %44,3'ü 65 yaş ve üzeri izlendi. Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzeri 47 olgunun %51,4'ü 65 yaş altı, %48,6'sı 65 yaş ve üzeri izlendi. Qupath yöntemi ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,415).

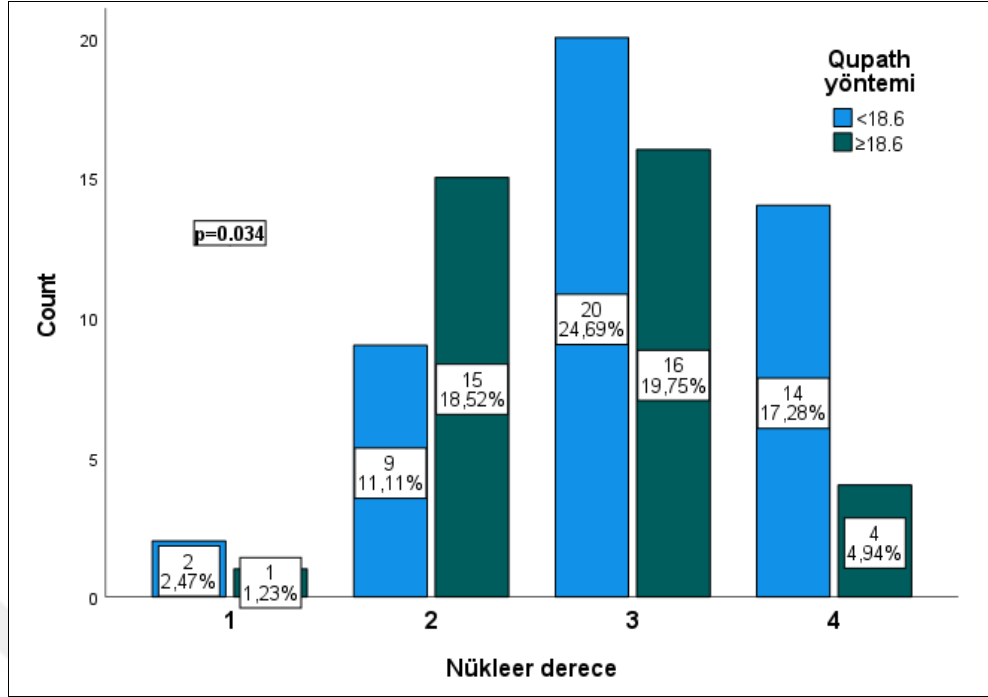
Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 37(%60,7)'si erkek, 24'ü (%39,3) kadın; ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzeri olguların 26 (%70,3)'sı erkek, 11(%29,7) 'ini kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Qupath yöntemi ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,229$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 33 (%54,1)'ü sağ, 28 (%45,9)'si sol; ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzeri olguların 20(%54,1)'si sağ, 17(%45,9)'si sol böbrek yerleşimliydi, Qupath yöntemi ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,581$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 46(%75,4)'sı radikal, 15(%24,6)'i parsiyel; ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzeri olguların 21'si (%56,8) radikal, 16'sı (%43,2) parsiyel nefrektomiydi, Qupath yöntemi ile cerrahi yöntem arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,045$).

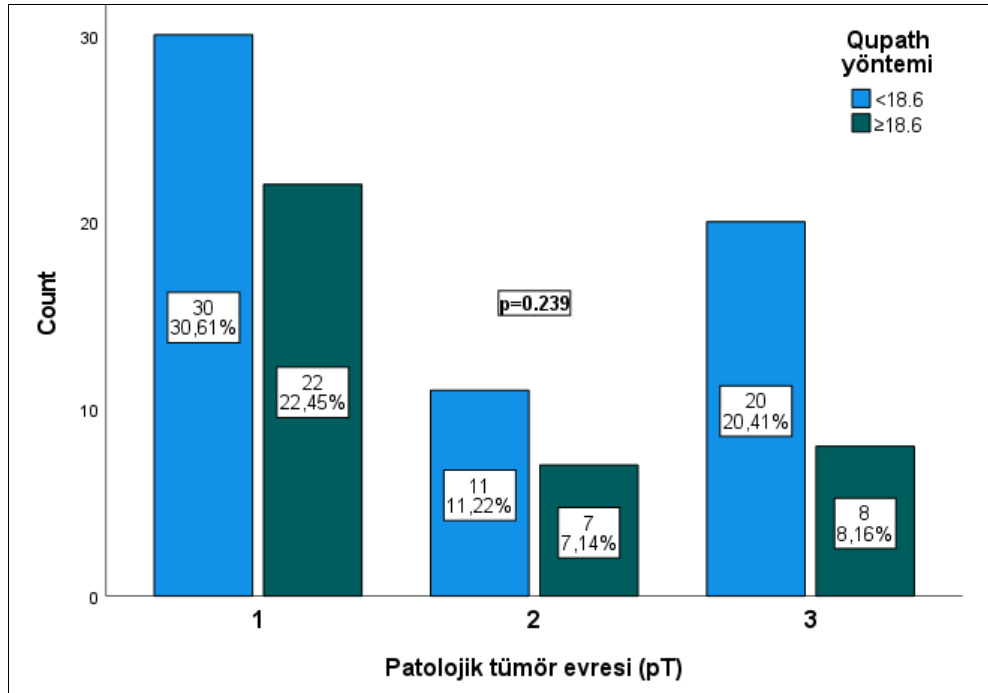
Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 34'i (%55,7) berrak hücreli RHK, 11'i (%18,1) papiller RHK ve 16'sı (%26,2) kromofob RHK iken; ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzeri olguların 18'i (%48,6) berrak hücreli RHK, 18'i (%48,6) papiller RHK ve 1'i (%2,8) kromofob RHK olarak bulundu. Tümör tipleri arasında en fazla berrak hücreli RHK'da ekspresyon izlenmiş olup, en az kromofob RHK'da ekspresyon izlendi. Qupath yöntemi ile histolojik tip arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,301$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 36'sında (%59) tümör boyutu 7cm ve altında, 25'inde (%41) ise 7 cm üzerindeydi. Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzerindeki olguların 28'inde (%75,7) tümör boyutu 7cm ve altında, 9'unda (%24,3) ise 7 cm üzerindeydi. Qupath yöntemi ile tümör boyutu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,071$).



Grafik 4.10. Nükleer derece ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki

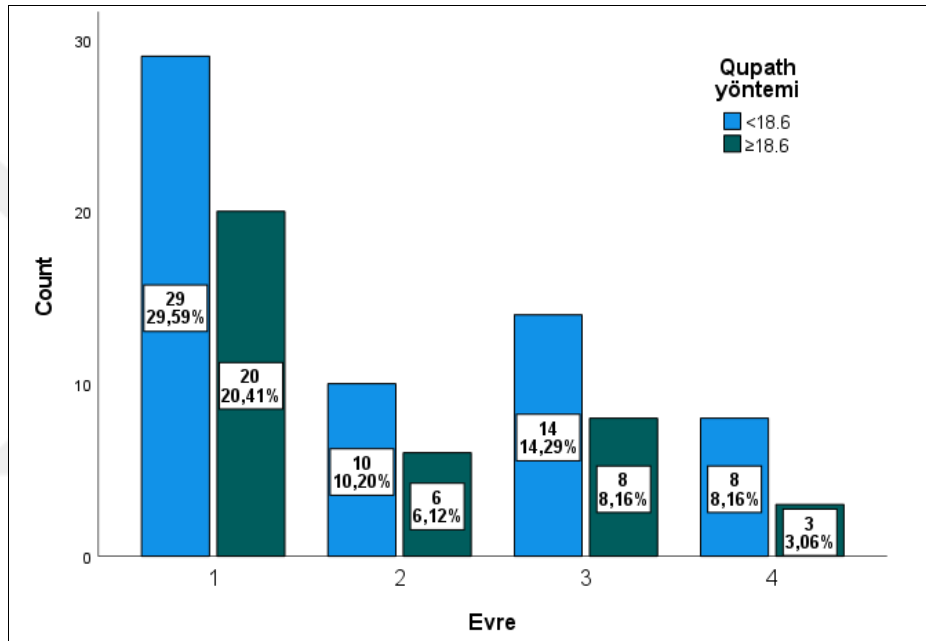
Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzerinde olan grupta yüksek nükleer dereceye sahip olgu oranı daha yüksek izlenmiştir ve istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p=0,034$).



Grafik 4.11. Patolojik tümör evresi ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki

Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzerinde olan olgularda düşük pT evresine sahip olgu oranı daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,239$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 9'unda (%14,8) metastaz varken, 52'sinde (%85,2) metastaz görülmedi. Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzerindeki olguların 3'ünde (%8,1) metastaz varken; 34'ünde (%91,9) metastaz görülmedi. Qupath yöntemi ile metastaz arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,261$).



Grafik 4.12. Klinik Evre ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki

Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzerinde olan olgularda düşük klinik evre tespit edildi, Qupath yöntemi ile evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,431$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 7'sinde (%11,5) lenf nodu tutulumu, 54'ünde (%88,5) lenf nodu tutulumu yoktu. Ortalama mast hücre sayısı 18,6 ve üzerindeki olguların 2'sinde (%5,4) lenf nodu tutulumu varken; 35'inde (%94,6) yoktu. Qupath yöntemi ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,265$).

Ortalama mast hücre sayısı 18,6'nın altındaki olguların 13'ünde (%21,3) lenfovasküler invazyon varken, 48'inde (%78,7) yoktu. Ortalama mast hücre sayısı

18,6 ve üzerindeki olguların 4'ünde (%10,8) lenfovasküler invazyon varken; 33'ünde (%89,2) yoktu. Qupath yöntemi ile lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,145).

Renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, gerota fasya invazyonu, nekroz, rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyon ile Qupath yöntemi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Qupath yöntemi ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Qupath yöntemi ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi

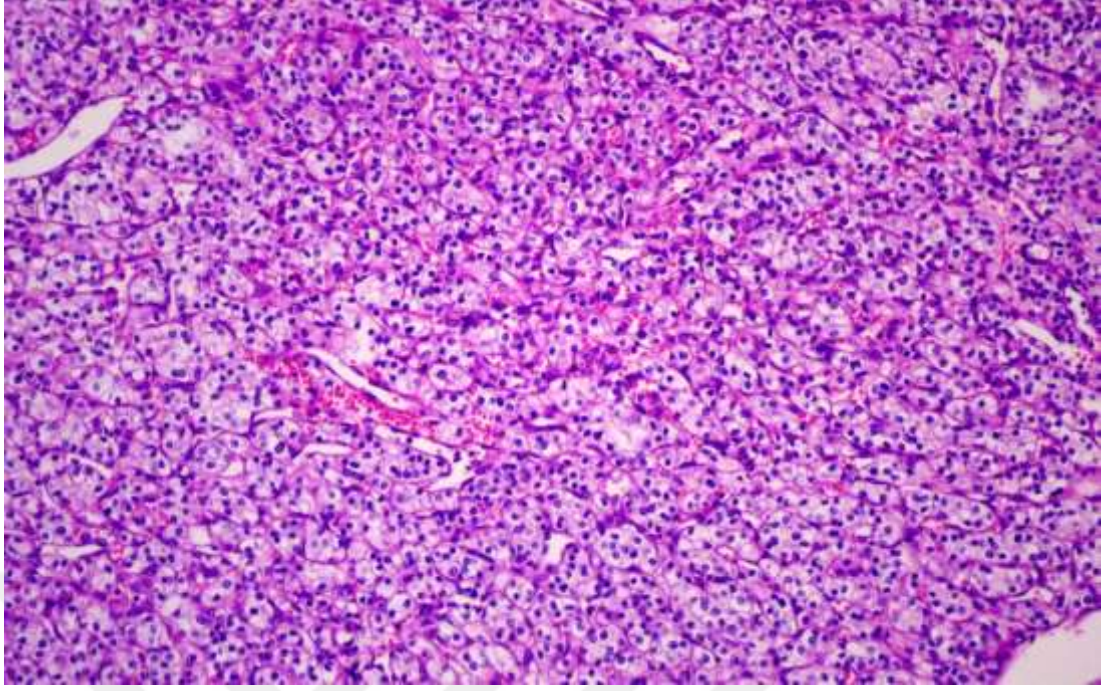
Klinikopatolojik özellikler		Qupath yöntemi		P
		<18,6	≥18,6	
Yaş (yıl)	<65	34(%55,7)	19(%51,4)	0,415
	≥ 65	27(%44,3)	18(%48,6)	
Cinsiyet	Erkek	37(%60,7)	26(%70,3)	0,229
	Kadın	24(%39,3)	11(%29,7)	
Lokalizasyon	Sağ	33(%54,1)	20(%54,1)	0,581
	Sol	28(%45,9)	17(%45,9)	
Cerrahi Yöntem	Radikal	46(%75,4)	21(%56,8)	0,045
	Parsiyel	15(%24,6)	16(%43,2)	
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK	34(%55,7)	18(%48,6)	0,301
	Papiller RHK	11(%18,1)	18(%48,6)	
	Kromofob RHK	16(%26,2)	1(%2,8)	
Tümör Boyutu (cm)	≤7	36(%59)	28(%75,7)	0,071
	>7	25(%41)	9(%24,3)	
Nükleer Derece	1	2(%4,4)	1(%2,8)	0,034
	2	9(%20)	15(%41,7)	
	3	20(%44,4)	16(%44,4)	
	4	14(%31,1)	4(%11,1)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	48(%78,7)	33(%89,2)	0,145
	Var	13(%21,3)	4(%10,8)	
RSİ*	Yok	44(%72,1)	31(%83,3)	0,141
	Var	17(%27,9)	6(%16,2)	
RKİ*	Yok	33(%54,1)	20(%54,1)	0,581
	Var	28(%45,9)	17(%45,9)	
PRYDİ*	Yok	52(%85,2)	32(%86,5)	0,557
	Var	9(%14,8)	5(%13,5)	
GFİ*	Yok	61(%100)	36(%97,3)	0,378
	Var	0(%0)	1(%2,7)	
RVİ*	Yok	57(%93,4)	37(%100)	0,144
	Var	4(%6,6)	0(%0)	
Nekroz	Yok	35(%57,4)	25(%67,6)	0,215
	Var	26(%42,6)	12(%32,4)	

Tablo 4.6. Qupath yöntemi ile klinikopatolojik verilerin ilişkisi (**Devamı**)

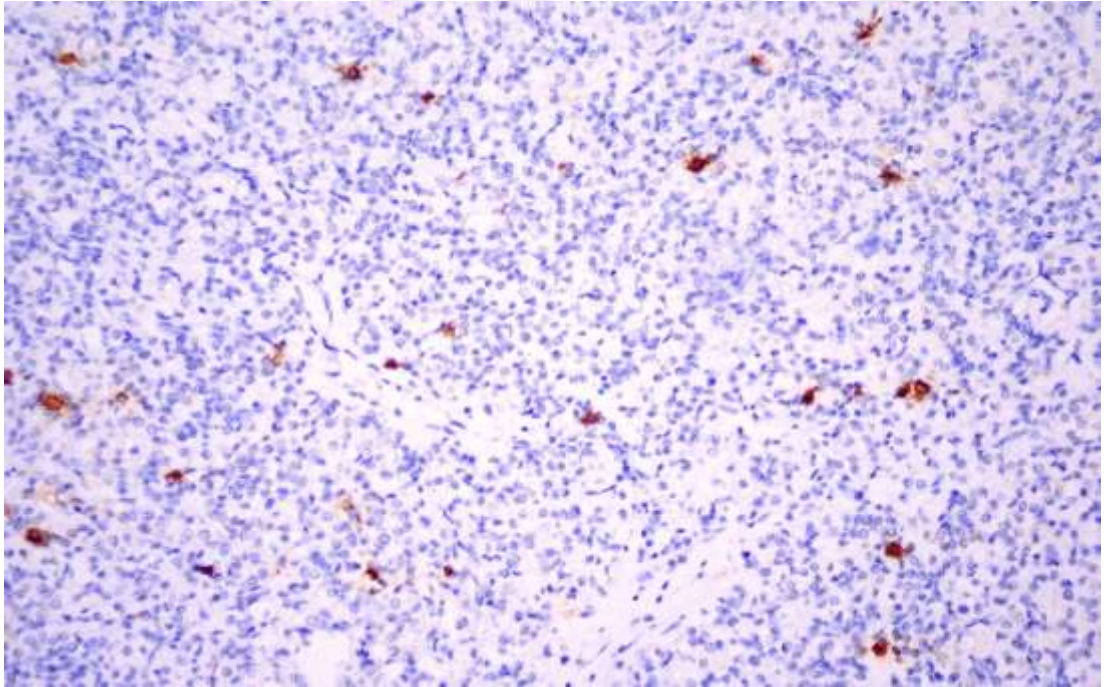
Klinikopatolojik özellikler		Qupath yöntemi		p
		<18,6	≥18,6	
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	54(%88,5)	34(%91,9)	0,434
	Var	7(%11,5)	3(%8,1)	
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	55(%90,2)	36(%97,3)	0,18
	Var	6(%9,8)	1(%2,7)	
Evre	1	29(%47,5)	20(%54,1)	0,431
	2	10(%16,4)	6(%16,2)	
	3	14(%23)	8(%21,6)	
	4	8(%13,1)	3(%8,1)	
Uzak Metastaz	Yok	52(%85,2)	34(%91,9)	0,261
	Var	9(%14,8)	3(%8,1)	
Lenf nodu tutulumu	Yok	54(%88,5)	35(%94,6)	0,265
	Var	7(%11,5)	2(%5,4)	
Patolojik Tümör evresi	pT1	30(%49,2)	22(%59,5)	0,239
	pT2	11(%18)	7(%18,9)	
	pT3	20(%32,8)	8(%21,6)	

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, GFİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu

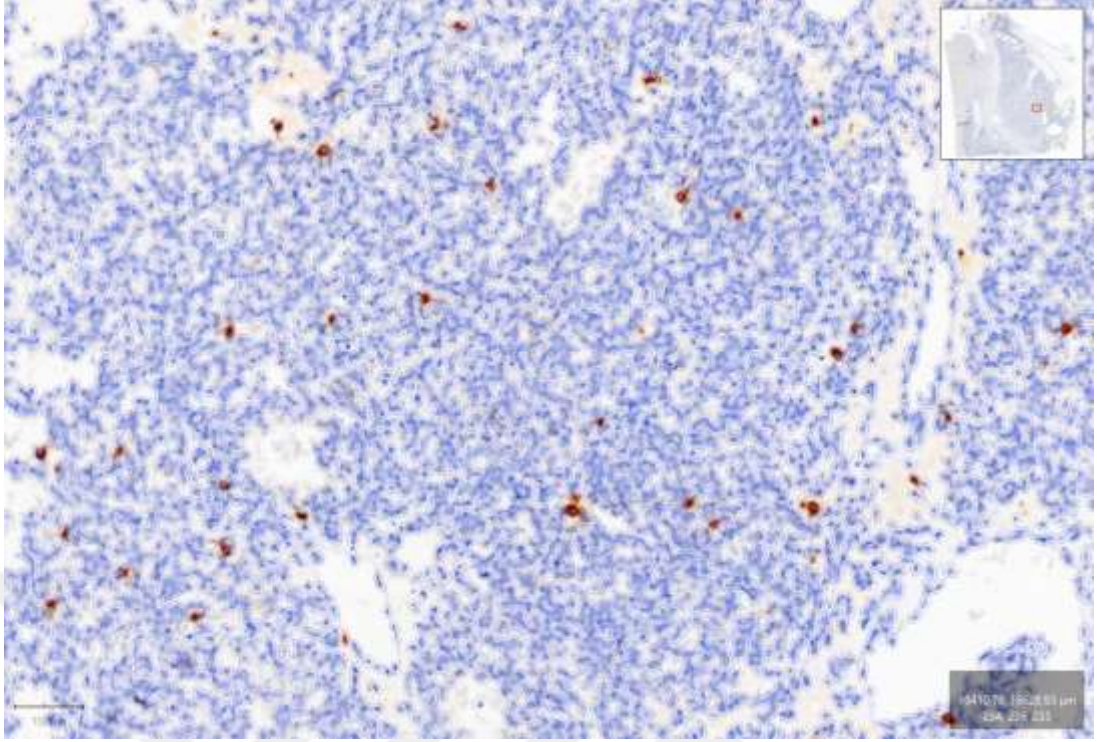
Çalışmamızda Qupath ve konvansiyonel yöntemlerinin ortalama değerlerinin birbirleriyle korelasyonu incelendiğinde; ortalama mast hücre sayısı Qupath ve konvansiyonel yöntemin değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon ve istatistiksel anlamlı ilişki izlendi ($p < 0,001$, $r = 0,890$)



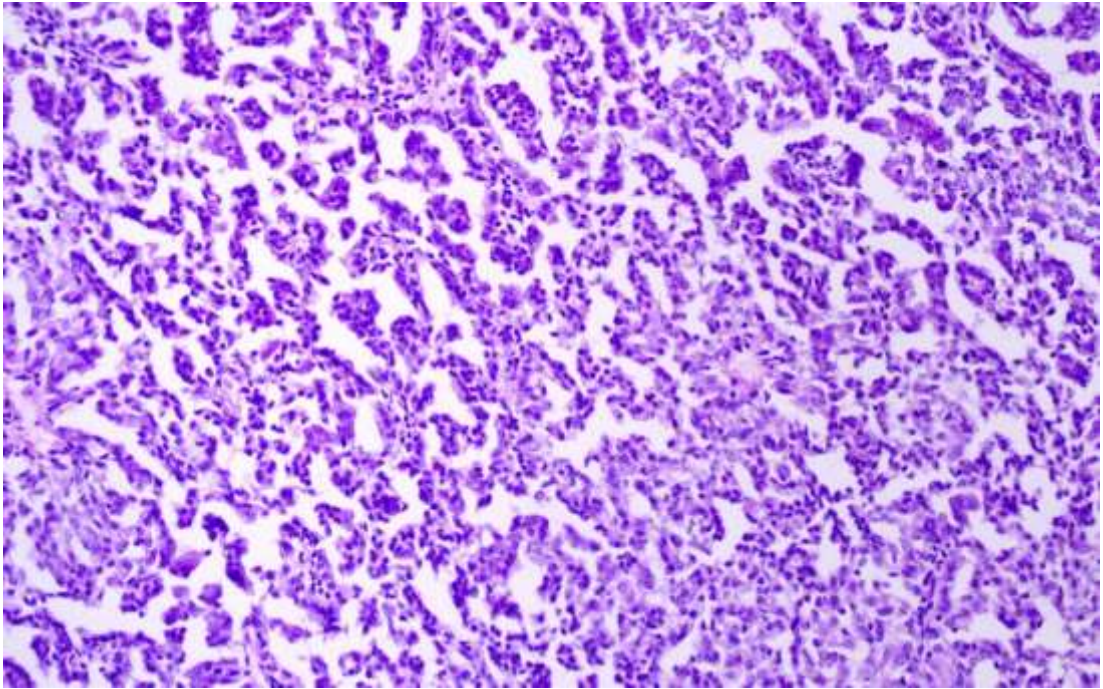
Resim 4.1. A. Berrak hücreli RHK (H&E 200x)



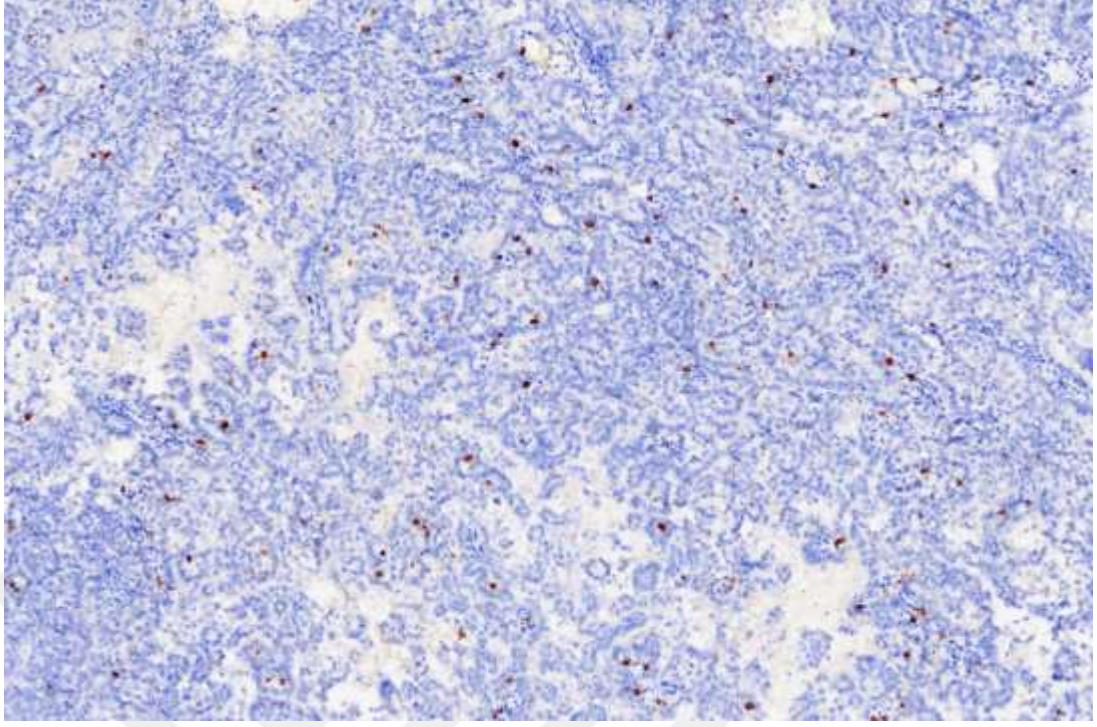
Resim 4.1. B. Berrak hücreli RHK’da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltrate eden mast hücreleri (DAB X200)



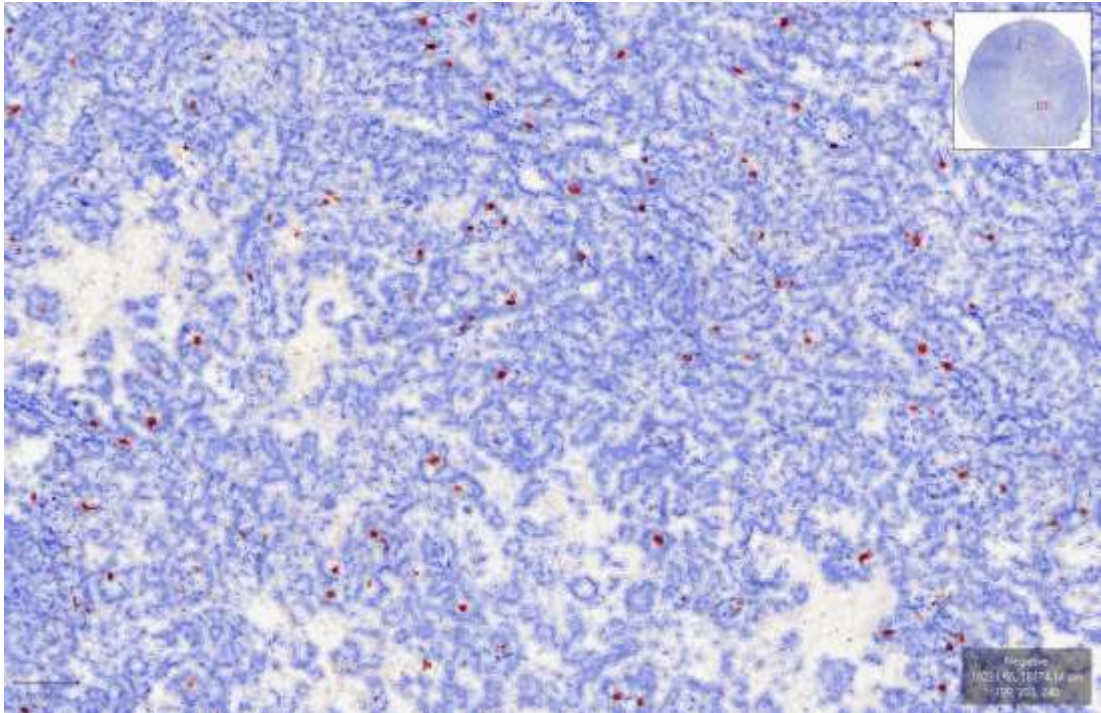
Resim 4.1. C. Berrak hücreli RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin QuPath programındaki hücre analizi (DAB X200)



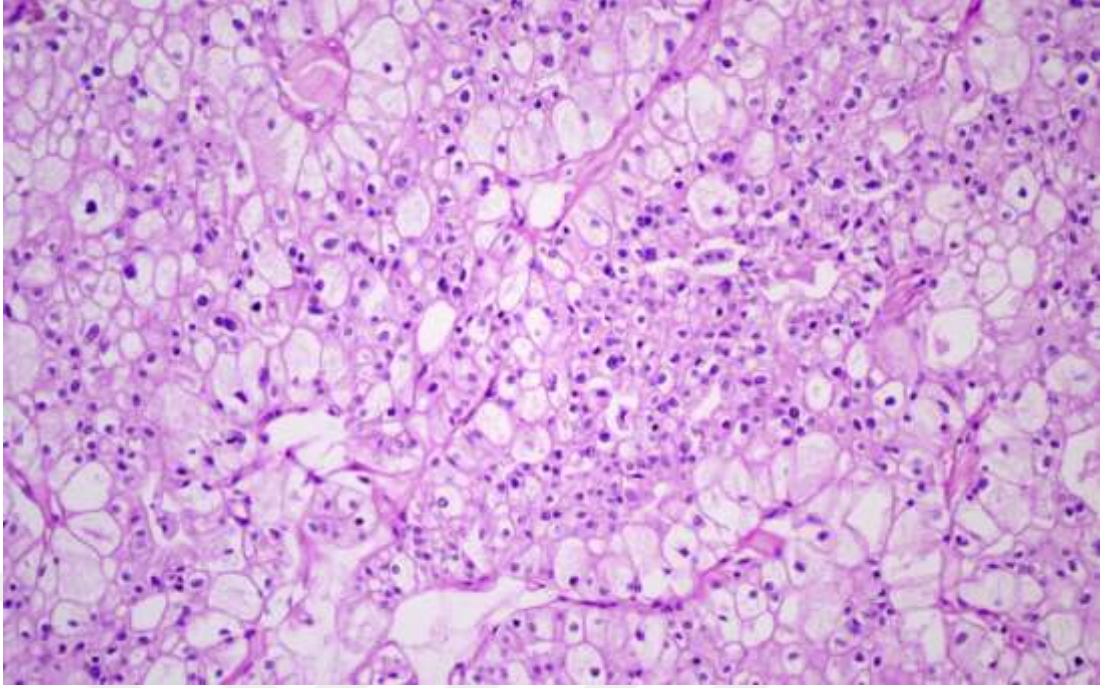
Resim 4.2. A. Papiller RHK (H&E 200x)



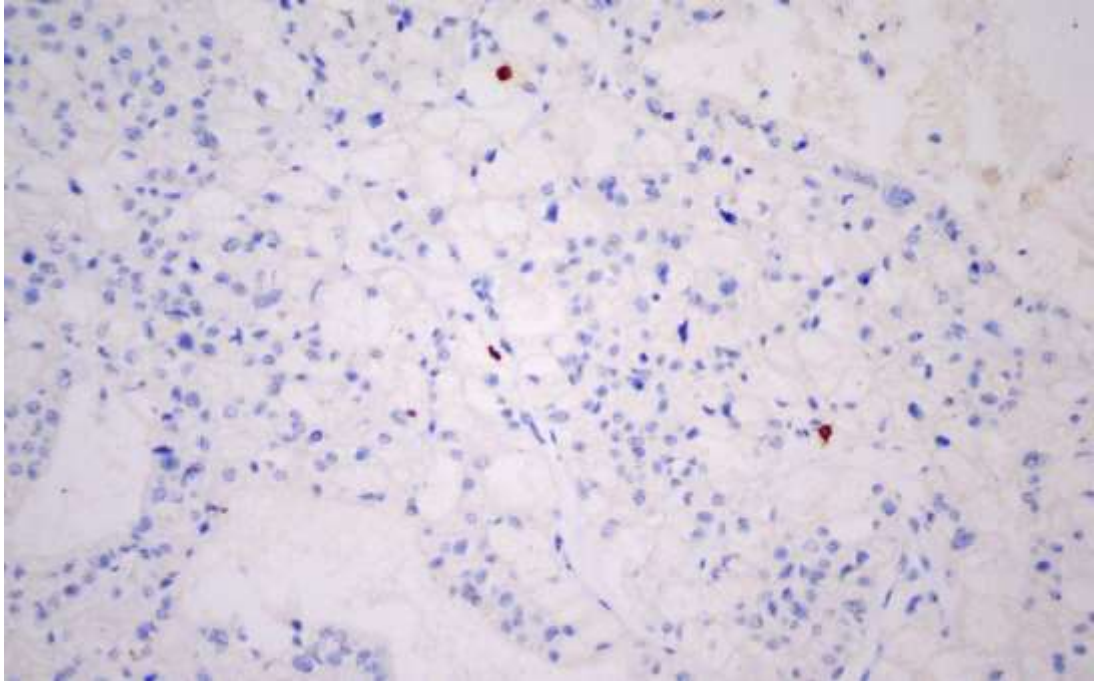
Resim 4.2. B. Papiller RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücreleri (DAB X200)



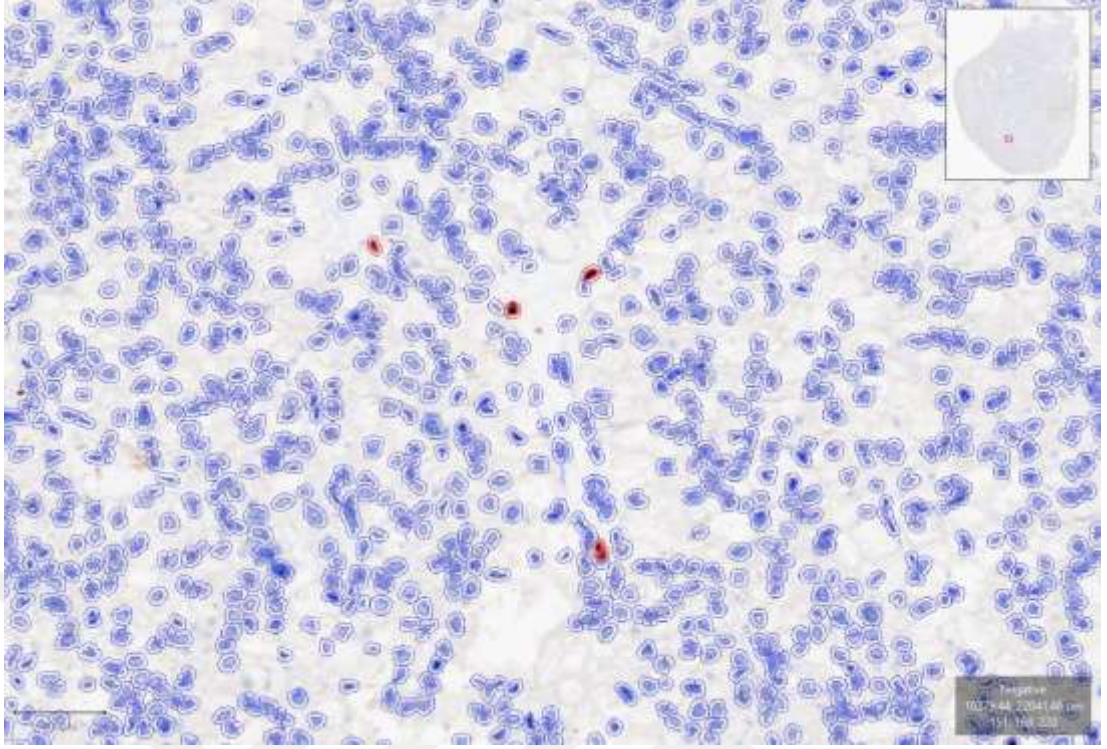
Resim 4.2. C. Papiller RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltre eden mast hücrelerinin QuPath programındaki hücre analizi (DAB X200)



Resim 4.3. A. Kromofob RHK (H&E 200x)



Resim 4.3. B. Kromofob RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltrate eden mast hücreleri (DAB X200)



Resim 4.3. C. Kromofob RHK'da mast hücre triptaz ile pozitif boyanan tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin QuPath programındaki hücre analizi (DAB X200)

4.4. Sağkalım Analizi

Doksan sekiz olgudan 87 'si (%88,8)'i hayattayken, 11'i (21,2) kaybedilmişti. Ortalama takip süresi $36,5 \pm 27,5$ (1-102) ay idi. Çalışmamızda olguların genel sağkalımı $89,4 \pm 3,6$ (%95 güven aralığı 50,8-80,1) ay olarak hesaplandı.

Çalışmamıza dahil edilen doksan sekiz olgudan, 65 yaş altında ortalama sağkalım (OS) $9,8 \pm 3,9$ ay, 65 yaş ve üzeri grupta OS $85,1 \pm 6,2$ ay olarak hesaplandı. Yaş ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Log Rank $p=0,509$).

Erkeklerde OS $85,8 \pm 4,9$ ay, kadınlarda ise $96,4 \pm 3,9$ ay idi. Kadınlar erkeklere göre daha uzun yaşamasına karşın, cinsiyet ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Log Rank $p=0,224$).

Tümör boyutu 7 cm ve altında olan olgularda OS $88,6 \pm 4,8$ ay iken, tümör çapı 7 cm olan olgularda OS $90,4 \pm 5,4$ ay olarak hesaplandı, Tümör boyutu ile OS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Log rank $p=0,908$).

Sağ böbrek yerleşimli tümörlerde OS $86,8 \pm 4,9$ ay, sol böbrek yerleşimli tümörlerde ise OS $86,7 \pm 5,7$ ay olarak izlenmiş olup; lokalizasyon ile OS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Log rank $p=0,410$).

Cerrahi yöntem olarak radikal nefrektomi yapılan olgularda genel sağkalım, parsiyel nefrektomi yapılanlara göre daha kısa olup istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Log rank $p=0,714$).

Olgularımızdaki histolojik tip en sık berrak hücreli RHK olup OS $41,7 \pm 1,6$ ay olarak hesaplandı. Papiller RHK'da OS $83,6 \pm 6,6$ ve kromofob RHK'da ise $96,8 \pm 5,1$ ay olarak hesaplandı. Kromofob RHK diğer tiplere göre daha uzun sağkalıma sahip olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Log rank $p=0,350$).

Nükleer derece ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, derece 1'de OS $85,0 \pm 53,9$ ay, derece 2'de $48,0 \pm 3,0$ ay, derece 3'te $26,0 \pm 4,0$ ay, derece 4'te ise $23,0 \pm 4,7$ ay olarak hesaplandı. Yüksek nükleer dereceye sahip olgularda OS daha kısa izlendi. Nükleer derece ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Log Rank $p<0,001$).

Lenfovasküler invazyonu olan olgularda OS $36,6 \pm 4,7$ ay, olmayanlarda ise OS $92,8 \pm 3,3$ ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Log Rank $p=0,014$).

Renal sinüs invazyonu, renal kapsül invazyonu, renal ven invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu ve rabdoid diferansiyasyonu olan olgularda genel sağkalım daha kısa olup; OS ile veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi (Log Rank $p=0,05$).

Nekroz olan olgularda OS $85,9 \pm 6,6$ ay, olmayanlarda ise OS $91,2 \pm 4,2$ ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Log Rank $p=0,05$).

Patolojik T evresi ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde, pT1 olan olgularda OS $66,0 \pm 25,7$ ay, pT2 olan olgularda OS $28,0 \pm 4,97$ ay ve pT3 olan olgularda ise OS $26,0 \pm 3,8$ ay olarak bulundu. İleri pT evresi olan olgularda genel sağkalım daha kısa izlendi. pT ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Log Rank $p=0,009$).

Uzak organ metastazı olanlarda OS 26,0±3,9 ay, olmayanlarda ise 94,1±3,1 ay olup; lenf nodu tutulumu olanlarda OS 18,7±2,6 ay, olmayanlarda OS 94,3±3,0 ay olarak hesaplandı. Lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı olanlarda genel sağkalım daha kısa tespit edildi. Bu veriler ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Log Rank p=<0,001).

Evre ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde; ileri evrelerde düşük sağkalım izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Log Rank p=0,006).

Qupath yöntemi ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde; 18,6 altı olanlarda OS 92,9±3,9 ay, 18,6 ve üzeri olanlarda OS 84,5±6,4 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Log Rank p=0,271).

Konvansiyonel yöntem ile genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde; 18,5 altı olanlarda OS 92,9±3,9 ay, 18,5 ve üzeri olanlarda OS 95,0±5,0 ay olarak bulundu. Konvansiyonel yöntemde, Qupath yönteminden farklı olarak ortalama değer üzerinde olgularda genel sağkalım daha uzun izlendi. Konvansiyonel yöntem ile OS istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Log Rank p=0,170). Olgulara ait genel sağkalım ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

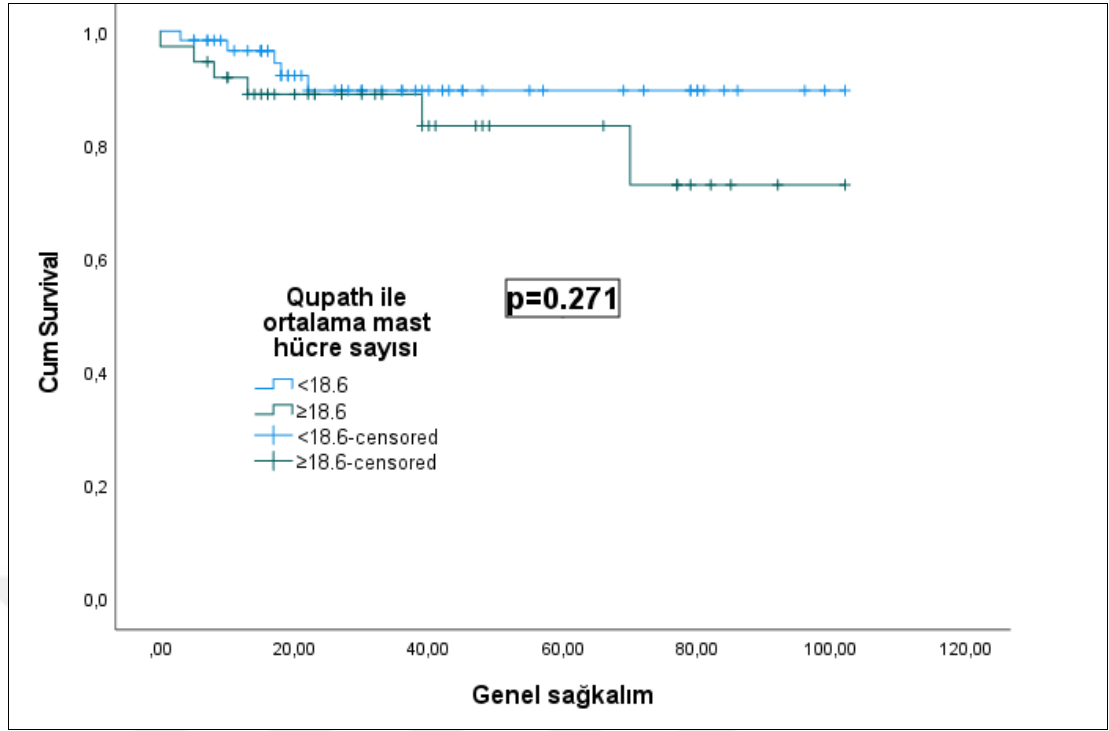
Tablo 4.7. Klinikopatolojik veriler ile genel sağkalım ilişkisi

Klinikopatolojik özellikler		Median Survival (months)±SE	%95 CI	p
Yaş (yıl)	<65	89,8±3,9	82,3-97,5	0,509
	≥ 65	85,1±6,2	73,0-97,3	
Cinsiyet	Erkek	85,8±4,9	76,1-95,5	0,224
	Kadın	96,4±3,9	88,8-103,9	
Lokalizasyon	Sağ	86,8±4,9	79,1-94,5	0,410
	Sol	86,7±5,7	75,5-97,8	
Cerrahi Yöntem	Radikal	88,5±4,5	79,7-97,2	0,714
	Parsiyel	91,1±6,0	79,4-102,9	
Histolojik Tip	Berrak hücreli RHK*	41,7±1,6	38,5-44,8	0,350
	Papiller RHK	83,6±6,6	70,6-96,6	
	Kromofob RHK	96,8±5,1	86,8-106,7	
Tümör Boyutu(cm)	≤7	88,6±4,8	79,1-98,0	0,908
	>7	90,4±5,4	79,7-101,0	
Nükleer Derece	1,00	85,0±53,9	1-190,1	<0,001
	2,00	48,0±3,0	42,1-53,9	
	3,00	26,0±4,0	18,2-33,8	
	4,00	23,0±4,7	13,8-32,2	

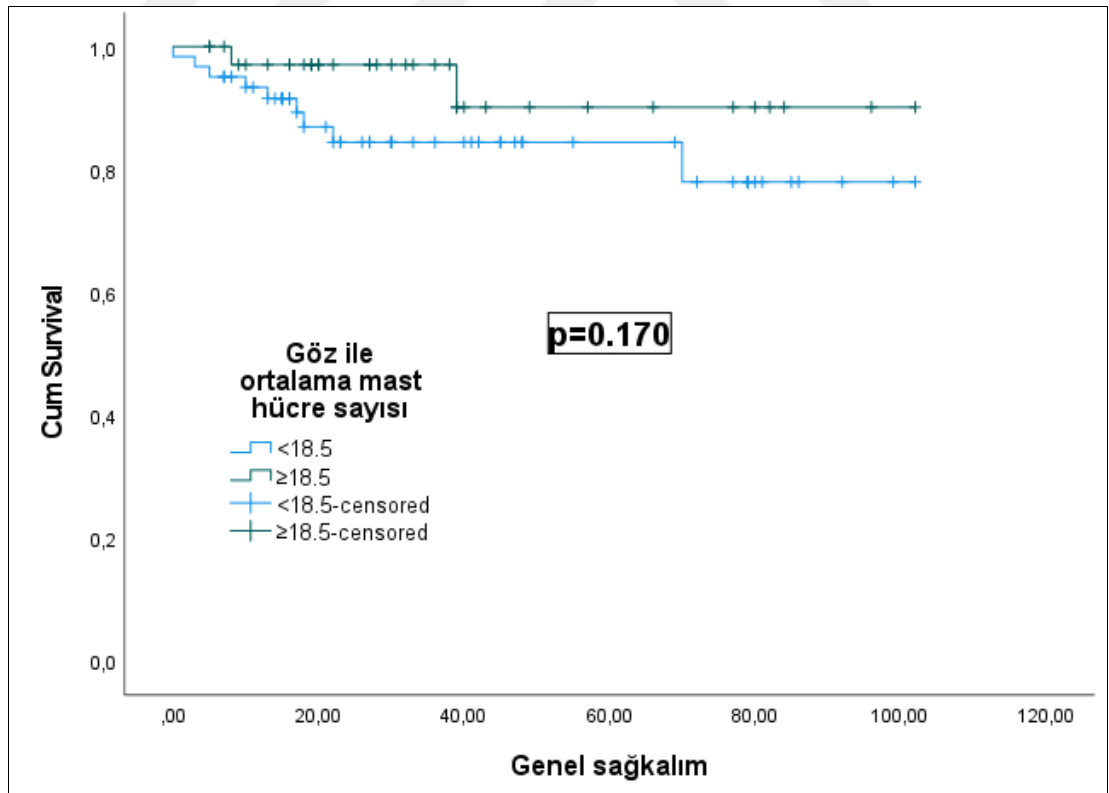
Tablo 4.7. Klinikopatolojik veriler ile genel sağkalım ilişkisi (Devamı)

Klinikopatolojik özellikler		Median Survival (months)±SE	%95 CI	p
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	92,8±3,3	86,4-99,3	0,014
	Var	36,6±4,7	27,5-45,8	
RSİ*	Yok	33,0±5,1	23,0-43,0	0,029
	Var	26,0±3,3	19,5-32,5	
RKİ*	Yok	45,0±5,2	34,8-55,2	<0,001
	Var	23,0±2,5	18,2-27,8	
PRYDİ*	Yok	91,5±3,5	84,5-98,4	0,017
	Var	38,3±4,8	28,8-47,8	
GFİ*	Yok	32,0±4,1	24,1-40,0	0,015
	Var	8,0±5,7	1-19,1	
Nekroz	Yok	91,2±4,2	83,1-99,4	0,529
	Var	85,9±6,6	72,9-99,0	
Rabdoid Diferansiyasyon	Yok	33,0±5,8	21,6-44,4	0,027
	Var	27,0±6,0	15,3-38,7	
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Yok	32,0±4,1	24,0-40,0	0,274
	Var	22,0±2,5	17,1-26,9	
Klinik Evre	1,00	66,0±18,8	29,2-102,8	0,006
	2,00	30,0±6,1	18,0-42,0	
	3,00	26,0±6,0	14,0-38,0	
	4,00	27,0±5,3	16,7-37,3	
Uzak Metastaz	Yok	94,1±3,1	88,1-100,2	<0,001
	Var	26,0±3,9	18,3-33,6	
Lenf nodu tutulumu	Yok	94,3±3,0	88,4-100,3	<0,001
	Var	18,7±2,6	13,5-23,9	
Patolojik Tümör Evresi	pT1	66,0±25,7	15,7-116,2	0,009
	pT2	28,0±4,9	18,4-37,6	
	pT3	26,0±3,8	18,6-37,6	
Konvansiyonel yöntem	<18,5	85,9±5,0	76,4-95,5	0,170
	≥18,5	95,0±5,0	85,2-104,6	
Qupath Yöntemi	<18,6	92,9±3,9	85,3-100,3	0,271
	≥18,6	84,5±6,4	72,0-97,1	

“*” RHK: Renal Hücreli Karsinom, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu, PRYDİ: Perirenal Yağ Doku İnvazyonu, RSİ: Renal Sinüs İnvazyonu, RVİ: Renal Ven İnvazyonu, GFİ: Gerota Fasya İnvazyonu, RKİ: Renal Kapsül İnvazyonu



Grafik 4.13. Genel sağkalım ile Qupath mast hücre sayısı arasındaki ilişki



Grafik 4.14. Genel sağkalım ile konvansiyonel mast hücre sayısı arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom, dünya genelinde kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmakta olup morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. RHK, Küresel Kanser Gözlem Verilerine (GLOBOCAN) göre dünyada en sık görülen 14. kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerin %1,8'ine neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde özellikle batı ülkelerinde RHK insidansı iki kattan fazla artmaktadır (1,2).

RHK çoğunlukla 60 ila 70 yaş aralığında ortaya çıkar ve 70 yaşından sonra görülme sıklığı azalır. 65 yaş üzeri olanlarda tümör daha agresif seyirli ve mortaldır (137). Çalışmamızda RHK görülme yaşı ortalama 62 yıl olup, hastaların %56,3'ü 65 yaş altındadır.

RHK görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha yüksektir ve erkeklerde ölüm oranı kadınlara göre daha yüksektir (137). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak RHK olgularının çoğunu, %64,3'ünü, erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Ortalama sağkalım erkeklerde 86 ay iken kadınlarda ise 96 ay olarak bulunmasına karşın sağkalım açısından anlamlı ilişki bulunmadı.

Gansler T. ve ark. yaptıkları meta analiz çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde RHK'ların daha çok sağ böbrek yerleşimli olduğunu göstermişlerdir (138). Guo ve ark.'nin 41.138 RHK olgusundan oluşan kohort çalışmasında tümör lokalizasyonunun prognostik önemi araştırılmış olup sol böbrek yerleşimli tümörlerin daha ileri evre olgular olduğu görülmüştür (139). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak klinik evre ve patolojik evre yükseldikçe tümör yerleşiminin daha çok sol böbrek yerleşimli olduğu izlendi.

RHK tedavisinde böbreğe sınırlı lokalize hastalık durumunda en sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. İmmünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ise ileri evre veya metastatik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (4),(140). Radikal nefrektomi böbrek tümörlerinin tedavisinde altın standart tedavi olmasına karşın, küçük böbrek lezyonlarının tanısında görüntüleme yöntemlerinin başarısının artması ve cerrahiye tedaviye bağlı kronik böbrek hastalığının hastaların morbiditesini artırmasından dolayı günümüzde böbrek koruyucu cerrahiler ön plana çıkmaktadır (141). Çalışmamızda hastaların %68,4'üne radikal nefrektomi

yapılmasına karşın parsiyel nefrektomi yapılan hastalar daha uzun genel sağkalıma sahipti.

RHK'nin histolojik alt tiplerinin prognoz ve tedavi seçimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu literatürde ortaya konmuştur. Dünya Sağlık Örgütü RHK'yi morfolojik, moleküler ve genetik özelliklerine göre farklı alt tiplere ayırmaktadır. Histolojik özelliklerine göre berrak hücreli RHK, papiller RHK ve kromofob RHK en sık görülen alt tipler olup böbrek karsinomlarının sırasıyla %70-90, %10-15, %3-5'ini oluştururlar. Berrak hücreli RHK, RHK alt tiplerinden en sık görülen olup, böbrek malignitelerinin üçte ikisinden sorumludur (142). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde en sık berrak hücreli RHK en az da kromofob RHK vardı.

Literatür çalışmalarında RHK'nin daha çok düşük patolojik evrelerde (pT1 ve pT2) olduğu görülmektedir (143). Patolojik tümör (pT) evresi en önemli prognostik parametre olup, ileri pT evresi saptanan tümörlerde yüksek nükleer derece izlenmektedir (144). Kim ve ark.'nin 4260 RHK olgusunda hastaların pT evresinin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada yüksek pT evresi (pT3 ve pT4) izlenen olgularda genel sağkalım süresinin daha kısa olduğunu bulmuşlardır (145). Çalışmamızda hastaların %71,4'ü düşük pT (pT1 ve pT2) evresine sahip tümörlerdi, pT4 evreli hastamız yoktu. Yüksek nükleer derece izlenen hastalar yüksek pT evresine sahip olup, anlamlı ilişki vardı. Ayrıca, yüksek pT evreli hastaların genel sağkalımı düşük olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır.

Tümör boyutu böbreğe sınırlı RHK'larda evreyi belirleyen en önemli faktördür. 7 cm'den büyük tümörlerin ileri evre ve düşük sağkalımla ilişkili olduğu literatürde bulunmuştur (146).

Çalışmamızda ise hastaların %65,3'ünde 7 cm ve daha düşük tümör boyutu vardı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda düşük tümör boyutu olan hastaların genel sağkalımı daha düşük bulundu. Bizce bu farklılığın nedeni literatürdeki olgu serilerinin daha geniş oluşu daha benign seyir gösteren düşük pT evreli tümör antitelerinin bu olgu serileri içerisinde bizim serimizdekinden oransal olarak daha fazla oluşuyla ilgili olabilir.

Renal hücreli karsinomun histolojik derecesi önemli prognostik parametrelerden biridir (147). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından rutin klinik kullanım için tavsiye edilen DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemidir. Berrak hücreli ve papiller RHK'de kullanılması önerilmiştir ancak; kromofob RHK'de kullanımı önerilmemektedir (49). Chrabanska ve ark.'nin çalışmasında renal hücreli karsinomda lenfovasküler invazyon, renal kapsül invazyonu, perinefrik yağ doku ve renal sinüs invazyonu olan olgularda nükleer derece anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Ayrıca nükleer derece ile pT evresi, tümör boyutu ve nekroz önemli derecede ilişkili bulunmuştur (144).

Biz de çalışmamızda benzer şekilde nükleer derece ile pT evresi, renal kapsül invazyonu, renal sinüs invazyonu ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Nekroz varlığı ile nükleer derece arasında anlamlı ilişki saptayamadık ancak; nekroz içeren olgularda içermeyenlere oranla nükleer derece daha yüksekti.

Ayrıca, yüksek nükleer dereceli tümörlerde daha düşük genel sağkalım süresi beklenmektedir. Kuthi ve ark. çalışmasında nükleer derece 3 ve 4 tümöre sahip olguların nükleer derece 1 ve 2 tümör olgularından daha kısa genel sağkalım süresine sahip olduğunu izlemişlerdir (148). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde nükleer derece 4 hastalarda genel sağkalım daha kısa olup, anlamlı ilişki bulundu.

RHK'de tümör nekrozu prognostik önemi olan histolojik bir özelliktir. Literatürde tümör nekrozunun kötü prognozla ilişkili olduğunu ve tümör agresifliğini yansıtan bir özellik olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (149,150). Lam ve ark. çalışmasında 311 RHK olgusunda, tümör nekrozu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki ve tümör nekrozunun prognostik önemini araştırmışlardır. Tümör nekrozu içeren olguların daha yüksek pT evresi, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, yüksek nükleer derece ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ve kötü prognozla ilişkilendirmişlerdir (151).

Zhang ve ark. RHK'de tümör nekrozunun prognostik önemini araştırdıkları meta analiz çalışmasında tümör nekrozunun düşük genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Tümör nekrozunun kötü prognostik bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (152). Çalışmamızda 38 hastada tümör nekrozu izlenmiş olup, nekroz

içeren hastalarda daha yüksek pT evresi mevcuttu. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olup, literatür ile uyumludur. Nekroz içeren tümörlerde nükleer derece daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. Nekroz ile genel sağkalım ilişkisine baktığımızda nekroz olanlarda ortalama sağkalım olmayanlara göre daha kısa olmasına karşın anlamlı ilişki bulunmadı.

RHK'da histomorfolojik olarak sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon %5 oranında görülmektedir. DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sisteminde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon içeren tümörler nükleer derece 4 olarak değerlendirilmektedir.

Tümörde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyonun bulunması kötü prognozla ilişkilidir. Sarkomatoid diferansiyasyonu olan tümörlerde 5 yıllık kansere spesifik sağkalım %15-22 olarak rapor edilmiştir (49). Rabdoid diferansiyasyonu olan olgularda kansere spesifik mortalite oranının %40-50 olduğu literatürce bildirilmiştir (153). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde hastaların %10,2'sinde rabdoid ve %7,2'sinde sarkomatoid diferansiyasyon izlendi. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon olan hastalarda genel sağkalım daha kısa olup, kötü prognozla ilişkili bulundu.

RHK'de lenfovasküler invazyon çalışmalarda oran olarak değişkenlik göstermektedir ve prognostik önemi belirsizdir (49). Bedke ve ark.'nin 747 hastanın dahil olduğu çalışmasında hastaların %26,9'unda lenfovasküler invazyon mevcuttu. Çalışmada lenfovasküler invazyonun bağımsız kötü prognostik bir faktör olduğu belirtilmiştir (50). Rakic ve ark.'nin 95.783 hastanın dahil olduğu bir meta analiz çalışmasında lenfovasküler invazyonu ileri pT evresi ve düşük sağkalım ile ilişkili buldular (154). 14.946 hastayı içeren başka bir incelemede Lai ve ark. lenfovasküler invazyon olanlarda daha düşük hastalıksız ve genel sağkalım olduğunu ancak; istatistiksel anlamlı ilişkinin olmadığını gösterdiler (155). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon, hastaların %17,3'ünde izlenmiştir. Lenfovasküler invazyonu olan hastalar, olmayanlara göre daha kısa yaşam süresine sahipti ve istatistiksel anlamlı ilişki bulundu.

RHK'da lenf nodu metastazı pT evresinin artmasıyla önemli ölçüde artmaktadır, pT1, pT2, pT3 evrelerinde lenf nodu metastazı olasılığı sırasıyla %1,1,

%4,55 ve %12,3 oranların bildirilmiştir (156). Lenf nodu metastazı varlığında genel sağkalım etkilemektedir bu oran literatürde %5 ila %38 arasında değişmektedir ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörüdür (157). Sun ve ark.'nin 189 olguda lenf nodu pozitif ve negatif hastaları değerlendirdiği çalışmada; lenf nodu pozitifliğinin ileri pT evresi ve düşük sağkalımla ilişkili ve kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (158). Çalışmamızda da hastaların %9,2'sinde lenf nodu metastazı vardı. Lenf nodu metastazı olan hastalar yüksek nükleer derece, ileri pT evresi ve düşük sağkalım ile ilişkili bulundu.

RHK'da uzak organ metastazı olduğunda kötü prognoza sahip olup, literatürde %20 ve daha az oranda 5 yıllık genel sağkalım beklenmektedir (159). Schütz ve ark.'nin düşük pT evreli metastatik RHK'da yaptıkları çalışmada, metastaz olmayan grupta ileri evrelerde daha uzun sağkalım olduğunu buldular (160). Bizde çalışmamızda 12 hastada uzak organ metastazı tespit ettik. Uzak organ metastazı olan hastalar ortalama 26 ay, olmayanlar ise ortalama 94 ay genel sağkalıma sahip olup, uzak organ metastaz varlığı literatür ile uyumlu olarak kötü prognozla ilişkili izlendi.

Mast hücreleri ilk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanan kemik iliğinde myeloid seriden köken alan inflamatuvar hücrelerdir. Mast hücreleri inflamasyon, doku onarımı, doku yeniden şekillenmesi, anjiyogenezi ve kanser gibi birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadır. Mast hücreleri tümör mikroçevresinde yer alan inflamatuvar hücrelerdendir ve özellikle kan damarları etrafında lokalizedir. Tümör mikroçevresinde mast hücrelerinin hem tümör ilerlemesini destekleyici hem de tümör ilerlemesine karşı koyucu işlevleri vardır (11).

Mast hücreleri tümör hücrelerinden salınan kök hücre faktörü aracılığıyla tümör çevresine toplanır. Kök hücre faktörü ile uyarılan mast hücrelerinden tümöre karşı gelişen immün yanıtı baskılayan ve tümör mikroçevresini düzenleyen bir takım mediatörler salınır (122). Mast hücrelerinin kanser gelişimindeki bilinen rolü; immün yanıtın baskılanması, anjiogenezi uyaran pro-anjiyogenik ve mitojenik faktörlerin salınması ile tümör invazyonunu kolaylaştıran ekstrasellüler matriksin yıkımını sağlamasıdır (123). En iyi bilinen mast hücre ürünü histamindir ve tümörün ilerlemesinde rol oynayabilir. Bowrey ve ark. tümör histamin içeriğinin meme

karsinomlarındaki mast hücre sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve tümör mikro çevresindeki histaminin ana kaynağının mast hücreleri olduğunu bulmuşlardır (161). Histamin, H1 reseptör aracılığı ile tümör proliferasyonunu indükler ve H2 reseptör aracılığıyla bağışıklık sistemini baskılayabilir. Her iki mekanizma ile tümör gelişimini teşvik eder (125).

Mast hücreleri ayrıca bağışıklık yanıtının düzenlenmesi yoluyla tümörögeneze katkıda bulunabilir. Histamin, IL-10 ve TNF- α 'nın mast hücreleri tarafından salgılanması tümöre karşı hücreyel bağışıklığı baskılar (162). Mast hücreleri ayrıca CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu indükler (163).

Ribatti ve ark. endometriyal karsinomda triptaz pozitif mast hücresi sayısının CD8⁺ T hücre sayısı ile korelasyon gösterdiğini ve her iki hücrede sayıca artışın kanser progresyonunu artırdığını izlemişlerdir (164). Hart ve arkadaşları mast hücrelerinin immünosupresyon başlatarak derinin bazal hücreli karsinomunun gelişimine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Güneş maruz kalmayan ciltte mast hücre artışının bazal hücreli karsinom gelişimine yol açtığını bulmuşlardır (165).

Tümör büyümesi, invazyonu ve metastazı için anjiogenez temel bir rol oynamaktadır. Mast hücrelerinin normal ve patolojik anjiyogenezde rol oynadığı bilinmektedir (166).

Mast hücreleri anjiyogenezde rol oynayan heparin, histamin, triptaz, TGF- β , TNF- α , IL-8, FGF-2 ve VEGF gibi çeşitli sitokinler ve faktörleri salgırlar (167).

Mast hücrelerinin anjiyogenezdeki rolü birçok farklı neoplazide literatürce araştırılmıştır. Literatürde hemanjiyom, hemanjiyoblastom gibi vasküler tümörlerde, lenfomalar, multiple myelom, myelodisplastik sendrom gibi hematolojik neoplazilerde ve meme kanseri, kolon kanseri, serviks kanseri, pulmoner adenokarsinom, melanom gibi solid tümörlerde mast hücre sayısındaki artışın anjiogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (161,168–174).

Mast hücrelerinin tümör gelişimini engelleyici özellikleri arasında hücre büyümesinin inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi, tümöre karşı immün cevabın artırılması yer alır. Mast hücre mediatörlerinden TNF- α , IL1 ve IL6'nın malign melanomda tümör büyümesini baskıladığı ve yine mast hücrelerinden salınan

histamine yanıt olarak damar endotelinden üretilen prostasiklinin anti-metastatik etkinliği bildirilmiştir (134). Mast hücre triptazı ve mast hücrelerinden salınan IL5 aracılığı ile tümör mikro çevresine eozinofillerin toplanması aracılığı ile tümör gelişiminin baskılandığı gösterilmiştir (135). Mast hücrelerinin tümör gelişimini destekleyici ve tümör ilerlemesine karşı koruyucu etkilerinin klinik yansımaları da benzer şekilde çelişkili olup, birçok farklı organ türünde ve malign tümörlerde prognostik önemi araştırılmıştır. Literatürde insan malignitelerinde mast hücrelerinin olumlu veya olumsuz prognozla ilişkili olduğu birçok çalışma mevcuttur (162).

Tümörü infiltre eden mast hücrelerinin artışı pankreas kanseri, kolorektal karsinom, hepatoselüler karsinom, prostat kanseri, hodgkin lenfoma ve endometriyal karsinomda kötü prognozla ilişkili olarak literatürce bildirilmektedir (17,18,175–178).

Wu ve ark. kolorektal karsinomlu hastalarda tümörü infiltre eden mast hücrelerinin klinik ve prognostik önemini araştırdıkları çalışmada mast hücre sayısının pT ile pozitif korelasyon gösterdiğini ayrıca tümörü infiltre eden mast hücre yoğunluğunun artışıyla ortalama yaşam ve hastalıksız sağkalım süresinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (176).

J Strouch ve ark. pankreas kanserinde mast hücre infiltrasyonunun klinik ve patolojik önemini araştırdıkları çalışmada pankreas adenokarsinomlu hastalarda mast hücre infiltrasyonunun yüksek tümör histolojik derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini, hasta sağkalım süresini olumsuz olarak etkilediğini bulmuşlar ve tümörü infiltre eden mast hücrelerini kötü prognozla ilişkilendirmişlerdir (175).

Nonomura ve ark. prostat karsinomunda tümörü infiltre eden mast hücre sayısının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada gleason skoru ve klinik evre ile mast hücre sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlar ve yüksek mast hücre yoğunluğu olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin, düşük mast hücre yoğunluğu olan hastalara göre anlamlı derecede daha az olduğunu rapor etmişlerdir (18).

Ju ve ark. hepatoselüler karsinom tanımlı hastalarda yaptıkları çalışmada tümör çevresinde yer alan mast hücrelerinin sağkalım ve hastalık nüksü üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğunu izlemişlerdi. Ayrıca, tümör çevresi mast hücreleri

hepatoselüler karsinomun invazivliğinin ve prognozunun bir belirleyicisi olan artmış vasküler invazyon oranlarıyla pozitif ilişkili olarak bulmuşlardır (17).

Literatürde mast hücrelerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların aksine plevral mezotelyoma, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve invaziv meme karsinomu gibi malignitelerde mast hücrelerinin varlığının iyi prognozla ilişkili olduğu çalışmalar da mevcuttur (179–181).

Ali ve ark. plevral mezotelyomada tümörü infiltre eden mast hücrelerinin prognostik değerini araştırdıkları çalışmada, yüksek mast hücre sayısının hastalarda daha uzun genel sağkalım ve progresyonsuz geçen süre ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (179).

Welsh ve ark. küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda tümör adacıklarını infiltre eden mast hücrelerinin prognostik önemini araştırdıkları çalışmada, mast hücre sayısının yüksek olduğu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu ve mast hücrelerinin ortalama hayatta kalma süresi üzerinde olumlu prognostik etkisi olduğunu bulmuşlardır (180).

Rajput ve ark. invaziv meme karsinom tanısı almış 4.444 hastadan oluşan geniş bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada, tümör stromasını infiltre eden mast hücre varlığının mast hücre sayısından bağımsız olarak olumlu prognostik etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir (181).

Literatürde mast hücrelerinin renal hücreli karsinomdaki rolüne odaklanan çalışmalar mevcuttu.

Güldür ve ark. retrospektif çalışmalarında berrak, papiller, kromofob ve sarkomatoid renal hücreli karsinomdan oluşan 64 hasta grubunda tümörü infiltre eden mast hücreleri ile tümör histolojik tipi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, tümörü infiltre eden mast hücre sayısı berrak hücreli karsinomlarda berrak hücreli olmayan renal karsinomlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (13).

Mohseni ve ark. renal hücreli karsinom alt tiplerinden oluşan 40 hastada tümörü infiltre eden mast hücrelerini araştırdıkları çalışmada en yüksek mast hücre sayısının berrak hücreli renal hücreli karsinomda olduğu sonucuna varmışlardır (182).

Tuna ve ark. berrak, papiller, kromofob ve sarkomatoid renal hücreli karsinomdan oluşan 71 hasta grubunda yaptıkları çalışmada tümörü infiltrate eden mast hücre sayıları ile histolojik alt tipler arasında istatistiksel bir ilişki saptanmış olup, mast hücre sayısı berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda, berrak hücreli olmayan karsinoma göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (14). Biz çalışmamızda berrak, papiller ve kromofob renal hücreli karsinomdan oluşan 98 hastada tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin histolojik tiplerle ilişkisini inceledik.

Mast hücre sayımını Qupath ve Konvansiyonel yöntem olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirdik.

Konvansiyonel yöntem ile yapılan değerlendirmede tümörü infiltrate eden mast hücreleri berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda papiller ve kromofob renal hücreli karsinomlardan, papiller renal hücreli karsinomlarda ise kromofob renal hücreli karsinomlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, bulgularımız literatür ile uyumludur.

Qupath yöntemi ile yapılan değerlendirmede ise mast hücreleri ile histolojik tip arasında Konvansiyonel yöntem ile benzer sonuçlar elde edildi. Ancak; istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak papiller RHK da mast hücrelerinin kromofob RHK'dan daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu farklılığın nedeni RHK'larda mast hücresi sayısını histolojik tip ile karşılaştıran çalışmalardan daha fazla sayıda olguyu inceliyor oluşumuz veya tümör heterojenitesi kaynaklı olabilir. Ayrıca, kromofob ve papiller RHK sayısı literatürdeki bahsedilen çalışmalarda net olarak bildirilmemiştir.

Renal hücre karsinomlarda hastaların klinik seyrini belirlemek amacıyla kullanılan çeşitli klinikopatolojik parametreler mevcuttur. Tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin tümör davranışı üzerinde etkilerini araştırmak amacıyla sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır.

Patolojik tümör evresi hastaların prognozunu belirleyen en önemli parametredir (56).

Fu ve ark. retrospektif çalışmalarında 662 non-metastatik (pT1-4,N0,M0) berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı almış hasta grubunda tümörü infiltrate eden mast hücrelerini mast hücretriptaz immünohistokimyasal boyası ile değerlendirerek

tümörü infiltrate eden mast hücre sayıları ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Patolojik tümör evresi ve mast hücre sayısı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (9).

Zhu ve ark. renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden immün hücrelerin klinikopatolojik etkilerini araştırdıkları çalışmada tümörü infiltrate eden mast hücre sayısı ile tümör evresi arasında negatif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir (183).

Patolojik tümör evresi ile mast hücre sayısının arasındaki negatif korelasyonun olduğunu bildiren bu iki çalışmadan farklı olarak Nakanishi ve ark. çalışmalarında berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda mast hücre yoğunluğunun patolojik tümör evresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (184).

Tuna ve ark. yapmış oldukları çalışmada renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden mast hücre sayısı ile patolojik tümör evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulamamışlar ancak, tümör evresi arttıkça mast hücre sayılarının da artma eğiliminde olduğunu gözlemlemişlerdir (14).

Literatürde renal hücreli karsinomlarda mast hücreleri ile patolojik tümör evresi arasındaki ilişkinin birbiri ile çelişkili olduğu bu çalışmalarla birlikte anlamlı ilişkinin bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Mohseni ve ark. çalışmalarında renal hücreli karsinomlarda mast hücre sayısı ile patolojik tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (182). Yao ve ark. çalışmalarında metastatik renal hücreli karsinomlarda patolojik tümör evresi ile mast hücre sayısı arasında anlamlı ilişkinin bulunmadığını saptamışlardır (185). Mohseni ve ark. ile Yao ve ark. yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olarak biz de çalışmamızda tümörü infiltrate eden mast hücreleri ile patolojik tümör evresi arasında her iki değerlendirme yöntemiyle de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık ancak, mast hücre sayısının yüksek olduğu tümörlerde patolojik tümör evresinin nispeten daha düşük olduğunu izledik.

Literatürde renal hücreli karsinomda mast hücrelerinin prognostik değerini belirlemeye yönelik çalışmalarda patolojik tümör evresi ile beraber metastaz varlığının mast hücre ile ilişkisine de dikkat çekilmiştir. Nakanishi ve ark. çalışmalarında berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda mast hücre yoğunluğu ile

metastaz varlığı arasında pozitif korelasyon bulmuştur (184). Bunu destekler nitelikte Güldür ve ark. çalışmalarında metastazı olan renal hücreli karsinomlarda metastazı olmayanlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek mast hücre sayısı bulmuştur (13). Biz çalışmamızda tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı ile ilişkisini değerlendirdik. Değerlendirme için kullandığımız her iki yöntemle de mast hücreleri ile lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı arasında anlamlı ilişki yoktu. Bununla birlikte mast hücrelerinin lenfovasküler invazyon varlığı ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi görülmedi. Patolojik tümör evresi, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı ile ayrı ayrı olarak değerlendirmemizle birlikte hastalarımızın tanı anındaki klinik evrelerini belirledik. Klinik evre ve tümörü infiltrate eden mast hücreleri arasında her iki yöntemle de anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonucun sebebi ileri klinik ve patolojik evredeki hasta sayımızın az olması ve farklı evrelerdeki hasta dağılımının eşit olmaması olabilir. Bunun yanı sıra metastazla anlamlı ilişkisini bulmadığımız mast hücre sayısındaki artış, pT evresiyle negatif korelasyon göstermektedir. Bu açıdan sonuçlarımız tutarlı gözükmemektedir.

Renal hücreli karsinomun nükleer derecesi önemli prognostik parametrelerden biridir (49,147). Literatürde renal hücreli karsinomda nükleer derecenin tümörü infiltrate eden mast hücreleri ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Fu ve ark. çalışmalarında non-metastatik (pT1-4,N0,M0) berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda nükleer derece ile mast hücre sayısı arasında negatif korelasyon görmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (9). Fu ve ark.'dan farklı olarak Nakanishi ve ark. ise çalışmalarında berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda mast hücre yoğunluğu ile nükleer derece arasında pozitif korelasyon bulmuştur (184). Güldür ve ark. ise berrak, papiller, kromofob ve sarkomatoid renal hücreli karsinomdan oluşan 64 hasta grubunda tümörü infiltrate eden mast hücreleri ve nükleer derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlar ve nükleer derecenin mast hücre sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (13).

Tuna ve ark. çalışmalarında berrak, papiller, kromofob ve sarkomatoid renal hücreli karsinomdan oluşan 71 hasta grubunda tümörü infiltre eden mast hücre yoğunluğu ile nükleer derece arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (14). Tuna ve ark.'nin çalışmasına benzer şekilde Yao ve ark. da çalışmalarında metastatik renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltre eden mast hücreleri ile nükleer derece arasında anlamlı ilişki olmadığını raporlamışlardır (185). Biz çalışmamızda berrak ve papiller renal hücreli karsinomlardan oluşan hasta grubunda nükleer derece ile mast hücre ilişkisini değerlendirdik. Qupath yöntemiyle yaptığımız değerlendirmede mast hücre sayısı yüksek olgularda nükleer derecenin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulduk. Konvansiyonel yöntemle de benzer sonucu elde ettik ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürden elden ettiğimiz sonuçlar ve kendi bulgularımız göz önüne alındığında mast hücrelerinin tümör prognozunu belirleyen nükleer derece ile ilişkisi belirsiz gibi görünmektedir. Bunun sebebi çalışmamızda farklı histolojik tiplerin bir arada değerlendirilmesi ve nükleer derece gruplarındaki olgu sayılarımızın farklılığı olabilir.

Renal hücreli karsinomlarda patolojik tümör evresini belirleyen parametrelerden biri tümör boyutudur. Tümör boyutunun kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (186).

Literatürde tümör boyutu ile tümörü infiltre eden mast hücrelerinin ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur.

Fu ve ark. çalışmasında berrak hücreli renal hücreli karsinomda mast hücre sayısının tümör boyutu ile istatistiksel anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (9). Güldür ve ark ise çalışmalarında berrak, papiller, kromofob ve sarkomatoid renal hücreli karsinomlarda tümör boyutu ile mast hücre sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (13).

Bu farklı sonuçları elde eden iki çalışmadan ayrı olarak tümör boyutu ile mast hücre sayısı arasında anlamlı ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

Yao ve ark. metastatik renal hücreli karsinomlarda tümör boyutu ile mast hücre sayısı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (185). Yine benzer sonuca Mohseni ve ark. çalışmalarında ulaşmışlar mast hücresi ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişkinin olmadığını belirtmişlerdir (182). Biz de çalışmamızda tümör boyutunu 70

mm'den büyük, 70 mm ve altı olarak iki grupta değerlendirdik ancak, her iki yöntemle de mast hücreleri ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulmadık. Mast hücrelerinin renal hücreli karsinomda tümör boyutu ile ilişkisi belirsizdir. Bizim bulgularımız da literatürle uyumluluk göstermektedir.

Tümör nekrozu renal hücreli karsinomlarda sıklıkla görülmektedir, olguların %27-31'inde rapor edilmiştir (49). Renal hücreli karsinomlarda koagülatif tümör nekrozu tümörün agresif davranışını yansıtmaktadır (187).

Tümör nekrozunun varlığı, daha büyük tümör boyutları, daha yüksek TNM evreleri, venöz invazyon, daha yüksek nükleer derece ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (52).

Kapsamlı literatür araştırmasında renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltre eden mast hücreleri ile nekroz ilişkisini inceleyen çalışma bulamadık.

Kaya ve ark. akciğer, mide ve overin malign epitelyal tümörlerinde mast hücre yoğunluğunun tümör nekrozu ve vaskülarizasyonla ilişkisini inceledikleri çalışmada mide ve akciğer karsinomlarında nekroz içermeyen tümörlerde mast hücrelerinin nekroz içerenlere oranla daha fazla olduğunu bulmuşlar. Bu bulgudan mast hücrelerinin neovaskülarizasyonla ilişkisine değinerek mast hücre sayısındaki artışın tümördeki vasküler yapıların artışı ile korelasyon gösterdiğini ve bunun da tümördeki nekroz ihtimalini azalttığı yorumunu yapmışlardır (188).

Biz çalışmamızda nekroz varlığı ile tümörü infiltre eden mast hücrelerinin ilişkisini değerlendirdik. Mast hücreleri ile nekroz arasında her iki yöntemle de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık. Bunun sebebi olgularımızda nekroz içermeyen tümörlerin içerenlere oranla daha fazla olması ve mast hücre sayımının nekroz içermeyen tümör alanlarından yapılması olabilir.

Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon önemli histolojik prognostik faktörlerdendir. Tümör hücrelerinde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir (32). DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sisteminde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon gösteren tümörler nükleer derece 4 tümörler olarak sınıflandırılır. Nükleer derecelendirme sisteminden ayrı olarak tümörde her iki diferansiyasyon da kötü prognozla ilişkili olduğu için raporlamalar da ayrıca belirtilmesi gereken morfolojik parametrelerdir (49). Literatürde renal

hücreli karsinomlarda nükleer derece ile mast hücre ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur ancak özellikle rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyonla mast hücre ilişkisini değerlendiren çalışma mevcut değildi.

Biz çalışmamızda tümörlerin tümünde sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon varlığı ile tümörü infiltre eden mast hücrelerin ilişkisini değerlendirdik. Ancak Qupath ve Konvansiyonel yöntemin her ikisinde de anlamlı ilişki bulmadık.

TNM evrelemesinde yer almayan ancak renal hücreli karsinomlarda değerlendirilen parametrelerden biri de renal kapsül invazyonudur. Evreyi değiştirmese de prognostik önemi araştırılmıştır ancak literatürde tartışmalı sonuçlar mevcuttur (189,190). Biz çalışmamızda tümör evresinden bağımsız olarak renal kapsül invazyonunu tümörü infiltre eden mast hücreleri ile karşılaştırdık ancak her iki yöntemle de anlamlı ilişki saptamadık. Literatür araştırmamızda bulgularımızı kıyaslayabileceğimiz bir çalışma bulamadık.

Literatürde renal hücreli karsinomlarda evreyi değiştiren morfolojik parametrelerden olan perirenal yağ dokusu, renal sinüs ve renal ven invazyonun bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (191–193). Biz çalışmamızda patolojik tümör evresinin mast hücreleri ile ilişkisini değerlendirdiğimiz gibi pT evresinden bağımsız olarak renal ven, perirenal yağ doku ve renal sinüs invazyonu varlığının da tümörü infiltre eden mast hücreler ile ilişkisini araştırdık. Değerlendirmenin yapıldığı her iki yöntemle de anlamlı ilişki saptamadık. Bu üç parametre de patolojik tümör evresinin değişkenleri olup patolojik tümör evresi ile mast hücre sayısının arasında çalışmamızda negatif korelasyonun izlenmiş olmasının yanı sıra istatistiksel anlamlı değildi ve bunun literatürle uyumluluğundan bahsettik. Bu bulgularımız da birbiri ve literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Renal hücreli karsinomlarda hasta yaşı ve cinsiyeti ile mast hücre sayısını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Güldür ve ark'nin çalışmasında renal hücreli karsinomlardan oluşan hasta grubunda mast hücre sayısı ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (13). Mohseni ve ark. da çalışmasında da benzer şekilde renal hücreli karsinomda mast hücre sayısı ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Ayrıca, mast hücre sayısı ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığını belirtmişlerdir (182).

Cherdantseva ve ark. renal kanserlerde mast hücrelerinin klinik, morfolojik ve prognoz ile ilişkisini araştırmış olup, hasta yaşı ve cinsiyeti ile mast hücre sayısı arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır (194). Biz de çalışmamızda hasta yaşı ve cinsiyeti ile tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin ilişkisini değerlendirdik. Her iki yöntemle de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Bulgularımız sınırlı literatür verileri ile uyumludur.

Literatürde renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden mast hücreleri ile hastaların genel sağkalım ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar metodolojik ve elde edilen sonuçlar yönünden birbiri ile farklılıklar içermektedir.

Fu ve ark. retrospektif çalışmalarında 662 non-metastatik (pT1-4,N0,M0) berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı almış hasta grubunda tümörü infiltrate eden mast hücreleri sayıları ile genel sağkalım ilişkisini araştırmışlardır. Tümörü infiltrate eden mast hücre sayısı yoğun olan hastaların anlamlı derecede daha uzun genel sağkalım gösterdiği sonucunu bulmuşlardır (9).

Zhu ve ark. renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden immün hücrelerin klinikopatolojik etkilerini araştırdıkları çalışmada tümörü infiltrate eden mast hücre sayısı ile hasta sağkalım süresi arasındaki analizlerinde pozitif korelasyon bulmuşlar ve mast hücre artışını iyi prognozla ilişkilendirmişlerdir (183). Yao ve ark. çalışmalarında metastatik renal hücreli karsinom tanısı almış 231 hasta grubunda tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin prognostik değerini araştırmıştır. Çalışmada mast hücre sayısı yüksek olan hastaların genel ve progresyonsuz sağkalımlarının mast hücre sayısı düşük olanlara kıyasla anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuşlardır (185). Nakanishi ve ark. çalışmalarında berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda mast hücre yoğunluğunun sağkalımla ilişkisini değerlendirmişler ve mast hücre yoğunluğu arttıkça hastaların genel sağkalımında anlamlı derecede azalma olduğunu saptamış olup, tümörü infiltrate eden mast hücre sayısındaki artış kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (184). Tuna ve ark. çalışmalarında renal hücreli karsinomlarda oluşan hasta grubunda tümörü infiltrate eden mast hücre yoğunluğu ile hasta sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (14). Bizim çalışmamızda da Tuna ve ark. çalışmasına benzer şekilde tümörü infiltrate eden mast

hücre sayısı ile her iki yöntem ile genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonucu çalışmamızda ex olan hasta sayısının yaşayan hasta sayısından oldukça düşük oluşu ve sağkalım analizlerinin heterojen tümör gruplarında yapılması ile ilişkilendirebiliriz.

Dijital patoloji mikroskopik lamaların yüksek çözünürlüklü dijital tarama görüntülerini elde etme, dijital görüntüleri analiz etme, doku örneklerinin objektif olarak taranması yöntemiyle biyobelirteçlerin ve tamamlayıcı tanısallara araçların kullanımına yönelik birçok fonksiyonu olan yenilikçi bir alandır (195). Dijital patoloji ve görüntü analizinin yeni olduğu düşüncesi yaygın bir kanı olsa da patolojide hücrelerin veya dokuların analiz edilmesi ve ölçülmesi için bilgisayar ve yazılım kullanımına ilişkin araştırmalar 1960'lı ve 70'li yıllara kadar uzanmaktadır (196). Teknolojinin gelişmesiyle beraber dijital patoloji alanında birçok yenilikçi kullanım alanları ve değişiklikler mevcuttur (197).

Dijital patoloji yöntemleri eğitim, patolojik tanı, bilimsel araştırmalar gibi birçok alanda kullanılmaktadır ve klinik tanı için birincil yöntem olarak kullanılması ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (198). Yapay zekâ destekli imaj analiz programlarının immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile boyanan preparatlardan tüm slayt tarayıcı ile elde edilen yüksek çözünürlüklü dijital görüntülerinden hücre sayımı, tanısall ve prognostik biyobelirteçlerin objektif tespiti için kullanımı yaygındır (136).

Literatürde mast hücrelerinin dijital analiz programları ile sayıldığı çalışmalar mevcuttur. Akiyama ve ark. çalışmalarında intersitisyel sistitte mast hücre infiltrasyonunun önemini dijital kantitatif sayım tekniği ile değerlendirmişlerdir. Çalışmada sayım tekniğini karşılaştırdıkları bir başka yöntem bulunmamakta olup, intersitisyel sistitte mast hücre sayımını dijital yöntemle yapan literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır (199). Drabent ve ark. mastositozun spesifik deri lezyonlarında mast hücrelerini saymak için dijital bir yazılımın güvenilirliğini ve kullanılabilirliğini değerlendirdikleri çalışmada dijital sayım yönteminin tekrarlanabilir, hızlı ve güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır (200). Kallionpää ve ark. kutanöz nörofibromlardaki mast hücrelerinin yoğunluk, alt tip ve nörofibromatiz tip 1 hastalarının klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisini değerlendirdikleri

Çalışmada, mast hücreleri dijital otomatik sayım yöntemiyle değerlendirilmiştir. Otomatik sayım prosedürünün, doku kesitlerindeki hem immün pozitif hem de negatif hücrelerin tümünü tüm örneklerde tutarlı bir şekilde belirlediği sonucuna ulaşmışlardır (201).

Literatürde renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin dijital olarak değerlendirildiği tek bir çalışma bulduk. Fu ve ark. berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin klinikopatolojik özellikler ve prognozla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında immünhistokimyasal mast hcretriptazla boyanan preperatlardan imaj analiz programı ile dijital görüntüler elde etmiş ve 1 mm² alanda mast hücrelerini otomotize sayım tekniği ve manuel olarak saymış ayrıca klinikopatolojik veriler hakkında bilgisi olmayan iki patolog tarafından konvansiyonel yöntem ile sayılmış. Hem konvansiyonel sayım tekniği hem de dijital sayım tekniği arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (9).

Biz de alışmamızda Fu ve ark. alışmasına benzer şekilde immünhistokimyasal mast hücretriptaz ile boyalı preperatlardan elde ettiğimiz dijital görüntülerden Qupath dijital patoloji yazılımını kullanarak 1 mm²'lik tümör alanındaki mast hücre sayısı ile Nikon-Eclipse Ni-U ışık mikroskopunda 1 mm²'ye karşılık gelen 5 büyük büyütme alanındaki konvansiyonel yöntem ile saydığımız mast hücre sayısını karşılaştırdık. Konvansiyonel yöntem ile Qupath değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon ve istatiksel olarak anlamlı ilişki bulduk ($p<0,001$, $r=0,890$).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 52 berrak hücreli RHK, 29 papiller RHK ve 17 kromofob RHK olmak üzere 98 olguda tümörü infiltre eden mast hücreleri mast hücre triptaz immünohistokimyasal boyama yöntemi ile değerlendirildi.

Tümörü infiltre eden mast hücre sayılarının yaş, cinsiyet, patolojik tümör evresi, klinik evre, tümör çapı, nükleer derece, nekroz, RKİ, PRYDİ, RSYDİ, uzak metastaz, lenfovasküler invazyon, sarkomatoid diferansiyasyon, rabdoid diferansiyasyon ve ortalama sağ kalım ile ilişkisi konvansiyonel yöntem ve Qupath açık kaynak dijital patoloji yazılımı kullanarak iki yöntemle araştırıldı.

RHK olgularının histolojik tipleri arasında mast hücre sayıları bakımından anlamlı farklılık tespit edildi. Tümörü infiltre eden mast hücreleri berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda papiller ve kromofob renal hücreli karsinomlardan, papiller renal hücreli karsinomlarda ise kromofob renal hücreli karsinomlardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatürde berrak hücreli RHK'da mast hücre sayısı berrak olmayan RHK tiplerinden daha fazla bulunduğu söylenmiş olmakla birlikte papiller ve kromofob RHK için değerlendirme yapılmamıştır. Bu yönüyle çalışmanın literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Mast hücre sayısının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisine baktığımızda; mast hücre sayısı ile patolojik tümör evresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ancak, mast hücre sayısının yüksek olduğu tümörlerde patolojik tümör evresinin nispeten daha düşük olduğu görülmüştür.

Berrak hücreli RHK ve papiller RHK'da nükleer derece ile mast hücre sayısı arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Mast hücre sayısı yüksek olgularda nükleer derecenin daha düşük olduğu bulundu.

Mast hücre sayısı ile diğer klinikopatolojik parametreler (yaş, cinsiyet, klinik evre, tümör çapı, RKİ, PRYDİ, RSYDİ, uzak metastaz, lenfovasküler invazyon, sarkomatoid diferansiyasyon, rabdoid diferansiyasyon, nekroz ve ortalama sağ kalım) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde RHK ve diğer organ malignitelerinde mast hücrelerinin tümörögenezdeki rolü ve prognostik parametrelerle ilişkisi birçok çalışmada

araştırılmış olup, RHK'lardaki çalışmalar nispeten daha az bulunmaktadır. Elde edilen bulgular birbiri ile çelişkili sonuçlar içermektedir.

Patogenez ve klinik davranış yönüyle birbirinden farklı olan bu üç histolojik alt tipteki RHK'da mast hücre sayıları arasındaki farklılığın tümör mikroçevresi ve tümör davranışı açısından rolünün olabileceği, bunun tümör prognozu, tedavisi ve immünterapi yöntemleri açısından daha ileri çalışmalar ile araştırılmasının gerekliliğini savunmaktayız.

Çalışmada mast hücre sayımını konvansiyonel yöntem ve Qupath dijital patoloji yöntemi olmak üzere iki şekilde değerlendirdik. Konvasiyonel yöntem ve Qupath değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,001$, $r = 0,890$). Literatürde RHK'da mast hücre sayımının dijital patoloji yöntemiyle değerlendirildiği tek bir çalışma mevcuttu. Bu çalışma mast hücrelerinin geleneksel hücre sayımı ile birlikte gelişmekte olan dijital patoloji tekniği ile de sayılması yönüyle literatüre katkıda bulunabilecek bir çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Mast hücre sayımının objektif bir şekilde yapılabilmesi ve standardizasyonu açısından dijital patoloji yöntemlerini kullanarak daha geniş olgu serileri ile araştırılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Renal Hücreli Karsinomlarda Tümörü İnfiltrate Eden Mast Hücrelerinin İmmünohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi

Çalışmamızda renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden mast hücre sayılarının hastalığın histolojik tipleri ve prognostik önemi olan çeşitli klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

52 berrak hücreli, 29 papiller ve 17 kromofob renal hücreli karsinomdan oluşan 98 olguya ait tümör doku bloklarına immünohistokimyasal yöntemle mast hücre triptaz uygulandı. Her olguda tümörü infiltrate eden mast hücreleri 1 mm²'ye karşılık gelen 5 büyük büyütme alanında konvansiyonel yöntem olan göz ile ve dijital görüntüleme analiz yöntemi olmak üzere iki şekilde sayıldı. Mast hücre sayılarının renal hücreli karsinomun histolojik tipleriyle ve çeşitli klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.

Tümörü infiltrate eden mast hücreleri berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda papiller ve kromofob renal hücreli karsinomlardan, papiller renal hücreli karsinomlarda ise kromofob renal hücreli karsinomlardan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Berrak hücreli RHK ve papiller RHK'da nükleer derece ile mast hücre sayısı arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Mast hücre sayısı yüksek olgularda nükleer derecenin daha düşük olduğu bulundu. Mast hücre sayısı ile diğer klinikopatolojik parametreler (yaş, cinsiyet, patolojik tümör evresi, klinik evre, tümör çapı, renal kapsül invazyonu, perirenal yağ doku invazyonu, renal sinüs yağ doku invazyonu, uzak metastaz, lenfovasküler invazyon, sarkomatoid diferansiyasyon, rabdoid diferansiyasyon, nekroz ve ortalama sağ kalım) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Mast hücre sayımını değerlendirdiğimiz konvansiyonel yöntem ve dijital patoloji yöntemi arasında güçlü pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Renal hücreli karsinomlarda mast hücre sayıları ile histolojik tipler arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Bulgularımız mast hücrelerinin renal hücreli karsinomlarda tümör mikroçevresi, tümörögenез ve tümör davranışı açısından rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Renal hücreli karsinomlarda tümörü infiltrate eden mast hücrelerinin rolünün anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamız ayrıca, mast hücre sayımı için konvansiyonel yöntem ile dijital patoloji yazılımı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ve bu sayım yöntemlerinin standardizasyonu için dijital patoloji tekniklerinin kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom, Dijital Patoloji, Kromofob Renal Hücreli Karsinom, Mast Hücre Triptaz, Papiller Renal Hücreli Karsinom, Renal Hücreli Karsinom

ABSTRACT

Immunohistochemical Evaluation of Tumour Infiltrating Mast cells in Renal Cell Carcinomas

The aim of our study was to evaluate the relationship between the number of mast cells infiltrating the tumour and histological types of the disease and various clinicopathological parameters of prognostic importance in renal cell carcinomas.

Tumour tissue blocks of 98 patients with 52 clear cell, 29 papillary and 17 chromophobe renal cell carcinomas were immunohistochemically treated with mast cell tryptase. In each case, the mast cells infiltrating the tumor were counted in 5 large magnification fields corresponding to 1 mm² in two ways: the conventional method by eyeball and the digital imaging analysis method. The relationship between mast cell counts and histological types of renal cell carcinoma and various clinicopathological parameters were evaluated.

Tumour infiltrating mast cells were significantly higher in clear cell renal cell carcinomas than in papillary and chromophobe renal cell carcinomas, and in papillary renal cell carcinomas than in chromophobe renal cell carcinomas.

A significant difference was found between nuclear grade and mast cell count in clear cell RCC and papillary RCC. Nuclear grade was found to be lower in cases with higher mast cell counts. There was no statistically significant difference between mast cell count and other clinicopathological parameters (age, gender, pathological tumour stage, clinical stage, tumour diameter, renal capsule invasion, perirenal fat tissue invasion, renal sinus fat tissue invasion, distant metastasis, lymphovascular invasion, sarcomatoid differentiation, rhabdoid differentiation, necrosis and mean survival). There was a strong positive correlation and statistically significant relationship between the conventional method and the digital pathology method in which we evaluated mast cell count.

Our study also shows that there is a strong correlation between the conventional method for mast cell counting and digital pathology software and that digital pathology techniques can be used for standardization of these counting methods.

Keywords: Chromophobe Renal Cell Carcinoma, Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Digital Pathology, Mast Cell Tryptase, Papillary Renal Cell Carcinoma, Renal Cell Carcinoma

KAYNAKLAR

1. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79–87.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
3. Sung W-W, Wang S-C, Hsieh T-Y, Ho C-J, Huang C-Y, Kao Y-L, et al. Favorable mortality-to-incidence ratios of kidney Cancer are associated with advanced health care systems. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4698-6>
4. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 9;3:17009.
5. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Jun;7(6):618–30.
6. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2007 Mar;57(2):112–25.
7. Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 10;24(35):5576–83.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
9. Fu H, Zhu Y, Wang Y, Liu Z, Zhang J, Wang Z, et al. Tumor infiltrating mast cells (TIMs) confers a marked survival advantage in nonmetastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017 May;24(5):1435–42.
10. Dimitriadou V, Koutsilieris M. Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? *Anticancer Res.* 1997;17(3A):1541–9.
11. da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function. *J Histochem Cytochem.* 2014 Oct;62(10):698–738.
12. Komi DEA, Redegeld FA. Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Jun;58(3):313–25.
13. Guldur ME, Kocarlan S, Ozardali HI, Ciftci H, Dincoglu D, Gumus K. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J Pak Med Assoc.* 2014 Mar;64(3):300–3.
14. Tuna B, Yorukoglu K, Unlu M, Mungan MU, Kirkali Z. Reply to Dr Özdemir's letter to the editor re: Burcin tuna, Kutsal yorukoglu, mehtat Unlu, M. ugur mungan and Ziya kirkali, association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur urol.* 2006;50:530–34. *Eur Urol.* 2006 Sep;50(3):621–2.
15. Beer TW, Ng LB, Murray K. Mast cells have prognostic value in Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(1):27–30.
16. Giușcă SE, Căruntu ID, Cîmpean AM, Avadanei RE, Balica AR, Jitariu AA, et al. Tryptase-positive and CD117 positive mast cells correlate with survival in patients with liver metastasis. *Anticancer Res.* 2015 Oct;35(10):5325–31.
17. Ju M-J, Qiu S-J, Gao Q, Fan J, Cai M-Y, Li Y-W, et al. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2009 Jul;100(7):1267–74.

18. Nonomura N, Takayama H, Nishimura K, Oka D, Nakai Y, Shiba M, et al. Decreased number of mast cells infiltrating into needle biopsy specimens leads to a better prognosis of prostate cancer. *Br J Cancer*. 2007 Oct 8;97(7):952–6.
19. Ogino S, Shima K, Baba Y, Nosho K, Irahara N, Kure S, et al. Colorectal cancer expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG, PPARGgamma) is associated with good prognosis. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1242–50.
20. Strouch MJ, Cheon EC, Salabat MR, Krantz SB, Gounaris E, Melstrom LG, et al. Crosstalk between mast cells and pancreatic cancer cells contributes to pancreatic tumor progression. *Clin Cancer Res*. 2010 Apr 15;16(8):2257–65.
21. Welsh TJ, Green RH, Richardson D, Waller DA, O’Byrne KJ, Bradding P. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 10;23(35):8959–67.
22. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Leppä S. Prognostic influence of tumor-infiltrating mast cells in patients with follicular lymphoma treated with rituximab and CHOP. *Blood*. 2008 May 1;111(9):4664–7.
23. Carlo MI, Hakimi AA, Stewart GD, Bratslavsky G, Brugarolas J, Chen Y-B, et al. Familial kidney cancer: Implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):754–64.
24. Sontakke Y. *Textbook of Human Histology: With Color Atlas 3D Illustrations and Flowcharts*. CBS Publishers & Distributors; 2019. 356 s.
25. Gunasegaran JP. *Textbook of Histology and Practical guide*. Elsevier Health Sciences. 2010;454.
26. Gartner LP, Hiatt JL. Urinary System. In: *Color Textbook of Histology*. Elsevier; 2007. p. 437–62.
27. Mills SE. *Histology for Pathologists*. Wolters Kluwer Health; 2012. 1328 p.
28. Sadler TW, Langman J. *Langman’s Medical Embryology*. Lippincott William & Wilkins. 2010;385.
29. Shahrier Amin MD, Bonsib SM. Nonneoplastic diseases of the kidney. In: Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG, editors. *Urologic Surgical Pathology*. Elsevier; 2020. p. 1-82.e12.
30. Böckers F, Waschke TM. *Sobotta Anatomy Textbook: English Edition with Latin Nomenclature*. Elsevier Health Sciences. 2018;843.
31. Paulsen F, Böckers TM, Waschke J. 843 s. 2. *Gray’s Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Health Sciences; 2015.
32. BlueBooksOnline [Internet]. [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
33. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
34. Bai X, Yi M, Dong B, Zheng X, Wu K. The global, regional, and national burden of kidney cancer and attributable risk factor analysis from 1990 to 2017. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Dec;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40164-020-00181-3>
35. Howlander N, Noone AM, Krapcho M. SEER cancer statistics review 1975-2016. *Natl. Cancer Institute*. 2019.
36. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011 Jun;19(6):617–23.

37. Aurilio G, Piva F, Santoni M, Cimadamore A, Sargentoni G, Lopez-Beltran A, et al. The role of obesity in renal cell carcinoma patients: Clinical-pathological implications. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 13;20(22):5683.
38. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013 Nov;190(5):1657–61.
39. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a matter of fat: The crosstalk between adipose tissue and tumors. *Trends Cancer*. 2018 May;4(5):374–84.
40. Cho E, Adami H-O, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Aug;25(4):651–65.
41. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):438–46.
42. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: A pathologic analysis. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):2201–9.
43. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):95–102.
44. MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology: Urologic Surgical Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2019. 1040 p.
45. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*. 2018 Dec;36(12):1943–52.
46. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644–61.
47. Renal cell carcinoma [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
48. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):68–75.
49. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1490–504.
50. Bedke J, Heide J, Ribback S, Rausch S, de Martino M, Scharpf M, et al. Microvascular and lymphovascular tumour invasion are associated with poor prognosis and metastatic spread in renal cell carcinoma: a validation study in clinical practice. *BJU Int*. 2018 Jan;121(1):84–92.
51. Collins J, Epstein JI. Prognostic significance of extensive necrosis in renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2017 Aug;66:108–14.
52. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):511–20.
53. Klatte T, Said JW, de Martino M, Larochelle J, Shuch B, Rao JY, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1558–64; discussion 1563–4.
54. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):4–17.
55. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 1995 May;103(5):624–35.

56. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am.* 1993 May;20(2):247–62.
57. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–9.
58. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1248–54.
59. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2002 Dec;26(12):1542–52.
60. Ess KC. Tuberous sclerosis complex: a brave new world? *Curr Opin Neurol.* 2010 Apr;23(2):189–93.
61. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, Metwalli AR, Bratslavsky G, Middleton L, et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: An aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2063–71.
62. Feng X, Zhang L, Tu W, Cang S. Frequency, incidence and survival outcomes of clear cell renal cell carcinoma in the United States from 1973 to 2014. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(31):e16684.
63. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Oct 11;91(21):9700–4.
64. Zatyka M, da Silva NF, Clifford SC, Morris MR, Wiesener MS, Eckardt K-U, et al. Identification of cyclin D1 and other novel targets for the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by expression array analysis and investigation of cyclin D1 genotype as a modifier in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res.* 2002 Jul 1;62(13):3803–11.
65. Velickovic M, Delahunt B, Störkel S, Grebner SK. VHL and FHIT locus loss of heterozygosity is common in all renal cancer morphotypes but differs in pattern and prognostic significance. *Cancer Res.* 2001 Jun 15;61(12):4815–9.
66. Sükösd F, Kuroda N, Beothe T, Kaur AP, Kovacs G. Deletion of chromosome 3p14.2-p25 involving the VHL and FHIT genes in conventional renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(2):455–7.
67. Bonsib SM. Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2007 Jan;20(1):44–53.
68. Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):474–7.
69. Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1594–600.
70. Weiss L, Harlos JP, Torhorst J, Gunthard B, Hartveit F, Svendsen E, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: An analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988 Dec;114(6):605–12.
71. Grignon DJ, Srigley JR. *Urological pathology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
72. Tafreshi NK, Lloyd MC, Bui MM, Gillies RJ, Morse DL. Carbonic anhydrase IX as an imaging and therapeutic target for tumors and metastases. In: *Subcellular Biochemistry.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 221–54. (Sub-cellular biochemistry; vol. 75).
73. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jan 1;135(1):92–109.

74. Langner C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Expression of MUC1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. *Mod Pathol.* 2004 Feb;17(2):180–8.
75. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, Venturina MD-P, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2002 Mar;26(3):281–91.
76. Zbar B, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994 Mar;151(3):561–6.
77. Fischer J, Palmedo G, von Knobloch R, Bugert P, Prayer-Galett T, Pagano F, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene.* 1998 Aug 13;17(6):733–9.
78. Kovac M, Navas C, Horswell S, Salm M, Bardella C, Rowan A, et al. Recurrent chromosomal gains and heterogeneous driver mutations characterise papillary renal cancer evolution. *Nat Commun.* 2015 Mar 19;6(1):6336.
79. Pitra T, Pivovarcikova K, Alaghebandan R, Hes O. Chromosomal numerical aberration pattern in papillary renal cell carcinoma: Review article. *Ann Diagn Pathol.* 2019 Jun;40:189–99.
80. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol.* 1999 Aug;155(2):517–26.
81. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016 Jan 14;374(2):135–45.
82. Furge KA, Chen J, Koeman J, Swiatek P, Dykema K, Lucin K, et al. Detection of DNA copy number changes and oncogenic signaling abnormalities from gene expression data reveals MYC activation in high-grade papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2007 Apr 1;67(7):3171–6.
83. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1976 Dec;38(6):2469–80.
84. Argani P, Netto GJ, Parwani AV. Papillary renal cell carcinoma with low-grade spindle cell foci: a mimic of mucinous tubular and spindle cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2008 Sep;32(9):1353–9.
85. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997 Jun;10(6):537–44.
86. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18(2):161–9.
87. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2014 Sep 8;26(3):319–30.
88. Kovacs A, Storkel S, Thoenes W, Kovacs G. Mitochondrial and chromosomal DNA alterations in human chromophobe renal cell carcinomas. *J Pathol.* 1992 Jul;167(3):273–7.
89. Skala SL, Wang X, Zhang Y, Mannan R, Wang L, Narayanan SP, et al. Next-generation RNA sequencing-based biomarker characterization of chromophobe renal cell carcinoma and related oncocytic neoplasms. *Eur Urol.* 2020 Jul;78(1):63–74.
90. Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2018 Jun 19;23(12):3698.
91. Liu Q, Cornejo KM, Cheng L, Hutchinson L, Wang M, Zhang S, et al. Next-generation sequencing to detect deletion of RB1 and ERBB4 genes in chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2018 Apr;188(4):846–52.

92. Ohashi R, Schraml P, Batavia A, Angori S, Simmler P, Rupp N, et al. Allele loss and reduced expression of CYCLOPS genes is a characteristic feature of chromophobe renal cell carcinoma. *Transl Oncol.* 2019 Sep;12(9):1131–7.
93. Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: Comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology.* 2005 Apr;65(4):681–6.
94. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: Clinicopathological features of 50 cases. *J Urol.* 1995 Sep;154(3):964–7.
95. Michal M, Hes O, Svec A, Ludvíková M. Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: A unique variant of renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 1998 Jun;2(3):149–53.
96. Roquero L, Kryvenko ON, Gupta NS, Lee MW. Characterization of fibromuscular pseudocapsule in renal cell carcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2015 Aug;23(5):359–63.
97. Iakymenko OA, Delma KS, Jorda M, Kryvenko ON. Cathepsin K (clone EPR19992) demonstrates uniformly positive immunoreactivity in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and distal tubules. *Int J Surg Pathol.* 2021 Sep;29(6):600–5.
98. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: An optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Aug 1;131(8):1290–7.
99. Gupta R, Balzer B, Picken M, Osunkoya AO, Shet T, Alsabeh R, et al. Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2009 Feb;33(2):241–7.
100. Sapkota A. Mast cells- definition, structure, immunity, types, functions [Internet]. *Microbe Notes.* Sagar Aryal; 2022 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://microbenotes.com/mast-cells/>
101. Fong M, Crane JS. *Histology, Mast Cells.* StatPearls Publishing; 2023.
102. Rao KN, Brown MA. Mast cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Nov;1143(1):83–104.
103. Vermaelen KY, Carro-Muino I, Lambrecht BN, Pauwels RA. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J Exp Med.* 2001 Jan 1;193(1):51–60.
104. Stelekati E, Bahri R, D’Orlando O, Orinska Z, Mittrücker H-W, Langenhaun R, et al. Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8⁺ T cell effector functions. *Immunity.* 2009 Oct 16;31(4):665–76.
105. Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: Importance of mast cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 3;102(18):6467–72.
106. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol.* 2007 Oct;8(10):1095–104.
107. Abe M, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y. Effect of mast cell-derived mediators and mast cell-related neutral proteases on human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jul;106(1):S78–84.
108. Kauhanen P, Kovanen PT, Reunala T, Lassila R. Effects of skin mast cells on bleeding time and coagulation activation at the site of platelet plug formation. *Thromb Haemost.* 1998 Apr;79(4):843–7.
109. Huang C, Wong GW, Ghildyal N, Gurish MF, Sali A, Matsumoto R, et al. The tryptase, mouse mast cell protease 7, exhibits anticoagulant activity in vivo and in vitro due to its ability to degrade fibrinogen in the presence of the diverse array of protease inhibitors in plasma. *J Biol Chem.* 1997 Dec 12;272(50):31885–93.

110. Levi-Schaffer F, Kupietzky A. Mast cells enhance migration and proliferation of fibroblasts into an in vitro wound. *Exp Cell Res*. 1990 May;188(1):42–9.
111. Meininger CJ, Zetter BR. Mast cells and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 1992 Apr [cited 2023 Oct 20];3(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1378312/>
112. Maurer M, Paus R, Czarnetzki BM. Mast cells as modulators of hair follicle cycling. *Exp Dermatol*. 1995 Aug;4(4):266–71.
113. Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Aug;36(1):32–6.
114. Bulfone-Paus S, Paus R. Osteopontin as a new player in mast cell biology. *Eur J Immunol*. 2008 Feb;38(2):338–41.
115. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, Ribatti D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol*. 2004 Jan;19(1):259–70.
116. Juczevska M, Chyczewski L. Angiogenesis in cancer. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* (1995) [Internet]. 1997 [cited 2023 Oct 20];42 Suppl 1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9337527/>
117. Tchougounova E, Lundquist A, Fajardo I, Winberg J-O, Åbrink M, Pejler G. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2. *J Biol Chem*. 2005 Mar 11;280(10):9291–6.
118. Stack MS, Johnson DA. Human mast cell tryptase activates single-chain urinary-type plasminogen activator (pro-urokinase). *J Biol Chem*. 1994 Apr 1;269(13):9416–9.
119. Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett*. 2015 Nov 1;368(1):7–13.
120. Tamma R, Guidolin D, Annese T, Tortorella C, Ruggieri S, Rega S, et al. Spatial distribution of mast cells and macrophages around tumor glands in human breast ductal carcinoma. *Exp Cell Res*. 2017 Oct 1;359(1):179–84.
121. Yu Y, Blokhuis B, Derks Y, Kumari S, Garssen J, Redegeld F. Human mast cells promote colon cancer growth via bidirectional crosstalk: studies in 2D and 3D coculture models. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018 Nov 2 [cited 2023 Oct 20];7(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377568/>
122. Huang B, Lei Z, Zhang G-M, Li D, Song C, Li B, et al. SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1269–79.
123. Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol*. 2006 Jan;19(1):149–59.
124. Ribatti D, Ranieri G. Tryptase, a novel angiogenic factor stored in mast cell granules. *Exp Cell Res*. 2015 Mar 15;332(2):157–62.
125. Conti P, Castellani ML, Kempuraj D, Salini V, Vecchiet J, Tetè S, et al. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci*. 2007 Sep 21;37(4):315–22.
126. Nakajima M, Nagahashi M, Rashid OM, Takabe K, Wakai T. The role of sphingosine-1-phosphate in the tumor microenvironment and its clinical implications. *Tumour Biol*. 2017 Apr;39(4):101042831769913.
127. Sawatsubashi M, Yamada T, Fukushima N, Mizokami H, Tokunaga O, Shin T. Association of vascular endothelial growth factor and mast cells with angiogenesis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*. 2000 Mar 10;436(3):243–8.
128. Guo X, Zhai L, Xue R, Shi J, Zeng Q, Gao C. Mast cell tryptase contributes to pancreatic cancer growth through promoting angiogenesis via activation of angiopoietin-1. *Int J Mol Sci*. 2016 May 27;17(6):834.

129. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2017 Aug;17(8):457–74.
130. Baram D, Vaday GG, Salamon P, Drucker I, HersHKoviz R, Mekori YA. Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: Juxtacrine regulation by TNF- α . *J Immunol*. 2001 Oct 1;167(7):4008–16.
131. Mangia A, Malfettone A, Rossi R, Paradiso A, Ranieri G, Simone G, et al. Tissue remodelling in breast cancer: human mast cell tryptase as an initiator of myofibroblast differentiation. *Histopathology*. 2011 Jun;58(7):1096–106.
132. Jiang Y, Wu Y, Hardie WJ, Zhou X. Mast cell chymase affects the proliferation and metastasis of lung carcinoma cells in vitro. *Oncol Lett*. 2017 Sep;14(3):3193–8.
133. Ribatti D, Crivellato E. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2012 Jan 1;1822(1):2–8.
134. Dyduch G, Kaczmarczyk K, Okoń K. Mast cells and cancer: enemies or allies? *Pol J Pathol*. 2012 Mar;63(1):1–7.
135. Maltby S, Khazaie K, McNagny KM. Mast cells in tumor growth: Angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2009 Aug;1796(1):19–26.
136. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 4;7(1):1–7.
137. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):74–84.
138. Gansler T, Fedewa S, Amin MB, Lin CC, Jemal A. Trends in reporting histological subtyping of renal cell carcinoma: association with cancer center type. *Hum Pathol*. 2018 Apr;74:99–108.
139. Guo S, Yao K, He X, Wu S, Ye Y, Chen J, et al. Prognostic significance of laterality in renal cell carcinoma: A population-based study from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *Cancer Med*. 2019 Sep;8(12):5629–37.
140. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol* [Internet]. 2022 Jun 20;39(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35819037>
141. Abu-Ghanem Y, Fernández-Pello S, Bex A, Ljungberg B, Albiges L, Dabestani S, et al. Limitations of available studies prevent reliable comparison between tumour ablation and partial nephrectomy for patients with localised renal masses: A systematic review from the European Association of Urology renal cell cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*. 2020 Aug;3(4):433–52.
142. Dutcher JP. Update on the biology and management of renal cell carcinoma. *J Investig Med*. 2019 Jan;67(1):1–10.
143. Rizzo M, Calìo A, Brunelli M, Pezzicoli G, Ganini C, Martignoni G, et al. Clinico-pathological implications of the 2022 WHO Renal Cell Carcinoma classification. *Cancer Treat Rev*. 2023 May;116(102558):102558.
144. Chrabańska M, Kiczmer P, Drozdowska B. Correlation among different pathologic features of renal cell carcinoma: a retrospective analysis of 249 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020 Jul 1;13(7):1720–6.
145. Kim SH, Park B, Hwang EC, Hong S-H, Jeong CW, Kwak C, et al. Retrospective multicenter long-term follow-up analysis of prognostic risk factors for recurrence-free, metastasis-free, cancer-specific, and overall survival after curative nephrectomy in non-metastatic renal cell carcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Sep 4 [cited 2024 Apr 23];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738012/>

146. Ali R, Muhealdeem D, Fakhralddin S, Bapir R, Tahir S, Rashid R, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: A single-center study. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2023 Jul 14 [cited 2024 Apr 23];19(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10442722/>
147. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655–64.
148. Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, Németh I, Varga Z, Bajory Z, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma subtypes diagnosed according to the 2016 WHO renal tumor classification: A study involving 928 patients. *Pathol Oncol Res*. 2017 Jul;23(3):689–98.
149. Leibovitch I, Lev R, Mor Y, Golomb J, Dotan ZA, Ramon J. Extensive necrosis in renal cell carcinoma specimens: potential clinical and prognostic implications. *Isr Med Assoc J*. 2001 Aug;3(8):563–5.
150. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Coughlin G, Dungalison N, et al. Assessment of tumour-associated necrosis provides prognostic information additional to World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading for clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2019 Jan;74(2):284–90.
151. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 15;103(12):2517–25.
152. Zhang L, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng Y, et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4773-z>
153. Kuroda N, Karashima T, Inoue K, Kasajima A, Ohe C, Kawakami F, et al. Review of renal cell carcinoma with rhabdoid features with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol*. 2015 Mar;1(1):3–8.
154. Rakic I, Rakic N, Stephens A, Corsi N, Davis M, Tinsley S, et al. Assessing the impact of lymphovascular invasion on overall survival in surgically treated renal cell carcinoma patients: A nationwide cohort analysis. *Urol Oncol*. 2023 Oct;41(10):435.e1-435.e9.
155. Lai Y, Tang F, Huang Y, He C, Chen C, Zhao J, et al. The tumour microenvironment and metabolism in renal cell carcinoma targeted or immune therapy. *J Cell Physiol*. 2021 Mar;236(3):1616–27.
156. Capitanio U, Jeldres C, Patard J-J, Perrotte P, Zini L, De La Taille A, et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009 Jan;103(1):33–7.
157. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1212–20.
158. Sun J-X, Liu C-Q, Zhang Z-B, Xia Q-D, Xu J-Z, An Y, et al. A novel predictive model of pathological lymph node metastasis constructed with preoperative independent predictors in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Med*. 2023 Jan 5;12(2):441.
159. Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR, Matin SF, Wood CG, Karam JA, et al. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. *BJU Int*. 2016 May;117(5):761–5.
160. Schütz V, Lin H, Kaczorowski A, Zschäbitz S, Jäger D, Stenzinger A, et al. Long-term survival of patients with stage T1N0M1 renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 6;15(24):5715.
161. Bowrey PF, King J, Magarey C, Schwartz P, Marr P, Bolton E, et al. Histamine, mast cells and tumour cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? *Br J Cancer*. 2000 Jan;82(1):167–70.
162. Khazaie K, Blatner NR, Khan MW, Gounari F, Gounaris E, Dennis K, et al. The significant role of mast cells in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2011 Mar;30(1):45–60.

163. Chen Y, Griffiths CEM, Bulfone-Paus S. Exploring mast cell–CD8 T cell interactions in inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 13;24(2):1564.
164. Ribatti D, Nico B, Finato N, Crivellato E. Tryptase-positive mast cells and CD8-positive T cells in human endometrial cancer. *Pathol Int.* 2011 Jul;61(7):442–4.
165. Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: Role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001 Jan;28(1–2):1–8.
166. Ribatti D, Vacca A, Nico B, Crivellato E, Roncali L, Dammacco F. The role of mast cells in tumour angiogenesis. *Br J Haematol.* 2001 Dec;115(3):514–21.
167. Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, Ferrel F, Nico B, Orru S, et al. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest.* 2003 May;33(5):420–5.
168. Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. *Pediatrics.* 1982 Jul;70(1):48–51.
169. Ribatti D, Nico B, Vacca A, Marzullo A, Calvi N, Roncali L, et al. Do mast cells help to induce angiogenesis in B-cell non-Hodgkin's lymphomas? *Br J Cancer.* 1998 Jun;77(11):1900–6.
170. Ribatti D, Vacca A, Nico B, Quondamatteo F, Ria R, Minischetti M, et al. Bone marrow angiogenesis and mast cell density increase simultaneously with progression of human multiple myeloma. *Br J Cancer.* 1999 Feb 14;79(3–4):451–5.
171. Lachter J, Stein M, Lichtig C, Eidelman S, Munichor M. Mast cells in colorectal neoplasias and premalignant disorders. *Dis Colon Rectum.* 1995 Mar;38(3):290–3.
172. Benítez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The role of mast cell tryptase in neoangiogenesis of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem.* 2001 Aug;49(8):1061–2.
173. Ullah E, Nagi A, Lail R. Angiogenesis and mast cell density in invasive pulmonary adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(4):537.
174. T[acute]th T. Cutaneous malignant melanoma: Correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol.* 2000 Aug;31(8):955–60.
175. Strouch MJ, Cheon EC, Salabat MR, Krantz SB, Gounaris E, Melstrom LG, et al. Crosstalk between mast cells and pancreatic cancer cells contributes to pancreatic tumor progression. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 15;16(8):2257–65.
176. Wu X, Zou Y, He X, Yuan R, Chen Y, Lan N, et al. Tumor-infiltrating mast cells in colorectal cancer as a poor prognostic factor. *Int J Surg Pathol.* 2013 Apr;21(2):111–20.
177. Molin D, Edström A, Glimelius I, Glimelius B, Nilsson G, Sundström C, et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002 Oct;119(1):122–4.
178. Guidolin D, Marinaccio C, Tortorella C, Annese T, Ruggieri S, Finato N, et al. Non-random spatial relationships between mast cells and microvessels in human endometrial carcinoma. *Clin Exp Med.* 2017 Feb;17(1):71–7.
179. Ali G, Boldrini L, Lucchi M, Mussi A, Corsi V, Fontanini G. Tryptase mast cells in malignant pleural mesothelioma as an independent favorable prognostic factor. *J Thorac Oncol.* 2009 Mar;4(3):348–54.
180. Welsh TJ, Green RH, Richardson D, Waller DA, O'Byrne KJ, Bradding P. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 10;23(35):8959–67.
181. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MCU, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jan;107(2):249–57.

182. Mohseni MG, Mohammadi A, Heshmat AS, Kosari F, Meysamie AP. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2010 Mar;42(1):109–12.
183. Zhu G, Pei L, Yin H, Lin F, Li X, Zhu X, et al. Profiles of tumor-infiltrating immune cells in renal cell carcinoma and their clinical implications. *Oncol Lett*. 2019 Sep 20;18(5):5235.
184. Nakanishi H, Miyata Y, Mochizuki Y, Yasuda T, Nakamura Y, Araki K, et al. Pathological significance and prognostic roles of densities of CD57+ cells, CD68+ cells, and mast cells, and their ratios in clear cell renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2018 Sep;79:102–8.
185. Yao J, Xi W, Chen X, Xiong Y, Zhu Y, Wang H, et al. Mast cell density in metastatic renal cell carcinoma: Association with prognosis and tumour-infiltrating lymphocytes. *Scand J Immunol*. 2021 Apr;93(4):e13006.
186. Khor L-Y, Dhakal HP, Jia X, Reynolds JP, McKenney JK, Rini BI, et al. Tumor necrosis adds prognostically significant information to grade in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016 Sep;40(9):1224–31.
187. Kantarcioğlu Coşkun S. Renal Hücreli Karsinomlarda Patolojik Prognostik Parametrelerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022 Sep 20;12(3):529–33.
188. Kaya Ş, Uçmak F, Bozdağ Z, Firat U. The relationship of mast cell density in pulmonary, gastric and ovarian malignant epithelial tumors with tumor necrosis and vascularization. *Pol J Pathol*. 2020;71(3):221–8.
189. Ha U-S, Lee KW, Jung J-H, Byun S-S, Kwak C, Chung J, et al. Renal capsular invasion is a prognostic biomarker in localized clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2018 Jan 9;8(1):1–8.
190. Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Zhang F, et al. Prognostic role of urinary collecting system invasion in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Feb 18;6(1):1–7.
191. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Meisner M, Swanson DA, Wood CG. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1878–82.
192. Leopold Z, Srivastava A, Singer EA. Predictors of recurrence for T3a RCC: A recurring conundrum. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 21;10(11):983.
193. Chen K, Lee BL, Huang HH, Tan BY, Lee LS, Ng LG, et al. Tumor size and Fuhrman grade further enhance the prognostic impact of perinephric fat invasion and renal vein extension in T3a staging of renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2017 Jan;24(1):51–8.
194. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Avdalyan AM, Klimachev VV, Kazartsev AV, Kryuchkova NG, et al. Mast cells in renal cancer: Clinical morphological correlations and prognosis. *Bull Exp Biol Med*. 2017 Oct;163(6):801–4.
195. Pantanowitz L, Valenstein PN, Evans AJ, Kaplan KJ, Pfeifer JD, Wilbur DC, et al. Review of the current state of whole slide imaging in pathology. *J Pathol Inform*. 2011 Jan;2(1):36.
196. Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y, Hutchinson R, Kieran D, McArt DG, et al. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research. *Methods*. 2014 Nov;70(1):59–73.
197. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e253–61.
198. Shafi S, Parwani AV. Artificial intelligence in diagnostic pathology. *Diagn Pathol [Internet]*. 2023 Oct 3 [cited 2024 Apr 23];18(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10546747/>
199. Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, et al. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*. 2018 Feb;37(2):650–7.

200. Drabent P, Mitri R, Le Naour G, Hermine O, Rossignol J, Molina TJ, et al. A new digital method for counting mast cells in cutaneous specific lesions of mastocytosis: A series of adult cases of mastocytosis with clinical–pathological correlations. *Am J Dermatopathol*. 2021 Jan;43(1):35–41.
201. Kallionpää RA, Ahramo K, Martikkala E, Fazeli E, Haapaniemi P, Rokka A, et al. Mast cells in human cutaneous neurofibromas: Density, subtypes, and association with clinical features in neurofibromatosis 1. *Dermatology*. 2022 Jul 8;238(2):329–39.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04-~~48455~~
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Dr.Öğr. Üyesi Onur ERTUNÇ
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Renal Hücreli Karsinomlarda Tümörü İnfiltrate Eden Mast Hücrelerin İmmünohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi " isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 23.05.2023 tarih ve 118 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Eki :Etik Kurul Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Renal Hücreli Karsinomlarda Tümörü İnfiltr Eten Mast Hücrelerin İmmünohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi (23.05.2023 tarih ve 9 /118 sayılı karar)							
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)							
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA							
	TELEFON								
	FAKS								
	FAKS								
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Onur ERTUNÇ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı							
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI								
	DESTEKLEYİCİ								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ								
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ1	FAZ2	FAZ3	FAZ4				
		Gözlensel ilaç çalışması				☐			
		Tıbbi cihaz klinik araştırması				☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları					☐				
İlaç dışı klinik araştırma					☐				
		Diğer ise belirtiniz : Retrospektif Araştırma							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası								
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe İngilizce Diğer					
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe İngilizce Diğer					
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe İngilizce Diğer					
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe İngilizce Diğer					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA	☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Bütçe Taahhütnamesi						
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐							
	İLAN	☐							
	YILLIK BİLDİRİM	☐							
	SONUÇ RAPORU	☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐							
	DİĞER	☒	Ana Bilim Dalı Kurul Kararı						

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı